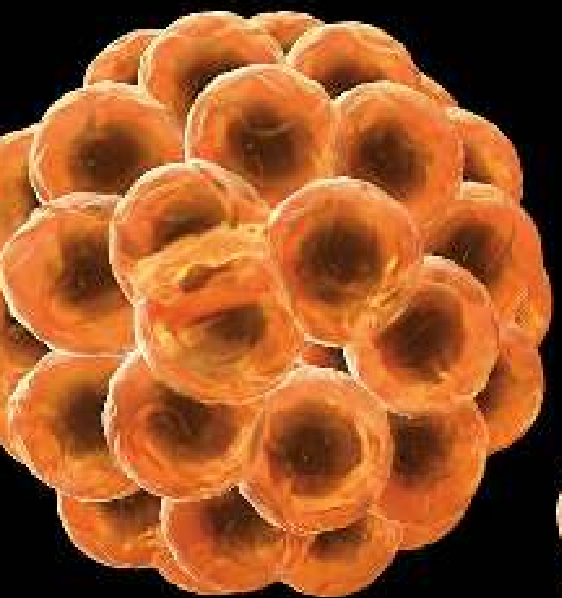


ویراست ۲۷ ۲۰۱۶ 27th Edition

جهاندیده
و
جهاندیده

Jahandideh
&
Jahandideh

میکروب شناسی
پزشکی جاوتز
جهاندیده و جهاندیده

جاوتز، ملنیک، آدلبرگ

# میکروب شناسی پزشکی

انتشارات سنا

حسن جهاندیده، حسین جهاندیده

## جاوتز ۲۰۱۶

ویراست ۲۷
27th Edition

Karen C. Carroll
Janet S. Butel
Stephen A. Morse
Timothy A. Mietzner

Jawetz, Melnick & Adelberg's

# MEDICAL MICROBIOLOGY

Hassan Jahandideh
Hossein Jahandideh

کتاب دانلود

## Jawetz 2016

جاوتز، ملنیک، آدلبرگ

# میکروب شناسی پزشکی

جهاندیده و جهاندیده

عنوان و نام پدیدآور: میکروب شناسی پزشکی (جاوتز، ملنیک، آدلبرگ)

مشخصات نشر: اصفهان: انتشارات سنا، 1394

مشخصات ظاهری: 1000 ص 22 × 29 س م.

شابک: 840000 ریال: 978-600-8061-00-7

وضعیت فهرست نویسی: فیپا

یادداشت: عنوان اصلی:

Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology 27 E, 2016

یادداشت: در ویراست های قبلی ارنست جاوتز به عنوان مولف بوده است.

شناسه افزوده: بروکس، جورج فردریک، 1925 – م

شناسه افزوده: Brooks, George Frederick

شناسه افزوده: جهاندیده، حسن، 1361 – مترجم

شناسه افزوده: جهاندیده، حسین، 1361 – مترجم

شماره کتابشناسی ملی: 3783617

نام کتاب:

**میکروب شناسی پزشکی (جاوتز- ملنیک - آدلبرگ)**

مترجمان:

**حسن جهاندیده - حسین جهاندیده**

مدیر تولید:

**سیدمحمدرضا سمسارزاده**

طراح جلد:

**دانیال نصراصفهانی**

تولید:

**مجتمع چاپ و صحافی سنا**

نوبت چاپ:

**اول**

سال چاپ:

**1394**

تیراژ:

**1000 جلد**

قیمت:

**84000 تومان**

شماره استاندارد بین المللی کتاب:

**978-600-8061-00-7**

**«کلیه حقوق مادی و معنوی این اثر محفوظ و مخصوص مترجمان است»**

# به نام خداوند بخشاینده مهربان

تقدیم به

**منجی عالم بشریت، امام عصر و مهدی موعود**

و تقدیم به

**رهبر آزادگان جهان، امام خامنه ای**

## پیشگفتار نویسندگان

ویرایش بیست و هفتم از کتاب میکروب شناسی پزشکی جاوتز، ملنیک، و آدلبرگ همچنان اهداف ویرایش نخست کتاب را، که در سال ۱۹۵۴ به چاپ رسیده است، حفظ نموده است.

علاوه بر آن، در ویرایش بیست و هفتم، با توسعه شگرف در دانش پزشکی در نتیجه ی مکانیسم های ملکولی، پیشرفت ها در درک ما از بیماری زایی میکروبی، و کشف پاتوژن های نو، تمامی فصل ها کاملاً بازنگری شده اند.

فصل ۴۷، «اصول میکروب شناسی پزشکی» و فصل ۴۸، «علت ها و ارتباطات بالینی» به منظور بازتاب انفجار کنونی در شیوه های جدید تشخیصی در چند سال گذشته، به علاوه درمان های جدید برای بیماری های عفونی، به روز شده اند.

نویسندگان امیدوار اند که تغییرات به وجود آمده در ویرایش فعلی بتواند برای دانشجویان میکروب شناسی سودمند واقع گردد.

کارِن سی کارول – جِفری اِی هوبدِن – استیو میلِر – استفان اِی مورس – تیموتی اِی مِیتزنِر – باربارا دِتریک – توماس جی میتشِل – جیمز اچ مَکِرو – جودی اِی ساکاناری

**پیشگفتار مترجمین**

میکروب شناسی پزشکی شاخه ای از پزشکی است که به پیشگیری، تشخیص، و درمان بیماری های عفونی می پردازد. وانگهی، این رشته از علم انواعی از کاربرد های بالینی میکروب ها در بهبود سلامت را مورد مطالعه قرار می دهد. چهار نوع از میکروارگانیسم ها وجود دارند که مسبب بیماری های عفونی هستند : باکتری ها، قارچ ها، انگل ها، و ویروس ها.

یک میکروب شناس پزشکی خصوصیات پاتوژن ها، راه های انتقال، و مکانیسم های عفونت و رشد آنها را مطالعه می نماید. با استفاده از این اطلاعات می توان درمان را طراحی نمود. میکروب شناسان پزشکی پاتوژن ها را شناسایی کرده، گزینه های درمانی را پیشنهاد می دهند، و از این رو غالباً به عنوان مشاوران پزشکان ایفای نقش می کنند. از دیگر وظایف آنها عبارت است از : شناسایی خطرات بالقوه برای سلامت جامعه یا نظارت بر تکامل سویه های بالقوه ویرولانت یا مقاوم از میکروب ها، آموزش جامعه و کمک به طراحی شیوه های بهداشتی. آنها همچنین ممکن است به پیشگیری از وقوع اپیدمی ها و شیوع بیماری ها کمک نمایند یا در کنترل آنها مؤثر باشند. توسعه آنتی بیوتیک ها از گونه های غیر پاتوژن یا ابداع دیگر روش های درمانی نیز از جمله وظایف میکروب شناسان به شمار می رود.

کتاب پیش رو، که ترجمه ی ویرایش بیست و هفتم از کتاب Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology است سعی نموده است تا ترجمه ای متفاوت و نو را ارائه دهد.

به علاوه، پیشنهاد می گردد برای توضیحات بیشتر در خصوص کتاب میکروب شناسی پزشکی و دسترسی به متن اصلی آن و همچنین کتاب های مرتبط، و دسترسی به گنجینه عظیمی از کتاب های زبان اصلی، به سایت "کتاب دانلود" به آدرس www.ketabdownload.com مراجعه شود.

**حسن جهاندیده – حسین جهاندیده**

Jahandideh@ketabdownload.com

فهرست


بخش ۱ مبانی میکروب شناسی

فصل ۱ علم میکروب شناسی (۱۱)

فصل ۲ ساختار سلول (۲۳)

فصل ۳ رده بندی باکتری ها (۶۱)

فصل ۴ رشد، بقا و مرگ میکروارگانیسم ها (۷۵)

فصل ۵ کشت میکروارگانیسم ها (۸۹)

فصل ۶ متابولیسم میکروبی (۱۰۳)

فصل ۷ ژنتیک میکروبی (۱۳۵)

بخش ۲ ایمنی شناسی

فصل ۸ ایمنی شناسی (۱۶۵)

بخش ۳ باکتری شناسی

فصل ۹ بیماری زایی عفونت باکتریایی (۲۰۱)

فصل ۱۰ میکروبیوتای نرمال انسان (۲۲۱)

فصل ۱۱ باسیل های گرم مثبت اسپور ساز : گونه های باسیلوس و کلستریدیوم (۲۳۳)

فصل ۱۲ باسیل های گرم مثبت هوازی غیر اسپور ساز : کورینه باکتریوم، لیستریا، اریسیپلوتریکس، نوکاردیا، و پاتوژن های خویشاوند (۲۴۷)

فصل ۱۳ استافیلوکوکوس ها (۲۶۱)

فصل ۱۴ استرپتوکوکوس ها، انتروکوکوس ها، و جنس های خویشاوند (۲۷۵)

فصل ۱۵ باسیل های گرم منفی روده ای (انتروباکتریاسه ها) (۲۹۹)

فصل ۱۶ پسودوموناد ها و اسینتوباکتر (۳۱۷)

فصل ۱۷ ویبریو، کمپیلوباکتر، و هلیکوباکتر (۳۲۵)

فصل ۱۸ هموفیلوس، بوردتلا، بروسلا، و فرانسیسلا (۳۳۵)

فصل ۱۹ یرسینیا و پاستورلا (۳۵۱)

فصل ۲۰ نیسریا ها (۳۵۹)

فصل ۲۱ عفونت های ناشی از باکتری های بی هوازی (۳۷۱)

فصل ۲۲ لژیونلا، بارتونلا، و پاتوژن های باکتریایی نامعمول (۳۸۱)

فصل ۲۳ مایکوباکتریوم ها (۳۹۱)

فصل ۲۴ اسپروکت ها و سایر میکروارگانیسم های مارپیچی (۴۰۹)

فصل ۲۵ مایکوپلاسما ها و باکتری های دارای دیواره سلولی ناقص (۴۲۳)

فصل ۲۶ ریکتسیا و جنس های خویشاوند (۴۳۱)

فصل ۲۷ گونه های کلامیدیا (۴۴۳)

فصل ۲۸ شیمی درمانی ضد میکروبی (۴۵۷)

بخش ۴ ویروس شناسی

فصل ۲۹ ویژگی های کلی ویروس ها (۵۰۱)

فصل ۳۰ بیماری زایی و کنترل بیماری های ویروسی (۵۳۱)

فصل ۳۱  پاروووویروس ها (۵۵۵)
فصل ۳۲  آدنوویروس ها (۵۶۳)
فصل ۳۳  هرپس ویروس ها (۵۷۵)
فصل ۳۴  پاکس ویروس ها (۶۰۷)
فصل ۳۵  ویروس های هپاتیت (۶۲۱)
فصل ۳۶  پیکورناویروس ها (گروه های انتروویروس و رینوویروس) (۶۴۷)
فصل ۳۷  رئوویروس ها، روتاویروس ها، و کالیسی ویروس ها (۶۶۷)
فصل ۳۸  بیماری های ویروسی منتقل شونده توسط بندپا و منتقل شونده توسط جونده (۶۸۱)
فصل ۳۹  اورتومیکسو ویروس ها (ویروس های آنفولانزا) (۷۰۹)
فصل ۴۰  پارامیکسوویروس ها و ویروس سرخجه (۷۲۷)
فصل ۴۱  کوروناویروس ها (۷۵۵)
فصل ۴۲  هاری، عفونت های ویروسی آهسته، و بیماری های پریونی (۷۶۳)
فصل ۴۳  ویروس های سرطان انسان (۷۷۹)
فصل ۴۴  ایدز و لنتی ویروس ها (۸۰۳)

بخش ۵  قارچ شناسی

فصل ۴۵  قارچ شناسی پزشکی (۸۲۷)

بخش ۶  انگل شناسی

فصل ۴۶  انگل شناسی پزشکی (۸۸۵)

بخش ۷  میکروب شناسی پزشکی تشخیصی و ارتباط بالینی

فصل ۴۷  اصول میکروب شناسی پزشکی (۹۲۷)
فصل ۴۸  علت ها و ارتباطات بالینی (۹۶۳)

# بخش ۱ مبانی میکروب شناسی

## فصل ۱ علم میکروب شناسی

میکروب شناسی مطالعه میکروارگانیسم ها، یعنی گروه بزرگ و متنوعی از ارگانیسم‌های میکروسکوپی است که به صورت سلول‌های منفرد یا دسته‌های سلولی وجود دارند. این علم همچنین ویروس‌ها را که میکروسکوپی‌اند اما از ساختارهای سلولی برخوردار نیستند در بر می‌گیرد. میکروارگانیسم‌ها تأثیر ژرفی بر روی کل حیات و تغییرات فیزیکی و شیمیایی سیاره ما دارند. آن‌ها مسئول چرخش عناصر شیمیایی ضروری برای زندگی شامل کربن، نیتروژن، گوگرد، هیدروژن و اکسیژن هستند؛ بیشترین حجم فتوسنتز به واسطه میکروارگانیسم‌ها انجام می‌گیرد تا گیاهان سبز. تخمین زده می‌شود که $۵×۱۰^{۳۰}$ سلول میکروبی بر روی کره زمین وجود داشته باشد؛ صرف نظر از سلولز، این سلول‌ها در حدود ۹۰ درصد از توده زیستی (بیوماس) کل بیوسفر (زیست کره) را شامل می‌شوند. انسان‌ها نیز ارتباطی تنگاتنگ با میکروارگانیسم‌ها دارند؛ به گونه‌ای که بیش از ۹۰ درصد سلول‌ها در بدن ما میکروب می‌باشند. باکتری های موجود در روده انسان به طور متوسط حدود ۱kg وزن دارند، و یک انسان بالغ هر ساله وزن خود را به شکل باکتری های مدفوعی دفع خواهد کرد. تعداد ژن های حاضر درون این فلور روده ای از نظر شماره بسیار بیشتر از تعداد ژن هایی است که درون ژنوم ما وجود دارد ( ۱۵۰ برابر بیشتر)، و حتی در ژنوم ما، ۸٪ از DNA از بقایای ژنوم های ویروسی اشتقاق می یابد.

### شرح اصول زیست شناسی با کمک میکروب شناسی

در هیچ جایی نمی توان تنوع بیولوژیکی را بارزتر از میکروارگانیسم ها دید. درک ما از زیست‌شناسی تا حدود زیادی ماحصل بررسی و تحلیل شکل و عملکرد میکروارگانیسم‌ها، و شناخت ویژگی‌های بیوشیمیایی یا مکانیسم ژنتیکی آن‌ها می‌باشد. بیوشیمی، زیست‌شناسی مولکولی و ژنتیک از جمله ابزار های مورد نیاز برای تجزیه و تحلیل میکروارگانیسم‌ها به شمار می‌روند. میکروب‌شناسی به نوبه خود بر افق این علوم وسعت بخشیده است. یک میکروب‌شناس باید قادر به توصیف تبادلاتی همچون همیاری (mutualism)، رابطه‌ای که در آن هر دو طرف بهره مند می‌شوند، باشد. گلسنگ‌ها مثالی از همیاری محسوب می‌گردند. آن‌ها حاوی قارچ و یک شریک فتوتروفیک – جلبک (یک یوکاریوت) و یا سیانوباکتریوم (یک پروکاریوت) (شکل ۱–۱) هستند. بخش فتوتروفیک تولید کننده اولیه است، در حالی که قارچ تکیه گاهی را برای فتوتروف فراهم نموده و آن را حفظ می‌کند. در زیست‌شناسی، به همیاری همزیستی (symbiosis) گفته می‌شود که یک ارتباط ادامه‌دار بین ارگانیسم های مختلف است. اگر در تبادلی اساساً به یکی از دو ارگانیسم سود رسد، ارتباط میان آن‌ها عنوان انگلی (parasitism) به خود می‌گیرد. رابطه انگلی به رابطه‌ای اطلاق می‌شود که در آن میزبان (host) برای انگل (parasite) سودمند واقع می‌گردد. جدا سازی و شناسایی یک انگل (برای مثال، یک باکتری یا یک ویروس) اغلب مستلزم ساخت یک محیط رشد آزمایشگاهی شبیه به سلول‌های میزبان است. این مسأله گاهی سدی محکم پیش روی یک محقق است.

اصطلاحات همیاری، همزیستی و انگلی در اصل به علم اکولوژی بر می‌گردند، اما به مبحث زیست‌شناسی محیطی در علم میکروبیولوژی نیز راه پیدا کرده‌اند. میکروارگانیسم ها ثمره ی تکامل (evolution) هستند. انتخاب طبیعی (natural evolution) منجر به ظهور طیف وسیعی از ارگانیسم‌های متفاوت از نظر ژنتیکی گردیده است. توجه نمودن به پیچیدگی‌های تاریخ طبیعت، پیش از بسط آن درباره میکروارگانیسم‌ها – ناهمگون‌ترین زیر مجموعه همه موجودات زنده – مفید واقع می‌گردد.

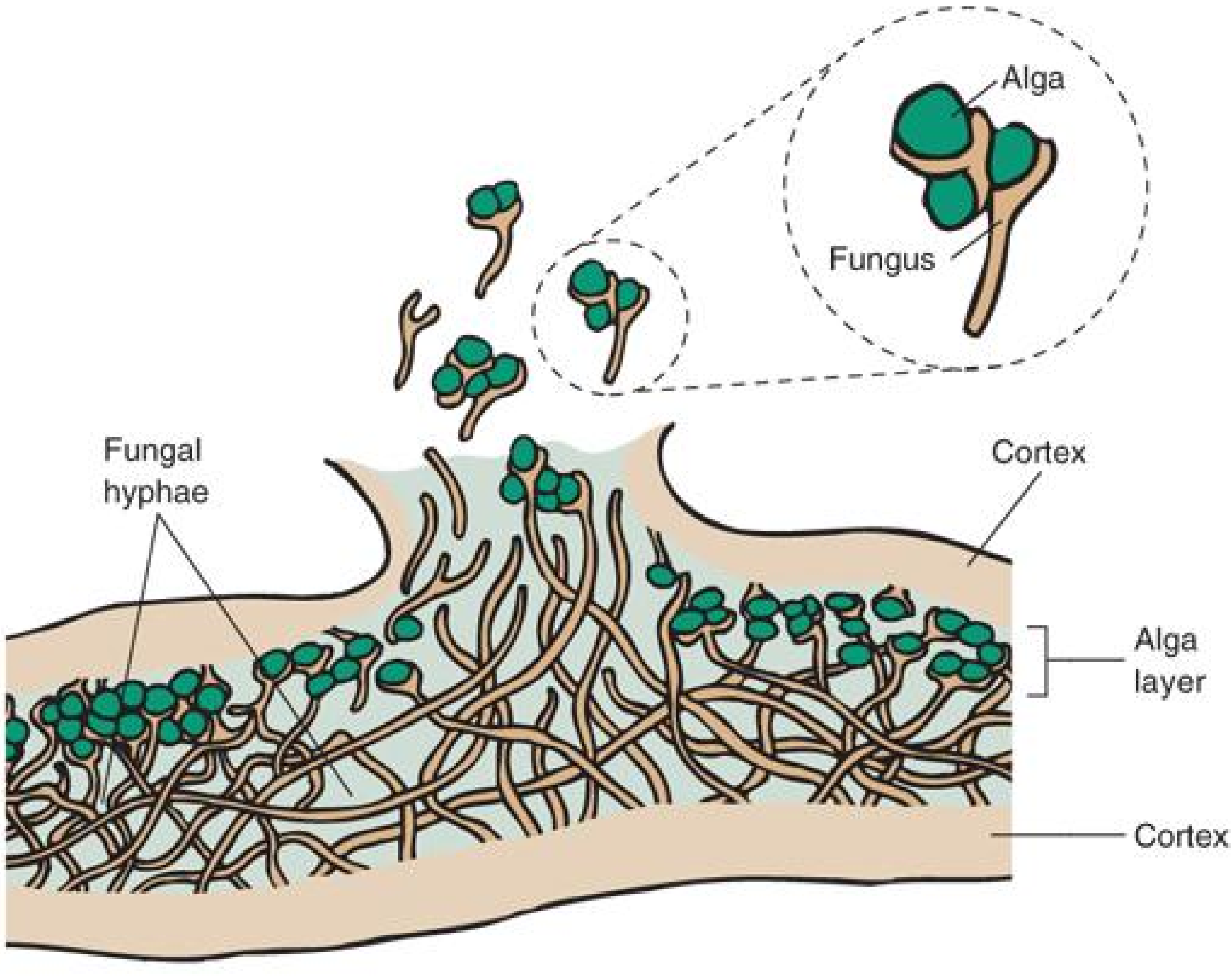
یک تقسیم‌بندی اصلی در زیست‌شناسی، یوکاریوت ها (ارگانیسم هایی که دارای یک هسته محصور شده در غشا هستند) را از پروکاریوت ها (ارگانیسم‌هایی که DNA آن‌ها به طور فیزیکی از سیتوپلاسم جدا نشده است) مجزا می‌نماید. همچنان که در ادامه و نیز در فصل ۲ بیان می‌گردد، تمایزات بیشتری میان یوکاریوت‌ها و پروکاریوت‌ها وجود دارد. برای نمونه، یوکاریوت‌ها، به واسطه اندازه نسبتاً بزرگ و حضور اندامک‌های اختصاصیِ محاط شده توسط غشا از قبیل میتوکندری‌ها، باز شناخته می‌شوند.

همان‌گونه که در ادامه به تفصیل شرح داده می‌شود، میکروارگانیسم های یوکاریوتی همگی در ساختار سلولیِ مشخص خود و در تاریخچه فیلوژنتیکی، متحد هستند. در میان میکروارگانیسم های یوکاریوتی، جلبک ها (algae)، تک‌یاخته ها یا پروتوزوئر ها (protozoa)، قارچ ها (fungi) و کپک های لزج (slime molds) جای دارند.

### ویروس ها

ویژگی های منحصر به فرد ویروس ها بین آنها و موجودات زنده فاصله

می اندازد. ویروس‌ها فاقد بسیاری از خواص سلول‌ها، نظیر توانایی همانندسازی هستند. تنها هنگامی که ویروس یک سلول را آلوده سازد، به یک ویژگی اساسی سیستم زنده، یعنی تکثیر دست می‌یابد. ویروس‌ها آلوده کننده تمام سلول‌ها از جمله سلول‌های میکروبی‌اند. برهم‌کنش مابین ویروس و میزبان بسیار اختصاصی بوده و محدوده بیولوژیکی ویروس‌ها بازتاب تنوع سلول‌های میزبانی‌شان است.




*شکل ۱-۱. طرح یک گلسنگ، متشکل از سلول های یک فتوتروف – جلبک یا سیانوباکتریوم – در هم پیچیده شده درون هیف های شریک قارچی.*

ذرات ویروسی عموماً کوچک اند (برای مثال آدنو ویروس ۹۰ nm اندازه دارد) و از یک ملکول اسید نوکلئیک – DNA یا RNA – تشکیل شده اند، که یک پوسته پروتئینی یا کپسید آن را احاطه می‌کند (گاهی اوقات لایه‌ای از لیپید، پروتئین و هیدرات کربن نیز این پوشش را در بر می‌گیرد). پروتئین‌های موجود در کپسید (غالباً گلیکوپروتئین ها) اختصاصیت واکنش یک ویروس با سلول میزبانی آن را تعیین می‌کنند. نقش کپسید علاوه بر محافظت از اسید نوکلئیک، تسهیل اتصال ویروس به سلول میزبان می‌باشد. در داخل سلول میزبان، اسید نوکلئیک ویروس به مکانیسم‌های آنزیمیِ میزبان دوباره جهت می‌دهد تا عملکردهای مرتبط با تکثیر ویروس به راه افتند. در برخی موارد، اطلاعات ژنتیکی می‌تواند در قالب DNA از ویروس به کروموزوم میزبان الحاق گردد. در نمونه هایی دیگر، اطلاعات ژنتیکی ویروس می‌تواند جهت تغییر سلول میزبان و رها سازی کپی‌هایی از ویروس به خدمت گرفته شود. این فرآیند به منظور همانند سازی اسید نوکلئیک ویروس و تولید پروتئین‌های اختصاصی آن ضروری است. سپس، اسید نوکلئیکِ به تازگی سنتز شده و زیر واحدهای پروتئینی جهت تولید یک ذره ویروسی بالغ سر هم می‌شوند و آنگاه این ذره ی ویروسی بالغ در محیط خارج سلولی رها می‌گردد. تعدادی از ویروس‌های بسیار کوچک برای همانندسازی خود به کمک ویروس دیگری در سلول میزبان نیاز دارند. عامل دلتا، که همچنین با عنوان

ویروس هپاتیت D شناخته می‌شود، به اندازه‌ای کوچک است که حتی یک پروتئین کپسید را نمی‌تواند کد کند و برای انتقال به ویروس هپاتیت B محتاج است. ویروس‌ها طیف وسیعی از میزبان‌های گیاهی و حیوانی، بعلاوه پروتیست‌ها (آغازیان)، قارچ‌ها و باکتری‌ها را آلوده می‌نمایند. با این وجود، اکثر ویروس‌ها تنها قادر به آلوده ساختن انواع خاصی از سلول‌های یک گونه ی میزبانی هستند.

بعضی از ویروس ها بزرگ و پیچیده اند، برای نمونه، میمی ویروس، یک ویروس DNA دار که آکانتاموئبا (یک آمیب خاکیِ آزاد زی) را آلوده می نماید، nm ۵۰۰–۴۰۰ قطر دارد و واجد ژنومی است که ۹۷۹ پروتئین را به رمز در می آورد که چهار آمینو اسیل tRNA سنتتاز نخست که همواره در لبه خارجی ارگانیسم های سلولی یافت می شود و آنزیم هایی برای بیوسنتز پلی ساکارید از آن جمله اند. به تازگی یک ویروس دریا زی حتی بزرگ تر کشف شده است (مگا ویروس)؛ ژنوم آن (kb ۱,۲۵۹,۱۹۷) ۱۱۲۰ پروتئین فرضی را کد می کند و از ژنوم برخی باکتری ها بزرگ تر است (جدول ۱–۷). این ویروس ها، به دلیل اندازه بزرگ شان، به هنگام مشاهده در نمونه های رنگ آمیزی شده با استفاده از میکروسکوپ نوری، به باکتری ها شباهت دارند؛ هرچند، متحمل تقسیم سلولی نشده یا دارای ریبوزوم نیستند.

تعدادی از بیماری های گیاهی قابل سرایت توسط ویروئیدها ایجاد می‌گردند. ویروئید ها مولکول های RNA کوچک، تک رشته‌ای و حلقوی بسته با پیوند کووالان می‌باشند که به شکل ساختار های میله مانند با جفت باز های زیاد وجود دارند. آن‌ها فاقد کپسید اند. طول آن‌ها از ۲۴۶ نوکلئوتید تا ۳۷۵ نوکلئوتید متغیر است. شکل خارج سلولی ویروئید، RNA بدون پوشش می‌باشد. مولکول RNA ژن کد کننده پروتئین را نداشته، از این رو جهت همانند سازی خود کاملاً به عملکرد سلول میزبان متکی است. RNA ی ویروئید به کمک RNA پلیمراز وابسته به DNA ی گیاه میزبان همانند سازی می‌کند؛ زود تر اقدام کردن این آنزیم ممکن است در بیماری زایی ویروئید دخالت داشته باشد.

نشان داده شده است که RNA های ویروئیدی از توالی‌های بازی تکراری معکوس در انتها های ´۳ و ´۵ برخوردار اند، که یک ویژگی عناصر قابل جابه‌جایی یا ترانسپوزون ها (فصل ۷ را ببینید) و رترو ویروس‌ها است. بنابراین، احتمال می‌رود آن‌ها از ترانسپوزون‌ها یا رتروویروس‌ها – در پی حذف توالی های درونی – پدید آمده باشند.

خصوصیات کلی ویروس‌های حیوانی بیماری زا برای انسان در فصل ۲۹، و ویروس‌های باکتریایی در فصل ۷ مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

**پریون ها**

یک تعداد از کشفیات برجسته سه دهه گذشته، به تشخیص ملکولی و ژنتیکی عامل قابل سرایت بیماری اسکراپی – یک بیماری مخرب سیستم عصبی مرکزی در گوسفند – منجر گشت.

مطالعات آشکار نمود که یک پروتئین اختصاصی اسکراپی در بخش هایی از مغز گوسفند مبتلا به این بیماری قادر به ایجاد علائم اسکراپی در گوسفندان سالم است (شکل ۲–۱). کوشش‌ها جهت شناسایی اجزای دیگر، نظیر اسید نوکلئیک، موفقیتی به همراه نداشت. برای تمایز این عامل از ویروس‌ها و ویروئیدها، اصطلاح پریون جهت تأکید بر پروتئینی بودن و ماهیت عفونت زای آن ارائه گردید. شکل سلولی پروتئین پریون ($PrP^c$) توسط DNA ی کروموزومی میزبان به رمز در می‌آید. $PrP^c$ یک سیالوگلیکوپروتئین با وزن مولکولی ۳۵,۰۰۰–۳۳,۰۰۰ و محتوای بالای ساختمان ثانویه مارپیچ آلفا است که نسبت به پروتئازها حساس بوده و در شوینده‌ها حل می‌شود. PrPc بر روی سطح نورون ها بیان می‌گردد و از طریق یک گلیکوزیل سولفاتیدیل اینوزیتول هم به مغز آلوده و هم به مغز سالم اتصال می‌یابد. یک تغییر ساختاری در پروتئین پریون رخ می دهد، و آن را از فرم طبیعی یا سلولی $PrP^c$ به ترکیب بیماری زای $PrP^{sc}$ تبدیل می نماید (شکل ۳–۱). زمانی که $PrP^{sc}$ در یک فرد وجود داشته باشد (به علت تبدیل خود به خودی در ساختار یا به علت عفونت)، قادر است $PrP^c$ را فرا بخواند و آن را به فرم بیماری زا تبدیل کند. بنابراین، پریون با استفاده از سوبسترای $PrP^c$ ای که در میزبان وجود دارد، همانند سازی می شود.

چند بیماری پریونی مهم دیگر وجود دارند (جدول ۱–۱ و فصل ۴۲). کورو (Kuru)، بیماری کروتزفلدت - جاکوب یا CJD (Creutzfeldt-Jacob disease)، بیماری جرستمن– استراسلر– اسچینکر (Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease)، بیماری بی خوابی کشنده خانوادگی (fatal familial insomnia) انسان ها را تحت تأثیر قرار می دهند. انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی یا BSE (bovine spongiform encephalopathy)، که تصور می شد ماحصل خوردن کنجاله استخوان تهیه شده از ضایعات ذبحی گوسفند باشد، به مرگ بیش از ۱۸۴,۰۰۰ رأس گاو در انگلیس از زمان کشف آن در سال ۱۹۸۵ انجامید.

واریانت (نوع) جدیدی از CJD (vCJD) با مصرف گوشت گاو آلوده به پریون توسط انسان در انگلیس و فرانسه ارتباط داشت. یک ویژگیِ تمام این بیماری‌ها، تبدیل یک سیالوگلیکوپروتئین کد شونده توسط میزبان به فرم مقاوم به پروتئاز به عنوان نتیجه ای از عفونت است.

جنبه های متمایز اعضای غیر زنده ی جهان میکروبی در جدول ۲–۱ ذکر گردیده اند.

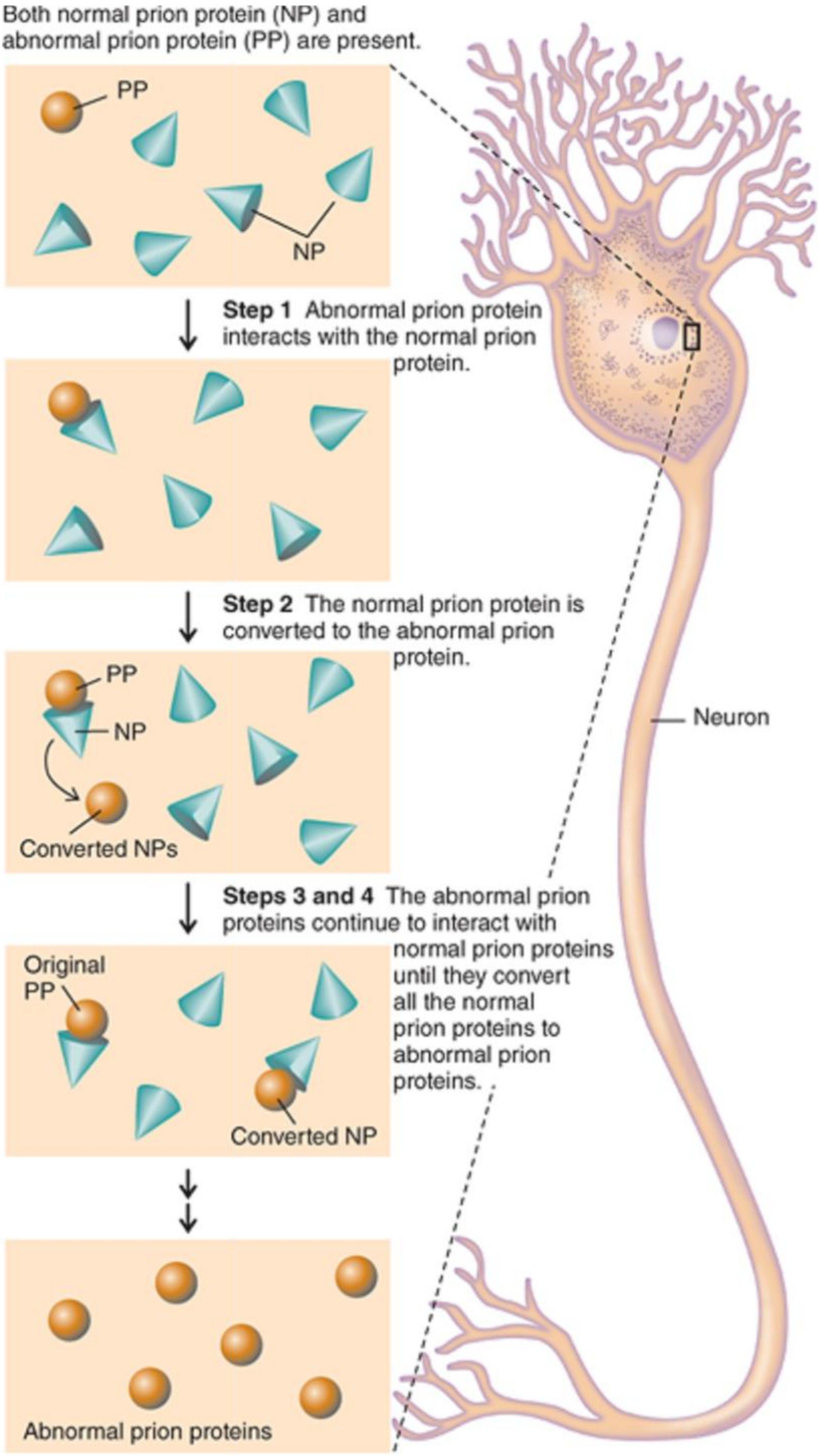
*شکل ۲-۱. پریون های جدا شده از مغز یک هامستر مبتلا به اسکراپی. این بیماریِ تخریب کننده عصب توسط پریون ایجاد می شود.*

### پروکاریوت ها

مشخصه تشخیصی اولیه پروکاریوت‌ها اندازه نسبتاً کوچک آن‌ها (معمولاً یک میکرومتر قطر) و فقدان غشای هسته است. تقریباً، DNA تمام باکتری ها حلقوی بوده، حدود یک میلی‌متر طول دارد؛ این DNA، کروموزوم پروکاریوتی است. اکثر پروکاریوت ها تنها واجد یک کروموزوم منفرد هستند. DNA کروموزومی به منظور جایگیری در سلول پروکاریوتی باید بیش از ۱۰۰۰ بار تا بخورد. مدرکی مستحکم پیشنهاد می‌کند که تاخوردگی ممکن است دارای نظمی معین باشد، به نحوی که نواحی خاصی از DNA در مجاورت یکدیگر قرار گیرند. ناحیه‌ای از سلول که حاوی DNA است، اصطلاحاً نوکلئوئید (شبه هسته) نام دارد. این ناحیه را می‌توان به کمک میکروسکوپ الکترونی، بعلاوه با میکروسکوپ نوری پس از کار با سلول، مشاهده نمود. بنابراین، اشتباه است که نتیجه‌گیری نماییم تمایزات تحت سلولی - که در یوکاریوت‌ها توسط غشا محدود گشته‌اند - در پروکاریوت ها وجود ندارند. در واقع، برخی پروکاریوت ها دارای ساختار های تحت سلولی محاط شده توسط غشا با عملکرد های اختصاصی، نظیر کروماتوفور های باکتری های فتوسنتزی، می‌باشند (فصل ۲ را ببینید).

### تنوع پروکاریوتی

اندازه کوچک کروموزوم پروکاریوتی محدودیت اطلاعات ژنتیکی آن را به همراه دارد. داده های اخیر بر اساس تعیین توالی ژنوم حاکی از آن است که تعداد ژن‌ها درون یک پروکاریوت ممکن است از ۴۶۸ ژن در مایکوپلاسما ژنیتالیوم تا ۷۸۲۵ ژن در استرپتومایسیس کوئیلیکالر متغیر باشد. بسیاری از این ژن ها برای اعمال ضروری مانند تولید انرژی، سنتز ماکرومولکول ها و همانند سازی سلولی اختصاص یافته اند. هر پروکاریوت تعداد نسبتاً اندکی ژن دارد که اجازه سازگاری فیزیولوژیکی ارگانیسم با محیط خود را می‌دهد. محیط هایی که میکروارگانیسم ها در آن‌ها حضور دارند، به طور غیر قابل تصوری گسترده است. پروکاریوت‌های موجود در این محیط ها طیف ناهمگونی از ویژگی ها را دارا بوده و هر گروه خود را با محیط خاصی تطبیق می‌دهد. موقعیت های مکانی مناسب برای پروکاریوت ها با توجه به تدابیر به کار رفته برای تولید انرژی متابولیکی شرح داده می‌شوند. نور خورشید اصلی‌ترین منبع انرژی برای حیات است. برخی پروکاریوت ها از قبیل باکتری های ارغوانی، در صورت فقدان تولید اکسیژن، انرژی نورانی را به انرژی متابولیکی تبدیل می‌کنند. پروکاریوت‌های دیگر، برای مثال باکتری های سبز - آبی (سیانوباکتریوم‌ها) اکسیژن تولید کرده، می‌توانند انرژی را از راه تنفس، در صورت فقدان نور تأمین نمایند. ارگانیسم‌های هوازی (aerobic organisms) برای تأمین انرژی خود به تنفس با اکسیژن وابسته اند. بعضی از ارگانیسم های بی هوازی (anaerobic organisms) قادرند پذیرنده های الکترونی دیگری - به غیر از اکسیژن - را در تنفس به کار برند. تعداد زیادی از بی‌هوازی ها با انجام فرآیند تخمیر (fermentation)، انرژی را به واسطه باز آرایی سوبسترا های شیمیایی محیط رشد فراهم می آورند. ردیف هنگفت سوبسترا های شیمیایی برای رشد هوازی یا بی هوازی انعکاس دهنده تنوع پروکاریوت‌ها است، که جهت استفاده از این سوبسترا ها وفق یافته اند.




شکل ۳-۱. مکانیسمی پیشنهادی که به واسطه آن پریون ها تکثیر می یابند. پروتئین های طبیعی و غیر طبیعی پریون در ساختار سوم خود متفاوت اند.

جدول ۱-۱. بیماری های پریونی معمول در انسان و حیوان

| نوع | نام | علت بیماری |
|---|---|---|
| **بیماری‌های پریونی انسانی** | | |
| اکتسابی | بیماری کروتزفلدت ـ جاکوب واریانت (نوع)[a] | خوردن یا تلقیح مواد آلوده به پریون |
| | کورو | |
| | بیماری کروتزفلدت ـ جاکوب آیئروژنیک (ناشی از درمان)[b] | |
| تک‌گیر | بیماری کروتزفلدت ـ جاکوب | منبع عفونت نامعلوم |
| خانوادگی | جرستمن ـ استراسلر ـ اسچینکر | جهش های اختصاصی درون ژن به رمز در آورنده PrP |
| | بی‌خوابی خانوادگی کشنده | |
| | بیماری کروتزفلدت ـ جاکوب | |
| **بیماری‌های پریونی حیوانی** | | |
| گاو | انسفالوپاتی اسفنجی‌شکل گاوی | خوردن کنجاله استخوان و گوشت آلوده به پریون |
| گوسفند | اسکراپی | خوردن مواد آلوده به اسکراپی |
| گوزن | بیماری مخرب مزمن | خوردن مواد آلوده به پریون |
| مینک | انسفالوپاتی قابل سرایت مینک | منبع عفونت نامعلوم |
| گربه | انسفالوپاتی اسنفجنی‌شکل گربه‌سانان[a] | خوردن کنجاله استخوان و گوشت آلوده به پریون |

a. مرتبط با مواد آلوده به BSE

b. مرتبط با مواد بیولوژیکی آلوده به پریون، نظیر پیوند های سخت شامه، پیوندهای قرنیه، و هورمون های رشد انسانیِ گرفته شده از اجساد، یا ابزار های پزشکی آلوده به پریون

جدول ۱-۱. خصوصیات متمایز ویروس ها، ویروئید ها، و پریون ها

| ویروس ها | ویروئید ها | پریون ها |
|---|---|---|
| عوامل درون سلولی اجباری | عوامل درون سلولی اجباری | فرم غیر طبیعی از یک پروتئین سلولی |
| متشکل از DNA یا RNA که توسط یک پوسته پروتئینی احاطه شده است. | صرفاً متشکل از RNA؛ بدون پوسته پروتئینی | صرفاً متشکل از پروتئین؛ بدون DNA یا RNA |

## اجتماعات پروکاریوتی

یک استراتژی مؤثر جهت بقای سلول های پروکاریوتی ورود آن‌ها به درون شرکت (کنسرسیوم) است. این کنسرسیومِ اجتماعی با داشتن خصوصیات خاص فیزیولوژیک موجبات بقای کل مجموعه را فراهم می‌نماید. چنانچه ارگانیسم‌های موجود در این جمعیت، که از لحاظ فیزیکی به هم پیوسته‌اند، از یک سلول واحد نشأت گرفته باشند، به این مجموعه یک کلون گفته می‌شود که ممکن است بیش از $۱۰^۸$ سلول را در بر گیرد. زیست شناسی چنین مجموعه ای اساساً از زیست شناسی یک سلول واحد متفاوت است. برای مثال، تعداد زیاد سلول‌های حاضر در کلون عملاً وجود یک سلول را که حاوی تنوعی از هر ژن روی کروموزوم باشد، تضمین می‌نماید. بنابراین، گوناگونی ژنتیکی – که سرچشمه فرآیند تکاملی انتخاب طبیعی محسوب می گردد – مطمئناً در یک کلون دیده می‌شود. علاوه بر آن، شمار زیاد سلول‌ها درون یک کلون احتمالاً باعث ایجاد حفاظت فیزیولوژیکی دست‌کم برای برخی از اعضای گروه خواهد شد. به عنوان نمونه، پلی‌ساکارید های خارج سلولی ممکن است حفاظت در برابر عوامل کشنده نظیر آنتی‌بیوتیک ها یا یون های فلزی سنگین را در پی داشته باشند. مقادیر بالای پلی ساکارید های ساخته شده توسط مجموعه سلول های یک کلون اجازه زنده ماندن سلول های داخل کلون را در مواجهه با یک عامل مرگبار می‌دهند، در صورتی که چنین غلظتی از عامل کشنده می‌تواند به مرگ سلول‌های تکی منتج گردد.

بسیاری از باکتری ها از یک مکانیسم ارتباطی سلول به سلول بهره می‌گیرند که سیستم درک حد نصاب (quorum sensing) نامیده می‌شود. این سیستم، رونویسی از ژن‌های درگیر در فرآیندهای گوناگون

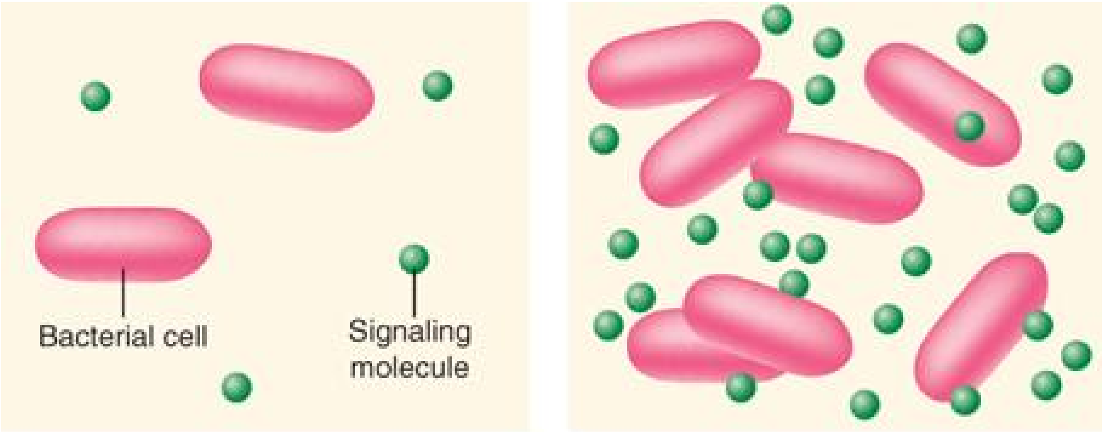
فیزیولوژیکی، شامل بیولومینِسنس (زیست درخشندگی)، انتقال پلاسمید از طریق کانجوگاسیون، و تولید شاخصه‌های ویرولانس (شدت بیماری زایی) را تنظیم می‌نماید. درک حد نصاب به تولید یک یا تعداد بیشتری از مولکـول هـای قابل انتشار سیگنال (مانند هوموسرین لاکتون استیله یا AHL [acetylated homoserine lacton] – که به آن ها اصطلاحـاً خود القاگر (autoinducer) یا فِرومون گفته می شود – وابسته است. به کمک این سیگنال‌ها، یک باکتری از تراکم جمعیت سلولی خود آگاه می شود (شکل ۴-۱) فعالیت های تعاونیِ منجر به تشکیل بیوفیلم با درک حد نصاب کنترل می گردند. این یک مثال از رفتار چند سلولی در پروکاریوت‌ها به شمار می رود.

یک ویژگی بارز پروکاریوت‌ها ظرفیت آن‌ها در تبادل بسته‌های کوچک اطلاعات ژنتیکی است. این اطلاعات ممکن است بر روی پلاسمیدها استقرار داشته باشند (پلاسمید ها عناصر ژنتیکی کوچک و ویژه‌ای بوده که قادر به همانند سازی درون دست کم یک رده از سلول پروکاریوتی هستند). در برخی موارد، ممکن است پلاسمیدها از یک سلول به سلول دیگر انتقال پیدا کنند و بنابراین ردیفی از اطلاعات ژنتیکی را میان یک جمعیت جا به جا نمایند. بعضی از پلاسمید ها از طیف میزبانی وسیعی برخوردار اند که باعث انتقال مجموعه‌ای از ژن‌ها به ارگانیسم های گونـاگون می‌شـود. پلاسمید های مقـاوم به دارو (drug resistance plasmids) از جمله نگرانی های شایان توجه محسوب می‌گردند، چرا که ممکن است باکتری ها را نسبت به درمان آنتی‌بیوتیکی مقاوم سازند.

بقای یک رده سلول پروکاریوتی واحد ممکن است مستلزم انجام انواعی از برهم‌کنش‌ها با سایر ارگانیسم‌ها باشد. این برهم‌کنش ممکن است شامل روابط همزیستی گردد که با تبادلات ترکیبات غذایی میان ارگانیسم‌ها در روده انسان شرح داده می‌شود. این تبادلات هم برای میکروارگانیسم و هم برای میزبان انسانی سودمند است. برهم‌کنش‌های انگلی می‌توانند برای میزبان کاملاً زیان‌بار باشند. رابطه همزیستی یا انگلی پیشرفته می‌تواند به از دست رفتن عملکرد هایی بیانجامد که اجازه رشد همزیست یا انگل را به طور مستقل از میزبان خود ندهد.

برای مثال، مایکوپلاسماها پروکاریوت‌هایی انگلی‌اند که توانایی تشکیل دیواره سلولی را ندارند. سازگاری این ارگانیسم‌ها با محیط میزبانی خود نتیجه الحاق کمیت‌های قابل توجهی از کلسترول به درون غشای سلولی‌شان است. کلسترول – که آن را در سایر پروکاریوت‌ها نمی‌توان دید – از محیط متابولیکی میزبان جذب می‌گردد. نمونه‌ای دیگر از نبود عملکرد را می‌توان در انگل‌های درون سلولی اجباری کلامیدیا و ریکتسیا مشاهده نمود. این باکتری‌های فوق‌العاده کوچک (با قطر ۰/۵-۰/۲ میکرومتر) برای بسیاری از متابولیت‌ها و کوآنزیم‌های ضروری خود به سلول میزبان وابسته‌اند. این عدم عملکرد بازتاب حضور ژنومی کوچکتر با ژن‌های کمتر است (جدول ۱-۷ را ببینید).

به نظر می‌رسد پراکنش یافته ترین مثال از همزیست های باکتریایی، کلروپلاست ها و میتوکندری ها – اندامک های انرژی زا در یوکاریوت ها – باشند. تصور می‌شود اجداد این اندامک‌ها پروکاریوت‌هایی بوده‌اند که همزیستی را درون غشای سلولی یک میزبان یوکاریوتی اجدادی برقرار ساخته و به صورت همزیست های درونی (endosymbionts) در آمده اند. حضور کپی های متعدد از این اندامک ها ممکن است در اندازه نسبتاً بزرگ سلول های یوکاریوتی و ظرفیت تخصصی آن‌ها دست داشته باشد.




When few cells are present, the concentration of the signaling molecule acylated homoserine lactone (AHL) is low.

When many cells are present, the concentration of the AHL is high. High concentrations of AHL induce expression of specific genes.

*شکل ۴-۱. درک حد نصاب.*

### رده بندی پروکاریوت ها

برای درک هر گروهی از ارگانیسم‌ها باید آن‌ها را رده بندی کرد. یک سیستم رده بندی مناسب به دانشمند اجازه انتخاب ویژگی‌هایی را می‌دهد که به کمک آن‌ها می‌تواند در هنگام برخورد با ارگانیسم جدید آن را سریع و صحیح طبقه بندی کند. طبقه بندی اجازه پیش بینی تعداد زیادی صفات اضافی مشترک بین سایر اعضای طبقه را می‌دهد. در یک بیمارستان، رده بندی موفقیت آمیز یک ارگانیسم بیماری زا ممکن است مستقیم ترین راه جهت زدودن آن باشد. همچنین، رده‌بندی ممکن است درک وسیعی از ارتباطات بین ارگانیسم‌های مختلف را فراهم نماید، که این قبیل اطلاعات ممکن است ارزش عملی زیادی داشته باشند.

اصول رده‌بندی پروکاریوتی در فصل ۳ به بحث گذارده شده است. پیش از همه باید دانست که هر کدام از مشخصه های پروکاریوتی ممکن است به عنوان معیاری برای رده بندی به خدمت گرفته شوند، اگر چه همه آن‌ها در گروه بندی کارآیی یکسانی ندارند. برای مثال، دارا بودن DNA ملاکی بی ارزش برای تشخیص ارگانیسم ها محسوب می‌شود، چون تمام سلول ها حاوی DNA هستند. همچنین، حضور پلاسمیدی که از محدوده میزبانی گسترده ای برخوردار است یک معیار مفید لحاظ نمی‌گردد، زیرا چنین پلاسمیدی ممکن است در میزبان‌های گوناگون یافت شود و نیاز نیست که در تمام مدت در سلول حضور یابد. معیار های سودمند ممکن است ساختاری، فیزیکی، بیوشیمیایی یا ژنتیکی باشند. اسپور ها – ساختارهای سلولی ویژه که اجازه بقا در محیط های خشن را می‌دهند – معیار ساختاری مفیدی برای رده‌بندی اند، به این دلیل که مجموعه ی مشخصی از باکتری ها اسپور می‌سازند. برخی از گروه های باکتریایی را می‌توان بر پایه توانایی آن‌ها در تخمیر هیدرات های کربن خاص به زیر گروه هایی تقسیم نمود. رنگ آمیزی گرم – که یک آزمون بیوشیمیایی است – معیاری مؤثر برای رده بندی است، چون پاسخ به رنگ منعکس کننده اختلافات اساسی در سطح سلول باکتریایی بوده و اکثر باکتری‌ها را در دو گروه اصلی جای می‌دهد.

معیار های ژنتیکی به طور فزاینده در رده بندی باکتری ها به کار می روند، و بسیاری از این پیشرفت ها با توسعه فناوری های مبتنی بر DNA ممکن شده اند. اکنون امکان طراحی پروب (کاوشگر) DNA یا سنجش های تقویت DNA (مانند سنجش های واکنش زنجیره ای پلیمراز [PCR]) وجود دارد که به سرعت ارگانیسم هایی را که واجد نواحی ژنتیکی ویژه با جد مشترک اند، شناسایی می کند. مقایسه توالی های DNA برخی از ژن ها، ارتباطات فیلوژنتیک (سرچشمه و تکامل نژاد) میان پروکاریوت ها را روشن می سازد. رده های سلول اجدادی را می توان ردیابی نمود و ارگانیسم ها را بر پایه خویشاوندی آن‌ها گروه بندی کرد و این تحقیقات نتایج جالبی را در پی داشته است. برای مثال، مقایسه توالی های سیتوکروم c پیشنهاد می کند که همه یوکاریوت ها از یکی از سه گروه متفاوت باکتری های فتوسنتز کننده ارغوانی نشأت گرفته اند. این برداشت تا حدودی منشأ تکاملی یوکاریـوت هـا را توضیح می دهد، اما نظـریه ای را که عموماً می پذیرد سلول یوکاریوتی از ادغام رده های سلول پروکاریوتی مختلف مشتق شده است، کاملاً توجیه نمی نماید.

### باکتری ها و آرکی باکتری ها : زیر گروه های اصلی درون پروکاریوت ها

یکی از موفقیت های اصلی در فیلوژنی مولکولی اثبات این موضوع بود که پروکاریوت ها به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند. اکثر تحقیقات بر روی یک گروه، یعنی باکتری‌ها تمرکز یافته است. تا مدت های اخیر، گروه دیگر، یعنی آرکی باکتری ها، به دلیل دشواری مطالعه ی آن‌ها در آزمایشگاه، چندان مورد توجه واقع نمی شدند. برای مثال، برخی از آرکی باکتری ها در اثر تماس با اکسیژن می‌میرند، و سایرین در حرارت های بسیار بالاتر از دمای آب جوش رشد می‌کنند. متانوژن ها تنفس بی هوازی را انجام داده، متان تولید می‌نمایند. هالوفیل ها خواستار غلظت های بسیار بالای نمک برای رشد هستند؛ و ترموفیل ها به حرارت و اسیدیته ی بالا نیاز دارند. اکنون اثبات گردیده است که این پروکاریوت‌ها در صفات بیوشیمیایی خاصی نظیر ترکیبات دیواره سلولی یا غشا اشتراک داشته، در گروه کاملاً مجزایی از ارگانیسم ها قرار می‌گیرند. یک صفت بسیار جالب که بین آرکی باکتری ها و یوکاریوت ها مشترک است، حضور اینترون درون ژن می‌باشد. عملکرد اینترون ها (قطعاتی از DNA که بین DNA ی اطلاعاتی درون ژن ها فاصله می‌اندازند) مشخص نیست. حضور اینترون ها این پیشنهاد را مطرح می‌کند که – درست همانند میتوکندری ها و کلروپلاست ها که به نظر می‌آید مشتقات تکاملی باکتری ها اند – هسته یوکاریوتی ممکن است از یک جد آرکی باکتریایی مشتق شده باشند.

### آغازیان

«هسته حقیقی» یوکاریوت ها (برگرفته از لغت یونانی کاریون به معنای هسته) تنها یکی از ویژگی‌های تشخیصی آن‌ها به شمار می‌رود. اندامک های محاط شده توسط غشا، میکروتوبول ها، و میکروفیلامنت های یوکاریوتی ساختار درونی پیچیده‌ای را پدید آورده‌اند که مشابه آن در پروکاریوت ها دیده نمی‌شود. عوامل حرکت سلول های یوکاریوتی (تاژک ها و مژه ها) ساختار های پیچیده ی چند رشته‌ای بوده که به تاژک های پروکاریوتی شباهتی ندارند. بیان ژن در یوکاریوت‌ها از طریق یک سری وقایعِ مربوط به یکپارچگی فیزیوژیکی هسته با شبکه اندوپلاسمی – ساختاری که همتای آن در پروکاریوت ها وجود ندارد – صورت می‌پذیرد. یوکاریوت ها با سازمان

بخشیدن DNA ی خود در کروموزوم های مجزا شده به واسطه دستگاه میتوزی در جریان تقسیم سلولی، در گروه مجزایی جای می‌گیرند.

به طور کلی، انتقال ژنتیکی میان یوکاریوت ها به ادغام گامت های هاپلوئید بستگی دارد تا یک سلول دیپلوئید حاوی سری کاملی از ژن های هر گامت ایجاد شود. چرخه حیات بسیاری از یوکاریوت‌ها تقریباً به طور کامل در حالت دیپلوئید است، حالتی که پروکاریوت‌ها با آن رو به رو نمی‌گردند. ادغام گامت ها برای تشکیل زاده های بارور رخدادی بسیار اختصاصی بوده و مبنایی برای «گونه» های یوکاریوتی لحاظ می‌شود. اصطلاح گونه (species) همچنین می‌تواند به طور استعاری برای پروکاریوت ها به کار رود. گروه بندی تاکسونومیک (رده‌بندی) یوکاریوت ها غالباً بر پایه خصوصیات مورفولوژیکی (ریخت شناسی) صورت می‌گیرد، و جالب آن که بسیاری از شاخصه های مفید از نظر تاکسونومی آن‌هایی اند که با تولید مثل ارتباط دارند.

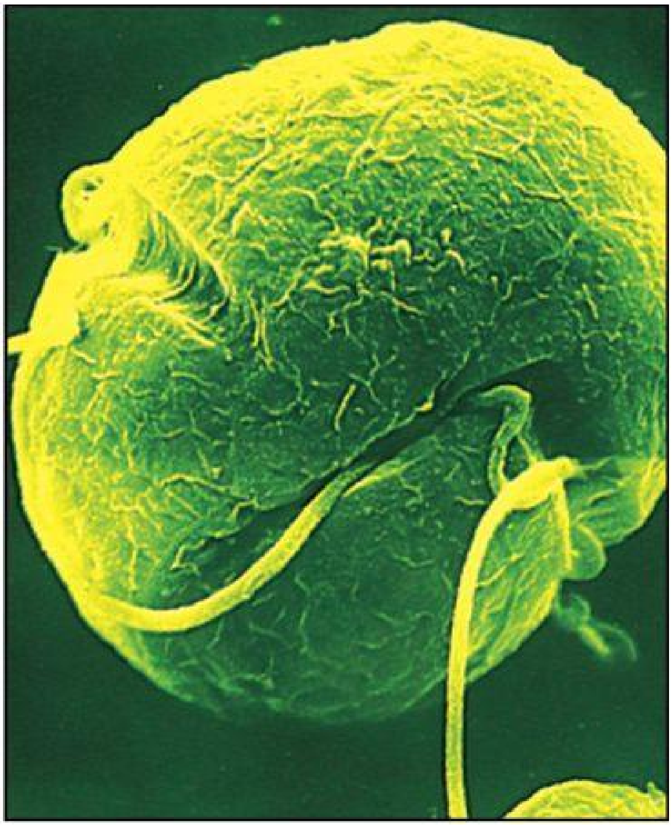
یوکاریوت های میکروبی یا آغازیان (پروتیست ها) شامل اعضای چهار گروه جلبک ها، پروتوزوئر ها (تک‌یاخته ها)، قارچ ها و کپک های لزج هستند. باید توجه نمود که این گروه بندی لزوماً بر اساس فیلوژنی (تکاملی) نیست : ارگانیسم های از نزدیک خویشاوند ممکن است جدا از هم باشند، زیرا تشابهات پایه ای بیوشیمیایی و ژنتیکی ممکن است مشخص نشده باشند.

**جلبک ها**

اصطلاح «جلبک» مدت ها برای اشاره به تمام ارگانیسم‌هایی که $O_2$ را به عنوان یک فرآورده ی فتوسنتز تولید می‌کردند، به کار می‌رفت. یک زیر گروه اصلی از این ارگانیسم ها، باکتری های سبز – آبی یا سیانوباکتریوم ها، پروکاریوتی بوده و مدت نه چندان طولانی جلبک نامیده می‌شدند.

این رده بندی منحصراً برای ارگانیسم های یوکاریوتیِ فتوسنتز کننده نگاه داشته شده است. در غشای فتوسنتزیِ کلروپلاستِ تحت سلولی تمام جلبک‌ها کلروفیل وجود دارد. بسیاری از گونه‌های جلبکی میکروارگانیسم‌هایی تک سلولی اند. سایر جلبک ها ممکن است ساختار های چند سلولی وسیعی را شکل دهند. طول کتانجک ها یا کِلپ های جلبک قهوه‌ای گاه از چند صد متر نیز تجاوز می‌کند.

تعدادی از جلبک ها توکسین هایی تولید می‌نمایند که برای انسان ها و حیوانات سمی اند. دینوفلاژلاته ها، که جلبک هایی تک سلولی اند، شکوفه های جلبکی یا جزر و مد های سرخ را در اقیانوس پدید می‌آورند (شکل ۵–۱). جزر و مد های سرخِ ایجاد شده توسط دینوفلاژلاته گونه ی گونی اولاکس خطرناک می‌باشند، زیرا این ارگانیسم نوروتوکسین هایی نظیر ساکسی توکسین و گونی اوتوکسین ها را تولید می‌کند که در سخت پوستانی که از این ارگانیسم تغذیه می‌نمایند (مانند صدف‌های کِلام، ماسِل، اِسکالوپ و اویستِر) تجمع می‌یابند. انسان با خوردن این سخت‌پوستان مسموم گشته، ممکن است جان خود را از دست بدهد.



*شکل ۵–۱. ریزنگار الکترونی نگاره از دینوفلاژلاته ی گیمنودینیوم (×۴۰۰۰).*

**پروتوزوئر ها**

پرتوزوئر ها آغازیان غیر فتوسنتزی تک سلولی اند که در بسیاری از جهات به جلبک ها شباهت دارند. احتمالاً اجداد آن‌ها جلبک هایی بوده اند که هتروتروف (نیازمند به ترکیبات آلی) شده اند. سازگاری با شیوه هتروتروفی حیات، گاهی اوقات با از دست رفتن کلروپلاست توأم بوده است، و بنابراین جلبک‌ها خویشاوندان نزدیک خود، یعنی پروتوزوئر ها را به وجود آورده اند. وقایع مشابهی نیز در آزمایشگاه به دنبال جهش یا سازش فیزیولوژیکی مشاهده می‌شود.

به نظر می رسد از تکامل پروتوزوئر های تاژک دار، انواع آمیبی یا مژه دار ایجاد گردیده اند؛ اشکال حدواسط هم شناخته شده‌اند که در مرحله‌ای از چرخه حیات خود دارای تاژک، و در مرحله دیگری از آن واجد پا های کاذب (از ویژگی‌های آمیب) می‌شوند. گروه چهارم پروتوزوئر ها، یعنی اسپوروزوئر ها، انگل های اجباری و معمولاً غیر متحرک می باشند؛ بیشتر آن‌ها به واسطه اسپور، مراحل تولید مثل جنسی و غیر جنسی را به تناوب طی می‌نمایند. پروتوزوئر هایی که انگل انسان‌ها هستند در فصل ۴۶ به بحث گذارده شده‌اند.

## قارچ ها

قارچ ها آغازیانی غیر فتوسنتزی اند که به صورت توده‌ای از رشته های منشعب و در هم بافته (هیف) موسوم به میسِلیوم رشد می‌کنند. اگرچه هیف ها دارای دیواره عرضی می‌باشند اما منافذی در این دیواره ها وجود دارد که اجازه عبور آزادانه ی هسته ها و سیتوپلاسم را می‌دهد. بنابراین، ارگانیسم کامل یک کوئنوسیت (یک توده چند هسته‌ای از سیتوپلاسم یکنواخت) است که درون یک سری از لوله های منشعب محدود می‌گردد. این لوله ها – که از پلی ساکارید هایی مانند کیتین ساخته شده‌اند – قرینه ی دیواره های سلولی هستند. تعداد کمی از انواع قارچ ها، یعنی مخمر ها، میسلیوم نمی‌سازند، اما به خاطر ماهیت فرآیند های تولید مثل جنسی و حضور اشکال گذرا یا موقت، به آسانی در قالب قارچ ها شناسایی می‌گردند.

قارچها احتمالاً یک انشعاب تکاملی از پروتوزوئر ها را ارائه می‌دهند؛ آن‌ها ظاهراً به اکتینومایست ها (باکتری های میسلیوم دار) شبیه بوده، اما با آن‌ها خویشاوندی ندارند. زیرتقسیمات (شاخه های) اصلی قارچ ها عبارتند از : کیتریدیومایکوتا، زایگومایکوتا (زایگومایست ها)، آسکومایکوتا (آسکو مایست ها)، بازیدومایکوتا (بازیدومایست ها) و دئوترومایست ها (قارچ های ناقص).

تکامل آسکومایست ها از فیکومایست ها در یک گروه گذرا – اعضایی که یک زایگوت (تخم بارور) را ایجاد کرده اما سپس آن را مستقیماً به شکل یک آسکوس تغییر می‌دهند – دیده می‌شود.

اعتقاد بر این است که بازیدومایست ها نیز به نو به خود از آسکومایست ها تکامل پیدا کرده‌اند. رده بندی قارچ ها و اهمیت پزشکی آن‌ها در فصل ۴۵ بیشتر بحث خواهد شد.

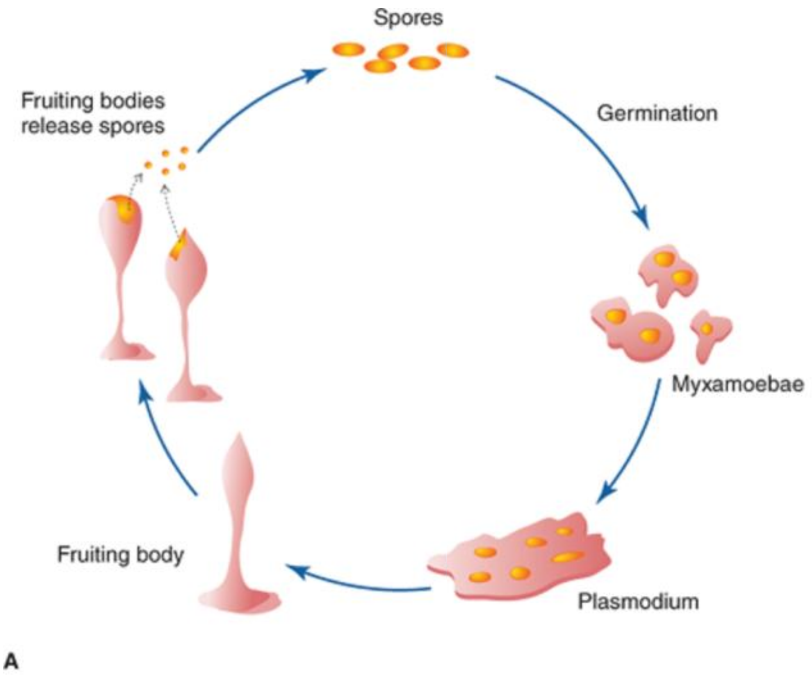
## کپک های لزج

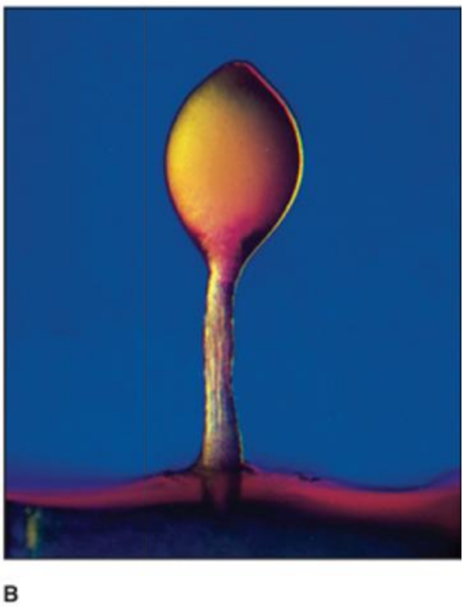
این ارگانیسم ها با حضور یک توده چند هسته‌ای آمیبی‌شکل از سیتوپلاسم به نام پلاسمودیوم – به عنوان مرحله ای از چرخه حیات خود – مشخص می‌گردند. پلاسمودیومِ یک کپک لزج قرینه میسلیوم یک قارچ حقیقی است. هر دو واجد سیتوپلاسم یکنواخت چند هسته‌ای هستند. در دومی، جریان سیتوپلاسمی به واسطه شبکه ی منشعب لوله های کیتینی محدود می‌شود، در حالی که در اولی، سیتوپلاسم می‌تواند در تمام جهات جریان داشته باشد. این جریان سبب مهاجرت پلاسمودیوم در جهت منبع غذایی آن (غالباً باکتری ها) می‌گردد.

در پاسخ به یک سیگنال شیمیایی، cyclic AMP–'۳٬۵ (فصل ۷ را ببینید)، پلاسمودیوم که به اندازه ماکروسکوپی رسیده است، به یک جسم ساقه دار تمایز می یابد که می تواند سلول های متحرک منفرد را تولید کند. این سلول ها – تاژک دار یا آمیبی – دور جدیدی از چرخه حیات کپک لزج را آغاز می‌نمایند (شکل ۶-۱). چرخه غالباً با ادغام جنسی سلول های منفرد شروع می‌شود.

چرخه حیات کپک های لزج یکی از موضوعات اساسی این فصل را بازگو می‌نماید : وابستگی متقابل اشکال حیات. رشد کپک های لزج به مواد غذاییِ فراهم آمده از سلول های باکتریایی یا – در برخی موارد – سلول های گیاهی وابسته است.

درک کامل ما از یک ارگانیسم مستلزم شناخت سایر ارگانیسم هایی که همراه آن تکامل پیدا کرده اند و آگاهی از محدوده ی پاسخ های فیزیولوژیکی اثر گذار در بقای آن است.




شکل ۶-۱. A. چرخه حیات یک کپک لزج غیر سلولی (acellular). B. هاگدان (fruiting body) یک کپک لزج سلولی (cellular).

## خلاصه فصل

- میکروارگانیسم ها گروه بزرگ و متنوعی از ارگانیسم ها اند که به صورت سلول های منفرد یا در شکل خوشه وجود دارند؛ آنها همچنین شامل ویروس ها می شوند، که میکروسکوپی بوده اما سلولی نیستند.
- یک ویروس متشکل از یک اسید نوکلئیک - DNA یا RNA - است، که یک پوسته پروتئینی یا کپسید آن را احاطه می کند؛ گاهی اوقات پوششی ساخته شده از لیپید، پروتئین، و هیدرات کربن آن را می پوشاند.
- یک پریون، یک پروتئین عفونت زا است، که قادر به ایجاد بیماری های عصبی مزمن می باشد.
- پروکاریوت ها مشتمل بر باکتری ها و آرکی باکتری ها اند.
- یوکاریوت های میکروبی، یا آغازیان، اعضای چهار گروه اصلی هستند : جلبک ها، پروتوزوئر ها، قارچ ها، و کپک های لزج.
- یوکاریوت ها از یک هسته حقیقی برخوردار بوده و دیپلوئید می باشند.

## پرسش های مروری

۱. کدام یک از اصطلاحات زیر برهم کنش میان یک قارچ و یک جلبک را در گلسنگ توصیف می‌نماید؟

الف) انگلی

ب) همزیستی

پ) همزیستی درونی

ت) انگلی درونی

ث) کنسرسیوم

۲.کدام یک از عوامل زیر فاقد اسید نوکلئیک هستند؟

الف) باکتری ها

ب) ویروس ها

پ) ویروئید ها

ت) پریون ها

ث) پروتوزوئر ها

۳. کدام یک از موارد زیر یک آغازی نیست؟

الف) باکتری ها

ب) جلبک ها

پ) پروتوزوئر ها

ت) قارچ ها

ث) کپک های لزج

۴. کدام یک از عوامل زیر به طور همزمان دارای DNA و RNA هستند؟

الف) باکتری ها

ب) ویروس ها

پ) ویروئید ها

ت) پریون ها

ث) پلاسمید ها

۵. در یک مرد ۶۵ ساله زوال عقل پدید آمده است، که ظرف چند ماه پیشرفت داشته، با ناهماهنگی عضلات و خواب‌آلودگی همراه گردیده است. طرح الکتروانسفالوگرافی، حملات را با ولتاژهای بالا و امواج کوتاه نشان می‌دهد، که پیشنهاد بر بیماری کروتزفلدت – جاکوب می‌نماید. این بیماری توسط کدام یک از عوامل زیر ایجاد می‌شود؟

الف) باکتری

ب) ویروس

پ) ویروئید

ت) پریون

ث) پلاسمید

۶. کدام مورد زیر نمی تواند توسط ویروس ها آلوده شود؟

الف) باکتری ها

ب) پروتوزوئر ها

پ) سلول های انسانی

ت) ویروس ها

ث) هیچکدام

۷. ویروس ها، باکتری ها، و آغازیان منحصراً به واسطه اندازه مربوط به خود مشخص می گردند. درست یا نادرست؟

الف) درست

ب) نادرست

۸. کدام یک از موارد زیر پروکاریوت نیست؟

الف) آرکی باکتری

ب) پروتوزوئر

پ) ویروس

ث) قارچ

۹. درک حد نصاب در پروکاریوت ها چگونه انجام می گیرد؟

الف) ارتباط سلول به سلول

ب) تولید فرومون ها

پ) به صورت نمونه ای از رفتار چند سلولی

ت) تنظیم ژن های درگیر در فرآیند های فیزیولوژیکی مختلف

ث) تمام موارد

۱۰. یک مرد ۳۵ ساله، ۲۰ دقیقه پس از خوردن یک صدف خام، مورمور دهان و دست و پا، سر درد، و ناهماهنگی حـرکتی را تجـربه می کند. این علائـم نتیجه ی یک نورو توکسین تولید شده توسط جلبک هستند. نام این جلبک عبارت است از :

الف) آمیب

ب) جلبک آبی – سبز

پ) دینوفلاژلاته

ت) کِلپ

ث) هیچکدام

ت) پریون

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱– ب | ۲– ت | ۳– الف |
| ۴– الف | ۵– ت | ۶– ث |
| ۷– ب | ۸– الف | ۹– ث |
| ۱۰– ب | | |

# فصل ۲ ساختار سلول

در این فصل، ما ساختار پایه و عملکرد اجزای سازنده سلول های یوکاریوتی و پروکاریوتی را به بحث خواهیم گذارد. به لحاظ تاریخی، این میکروسکوپ بود که نخستین بار وجود باکتری ها و به دنبال آن اسرار ساختمان سلول را آشکار ساخت. امروزه، میکروسکوپ به عنوان ابزاری قدرتمند در زیست شناسی سلولی بر جای مانده است.

**روش های بصری**

**میکروسکوپ نوری**

قدرت تفکیک میکروسکوپ نوری (light microscope) تحت شرایط ایده آل در حدود نصف طول موج نوری است که از آن استفاده می‌شود. [قدرت تفکیک (resolving power) فاصله‌ای است که باید دو منبع نقطه‌ای از نور را از یکدیگر تفکیک نماید تا آن‌ها به صورت دو تصویر مجزا از هم مشاهده گردند]. بنابراین، با نور زرد یک طول موج ۰/۴ میکرومتری، کمترین فاصله قابل تمایز در حدود ۰/۲ میکرومتر، یعنی یک سوم عرض یک سلول پروکاریوتی معمولی است.

بزرگنمایی مفید یک میکروسکوپ به بزرگنمایی ای اطلاق می‌گردد که کوچک ترین ذرات قابل تفکیک را قابل مشاهده سازد. در میکروب شناسی، معمولاً چند نوع میکروسکوپ نوری مورد استفاده قرار می گیرد.

**الف) میکروسکوپ زمینه روشن**

میکروسکوپ زمینه روشن (bright-field microscope) متداول ترین میکروسکوپ مورد استفاده در میکروب شناسی است. این میکروسکوپ از دو سری عدسی برخوردار است که عمل آن‌ها با هم به آشکار سازی تصویر می انجامد. در این میکروسکوپ ها عموماً یک عدسی شیئی (objective lens) با قدرت ۱۰۰ و یک عدسی چشمی (ocular lens) با قدرت ۱۰ به کار می‌رود، از این رو نمونه ۱۰۰۰ برابر بزرگ تر دیده می‌شود. بنابراین، ذراتی با قطر ۰/۲ میکرومتر تا حدود ۰/۲ میلی متر نشان داده شده و به وضوح قابل رؤیت خواهند بود. بزرگنمایی بیشتر، تفکیک بیشتر جزئیات را به همراه نداشته و می‌تواند از میدان دید بکاهد.

به کمک این میکروسکوپ، نمونه ها به خاطر تباین یا تضاد (contrast) بین آن‌ها و محیط اطراف نمایان می‌گردند. مشاهده بسیاری از باکتری ها با این میکروسکوپ دشوار است، زیرا آن‌ها فاقد تباین با محیط پیرامون خود می‌باشند. به منظور افزایش تباین و سهولت در مشاهده آن‌ها می‌توان از رنگ ها برای رنگ آمیزی سلول ها یا اجزای آن‌ها سود جست.

**ب) میکروسکوپ اختلاف فاز (فاز متضاد)**

میکروسکوپ اختلاف فاز (phase contrast microscope) جهت اصلاح تباین (تضاد) میان سلول ها و محیط اطراف آن‌ها ابداع گردید و دیدن سلول های زنده را بدون رنگ آمیزی آن‌ها امکان‌پذیر نمود، در حالی که در میکروسکوپ زمینه روشن باید از نمونه های کشته شده و رنگ آمیزی شده استفاده می‌شد. مزیت میکروسکوپ اختلاف فاز از این واقعیت ناشی می‌شود که امواج نوریِ عبور کننده از میان اجسام شفاف، نظیر سلول‌ها، بر اساس خصوصیات موادی که از آن می‌گذرند، در فاز های مختلف پدیدار می‌گردند. این اثر به کمک حلقه خاصی در عدسی شیئی میکروسکوپ اختلاف فاز تقویت گشته و به پیدایش تصویری تیره در یک پس زمینه روشن منتج می‌شود.

**پ) میکروسکوپ زمینه تاریک**

میکروسکوپ زمینه تاریک (dark-field microscope) یک میکروسکوپ نوری است که سیستم نور در آن به نحوی تغییر پیدا کرده است تا نور تنها از لبه های نمونه برسد. این عمل با استفاده از یک کندانسور ویژه صورت می‌گیرد که هم تابش های مستقیم نور را مسدود می کند و هم نور را از روی یک آینه روی لبه کندانسور در یک زاویه غیر قائم منحرف می‌نماید. در نتیجه، یک «زمینه ی تاریک» که در تضاد با حاشیه پر نور تر نمونه است در هنگامی که تابش غیر قائمه از کنار نمونه به سمت عدسی شیئی میکروسکوپ باز تابانیده شود، به وجود می‌آید. بنابراین، این میکروسکوپ خصوصاً برای مشاهده ارگانیسم هایی مانند ترپونما پالیدوم – یک اسپیروکت با قطر کمتر از ۰/۲ میکرومتر که با میکروسکوپ زمینه روشن یا اختلاف فاز قابل مشاهده نیست – سودمند است (شکل ۱-۲،A).

**ت) میکروسکوپ فلئورسنس**

میکروسکوپ فلئورسنس (fluorescence microscope) برای مشاهده نمونه های فلئورسنت – که دارای توانایی جذب طول موج‌های کوتاه نور (فرابنفش) و آزاد کردن آن در طول موجی بلند تر (مرئی) هستند – کاربرد دارد. برخی ارگانیسم ها ذاتاً فلئورسنت اند، زیرا در سلول‌های آن‌ها به طور

طبیعی مواد فلئورسنت نظیر کلروفیل وجود دارد. آن دسته از ارگانیسم هایی را که به طور طبیعی فلئورسنت نیستند می‌توان با گروهی از رنگ های فلئورسنت موسوم به فلئوروکروم ها رنگ‌آمیزی نمود. از میکروسکوپ فلئورسنس به طور گسترده در میکروب شناسی تشخیصی بالینی استفاده می‌شود. برای مثال، فلئوروکروم اورامین O، که در هنگام مواجهه با نور فرابنفش به رنگ زرد می درخشد، توسط مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، عامل سل، به شدت جذب می‌گردد. زمانی که این رنگ برای نمونه ی مشکوک به مایکوباکتریوم توبرکلوزسیس به کار رود و در پی آن نمونه ی مورد نظر در معرض نور فرابنفش قرار گیرد، باکتری می تواند با ظهور ارگانیسم های زرد روشن در یک پس زمینه تاریک تشخیص داده شود.

استفاده اصلی از میکروسکوپ فلئورسنس در یک تکنیک تشخیصی به نام تکنیک فلئورسنت – آنتی‌بادی (FA) یا ایمونوفلئورسنس است. در این تکنیک، آنتی بادی های اختصاصی (برای مثال، آنتی بادی‌های ضد لژیونلا پنوموفیلا) به طور شیمیایی با یک فلئوروکروم، نظیر فلئورسئین ایزوتیوسیانات (FITC)، نشاندار می‌گردند. آنگاه، این آنتی بادی های فلئورسنت از لبه ی میکروسکوپ به نمونه ی بالینی اضافه می شوند. چنانچه نمونه در بر دارنده لژیونلا پنوموفیلا باشد، آنتی بادی های فلئورسنت به آنتی ژن های موجود روی سطح باکتری اتصال پیدا نموده و در اثر مواجهه با نور فرابنفش، فلئورسنت خواهند بود (شکل ۱–۲، B).

### ث) میکروسکوپ متضاد تداخلی افتراقی

در میکروسکوپ متضاد تداخلی افتراقی یا DIC (Differential interference contrast microscope) از یک پُلاریزر (متضاد کننده یا دو قطبی‌کننده) برای تولید نور دو قطبی استفاده می‌شود. پرتو نور دو قطبی از یک منشور عبور می‌نماید تا دو پرتو مجزا ایجاد کند؛ این پرتو ها با گذر از نمونه، وارد عدسی شیئی شده و در آن‌جا دوباره به شکل یک نور واحد ترکیب می‌گردند. به دلیل اختلافات ناچیز در ضریب انکسار موادی که پرتو ها از میان آن‌ها می‌گذرند، پرتو های ترکیبی کاملاً در یک فاز نبوده، بلکه به جای آن یک اثر تداخلی پدید می‌آید که بر شدت اختلافات نامحسوس در ساختار سلول می‌افزاید. ساختار هایی نظیر اسپور ها، واکوئل ها و گرانول ها سه بعدی به نظر می‌رسند. میکروسکوپ DIC به طور خاص جهت مشاهده سلول های رنگ‌آمیزی نشده سودمند واقع می‌شود، چرا که توانایی تولید تصاویری را دارد که ساختار های درون سلولی در آن‌ها آشکار است، در صورتی که چنین ساختار هایی در تکنیک های زمینه روشن کمتر نمایان می‌گردند.

### میکروسکوپ الکترونی

قدرت تفکیک بالای میکروسکوپ الکترونی دانشمندان را قادر ساخته است تا بتوانند به مشاهده ساختار های جزئی سلول های پروکاریوتی و یوکاریوتی بپردازند. قدرت تفکیک بالاتر میکروسکوپ الکترونی ماحصل این واقعیت است که الکترون ها طول موج بسیار کوتاه تری نسبت به فوتون های نور سفید دارند.

به طور کلی، دو نوع میکروسکوپ الکترونی مورد استفاده است : میکروسکوپ الکترونی گذاره یا TEM ( transmission electron microscope)، که ویژگی هـای مشترک زیادی با میکروسکوپ های نوری دارد، و میکروسکوپ الکترونی نگاره یا SEM (scanning electron microscope). نخست TEM توسعه پیدا کرد. در این میکروسکوپ، پرتوی از الکترون ها از یک تفنگ الکترونی پرتاب شده و به وسیله یک عدسی کندانسور الکترومغناطیسی روی نمونه‌ای نازک هدایت یا تمرکز می‌یابد. الکترون ها پس از اصابت به نمونه، بر اساس تعداد و اندازه اتم های نمونه به طرز متفاوتی متفرق می‌شوند؛ برخی الکترون ها از نمونه عبور نموده و توسط یک عدسی شیئیِ الکترومغناطیسی جمع‌آوری و متمرکز می‌گردند. عدسی شیئی تصویری از نمونه را به منظور بزرگنمایی بیشتر به یک سیستم عدسی پروژکتور عرضه می‌دارد. با برخورد تصویر به صفحه‌ای که هنگام اصابت الکترون ها به آن فلئورسنت می‌شود، تصویر قابل مشاهده خواهد شد. این تصویر را می‌توان بر روی یک فیلم عکاسی ثبت کرد. TEM می‌تواند ذراتی در فاصله ۰/۰۰۱ میکرومتر را آشکار سازد. بنابراین، ویروس ها با قطر ۰/۲–۰/۱ میکرومتر به سهولت نمایان می گردند.

SEM معمولاً نسبت به TEM از قدرت تفکیک کمتری برخوردار می‌باشد؛ با این وجود، این میکروسکوپ به طور ویژه برای تهیه تصاویر سه بعدی از سطح نمونه های میکروسکوپی سودمند است. الکترون ها از طریق عدسی ها در یک نقطه بسیار کوچک تمرکز می‌یابند. برهم‌کنش الکترون ها با نمونه منجر به رها سازی اشکال متفاوتی از تابش (برای مثال، الکترون های ثانویه) از سطح ماده شده که می‌تواند توسط یک آشکار ساز مناسب ضبط گردد و پس از تقویت، بر روی صفحه تلویزیون نمایش داده شود (شکل ۱–۲، C).

یک تکنیک مهم در بررسی با میکروسکوپ الکترونی، «سایه‌زدن» می‌باشد. این کار مستلزم رسوب یک لایه نازک از فلز سنگین (مانند پلاتین) بر روی نمونه، با قرار دادن آن در مسیر یک پرتو از یون‌های فلزی در خلاء است. پرتو با زاویه اندکی نسبت به نمونه هدایت می‌شود، به نحوی که سایه‌ای به شکل یک ناحیه ی پوشیده نشده در طرف دیگر به دست می‌آید. سپس، هنگامی که در میکروسکوپ الکترونی، یک پرتو از الکترون از نمونه پوشیده شده عبور داده شود، از تصویر «منفی» یک عکس مثبت ایجاد، و یک جلوه ی سه بعدی پدیدار می‌گردد (برای مثال، شکل ۲۱–۲ را ببینید).

سایر تکنیک های مهم در بررسی با میکروسکوپ الکترونی عبارتند از : بهره گیری از برش های فوق نازک از مواد، روش انجماد خشک نمونه ها که مانع از تخریب ناشی از فرآیند های خشک کردن معمول می‌شود، و استفاده از رنگ آمیزی منفی با یک ماده الکترون- چگال نظیر اسید فسفو تنگستیک یا نمک های اورانیل (برای مثال، شکل ۱-۴۲ را ببینید). بدون نمک های فلزی سنگین، تباین کافی جهت آشکار شدن جزئیات نمونه به دست نمی آید.

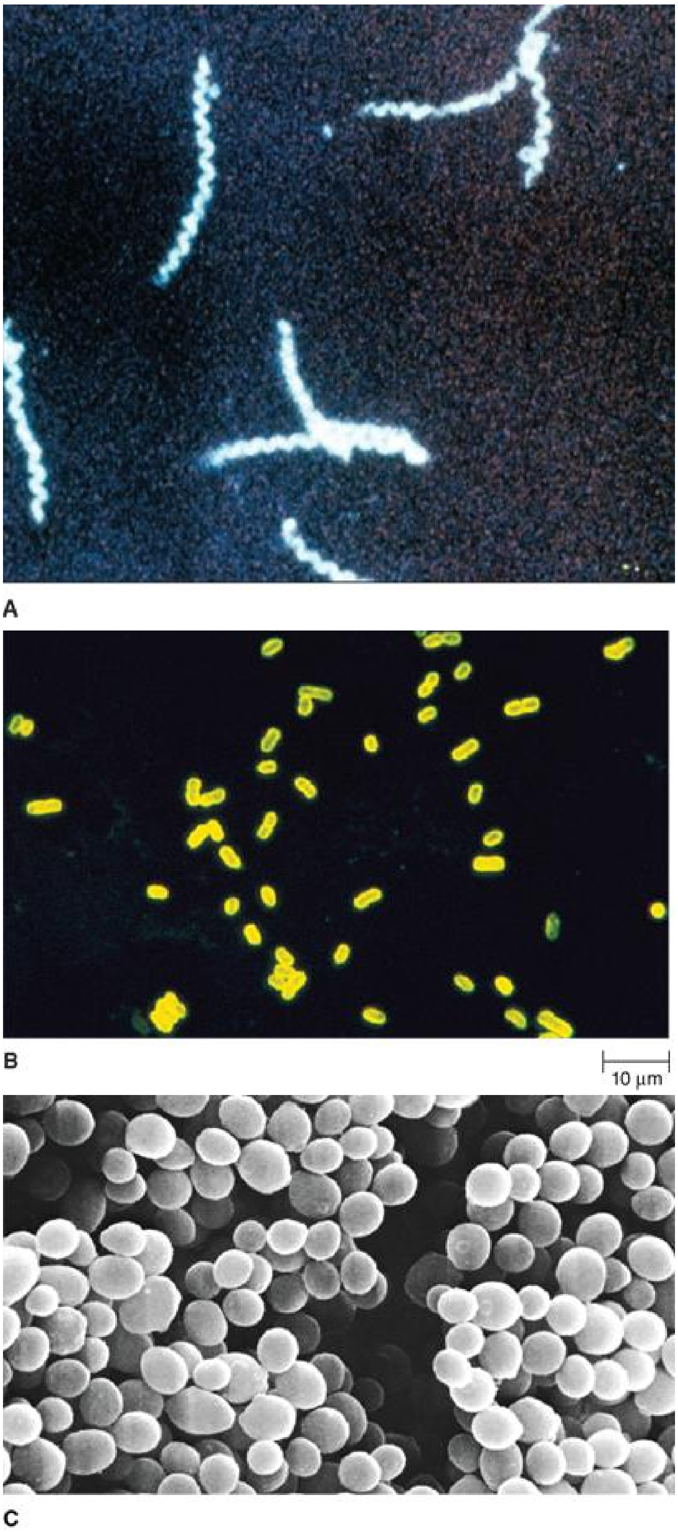
### میکروسکوپ لیزری نگاره کانونی

میکروسکوپ لیزری نگاره کانونی یا CSLM (confocal scanning laser microscope) از اتصال یک منبع نور لیزر به یک میکروسکوپ نوری ایجاد می‌گردد. در این میکروسکوپ، یک پرتو لیزر از روی آینه ای که آن را به یک ابزار اسکن کننده هدایت می‌کند تابیده می‌شود. سپس، پرتو لیزر از میان یک روزنه کوچک می‌گذرد. این روزنه به دقت زاویه کانونی پرتو را به یک لایه ی عمودیِ مشخص از نمونه می‌تاباند. با روشن شدنِ تنها یک صفحه ی واحد از نمونه، شدت نور سریعاً در بالا و پایین سطح کانونی افت می‌نماید و نور انحرافی از سایر سطوح کانون به حداقل می‌رسد. بنابراین، در یک نمونه ی نسبتاً ضخیم، لایه های گوناگونی را می‌توان با تنظیم زاویه کانونی پرتو لیزر مشاهده نمود.

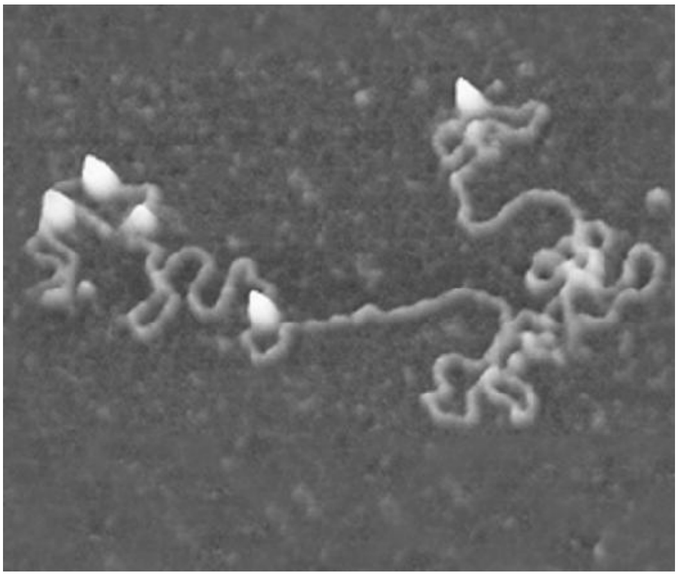
برای بیشتر نمایان گشتن سلول ها، اغلب می‌توان آن‌ها را با رنگ های فلئورسنت رنگ آمیزی کرد. به طور جایگزین، تصاویر رنگی کاذب را می‌توان با تنظیم میکروسکوپ در شیوه ای که لایه های مختلف، رنگ های متفاوت را کسب کنند، به وجود آورد. CSLM با نرم افزار رایانه ای تجهیز می‌گردد تا تصاویر دیجیتال را جهت پردازش تصویر نهایی سر هم نماید. بنابراین، تصاویر به دست آمده از لایه های مختلف می‌توانند ذخیره شوند و آنگاه به طور دیجیتالی روی هم قرار گیرند تا تصویری سه بعدی از نمونه کامل بازسازی گردد.

### میکروسکوپ های کاوشگر نگاره

دسته جدیدی از میکروسکوپ ها با نام میکروسکوپ های کاوشگر نگاره (scanning probe microscope) ویژگی های سطحی را با حرکت دادن یک کاوشگر (پروب) نوک تیز روی سطح نمونه می‌سنجند. میکروسکوپ تونلی نگاره (scanning tunneling microscope) و میکروسکوپ نیروی اتمی (atomic force microscope) مثال هایی از این گروه جدید از میکروسکوپ ها هستند، که به کمک آن‌ها دانشمندان قادر خواهند بود اتم ها و مولکول های روی سطح یک نمونه را ببینید. برای مثال، برهم‌کنش‌های بین پروتئین های باکتری اشریشیاکولی را می‌توان با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی مطالعه نمود (شکل ۲-۲).




*شکل ۱-۲. **A**. نمونه ی مثبت در میکروسکوپ زمینه تاریک. ترپونما ها به واسطه شکل مارپیچی مشخص و حرکت به سمت جلو و عقب با چرخش حول محور طولی شناسایی می‌شوند. B. ریزنگار نوری فلئورسنس. یک باکتری میله ای شکل با یک شاخص فلئورسنت برچسب خورده است. C. ریزنگار الکترونی نگاره از باکتری استافیلوکوکوس اورئوس (× ۳۲,۰۰۰).*



*شکل ۲-۲. میکروسکوپ نیروی اتمی. ریزنگاری از یک قطعه DNA. قله های روشن، آنزیم های متصل شونده به DNA هستند.*

## ساختار سلول یوکاریوتی

### هسته

هسته (nucleus) در بر گیرنده ژنوم سلول می باشد. این بخش توسط غشایی متشکل از یک جفت غشای واحدِ مجزا شده با فضایی با ضخامت‌های متغیر، احاطه گردیده است. غشای داخلی معمولاً یک کیسه ی ساده است، اما غشای خارجی - در مکان های متعدد - به شبکه اندوپلاسمی می‌پیوندد. غشای هسته‌ای در نتیجه ی وجود منافذی در آن، دارای تراوایی انتخابی است. این منافذ از کمپلکسی از پروتئین های مختلف ساخته شده اند که در ورود و خروج مواد به داخل و خارج هسته عمل می‌نمایند. کروموزوم های سلول‌های یوکاریوتی دارای ماکرومولکول‌های DNA خطی اند که در قالب یک مارپیچ دوتایی آرایش یافته اند. تنها هنگامی که سلول ها در حال تقسیم باشند و DNA آن‌ها به شدت متراکم گردد، کروموزوم ها توسط میکروسکوپ نوری مشاهده خواهند شد. در سایر زمان‌ها، کروموزوم ها تراکم نداشته و به صورتی که در شکل ۳-۲ نشان داده شده است، به نظر می‌رسند. ماکرومولکول های DNA با پروتئین هایی بازی به نام هیستون ها در ارتباط اند که به واسطه برهم‌کنش‌های یونی به DNA اتصال دارند.

یک ساختار که اغلب درون هسته دیده می‌شود، هستک (nucleolus) نام دارد. این بخش ناحیه ای غنی از RNA بوده و جایگاه سنتز RNA ریبوزومی است (شکل ۳-۲ را ببینید). پروتئین های ریبوزومیِ سنتز شده در سیتوپلاسم به داخل هسته انتقال می‌یابند و جهت تشکیل زیر واحد های کوچک و بزرگ ریبوزوم یوکاریوتی با RNA ریبوزومی ترکیب می گردند. سپس، این زیر واحد ها به سیتوپلاسم ارسال گشته و در آنجا به شکل ریبوزوم کامل در می آیند که می تواند در سنتز پروتئین عمل کند.

## ساختار های سیتوپلاسمی

سیتوپلاسم سلول های یوکاریوتی با حضور شبکه اندوپلاسمی، واکوئل ها، پلاستید های خود تکثیر و یک اسکلت سلولی تو در تو مرکب از میکروتوبول ها، میکروفیلامنت ها و فیلامنت های حد واسط مشخص می‌گردد.

شبکه اندوپلاسمی یا ER (endoplasmic reticulum) شبکه ای از کانال های محاط شده با غشا است که ادامه ی غشای هسته ای می‌باشد. دو نوع شبکه اندوپلاسمی شناسایی شده است : خشن (rough) که به آن ریبوزوم‌های ۸۰S اتصال دارند، و صاف (smooth) که فاقد ریبوزوم است (شکل ۳-۲ را ببینید). ER خشن تولید کننده اصلی گلیکو پروتئین ها و همچنین مواد غشایی جدید است که به سرتاسر سلول انتقال داده می شود؛ ER صاف در سنتز لیپید ها و برخی از جنبه های متابولیسم هیدرات کربن نقش دارد. دستگاه گلژی (Golgi apparatus) شامل توده ای از غشا ها است که در هماهنگی با ER، محصولات ER را به طور شیمیایی تغییر داده و به گروهی که مقصد آن‌ها پوشیده است و گروهی که در سایر ساختار های غشایی سلول عمل می‌کنند، دسته بندی می نماید.

پلاستید ها شامل میتوکندری ها و کلروپلاست ها هستند. مدارک متعددی پیشنهاد می کند که آن‌ها از ارگانیسم های پروکاریوتی قدیمی نشأت گرفته و از احاطه شدن سلول پروکاریوتی توسط یک سلول بزرگ تر به وجود آمده اند (همزیستی درونی). میتوکندری ها اندازه پروکاریوتی داشته و غشای آن‌ها به دلیل فقدان اِسترول - نسبت به غشای سیتوپلاسمی سلول یوکاریوتی که واجد استرول است - سختی بسیار کمی دارد. میتوکندری ها از دو سری غشا برخوردار اند. غشای خارجی تر نسبتاً تراوا بوده، با داشتن تعداد زیادی کانال، اجازه عبور یون ها و مولکول های کوچک را می‌دهد. غشای خارجی در اثر برگشتن به درون خود، سیستمی از غشا های تاخورده داخلی موسوم به کریستا را پدید آورده است. کریستا جایگاه آنزیم های درگیر در تنفس و تولید ATP می‌باشد. این ساختار همچنین دارای پروتئین های ترابریِ اختصاصی است که عبور متابولیت ها به داخل و خارج ماتریکس (ماده زمینه ای) میتوکندری را تنظیم می‌نماید. در ماتریکس، تعدادی آنزیم - به ویژه آنزیم های چرخه اسید سیتریک - وجود دارد. کلروپلاست ها اندامک های سلولی فتوسنتزی بوده، قادرند انرژی نورانی خورشید را از طریق تنفس به انرژی شیمیایی تبدیل کنند. کلروفیل و تمام اجزای ضروری دیگر جهت فتوسنتز در یک سری از صفحات غشایی به نام تیلاکوئید جای دارند. اندازه، شکل و تعداد کلروپلاست ها در هر سلول بسیار متفاوت است؛

برخلاف میتوکندری ها، کلروپلاست ها معمولاً بسیار بزرگ تر از پروکاریوت‌ها اند. میتوکندری ها و کلروپلاست ها دارای DNA ی مربوط به خود هستند که به صورت حلقوی بسته با پیوند کووالان وجود دارد و برخی از پروتئین های تشکیلاتی (اما نه همه) و RNA های ناقل آن‌ها را کد می‌نماید. همچنین، ریبوزوم میتوکندری و کلروپلاست – به سان پروکاریوت ها – ۷۰S است.

تعدادی از میکروارگانیسم های یوکاریوتی (مانند تریکوموناس واژینالیس) میتوکندری نداشته و به جای آن دارای یک اندامک تنفسیِ محاط شده با غشا به نام هیدروژنوزوم هستند. هیدروژنوزوم ها ممکن است در نتیجه ی همزیستی درونی به وجود آمده باشند، و در بعضی از آن‌ها DNA و ریبوزوم شناسایی شده است. هیدروژنوزوم ها، در حالی که از نظر اندازه به میتوکندری ها شباهت دارند، اما در آن‌ها کریستا و آنزیم های چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک دیده نمی‌شود. پیرووات به وسیله هیدروژنوزوم جذب و $H_2$، $CO_2$، استات و ATP تولید می‌گردد.

لیزوزوم ها کیسه های بسته ی غشایی محتوی آنزیم های هضمی گوناگون هستند که سلول از آن‌ها برای هضم ماکرومولکول هایی نظیر پروتئین ها، چربی ها، و پلی ساکارید ها سود می جوید. لیزوزوم به این آنزیم ها اجازه می‌دهد تا عمل تجزیه را دور از سیتوپلاسم انجام دهند، زیرا حضور این آنزیم ها در سیتوپلاسم سبب تخریب ماکرومولکول های سلولیِ کلیدی می‌گردد. به دنبال هیدرولیز ماکرومولکول ها در لیزوزوم، مونومر های حاصل از آن‌ها با عبور از لیزوزوم وارد سیتوپلاسم شده و در آن‌جا به عنوان ماده غذایی به مصرف می رسند.

پراکسی‌زوم ساختاری محدود گشته توسط غشا است که نقش تولید $H_2O_2$ از احیای $O_2$ را به کمک دهندگان مختلف هیدروژن بر عهده دارد. $H_2O_2$ ی ایجاد شده در پراکسی‌زوم متعاقباً به وسیله آنزیم کاتالاز به $H_2O$ و $O_2$ تجزیه می‌گردد.

اسکلت سلولی (cytoskeleton) ساختمانی سه بعدی است که سیتوپلاسم را پر می‌کند. انواع اصلی فیبر های سازنده ی اسکلت سلولی، میکروفیلامنت ها (ریز رشته ها)، فیلامنت های حدواسط (رشته های بینابینی) و میکروتوبول ها (ریز لوله ها) هستند. میکروفیلامنت ها در حدود ۶-۳ نانومتر قطر داشته و پلیمر های ساخته شده از زیر واحد های پروتئین اکتین اند. این فیبر ها (رشته ها) داربست هایی را در سرتاسر محدوده ی سلول ایجاد کرده و باعث نگهداری شکل سلول می‌شوند. میکروفیلامنت ها همچنین قادرند حرکات سلولی نظیر سُر خوردن، انقباض و سیتوکینز (جنبش سیتوپلاسمی) را انجام دهند.

میکروتوبول ها لوله های استوانه ای شکل به قطر ۲۵-۲۰ نانومتر و متشکل از زیر واحد های پروتئین توبولین هستند. میکروتوبول ها به میکروفیلامنت ها در حفظ ساختمان سلول کمک نموده، رشته های دوک را برای کروموزوم های در حال تفکیک در جریان میتوز می‌سازند، و نیز نقشی مهم را در تحرک سلول ایفا می‌کنند. قطر تقریبی فیلامنت های حدواسط ۱۰ نانومتر است و به سلول توانایی کشسانی می‌بخشند.

### لایه های سطحی

سیتوپلاسم درون غشایی پلاسمایی مرکب از پروتئین و فسفو لیپید احاطه شده است. این غشا مشابه ی غشای سلول پروکاریوتی می باشد، که در ادامه توضیح داده خواهد شد (شکل ۱۱-۲ را ببینید). اکثر سلول های حیوانی لایه های سطحی دیگری ندارند؛ اما یک دیواره سلولی خارجی از جنس سلولز سلول های گیاهی را می پوشاند (شکل ۳-۲، B). بسیاری از میکروارگانیسم های یوکاریوتی نیز دارای یک دیواره سلولی (cell wall) خارجی اند که ممکن است از پلی ساکارید هایی همچون سلولز یا کیتین ساخته شود و یا آن که مانند دیواره سیلیسی برخی دیاتومه ها، غیر آلی (معدنی) باشد.

### اندام های حرکتی

تعداد کثیری از میکروارگانیسم های یوکاریوتی مانند تریکوموناس واژینالیس اندامکی به نام تاژک (فلاژل)، یا مانند پارامسیوم اندامکی به نام مژه (سیلیوم) دارند که با حرکت موجی شکل، سلول را در آب به پیش می‌راند. تاژک های یوکاریوتی از ناحیه قطبی سلول منشأ می‌گیرند، در حالی که مژه ها – که کوتاه‌تر از تاژک‌ها اند – اطراف سلول را احاطه می کنند (شکل ۴-۲). تاژک ها و مژه های سلول های یوکاریوتی از ساختار پایه و ترکیب بیوشیمیایی مشابهی برخوردار می‌باشند. هر دو از یک سری از میکروتوبول ها (استوانه های پروتئینیِ میان تهیِ ساخته شده از پروتئینی به نام توبولین) ایجاد شده اند که پیرامون آن‌ها را یک غشا فرا گرفته است. ترتیب آرایش میکروتوبول ها «سیستم ۹+۲» نام دارد، زیرا دارای نه جفت محیطی از میکروتوبول است که دو میکروتوبول مرکزی منفرد را در بر می‌گیرند (شکل ۵-۲).

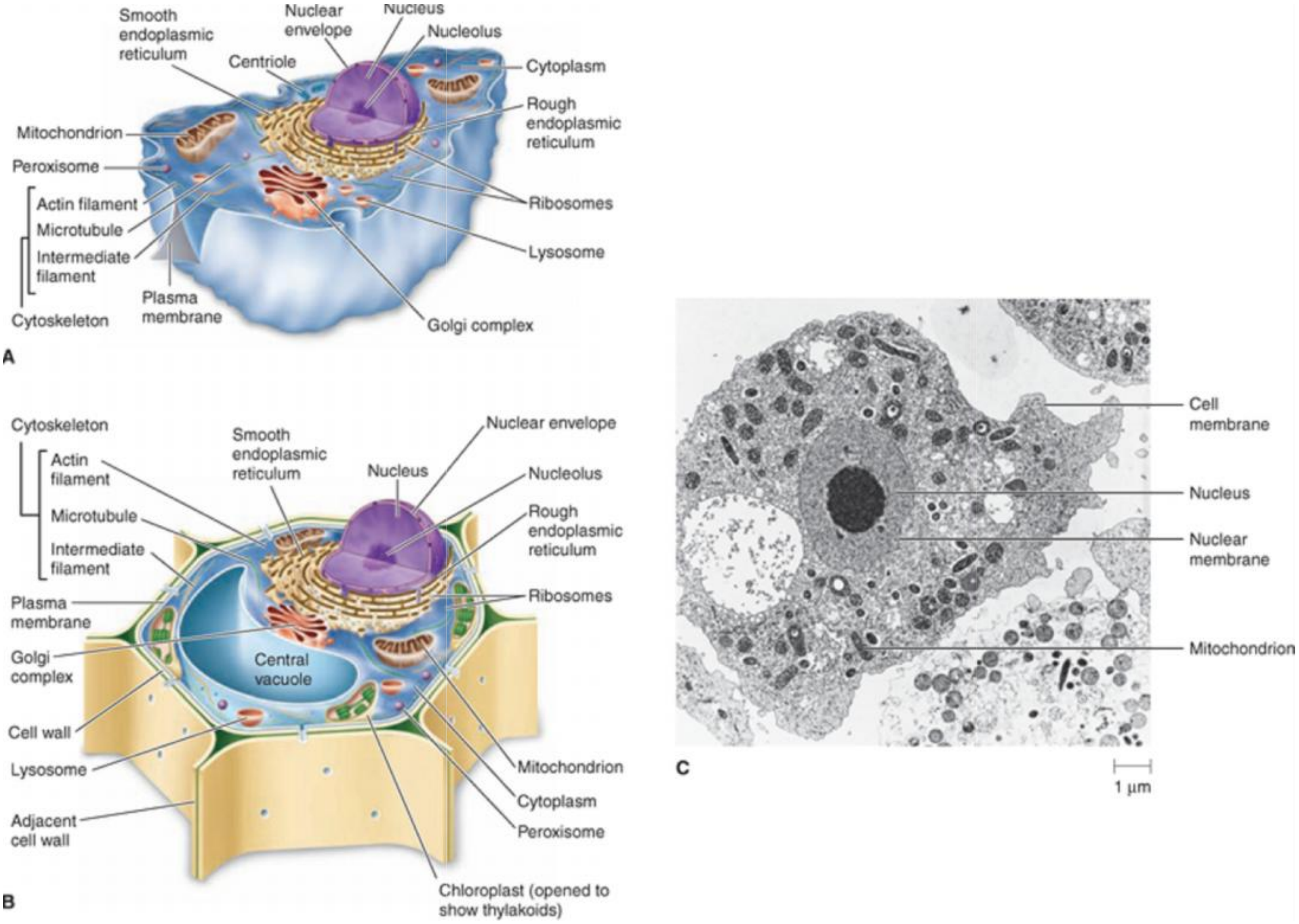
### ساختار سلول پروکاریوتی

در هر سطحی، سلول پروکاریوتی از سلول یوکاریوتی ساده تر است، به استثنای این که : پوشش سلولی آن پیچیدگی بیشتری دارد.

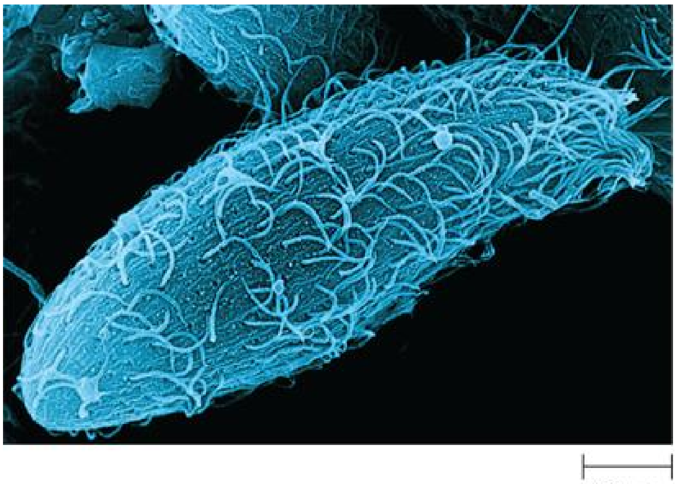
### نوکلئوئید

پروکاریوت ها فاقد یک هسته حقیقی هستند؛ به جای آن، DNA ی آن‌ها در

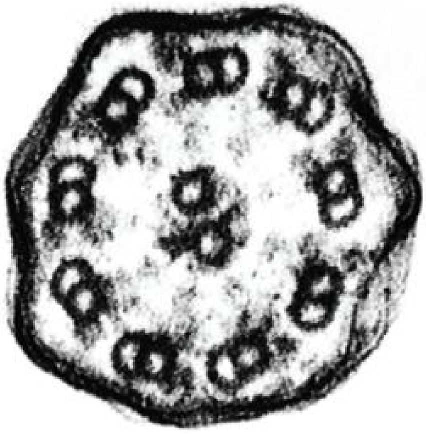
ساختاری با عنوان نوکلئوئید (شبه هسته) گنجانده می‌شود. نوکلئوئید فولگن مثبت است که حاکی از وجود DNA در آن می باشد. DNA که به طور منفی شارژ شده است، دست کم تا اندازه ای توسط پلی آمین های کوچک و یون های منیزیم خنثی می گردد. در باکتری ها، پروتئین های شبه هیستون احتمالاً نقشی شبیه به نقش هیستون ها در کروماتین یوکاریوتی را ایفاء می کنند.

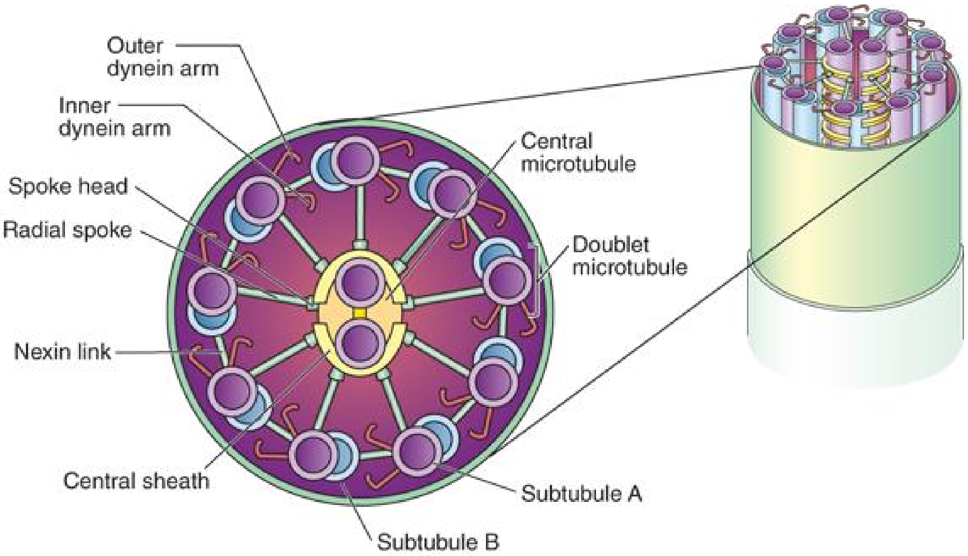



*شکل ۳-۲. سلول های یوکاریوتی. A. نمای ترسیمی از یک سلول حیوانی. B. نمای ترسیمی از یک سلول گیاهی. C. ریزنگار یک سلول حیوانی چند ساختار محاط شده توسط غشاء، از جمله میتوکندری ها و یک هسته را نشان می دهد.*




*شکل ۴-۲. یک پارامسیوم به کمک مژه های روی سطح سلول حرکت می نماید.*

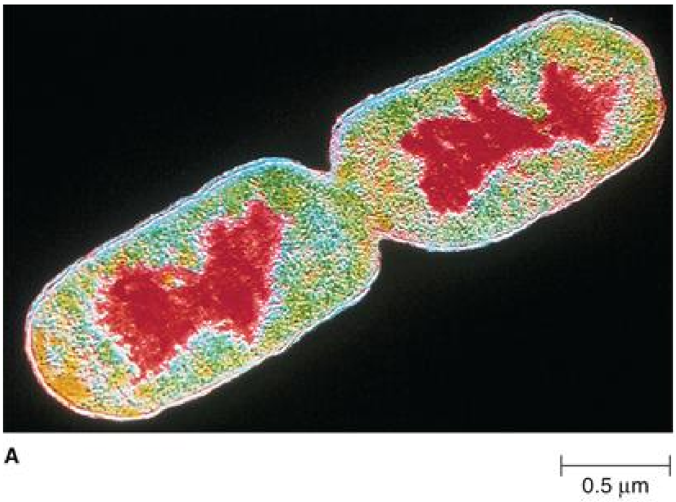




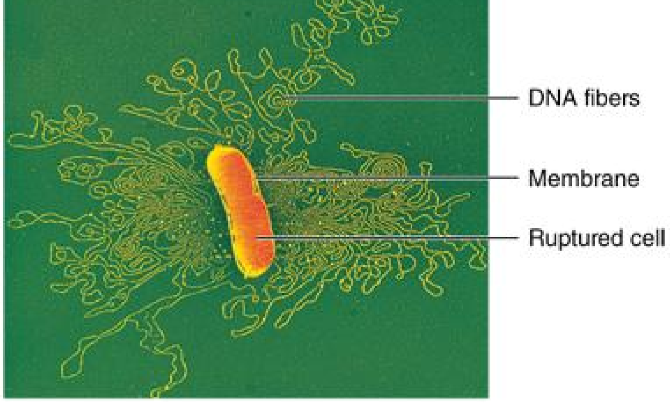

A B

*شکل ۵-۲. ساختمان مژه ها و تاژک ها. A. ریزنگار الکترونی از برش عرضی از یک مژه. به دو میکروتوبول مرکزی که توسط نه جفت میکروتوبول احاطه گردیده اند، توجه نمایید (× ۱۶۰,۰۰۰). B. طرحی از ساختمان مژه و تاژک.*

ریزنگار های الکترونی یک سلول پروکاریوتی معمولی نبود غشای هسته‌ای و دستگاه میتوزی را نشان می‌دهند. یک استثناء برای این قانون، پلانکتومایست ها – گروهی منشعب از باکتری های آبزی – می‌باشند که در آن‌ها نوکلئوئید با یک پوشش هسته‌ای متشکل از دو غشا احاطه شده است. یک اختلاف میان پروکاریوت ها و یوکاریوت ها که همچنان به قوت خود باقی است، عدم وجود دستگاه میتوزی نوع یوکاریوتی در پروکاریوت ها است. ناحیه هسته‌ای (شکل ۶-۲) مملو از رشته های DNA می‌باشد. نوکلئوئید اکثر سلول‌های باکتریایی از یک مولکول حلقوی منفرد به اندازه ۰/۵۸ تا تقریباً ۱۰ میلیون جفت باز ایجاد می‌گردد. اگرچه، در تعداد اندکی از باکتریها، دو، سه یا حتی چهار کروموزوم متفاوت دیده شده است. برای نمونه، ویبریو کلرا و بروسلا ملیتِنسیس دو کروموزوم نامشابه دارند. استثنائاتی هم برای قانون حلقوی بودن کروموزوم به چشم می‌خورد، زیرا مشاهده شده است که بعضی از پروکاریوت ها (مانند بورلیا بورگدورفری و استرپتومایسس کوئلیکالِر) دارای کروموزوم خطی می باشند.




A




B

*شکل ۶-۲. نوکلئوئید. A. ریزنگار الکترونی گذاره ی رنگی از اشریشیاکولی که در آن DNA به رنگ قرمز دیده می شود. B. کروموزوم آزاد شده از یک سلول اشریشیاکولی که به آرامی لیز شده است. توجه نمایید که DNA باید محکم بسته بندی گردد تا بتواند درون باکتری جای گیرد.*

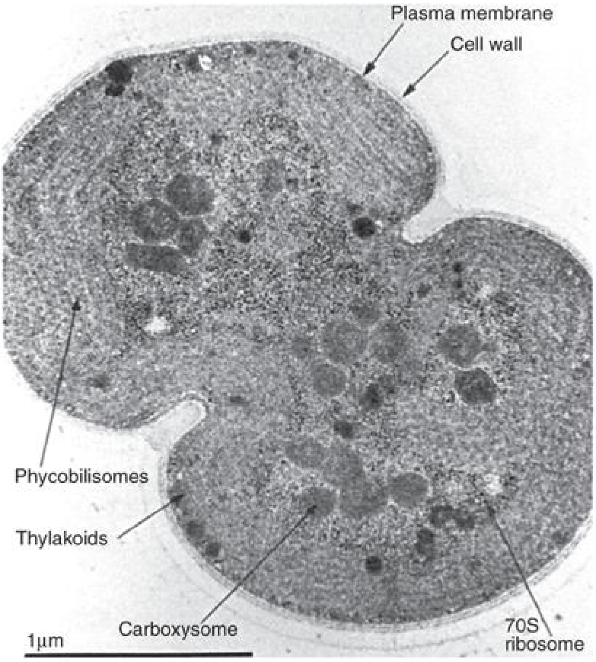
در باکتری ها، تعداد نوکلئوئید ها – و بنابراین تعداد کروموزوم ها – به شرایط رشد وابسته است. هنگامی که باکتری ها به سرعت رشد می نمایند، شمار نوکلئوئید ها در هر سلول، نسبت به زمانی که باکتری ها به آهستگی رشد می کنند، بیشتر است؛ اگرچه، وقتی که چندین کپی وجود داشته باشد، همه آن‌ها مشابه اند (بدان معنا که سلول های پروکاریوتی هاپلوئید هستند).

## ساختار های سیتوپلاسمی

در سلول های پروکاریوتی، پلاستید های خود مختار – از قبیل میتوکندری ها و کلروپلاست ها – وجود ندارند؛ به جای آن، آنزیم های انتقال الکترون در غشای سیتوپلاسمی جای گرفته اند. پیگمان ها یا رنگدانه های فتوسنتزی باکتری های فتوسنتز کننده (کاروتنوئید ها و باکتریو کلروفیل) در سیستم‌های غشایی درون سیتوپلاسمی با اشکال متنوع قرار دارند. وزیکول های غشایی (کروماتوفور ها) یا تیغک ها معمولاً در انواع غشا ها دیده می‌شوند. بعضی از باکتری های فتوسنتزی دارای ساختار های تخصصیِ محاط شده توسط غشا به نام کلروزوم هستند. در برخی از سیانوباکتریوم ها (که سابقاً جلبک‌های سبز – آبی نام داشتند)، غشا های فتوسنتزی اغلب ساختار هایی چند لایه را ایجاد می کنند که با نام تیلاکوئید شناخته می‌شوند (شکل ۷–۲). رنگدانه های کمکی اصلی جهت درو نمودن نور، فیکوبیلین ها اند که بر روی سطح خارجی غشا های تیلاکوئیدی یافت می‌گردند.

باکتری ها، اغلب مواد ذخیره ای را به شکل گرانول های نامحلول انباشته می‌نمایند. این گرانول ها هنگام مشاهده توسط میکروسکوپ اختلاف فاز به صورت اجسام انکساری در سیتوپلاسم به نظر می رسند. آن‌ها اصطلاحاً اجسام انکلوژن (احاطه) نامیده شده و تقریباً همیشه به عنوان ذخیره ساز انرژی یا مخزن قطعات ساختمانی عمل می‌کنند. اکثر انکلوژن های سلولی به وسیله غشایی از لیپید محصور گردیده اند که سبب جدایی آن‌ها از سیتوپلاسم می‌شود. یکی از شایع ترین اجسام انکلوژن، اسید پلی بتا هیدروکسی بوتیریک (PHB) است. PHB یک ترکیب شبه لیپید از زنجیره های واحد های اسید بتا هیدروکسی بوتیریک است که از طریق پیوند های استری به هم مرتبط گشته اند. PHB زمانی تولید می‌شود که منابع نیتروژن، گوگرد، یا فسفر محدود گردند و کربن اضافی در محیط وجود داشته باشد (شکل ۸–۲، A). فرآورده ذخیره ای دیگری که توسط پروکاریوت ها در طی ازدیاد کربن به وجود می‌آید، گلیکوژن است که پلیمری از گلوکز می‌باشد. زمانی که سنتز پروتئین و اسید نوکلئیک از سرگرفته شود، PHB و گلیکوژن به عنوان منابع کربن مورد استفاده قرار می‌گیرند. دسته ای از پروکاریوت ها قادر به اکسیداسیون ترکیبات گوگردی احیا شده نظیر سولفید هیدروژن و تیوسولفات و ایجاد گرانول های درون سلولیِ حاوی گوگرد عنصری هستند (شکل ۸–۲، B). در صورت محدود شدن منبع گوگرد احیا شده، گوگرد موجود در گرانول‌ها – معمولاً به سولفات – اکسید می‌شود و گرانول ها به آهستگی ناپدید می‌گردند. تعداد زیادی از باکتری ها مقادیر گسترده ای از فسفات معدنی را در قالب گرانول های پلی فسفات انباشته می‌نمایند.

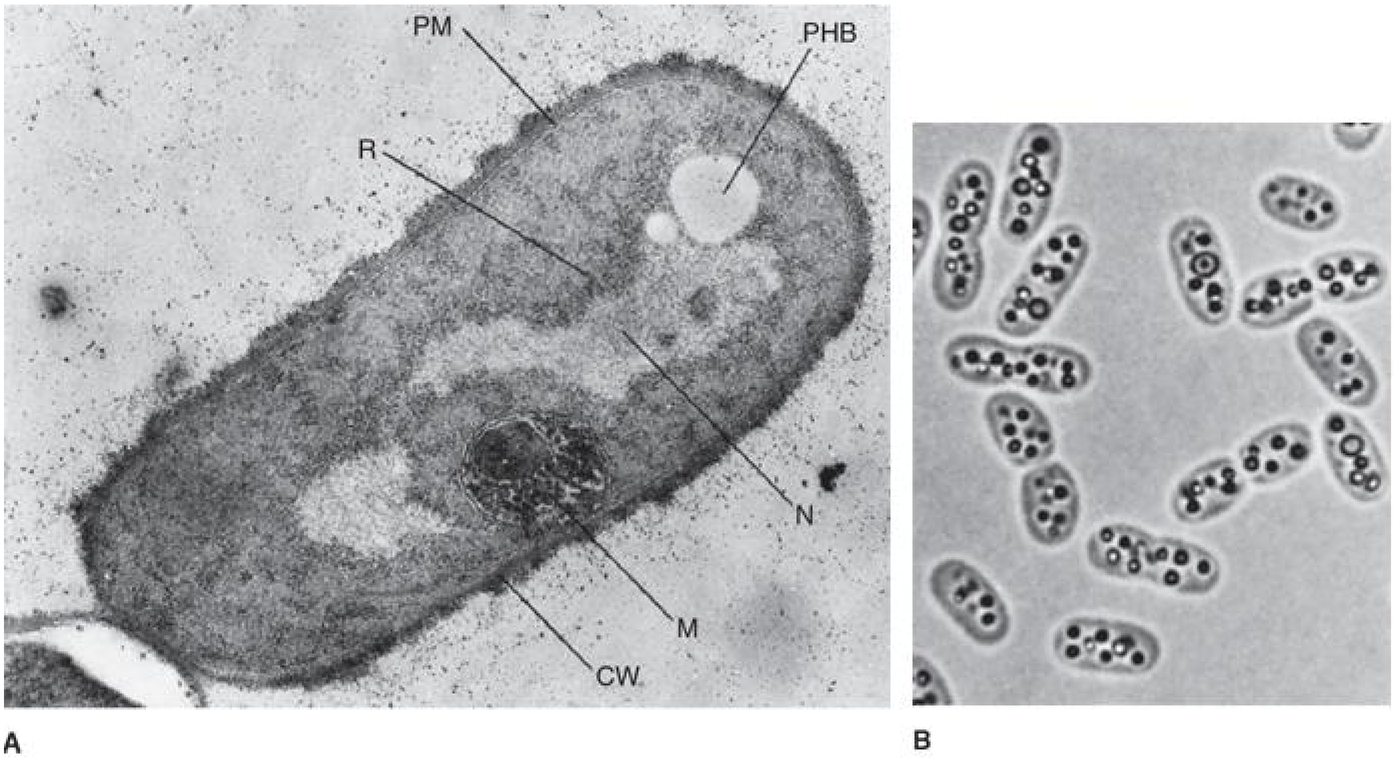
این گرانول ها می‌توانند تجزیه شده و به منظور حمایت از رشد، به عنوان منابع فسفات جهت سنتز اسید نوکلئیک و فسفو لیپید به کار روند. این قبیل گرانول ها را گاهی اوقات گرانول های وُلوتین یا گرانول های متاکروماتیک می‌نامند، زیرا با رنگ آبی، به رنگ قرمز در می آیند. چنین گرانول هایی از ویژگی های بارز کورینه باکتریوم ها محسوب می‌گردند (فصل ۱۳ را ببینید).




*شکل ۷–۲. برش نازکی از سینِکوسیستیس. ساختار های متعددی نمایان هستند.*

گروه های خاصی از باکتری های اتوتروف که دی اکسید کربن را برای ساخت قطعات ساختمانی بیوشیمیایی تثبیت می نمایند دارای اجسام پلی هدرال هستند. این اجسامِ محاط شده با یک پوشش پروتئینی (کربوکسی زوم ها) از آنزیم کلیدی تثبیت $CO_2$ (ریبولوز بیس فسفات کربوکسیلاز) برخوردار اند (شکل ۷–۲). مَگنِتوزوم ها ذرات کریستالیِ درون سلولیِ ماگنِتیت معدنی آهن ($Fe_3O_4$) می باشند، که مگنتوتاکسی یا گرایش مغناطیسی (یعنی مهاجرت یا جهت گیری با توجه به میدان مغناطیسی زمین) را برای برخی از باکتری های آبزی به ارمغان می آورند. مگنتوزوم ها توسط غشایی حاوی فسفو لیپید، پروتئین و گلیکو پروتئین احاطه می شوند. وزیکول های گازی، که تقریباً منحصر به میکروارگانیسم هـای حاضر در زیستگاه هـای آبی اند، سبب شناور ماندن این دسته از میکروارگانیسم ها می‌شوند. غشای وزیکول گازی یک لایه ضخیم ۲ نانومتری از پروتئین است که نسبت به آب و محلول ها ناتراوا، اما نسبت به گازها نفوذ پذیر است؛ بنابراین، وزیکول های گازی به صورت ساختار های سرشار از گازی وجود دارند که پیرامون آن‌ها را تشکیلات سیتوپلاسمی فرا گرفته است (شکل ۹–۲).

در باکتری ها، پروتئین هایی اضافی شبیه به پروتئین های اکتین و غیراکتین اسکلت سلولی در سلول های یوکاریوتی، وجود دارد که دارای نقش های سیتو اسکلتی هستند (شکل ۱۰–۲). قرینه ها یا هومولوگ های اکتین (مانند MreB و Mbl) انواعی از عملکرد ها شامل کمک به تعیین شکل سلول، تفکیک کروموزوم ها و معلوم نمودن مکان پروتئین ها در سلول را انجام می‌دهند. هومولوگ های غیر اکتینی (مانند FtsZ) و پروتئین های منحصر به فرد اسکلت سلولی در باکتری ها (مانند SecY و MinD) در تعیین شکل سلول و تنظیم تقسیم سلولی و تفکیک کروموزوم ها درگیر می باشند.




*شکل ۸–۲. اجسام انکلوژن در باکتری ها. A. ریزنگار الکترونی از باسیلوس مِگاتریوم (x ۳۰,۵۰۰)، جسم انکلوژن پلی بتا هیدروکسی بویتریک (PHB)؛ دیواره سلولی (CW)؛ نوکلئوئید (N)؛ غشای پلاسمایی (PM)؛ مزوزوم (M)؛ و ریبوزوم ها (R) را نشان می دهد. B. روماتیوم وینوسوم، یک باکتری گوگردی ارغوانی، با گرانول های درون سلولی گوگرد، در زیر میکروسکوپ زمینه روشن (x ۲۰۰۰).*

### پوشش سلول

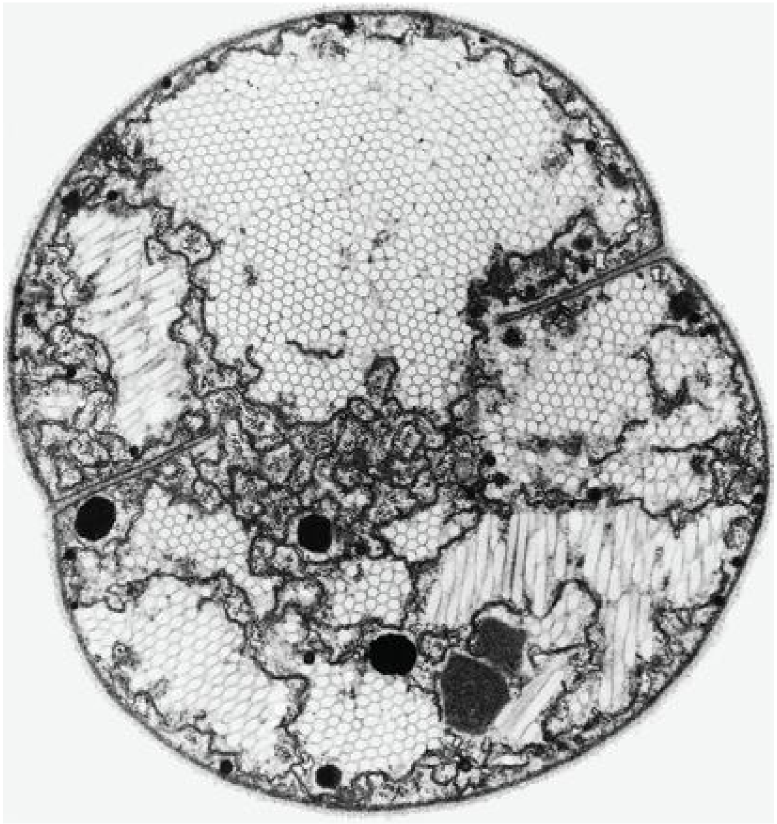
سلول های پروکاریوتی توسط لایه های پوششی پیچیده ای که ترکیب آن‌ها در میان گروه های اصلی متفاوت است، احاطه می‌گردند. این ساختار ها از ارگانیسم ها در برابر محیط های سخت نظیر اسمولاریته ی بالا، مواد شیمیایی خشن، و حتی آنتی‌بیوتیک ها محافظت می‌کنند.

### غشای سلولی

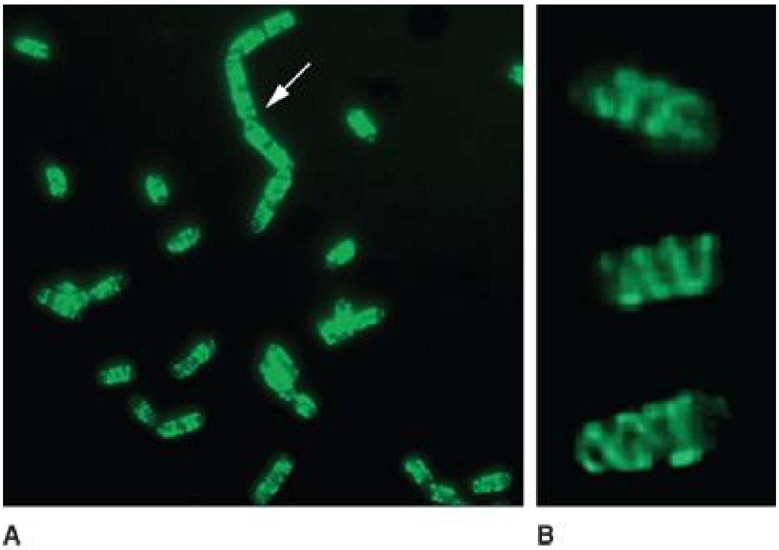
#### الف) ساختار

غشای سلول باکتری – که همچنین غشای سیتوپلاسمی نامیده می‌شود – در ریزنگار های الکترونی از برش های نازک، قابل مشاهده است (شکل ۱۵–۲ را ببینید). این ساختار، یک «غشای واحد» متشکل از فسفو لیپید ها و بیش از

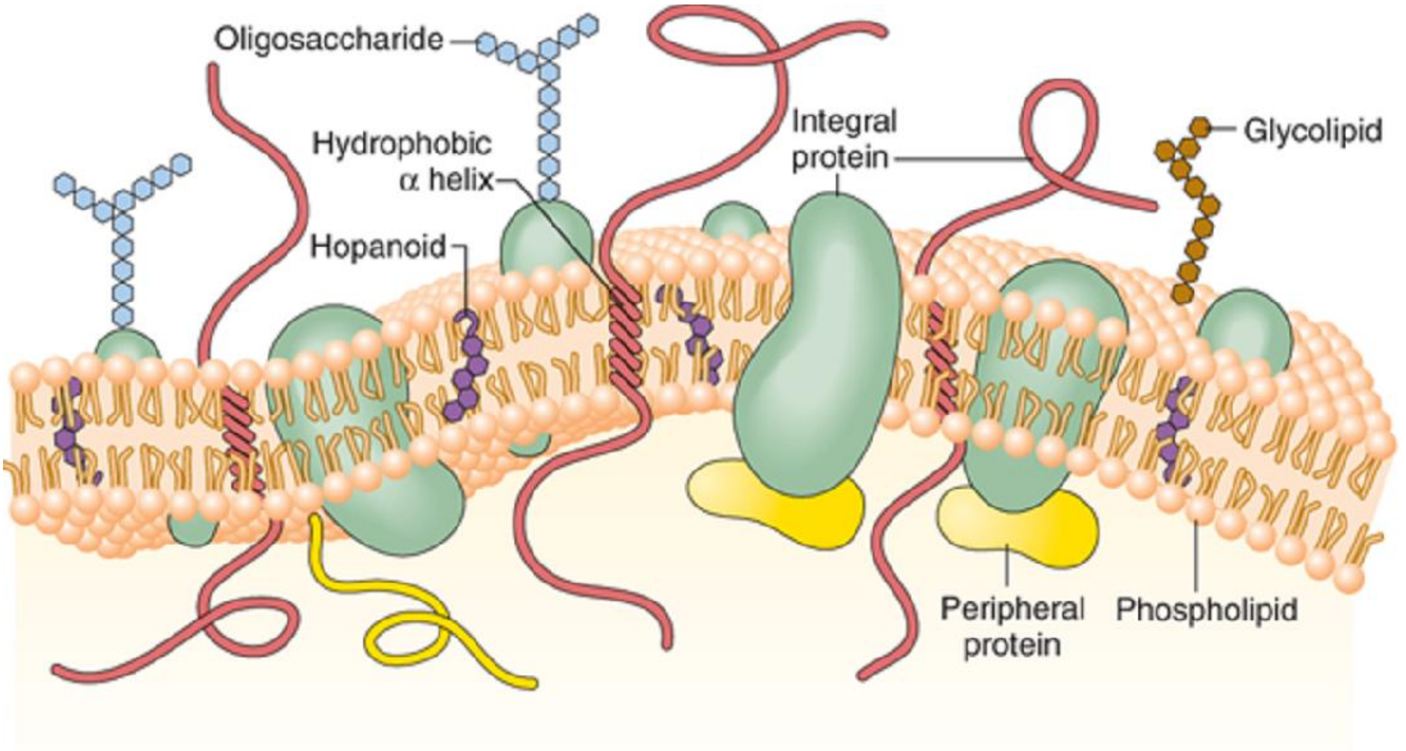
۲۰۰ نوع پروتئین مختلف می باشد. پروتئین تقریباً ۷۰ درصد از حجم غشا را به خود اختصاص می دهد که این مقدار بسیار بیشتر از میزان پروتئین در غشای سلولی پستانداران است. شکل ۱۱-۲ مدلی از سازمان غشا را به تصویر کشیده است. غشای پروکاریوتی به واسطه عدم حضور استرول در آن از غشای یوکاریوتی تمیز داده می شود. تنها استثنا، مایکوپلاسما ها هستند که استرول هایی نظیر کلسترول را در هنگام رشد بر روی محیط های حاوی استرول، به درون غشای خود وارد می‌سازند.



*شکل ۹-۲. برش عرضی از یک سلول در حال تقسیم سیانوباکتریوم میکروسیستیس که بسته های شش ضلعی وزیکول های گازی را نشان می‌دهد (× ۳۱،۵۰۰).*




*شکل ۱۰-۲. اسکلت سلولی پروکاریوتی. آشکار سازی پروتئین شبه MreB اسکلت سلولی یا Mbl (MreB-like) باسیلوس سوبتیلیس. پروتئین Mbl با پروتئین فلئورسنت سبز ترکیب و سلول های زنده به وسیله میکروسکوپ فلئورسنس بررسی شده اند. A. خطوط به کابل های اسکلت سلولی مارپیچی اشاره دارند که در طول سلول ها امتداد یافته اند. B. سه سلول از شکل (A) در بزرگنمایی بیشتر نشان داده شده است.*




*شکل ۱۱-۲. ساختار غشای پلاسمایی باکتری ها. در این طرح از مدل موزائیک سیال، پروتئین های درونیِ شناور در دو لا یه لیپیدی (سبز و قرمز) دیده می شوند. پروتئین های محیطی (زرد) با اتصال سست به سطح داخلی غشا متصل گشته اند. کره های کوچک، انتها های آب دوست فسفو لیپید ها و دُم های لرزان، زنجیره های آب گریز اسید چرب هستند. سایر لیپید ها، مانند هوپانوئید ها (بنفش) ممکن است حضور داشته باشند. به جهت وضوح، اندازه فسفولیپید ها به تناسب بسیار بزرگتر از اندازه آن‌ها در غشا های واقعی نشان داده شده است.*

غشای سلولی آرکی ها (فصل ۱۱ را ببینید) متفاوت از غشای باکتری ها است. در برخی از آرکی ها، غشای سلولی به جای اسید چرب، از لیپید های منحصر به فرد ایزوپرنوئید برخوردار است که با اتصال اتری، به جای پیوند استری، به گلیسرول متصل شده اند. تعدادی از این لیپید ها گروه های فسفات نداشته، و بنابراین فسفو لیپید نیستند. در سایر گونه ها، غشای سلولی از یک تک لایه لیپیدی ایجاد می‌شود که از لیپید های طویل (حدوداً دو برابر اندازه فسفو لیپید) با اتر های گلیسرول در هر دو انتها (دی گلیسرول تترا اتر ها) ساخته شده است. ملکول ها خود را با گلیسرول قطبی روی سطوح، و با زنجیره هیدروکربنی غیر قطبی در داخل جهت می دهند. این لیپید های نامعمول در توانایی بسیاری از آرکی ها برای رشد تحت شرایط محیطی خاص نظیر نمک بالا، pH پایین یا حرارت شدید دست دارند.

**ب) عملکرد**

اعمال غشای سیتوپلاسمی عبارت است از : (۱) تراوایی انتخابی و ترابری مواد محلول؛ (۲) انتقال الکترون و فسفریلاسیون اکسیداتیو، در گونه های هوازی؛ (۳) تراوش آنزیم های هیدرولیتیک؛ (۴) دارا بودن آنزیم ها و مولکول های حامل که در بیوسنتز DNA، پلیمر های دیواره سلولی و لیپید های غشایی عمل می‌کنند؛ و (۵) وجود گیرنده ها و سایر پروتئین های مربوط به شیمیو تاکسی و دیگر سیستم های انتقال حسی.

برای آنکه رشد سلولی اتفاق بیافتد، دست کم باید ۵۰ درصد از غشای سیتوپلاسمی به حالت نیمه جامد باشد. در دما های پایین، دست یابی به این حالت با افزایش در سنتز اسید های چرب غیر اشباع و الحاق آن‌ها در فسفو لیپیدهای غشای سلول امکان پذیر می‌گردد.

**۱. تراوایی و ترابری ـ** غشای سیتوپلاسمی یک سد ناتراوای آب‌گریز را در برابر اکثر مولکول‌های آب‌دوست ایجاد می‌کند. با این حال، سازوکارها یا سیستم‌های ترابری (transport systems) متعددی وجود دارد که به کمک آن‌ها سلول قادر خواهد بود تا مواد غذایی (نوتریئنت ها) را به داخل و فرآورده‌های زاید را به خارج انتقال دهد. این سیستم‌های انتقال بر خلاف شیب غلظتی کار نموده و بر غلظت نوتریئنت‌ها در داخل سلول می افزایند، عملکردی که گاهی مستلزم صرف انرژی است. سه مکانیسم کلی ترابری در عبور مواد از میان غشا درگیر می‌باشند که عبارتند از: انتقال غیرفعال (passive transport)، و انتقال فعال (active transport)، جابه‌جایی گروهی (group translocation).

***الف) انتقال غیر فعال*** – این مکانیسم بر پایه انتشار بوده، از انرژی استفاده نمی‌کند و صرفاً زمانی صورت می‌پذیرد که غلظت خارجی ماده محلول بیشتر از غلظت داخل سلول باشد. انتشار ساده (simple diffusion) برای ورود تعداد بسیار اندکی از مواد شامل اکسیژن محلول، دی اکسید کربن و آب پاسخگو است. انتشار ساده به آهستگی صورت گرفته و انتخابی نیست. انتشار تسهیل شده (facilitated diffusion) نیز از انرژی استفاده نمی‌کند. بنابراین، هیچگاه غلظت ماده محلول در داخل سلول از بیرون آن بیشتر نمی‌شود. اگرچه، انتشار تسهیل شده انتخابی است. در این انتشار، پروتئین‌های کانال، کانال هایی انتخابی را به وجود می‌آورند که عبور مولکول های اختصاصی را تسهیل می‌نماید. انتشار تسهیل شده در میکروارگانیسم های یوکاریوتی (مانند مخمر) شایع است، اما در پروکاریوت ها نیز به ندرت دیده می‌شود. گلیسرول یکی از معدود ترکیباتی است که به واسطه انتشار تسهیل شده به سلول های پروکاریوتی راه می‌یابد.

***ب) انتقال فعال*** – بر غلظت بسیاری از نوترینت‌ها در نتیجه انتقال فعال بیش از هزار بار افزوده می‌گردد. بر اساس منبع انرژیِ به کار رفته، دو نوع انتقال فعال وجود دارد : انتقال جفت شده با یون (ion-coupled transport) و انتقال کاسِت متصل شونده به ATP یا انتقال ABC [ ATP binding cassette (ABC) transport].

*۱) انتقال جفت شده با یون* – این سیستم ها یک مولکول را در ازای یک شیب یونیِ قبلاً ایجاد شده، مانند نیروی محرکه پروتون یا نیروی محرکه سدیم انتقال می‌دهند. سه نوع اصلی از این مکانیسم وجود دارد : تک انتقالی (uniport)، هم انتقالی (symport) و پاد انتقالی (antiport) (شکل ۱۲-۲). انتقال جفت شده با یون به طور ویژه در ارگانیسم های هوازی رایج است، زیرا این ارگانیسم ها نسبت به بی هوازی ها در زمان کوتاه تری نیروی محرکه یونی را تولید می‌کنند. تک انتقال‌دهنده ها انتقال یک سوبسترا را مستقل از هر یون جفت شده ای کاتالیز می نمایند. هم انتقال دهنده ها منجر به انتقال همزمان دو سوبسترا در یک جهت، به کمک یک ناقل واحد می‌شوند؛ برای مثال، یک شیب $H^+$ می‌تواند اجازه انتقال همزمان آن با یک یونِ با بار مخالف (مانند گلایسین) یا یک مولکول خنثی (مانند گالاکتوز) را بدهد. پاد انتقال دهنده ها به انتقال توأم دو ترکیب دارای بار مشابه (مانند $H^+$ : $Na^+$) در جهات مخالف از راه یک حامل مشترک می انجامند. تقریباً ۴۰ درصد از سوبسترا های منتقل شونده به اشریشیاکولی از این مکانیسم بهره می‌برند.

*۲) انتقال ABC* – این مکانیسم، ATP را مستقیماً برای انتقال مواد محلول به درون سلول به کار می‌گیرد. در باکتری های گرم منفی، انتقال بسیاری از نوترینت ها به کمک پروتئین های اختصاصی مستقر در فضای پری پلاسمیک تسهیل می‌گردد؛ در سلول های گرم مثبت، پروتئین های اتصالی به سطح خارجی غشای سلولی متصل گشته اند. این پروتئین ها با انتقال سوبسترا به یک کمپلکس پروتئینی متصل شده به غشا عمل می نمایند. سپس، ماشه ی هیدرولیز ATP کشیده می‌شود و این انرژی جهت بازگشایی منفذ غشا استفاده و اجازه حرکت تک جهتی سوبسترا به درون سلول صادر می‌گردد. تقریباً ۴۰ درصد از سوبسترا های منتقل شونده به اشریشیاکولی از این مکانیسم بهره می‌جویند.

***پ) جابه‌جایی گروهی*** – علاوه بر انتقال حقیقی، که یک ماده محلول را بدون تغییر در ساختار آن از عرض غشا حرکت می‌دهد، باکتری ها فرآیندی موسوم به جابه‌جایی گروهی یا متابولیسم ناقلی (vectorial metabolism) را استفاده می‌کند که سبب جذب خالص برخی قند ها (همچون گلوکز و مانوز) با فسفریله کردن در جریان انتقال می‌گردد. در یک مفهوم صریح، جابه‌جایی گروهی انتقال فعال به شمار نمی‌رود، زیرا شیب غلظتی در آن دخالت ندارد. این فرآیند به باکتری ها اجازه بهره برداری مؤثر از منابع انرژی را به واسطه ادغام انتقال با متابولیسم می‌دهد. در این شیوه، نخست، یک پروتئین حامل غشایی در سیتوپلاسم در ازای مصرف فسفو انول پیرووات فسفریله می‌گردد؛ سپس، پروتئین حامل فسفریله شده، به قند آزاد در طرف بیرونی غشا متصل و آن را به سیتوپلاسم منتقل می‌نماید و به صورت قند – فسفات رها می سازد. چنین سیستم هایی از انتقال قند سیستم های فسفو ترانسفراز نام دارند. سیستم های فسفو ترانسفراز همچنین در حرکت به سمت این منابع کربن (شیمیو تاکسی) و تنظیم چند مسیر متابولیکی دیگر (سرکوب کاتابولیت) درگیر هستند.

***ت) فرآیند های انتقالی ویژه*** – آهن (Fe) یک ماده غذایی ضروری برای رشد تقریباً تمام باکتری ها محسوب می‌شود. تحت شرایط بی هوازی، آهن عموماً به شکل $Fe^{2+}$ و محلول است. اگرچه، تحت شرایط هوازی، معمولاً به صورت $Fe^{3+}$ و نامحلول می باشد. در بخش های داخلی حیوانات، عملاً آهن آزادی وجود ندارد، بلکه در ترکیب با پروتئین ها تحت عناوین ترانسفرین و لاکتوفرین است. برخی از باکتری ها این مشکل را با ترشح سیدروفور ها – ترکیباتی که آهن را جذب نموده و انتقال آن را به صورت یک کمپلکس محلول افزایش می‌دهند – برطرف ساخته اند. یک گروه اصلی از سیدروفورها شامل مشتقات اسید هیدروکسامیک ($-CONH_2OH$)، $Fe^{3+}$ را به شدت جذب می‌نمایند. کمپلکس آهن – هیدروکسامات با عمل تعاونی گروهی از پروتئین ها که در امتداد غشای خارجی، پری پلاسم و غشای داخلی گسترده

شده اند، فعالانه به درون سلول انتقال می یابد. آهن، آزاد گردیده و هیدروکسامات از سلول خارج می‌شود و می‌تواند بار دیگر برای انتقال آهن مورد استفاده قرار گیرد.

بعضی از باکتری های بیماری زا از یک مکانیسم اساساً متفاوت استفاده می‌کنند که مستلزم اتصال گیرنده های اختصاصی به ترانسفرین و لاکتوفرین میزبان (بعلاوه سایر پروتئین های واجد آهن در میزبان) است. آهن، برداشته شده و به کمک یک فرآیند وابسته به انرژی به درون سلول فرستاده می‌شود.

**۲. انتقال الکترون و فسفریلاسیون اکسیداتیو** – سیتوکروم ها و سایر آنزیم ها و اجزای زنجیره تنفسی، شامل بعضی از دهیدروژناز ها، در غشا استقرار دارند. از این‌رو، عملکرد غشای سلولی باکتری ها قرینه عملکرد غشای میتوکندری است. این شباهت باعث گردیده است تا بسیاری از زیست شناسان از نظریه ای که عنوان می‌دارد میتوکندری ها از باکتری های همزیست تکامل پیدا کرده اند، حمایت نمایند. این مکانیسم که در آن تولید ATP با انتقال الکترون جفت می‌شود، در فصل ۶ به بحث گذارده شده است.

**۳. تراوش اگزوآنزیم های هیدرولیتیک و پروتئین های بیماری زایی** – تمام ارگانیسم هایی که به پلیمر های آلی ماکرومولکولی (مانند پروتئین ها، پلی ساکارید ها و لیپید ها) به عنوان یک ماده غذایی متکی اند، آنزیم های هیدرولیتیک را تراوش می نمایند. آنزیم های هیدرولیتیک این پلیمر ها را به زیر واحد هایی که جهت نفوذ در غشای سلولی به اندازه کافی کوچک باشند، می شکنند. حیوانات عالی تر، این قبیل آنزیم ها را در مجرای دستگاه گوارش خود آزاد می‌کنند؛ باکتری ها (هم گرم مثبت و هم گرم منفی) این آنزیم ها را مستقیماً به درون محیط خارجی ترشح نموده و یا آن که – در مورد باکتری های گرم منفی – آن‌ها را در فضای پری‌پلاسمی، میان لایه پپتیدوگلیکان و غشای خارجی، رها می سازند (دیواره سلولی را در ادامه ببینید).

در باکتری های گرم مثبت، ترشح پروتئین ها به طور مستقیم صورت می پذیرد، اما پروتئین های ترشح شونده توسط باکتری های گرم منفی باید از غشای خارجی بگذرند. شش مسیر تراوش پروتئین در باکتری ها توصیف شده است : سیستم های ترشحی نوع I، نوع II، نوع III، نوع IV، نوع V و نوع VI. طرح کلی سیستم های نوع I-V در شکل ۱۳-۲ دیده می شود. سیستم های ترشحی نوع I و IV هم در باکتری های گرم منفی و هم در باکتری های گرم مثبت شرح داده شده اند، در حالی که سیستم های ترشحی نوع II، III، V و VI تنها در باکتری های گرم منفی یافت گردیده اند. پروتئین های ترشح شونده از مسیر های نوع I و III در یک مرحله از غشای داخلی یا IM (inner membrane) و غشای خارجی یا OM (outer membrane) عبور می‌کنند، در حالی که پروتئین های ترشح شونده از مسیر های نوع II و نوع V عرض IM و OM را در مراحل جداگانه طی می نمایند. پروتئین های ترشح شونده از مسیر های نوع II و V بر روی ریبوزوم های سیتوپلاسمی به شکل پری پروتئین ها یا پروتئین های اولیه ی دارای یک توالی اضافی رهبر یا سیگنالِ ۱۵ تا ۴۰ اسید آمینه ای (غالباً حدود ۳۰ اسید آمینه) در پایانه آمینو خود، سنتز گشته و به منظور انتقال از عرض IM نیازمند سیستم sec هستند. در اشریشیاکولی، مسیر sec از تعدادی پروتئین IM (SecD، SecF و SecY)، یک ATP آز مرتبط با غشای سلولی (SecA) که انرژی را برای ترشح تأمین می نماید، یک چِپرون یا مُشابِع (SecB) که به پری پروتئین اتصال می یابد، و سیگنال پپتیداز پری پلاسمی تشکیل شده است. پس از جابه‌جایی، توالی رهبر به وسیله سیگنال پپتیداز متصل به غشا جدا گردیده و پروتئین بالغ در فضای پری پلاسمی رها می‌شود. در مقابل، پروتئین های ترشح شونده توسط سیستم های نوع I و III توالی رهبر نداشته و دست نخورده تراوش می‌گردند.

در باکتری های گرم منفی و گرم مثبت، سیستم جابه‌جایی دیگری در غشای پلاسمایی، به نام مسیر *tat*، می‌تواند پروتئین ها را از عرض غشا حرکت دهد. در باکتری های گرم منفی، این پروتئین ها سپس به سیستم نوع II واگذار می گردند (شکل ۱۳-۲). مسیر *tat* از سیستم *sec* متمایز است، در اینکه این مسیر پروتئین های از قبل تاخورده را جابه‌جا می‌نماید.

اگرچه پروتئین های ترشح شونده از سیستم های نوع II و نوع V از لحاظ مکانیسم گذر از عرض IM مشابه اند، اما در چگونگی عبور آن‌ها از میان OM تفاوت هایی وجود دارد. پروتئین های ترشح شونده در سیستم نوع II به واسطه یک کمپلکس چند پروتئینی از میان OM انتقال می‌یابند (شکل ۱۳-۲ را ببینید). این سیستم مسیر اصلی تراوش آنزیم های تجزیه کننده ی خارج سلولی در باکتری های گرم منفی است. ترشح الاستاز، فسفو لیپاز C و اگزوتوکسین A در پسودوموناس آئروژینوزا از طریق این سیستم صورت می پذیرد. پروتئین های ترشح شونده از سیستم نوع V به طور خودکار از عرض غشای خارجی منتقل می شوند. این انتقال به واسطه یک توالیِ پایانه ی کربوکسیل، که به طور آنزیمی در هنگام رها سازی پروتئین از OM برداشته می‌شود، انجام می‌گیرد. برخی از پروتئین های خارج سلولی، برای نمونه IgA پروتئاز در نیسریا گونوره و سایتوتوکسین حفره ساز در هلیکوباکتر پایلوری، با این سیستم ترشح می گردند.

مسیر های ترشحی نوع I و نوع III مستقل از *sec* بوده، و بنابراین به پردازش پایانه ی آمینو پروتئین های ترشح شونده نیاز ندارند. ترشح پروتئین از این مسیر ها در یک روند پیوسته، بدون حضور میانجیگر سیتوپلاسمی رخ می‌دهد. آلفا همولیزین اشریشیاکولی و آدنیلیل سیکلاز بوردتلا پرتوسیس از مسیر نوع I ترشح می‌شوند. سیستم نوع I به سه پروتئین ترشحی نیازمند

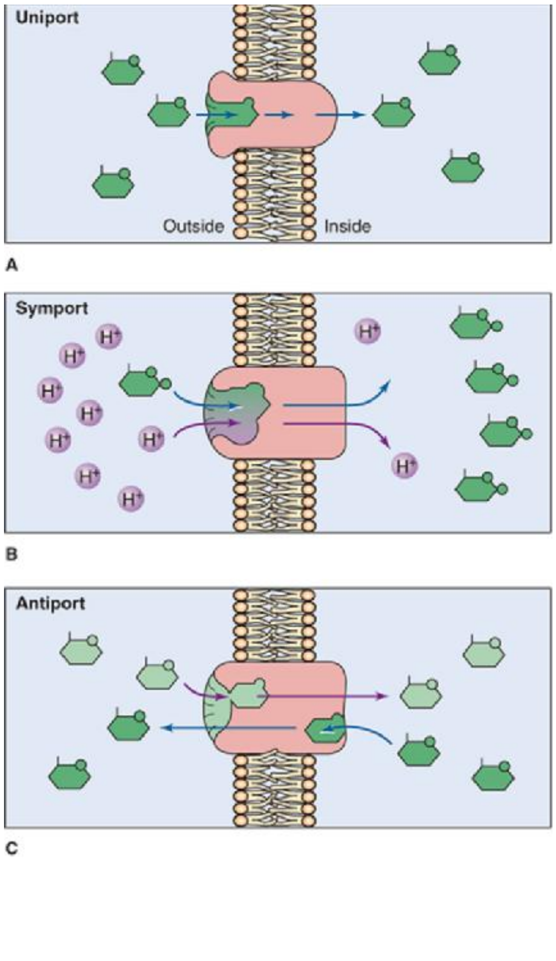
است : یک کاست متصل شونده به ATP در IM (انتقال دهنده ی ABC)، که انرژی را جهت ترشح پروتئین تأمین می‌کند؛ یک پروتئین OM؛ و یک پروتئین ادغام غشایی، که در غشای داخلی لنگر می‌شود و فضای پری پلاسمی را طی می‌نماید (شکل ۱۳-۲ را ببینید). در این مسیر، اطلاعات، به جای پپتید سیگنال، در ۶۰ اسید آمینه ی پایانه کربوکسیلِ پروتئین ترشح شونده واقع شده است.

مسیر ترشحی نوع III یک سیستم وابسته به تماس (contact-dependent) می باشد. این مسیر در پی تماس با یک سلول میزبان فعال می‌شود و آنگاه یک پروتئین سمی را مستقیماً به درون سلول میزبان تزریق می نماید. دستگاه ترشحی نوع III تقریباً از ۲۰ پروتئین تشکیل یافته است که اکثر آن‌ها در IM مستقر گشته اند. بیشتر این اجزای IM با دستگاه بیوسنتز تاژک در باکتری های گرم منفی و گرم مثبت شباهت دارند. به سان مسیر نوع I، پروتئین های ترشح شونده از راه مسیر III در جریان ترشح متحمل پردازش پایانه ی آمینو نمی شوند.

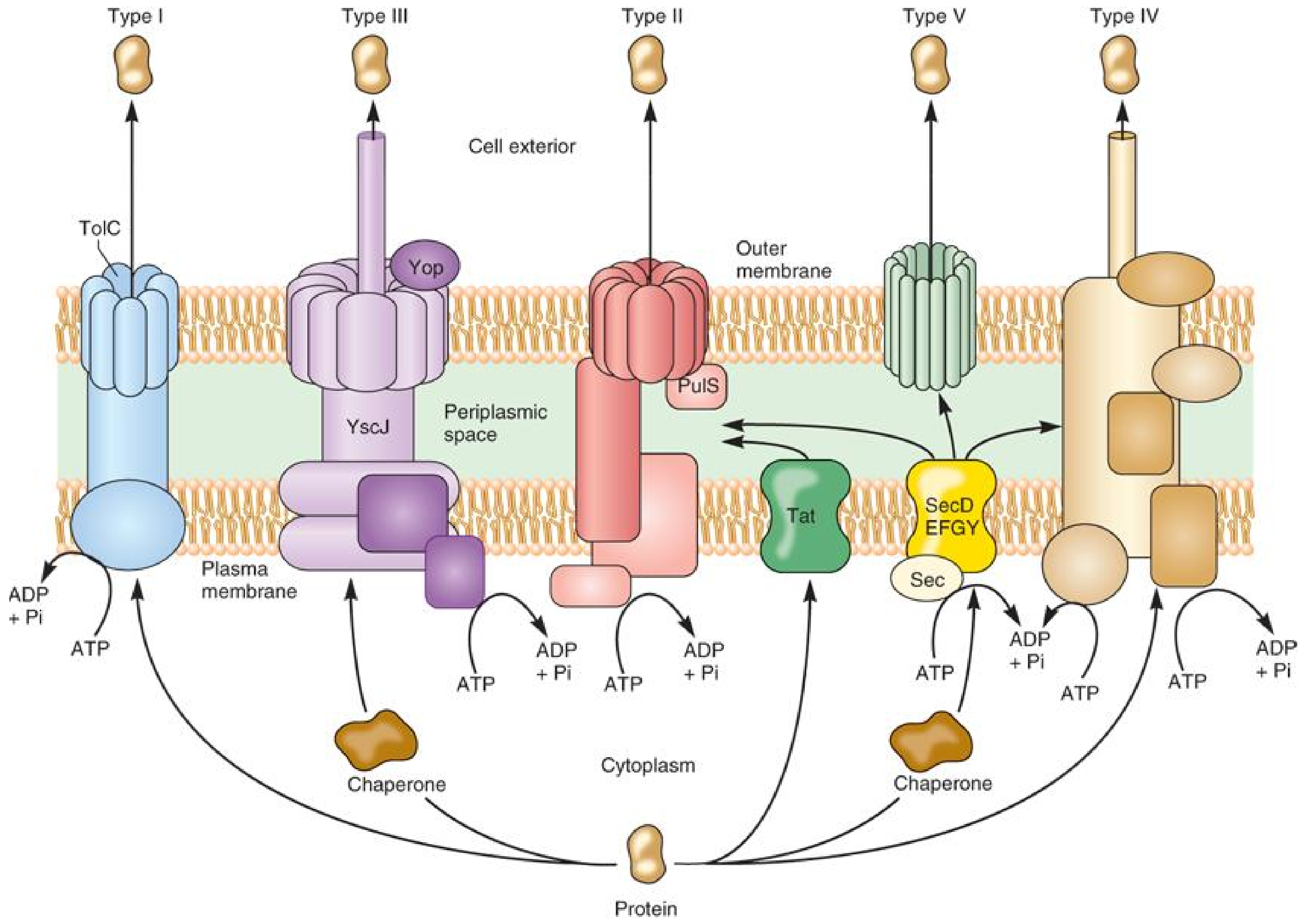
مسیر های نوع IV سموم پلی پپتیدی (را مستقیماً علیه سلول های یوکاریوتی) یا کمپلکس های پروتئین – DNA را بین دو سلول باکتریایی یا میان یک سلول باکتریایی و یک سلول یوکاریوتی ترشح می‌کنند. برای نمونه، کمپلکس پروتئین – DNA به کمک این سیستم توسط آگروباکتریوم تومیفشِنس درون یک سلول گیاهی آزاد می گردد. بعلاوه، بوردتلا پرتوسیس و هلیکوباکتر پایلوری از سیستم ترشحی نوع IV برخوردار اند، که به ترتیب ترشح توکسین پرتوسیس و فاکتور القا کننده اینترلوکین ۸ را میانجیگری می‌نماید. اخیراً، سیستم نوع VI مستقل از *sec* در پسودوموناس آئروژینوزا شرح داده شده است، که در بیماری زایی در اشخاص مبتلا به سیستیک فیبروزیس دست دارد. این سیستم ترشحی از ۲۰-۱۵ پروتئین شکل می‌گیرد، که عملکرد بیوشیمیایی آن‌ها به خوبی درک نشده است. با این همه، مطالعات اخیر پیشنهاد می‌کنند که برخی از این پروتئین‌ها با پروتئین‌های دم باکتریوفاژ هومولوژی مشترک دارند. مشخصات سیستم های تراوش پروتئین باکتری ها در جدول ۵-۹ خلاصه گردیده است.

**۴. عملکرد های بیوسنتزی** – غشای سلول جایگاه لیپید های حاملی که روی آن‌ها زیر واحد های دیواره سلولی سر هم می شوند (مبحث سنتز مواد دیواره سلولی را در فصل ۶ ببینید)، به علاوه آنزیم های بیوسنتزی دیواره سلولی است. آنزیم های سنتز فسفو لیپید نیز در غشای سلولی واقع شده اند.

**۵. سیستم های شیمیو تاکسی (گرایش به مواد شیمیایی)** – مواد جاذب و دافع به گیرنده هایی اختصاصی در غشای باکتری اتصال می‌یابند (تاژک را در ادامه ببینید). دست کم ۲۰ گیرنده شیمیایی متفاوت در غشای اشریشیاکولی وجود دارد؛ تعدادی از آن‌ها همچنین به عنوان مرحله نخست در فرآیند انتقال نقش آفرینی می‌کنند.




*شکل ۱۲-۲. سه نوع از انتقال دهنده ها. A. تک انتقال دهنده، B. هم انتقال دهنده، و C. پاد انتقال دهنده. تک انتقال دهنده ها یک نوع منفرد از ماده را مستقل از هر ماده دیگری انتقال می‌دهند؛ هم انتقال دهنده ها انتقال همزمان دو ماده متفاوت (معمولا یک ماده محلول و یک یون دارای با مثبت، $H^+$) را در یک جهت کاتالیز می نمایند؛ و پاد انتقال دهنده ها منجر به انتقال مبادله ای دو ماده محلول مشابه در جهات مخالف می‌شوند. یک پروتئین انتقالی واحد ممکن است بر حسب شرایط، تنها یکی از این سه فرآیند را انجام داده، و یا اینکه دو، یا حتی هر سه فرآیند را به انجام برساند. تک انتقال دهنده ها، هم انتقال دهنده ها و پاد انتقال دهنده ها از نظر ساختاری به یکدیگر شباهت داشته و از لحاظ تکاملی به هم مرتبط اند و با مکانیسم های مشابهی عمل می‌کنند.*

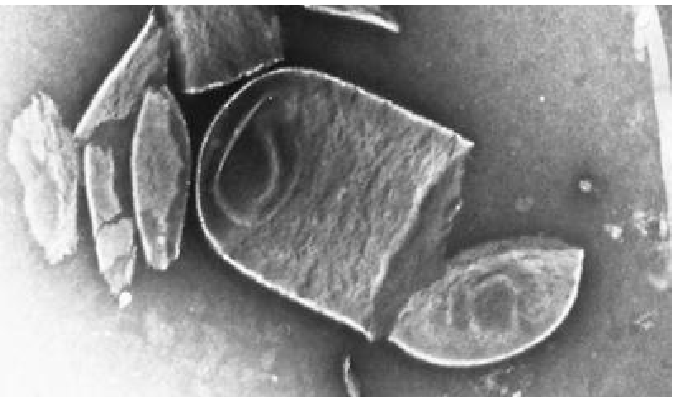



*شکل ۱۳-۲. سیستم های تراوش پروتئین در باکتری های گرم منفی. پنج سیستم ترشحی از باکتری های گرم منفی نشان داده شده است. مسیر های وابسته به Sec و Tat پروتئین ها را از سیتوپلاسم به فضای پری پلاسمی تحویل می دهند. سیستم های نوع II، نوع V و گاهی نوع IV روند ترشحِ آغاز شده توسط مسیر وابسته به Sec را تکمیل می نمایند. سیستم Tat ظاهراً پروتئین ها را فقط به مسیر نوع II تحویل می دهد. سیستم های نوع I و نوع III مسیر های وابسته به Sec و Tat را دور می زنند و پروتئین ها را مستقیماً از سیتوپلاسم، از میان غشای خارجی، به فضای خارج سلولی می فرستند. سیستم نوع IV می‌تواند با مسیر وابسته به Sec یا به تنهایی کار کند و پروتئین ها را به فضای خارج سلولی ارسال دارد. پروتئین های جابه‌جا شونده توسط مسیر وابسته به Sec و مسیر نوع III توسط پروتئین های چپرون به این سیستم ها تحویل داده می شوند.*

**دیواره سلولی**

فشار اسمزی درونی در اکثر باکتری ها در نتیجه ی غلظت مواد محلول از راه انتقال فعال، بین ۵ تا ۲۰ اتمسفر است. در صورت فقدان یک دیواره سلولی مقاوم، در اغلب محیطها این فشار برای متلاشی کردن سلول کافی بود (شکل ۱۴-۲). دیواره سلولی باکتری، استحکام خود را مرهون وجود لایه ای ساخته شده از ماده ای است که با نام های مختلف مورئین، موکوپپتید، یا پپتیدوگلیکان (همگی مترادف هستند) اشاره می‌گردد. ساختار پپتیدوگلیکان در ادامه بحث خواهد شد.

اکثر باکتری ها بر اساس پاسخ شان نسبت به فرآیند رنگ آمیزی گرم، در دو گروه گرم مثبت و گرم منفی رده‌بندی می‌گردند. عنوان این شیوه از نام دانشمند بافت‌شناس هانس کریستیَن گِرَم اقتباس شده است، که این روش رنگ آمیزی افتراقی را در کوشش جهت رنگ نمودن باکتری ها در بافت های آلوده ابداع کرد. رنگ آمیزی گرم بر توانایی برخی از باکتری ها (باکتری های گرم مثبت) در نگاهداشت کمپلکس کریستال ویوله (یک رنگ ارغوانی) و یُد پس از شستشوی مختصر با الکل یا اَسِتون استوار می‌باشد. باکتری های گرم منفی، ترکیب رنگ - ید را حفظ نکرده و نیمه شفاف می‌شوند، اما آن‌ها سپس می‌توانند با رنگ سافرانین (یک رنگ قرمز) به طور متضاد رنگ بگیرند. بنابراین، در زیر میکروسکوپ، باکتری های گرم مثبت به رنگ ارغوانی و باکتری های گرم منفی به رنگ قرمز به نظر می رسند. اختلاف میان این دو گروه به وجود تفاوت های اساسی در پوشش سلولی آنها بر می گردد (جدول ۱-۲).



*شکل ۱۴-۲. دیواره سلولی سخت شکل باکتری را تعیین می کند. حتی اگر سلول شکافته شود، دیواره سلولی شکل اصلی آن را حفظ می نماید.*

دیـواره سلولی، علاوه بر حفظ فشار اسمـزی، نقشی حیاتی را در تقسیم سلولی ایفا نموده و همچنین به عنوان آغازگر بیوسنتز خود عمل می کند. لایه‌های گوناگون دیواره، مکان شاخصه‌های اصلی آنتی‌ژنی سطح سلول و یک جزء مسئول برای فعالیت اندوتوکسین غیر اختصاصی (لیپو پلی ساکارید) باکتری های گرم منفی است. به طور کلی، دیواره سلولی تراوایی غیر انتخابی دارد؛ اگرچه، یک لایه از دیواره گرم منفی (یعنی غشای خارجی) از عبور مولکول های نسبتاً بزرگ جلوگیری می‌نماید (ادامه را ببینید).

بیوسنتز دیواره سلولی و آنتی بیوتیک هایی که در این فرآیند تداخل ایجاد می‌کنند، در فصل ۶ به بحث گذارده شده است.

جدول ۱-۲. مقایسه ویژگی های باکتری های گرم مثبت و گرم منفی.

| | گرم مثبت | گرم منفی |
|---|---|---|
| **رنگ سلول رنگ آمیزی شده گرم** | ارغوانی | صورتی مایل به قرمز |
| **جنس های نمونه** | باسیلوس، استافیلوکوکوس، استرپتوکوکوس | اشریشیا، نیسریا، پسودوموناس |
| **ساختار ها یا اجزای متمایز** | | |
| پپتیدوگلیکان | لایه ضخیم | لایه نازک |
| اسید های تیکوئیک | + | - |
| غشای خارجی | - | + |
| لیپو پلی ساکارید (اندوتوکسین) | - | + |
| پروتئین های پورین | – (غیر ضروری به دلیل عدم وجود غشای خارجی) | + (اجازه عبور ملکول ها از میان غشای خارجی را می دهد) |
| پری پلاسم | - | + |
| **خصوصیات کلی** | | |
| حساسیت به پنی سیلین | عموماً حساس تر (با استثنائات قابل توجه) | عموماً کمتر حساس (با استثنائات قابل توجه) |
| حساسیت به لیزوزیم | + | - |

## الف) لایه پپتیدوگلیکان

پپتیدوگلیکان یک پلیمر پیچیده است که آن را - به منظور توضیح - به سه بخش تقسیم می‌کنیم : یک داربست متشکل از مولکول های N-استیل گلوکز آمین و N-استیل مورامیک اسید که به طور یک در میان قرار دارند و با پیوند های β1→4 به هم مرتبط شده اند؛ یک سری زنجیره های جانبی ترا پپتید یکسان که به N-استیل مورامیک اسید اتصال یافته اند؛ و یک سری پل های عرضی پپتیدیِ همانند (شکل ۱۵-۲). ساختمان داربست در تمام گونه های باکتریایی مشابه است، در صورتی که زنجیره های جانبی ترا پپتید و پل های عرضی از گونه ای به گونه دیگر تغییر می‌کند. در دیواره سلولی بسیاری از باکتری‌های گرم منفی، پل عرضی از یک پیوند پپتیدی مستقیم بین گروه آمینو دی آمینو پایملیک اسید (DAP) از یک زنجیره جانبی و گروه کربوکسیل D-آلانین انتهایی از زنجیره جانبی دوم ایجاد می‌گردد.

زنجیره های جانبی ترا پپتیدی در تمام گونه ها از ویژگی های مشترک مهمی نیز برخوردار اند. اکثر آن‌ها دارای L-آلانین در موقعیت ۱ (در اتصال با N-استیل مورامیک اسید)، D-گلوتامات یا D-گلوتامات جانشین شده در موقعیت ۲ و D-آلانین در موقعیت ۴ هستند. موقعیت ۳ جایگاهی تغییر پذیر است: اغلب باکتری های گرم منفی در این موقعیت واجد دی آمینو پایملیک اسید می باشند، که جزء لیپو پروتئین دیواره سلولی (که در ادامه بحث می‌شود) به آن اتصال می یابد. باکتری های گرم مثبت معمولاً در موقعیت ۳ دارای L-لایزین اند؛ با این وجود، در تعدادی از آن‌ها ممکن است دی آمینو پایملیک اسید یا اسید آمینه دیگری در این موقعیت بنشینند.

دی آمینو پایملیک اسید یک سازه ی منحصر به فرد در دیواره سلولی باکتری ها است. این ماده هیچگاه در دیواره سلولی آرکی ها یا یوکاریوت ها به چشم نمی‌خورد. دی آمینو پایملیک اسید پیش‌ساز بی واسطه لایزین در بیوسنتز باکتریایی این اسید آمینه است (شکل ۱۹-۶ را ببینید). جهش یافته های باکتریایی ای که در آن‌ها از قبل مسیر بیوسنتز دی آمینو پایملیک اسید مهار شده است، تا زمانی که دی آمینو پایملیک اسید در محیط آن‌ها تأمین شود، به طور طبیعی رشد می‌کنند؛ هنگامی که فقط L-لایزین در محیط قرار گیرد، این باکتری ها متلاشی می گردند، چرا که آن‌ها رشد را ادامه داده، اما به طور اختصاصی قادر به ساخت پپتیدوگلیکان دیواره سلولی جدید نیستند.

این واقعیت که تمام زنجیره های پپتیدوگلیکان به طور عرضی به یکدیگر متصل گشته اند، بدان معنا است که هر لایه از پپتیدوگلیکان یک مولکول غول آسای منفرد می باشد. در باکتری های گرم مثبت، تا ۴۰ صفحه پپتیدوگلیکان وجود دارد، که تا ۵۰ درصد از ماده دیواره سلولی را به خود اختصاص می دهند؛ در باکتری های گرم منفی، به نظر می‌رسد تنها یک یا دو صفحه پپتیدوگلیکان، که ۵ تا ۱۰ درصد از ماده دیواره را شامل می‌شود، وجود داشته باشد. شکل باکتری‌ها که یک ویژگیِ هر گونه به حساب می آید، متأثر از ساختار دیواره سلولی آن‌ها است.

### ب) اجزای ویژه دیواره سلولی گرم مثبت

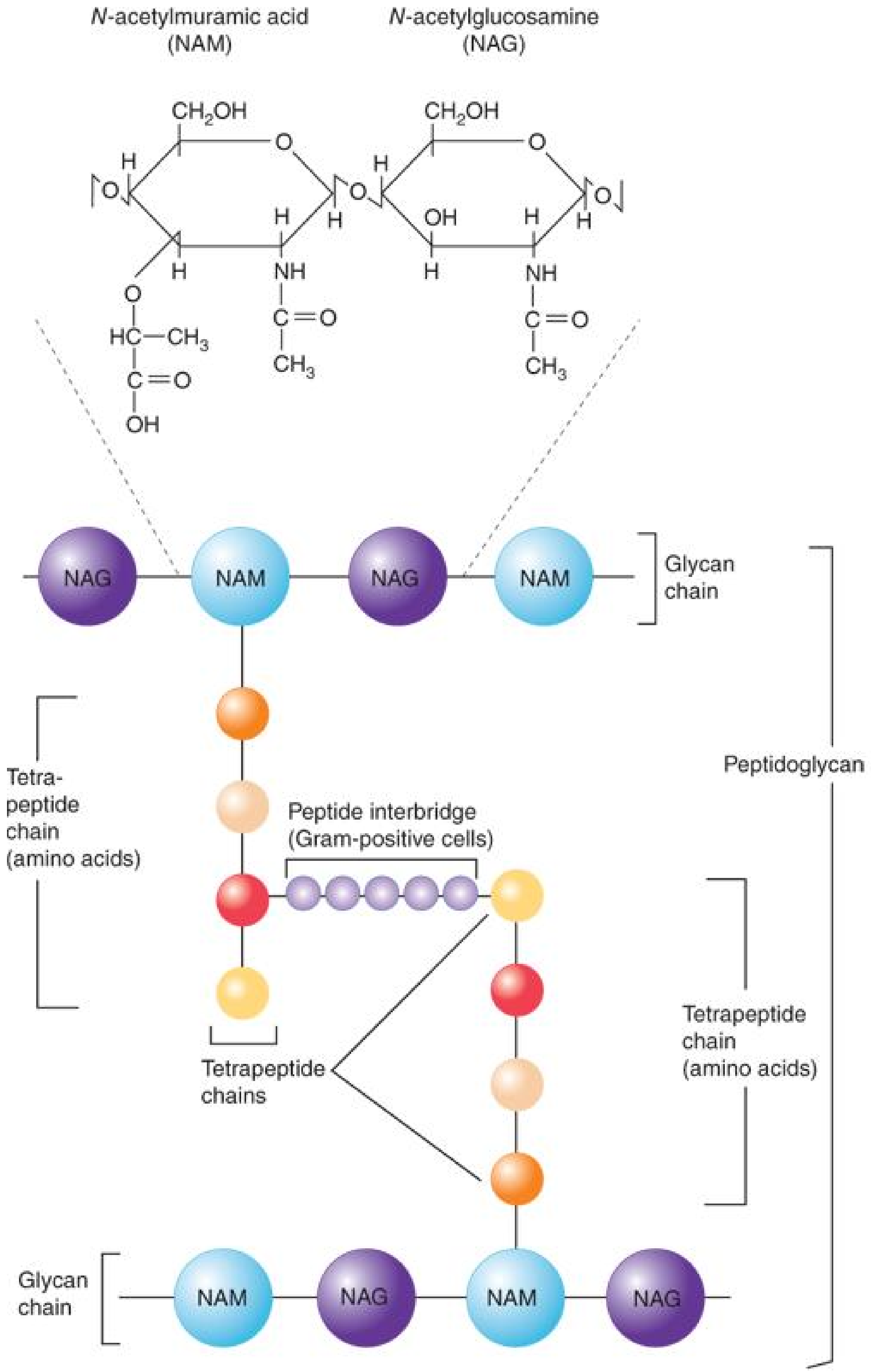
دیواره سلولی اکثر باکتری های گرم مثبت حاوی مقادیر قابل ملاحظه ای اسید تیکوئیک و اسید تیکورونیک است، که ممکن است تا ۵۰ درصد از وزن خشک دیواره و ۱۰ درصد از وزن خشک سلول کامل را شامل گردد. بعلاوه، بعضی از دیواره های گرم مثبت ممکن است دارای مولکول های پلی ساکاریدی باشند.

**۱. اسید های تیکوئیک و تیکورونیک** – اصطلاح اسید تیکوئیک در بر گیرنده هر دیواره، غشا یا پلیمر کپسولی حاوی باقیمانده ی گلیسروفسفات یا ریبیتول فسفات است. این پلی الکل‌ها به واسطه اتصالات فسفودی استر به یکدیگر مرتبط می‌گردند و معمولاً سایر قند ها و D-آلانین به آن‌ها اتصال دارند (شکل ۱۶-۲، A). به دلیل منفی بودن بار اسید های تیکوئیک، آن‌ها تا اندازه ای مسئول بار منفی سطح سلول هستند. دو نوع اسید تیکوئیک وجود دارد : WTA یا اسید تیکوئیک دیواره (wall teichoic acid)، که به طور کووالان به پپتیدوگلیکان اتصال می‌یابد، و اسید تیکوئیک غشا (membrane teichoic acid) ، که با پیوند کووالان به گلیکو لیپید غشا متصل است. از آنجایی که مورد آخر ارتباط نزدیکی با لیپید ها دارد، LTA یا اسید لیپو تیکوئیک (lipoteichoic acids) نامیده می‌شود. پپتیدوگلیکان، WTA و LTA به همراه هم یک شبکه یا ماتریکس پلی آنیونی را ایجاد می نمایند، که عملکرد های مرتبط با کشسانی، پُر منفذی، نیروی کششی و خاصیت الکترو استاتیک پوشش را فراهم می‌آورد. تمام باکتری های گرم مثبت از LTA و WTA برخوردار نیستند.

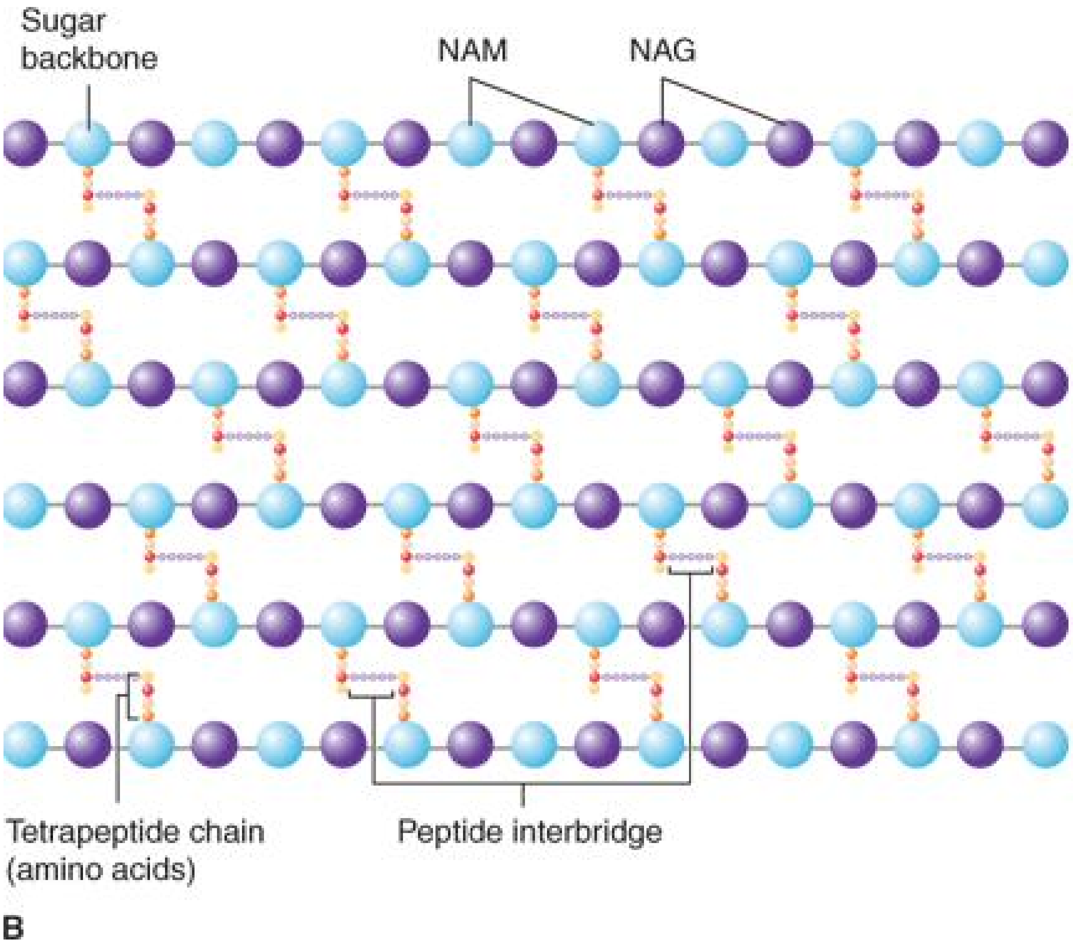
اکثر اسید های تیکوئیک دارای مقادیر زیادی D-آلانین، معمولاً در اتصال به موقعیت ۲ یا ۳ گلیسرول یا موقعیت ۳ یا ۴ ریبیتول هستند. هرچند، در برخی از اسید های تیکوئیک پیچیده تر، D-آلانین به یکی از باقیمانده های قندی متصل می‌گردد. علاوه بر D-آلانین، جایگزین های دیگری همچون گلوکز، گالاکتوز، N-استیل گلوکز آمین، N-استیل گالاکتوز آمین یا سوکسینات ممکن است به گروه‌های هیدروکسیل آزاد گلیسرول و ریبیتول متصل شوند. یک گونه ی معین ممکن است علاوه بر D-آلانین، واجد بیش از یک نوع جانشین قندی باشد؛ در چنین مواردی، مشخص نیست که آیا قند های متفاوت بر روی همان مولکول اسید تیکوئیک قرار دارند، یا آنکه روی مولکول های مجزا اسید تیکوئیک واقع شده اند. ترکیب اسید تیکوئیک ایجاد شده توسط یک گونه ی باکتریایی معین می‌تواند با تغییر در ترکیب محیط رشد آن تغییر نماید.

اسید های تیکوئیک، در گونه های گرم مثبتِ حاوی آن، آنتی‌ژن های سطحیِ اصلی را تشکیل می دهند، و دسترسی آنتی بادی ها به آن‌ها شاهدی بر این موضوع است که اسید های تیکوئیک روی سطح خارجی پپتیدوگلیکان استقرار دارند. هرچند، با تخریب جزئی پپتیدوگلیکان، غالباً بر میزان فعالیت آن‌ها افزوده می‌شود؛ بنابراین، بخش عمده اسید تیکوئیک ممکن است بین غشای سیتوپلاسمی و لایه پپتیدوگلیکان قرار داشته باشد، که احتمالاً بخشی از آن از میان منافذی به سمت بالا بیرون زده است (شکل ۱۶-۲، B). در پنوموکوکوس (استرپتوکوکوس پنومونیه) اسید های تیکوئیک، شاخصه های آنتی ژنی موسوم به آنتی ژن فورسمَن را حمل می کنند. در استرپتوکوکوس پایوژنز، LTA با پروتئین M، که از غشای سلولی تا لایه پپتیدوگلیکان پیش آمده است، مرتبط می باشد. مولکول های طویل پروتئین M به اتفاق LTA، میکرو فیبریل هایی را شکل می دهند که به تسهیل اتصال استرپتوکوکوس پایوژنز به سلول های حیوانی می انجامد (فصل ۱۴ را ببینید).

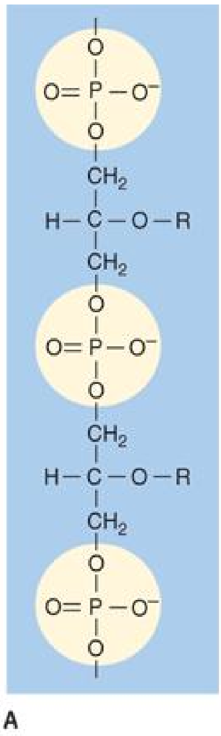
اسید های تیکورونیک پلیمر هایی شبیه به اسید های تیکوئیک اند، با این تفاوت که در آن‌ها، واحد های تکراری، به جای اسید های فسفریک، از اسید های قندی (نظیر N-استیل مانوزورونیک یا D-گلوکوزورونیک اسید) ایجاد شده است. آن‌ها هنگامی به جای اسید های تیکوئیک سنتز می گردند که منابع فسفات محدود شده باشند.

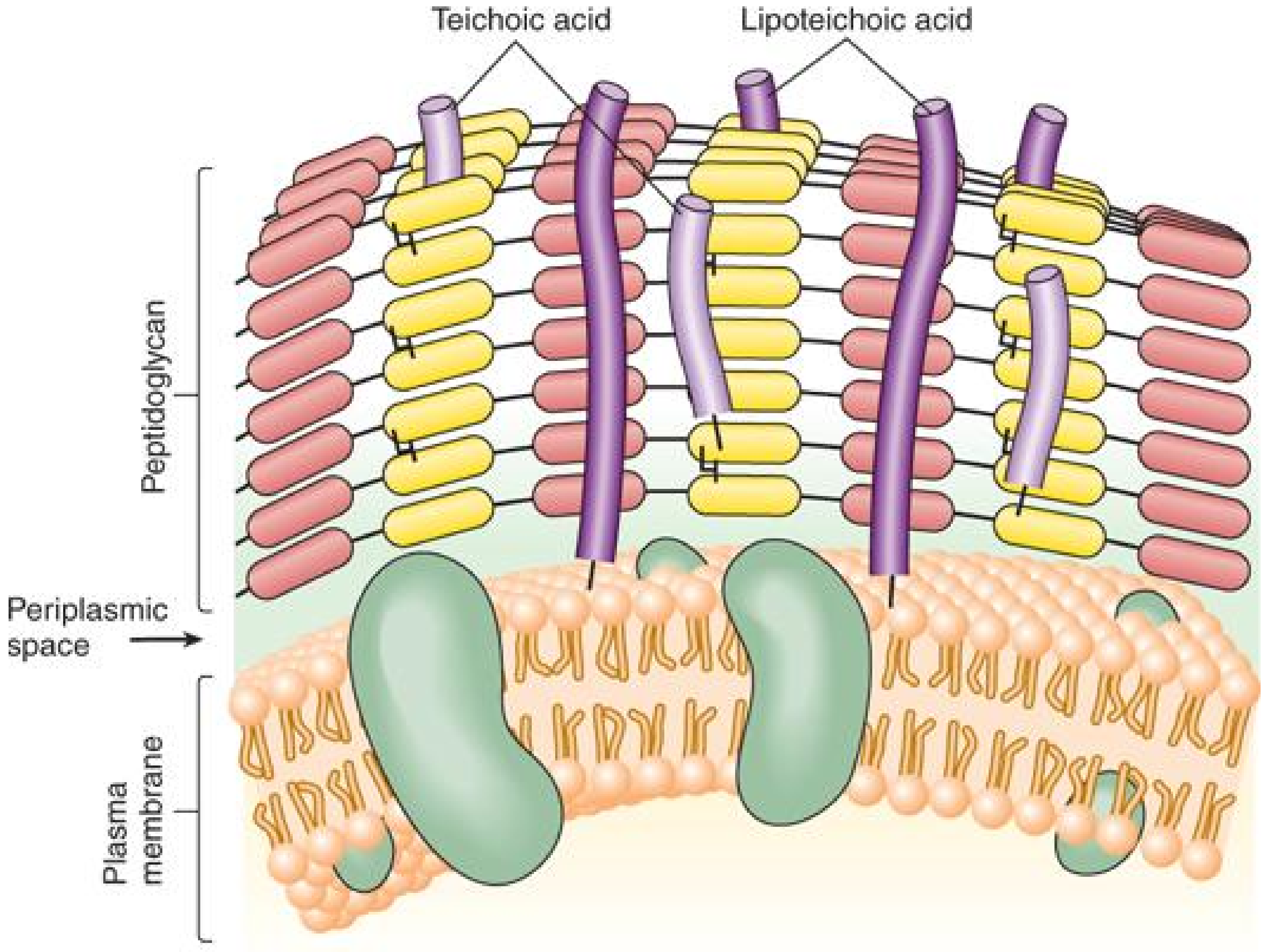

N-acetylmuramic acid
(NAM)
N-acetylglucosamine
(NAG)
CH2OH
O
H
OH
NH
C=O
CH3
HC—CH3
NAG
NAM
Glycan
chain
Peptidoglycan
Tetra-
peptide
chain
(amino acids)
Peptide interbridge
(Gram-positive cells)
Tetrapeptide
chains
Tetrapeptide
chain
(amino acids)
Glycan
chain

A




*شکل ۱۵-۲. اجزا و ساختار پپتیدوگلیکان. A. ساختار شیمیایی N- استیل گلوکوز آمین (NAG) و N- استیل مورامیک اسید (NAM)؛ ساختار حلقه در هر دو ملکول، گلوکز است. زنجیره های گلیکان از زیر واحد های متناوب NAG و NAM ساخته شده اند که با پیوند کووالان به هم اتصال دارند. زنجیره های گلیکان مجاور از طریق زنجیره های تترا پپتید خود به طور عرضی به هم مرتبط شده و پپتیدوگلیکان را شکل می دهند. B. زنجیره های به هم پیوسته گلیکان، ملکول سه بعدی بزرگ پپتیدوگلیکان را ایجاد نموده اند. پیوند های β1→4 در ستون اصلی توسط لیزوزیم شکسته می شوند.*






B

*شکل ۱۶-۲. A. ساختار اسید تیکوئیک. قطعه اسید تیکوئیکِ ساخته شده از فسفات، گلیسرول و زنجیره جانبی R. R ممکن است D-آلانین، گلوکز یا سایر ملکول ها باشد. B. اسید های تیکوئیک و لیپو تیکوئیک پوشش گرم مثبت.*

**۲. پلی ساکارید ها** – هیدرولیز دیواره های گرم مثبت، از برخی گونه ها، قند های خنثی از قبیل مانوز، آرابینوز، رامنوز و گلوکز آمین را نتیجه داده است. پیشنهاد شده است که این قند ها به عنوان زیر واحد های پلی ساکاریدی در دیواره سلولی حضور دارند؛ این کشف، گرچه بیان می‌دارد که اسید های تیکوئیک و تیکورونیک ممکن است دارای انواعی از قند ها باشند (شکل ۱۶-۲، A)، اما منشأ واقعی این قند ها را بازگو نمی نماید.

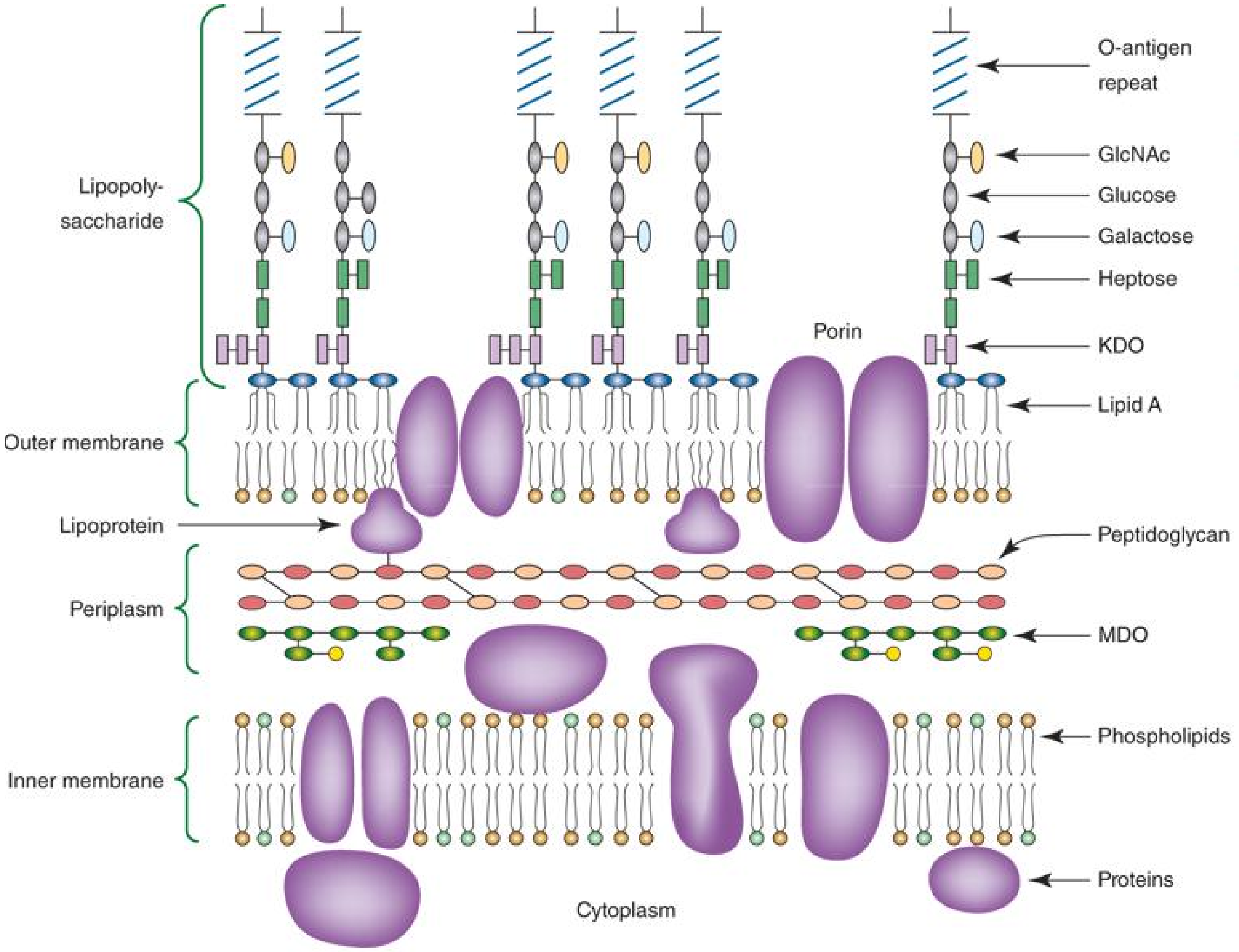
### پ) اجزای ویژه دیواره سلولی گرم منفی

دیواره سلولی گرم منفی دارای سه جزء در خارج از لایه پپتیدوگلیکان است : لیپو پروتئین، غشای خارجی و لیپو پلی ساکارید (شکل ۱۷-۲).

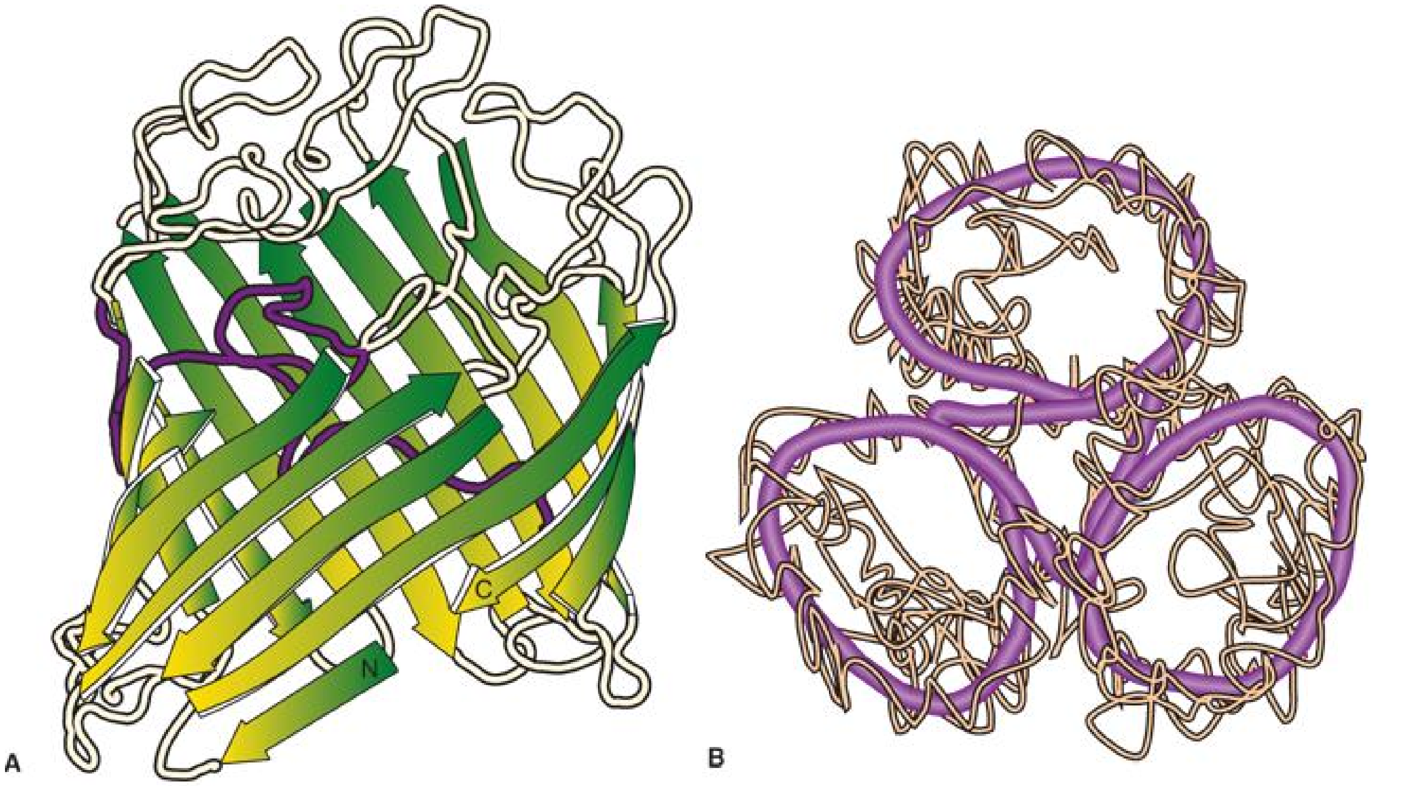
**۱. غشای خارجی** – غشای خارجی از لحاظ شیمیایی متمایز از تمام غشا های بیولوژیکی دیگر است. این غشا ساختاری دو لایه داشته، برگه داخلی آن ترکیبی شبیه به غشای سلولی دارد، در حالی که برگه خارجی دارای یک ترکیب مشخص به نام لیپو پلی ساکارید (LPS) است (ادامه را ببینید). در نتیجه، برگه های این غشا نامتقارن اند و خصوصیات این دو لایه به طور چشمگیری متفاوت از غشای بیولوژیکیِ متقارنی همچون غشای سلولی است. توانایی غشای خارجی در ممانعت از ورود ملکول های آب گریز، یک ویژگی نامعمول در میان غشا های بیولوژیکی بوده و جهت حفاظت سلول (در مورد باکتری های روده‌ای) در برابر مواد آسیب زا مانند نمک های صفراوی، به خدمت گرفته می شود. انتظار می رود غشای خارجی، به دلیل ماهیت لیپیدی خود، از ورود مولکول های آب دوست نیز جلوگیری کند. هرچند، غشای

خارجی دارای کانال هایی اختصاصی، ساخته شده از مولکول هایی پروتئینی با نام پورین، است که اجازه انتشار غیر فعال ترکیبات آب دوست با وزن مولکولی پایین مانند قند ها، اسید های آمینه و برخی یون ها را می‌دهد. مولکول های بزرگ آنتی بیوتیک تقریباً به آهستگی در غشای خارجی نفوذ می نمایند، که این مسأله مقاومت نسبتاً بالای باکتری های گرم منفی در برابر آنتی بیوتیک ها را توجیه می‌کند. تراوایی غشای خارجی از یک گونه ی گرم منفی به گونه ی دیگر به شدت تغییر می‌یابد؛ برای مثال، در پسودوموناس آئروژینوزا – که نسبت به عوامل ضد باکتریایی بسیار مقاوم می‌باشد – نفوذ پذیری غشای خارجی ۱۰۰ بار کمتر از اشریشیاکولی است.

پروتئین های اصلی غشای خارجی – که بر حسب ژن های به رمز در آورنده آنها نامگذاری شده اند – بر پایه جهش یافته های فاقد آن‌ها و بر اساس آزمایشاتی که در آن‌ها با ورود پروتئین های خالص شده به درون غشا های مصنوعی، ساختار اولیه بازگشته است، در چند طبقه ی عملکردی گنجانده می شوند. پورین ها، برای نمونه OmpC، D و F و PhoE در اشریشیاکولی و سالمونلا تایفی موریوم پروتئین هایی تریمر (سه واحدی) هستند که در هر دو سطح غشای خارجی نفوذ پیدا کرده اند (شکل ۱۸-۲). آن‌ها با ایجاد منافذ نسبتاً غیر اختصاصی، اجازه انتشار آزادانه مواد محلول کوچک آب دوست را از عرض غشا امکان پذیر می نمایند. پورین های گونه های مختلف از محدوده های ممانعت کنندگی متفاوتی برخوردار اند، که طیف آن‌ها برای وزن های مولکولی حدود ۶۰۰ در اشریشیاکولی و سالمونلا تایفی موریوم تا بیش از ۳۰۰۰ در پسودوموناس آئرژینوزا متغیر است.




*شکل ۱۷-۲. نمای ملکولی پوشش یک باکتری گرم منفی. اشکال بیضی و مستطیل نشان دهنده باقیمانده های قندی، و دایره ها بیانگر گروه ها سر قطبی گلیسرو فسفو لیپید (فسفاتیدیل اتانول آمین و فسفاتیدیل گلیسرول) هستند و ناحیه مرکزیِ نشان داده شده در شکل مربوط به اشریشیاکولی K-۱۲ می باشد. این سویه به طور طبیعی دارای تکرار آنتی ژن O نیست، مگر آنکه توسط یک پلاسمید مناسب ترانسفورمه گردد. MDO الیگو ساکارید های مشتق شده از غشا (membrane-derived oligosaccharides).*




شکل ۱۸-۲. A. تاخوردگی کلی یک مونومر پورین (پورین OmpF در اشریشاکولی). ساختار بزرگ، توخالی و بشکه مانند شبیه بشکه هایی که از چوب ساخته شده اند) از آرایش موازی ناهمسوی ۱۶ رشته پدید می‌آید. این رشته ها به واسطه حلقه های کوچک یا پیچش های منظم روی حاشیه پری پلاسمی مرتبط می‌شوند (پایین)، و حلقه های نامنظم بزرگ در سطح خارجی می ایستند (بالا). حلقه داخلی که رشته های بتای ۵ و ۶ را پیوند می دهد و درون ساختار بشکه گسترش پیدا می کند با رنگ تیره مشخص گردیده است. انتها های زنجیره معلوم می باشند. سطح نزدیک به بیننده در تماس های زیر واحد درگیر است. B. نمای کلی تریمر OmpF. این مولکول از منظر فضای خارج سلولی در امتداد محور تقارن سه گانه ملکولی نشان داده شده است.

از اعضای گروه دوم پروتئین های غشای خارجی، که از بسیاری جهات شبیه پورین ها هستند، می‌توان به LamB و Tsx اشاره کرد. LamB، که یک پورین القا پذیر و همچنین گیرنده باکتریوفاژ لامبدا است، مسئول انتشار بیشتر مقادیر مالتوز و مالتو دکسترین ها از عرض غشا محسوب می‌گردد؛ Tsx، که گیرنده باکتریوفاژ T6 می‌باشد، وظیفه انتشار نوکلئوزید ها و برخی اسید های آمینه را از عرض غشا به عهده دارد؛ هر چند، اختصاصیت نسبی آن ممکن است بازتاب بر هم کنش های ضعیف مواد محلول با جایگاه هایی درون این کانال باشد که برای اشکال خاص مولکول ها اختصاصی اند.

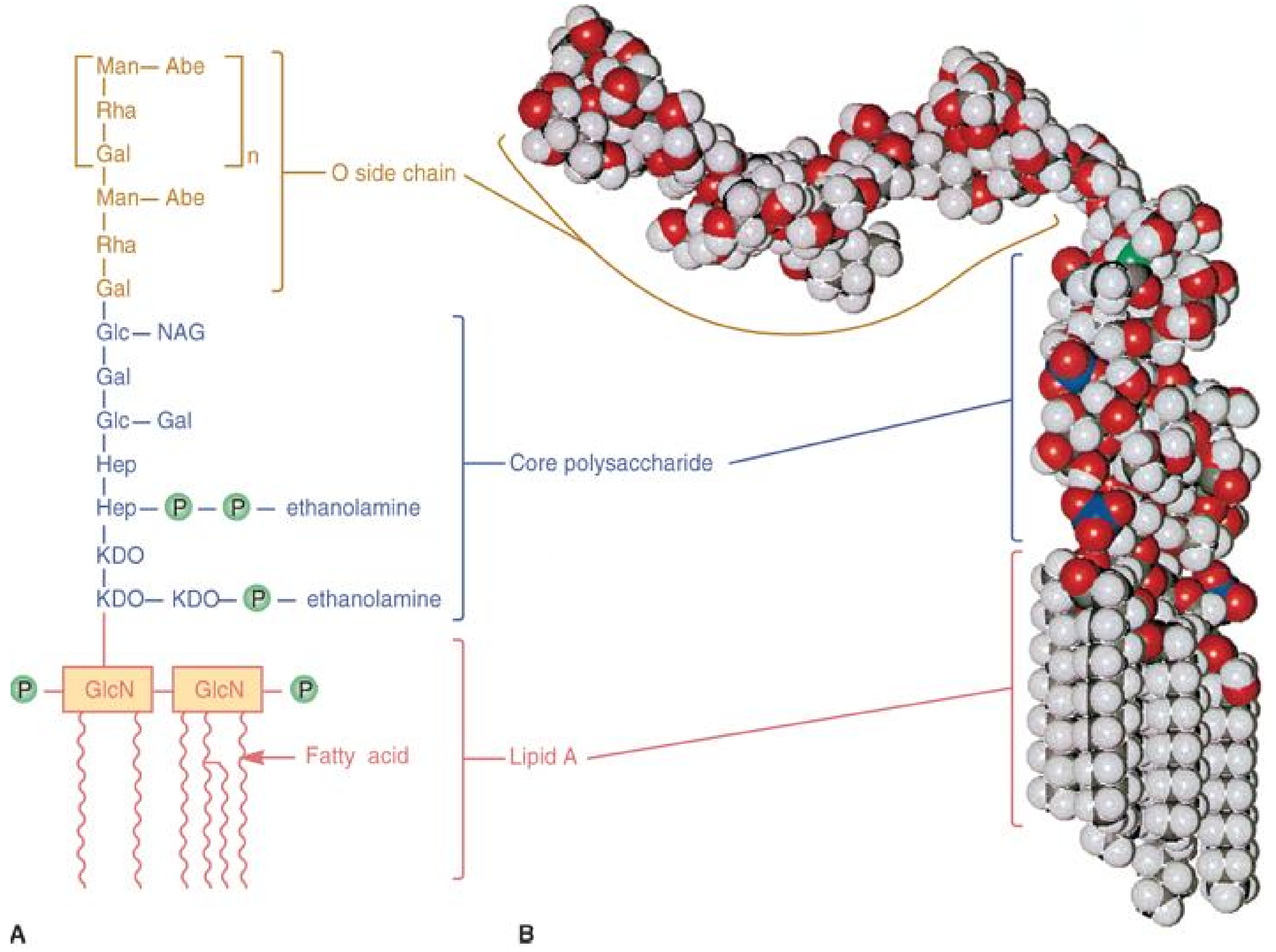
پروتئین OmpA به تعداد فراوان در غشای خارجی یافت می‌شود. این پروتئین در لنگر نمودن غشای خارجی به لایه پپتیدوگلیکان سهیم است؛ OmpA همچنین به عنوان گیرنده پیلوس جنسی در کانجوگاسیون باکتریایی با واسطه F، عمل می نماید (فصل ۷).

غشای خارجی همچنین دارای مجموعه ای از پروتئین ها در مقادیر کمتر است، که در انتقال مولکول های ویژه همچون ویتامین B12 و کمپلکس های سیدروفور – آهن نقش ایفا می کنند. آنها به سوبسترا های خود تمایل زیادی نشان داده و احتمالاً عملکردی به سان سیستم های ترابریِ حاملیِ کلاسیک در غشای سیتوپلاسمی دارند. عملکرد صحیح این پروتئین ها نیازمند انرژی همراه از طریق پروتئینی موسوم به TonB است. پروتئین های کوچک دیگر شامل شمار محدودی از آنزیم ها، از جمله فسفو لیپاز ها و پروتئاز ها، هستند.

توپولوژی (مکان شناسی) پروتئین های اصلی غشای خارجی – که بر اساس مطالعه پیوند های عرضی و آنالیز ارتباطات عملکردی به دست آمده است – در شکل ۱۷-۲ دیده می‌شود. غشای خارجی هم با لایه پپتیدوگلیکان و هم با غشای سیتوپلاسمی مرتبط است. اتصال با لایه پپتیدوگلیکان اصولاً با میانجیگری لیپو پروتئین غشای خارجی صورت می گیرد (ادامه را ببینید). حدود یک سوم از مولکول های لیپو پروتئین به طور کووالان به پپتیدوگلیکان متصل گشته اند و به نگاهداشت دو ساختار در کنار هم کمک می‌کنند. اتصال غیر کووالان برخی پورین ها با لایه پپتیدوگلیکان، نقش کمتری را در ارتباط غشای خارجی با این ساختار ایفا می نماید. پروتئین های غشای خارجی بر روی ریبوزوم های متصل به سطح سیتوپلاسمی غشای سلولی سنتز

می شوند؛ این که آنها چگونه به غشای خارجی انتقال می یابند، همچنان نامشخص مانده است، اما یک فرضیه پیشنهاد می کند که انتقال در نواحی چسبندگی میان غشا های سیتوپلاسمی و خارجی رخ می دهد، که در میکروسکوپ الکترونی نمایان است. متأسفانه، مدرک محکمی مبنی برحضور این نواحی چسبندگی عملاً با دشواری به دست می آید.

**۲. لیپو پلی ساکارید (LPS)** – LPS دیواره های سلولی گرم منفی دارای یک گلیکو لیپید پیچیده، به نام لیپید A، است که به پلی ساکاریدی ساخته شده از یک هسته (مرکز) و ردیف هایی انتهایی از واحد های تکراری اتصال می‌یابد (شکل ۱۹-۲، A). جزء لیپید A به عنوان لنگر LPS در برگه خارجی غشا کار گذاشته شده است. LPS بر روی غشای سیتوپلاسمی سنتز می‌شود و به مکان خارجی نهایی خود انتقال پیدا می کند. حضور LPS برای عملکرد بسیاری از پروتئین های غشای خارجی ضروری است.




*شکل ۱۹-۲. ساختار لیپو پلی ساکارید. A. لیپو پلی ساکارید سالمونلا. این طرح که تا اندازه ای خلاصه شده است، شکلی از LPS را نشان می‌دهد. (Abe آبکیوز؛ Gal، گالاکتوز؛ GlcN، گلوکز آمین؛ Hep، هپتوز؛ KDO، ۲-کتو-۳-داکسی اکتونات؛ Man، مانوز؛ NAG، N- استیل گلوکز آمین؛ P، فسفات؛ Rha، L- رامنوز) لیپید A در غشای خارجی فرو می‌رود. B. مدل مولکولیِ لیپو پلی ساکارید اشریشیاکولی. لیپید A و پلی ساکارید مرکز مستقیم هستند؛ زنجیره جانبی O در این مدل، در یک زاویه، خمش دارد.*

لیپید A از واحد های دی ساکارید گلوکز آمین فسفریله ایجاد شده است که به آن‌ها اسید های چرب زنجیره بلند اتصال دارند (شکل ۱۹-۲). اسید بتا هیدروکسی میریستیک، که یک اسید چرب ۱۴ کربنه است، همیشه حضور داشته و منحصر به این لیپید می باشد؛ سایر اسید های چرب همراه با گروه های جانشین روی فسفات ها، بر حسب گونه باکتریایی تغییر می کنند.

مرکز پلی ساکاریدی، که در شکل ۱۹-۲، A و B نشان داده شده است، در تمام گونه های گرم منفیِ واجد LPS مشابه بوده و دارای دو قند ویژه کتو داکسی اکتانوئیک اسید (KDO) و هپتوز است. با این وجود، هر گونه

یک واحد تکراری منحصر به فرد دارد، که نمونه ای از آن در شکل ۱۹-۲، A در سالمونلا مشاهده می‌شود. واحد های تکراری معمولاً تری ساکارید های خطی یا تترا، و یا پنتا ساکارید های شاخه دار اند. واحد تکراری تحت عنوان آنتی‌ژن O اشاره می گردد. زنجیره های کربوهیدراتی آب دوست آنتی ژن O، سطح باکتریایی را پوشانده و از ورود ترکیبات آب گریز جلوگیری می کنند.

مولکول های LPS دارای بار منفی، به واسطه کاتیون های دو ظرفیتی (یعنی، $Ca^{2+}$ و $Mg^{2+}$) به طور غیرکووالان پل عرضی زده اند. این کار به پایداری غشا می انجامد و سدی را در برابر مولکول های آب گریز فراهم می سازد. برداشت کاتیون های دوظرفیتی به کمک عوامل جاذب یا جابه‌جایی آن‌ها با آنتی‌بیوتیک های پلی کاتیونی نظیر پلی میکسین ها و آمینو گلیکوزی ها، غشای خارجی را نسبت به مولکول های بزرگ آب گریز تراوا می نماید.

لیپو پلی ساکارید (LPS)، که به شدت برای حیوانات سمی است، به نام اندوتوکسین (سم داخلی) باکتری های گرم منفی شناخته می شود، زیرا به طور محکم به سطح سلول اتصال دارد و تنها در پی لیز سلول آزاد می گردد. هنگامی که LPS به لیپید A و پلی ساکارید می شکند، تمام سمیت آن همراه لیپید A است. آنتی‌ژن O در مهره داران بسیار ایمونوژنیک می باشد. اختصاصیت آنتی ژنی آن میان‌گونه ها و حتی در سویه های درون یک گونه شدیداً تغییر می‌کند. تعداد انواع آنتی ژن ممکن، بسیار زیاد است : بیش از ۱۰۰۰ نوع آن به تنهایی در سالمونلا شناسایی شده است. تمام باکتری ها گرم منفی از LPS ساخته شده از تعداد متغیری از زیر واحد های الیگو ساکاریدی تکراری برخوردار نیستند (شکل ۱۹-۲ را ببنید)؛ گلیکو لیپید های غشای خارجی باکتری هایی که سطوح مخاطی را کلونیزه می نمایند (مانند نیسریا مننژایتیدیس، نیسریا گونوره، هموفیلوس آنفولانزا، و هموفیلوس دوکرِئی) دارای بخش های قندی (گلیکان های) نسبتاً کوتاه و شاخه دار می باشند. این گلیکو لیپید های کوچک تر با ساختار های LPS «نوع R» که فاقد آنتی‌ژن‌های O اند و به وسیله جهش یافته های خشن باکتری های روده ای نظیر اشریشیاکولی پدید می آیند، قابل مقایسه هستند. اگرچه، ساختار آن‌ها به گلیکو اسفنگو لیپید های غشا های سلولی پستانداران بسیار شباهت داشته و مناسب تر است آن‌ها را لیپو الیگو ساکارید (LOS) بنامیم. این ملکول ها گوناگونی آنتی ژنی و ساختاری وسیعی را، حتی در یک گونه ی منفرد، نشان می‌دهند. LOS یک فاکتور ویرولانس مهم است. اپی‌توپ ها (شاخصه های آنتی ژنی) شناسایی شده روی LOS، تقلیدی از ساختار های میزبان بوده و ممکن است ارگانیسم را قادر به فرار از پاسخ ایمنی میزبان نمایند. بعضی از LOS ها (مانند LOS نیسریا گونوره، نیسریا مننژایتیدیس و هموفیلوس دوکرئی) یک باقیمانده N-استیل لاکتوز آمین انتهایی (Galβ-1→4-GlcNAc) دارند که از لحاظ ایمونو شیمیایی مشابه پیش‌ساز آنتی‌ژن i گلبول قرمز انسان است. در حضور یک آنزیم باکتریایی به نام سیالیل ترانسفراز و یک سوبسترای میزبانی یا باکتریایی (سیستیدین منوفسفو-N-استیل نورامینیک اسید، CMP-NANA)، باقیمانده N-استیل لاکتوز آمین سیالیله می شود. سیالیله شدن، که در بدن موجود زنده رخ می دهد، مزیت های محیطیِ تقلید مولکولی از یک آنتی ژن میزبان و پنهان شدن بیولوژیکی توسط اسید های سیالیک را برای ارگانیسم فراهم می کند.

**۳. لیپو پروتئین** – مولکول های یک لیپو پروتئین نامعمول میان لایه های غشای خارجی و پپتیدوگلیکان پیوند عرضی برقرار می‌کند (شکل ۱۷-۲ را ببینید). لیپو پروتئین ۵۷ اسید آمینه دارد، که به صورت تکرار های یک توالی ۱۵ اسید آمینه ای نمایش داده می‌شود؛ پپتید آن به باقیمانده های DAP زنجیره های جانبی تترا پپتید پپتیدوگلیکان اتصال می یابد. جزء لیپیدی این مولکول شامل یک دی گلیسرید تیو اترِ متصل شده به یک سیستئین انتهایی می باشد، که به طور غیر کووالان در غشای خارجی الحاق شده است. لیپو پروتئین از نظر تعداد فراوان ترین پروتئین سلول های گرم منفی محسوب می‌گردد (حدود ۷۰۰,۰۰۰ مولکول در هر سلول). عملکرد این مولکول (که به دنبال رفتار جهش یافته های فاقد آن مشخص شده است) پایداری غشا و لنگر نمودن آن به لایه پپتیدوگلیکان می باشد.

**۴. فضای پری پلاسمی** – فضای میان غشا های داخلی و خارجی، فضای پری پلاسمی نام دارد که مشتمل بر لایه پپتیدوگلیکان و یک محلول شبه ژلاتینی از پروتئین ها است. فضای پری پلاسمی تقریباً ۴۰-۲۰ درصد از حجم سلول را در بر می گیرد، که در خور توجه می باشد. پروتئین های حاضر در فضای پری پلاسمی عبارتند از : پروتئین های متصل شونده به سوبسترا های اختصاصی (مانند اسید های آمینه، قند ها، ویتامین ها و یون ها)؛ آنزیم های هیدرولیتیک (مانند آلکالین فسفاتاز و َ۵- نوکلئوتیداز) که منجر به شکسته شدن سوبسترا های غیر قابل انتقال به سوبسترا های قابل انتقال می گردند؛ و آنزیم های سم زدا (مانند بتا لاکتاماز و آمینوگلیکوزید – فسفریلاز) که پاره ای از آنتی‌بیوتیک ها را از کار می اندازند. پری پلاسم همچنین دارای غلظت های بالایی از پلیمر های بسیار شاخه‌دار D-گلوکز (با طول ۸ تا ۱۰ باقیمانده) است، که به طور گوناگون با باقیمانده های گلیسرول فسفات و فسفاتیدیل اتانول آمین جایگزین می شود؛ برخی هم از استر های O- سوکسینیل برخوردار اند. این پلیمر ها که اصطلاحاً MDO یا الیگو ساکارید های مشتق شده از غشا (membrane-derived oligosaccharides) نام دارند، به نظر می رسد در تنظیم اسمزی نقش ایفا کنند، زیرا سلول های رشد یافته در محیط های واجد اسمولاریته پایین، بر سنتز این ترکیبات تا ۱۶ برابر

می افزایند.

**ت) دیواره سلولی اسید – فست**

دیواره سلولی برخی از باکتری ها، خصوصاً باسیل سل (مایکوباکتریوم توبرکلوزیس) و خویشاوندان آن محتوی مقادیر زیادی موم (هیدروکربن های پیچیده ی شاخه دار، با طول ۷۰ تا ۹۰ کربن) با عنوان اسید مایکولیک است. این دیواره سلولی از پپتیدوگلیکان و یک دو لایه لیپیدی نامتقارن خارجی ایجاد می‌گردد؛ برگه داخلی آن حاوی اسید های مایکولیک متصل به آرابینوگلیکان، و برگه خارجی در بر دارنده سایر لیپید های قابل استخراج است. دو لایه لیپیدی بسیار منظم می باشد و پروتئین های کار گذاشته شده در آن، منافذی مملو از آب را پدید می آورند که نوترینت ها و برخی دارو ها می‌توانند به آهستگی از خلال آن ها عبور نمایند. تعدادی از ترکیبات نیز می‌توانند از بخش های لیپیدی دیواره سلولی، هر چند به کندی، بگذرند. این ساختمان آب گریز به چنین باکتری هایی مقاومت در برابر بسیاری از مواد شیمیایی خشن، از جمله شوینده ها و اسید های قوی را اعطا می‌کند. چنانچه یک رنگ به واسطه حرارت مختصر یا به همراهی شوینده ها به درون این سلول ها راه یابد، به سان سایر باکتری ها، به وسیله اسید هیدروکلریک رقیق نمی‌تواند برداشت گردد. از این جهت، به این ارگانیسم ها اسید – فست (مقاوم به اسید) گفته می‌شود. تراوایی دیواره سلولی اسید – فست نسبت به مولکول های آب‌دوست، ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر کمتر از نفوذ پذیری دیواره سلولی اشریشیاکولی به این مولکول‌ها است و این موضوع ممکن است مسئول سرعت آهسته رشد در مایکوباکتریوم ها باشد.

**ث) دیواره سلولی آرکی ها**

دیواره سلولی آرکی‌ها مشابه دیواره سایر باکتری ها نیست. برخی از آرکی ها دارای یک لایه ساده S (ادامه را ببینید) هستند، که اغلب از گلیکو پروتئین ایجاد می‌شود. بعضی از آن‌ها یک دیواره سلولی مستحکم دارند که از پلی ساکارید ها و یک پپتیدوگلیکان موسوم به پسودومورئین (مورئین کاذب) ساخته شده است. پسودومورئین به علت دارا بودن اسیدهای آمینه L به جای اسید های آمینه D، و واحد های دی ساکاریدی با پیوند $\alpha$-1→3 به جای $\beta$-1→4 از پپتیدوگلیکان باکتری ها متفاوت می باشد. آرکی هایی که دیواره سلولی پسودومورئین دارند، گرم مثبت اند.

**ج) لایه های سطحی بلورین**

بسیاری از باکتری ها – هم گرم مثبت و هم گرم منفی، به علاوه آرکی ها – دارای یک شبکه لایه ای زیر واحدی و کریستالی (بلورین) دو بعدی از مولکول های پروتئین یا گلیکو پروتئین (لایه S) به عنوان خارجی ترین جزء پوشش سلولی خود هستند. در باکتری های گرم مثبت و گرم منفی، گاهی اوقات این ساختار به ضخامت چندین مولکول است. در بعضی از آرکی ها، این لایه تنها لایه در خارج غشای سلولی محسوب می گردد.

لایه های S عموماً از نوع منفردی از مولکول پروتئینی، گاه با هیدرات های کربن متصل به آن، ساخته می شوند. مولکول های جدا شده ی لایه S قادر به سر هم کردن خود می باشند، یعنی آنها صفحاتی مشابه یا یکسان با صفحات حاضر روی سلول ها را می سازند. پروتئین های لایه S نسبت به آنزیم های پروتئولیتیک و عوامل تغییر دهنده ماهیت پروتئین پایدار اند. عملکرد لایه S روشن نیست، اما این لایه احتمالاً نقش حفاظتی دارد. در مواردی، نشان داده شده است که لایه S، سلول را از آنزیم های تخریب کننده ی دیواره، از تهاجم باکتری بِدلوویبریو باکتریوورُوس (یک باکتری شکارچی)، و از باکتریوفاژ ها حفظ می نماید. این لایه همچنین در نگهداری شکل سلول در برخی گونه های آرکی نقش ایفا می کند، و ممکن است در چسبندگی سلولی به سطوح اپیدرمی میزبان درگیر باشد.

**چ) آنزیم هایی که به دیواره های سلولی حمله می برند**

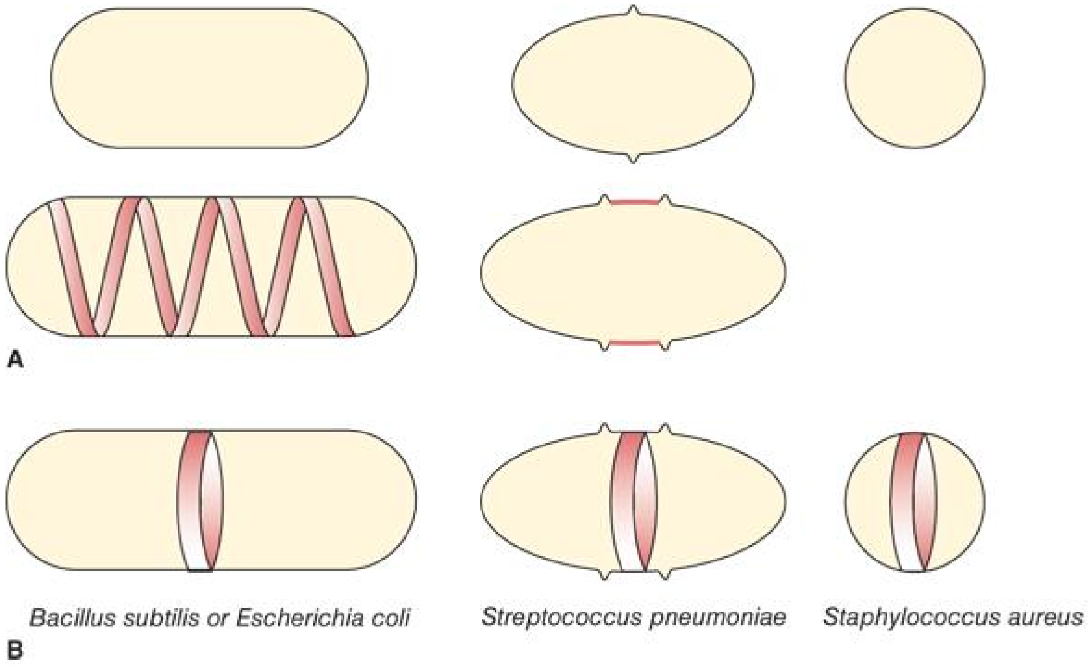
پیوند $\beta$1→4 موجود در داربست پپتیدوگلیکان توسط آنزیم لیزوزیم، که در ترشحات (اشک، بزاق و ترشحات بینی)، به علاوه در سفیده تخم مرغ یافت می شود، هیدرولیز می گردد (شکل ۱۵–۲ را ببینید). مواجهه باکتری‌های گرم مثبت با لیزوزیم در محیط هایی که قدرت اسمزی پایینی دارند، به لیز آن‌ها می انجامد؛ چنانچه بر قدرت اسمزی محیط جهت به توازن رساندن فشار اسمزی درون سلول افزوده شود، اجسام کروی آزاد موسوم به پروتوپلاست ها رها می گردند. غشای خارجی دیواره سلولی گرم منفی از دستیابی لیزوزیم به دیواره جلوگیری می کند، مگر آن که به وسیله عاملی همچون اتیلن دی آمین تترا استیک اسید (EDTA)، که یک ترکیب جذب کننده کاتیون های دو ظرفیتی است، تخریب شود؛ در محیط های حفظ شده از لحاظ اسمزی، سلول ها در اثر برخورد با EDTA – لیزوزیم، اسفروپلاست ها را ایجاد می نمایند که هنوز بقایایی از دیواره گرم منفی پیچیده، شامل غشای خارجی، را به همراه دارند.

باکتری ها دارای تعدادی اتولیزین (خود لیز کننده) هستند. اتولیزین ها آنزیم هایی هیدرولیتیک اند که پپتیدوگلیکان را مورد هجوم قرار می دهند. آن‌ها شامل مورامیداز ها، گلوکز آمینیداز ها، اندوپپتیداز ها و کربوکسی پپتیداز ها می باشند. این آنزیم ها سبب تغییر یا تخریب پپتیدوگلیکان در باکتری ها می شوند. آنزیم های اتولیزین احتمالاً در رشد و تغییرات دیواره سلولی و در تخریب سلول مشارکت می نمایند، اما فعالیت آنها در هنگام تجزیه سلول های مرده (اتولیز) آشکارتر است.

آنزیم های تخریب کننده دیواره سلولی باکتریایی همچنین در سلول هایی که باکتری های کامل را هضم می‌کنند (مانند پروتوزوئر ها و سلول های فاگوسیتی حیوانات عالی) یافت می شوند.

## ح) رشد دیواره سلولی

سنتز دیواره سلولی به منظور تقسیم سلول ضروری می باشد؛ هرچند، الحاق ماده دیواره سلولی جدید بر اساس شکل باکتری متفاوت است. باکتری های میله‌ای شکل (مانند اشریشیاکولی و باسیلوس سوبتیلیس) از دو روش برای سنتز دیواره سلولی استفاده می کنند؛ در شیوه نخست، پپتیدوگلیکان جدید در امتداد یک مسیر مارپیچ جای می‌گیرد که نتیجه آن طویل شدن سلول است؛ و در روش دیگر، یک حلقه بسته پیرامون جایگاه تقسیم آتی الحاق می‌شود که پیامد آن تشکیل تیغک تقسیم است. به نظر نمی رسد سلول های کروی شکل، مانند استافیلوکوکوس اورئوس از شیوه طویل شدن سنتز دیواره برخوردار باشند. به جای آن پپتیدوگلیکان جدید تنها در جایگاه تقسیم الحاق می گردد. سومین حالت از رشد دیواره سلولی را می‌توان، برای مثال در استرپتوکوکوس پنومونیه دید، که یک کوکوس حقیقی نیست، زیرا شکل آن کاملاً کروی نبوده، بلکه به شکل یک توپ راگبی است. سنتز دیواره سلولی استرپتوکوکوس پنومونیه نه تنها در تیغک، در حلقه های به اصطلاح استوایی نیز رخ می دهد (شکل ۲۰-۲).




*شکل ۲۰-۲. الحاق دیواره سلولی جدید در اشکال متفاوت باکتری ها. باکتری های میله‌ای شکل، نظیر باسیلوس سوبتیلیس یا اشریشیاکولی از دو شیوه برای سنتز دیواره سلولی بهره می‌برند : پپتیدوگلیکان جدید در امتداد یک مسیر مارپیچ جای می‌گیرد (A)، که نتیجه آن طویل شدن دیواره جانبی است؛ و الحاق یک حلقه بسته پیرامون جایگاه تقسیم آتی، که پیامد آن تشکیل تیغک تقسیم است (B). سلول های استرپتوکوکوس پنومونیه به شکل یک توپ راگبی اند و با الحاق ماده دیواره سلولی جدید در حلقه هایی به اصطلاح استوایی طویل می‌گردند (A)، که با رشد اضافی دیواره سلولی که سلول را احاطه می کند، مطابقت دارد. یک حلقه اولیه دو برابر گشته و دو حلقه حاصل به تدریج جدا می شوند، و جایگاه های تقسیم آتی سلول های دختری برجسته می گردند. سپس، سنتز تیغک تقسیم در وسط سلول صورت می پذیرد (B). در سلول های کروی، نظیر استافیلوکوکوس اورئوس، روش طویل شدن سنتز دیواره سلولی اتفاق نمی افتد. به جای آن، پپتیدوگلیکان جدید تنها در تیغک تقسیم قرار داده می شود (B).*

## خ) پروتوپلاست ها، اسفروپلاست ها و اشکال L

برداشت دیواره باکتریایی ممکن است به واسطه هیدرولیز آن با لیزوزیم یا با مهار سنتز پپتیدوگلیکان به کمک یک آنتی‌بیوتیک، مانند پنی سیلین، انجام گیرد. در محیط های حفظ شده از لحاظ اسمزی، این اعمال، پروتوپلاست ها را از باکتری های گرم مثبت، و اسفروپلاست ها را (که غشای خارجی و پپتیدوگلیکان به دام افتاده را نگه داشته اند) از سلول های گرم منفی آزاد می کند.

چنانچه این قبیل سلول ها قادر به رشد و تقسیم باشند، به آن‌ها اشکال L یا L- فرم می گویند. اشکال L به دشواری کشت می گردند و معمولاً به محیطی که با آگار جامد شده است، به علاوه قدرت اسمزی مناسبی دارد،

نیازمند هستند. تولید اشکال L با پنی سیلین، نسبت به تولید آن‌ها با لیزوزیم، آسان تر است، که پیشنهاد می شود به دلیل نیاز آن‌ها به پپتیدوگلیکان است.

برخی از اشکال L می توانند در پی حذف عامل محرک، به شکل باسیلی طبیعی باز گردند. بنابراین، آن‌ها قادر به از سر گرفتن سنتز دیواره سلولی طبیعی می باشند. سایرین پایدار بوده و هیچگاه بازگشت نمی نمایند. آنچه ظرفیت آن‌ها را جهت بازگشت معین می سازد، ممکن است حضور بقایای پپتیدوگلیکان باشد که به طور طبیعی به عنوان آغازگر بیوسنتز خود عمل می‌کند.

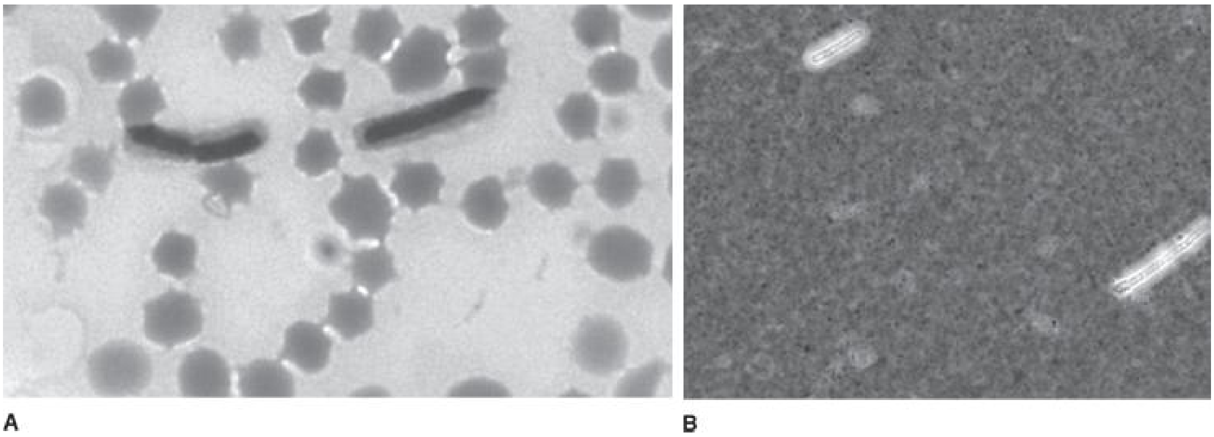
پدید آمدن اشکال L در بعضی از گونه های باکتریایی به طور خود به خود صورت می‌گیرد. ایجاد اشکال L، چه به طور خود به خودی و چه با القا آنتی بیوتیکی ممکن است در میزبان باعث پیدایش عفونت های مزمن شود، و این ارگانیسم ها در نواحی حفظ شده بدن پنهان بمانند. در شیمی درمانی، عفونت های حاصل از اشکال L مشکلات خاصی را به ارمغان آورده اند، زیرا آن‌ها در برابر درمان آنتی‌بیوتیکی نسبتاً مقاوم اند. بازگشت آن‌ها به شکل باسیلی می‌تواند به عود عفونت آشکار بیانجامد.

### د) مایکوپلاسما ها

مایکوپلاسما ها باکتری های فاقد دیواره سلولی بوده، پپتیدوگلیکان ندارند (شکل ۱–۲۵ را ببینید). آرکی های بدون دیواره نیز وجود دارند، اما کمتر مطالعه شده اند. بر اساس آنالیز ژنومی، مایکوپلاسما ها نزدیک به باکتری های گرم مثبت قرار می گیرند و ممکن است از آن‌ها مشتق شده باشند. مایکوپلاسما ها جایگاه هدفی برای عوامل ضد میکروبیِ مهار کننده دیواره سلولی (مانند پنی سیلین‌ها و سفالوسپورین ها) ندارند و از این رو به چنین دارو هایی مقاوم اند. برخی، همچون مایکوپلاسما پنوموینه – یک عامل پنومونی – در غشای خود استرول دارند. اختلاف بین اشکال L و مایکوپلاسما ها در این است که به هنگام اجازه ی بازساخت مورئین، اشکال L به شکل باکتریایی اصلی خود باز می گردند، در حالی که مایکوپلاسما ها هیچگاه این کار را انجام نمی دهند.

### کپسول و گلیکوکالیکس

بسیاری از باکتری ها در طی رشد در محیط های طبیعی خود، مقادیر زیادی از پلیمر های خارج سلولی را سنتز می نمایند. صرف نظر از یک استثنای شناخته شده (کپسول های پلی –D– گلوتامیک اسید باسیلوس آنتراسیس و باسیلوس لیکنی فورمیس) این مواد خارج سلولی، پلی ساکاریدی اند (جدول ۲–۲). اصطلاحات کپسول و اسلایم لایر (لایه لزج) غالباً جهت توصیف لایه های پلی ساکاریدی به کار می روند؛ اصطلاح کلی تر گلیکوکالیکس نیز مورد استفاده است. گلیکوکالیکس به عنوان ماده پلی ساکاریدی افتاده در خارج از سلول تعریف می‌شود. لایه مشخص و متراکمی که از نزدیک اطراف سلول را احاطه کرده و از وارد شدن ذرات، مانند مرکب چین، جلوگیری می‌کند، با عنوان کپسول اشاره می گردد (شکل ۲۱–۲). اگر گلیکوکالیکس به صورت سُست به سلول متصل باشد و از ورود ذرات جلوگیری ننماید، به آن اسلایم لایر گفته می‌شود. سنتز پلیمر خارج سلولی به کمک آنزیم های مستقر روی سطح باکتریایی انجام می پذیرد. برای مثال، استرپتوکوکوس موتانس از دو آنزیم گلوکوزیل ترانسفراز و فروکتوزیل ترانسفراز برای سنتز دِکستران های زنجیره بلند (پلی –D– گلوکز) و لِوان های زنجیره بلند (پلی D– فروکتوز) از سوکروز بهره می گیرد. این پلیمر ها هومو پلیمر نام دارند. پلیمر های حاوی بیش از یک نوع مونو ساکارید هترو پلیمر نامیده می شوند.




*شکل ۲۱–۲. کپسول های باکتریایی. A. رنگ آمیزی کپسول باسیلوس آنتراسیس به روش مَک فایدین. باسیلوس آنتراسیس در خون دِفیبرینه ی اسب، در دمای ۳۵°C رشد یافته است. B. اثبات حضور کپسول در باسیلوس آنتراسیس به واسطه رنگ آمیزی منفی با مرکب چین. این شیوه برای بهبود مشاهده باکتری های کپسول دار در نمونه های بالینی، مانند خون، کشت خون، یا مایع مغزی نخاعی سودمند است.*

جدول ۲-۲. ترکیب شیمیایی پلیمر خارج سلولی در برخی باکتری ها

| ارگانیسم | پلیمر | زیر واحد های شیمیایی |
|---|---|---|
| باسیلوس آنتراسیس | پلی‌پپتید | اسید D- گلوتامیک |
| انتروباکتر آئروژنز | پلی ساکارید مرکب از چند جزء | گلوکز، فوکوز، گلوکورونیک اسید |
| هموفیلوس آنفولانزا | سروگروه b | ریبوز، ریبیتول، فسفات |
| نیسریا مننژایتیدس | هومو پلیمر ها و هترو پلیمر ها، برای مثال، | |
| | سروگروه A | N- استیل مانوز آمین فسفات تا حدی O- استیله |
| | سروگروه B | N- استیل نورامینیک اسید (اسید سیالیک) |
| | سروگروه C | اسید سیالیک استیله |
| | سروگروه ۱۳۵ | گالاکتوز، اسید سیالیک |
| پسودوموناس آئروژینوزا | آلژینات | D- مانورونیک اسید، L- گلوکورونیک اسید |
| استرپتوکوکوس پنومونیه (پنوموکوکوس) | پلی ساکارید مرکب از چند جزء (انواع متعدد) برای مثال، | |
| | نوع II | رامنوز، گلوکز، گلوکورونیک اسید |
| | نوع III | گلوکز، گلوکورونیک اسید |
| | نوع VI | گالاکتوز، گلوکز، رامنوز |
| | نوع XIV | گالاکتوز، گلوکز، N- استیل گلوکز آمین |
| | نوع XVIII | رامنوز، گلوکز |
| استرپتوکوکوس پایوژنز (گروه A) | اسید هیالورونیک | N- استیل گلوکز آمین، گلوکورونیک اسید |
| استرپتوکوکوس سالیواریوس | لِوان | فروکتوز |

کپسول در تهاجم باکتری های بیماری زا دست دارد. سلول های کپسول دار از فاگوسیتوز در امان می مانند، مگر آنکه با آنتی بادی ضد کپسول پوشانده شوند. گلیکوکالیکس در چسبندگی باکتری ها به سطوح در محیط آنها، شامل سلول های میزبان های گیاهی و حیوانی نقش ایفا می کند. برای نمونه، استرپتوکوکوس موتانس توانایی خود را جهت محکم چسبیدن به مینای دندان مرهون گلیکوکالیکس خود است. سلول های باکتریایی از گونه های مشابه یا متفاوت، در این گلیکو کالیکس به دام می افتند، و لایه ای موسوم به پلاک را روی سطح دندان می سازند؛ محصولات اسیدیِ تراوش شده توسط این باکتری ها موجبات کرم خوردگی دندان را فراهم می نمایند (فصل ۱۰ را ببنید). نقش حیاتی گلیکوکالیکس در این فرآیند - و تشکیل آن از سوکروز - ارتباط کرم خوردگی دندان را با مصرف سوکروز در جامعه شرح می دهد. از آنجایی که لایه های پلی ساکاریدی خارجی به مقدار قابل توجهی آب پیوند می یابند، بنابراین، لایه گلیکوکالیکس ممکن است همچنین در مقاومت نسبت به خشک شدگی دارای نقش باشد.

## تاژک

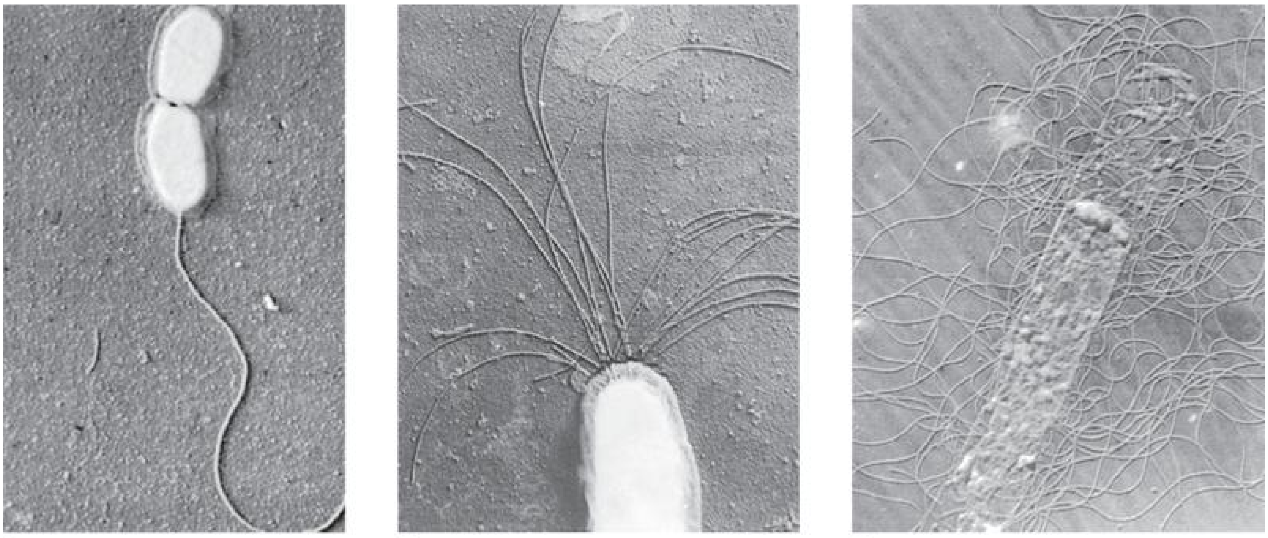
### الف) ساختار

تاژک های باکتریایی ضمایم رشته مانندِ منحصراً ساخته شده از پروتئین، به طول ۳۰-۱۲ نانومتر هستند. تاژک ها برای باکتری های دارنده آن، اندام های حرکتی به حساب می آیند. سه نوع آرایش برای تاژک ها شناخته شده است : مونوتریش (یک تاژک قطبی)، لوفوتریش (تاژک های قطبی متعدد) و پری تریش (تاژک هایی که روی کل سلول توزیع شده اند؛ تاژک های پیرامونی). این سه نوع آرایش در شکل ۲۲-۲ مشاهده می گردد.

یک تاژک (فلاژل) باکتریایی از چندین هزار مولکول از یک زیر واحد پروتئینی به نام فلاژِلین ساخته شده است. در تعداد اندکی از ارگانیسم ها (مانند کائولوباکتر)، تاژک ها از دو نوع فلاژلین ایجاد گردیده اند، اما در اکثر گونه ها تنها یک نوع واحد یافت شده است. تاژک از تجمع زیر واحد ها به شکل یک ساختار مارپیچ پدید می آید. چنانچه تاژک ها با تکان دادن مکانیکی یک سوسپانسیون حاوی باکتری ها برداشته شوند، تاژک های جدید به سرعت با سنتز، تجمع و بیرون زدن زیر واحد های فلاژلین تشکیل و حرکت ظرف ۶-۳ دقیقه باز می گردد. ساختمان اولیه فلاژلین احتمالاً از یک گونه ی باکتریایی به گونه ی دیگر متفاوت است. آن‌ها به شدت آنتی ژنیک اند (آنتی ژن های H)، و تعدادی از پاسخ های ایمنی نسبت به عفونت مستقیماً علیه این پروتئین ها راهبردی می شوند.

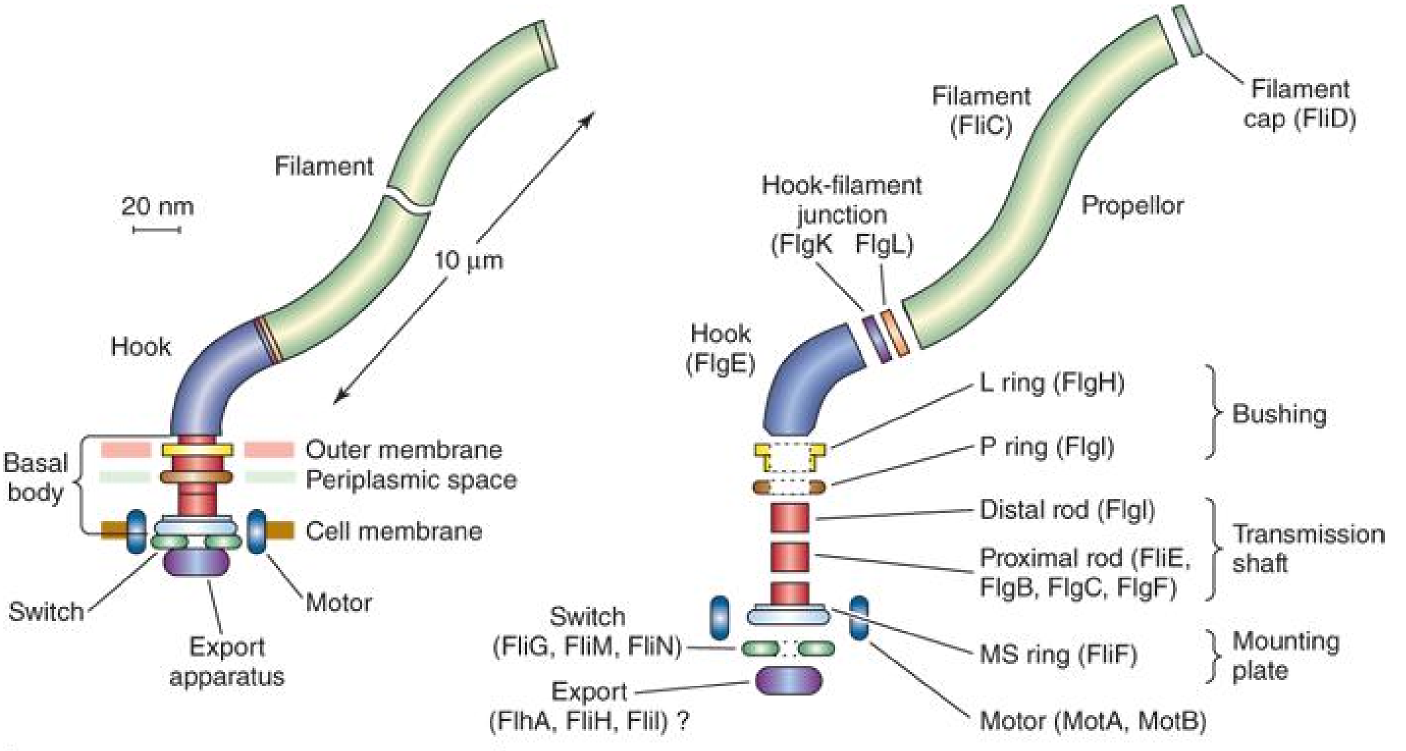
اتصال تاژک به جسم سلولی باکتریایی از طریق ساختاری پیچیده شامل یک قلاب و یک جسم پایه صورت می گیرد. قلاب یک ساختار کوتاه انحنا دار است که ظاهراً به عنوان مفصل کلی میان موتور (بخش تولید کننده حرکت) در ساختار پایه و تاژک عمل می کند. جسم پایه از یک سری حلقه (یک

جفت در باکتری های گرم مثبت و دو جفت در باکتری های گرم منفی) برخوردار می باشد. طرح تفسیری از ساختمان تاژک گرم منفی در شکل ۲-۲۳ نشان داده شده است؛ حلقه های مشخص شده با حروف L و P در باکتری های گرم مثبت وجود ندارند. پیچیدگی تاژک باکتریایی بر اساس مطالعات ژنتیکی آشکار شده است. این مطالعات نشان می دهد که بیش از ۴۰ محصول ژنی در سر هم شدن و عملکرد تاژک درگیر هستند.



A B C

*شکل ۲۲-۲. تاژک های باکتریایی. A. ویبریو متچنیکوویئی، یک باکتری مونوتریش (۷۵۰۰×). B. ریزنگار الکترونی اسپیریلیوم سرپنس، تاژک لوفوتریش را نشان می دهد (۹۰۰۰×). C. ریزنگار الکترونی پروتئوس وُلگاریس، که تاژک پری تریش را نشان می دهد (۹۰۰۰×). به گرانول های پایه توجه نمایید.*




A B

*شکل ۲۳-۲. A. ساختار کلی تاژک در یک باکتری گرم منفی، نظیر اشریشیاکولی یا سالمونلا تایفی موریوم. مجموعه ی رشته – قلاب – جسم پایه تفکیک و به طور مبسوط نشان داده شده است. موقعیت دستگاه صدور اثبات نگردیده است. B. طرح گسترده ای از یک تاژک که در آن زیر ساخت ها و پروتئین های سازنده تاژک دیده می شوند. پروتئین FliF مسئول شکل حلقه M، شکل حلقه S و حالت گردن بندی این زیر ساختار ها است، که مجموعاً حلقه MS نام دارند. موقعیت پروتئین FliE با توجه به حلقه MS و میله – و آرایش پروتئین‌های FlgB، FlgC، FlgF درون میله نزدیک مبدأ – مشخص نیست.*

ساخت تاژک ها به صورت مرحله‌ای است (شکل ۲۳-۲ را ببینید). ابتدا، جسم پایه سر هم شده و در پوشش سلولی جای می گیرد. آنگاه، قلاب افزوده گشته، و در نهایت رشته با اضافه شدن تدریجی زیر واحد های فلاژلین به نوک در حال رشد سر هم می گردد. هنگامی که این زیر واحد ها به نوک تاژک برسند، با زیر واحد های قبلی در آمیخته، و بنابراین طویل شدن رشته اتفاق می افتد.

**ب) حرکت**

تاژک های باکتریایی پروانه های مارپیچی نیمه سختی هستند که به سلول حرکت چرخشی اعطا می نمایند. انرژی چرخش از جریان پروتون ها به درون سلول در جهت شیب غلظتیِ ایجاد شده توسط پمپ اولیه پروتون (قبل را ببینید) ناشی می شود؛ در غیاب یک منبع انرژی متابولیکی، انرژی چرخش از نیروی محرکه پروتون تولید شده یونوفور ها نشأت می گیرد. باکتری هایی که در محیط های قلیایی بسر می برند (آلکالوفیل ها)، به جای شیب پروتون، از شیب یون سدیم برای به حرکت در آوردن موتور تاژک استفاده می کنند (شکل ۲۴-۲).

تمام اجزای موتور تاژک در پوشش سلولی مستقر هستند. تاژک های اتصال یافته به پوشش های سلولی مجزا هنگامی که در محیط واجد یک سوبسترای مناسب برای تنفس قرار گیرند، یا زمانی که یک شیب غلظتی پروتون به طور مصنوعی ایجاد گردد، به طور طبیعی می چرخند.

زمانی که یک باکتری پری تریش شنا می کند، تاژک های آن به یکدیگر پیوسته و یک دسته خلفی را به وجود می آورند که سلول را با چرخش در جهت خلاف عقربه های ساعت، در یک خط مستقیم به پیش می راند. در فواصل زمانی، جهت چرخش تاژک ها معکوس شده و یا اینکه به طور لحظه ای از هم جدا می شوند، که حرکت نابسامان باکتری به دور خود را به دنبال دارد، مگر آنکه شنا کردن در جهت جدیدی – که به طور تصادفی تعیین شده است – از سر گرفته شود. این رفتار ویژگی شیمیو تاکسی (گرایش به مواد شیمیایی) را ممکن می نماید : سلولی که از منبع جاذب دور گردد، به حرکات نابسامان خود ادامه می دهد تا آن‌که در اکثر موارد دوباره حرکت خود را به سمت ماده جاذب سامان بخشد. حضور یک جاذب شیمیایی (مانند یک قند یا یک اسید آمینه) توسط گیرنده های اختصاصیِ واقع شده در غشای سلولی درک می شود (در بسیاری از موارد، همان گیرنده در انتقال آن ملکول از غشا نیز مشارکت می کند).

سلول باکتریایی آنچنان کوچک است که قادر به تشخیص یک شیب شیمیایی فضایی (یعنی، شیب میان دو قطب خود) نیست؛ آزمایشات نشان داده انـد که باکتری شیب هـای گذرا، یعنی غلظت هـایی را که به هنگام دور شدن سلول از منبع جاذب کاهش پیدا کرده و در هنگام حـرکت سلول به سمت منبع فوق افزایش می‌یابد، احساس می نماید.

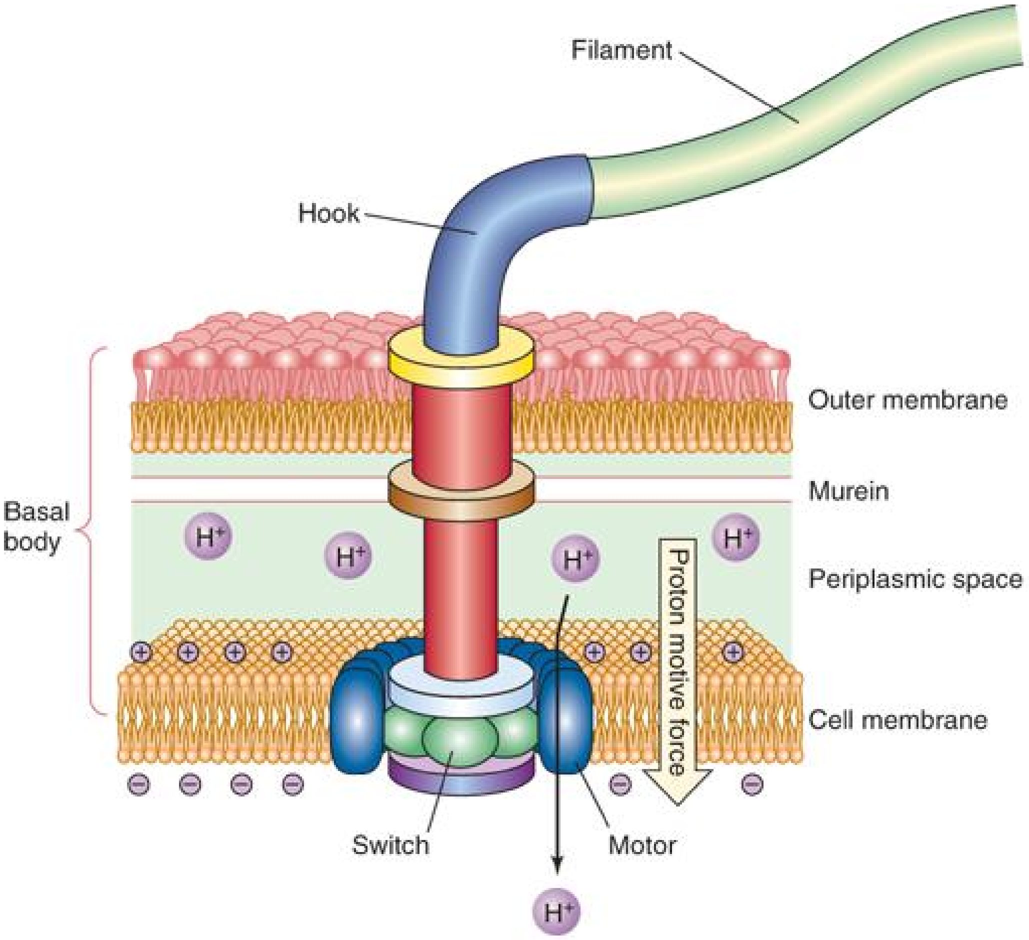
بعضی از ترکیبات به عنوان دفع کننده باکتری ها عمل می کنند. یکی از ساز و کارهایی که باکتری ها به کمک آن به مواد جاذب و دافع پاسخ می گویند، متیلاسیون و دِمتیلاسیون پروتئین های اختصاصی در غشا با میانجیگری cGMP است. جاذب ها منجر به مهار موقتی دمتیلاسیون این پروتئین ها می شوند، در حالی که دافع ها دمتیلاسیون آن‌ها را تحریک می‌کنند.

مکانیسمی که به واسطه آن یک تغییر در محیط به تغییر در رفتار سلول می انجامد انتقال حسی (sensory transduction) نام دارد. انتقال حسی نه تنها مسئول شیمیو تاکسی (گرایش به مواد شیمیایی) است، بلکه همچنین مسئولیت آئروتاکسی (حرکت در جهت غلظت بهینه ی اکسیژن)، فتو تاکسی (حرکت باکتری های فتوسنتزی به سمت نور)، و پذیرنده الکترون تاکسی (حرکت باکتری های تنفسی در جهت پذیرنده های الکترونی جایگزین، نظیر نیترات و فومارات) را به عهده دارد. در این سه پاسخ، به سان شیمیوتاکسی، حـرکت باکتری با تنظیم حـرکات نابسامان سلول تعیین می گردد.

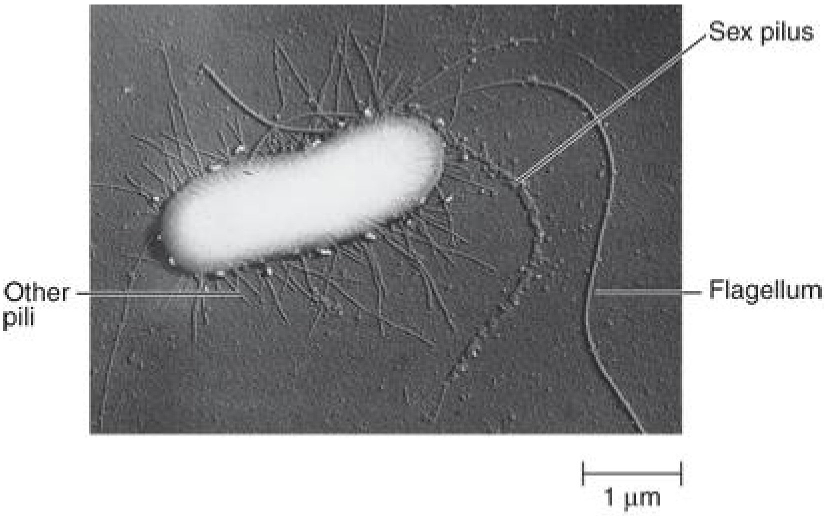
**پیلوس (فیمبریه)**

بسیاری از باکتری های گرم منفی دارای زوائد سطحی سختی با نام پیلوس (به لاتین یعنی مو) یا فیمبریه (به لاتین یعنی ریشه، حاشیه) هستند. این زوائد از تاژک ها کوتاه تر و ظریف تر بوده، به سان تاژک ها، از زیر واحد های پروتئینی ساختاری به نام پیلین ساخته شده اند. برخی پیلوس ها دارای یک نوع واحد از پیلین می باشند؛ سایرین بیش از یک نوع پیلین دارند. پروتئین های کوچکی که اَدهسین (چسبنده) نامیده می شوند، در نوک پیلوس ها قرار داشته و مسئول ویژگی های اتصالی آن‌ها به حساب می آیند.

دو نوع پیلوس می تواند در باکتری ها تشخیص داده شود : پیلوس معمولی، که در چسبندگی باکتری های همزیست یا بیماری زا به سلول های میزبان نقش ایفا می کند؛ و پیلوس جنسی، که مسئول اتصال سلول های دهنده و گیرنده در فرآیند کانجوگاسیون باکتریایی است (فصل ۷ را ببینید). شکل ۲۵-۲ پیلوس ها را نشان می دهد. در این شکل، پیلوس جنسی با ذرات فاژ پوشیده شده است، زیرا این پیلوس دارای گیرنده های اختصاصی فاژ است.




شکل ۲۴-۲. اجزای ساختاری درون جسم پایه تاژک اجازه چرخش بخش داخلی این ساختار، میله های جسم پایه و کمپلکس قلاب – رشته ی متصل شده به آن را می دهد. حلقه های خارجی به طور ساکن در تماس با غشا های داخلی و خارجی و دیواره سلول (مورئین) باقی مانده و مجموعه ی تاژک را در پوشش سلولی باکتری لنگر می نمایند. چرخش از جریان پروتون ها از فضای پری پلاسمی و لبه خارجی غشای سلولی، و گذر از میان موتور تا رسیدن به درون سیتوپلاسم ناشی می شود و در پاسخ به میدان الکتریکی و شیب پروتون در عرض غشا (که با هم نیروی محرکه پروتون را شکل می دهند)، صورت می‌گیرد. یک کلید تعیین کننده ی جهت حرکت است. این کلید معین می سازد که باکتری به سمت جلو (در نتیجه ی چرخش تاژک در جهت خلاف عقربه های ساعت) به شنا بپردازد، و یا آنکه (در نتیجه ی چرخش تاژک در جهت عقربه های ساعت) به طور نابسامان به دور خود بچرخد.




شکل ۲۵-۲. پیلوس ها. پیلوس ها بر روی سلول اشریشیاکولی. پیلوس های کوتاه (فیمبریه) چسبندگی را میانجیگری می کنند؛ پیلوس جنسی در انتقال DNA درگیر است.

حرکت از راه پیلوس از حرکت تاژکی کاملاً متفاوت است. ملکول های پیلین به صورت مارپیچی آرایش می یابند تا یک استوانه مستقیم را به وجود آورند، که نمی چرخد و فاقد یک جسم پایه‌ای کامل است. نوک آن‌ها در یک فاصله از سلول به طور محکم به سطوح می چسبد. سپس، پیلوس از انتهای درونی دِپلیمریزه شده، بنابراین به داخل سلول کشیده می شود. نتیجه ی این کار حرکت باکتری در جهتی است که نوک پیلوس چسبیده است. این نوع حرکت سطحی، حرکت کششی نام داشته و در میان باکتری های پیلوس دار شایع است. بر خلاف تاژک ها، پیلوس ها از داخل به طرف خارج رشد می کنند.

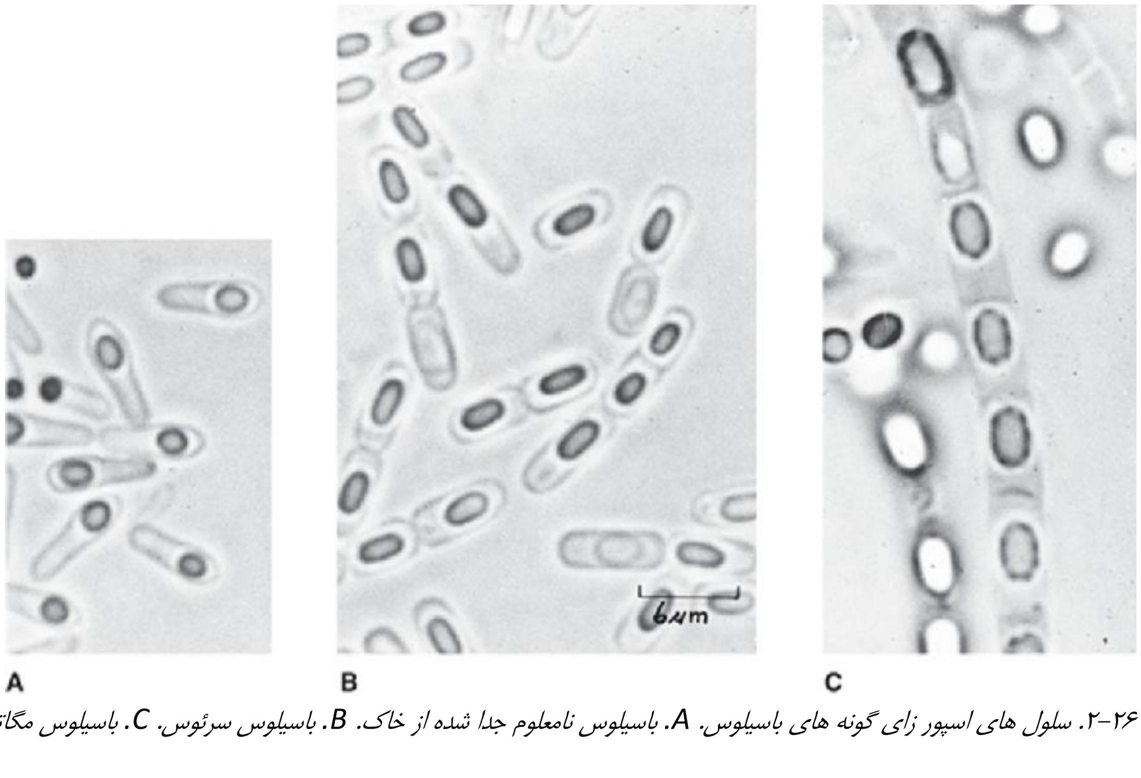
ویرولانس برخی از باکتری های بیماری زا نه تنها به تولید توکسین ها وابسته است، بلکه همچنین به حضور «آنتی ژن های کلونیزاسیون» – که معمولاً پیلوس هایی اند که به سلول ها خصوصیات چسبندگی می بخشند – بستگی دارد. در سویه های انتروپاتوژنیک اشریشیاکولی، هم انتروتوکسین ها و هم آنتی ژن های کلونیزاسیون (پیلوس ها) از لحاظ ژنتیکی توسط پلاسمید های قابل انتقال (که در فصل ۷ به بحث گذاشته شده است) به رمز در می آیند.

در گروهی از کوکوس های گرم مثبت – استرپتوکوکوس ها – فیمبریه جایگاه آنتی ژن سطحی اصلی (پروتئین M) است. اسید لیپو تیکوئیک، به همراه فیمبریه، مسئول چسبندگی استرپتوکوکوس های گروه A به سلول های اپیتلیال میزبان می باشد.

پیلوس های باکتری های مختلف از لحاظ آنتی ژنی متمایز بوده و تشکیل آنتی بادی توسط میزبان را بر می انگیزند. آنتی بادی های ضد پیلوس یک گونه ی باکتریایی از اتصال گونه ی دیگر جلوگیری نخواهند کرد. تعدادی از باکتری ها (فصل ۲۱ را ببینید)، مانند نیسریا گونوره، قادر به ساخت پیلوس هایی با انواع آنتی ژنی متفاوت (تنوع آنتی ژنی) هستند؛ بنابراین، آن‌ها در حضور آنتی بادی‌های تولید شده علیه نوع اصلی پیلوس، همچنان می‌توانند به سلول ها بچسبند. به سان کپسول ها، پیلوس ها توانایی فاگوسیتوز کنندگی گلبول های سفید را مهار می نمایند.

### اندوسپور

اعضای چند جنس از باکتری ها قادر به ایجاد اندوسپور (اسپور داخلی) هستند (شکل ۲۶-۲). دو نوع از شایع‌ترین آن‌ها باسیل های گرم مثبت اند : جنس هوازی اجباری باسیلوس و جنس بی هوازی اجباری کلستریدیوم. سایر باکتری هایی که در آن‌ها اندوسپور شناخته شده است عبارتند از : تِرمواکتینومایسس، اسپورولاکتوباسیلوس، اسپوروسارسینا، اسپوروتوماکولوم، اسپوروموسا و اسپوروهالوباکتر. این ارگانیسم ها در پاسخ به شرایط محیطی، متحمل یک چرخه از تمایز می گردند : ماشه ی این فرآیند، یعنی اسپورولاسیون (اسپور زایی) زمانی که نزدیک است تمام نوترئینت ها (کربن، نیتروژن، یا فسفر) به انتها برسند، کشیده می شود. هر سلول، یک اسپور درونی منفرد را می سازد که پس از آنکه سلول مادر اتولیز را از سر گذراند، آزاد می‌شود. اسپور یک سلول در حال استراحت است که در برابر خشک شدگی، حرارت و عوامل شیمیایی مقاومت بسیار بالایی دارد؛ در پی بازگشت شرایط تغذیه‌ای مطلوب و فعال شدگی سلولِ در حال استراحت (ادامه را ببینید)، اسپور به منظور ایجاد یک سلول رویشی منفرد جوانه می زند.




*شکل ۲۶-۲. سلول های اسپور زای گونه های باسیلوس. A. باسیلوس نامعلوم جدا شده از خاک. B. باسیلوس سرئوس. C. باسیلوس مگاتریوم.*

**الف) اسپور زایی**

آغاز روند اسپور زایی زمانی است که شرایط تغذیه‌ای نامساعد گردد؛ نزدیک به انتها رسیدن منبع نیتروژن یا کربن (یا هر دو) مهم ترین عامل در شروع اسپورولاسیون می باشد. در کشت هایی که در اثر تقلیل منابـع، رشد لگاریتمی پایان یـافته است، اسپورولاسیـون به طور وسیعی اتفاق می افتد.

اسپورولاسیون مستلزم تولید بسیاری از ساختار ها، آنزیم ها و متابولیت های جدید همراه با ناپدید شدن تعداد زیادی از اجزای سلول رویشی است. این تغییرات یک روند حقیقی تمایز را بیان می دارند : مجموعه‌ای از ژن ها که محصولات آن‌ها تعیین کننده ی شکل و ترکیب نهایی اسپور است فعال می شوند. این تغییرات نیازمند تغییر در اختصاصیت رونویسی RNA پلیمراز است که به واسطه همراه شدن پروتئین مرکزی پلیمراز با یک یا چند پروتئین اختصاصی پروموتر، موسوم به فاکتور سیگما، تعیین می گردد. در جریان رشد رویشی، یک فاکتور سیگما که $\sigma^A$ نامیده می شود، غالب است. سپس، در طی اسپور زایی، پنج فاکتور سیگمای دیگر شکل می گیرند که به بیان ژن های مختلف اسپور در زمان‌های متفاوت در موقعیت های ویژه می انجامد.

تسلسل رویداد ها در اسپورولاسیون بسیار پیچیده است : تمایز یک سلول رویشی باسیلوس سوبتیلیس به یک اندوسپور، تحت شرایط آزمایشگاهی، در حدود ۷ ساعت زمان صرف می کند. وقایع مورفولوژیکی و شیمیایی مختلفی در مراحل پشت سر هم این فرآیند رخ می دهد. هفت مرحله متفاوت مورد شناسایی قرار گرفته است.

از لحاظ مورفولوژی، اسپور زایی با تشکیل یک رشته محوری آغاز می‌گردد (شکل ۲۷-۲). این فرآیند با در بر گرفتن غشا به صورتی که یک ساختار غشایی دوتایی به وجود آید، دنبال می شود، که در آن سطوح رو به رو با سطح سنتز کننده ی دیواره سلولیِ پوشش سلول انطباق دارد. نقاط در حال رشد به تدریج به سوی قطب سلول حرکت می کنند، به نحوی که اسپورِ در حال شکل‌گیری را احاطه می نمایند.

اکنون دو غشای اسپور در سنتز فعالانه لایه های اختصاصی ای که پوشش سلول را خواهند ساخت، به کار گرفته می شوند : دیواره اسپور و کورتکس (قشر) در لبه خارجی غشا های رو به رو قرار می گیرند. در سیتوپلاسمِ جدا شده ی جدید، یا مرکز، بسیاری از آنزیم های سلول رویشی از بین می روند و مجموعه ای از تشکیلات منحصر به اسپور جانشین آن‌ها می شود.

**ب) ویژگی های اندوسپور**

**۱. بخش مرکزی** – بخش مرکزی (core) پروتوپلاست اسپور است. این ناحیه دارای یک هسته کامل (کروموزوم)، تمام اجزای دستگاه سنتز پروتئین، و یک سیستم تولید کننده انرژی بر پایه گلیکولیز است. حتی در گونه های هوازی سیتوکروم وجود ندارد؛ این اسپور ها به یک مسیر کوتاه شده ی انتقال الکترون با درگیر نمودن فلاووپروتئین ها تکیه می کنند. بر تعدادی از آنزیم های سلول رویشی (مانند آلانین راسِماز) در مقدار افزوده می شود، و تعدادی از آنزیم های منحصر به فرد (همچون دیپیکولینیک اسید سنتتاز) شکل می گیرند. اسپور ها فاقد نوکلئوتید های پیریدینیِ احیا شده یا ATP هستند. انرژی لازم برای جوانه زدن، به جای ATP، در قالب ۳- فسفوگلیسرات ذخیره می شود.

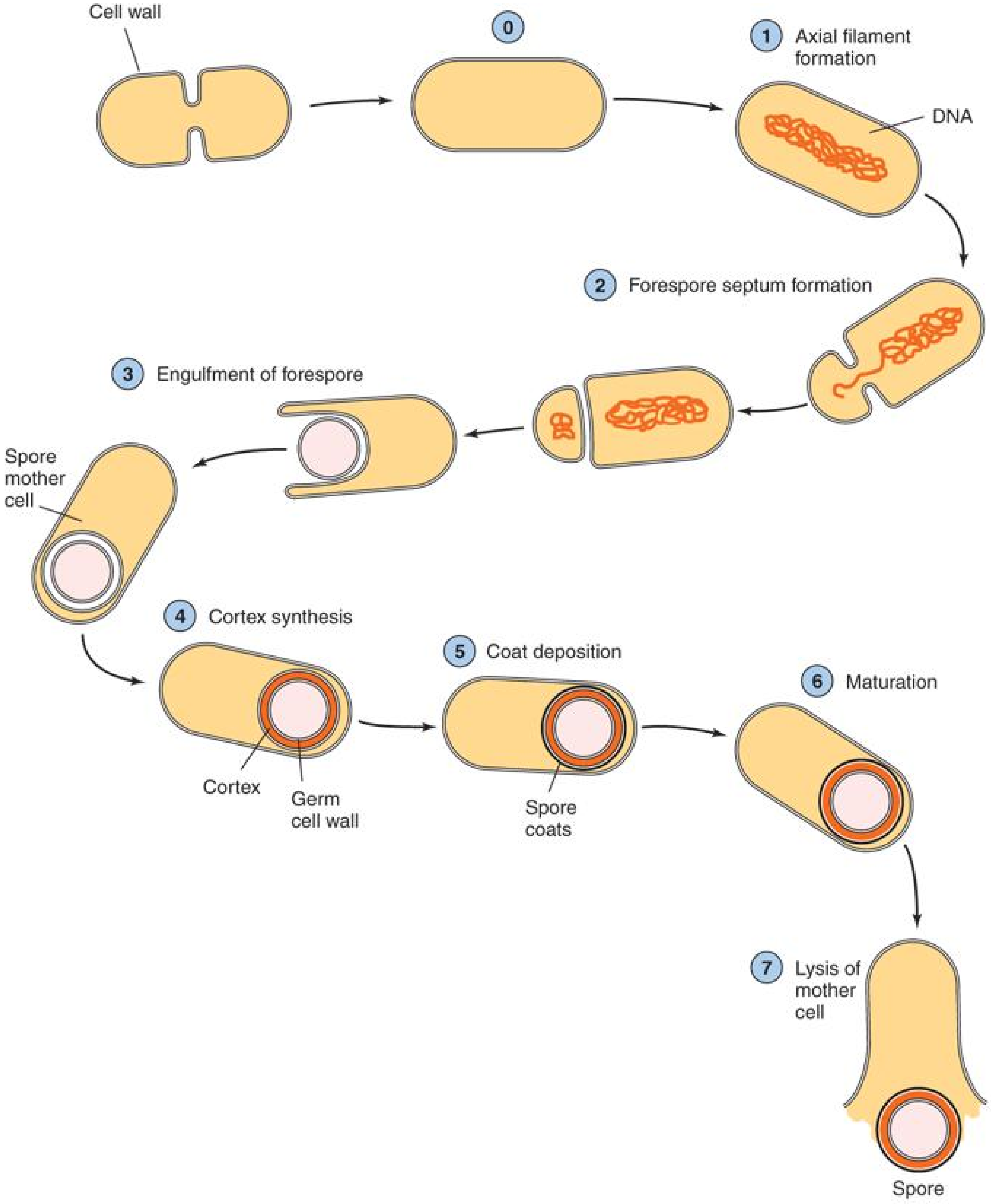
بخشی از مقاومت اسپور ها نسبت به حرارت در نتیجه ی حالت دِهیدراته (بدون آب) آنها و بخشی نیز در نتیجه ی حضور مقادیر زیاد دیپیکولینات کلسیم (۱۵-۵ درصد از وزن خشک اسپور) در مرکز اسپور است که از یک حدواسط مسیر بیوسنتز لایزین به وجود می آید (شکل ۱۹-۶ را ببینید). این ویژگی ها، در شیوه هایی که هنوز درک نشده است، پایداری آنزیم های اسپور (که اکثر آن‌ها در شکل محلول به حرارت حساس اند) را در پی دارد.

**۲. دیواره اسپور** – داخلی ترین لایه که غشای داخلی اسپور را احاطه می کند، دیواره اسپور (spore wall) نامیده می شود. این دیواره حاوی پپتیدوگلیکان طبیعی است و دیواره سلولیِ سلول رویشی جوانه زده خواهد شد.

**۳. کورتکس** – کورتکس (قشر) ضخیم ترین لایه پوشش محسوب می گردد. این لایه دارای یک نوع نامعمول از پپتیدوگلیکان، با اتصالات عرضی بسیار کمتر نسبت به پپتیدوگلیکان دیواره سلولی است. پپتیدوگلیکان کورتکس نسبت به لیزوزیم به شدت حساس مـی باشد و اتولیز آن در جوانه زنی اسپور نقش ایفا می نماید.

**۴. پوشش** – پوشش (coat) از یک پروتئین شبه کراتین، حاوی تعداد زیادی پیوند دی سولفیدیِ بین ملکولی، ساخته شده است. ناتراوایی این لایه به اسپور مقاومت نسبی در برابر عوامل شیمیایی ضد باکتریایی را اعطا می کند.

**۵. اگزوسپوریوم** – اگزوسپوریوم از پروتئین، لیپید و هیدرات کربن ایجاد می شود. این بخش شامل یک لایه پایه ای فرا بلوری و یک ناحیه ی خارجی مو مانند می باشد. عملکرد اگزوسپوریوم روشن نیست. اسپور در برخی گونه های باسیلوس (مانند باسیلوس آنتراسیس و باسیلوس سوبتیلیس) دارای اگزوسپوریوم است، در حالی که سایر گونه ها (مانند باسیلوس آتروفئوس) فاقد این ساختار هستند.




شکل ۲۷-۲. مراحل تشکیل اندوسپور.

**پ) جوانه زنی**

فرآیند جوانه زدن در سه مرحله رخ می دهد : فعال سازی، آغاز و رشد اضافی.

**۱. فعال سازی** – اکثر اندوسپور ها نمی توانند بلافاصله پس از تشکیل اسپور جوانه بزنند. اما آن‌ها بعد از چند روز کمون یا در پی فعال‌سازی اولیه، در یک محیط غنی از نظر غذایی، به واسطه یک یا چند عامل آسیب زننده به پوشش اسپور، قادر به جوانه زدن خواهند شد. از جمله عواملی که توانایی چیرگی بر دوره کمون اسپور را دارند می‌توان به حرارت، خراشیدگی پوشش اسپور، اسیدی بودن محیط و ترکیبات حاوی گروه های سولفیدریل آزاد اشاره کرد.

**۲. آغاز** – پس از فعال سازی، چنانچه شرایط محیطی مطلوب باشد، یک اسپور جوانه زنی را آغاز می نماید. گونه های مختلف گیرنده هایی را تکامل داده اند تا بتوانند اثر گذار های متفاوتی که به عنوان سیگنال های حاکی از غنی بودن محیط عمل می کنند، را بشناسند: بنابراین، ماشه ی مرحله آغاز در یک گونه با L– آلانین و در گونه ی دیگر با آدنوزین کشیده می شود. اتصال اثر گذار، یک اتولیزین را فعال می کند که به تجزیه سریع پپتیدوگلیکان کورتکس می انجامد. آب جذب می شود، دیپیکولینات کلسیم آزاد می گردد، و انواعی از تشکیلات اسپور توسط آنزیم های هیدرولیتیک تخریب می شوند.

**۳. رشد اضافی** – تجزیه کورتکس و لایه های خارجی به پیدایش یک سلول رویشی جدید متشکل از پروتوپلاست اسپور با دیواره پیرامونی آن منتهی می گردد. یک دوره از بیوسنتز فعال دنبال می شود: این دوره، که در تقسیم سلول خاتمه می یابد، رشد اضافی نام دارد. رشد اضافی مستلزم تأمین تمام نوتریئنت های ضروری برای رشد سلولی است.

## رنگ آمیزی

رنگ ها به طور شیمیایی با پروتوپلاسم باکتریایی ترکیب می شوند؛ چنانچه سلول قبلاً نمرده باشد، در طی روند رنگ آمیزی کشته خواهد شد.

معمولاً رنگ های مورد استفاده نمک اند. رنگ های بازی (قلیایی) از یک کاتیون رنگی و یک آنیون بی رنگ (برای مثال، متیلن بلو $^{+}$ و کلرید $^{-}$) تشکیل می گردند؛ رنگ های اسیدی برعکس می باشند (برای مثال، سدیم $^{+}$ ائوزینات $^{-}$). سلول های باکتریایی غنی از اسید نوکلئیک اند، از این رو به خاطر گروه های فسفات، بار منفی دارند. آن‌ها با رنگ های بازی که دارای بار مثبت هستند، ترکیب می گردند. رنگ های اسیدی، سلول های باکتریایی را رنگ نمی کنند، به همین دلیل می توانند جهت رنگ آمیزی پس زمینه به کار روند (رنگ‌آمیزی منفی را در ادامه ببینید).

رنگ های بازی، سلول های باکتریایی را به طور یکنواخت رنگ می نمایند، مگر آنکه در ابتدا RNA سیتوپلاسمی تخریب شود. با این وجود، می توان با بهره‌گیری از تکنیک های اختصاصی رنگ آمیزی، تاژک ها، کپسول ها، دیواره های سلولی، غشای های سلولی، گرانول ها، نوکلئوئید ها و اسپور ها را از یکدیگر باز شناخت.

## رنگ آمیزی گرم

یکی از شاخص های مهم رده بندی باکتری ها، پاسخ آن‌ها نسبت به رنگ آمیزی گرم است. به نظر می رسد پاسخ باکتری به رنگ آمیزی گرم یک ویژگی اساسی باشد، چرا که واکنش گرم با تعداد زیادی از ویژگی ها مورفولوژیک دیگر در اشکال خویشاوند از لحاظ فیلوژنتیک، ارتباط دارد (فصل ۳ را ببینید). یک ارگانیسم که به طور بالقوه گرم مثبت است، ممکن است تنها تحت مجموعه ی خاصی از شرایط محیطی و در یک کشت جوان به این حالت نمایان گردد.

فرآیند رنگ آمیزی گرم (برای جزئیات آن، فصل ۴۷ را ببینید) با به کار بردن رنگ بازی کریستال ویوله شروع می شود. سپس، یک محلول یُد مورد استفاده قرار می‌گیرد؛ در این مرحله، تمام باکتری ها به رنگ آبی در می آیند. آنگاه، سلول ها با الکل مواجه می شوند. سلول های گرم مثبت، کمپلکس کریستال ویوله – ید را حفظ کرده، آبی رنگ باقی می مانند؛ سلول های گرم منفی در اثر الکل، رنگ را کاملاً از دست می دهند. در مرحله ی آخر، یک رنگ متضاد (مانند رنگ قرمز سافرانین) استفاده می شود، بنابراین سلول های گرم منفیِ رنگ از دست داده یک رنگ متقابل را کسب می کنند؛ سلول های گرم مثبت اکنون به رنگ ارغوانی نمایان می گردند (جدول ۱–۲).

اساس واکنش افتراقی گرم، ساختمان دیواره سلولی است، که در ابتدای همین فصل شرح آن گذشت.

## رنگ آمیزی اسید – فست

باکتری‌های اسید – فَست ارگانیسم هایی اند که کربول فوشین (فوشین بازیِ حل شده در یک مخلوط فنل – الکل – آب) را حتی پس از رنگ زدایی با اسید هیدروکلریک در الکل، حفظ می نمایند. یک اسمیر از سلول ها روی لام با کربول فوشین سر ریز، و با بخار آب حرارت داده می شود. در ادامه، رنگ بری با اسید – الکل انجام می گیرد، و در نهایت یک رنگ متضاد (آبی یا سبز) به کار می رود (فصل ۴۷ را ببینید). باکتری های اسید – فست (مایکوباکتریوم ها و بعضی از اکتینومایست های خویشاوند) به رنگ قرمز ظاهر گشته، در حالی که سایرین رنگ متضاد را می پذیرند.

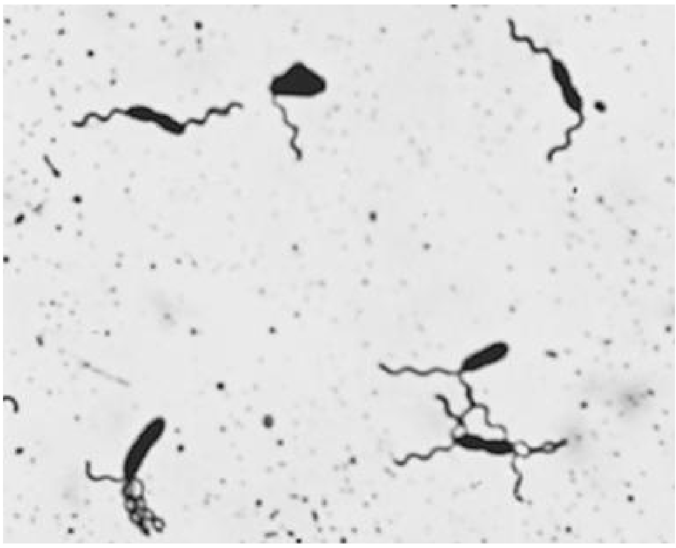
## رنگ آمیزی منفی

در این شیوه، پس زمینه با یک رنگ اسیدی رنگ می شود، و سلول ها

بی رنگ باقی می مانند. عموماً، رنگ سیاه نیگروزین مورد استفاده قرار می گیرد. این روش برای رنگ کردن سلول ها یا ساختار هایی که رنگ آمیزی مستقیم آنها دشوار است، کاربرد دارد (شکل ۲۱-۲، B را ببنید).

## رنگ آمیزی تاژک

تاژک ها ظریف تر از آن هستند که با میکروسکوپ نوری دیده شوند (قطر آنها ۳۰-۱۲ نانومتر است). با این حال، حضور و آرایش آنها می تواند با مواجه ساختن سلول ها با یک سوسپانسیون کلوئیدی ناپایدار از نمک های اسید تانیک (که رسوبی ضخیم را بر روی دیواره سلولی و تاژک بر جای می گذارند) مشاهده گردد. در این شیوه، قطر ظاهری تاژک به اندازه ای افزایش پیدا می کند که رنگ آمیزی بعدی با فوشین بازی آن را در زیر میکروسکوپ نوری قابل رؤیت می سازد. شکل ۲۸-۲ سلول هـای رنگ گرفته با این شیوه را نشان می‌دهد.



*شکل ۲۸-۲. رنگ آمیزی تاژک در گونه های پسودوموناس.*

در باکتری های پری تریش، تاژک ها در جریان حرکت، شکل دسته یا کلاف به خود می گیرند، و چنین دسته هایی ممکن است به اندازه کافی ضخامت داشته باشند تا در جریان مشاهده سلول های زنده با میکروسکوپ زمینه تاریک یا اختلاف فاز بتوانند دیده شوند.

## رنگ آمیزی کپسول

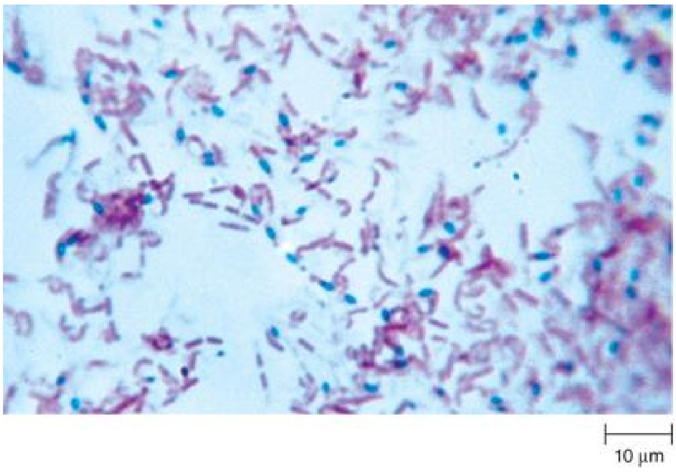
حضور کپسول ها معمولاً از طریق فرآیند رنگ آمیزی منفی یا شیوه ای تغییر یافته از این فرآیند اثبات می گردند (شکل ۲۱-۲ را ببینید). یکی از روش های رنگ آمیزی کپسول (روش وِلچ) مستلزم مواجه کردن سلول با محلول کریستال ویوله داغ و سپس شستشوی آن با محلول سولفات مس است. سولفات مس به منظور برداشت رنگ اضافی استفاده می شود، زیرا شستشوی مرسوم با آب کپسول را از هم می پاشد. همچنین، نمک مس پس زمینه را رنگ می کند، در نتیجه سلول و پس زمینه به رنگ آبی تیره و کپسول به رنگ آبی روشن نمایان می گردد.

## رنگ آمیزی نوکلئوئید

نوکلئوئید با رنگ فولگِن که برای DNA اختصاصی است، رنگ می گیرد.

## رنگ آمیزی اسپور

اسپور ها را می توان به آسانی به صورت اجسام انکساریِ درون سلولی در سوسپانسیون هـای سلولیِ رنگ نشده یا به صورت نواحی بدون رنگ در سلول هایی که با شیوه های مرسوم رنگ گرفته اند، مشاهده نمود (شکل ۲۶-۲ را ببنید). دیواره اسپور نسبتاً ناتراوا است، اما رنگ ها می توانند به کمک حرارت به درون آن نفوذ کنند. این نفوذ ناپذیری متعاقباً جهت جلوگیری از رنگ بری اسپور در مدت زمان مواجه گشتن با الکل (که برای رنگ بری سلول های رویشی کافی است) به خدمت گرفته می شود. در انتها، می توان سلول رویشی را با یک رنگ متضاد رنگ آمیزی کرد. اسپور ها معمولاً با مالاشیت گرین یا کربول فوشین رنگ می گیرند (شکل ۲۹-۲).




*شکل ۲۹-۲. رنگ آمیزی اندوسپور. اندوسپور ها رنگ اولیه ی سبز، مالاشیت گرین، را حفظ می کنند. رنگ آمیزی با رنگ متضاد سافرانین، رنگ قرمز را به سایر سلول ها می دهد.*

## تغییرات مورفولوژیک در طی رشد

### تقسیم سلولی

اکثر باکتری ها از راه تقسیم دوتایی (binary fission) به دو سلول

مساوی تبدیل می شوند. در یک کشت در حال رشد از یک باکتری میله‌ای شکل نظیر اشریشیاکولی، بر طول سلول ها افزوده شده و سپس یک دیوار که سرانجام سلول را به دو سلول دختری تفکیک می کند، ایجاد می گردد. این دیوار تیغک (septum) نام دارد و در نتیجه ی رشد رو به داخل غشای سیتوپلاسمی و دیواره سلولی از جهات مخالف به وجود می آید. کروموزوم که پیش از تقسیم دو برابر شده بود به طور مساوی میان دو سلول دختر توزیع می شود.

با آنکه باکتری ها فاقد دوک میتوزی هستند، تیغک به طریقی شکل می گیرد که دو کروموزوم خواهری را که به واسطه همانند سازی پدید آمده اند، از هم تفکیک نماید. این عمل با اتصال کروموزوم به غشای سلولی انجام می پذیرد. براساس یک مدل، تکمیل یک دور از همانند سازی DNA، ماشه ی سنتز غشای فعال میان جایگاه های اتصال دو کروموزوم خواهری را می‌کشد. سپس، در اثر فشار حاصل از رشدِ رو به داخل تیغک، بین کروموزوم ها فاصله می افتد و یک کپی از کروموزوم به هر سلول دختری می رود.

### گروه بندی سلولی

چنانچه سلول ها به دنبال تقسیم به طور موقت به یکدیگر متصل باقی بمانند، گروه های مشخصی شکل خواهد گرفت. با توجه به سطح تقسیم و تعداد تقسیماتی که سلول ها پس از آن به هم متصل باقی خواهند ماند، اشکال زنجیره ای (استرپتوکوکوس ها)، جفت (دیپلوکوکوس ها)، دسته های مکعبی (سارسینا) یا صفحات مسطح ممکن است در کوکوس ها ایجاد گردد. باسیل ها ممکن است به شکل جفت یا زنجیره ای دیده شوند.

بعد از تقسیم در برخی باکتری ها، حرکات ویژه ی پس از تقسیم رخ می دهد. برای مثال، حرکت «شلاقی» می‌تواند به استقرار سلول ها در موقعیت های موازی بیانجامد؛ تقسیمات پی در پی و حرکت شلاقی به مشخصه ی آرایش «نرده ای» باسیل های دیفتری منجر می گردد.

### خلاصه فصل

- میکروسکوپ نقش مهمی در درک ما از ساختار سلول ایفا نموده است.
- سلول های یوکاریوتی با یک هسته ی محاط شده توسط غشا، یک شبکه اندوپلاسمی، ریبوزوم های ۸۰S، و پلاستید ها (میتوکندری ها و کلروپلاست ها) مشخص می گردند. غشای پلاسمایی با حضور استرول ها (کلسترول) مشخص می گردد. سلول های پروکاریوتی فاقد یک هسته حقیقی بوده و هاپلوئید اند. سیتوپلاسم حاوی ریبوزوم های ۷۰S است، و آنها میتوکندری و کلروپلاست ندارند.
- عملکرد های اصلی غشای سلولی در سلول های پروکاریوتی عبارتند از : (۱) تراوایی انتخابی و ترابری مواد محلول؛ (۲) انتقال الکترون و فسفریلاسیون اکسیداتیو، در گونه های هوازی؛ (۳) ترشح آنزیم های هیدرولیتیک و پروتئین های دیگر؛ (۴) در بر داشتن آنزیم ها و ملکول های حامل که در بیوسنتز DNA، پلیمر های دیواره سلولی، و لیپید های غشا عمل می کنند؛ و (۵) در بر داشتن گیرنده ها و پروتئین های شیمیو تاکتیک و سایر سیستم های انتقال حسی.
- اکثر باکتری ها بر اساس پاسخ شان به فرآیند رنگ آمیزی گرم، در قالب گرم مثبت یا گرم منفی رده بندی می شوند. اختلافات میان این دو گروه بازتاب تفاوت ها در پوشش سلولی آنها است.
- دیواره سلولی گرم مثبت مشتمل بر یک غشای پلاسمایی و یک لایه ضخیم از پپتیدوگلیکان می باشد؛ دیواره سلولی گرم منفی متشکل از یک غشای پلاسمایی، یک لایه نازک از پپتیدوگلیکان، و یک غشای خارجی حاوی لیپو پلی ساکارید (اندوتوکسین) است. فضای بین غشای پلاسمایی و غشای خارجی تحت عنوان فضای پری پلاسمی اشاره می گردد.
- بسیاری از باکتری ها مقادیر زیادی از یک پلیمر خارج سلولی را سنتز می نمایند. هنگامی که این پلیمر، لایه ای متراکم و به خوبی مشخص را پیرامون سلول شکل دهد که مانع از ورود ذراتی نظیر مرکب چین شود، به آن کپسول می گویند. کپسول ها یک فاکتور ویرولانس مهم به شمار رفته و سلول را از فاگوسیتوز در امان نگه می دارند.
- ساختار هـای سطحی سلول، از قبیل پیلوس ها و تاژک هـا، به ترتیب در اتصال و تحرک مهم اند.
- شکل گیری اندوسپور ها مشخصه ای از جنس های باسیلوس و کلستریدیوم است و ماشه ی آن با نزدیک شدن به اتمام نوتریئنت ها در محیط کشیده می شود. اندوسپور ها (اسپور ها) سلول هایی در حال استراحت بوده که در برابر خشکی، حرارت، و عوامل شیمیایی بسیار مقاوم هستند؛ اسپور ها زمانی که به شرایط مطلوب تغذیه ای باز گشته و فعال گردند، برای تولید سلول رویشی جوانه می زنند.

### پرسش‌های مروری

۱. کلرامفنیکل، آنتی بیوتیکی که سنتز پروتئین باکتریایی را مهار می سازد، همچنین بر روی کدام یک از اندامک های یوکاریوتی اثر می گذارد؟

الف) میتوکندری

ب) دستگاه گلژی

پ) میکروتوبول

ت) شبکه اندوپلاسمی

ث) غشای هسته

۲. کدام یک از ساختار های زیر بخشی از پوشش سلول نمی باشد؟

الف) پپتیدوگلیکان

ب) لیپو پلی ساکارید

پ) کپسول

ت) واکوئل گازی

ث) لایه S

۳. کدام یک از مکانیسم های ترابری زیر بدون نیاز به انرژی عمل می کند؟

الف) وابسته به پروتئین اتصالی

ب) جا به جایی گروهی

پ) هم انتقالی

ت) تک انتقالی

ث) انتشار تسهیل شده

۴. کدام یک از اجزای زیر در باکتری های گرم منفی حضور داشته، اما در باکتری های گرم مثبت وجود ندارد؟

الف) پپتیدوگلیکان

ب) لیپید A

پ) کپسول

ت) تاژک

ث) پیلوس

۵. کدام یک از اجزای زیر در باکتری های گرم مثبت حضور داشته، اما در باکتری های گرم منفی وجود ندارد؟

الف) پپتیدوگلیکان

ب) کپسول

پ) تاژک

ت) اسید تیکوئیک

ث) دی آمینو پایملیک اسید

۶. در پاییز سال ۲۰۰۱، یک سری نامه حاوی اسپور های باسیلوس آنتراسیس به اعضای رسانه ها و مقامات مجلس سنای آمریکا ارسال گردید، که ۲۲ مورد سیاه زخم و ۵ مورد مرگ را در پی داشت. مقاومت حرارتی اسپور های باکتریایی، از قبیل اسپور های باسیلوس آنتراسیس، قسمتی ماحصل حالت دهیدراته و قسمتی به دلیل حضور مقادیر بالایی از کدام ماده است؟

الف) دی آمینو پایملیک اسید

ب) دی پیکولینات کلسیم

پ) دی گلوتامیک اسید

ت) پروتئین های حاوی سولفیدریل

ث) لیپید A

۷. کدام یک از اصطلاحات زیر کروموزوم باکتریایی را توصیف نمی نماید؟

الف) هاپلوئید

ب) دیپلوئید

پ) حلقوی

ت) نوکلئوئید

ث) فولگِن مثبت

۸. لیزوزیم ها پیوند $\beta 1 \rightarrow 4$ را بین کدام موارد می شکنند؟

الف) D- آلانین و پل پنتا گلایسین

ب) N- استیل نورامینیک اسید و D- آلانین

پ) لیپید A و KDO

ت) N- استیل نورامینیک اسید و N- استیل گلوکز آمین

ث) D- آلانین و D- آلانین

۹. گونه های مایکوپلاسما فاقد کدام یک از اجزای زیر هستند؟

الف) ریبوزوم ها

ب) غشای پلاسمایی

پ) هم DNA و هم RNA

ت) لیپید ها

ث) پپتیدوگلیکان

**پاسخ‌ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- الف | ۲- ت | ۳- ث |
| ۴- ب | ۵- ت | ۶- پ |
| ۷- ب | ۸- ت | ۹- ث |

# فصل ۳ رده بندی باکتری ها

## تاکسونومی – واژه نامه میکروب شناسی پزشکی

هر کسی که تنها فهرست این کتاب را مرور نماید، تنوع پاتوژن های پزشکی مرتبط با بیماری های عفونی را در می یابد. تخمین زده می‌شود که ما در حال حاضر از ظرفیت شناسایی کمتر از ۱۰ درصد از پاتوژن های مسبب بیماری های انسانی برخورداریم، که این مسأله به دلیل ناتوانی کنونی ما در کشت این ارگانیسم ها یا هدف قرار دادن آن‌ها با استفاده از کاوشگر های ملکولی است. با این وجود، گوناگونیِ حتی این پاتوژن های قابل شناسایی آنچنان زیاد است که دانستن تفاوت های ظریف مرتبط با هر عامل عفونی اهمیت پیدا می کند. پی بردن به این ظرافت ها به این علت مهم می باشد که هر کدام از این عوامل عفونی به طور خاص با یک راه (راه های) سرایت، یک مکانیسم ایجاد عفونت در میزبان انسانی (کلونیزاسیون) و یک مکانیسم ایجاد بیماری (آسیب شناسی) وفق یافته اند. به خودی خود، یک واژه نامه دائماً دانشجویان، میکروب شناسان و کارکنان بخش بهداشت را از خصوصیات منحصر به فرد ارگانیسم های عفونی آگاه می سازد. این آگاهی به منظور جلوگیری از نابسامانی ای که می تواند در نتیجه ی نبود محدودیت‌های سازمانی تاکسونومی باکتریایی روی دهد، حیاتی است. تاکسونومی (رده بندی شناسی یا دانش رده بندی) از لغت یونانی تاکسون به معنای آرایش یا ترتیب گرفته شده است؛ برای مثال، رده بندی ارگانیسم ها در یک سیستم منظم که یک ارتباط طبیعی را نشان دهد.

شناسایی (identification)، رده بندی (classification) و نامگذاری (nomenclature) سه بخش مجزا اما مرتبط به هم در تاکسونومی هستند. رده‌بندی، طبقه بندی ارگانیسم ها درون گروه های تاکسونومیک است. رده‌بندی باکتری ها نیازمند تکنیک های تجربی و مشاهده ای می‌باشد، زیرا اطلاع از خصوصیات بیوشیمیایی، فیزیولوژیکی، ژنتیکی و مورفولوژیکی جهت توصیف درست از یک تاکسون ضروری است. نامگذاری، به گذاردن نام روی یک ارگانیسم بر طبق خصوصیات آن، به واسطه قوانین بین المللی (وضع شده توسط گروهی از افراد مجرب کادر پزشکی) اشاره دارد. شناسایی، به استفاده عملی از طرح رده بندی اشاره می نماید : (۱) جدا سازی و تشخیص ارگانیسم مورد نظر از سایر ارگانیسم ها، (۲) اثبات خصوصیات واقعی یا اختصاصی یک کشت در زمینه بالینی، و (۳) جدا نمودن و شناسایی عامل مسبب بیماری. مورد آخر ممکن است به انتخاب درمان های دارویی اختصاصی برای ریشه کنی عامل بیماری، انتخاب واکسن برای کاهش آسیب، یا یک معیار بهداشت عمومی که از سرایت جلوگیری کند (مانند شستشو) بیانجامد.

طرح های شناسایی متفاوت از طرح های رده بندی اند، هرچند ممکن است تشابهات ظاهری وجود داشته باشد. یک طرح شناسایی برای یک گروه از ارگانیسم ها تنها پس از آنکه گروه نخست رده بندی شد، یعنی مشخص گردید که آن گروه متفاوت از سایر ارگانیسم ها است، می تواند طراحی گردد. برای مثال، یک مقاله ی پزشکی اشریشیاکولی را به عنوان عامل سندرم ادرار خونی (HUS) گزارش نمود. صد ها سویه متفاوت که به عنوان اشریشیاکولی رده بندی شده اند وجود دارد، اما تنها تعداد اندکی از آن‌ها با HUS در ارتباط هستند. این سویه ها می توانند به واسطه واکنش پذیری آنتی بادی با آنتی ژن های O و H آن‌ها، از بسیاری از سویه های اشریشیاکولی باز شناخته شوند، که در فصل ۲ شرح آن گذشت (برای نمونه، اشریشیاکولی O۱۵۷:H۷). تاکسونومی و نامگذاری که آن را همراهی می نماید، یک علم تکاملی است. درست همانند واژه نامه اجتماعی ما که با گذر زمان رو به تکامل می رود، واژه نامه میکروب شناسی پزشکی نیز در مسیر تکامل است. هر کسی که کار او با بیماری های عفونی ارتباط دارد، باید از تاکسونومی تکاملی میکروارگانیسم های عفونی آگاه گردد.

طبقات تاکسونومیک زیر بنای سازمان بندی باکتری ها می باشند. تاکسونومی لینه آشنا ترین سیستم برای زیست شناسان است. این سیستم از طبقات تاکسونومیک رسمی استفاده می کند، که به ترتیب عبارتند از : سلسله (kingdom)، شاخه (phylum)، رده (class)، راسته (order)، خانواده (family)، جنس (genus) و گونه (species). طبقات پایین تر با توافق کارشناسان در انجمن علمی به تأیید می رسند. از میان این طبقات، خانواده، جنس و گونه سودمند تر هستند (جدول ۱-۳ را ببینید).

جدول ۱-۳. طبقات تاکسونومیک

| طبقه رسمی | مثال |
|---|---|
| سلسله | پروکاریوت |
| تقسیم | گراسیلیکیوت |
| رده | اِسکوتوباکتریوم ها |
| راسته | باکتری های حقیقی |
| خانواده | انتروباکتریاسه |
| جنس | اشریشیا |
| گونه | کولی |
| ساب تایپ | اشریشیاکولی O۱۵۷:H۷ |

**معیار های رده بندی باکتری ها**

**رشد بر روی محیط**

معیار های مناسب جهت رده بندی باکتری ها شامل بسیاری از خصوصیاتی است که در فصل گذشته به توصیف آن‌ها پرداخته شد. یک معیار، رشد بر روی محیط های باکتریولوژیکی است. برخلاف ویروس ها و انگل ها، بسیاری از پاتوژن های باکتریایی را می‌توان بر روی محیط های جامد حاوی آگار جدا نمود. کشت کلی باکتری ها نیازمند محیط هایی است که از نظر نوتریئنت‌های متابولیکی غنی باشند. به طور کلی، ترکیب شیمیایی این محیط‌ها دقیقاً شناخته شده نیست. در آن‌ها مواد با منشأ بیولوژیکی وجود دارد. از آنجایی که ترکیب این محیط ها تعریف نشده است، با عنوان محیط های پیچیده (complex media) اشاره می شوند.

نمونه های بالینی گرفته شده از نواحی غیر استریل (مانند حلق و روده بزرگ) از بیش از یک نوع ارگانیسم، شامل پاتوژن های بالقوه و فلور های میکروبی مقیم برخوردار اند. محیط ها می توانند غیر انتخابی (nonselective) یا انتخابی (selective) باشند و از آن‌ها برای فرق نهادن میان باکتری های گوناگون در یک نمونه بالینی مملو از تعداد زیادی ارگانیسم متفاوت استفاده می گردد.

**الف) محیط های غیر انتخابی**

بلاد آگار و شکلات آگار مثال هایی از محیط های پیچیده غیر انتخابی هستند که از رشد بسیاری از باکتری های مختلف حمایت می کنند. این محیط ها برای کشت گونه های بسیاری که احتمال کشت آنها می رود، در نظر گرفته می شوند، بنابراین انواع متعددی از کلنی های باکتریایی را به وجود می آورند.

**ب) محیط های انتخابی**

به دلیل تنوع میکروارگانیسم‌هایی که معمولاً در نواحی نمونه برداری (مانند پوست، دستگاه تنفسی، روده ها، واژن) سکونت دارند، از محیط های انتخابی جهت زدودن (یا کاهش) تعداد زیادی از باکتری های نامربوط در این نمونه ها استفاده می‌شود. مبنای محیط های انتخابی قرار دادن یک عامل مهاری در آن است که به طور اختصاصی علیه رشد باکتری های نامربوط انتخاب شده است. مثال هایی از این عوامل عبارتند از :

- آزید سدیم ــــ برای باکتری های گرم مثبت در برابر باکتری های گرم منفی انتخاب می گردد؛
- نمک های صفراوی (مانند دِاکسی کولات سدیم) ــــ برای باکتری های روده ای گرم منفی انتخاب می شود، و از رشد باکتری های مخاطی گرم منفی و اکثر باکتری های گرم مثبت جلوگیری می کند؛ و
- کلیستین و نالیدیکسیک اسید ــــ رشد بسیاری از باکتری های گرم منفی را مهار می نماید.

مثال هایی از محیط های انتخابی عبارتند از: مک کانکی آگار (دارای صفرا) که برای انتروباکتریاسه ها انتخاب می شود، و CNA بلاد آگار (دارای کلیستین و نالیدیکسیک اسید) که برای استافیلوکوکوس ها و استرپتوکوکوس ها انتخاب می گردد.

**پ) محیط های افتراقی**

بعد از کشت، برخی از باکتری ها رنگدانه های مشخصی را تولید می کنند، و سایرین می‌توانند بر اساس دسته ای از آنزیم های خارج سلولی آن‌ها متمایز گردند؛ به فعالیت این آنزیم ها اغلب می‌توان در قابل هاله های روشن در اطراف کلنی های رشد یافته در حضور سوبسترا های نامحلول پی برد (مانند هاله های همولیز در محیط آگار حاوی گلبول های قرمز).

بسیاری از اعضای انتروباکتریاسه را می‌توان بر پایه توانایی آن‌ها در متابولیزه کردن لاکتوز، از هم تمیز داد. برای مثال، سالمونلا و شیگلای پاتوژن لاکتوز را بر روی پلیت مک‌کانکی آگار تخمیر نکرده و کلنی های روشنی را پدید می آورند، در حالی که اعضای تخمیر کننده ی لاکتوز در انتروباکتریاسه ها (مانند اشریشیاکولی) کلنی های قرمز یا صورتی رنگ را ایجاد می‌نمایند.

تعداد محیط‌های افتراقی (differential media) مورد استفاده در آزمایشگاه های بالینی امروزی بسیار بیشتر از محدوده این فصل است.

**بررسی باکتری ها با میکروسکوپ**

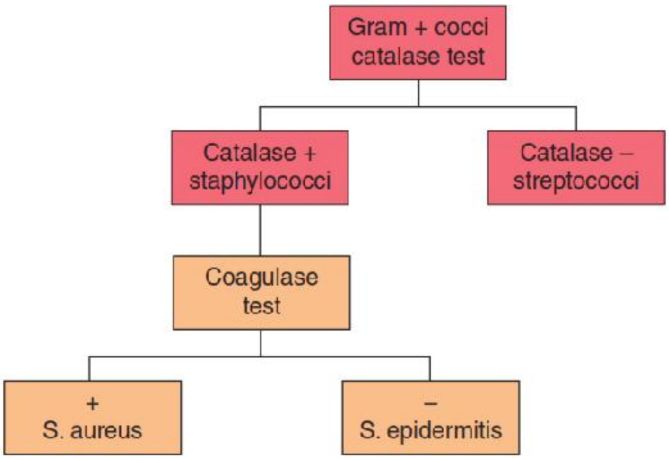
از لحاظ تاریخی، رنگ آمیزی گرم، همراه با آشکار سازی توسط میکروسکوپ نوری، از جمله آموزنده ترین شیوه رده بندی باکتری های حقیقی (یوباکتری ها) است. این تکنیک رنگ‌آمیزی عموماً باکتری ها را بر پایه اختلافات بنیادین در ساختار دیواره سلولی آنها تقسیم می کند (فصل ۲ را ببینید). این روش معمولاً ارائه دهنده ی گام نخست در شناسایی هر نمونه ی میکروبی (برای مثال، گرم مثبت یا گرم منفی؟) است که در کشت رشد کرده است یا حتی مستقیماً از نمونه بیمار (برای مثال، نمونه ی ادرار) گرفته شده است.

**آزمون های بیوشیمیایی**

آزمون هایی نظیر آزمون اکسیداز، که از یک پذیرنده مصنوعی الکترون استفاده می کند، را می‌توان برای تشخیص ارگانیسم ها بر پایه حضور یا غیاب یک آنزیم تنفسی، سیتوکروم C، به کار برد که انتروباکتریاسه ها را از

سایر باسیل های گرم منفی جدا می سازد. به طور مشابه، فعالیت کاتالاز می‌تواند، برای مثال برای تمایز بین کوکوس های گرم مثبت مورد استفاده واقع شود؛ گونه های استافیلوکوکوس کاتالاز مثبت اند، در حالی که گونه های استرپتوکوکوس کاتالاز منفی می باشند. چنانچه اثبات گردد ارگانیسم ها کاتالاز مثبت اند (گونه های استافیلوکوکوس)، می توان آنها را، همچنان که در شکل ۱–۳ نشان داده شده است، به واسطه آزمون کوآگولاز به استافیلوکوکوس اورئوس (کوآگولاز مثبت) یا استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس (کوآگولاز منفی) تقسیم کرد.

سرانجام، مثال های متعددی از آزمون های بیوشیمیایی وجود دارند که قادرند حضور عملکرد های متابولیکی مشخص را اثبات نمایند و برای گروه‌بندی باکتری‌ها درون یک تاکسون اختصاصی به کار گرفته شوند. فهرست غیر جامعی از آزمون های رایج بیوشیمیای در جدول ۲–۳ آمده است.




شکل ۱–۳. الگوریتم برای تمایز کوکوس های گرم مثبت.

جدول ۲–۳. آزمون های بیوشیمیایی میکروبی رایج که برای فرق نهادن میان باکتری ها استفاده می شوند.

| | |
|---|---|
| ۱. | **تجزیه هیدرات کربن :** توانایی تولید محصولات متابولیکی اسیدی، به طور تخمیری یا اکسیداتیو، از طیفی از هیدرات های کربن (مانند گلوکز، سوکروز، و لاکتوز) برای شناسایی اکثر گروه های باکتریایی به کار گرفته می شود. چنین آزمون هایی در تعریف مکانیسم ها ناقص هستند، اما برای مقاصد تاکسونومیک سودمند اند. اخیراً شناسایی اسید های چربِ زنجیره کوتاهِ اختصاصی که به واسطه تخمیر گلوکز تولید می شوند، در رده بندی بسیاری از باکتری های بی هوازی مفید بوده است. |
| ۲. | **تولید کاتالاز :** آنزیم کاتالاز تبدیل پِراکسید هیدروژن به آب و اکسیژن را کاتالیز می کند. هنگامی که یک کلنی در پراکسید هیدروژن قرار داده شود، آزاد سازی اکسیژن را می توان به صورت حباب های گاز دید. این آزمون مخصوصاً در تمایز استافیلوکوکوس ها (مثبت) از استرپتوکوکوس ها (منفی) سودمند می باشد، اما همچنین برای باکتری های گرم منفی دارای کاربرد تاکسونومیک است. |
| ۳. | **استفاده از سیترات :** یک محیط آگار که دارای سیترات سدیم به عنوان تنها منبع کربن است، ممکن است در توانایی استفاده از سیترات به کار رود. باکتری هایی که روی این محیط رشد می کنند، سیترات مثبت نامیده می شوند. |
| ۴. | **کوآگولاز :** آنزیم کوآگولاز با فاکتور پلاسما وارد عمل شده، فیبرینوژن را به لخته ی فیبرین تبدیل می کند. این آنزیم جهت متمایز ساختن استافیلوکوکوس اورئوس از استافیلوکوکوس های کمتر پاتوژن استفاده می شود. |
| ۵. | **دِکربوکسیلاز ها و دِآمیناز ها :** کربوکسیلاسیون و دآمیناسیونِ اسید های آمینه ی لایزین، اورنیتین، و آرژینین به واسطه ی اثر محصولات آمینو روی pH مخلوط واکنش یا به واسطه ی تشکیل محصولات رنگی، پی برده می شود. این آزمون ها عمدتاً برای باسیل های گرم منفی استفاده می شوند. |
| ۶. | **سولفید هیدروژن :** توانایی بعضی از باکتری ها در تولید $H_2S$ از اسید های آمینه یا از سایر ترکیبات گوگرد دار، در رده بندی تاکسونومیک کمک کننده است. رنگ سیاه نمک های سولفید که با فلزات سنگینی نظیر آهن پدید می آید، راه معمول شناسایی است. |
| ۷. | **اندول :** واکنش اِندول، توانایی ارگانیسم برای تولید اندول، یک بِنزوپیرول، از تریپتوفان را مورد آزمون قرار می دهد. اندول به واسطه ی تشکیل یک رنگ قرمز پس از افزودن شناساگر بنزالدهید پی برده می شود. با استفاده از کلنی های تکی می توان یک آزمون نقطه ای را در چند ثانیه انجام داد. |
| ۸. | **احیای نیترات :** باکتری ها ممکن است نیترات را با چند مکانیسم احیا نمایند. این توانایی با شناسایی نیترات و یا گاز نیتروژنِ شکل گرفته در این فرآیند به اثبات می رسد. |
| ۹. | **شکستن O– نیترو فنیل – β–D– گالاکتوزید (ONPG) :** آزمون ONPG با تخمیر لاکتوز در ارتباط است. ارگانیسم هایی که از β– گالاکتوزیدِ لازم برای تخمیر لاکتوز برخوردار بوده اما فاقد پرمئاز لازم برای ورود لاکتوز به سلول هستند، ONPG مثبت و لاکتوز منفی می باشند. |

| | |
|---|---|
| ۱۰. | **تولید اکسیداز :** آزمون های اکسیداز جزء c از کمپلکس سیتوکروم – اکسیداز را می شناسند. شناساگر های مورد استفاده، به هنگام تبدیل شدن از حالت احیا به اکسید، از روشن به رنگی تغییر می یابند. واکنش اکسیداز معمولاً در یک آزمون نقطه ای، که می تواند به سرعت بر روی کلنی های تکی انجام گیرد، به اثبات می رسند. |
| ۱۱. | **تولید پروتئیناز :** فعالیت پروتئیناز، به واسطه رشد ارگانیسم در حضور سوبسترا هایی نظیر ژلاتین یا تخم مرغ منعقد پی برده می شود. |
| ۱۲. | **تولید اوره آز :** اوره آز اوره را هیدرولیز کرده، دو ملکول آمونیاک و یک $CO_2$ را ثمر می دهد. این واکنش می تواند با افزایش pH محیط در اثر آمونیاک پی برده شود. گونه های اوره آز مثبت در مقدار آنزیم تولیدی فرق دارند؛ بنابراین، می توان باکتری ها را به صورت مثبت، ضعیف، یا منفی نشان داد. |
| ۱۳. | **آزمون ووگس – پروسکوئر :** آزمون ووگِس – پِروسکوئر، استیل متیل کاربینول (اَستوئین)، یک محصول حدواسط در مسیر بوتِن گلیکول از تخمیر گلوکز را می شناسد. |

## آزمون های ایمونولوژیکی – سروتایپ ها، سروگروپ ها و سرووار ها

واژه «سِرو» به طور خلاصه بیانگر استفاده از آنتی بادی های (پلی کلونال یا مونو کلونال) واکنش پذیر با ساختار های اختصاصی سطح سلول باکتری از قبیل لیپو پلی ساکارید (LPS)، تاژک، یا آنتی ژن های کپسولی است. اصطلاحات «سروتایپ»، «سروگروپ» و «سروِوار» برای تمام مقاصد عملی یکسان هستند؛ همگی آن ها از اختصاصیت آنتی بادی ها برای زیر تقسیمات سویه های یک گونه باکتریایی خاص سود می جویند.

تحت برخی شرایط (برای مثال، یک اپیدمی)، تشخیص بین سویه های یک گونه ی معلوم یا شناسایی سویه ای خاص اهمیت پیدا می کند. این عمل ساب تایپینگ (تعیین زیر نوع) نام دارد و با بررسی جدا شده های باکتریایی برای خصوصیاتی که اجازه شناخت زیرِ سطح گونه را می دهد، انجام می گیرد. به طور کلاسیک، ساب تایپینگ به واسطه بیوتایپینگ، سروتایپینگ، آزمون حساسیت ضد میکروبی و باکتریوفاژ تایپینگ به اجرا در می آید. برای مثال، بیش از ۱۳۰ سروگروه از ویبریو کلرا بر اساس تفاوت‌های آنتی‌ژنیکی در پلی ساکارید O ی LPS شناسایی شده است؛ با این وجود، تنها سروگروه های O۱ و O۱۳۹ با وبای اپیدمیک (همه گیر) و پاندمیک (جهان گیر) مرتبط هستند. درون این سروگروه ها، صرفاً سویه‌هایی که کلرا توکسین (سم وبا) را تولید کنند، ویرولانت بوده و به بیماری وبا منتهی می گردند. در مقابل، سویه های غیر توکسیژنیک ویبریو کلرا – که با وبای اپیدمیک ارتباط ندارند – از نمونه های محیطی، مواد غذایی، و بیماران مبتلا به اسهال اسپورادیک (تک گیر) به دست آمده اند.

تعیین کلون در مورد میکروارگانیسم های به دست آمده از منبع یک شیوع (منبع نقطه ای انتشار)، یک برداشت مهم در اپیدمیولوژی بیماری های عفونی است. عوامل مسبب مرتبط با این شیوع ها عموماً کلونال (عیناً مشابه) هستند؛ به عبارت دیگر، آن‌ها سلول های جدید از یک سلول واحد بوده و بنابراین، برای تمام مقاصد عملی، از لحاظ ژنتیکی یکسان می باشند. از این رو، ساب تایپینگ نقش مهمی را در شناخت این میکروارگانیسم های ویژه ایفا می کند. پیشرفت های اخیر در زیست فناوری بر توانایی ما در ساب تایپ میکروارگانیسم ها افزوده است. تکنولوژی هیبریدوما (فناوری دورگه سازی) به توسعه آنتی بادی های مونو کلونال (تک دودمانی) علیه آنتی‌ژن های سطحی منجر گشته است، که برای ایجاد سیستم های بسیار استاندارد ساب تایپینگِ مبتنی بر آنتی بادی جهت توصیف سروتایپ های باکتریایی به کار می‌روند. این سیستم ها ابزاری مهم برای مشخص ساختن انتشار اپیدمیولوژیک عفونت های باکتریایی محسوب می گردند.

سایر میکروارگانیسم ها را نمی توان در قالب سروتایپ های منحصر به فرد شناسایی کرد. برای نمونه، برخی پاتوژن ها (مانند نیسریا گونوره) به صورت یک تلقیح متشکل از شبه گونه ها (quasispecies) سرایت می یابند (بدان معنا که در میان باکتری های حاضر در این تلقیح، تنوع آنتی ژنی زیادی وجود دارد). در این موارد، از گروه های هیبریدوما، که واریانت های ارگانیسم اصلی را شناسایی می کنند، برای طبقه بندی سرو واریانت ها یا سرو وار ها استفاده می شود.

### ناپایداری ژنتیکی

ارزش یک معیار تاکسونومیک به گروه بیولوژیکی ای که مقایسه می شود بستگی دارد. صفات مشترک در تمام اعضای یک گروه، یا در هیچکدام از آن‌ها، را نمی توان برای تشخیص اعضای گروه استفاده کرد، اما این صفات ممکن است یک گروه را تعیین کنند (برای مثال، تمام استافیلوکوکوس ها آنزیم کاتالاز را تولید می نمایند). پیشرفت های حاضر در زیست شناسی ملکولی امکان بررسی خویشاوندی ژن ها یا ژنوم ها را به واسطه مقایسه توالی ها در میان باکتری های مختلف فراهم ساخته است. باید توجه نمود که ناپایداری ژنتیکی می تواند صفاتی را ایجاد کند که درون یک گروه بیولوژیک یا حتی درون یک گروه تاکسونومیک خاص بسیار تغییر پذیر هستند. برای مثال، ژن های مقاومت آنتی بیوتیکی یا ژن های به رمز درآورنده آنزیم ها

(برای استفاده از لاکتوز و غیره) ممکن است بر روی پلاسمید ها یا باکتریوفاژ ها حمل شوند (فصل ۷ را ببینید). پلاسمید ها عناصر ژنتیکی خارج کروموزومی اند که ممکن است در بین باکتری های ناخویشاوند انتقال یابند، یا ممکن است از زیرمجموعه ای از سویه های باکتریایی که در سایر جنبه ها یکسان می باشند، از دست بروند. کشت دادن بسیاری از ارگانیسم ها دشوار است. در این موارد، تکنیک هایی که از سنجش هیبریدیزاسیون اسید نوکلئیک یا آنالیز توالی DNA برای آشکار نمودن خویشاوندی ها استفاده می کنند، ممکن است یک ارزش به حساب آیند.

## سیستم های رده بندی

### کلید های دوگانه

کلید های دوگانه صفات باکتریایی را در شیوه ای سازمان می بخشند که اجازه شناسایی مؤثر ارگانیسم ها را بدهد. یک سیستم ایده آل باید از تعداد حداقل ای از مشخصه های لازم برای شناسایی صحیح برخوردار باشد. گروه ها بر اساس حضور (+) یا غیاب (-) یک شاخص تشخیصی به زیر گروه های کوچک تر می شکافند. ادامه ی این روند با مشخصه های متفاوت، محقق را به کوچک ترین زیر گروه تعریف شده حاوی ارگانیسم مورد بررسی سوق می دهد. در مراحل آغازین این فرآیند، ارگانیسم ها ممکن است بر طبق ویژگی هایی که بازتاب ارتباطات ژنتیکی نیست، در زیر گروه هایی گنجانده شوند. برای مثال، برای یک کلید باکتریایی کاملاً منطقی است که گروهی نظیر «باکتری های ایجاد کننده پیگمان قرمز» را به وجود آورد، گرچه در این گروه اشکال ناخویشاوندی مانند سِراشیا مارسِسِنس (فصل ۱۵ را ببینید) و باکتری های فتوسنتزی ارغوانی (فصل ۶ را ببینید) جای گیرند. این دو باکتری که در کنار هم قرار گرفته اند، در زیستگاه های متفاوتی حضور داشته و متابولیسم انرژی کاملاً متفاوتی دارند. با این حال، گروه بندی اولیه آن‌ها می‌تواند سودمند واقع شود، زیرا بی درنگ این امکان را برای محقق فراهم می سازد تا با شناسایی یک کشت حاوی پیگمان قرمز، بررسی خود را به طیف خاصی از احتمالات محدود نماید. مثالی از یک کلید دوگانه در شکل ۱-۳ نشان داده شده است.

### تاکسونومی عددی با استفاده از معیار های بیوشیمیایی فعالیت

تاکسونومی عددی (numerical taxonomy) به طور گسترده در دهه ۱۹۷۰ مورد استفاده قرار گرفت. این رده بندی با استفاده از تعداد زیادی خصوصیت مفیدکه از لحاظ تاکسونومی بی اهمیت هستند (غالباً بیش از ۱۰۰ خصوصیت) طراحی می گردد. شاخص پروفایل تحلیلی یا API (Analytical Profile Index) شیوه ای است که معمولاً برای شناسایی طیف وسیعی از میکروارگانیسم ها به کار می رود. API ها شامل تعدادی نوار های پلاستیکی اند، که هر کدام حدود ۲۰ اتاقک بسیار کوچک داشته که در آن‌ها شناساگر بیوشیمیایی قرار دارد (شکل ۲-۳). تقریباً تمام گروه های باکتریاییِ قابل کشت و بیش از ۵۵۰ گونه متفاوت را می‌توان با استفاده از نتایج آزمون های API شناسایی کرد. این سیستم های شناسایی دارای پایگاه های داده جامعی از واکنش های بیوشیمیایی میکروبی می باشند. دستجات عددی به دست آمده از این آزمون ها، سویه های مختلف را در سطوح انتخابی از روی شباهت های کلی (معمولاً بیشتر از ۸۰٪ در سطح گونه) بر پایه ی فراوانی صفات مشترک میان آنها، شناسایی می کنند. بعلاوه، رده بندی عددی درصد فراوانی ویژگی مثبت را برای تمام سویه های درون هر دسته در اختیار می گذارد. محدودیت این شیوه آن است که یک سیستم ثابت (استاتیک) بوده، نمی توان آن را برای تکامل باکتری ها و کشف روتین پاتوژن های باکتریایی جدید تعمیم داد.

*شکل ۲-۳. آزمون $API^{TM}$ نشان می دهد که چگونه باکتری ها می توانند به کمک یک سری از آزمون های بیوشیمیایی، متمایز گردند. هر اتاقک کوچک، در بر دارنده یک پودر دهیدراته است که می تواند از یک کشت باکتریایی تلقیح شود. پس از انکوباسیون، تغییرات رنگی می توانند از نظر عدد نمره بگیرند تا شماره ای ایجاد شود که با گونه و جنس باکتریایی خاصی جور باشد.*

**تاکسونومی مبتنی بر اسید نوکلئیک**

از سال ۱۹۷۵، پیشرفت ها در جدا سازی، تقویت، و تعیین توالی اسید نوکلئیک، انگیزه ای جهت تکامل سیستم های ساب تایپینگ بر پایه اسید نوکلئیک گردید. این سیستم ها عبارتند از آنالیز پروفایل پلاسمید، آنالیز اندونوکلئاز تحدیدی، آنالیز توالی تکراری، ریبو تایپینگ، و تعیین توالی ژنومی. این شیوه ها به طور جداگانه در زیر بحث شده اند.

**آنالیز پلاسمید**

پلاسمید ها عناصر ژنتیکی خارج کروموزومی اند (فصل ۷ را ببینید). آنها را می توان از یک باکتری جدا ساخت و سپس توسط الکتروفورز روی ژل آگاروز تفکیک نمود تا تعداد و اندازه آن‌ها تعیین شود. نشان داده شده است که تجزیه و تحلیل پلاسمید جهت بررسی شیوع های محدود در زمان و مکان (مانند شیوع در یک بیمارستان) بسیار سودمند است، به ویژه هنگامی که این روش با سایر شیوه های شناسایی ادغام گردد.

**آنالیز اندونوکلئاز تحدیدی**

استفاده از آنزیم های تحدیدی (restriction enzymes) برای شکافتن DNA به قطعات مجزا یکی از اساسی ترین شیو ه‌ها در زیست شناسی ملکولی است. اندونوکلئاز های تحدیدی توالی های کوتاه DNA (توالی تحدیدی) را شناسایی کرده، و DNA دو رشته‌ای را درون یا مجاور این توالی‌ها برش می زنند. طول توالی های تحدیدی بین ۴ تا بیش از ۱۲ باز تفاوت داشته و در سرتاسر کروموزوم باکتریایی وجود دارند. آنزیم های تحدیدی ای که توالی های کوتاه (برای مثال، ۴ جفت بازی) را شناسایی می‌کنند، غالباً از آنزیم هایی که توالی های بلند تر (برای مثال، ۱۲ جفت بازی) را می شناسند، بیشتر هستند. بنابراین، آنزیم های شناسایی کننده توالی‌های کوتاه، نسبت به آنزیم هایی که به ندرت توالی های بلند DNA را پدید می آورند، قطعات بیشتری را تولید خواهند نمود. در چند شیوه ی ساب‌تایپینگ، DNA هضم شده توسط اندونوکلئاز تحدیدی مورد استفاده قرار می گیرد. یک شیوه شامل جداسازی پلاسمید، که عموماً اندازه چند کیلوبازی دارد، و هضم این اسید نوکلئیک با یک آنزیم تحدیدی است. پس از برش آنزیمی، قطعات تکه تکه شده پلاسمید با استفاده از الکتروفورز روی ژل آگاروز مجزا می گردند. از آنجایی که پلاسمید ها ماده ژنتیکی ای را حمل می کنند که مستقیماً در بیماری نقش داشته و از یک ارگانیسم به دیگری حرکت می نماید، حضور یک قطعه مشترک ممکن است تأیید کند که یک جدا شده ی اختصاصیِ باکتریایی مشابه با سایر جدا شده های مرتبط با یک شیوع است.

شیوه دیگر شامل آنالیز DNA ی ژنومی است، که اندازه چند مگا بازی دارد. در این مورد، آن دسته از اندونوکلئاز های تحدیدی به کار برده می شوند که جایگاه های تحدیدی ای را برش می زنند که به ندرت در ژنوم باکتریایی وجود دارند. هضم DNA به کمک این آنزیم ها معمولاً به تولید ۲۰-۵ قطعه با طول های تقریبی ۸۰۰-۱۰ کیلو باز می انجامد. تفکیک چنین قطعات بزرگی از DNA با تکنیکی موسوم به ژل الکتروفورز با میدان پالس دار یا PFGE (pulsed field gel electrophoresis)، که نیازمند تجهیزات ویژه است، امکان پذیر می گردد. از لحاظ تئوری، تمام جدا شده های باکتریایی را می‌توان با استفاده از این شیوه، تایپ (تعیین نوع) کرد. مزیت این روش آن است که پروفایل تحدیدی شامل تعداد اندکی باندِ به خوبی تفکیک یافته است که کروموزوم باکتریایی کامل را در یک الگوی قطعه DNA ی واحد به نمایش می گذارند.

**آنالیز ژنومی**

استفاده روتین از تعیین توالی DNA اجازه مقایسه دقیق توالی های واگرای DNA را می دهد، که می تواند معیاری برای خویشاوندی آنها باشد. ژن های مرتبط با عملکرد های متفاوت، نظیر ژن هایی که آنتی ژن های سطحی را برای گریز از نظارت سیستم ایمنی به رمز در می آورند نسبت به ژن های «خانه داری» (housekeeping genes) نظیر ژن های کد کننده کروموزوم ها، در میزان های متفاوتی واگرا هستند. بنابراین، از اختلافات توالی DNA در میان ژن های به سرعت واگرا شونده می توان برای تعیین فاصله ی ژنتیکی گروه های از نزدیک خویشاوند باکتری ها، و از اختلافات توالی میان ژن های خانه داری برای سنجش روابط گروه های کاملاً واگرای باکتری ها استفاده نمود.

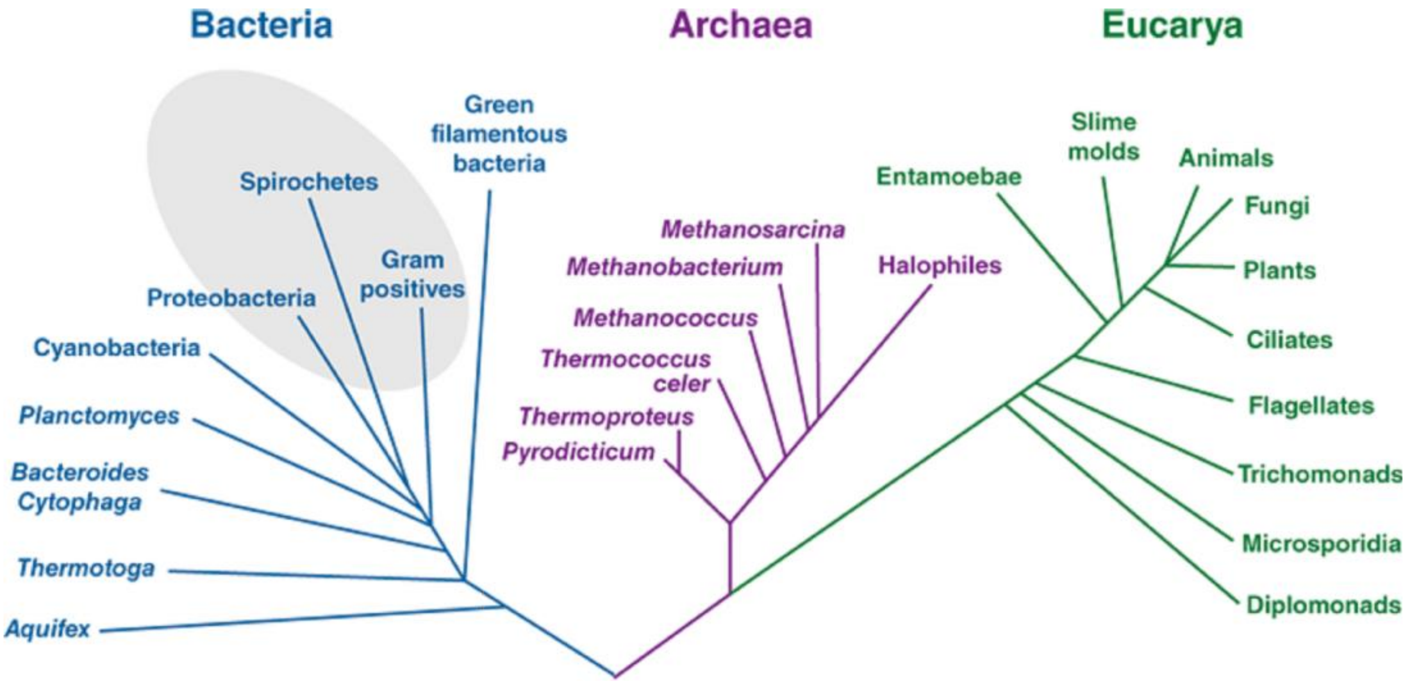
ویژگی های ژنتیکی باکتری ها اجازه تبادل ژن ها را در بین ارگانیسم‌های از دور خویشاوند می دهد. از سوی دیگر، تکثیر باکتری ها تقریباً به طور کامل رویشی است، و مکانیسم های ژنتیکی آن‌ها به ندرت درگیر نوترکیبی در میان بخش های وسیعی از ژنوم می گردد (فصل ۷ را ببینید). از این رو، مفهوم گونه – یک واحد بنیادی از فیلوژنی یوکاریوتی – هنگامی که برای باکتری‌ها کاربردی شود، معنای کاملاً متفاوتی خواهد داشت.

تنوع ژنتیکی قابل ملاحظه ای در میان گونه های باکتریایی به چشم می خورد. ویژگی نمایی شیمیایی DNA ژنومی باکتریایی، طیف گسترده ای از ترکیبات بازی را در میان گونه های باکتریایی مختلف آشکار می سازد. یک معیار، محتوای گوانین + سیتوزین (G+C) است. چنانچه محتوای G+C در دو گونه باکتریای متفاوت مشابه باشد، نشان از ارتباط تاکسونومیک می دهد.

**RNA ی ریبوزومی**

ریبوزوم ها در سنتز پروتئین برای تمام ارگانیسم ها نقش حیاتی دارند.

توالی های ژنتیکی به رمز در آورنده ی RNA های ریبوزومی (rRNA) و پروتئین ها (که هر دو برای تشکیل ریبوزوم عملکردی ضروری اند) در طی روند تکامل بسیار حفظ شده اند و بسیار آهسته تر از سایر ژن های کروموزومی واگرا گشته اند. مقایسه توالی نوکلئوتیدی RNA ریبوزومی ۱۶ S از انواعی از منابع بیولوژیکی، ارتباطات تکاملی میان ارگانیسم های کاملاً واگرا را آشکار ساخت و به روشن شدن یک سلسله جدید با نام آرکی باکتری ها انجامید. شجره فیلوژنی (درخت تکاملی) بر اساس داده های RNA ی ریبوزومی (rRNA) انشعاب خانواده های باکتری ها، آرکی ها و یوکاریوت ها را نشان می دهد، که در شکل ۳-۳ به تصویر کشیده شده است. در این شکل، سه دومیْن (حوزه) از حیات بیولوژیکی دیده می شود. در این طرح، دو سلسه ی یوباکتری ها (باکتری های حقیقی) و آرکی باکتری ها متمایز از شاخه یوکاریوتی هستند.




*شکل ۳-۳. یک شجره ی فیلوژنی بر اساس داده های rRNA، که انشعاب خانواده های باکتری ها، آرکی ها و یوکاریوت ها را نشان می دهد. گروه های شناخته شده ی اصلی باکتری های بیماری زا در زمینه خاکستری رنگ دیده می شوند.*

تکنیک آنالیز سادِرن بِلات از روی ابداع کننده ی آن — اِدوین مِلور سادِرن — به عنوان یک شیوه ساب تایپینگ برای شناسایی جدا شده های مرتبط با شیوع ها مورد استفاده واقع شده است. در این آنالیز، نمونه های DNA ی به دست آمده از جدا شده های باکتریایی هدف هضم اندونوکلئاز تحدیدی قرار می گیرند. پس از الکتروفورز روی ژل آگاروز، قطعات تحدیدیِ تفکیک یافته به یک غشای نایلونی یا نیترو سلولزی منتقل می گردند. این قطعات DNA ی دو رشته‌ای نخست به توالی های خطی تک رشته ای تبدیل می شوند. با بهره گیری از یک قطعه نشان دار شده ی DNA به عنوان پروب (کاوشگر)، امکان شناسایی قطعات تحدیدی واجد توالی (لوکوس) های هومولوگ با پروب به واسطه مکمل شدن آن‌ها با قطعات تک رشته ای وجود خواهد داشت (شکل ۴-۳).

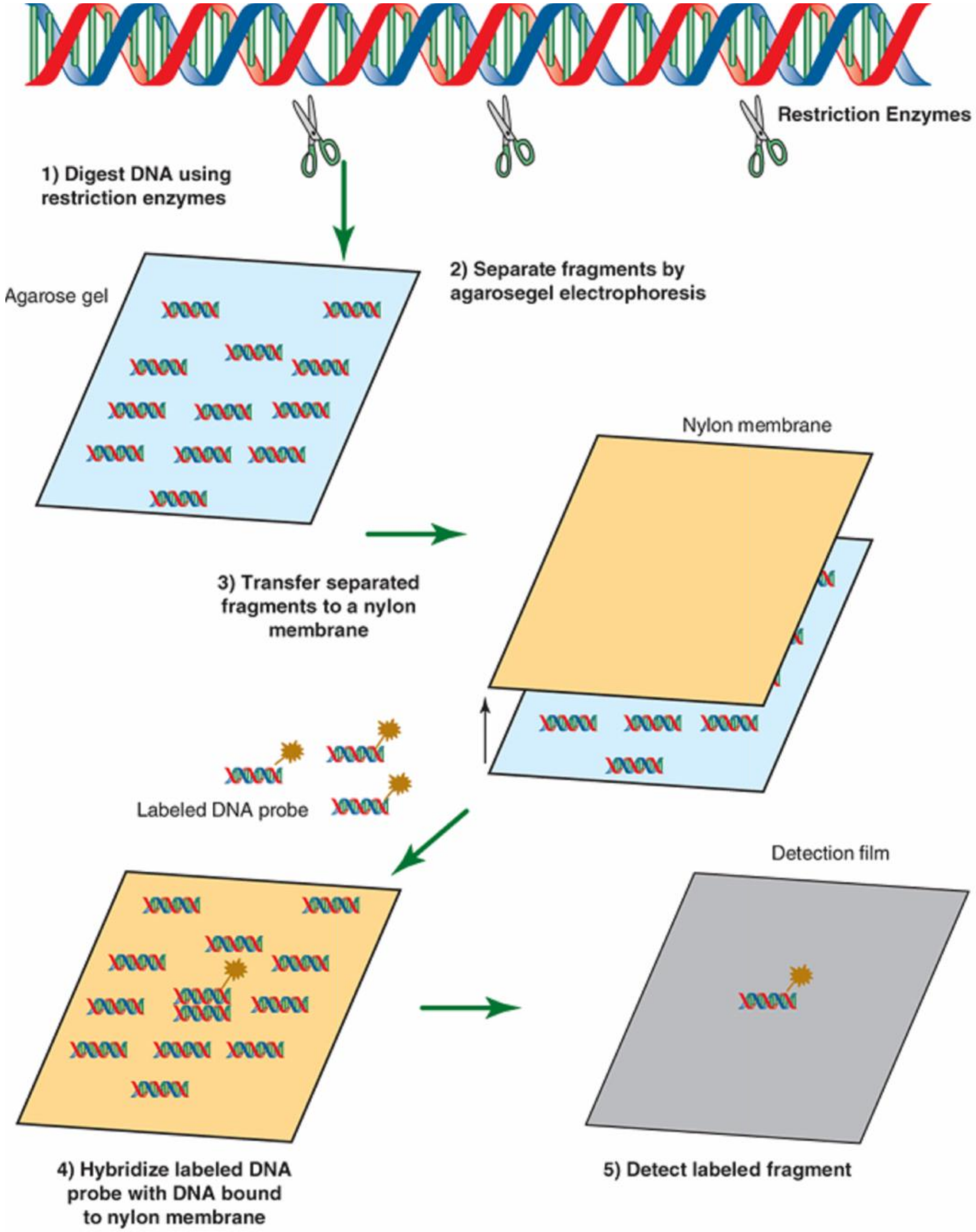
آنالیز سادرن بلات را می توان برای پی بردن به پلی مورفیسم ژن های rRNA، که در تمام باکتری ها حضور دارند، استفاده نمود. از آنجایی که توالی های ریبوزومی بسیار حفظ شده اند، می توان آنها را با پروب مشترک تهیه شده از rRNA ی ۱۶S و ۲۳S از یک یوباکتری، مورد شناسایی قرار داد (شکل ۶-۳ را ببینید). بسیاری از میکروارگانیسم ها کپی های متعددی (پنج تا هفت کپی) از این ژن ها را دارا هستند، که به الگو هایی با تعداد کافی از باند ها، جهت دستیابی به قدرت تمایزی خوب، می انجامد؛ با این وجود، برای بعضی از میکروارگانیسم ها، نظیر مایکوباکتریوم ها، که فقط یک کپی از این ژن ها را دارا می باشند، ریبوتایپینگ از ارزش محدودی برخوردار است.

## توصیف طبقات و گروه های اصلی باکتری ها

### کتاب مبانی باکتری شناسی سازمان یافته ی برگی

کتاب معتبر و کامل در خصوص سازماندهی تاکسونومیک باکتری ها، آخرین ویرایش کتاب مبانی باکتری شناسی سازمان یافته بِرگِی است. این اثر، که نخستین بار در سال ۱۹۲۳ به انتشار رسید، به طور تاکسونومیک باکتری های شناخته شده ای که کشت یا به خوبی توصیف شده اند و سایر باکتری ها را در قالب یک کلید رده بندی می نماید. یک کتاب همراه (کتاب مبانی باکتری‌شناسی تشخیصی برگی) به عنوان راهنما در شناسایی آن دسته از باکتری هایی که توصیف و کشت گردیده اند، به خدمت

گرفته می شود. باکتری های اصلی ایجاد کننده بیماری های عفونی – همان طور که در کتاب مبانی برگی طبقه بندی گشته اند – در جدول ۳-۳ ذکر گردیده اند. از آنجایی که احتمالاً اطلاعات نوظهور با توجه به ارتباطات فیلوژنتیک، تغییراتی اضافی را در سازماندهی گروه های باکتریایی درون کتاب مبانی برگی ایجاد خواهند کرد، کار بر روی این کتاب باید تداوم داشته باشد.




*شکل ۴-۳. روش سادرن بلات نشان می دهد که چگونه لوکوس های اختصاصی بر روی قطعات مجزا شده ی DNA می توانند با یک پروب DNA ی*

*نشان دار آشکار گردند. این روش در اصل اجازه ی تشخیص DNA را در سه سطح می دهد : (۱) در سطح شناسایی آنزیم تحدیدی، (۲) به واسطه اندازه ی قطعه DNA، و (۳) توسط هیبریدیزاسیون یک پروب DNA با یک لوکوس اختصاصی که با یک باند اختصاصی در یک موقعیت اختصاصی از غشا معین می گردد.*

جدول ۳-۳. طبقات و گروه های اصلی باکتری هایی که در انسان ها بیماری ایجاد می کنند، به عنوان بخشی از یک طرح شناسایی که در کتاب مبانی باکتری شناسی تشخیص برگی (ویرایش نهم) توصیف شده است.

| کتاب مبانی باکتری شناسی سازمان یافته برگی | |
|---|---|
| **I. یوباکتری های گرم منفی واجد دیواره سلولی** | |
| گروه ۱ : اسپیروکت ها | ترپونما |
| | بورلیا |
| | لپتوسپیرا |
| گروه ۲ : باکتری های گرم منفی هوازی/ میکروآئروفیل، مارپیچی/ انحنادار متحرک | کمپیلوباکتر |
| | هلیکوباکتر |
| | اسپیریلیوم |
| گروه ۳ : باکتری های انحنا دار غیر متحرک (ندرتاً متحرک) | هیچکدام |
| گروه ۴ : باسیل ها و کوکوس های گرم منفی هوازی/ میکروآئروفیل | آلکالیژنز |
| | بوردتلا |
| | بروسلا |
| | فرانسیسلا |
| | لژیونلا |
| | موراکسلا |
| | نیسریا |
| | پسودوموناس |
| | روکالیما |
| | باکتروئیدز (برخی گونه ها) |
| گروه ۵ : باسیل های گرم منفی بی هوازی اختیاری | اشریشیاکولی (و باکتری های کولی فرم خویشاوند) |
| | کلبسیئلا |
| | پروتئوس |
| | پرووِیدنیکا |
| | سالمونلا |
| | شیگلا |
| | یرسینیا |
| | ویبریو |
| | هموفیلوس |
| | پاستورلا |
| گروه ۶ : باسیل های گرم منفی بی هوازی مستقیم، انحنادار، و مارپیچی | باکروئیدز |
| | فوزوباکتریوم |
| | پِرِوُتِلا |
| گروه ۷ : باکتری های احیا کننده جذبی سولفات یا گوگرد | هیچکدام |
| گروه ۸ : کوکوس های گرم منفی بی هوازی | هیچکدام |

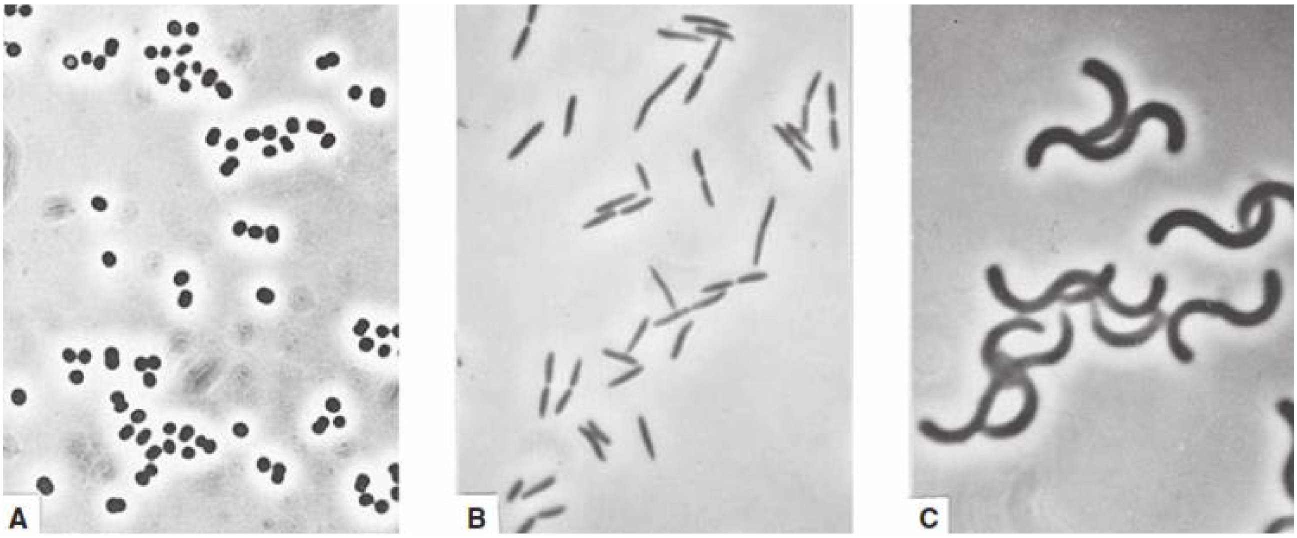
| | |
|---|---|
| گروه ۹ : ریکتسیا و کلامیدیا | ریکتسیا |
| | کوکسیئلا |
| | کلامیدیا |
| گروه ۱۰ : باکتری های فتوتروفی غیر اکسیژنی | هیچکدام |
| گروه ۱۱ : باکتری های فتوتروفی اکسیژنی | هیچکدام |
| گروه ۱۲ : باکتری های شیمیو لیتوتروفی هوازی و ارگانیسم ها مختلف | هیچکدام |
| گروه ۱۳ : باکتری های جوانه زن یا زائده دار | هیچکدام |
| گروه ۱۴ : باکتری های غلاف دار | هیچکدام |
| گروه ۱۵ : باکتری های سُر خورنده ی غیر هاگدان دار، غیر فتوسنتزی | کپنوسایتوفاژ |
| گروه ۱۶ : باکتری های سر خورنده هاگدان دار : میکسوباکتریوم ها | هیچکدام |
| **II. باکتری های گرم مثبت واجد دیواره سلولی** | |
| گروه ۱۷ : کوکوس های گرم مثبت | انتروکوکوس |
| | پپتواسترپتوکوکوس |
| | استافیلوکوکوس |
| | استرپتوکوکوس |
| گروه ۱۸ : باسیل ها و کوکوس های گرم مثبت اندوسپورساز | باسیلوس |
| | کلستریدیوم |
| گروه ۱۹ : باسیل های گرم مثبت فاقد اسپور، منظم | اریسیپلوتریکس |
| | لیستریا |
| گروه ۲۰ : باسیل های گرم مثبت فاقد اسپور، نامنظم | اکتینومایسس |
| | کورینه باکتریوم |
| | موبیلونکوس |
| گروه ۲۱ : مایکوباکتریوم ها | مایکوباکتریوم |
| گروه ۲۹-۲۲ : اکتینومایست ها | نوکاردیا |
| | استرپتومایسس |
| | رودوکوکوس |
| **III. یوباکتری های فاقد دیواره سلولی : مایکوپلاسما ها یا مولیکوت ها** | |
| گروه ۳۰ : مایکوپلاسما ها | مایکوپلاسما |
| | اوره‌آ پلاسما |
| **IV. آرکی باکتری ها** | |
| گروه ۳۱ : متانوژن ها | هیچکدام |
| گروه ۳۲ : احیاکنندگان آرکیایی سولفات | هیچکدام |
| گروه ۳۳ : آرکی باکتری های به شدت هالوفیل | هیچکدام |
| گروه ۳۴ : آرکی باکتری های فاقد دیواره سلولی | هیچکدام |
| گروه ۳۵ : متابولیزه کنندگان به شدت ترموفیل و هایپرترموفیل گوگرد | هیچکدام |

همچنان که در فصل ۲ بحث گردید، دو گروه متفاوت از ارگانیسم های پروکاریوتی وجود دارد : یوباکتری ها و آرکی باکتری ها. هر دو ارگانیسم های تک سلولی کوچکی اند که به طور غیر جنسی به تکثیر می پردازند. یوباکتری‌ها به باکتری های کلاسیک اشاره دارند، که به خوبی درک شده اند. آن‌ها فاقد یک هسته حقیقی، دارای لیپید های مشخصی که غشای آن‌ها را می‌سازد، واجد دیواره سلولی پپتیدوگلیکان، و برخوردار از ماشین سنتز پروتئین و اسید نوکلئیک که می تواند به طور انتخابی توسط عوامل ضد میکروبی مهار گردد، هستند. در مقابل، آرکی باکتری‌ها فاقد دیواره سلولی ساخته شده از پپتیدوگلیکان کلاسیک اند، و در بسیاری از خصوصیات (مانند ماشین سنتز پروتئین و همانندسازی اسید نوکلئیک) به سلول‌های یوکاریوتی شباهت دارند.

**یوباکتری ها**

**الف) یوباکتری های گرم منفی**

این دسته، گروهی ناهمگون از باکتری ها است که دارای یک پوشش سلولی پیچیده (نوع گرم منفی) متشکل از غشای خارجی، فضای پری پلاسمی با یک لایه نازک پپتیدوگلیکان، و غشای سیتوپلاسمی می باشد. حالت سلول (شکل ۵-۳) ممکن است کروی، بیضی، میله‌ای مستقیم یا انحنا دار، مارپیچی، یا رشته ای باشد؛ در برخی از این اشکال ممکن است کپسول یا غلاف دیده شود. تکثیر آن‌ها به واسطه تقسیم دوتایی است، اما بعضی از گروه ها از راه جوانه زدن تکثیر می یابند. هاگدان ها (fruiting bodies) و میکسوسپور ها ممکن است توسط میکسو باکتریوم ها ایجاد گردند. حرکت – در صورت وجود – از طریق تاژک یا به واسطه سُر خوردن رخ می دهد. اعضای این طبقه ممکن است باکتری های فتوتروف یا غیر فتوتروف (فصل ۵ را ببینید) و شامل گونه های هوازی، بی هوازی و بی هوازی اختیاری و میکرو آئروفیل باشند؛ برخی اعضا از انگل های درون سلولی اجباری به شمار می روند.




*شکل ۵-۳. اشکال سلولی حاضر در میان باکتری های حقیقیِ تک سلولی. A : کوکوس (کروی). B : باسیل (میله ای). C : اِسپیرال (مارپیچی). میکروسکوپ اختلاف فاز (×۱۵۰۰).*

**ب) یوباکتری های گرم مثبت**

این دسته از باکتری ها دارای دیواره سلولی نوع گرم مثبت هستند؛ سلول ها عموماً – اما نه همیشه – گرم مثبت رنگ می گیرند. پوشش سلولی ارگانیسم های گرم مثبت از یک دیواره سلولی ضخیم که شکل سلول را تعیین می کند، و یک غشای سیتوپلاسمی ایجاد می شود. این سلول ها ممکن است کپسول دار باشند، و یا به واسطه تاژک حرکت نمایند. سلول ها ممکن است به شکل کروی، میله ای، یا رشته ای مشاهده گردند؛ اشکال میله ای یا رشته ای ممکن است بدون شاخه یا دارای شاخه های حقیقی باشند. آن‌ها عموماً از راه تقسیم دوتایی تکثیر پیدا می کنند. برخی باکتری ها در این طبقه (مانند گونه های باسیلوس و کلستریدیوم) اسپور می سازند که سلول در حال استراحتِ مقاوم نسبت به گند زدا ها است. یوباکتری های گرم مثبت معمولاً هتروتروف های شیمیو سنتتیک (فصل ۵ را ببینید) و شامل گونه های هوازی، بی هوازی، و بی هوازی اختیاری اند. گروه های درون این طبقه، باکتری های ساده ی فاقد اسپور و باکتری های اسپور ساز، به علاوه اکتینومایست های پیچیده به لحاظ ساختاری و خویشاوندان آن‌ها را در خود جای می دهند.

**پ) یوباکتری های فاقد دیواره سلولی**

این میکروارگانیسم ها فاقد دیواره سلولی اند (معمولاً مایکوپلاسما نامیده شده و رده مولیکوت ها را ایجاد می کنند) و پیش ساز های پپتیدوگلیکان را سنتز نمی نمایند. آن‌ها با یک غشای واحد (غشای پلاسمایی) محاط گشته اند (شکل ۶-۳). این ارگانیسم ها به اشکال L که می تواند از گونه های متعدد باکتریایی (به ویژه یوباکتری های گرم مثبت) پدید آید، شباهت دارند؛ اگرچه، مایکوپلاسما ها، برخلاف اشکال L، هیچگاه به حالت دیواره دار باز نمی گردند، و بین مایکوپلاسما ها و اشکال L یوباکتریایی ارتباطات آنتی‌ژنیک دیده نمی شود.

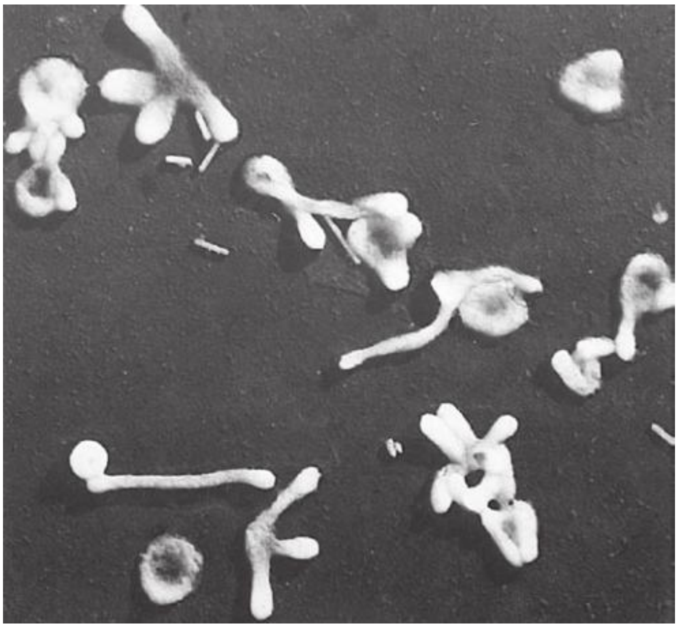
شش جنس بر پایه زیستگاه خود، با عنوان مایکوپلاسما ها (فصل ۲۵ را ببینید) در نظر گرفته شده اند؛ هرچند تنها دو جنس دارای پاتوژن های انسانی هستند. مایکوپلاسما ها ارگانیسم‌هایی بسیار پلی مورفیک (چند شکلی) بوده، اندازه آن‌ها بین اشکال وزیکول مانند تا اشکال بسیار کوچکِ قابل عبور از

صافی (۰/۲ میکرومتر) است (بدان معنا که آن‌ها آنچنان کوچک اند که از میان صافی هایی که به طور معمول اکثر باکتری ها را به دام می اندازند، عبور می کنند). تکثیر آن‌ها ممکن است از راه جوانه زدن، قطعه قطعه شدن، یا تقسیم دوتایی – به تنهایی یا در ترکیب با هم – صورت گیرد. بیشتر گونه ها برای رشد به یک محیط پیچیده نیاز دارند، و بر روی محیط جامد، کلنی هایی با حالت مشخص «تخم مرغ نیمرو شده» را می سازند. یک مشخصه ی منحصر به فرد مولیکوت ها، نیازمندی برخی از جنس های آن‌ها به کلسترول برای رشد است؛ کلسترولِ غیر استری شده، چنانچه در محیط حضور داشته باشد، یک ترکیب منحصر به فرد هم در گونه‌های نیازمند به استرول و هم در گونه های غیر نیازمند به آن محسوب می شود.

### آرکی باکتری ها

این ارگانیسم ها غالباً ساکنین محیط های خشن آبی و خشکی (واجد غلظت بالای نمک، حرارت زیاد، شرایط بی هوازی) هستند، و اغلب تحت عنوان «اکستریموفیل» (خشن‌دوست) اشاره می گردند؛ برخی از آن‌ها به صورت همزیست در دستگاه گوارش حیوانات حضور دارند. آرکی باکتری ها ارگانیسم هایی هوازی، بی هوازی و بی هوازی اختیاری اند که شیمیو لیتوتروف، هتروتروف یا هتروتروف های اختیاری می باشند. بعضی از گونه ها مزوفیل (میان دما دوست) بوده، در حالی که سایرین قادرند در حرارت های بیش از $100^{\circ}C$ رشد نمایند. این آرکی باکتری های هایپرترموفیل (بسیار گرما دوست) منحصراً برای رشد و تکثیر در دمای بالا سازش پیدا کرده‌اند. با اندک استثنائاتی، آنزیم های جدا شده از این ارگانیسم‌ها ذاتاً نسبت به همتا های آن‌ها در ارگانیسم های مزوفیلی، پایداری حرارتی بیشتری دارند. تعدادی از این آنزیم های پایدار در برابر حرارت، نظیر DNA پلیمراز باکتری ترموس آکوآتیکوس (Taq پلیمراز) از اجزای مهم در واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) به حساب می آیند.

آرکی باکتری ها را می توان تا اندازه ای به واسطه فقدان دیواره سلولی پپتیدوگلیکان، دارا بودن لیپید های ایزوپرنوئید دی اتر یا دی گلیسرول تترا اتر، و توالی های مشخص RNA ی ریبوزومی از یوباکتری ها تمیز داد. آرکی باکتری ها همچنین در برخی از جنبه های مولکولی با یوکاریوت ها اشتراک دارند (جدول ۴-۳). سلول ها ممکن است دارای تنوعی از اشکال، شامل کروی، مارپیچی، مسطح یا میله ای باشند. اشکال تک سلولی و تک سلولی ها در کنار هم به صورت رشته ها یا تجمعات نیز دیده می شوند. تکثیر آن‌ها از راه تقسیم دوتایی، جوانه زدن، منقبض شدن، یا مکانیسم های ناشناخته ی دیگر صورت می پذیرد.



*شکل ۶-۳. ریزنگار الکترونی از سلول های یک عضو از گروه مایکوپلاسما، عامل پنومونی نایژه در موش صحرایی یا رَت (×۱۹۶۰).*

جدول ۴-۳. ویژگی های کلیدی مشترک آرکی باکتری ها و سلول های یوکاریوتی، که یوباکتری ها فاقد آن هستند.

| ویژگی | یوباکتری ها | آرکی باکتری ها و یوکاریوت ها |
|---|---|---|
| فاکتور طویل سازی ۲ (EF-2) اسید آمینه ی دیفتامید داشته و بنابراین توسط توکسین دیفتری ADP - ریبوزیله می گردد | - | + |
| tRNA آغازی میتونیل، فورمیله نیست | - | + |
| برخی ژن های tRNA انترون دارند | - | + در یوکاریوت ها |
| سنتز پروتئین توسط آنیزومایسین مهار می گردد، اما توسط کلرامفنیکل مهار نمی شود | - | + |
| RNA پلیمراز های وابسته به DNA آنزیم هایی چند جزئی و غیر حساس به آنتی بیوتیک های ریفامپین و استرپتومایسین هستند | - | + |
| RNA پلیمراز های وابسته به DNA آنزیم هایی چند جزئی و غیر حساس به آنتی‌بیوتیک های ریفامپین و استرپتولیدیگین هستند | - | + |

### شیوه های غیر کشت برای شناسایی میکروارگانیسم های بیماری زا

کوشش ها در جهت برآورد تعداد کل باکتری ها، آرکی باکتری ها و ویروس ها، به دلیل دشواری هایی نظیر یافت و برداشت از محیط، به نتیجه نرسیده است. همچنان که پیشتر اشاره شد، تخمین ها حاکی از آن است که شمار تاکسون های میکروبیِ کشت نشده به مراتب بیشتر از ارگانیسم هایی است که کشت گردیده اند. ارزیابی های اخیر پیشنهاد می نمایند که تعداد گونه های باکتریایی در جهان بین $۱۰^{۷}$ و $۱۰^{۹}$ است. تا این اواخر، شناسایی میکروبی نیازمند جدا سازی کشت های خالص (یا در برخی موارد کشت های همزمان) و متعاقب آن، آزمایش برای صفات متعدد فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی بود. پزشکان بالینی مدت ها از بیماری های انسانی ای آگاهی داشتند که توسط میکروارگانیسم‌های قابل مشاهده اما غیر قابل کشت ایجاد می گردیدند. اکنون، دانشمندان با به کارگیری rRNA در PCR، میکروارگانیسم های بیماری زا را در محل (in situ) شناسایی می کنند. مرحله ی نخست این روش شامل استخراج DNA از یک نمونه ی مناسب، استفاده از تکنیک های ملکولیِ استاندارد برای به دست آوردن کتابخانه کلون، بازیابی اطلاعات توالی rRNA، و آنالیز مقایسه ای توالی های بازیابی شده است. این روش، اطلاعات را بر اساس همانندی یا خویشاوندی توالی ها در مقایسه با پایگاه داده ی موجود، در اختیار می گذارد. در مرحله دوم، مدرکی مبنی بر اینکه این توالی ها از سلول های حاضر در نمونه ی اصلی هستند، به واسطه هیبریدیزاسیون در محل با استفاده از پروب های اختصاصیِ توالی به دست می آید. این روش در شناسایی میکروارگانیسم های بیماری زا استفاده شده است. برای مثال، پاتوژن سابقاً ناشناخته ای که با عنوان باکتری میله‌ای شکل مرتبط با بیماری ویپِل شناسایی می شد، اکنون نام تروفریما ویپلِئی برای آن تعیین شده است. این روش rRNA همچنین برای شناسایی عامل بیماری آنژیوماتوز باسیلی به عنوان بارتونلا هِنسلِه و نشان دادن این که پاتوژن فرصت طلب پنوموسیستیس جیرووِسی عضوی از قارچ ها است، به کار رفته است.

### اهداف

۱. درک اینکه چگونه واژگان تاکسونومی برای ارتباط برقرار کردن با علم بیماری های عفونی بسیار مهم اند.
۲. دانستن طبقات تاکسونومیک.
۳. درک خصوصیات رشد، بیوشیمیایی، و ژنتیکی ای که در تمایز باکتری ها استفاده می شوند.
۴. درک اختلافات میان یوباکتری ها، آرکی باکتری ها، و یوکاریوت ها.
۵. آگاه شدن از ابزار های مختلف در تاکسونومی مبتنی بر اسید نوکلئیک.

### پرسش های مروری

۱. یوباکتری هایی که فاقد دیواره سلولی بوده و پیش ساز های پپتیدوگلیکان را سنتز نمی نمایند، چه نام دارند؟
الف) باکتری گرم منفی
ب) ویروس
پ) مایکوپلاسما
ت) واریانت سرووار
ث) باسیل

۲. آرکی باکتری ها به واسطه فقدان کدام ساختار می توانند از یوباکتری ها باز شناخته شوند؟
الف) DNA
ب) RNA
پ) ریبوزوم
ت) پپتیدوگلیکان
ث) هسته

۳. یک بیمار ۱۶ ساله مبتلا به سیستیک فیبروزیس در یک بیمارستان بستری شده است. کشت خلط او بورخولدریا سپاسیا را نشان می دهد. متعاقباً، دو بیمار با باکتریمی بورخولدریا سپاسیا وجود دارند، و این ارگانیسم از نمونه خلط چهار بیمار دیگر کشت داده می شود. در جریان این شیوعِ بیمارستانیِ بورخورلدریا سپاسیا، ۵۰ جدا شده ی محیطی و هفت جدا شده از بیمار، به منظور شناسایی منبع شیوع، ساب تایپ می گردند. کدام یک از تکنیک های زیر می‌تواند در این تلاش سودمند تر باشد؟
الف) کشت
ب) ریبوتایپینگ
پ) تعیین توالی rRNAی ۱۶ S
ت) آزمون حساسیت ضد میکروبی
ث) تعیین توالی اسید نوکلئیک

۴. یک میکروارگانیسم گرم مثبتِ غیر قابل کشت در نمونه های بافتی به دست آمده از بیمارانِ مبتلا به یک بیماریِ پیش از این توصیف نشده، مشاهده گردیده است. کدام یک از تکنیک های زیر می تواند در شناسایی این ارگانیسم سودمند تر باشد؟
الف) سرولوژی

ب) تقویت PCR و تعیین توالی ژن های rRNA

پ) الکتروفورز آنزیمی چند لوکوسی

ت) الکتروفورز روی ژل پلی‌آکریل آمید – SDS

ث) ژل اکتروفورز با میدان پالس دار

۵. DNA پلیمراز به دست آمده از ترموس آکوآتیکوس یکی از اجزای مهم در شیوه های تقویت DNA، نظیر واکنش زنجیره ای پلیمراز، می باشد. این ارگانیسم قادر است در دما های بالاتر از $100^{\circ}C$ رشد نماید. ارگانیسم هایی که از توانایی رشد در چنین دما هایی برخوردار اند، تحت چه عنوانی اشاره می‌گردند؟

الف) مزوفیل

ب) سایکروفیل

پ) هالوفیل

ت) ترموفیل

ث) شیمیو لیتوتروف

**پاسخ ها**

۱- پ  ۲- ت  ۳- ث

۴- ب  ۵ – ت

# فصل ۴ رشد، بقا و مرگ میکروارگانیسم ها

## بقای میکروارگانیسم ها در محیط طبیعی

جمعیت میکروارگانیسم ها در زیست کره تقریباً ثابت است، زیرا رشد میکروارگانیسم ها به نو به خود با مرگ این ارگانیسم ها به توازن می رسد. بقای هر گروهِ میکروبی درون زیستگاه آن، نهایتاً تحت تأثیر رقابت موفقیت آمیز برای نوتریئنت ها و حفظ استخر سلول های زنده است، که اغلب متشکل از سلول های میزبان و کنسرسیومی از میکروارگانیسم های مختلف می باشد. در نتیجه، درک رقابت برای منابع تغذیه ای درون یک میکرو محیط معین به منظور درک رشد، بقا، و تکامل گونه های باکتریایی (که همچنین تحت عنوان فیزیولوژی شناخته می شود) ضرورت دارد.

بخش عمده درک ما از فیزیولوژی میکروبی، از مطالعه کشت های مجزای رشد یافته تحت شرایط بهینه در آزمایشگاه، به دست آمده است (افزایش بیش از حد در نوتریئنت)؛ این مشاهدات زیربنای این بخش را شکل می دهند. بر عکس، اکثر میکروارگانیسم ها در محیط طبیعی، تحت فشار تغذیه ای به رقابت می پردازند. وانگهی، باید دانست که زیستگاه میکروبیِ اشغال نشده در محیط به زودی با کنسرسیوم دیگری از باکتری ها پُر خواهد شد. فشار حاصل از فرآیند های بهداشت عمومی که میکروارگانیسم ها را می زداید، تا اندازه ای یک مسأله است، زیرا پاکسازی زیستگاه آنها، فضا هایی را پدید می آورد که می تواند با گونه های باکتریایی دیگر پر شود. در پایان، درک بر هم کنش های پیچیده ای که بقای یک باکتری خاص را در یک بیوسفرِ به لحاظ میکروبی متنوع تضمین می نماید، یک موضوع از کارآیی فیزیولوژیک است.

## مفهوم رشد

رشد افزایش منظم در تمام اجزای تشکیل دهنده یک ارگانیسم است. از این رو، افزایش در اندازه که ماحصل جذب آب توسط سلول یا نشست لیپید یا پلی ساکارید می باشد، رشد حقیقی نیست. تکثیر سلول پیامدی از رشد است؛ در ارگانیسم های تک سلولی، رشد به افزایش در تعداد افرادی که یک جمعیت یا کشت را می‌سازند، منتج می شود.

## سنجش غلظت میکروبی

غلظت های میکروبی را می‌توان در اصطلاحات غلظت سلولی (تعداد سلول های زنده در هر حجم واحد از کشت) یا غلظت بیوماس (وزن خشک سلول ها در هر حجم واحد از کشت) سنجید. این دو پارامتر همیشه معادل هم نیستند، زیرا میانگین وزن خشک سلول در مراحل مختلف از تاریخ کشت متفاوت است. آنها از لحاظ اهمیت نیز یکسان نمی باشند. در مطالعات ژنتیک میکروبی یا غیر فعال سازی سلول ها، غلظت سلولی کمیتی مهم محسوب می‌شود؛ در مطالعات بر روی بیوشیمی یا تغذیه میکروبی غلظت بیوماس (توده زیستی) کمیتی حائز اهمیت به حساب می آید.

### الف) شمارش سلول زنده

شمارش سلول زنده (viable cell count) (جدول ۱-۴) معمولاً معیار غلظت سلولی لحاظ می گردد. برای این منظور، جحم ۱mL از سوسپانسیون باکتریایی برداشت گردیده و به طور متوالی ۱۰ برابر رقیق می شود و سپس رقت ۰/۱ mL بر روی محیط آگار کشت می گردد. هر باکتریِ غیر نمایان (یا توده ای از باکتری ها) به شکل یک کلنی نمایان رشد خواهد کرد که می تواند شمارش شود (فصل ۵ را ببینید). برای مقاصد آماری، پلیت های حاوی ۳۰ تا ۳۰۰ کلنی دقیق ترین داده ها را ثمر می دهند. شمارش پلیت ضرب در رقت ضرب در ۱۰، واحد های تشکیل دهنده کلنی (colony forming units) بر میلی لیتر یا CFU/mL را در سوسپانسیون باکتریایی رقیق نشده نتیجه می دهد. با استفاده از این شیوه، باکتری های مرده درون سوسپانسیون در شمارش باکتریایی نهایی نقشی نخواهند داشت.

جدول ۱-۴. مثالی از یک شمارش زنده

| رقت | شمارش پلیت [a] |
|---|---|
| رقیق نشده | بسیار پُر ازدحام جهت شمارش |
| $۱۰^{-۱}$ | بسیار پرازدحام جهت شمارش |
| $۱۰^{-۲}$ | ۵۱۰ |
| $۱۰^{-۳}$ | ۷۲ |
| $۱۰^{-۴}$ | ۶ |
| $۱۰^{-۵}$ | ۱ |

a. هر شمارش میانگین سه پلیت همانند است.

### ب) کدورت

برای بسیاری از مقاصد، کدورت (turbidity) یک کشت – که با روش های فتو الکتریکی سنجیده می شود – ممکن است با شمارش زنده، برای تشکیل منحنی استاندارد (standard curve)، مرتبط باشد. گاهی اوقات، یک برآوردِ مشاهده ایِ تقریبی امکان پذیر است: یک سوسپانسیون

از اشریشیاکولی با حداقل کدورت، در هر میلی لیتر حدوداً دارای $10^7$ سلول است، و یک سوسپانسیون از آن با کدورت نسبی، حاوی $10^8$ سلول در هر میلی لیتر می باشد. در استفاده از سنجش های کدورت سنجی باید توجه نمود که ارتباط میان کدورت و شمارش زنده می تواند در طی رشد و مرگ یک کشت تفاوت نشان دهد؛ سلول ها ممکن است حیات خود را از دست بدهند، اما کدورت کشت همچنان پا برجا بماند.

**پ) چگالی بیوماس**

در اصل، بیوماس را می‌توان مستقیماً با تعیین وزن یک کشت میکروبی پس از شستشوی آن با آب مقطر سنجید. در عمل، این روش دشوار بوده، و محقق به طور مرسوم یک منحنی استاندارد را آماده می نماید که وزن خشک را با کدورت مرتبط می سازد. به طور جایگزین، غلظت بیوماس را می توان به طور غیر مستقیم با سنجش یک جزء سلولی مهم نظیر پروتئین یا با تعیین حجم سلول هایی که از سوسپانسیون ته نشین می شوند، تخمین زد.

**رشد نمایی**

**ثابت سرعت رشد**

سرعت رشد سلول ها در مرتبه ی نخست، به واسطه حضور ماده غذایی، نامحدود خواهد بود : سرعت رشد (که با گرم بیوماس تولید شده در هر ساعت سنجیده می شود) عبارت است از حاصل ضرب ثابت سرعت رشد (growth rate constant)، K، و غلظت بیوماس (biomass concentration)، B :

$$\frac{dB}{dt} = kB \quad (۱)$$

بازآرایی معادله (۱) مشخص می نماید که ثابت سرعت رشد سرعتی است که در آن سلول ها در حال تولید سلول های بیشتری هستند :

$$k = \frac{Bdt}{dB} \quad (۲)$$

ثابت سرعت رشد $4.3\ h^{-1}$ (یکی از بالا ترین ثابت های به ثبت رسیده) به معنای آن است که هر گرم از سلول ها ۴/۳ g سلول ها را در هر ساعت در جریان این دوره از رشد تولید می کنند. ارگانیسم هایی که رشد آهسته دارند، ممکن است ثابت رشد آنها پایین، تا $0.02\ h^{-1}$، باشد. با این ثابت سرعت رشد، هر گرم از سلول ها در کشت، ۰/۰۲ g سلول ها را در هر ساعت تولید می نمایند.

انتگرال معادله (۱) معادله زیر را نتیجه می دهد :

$$\ln\frac{B_1}{B_0} = 2.3\log_{10}\frac{B_1}{B_0} = k(t_1 - t_0) \quad (۳)$$

لگاریتم طبیعی نسبت $B_1$ (بیوماس در زمان ۱ [$t_1$]) به $B_0$ (بیوماس در زمان صفر [$t_0$]) معادل حاصل ضرب ثابت سرعت رشد (K) و تفاوت در زمان ($t_1$-$t_0$) است. رشدی که از معادله (۳) تبعیت می کند در اصطلاح نمایی (تصاعدی) نامیده می شود، زیرا بیوماس به طور نمایی با توجه به زمان افزایش می یابد. طرح های خطی رشد نمایی را می توان با نشان دادن لگاریتم غلظت بیوماس (B) در تابعی از زمان (t) روی نمودار، ترسیم نمود.

**محاسبه ثابت سرعت رشد و پیش بینی مقدار رشد**

باکتری ها از راه تقسیم دوتایی تکثیر پیدا می کنند، و زمان متوسط مورد نیاز برای دو برابر شدن جمعیت یا بیوماس آنها تحت عنوان زمان نسل (generation time) یا زمان دو برابرشدن ($t_d$) (doubling time) شناخته می شود. معمولاً $t_d$ با نشان دادن مقدار رشد روی یک مقیاس خطیِ نیمه لگاریتمی در تابعی از زمان معین می گردد؛ زمان لازم برای دو برابر شدن بیوماس $t_d$ است (شکل ۱-۴). ثابت سرعت رشد را می توان از زمان دو برابر شدن با جانشینی ارزش ۲ برای $B_1/B_0$ و $t_d$ برای $t_1$-$t_0$ در معادله (۳) محاسبه نمود، که معادله زیر را نتیجه می دهد :

$$\ln 2 = kt_d$$

$$k = \frac{\ln 2}{t_d} \quad (۴)$$

زمان دو برابر شدن سریع با ثابت رشد بالا مطابقت می نماید. برای مثال، زمان دو برابر شدن ۱۰ دقیقه (۰/۱۷ ساعت) با ثابت سرعت رشد $4.1\ h^{-1}$ مطابق است. زمان دو برابر شدن نسبتاً طولانیِ ۳۵ ساعت با ثابت سرعت رشد $0.02\ h^{-1}$ مطابقت دارد.

از ثابت سرعت رشد محاسبه شده می توان برای تعیین مقدار رشدی که در یک دوره خاصی از زمان رخ خواهد داد یا جهت محاسبه مقدار زمان لازم برای مقدار خاصی از رشد استفاده کرد.

مقدار رشد در یک دوره خاص از زمان را می توان بر اساس بازآراییِ دیگر معادله (۳) به صورت زیر پیش بینی کرد :

$$\log_{10}\frac{B_1}{B_0} = \frac{k(t_1 - t_0)}{2.3} \quad (۵)$$

چنانچه یک کشت با ثابت سرعت رشد $4.1h^{-1}$ به مدت ۵ ساعت به طور نمایی رشد کند، تعیین مقدار رشدی که می تواند رخ دهد امکان پذیر است :

$$\log_{10}\frac{B_1}{B_0} = \frac{4.1h^{-1} \times 5h}{2.3} \quad (۶)$$

در این مثال، افزایش در بیوماس برابر $10^{-9}$ است؛ یک سلول باکتریایی منفرد با وزن خشک $2\times10^{-13}$ g می تواند ۰/۲ mg از بیوماس را به وجود

آورد، کمیتی که می تواند یک کشت ۵ mL را انبوه از جمعیت سازد. واضح است که این سرعت از رشد نمی تواند ۲۰۰ kg وزن خشک از بیوماس، یا تقریباً یک تُن از سلول ها را تولید کند.

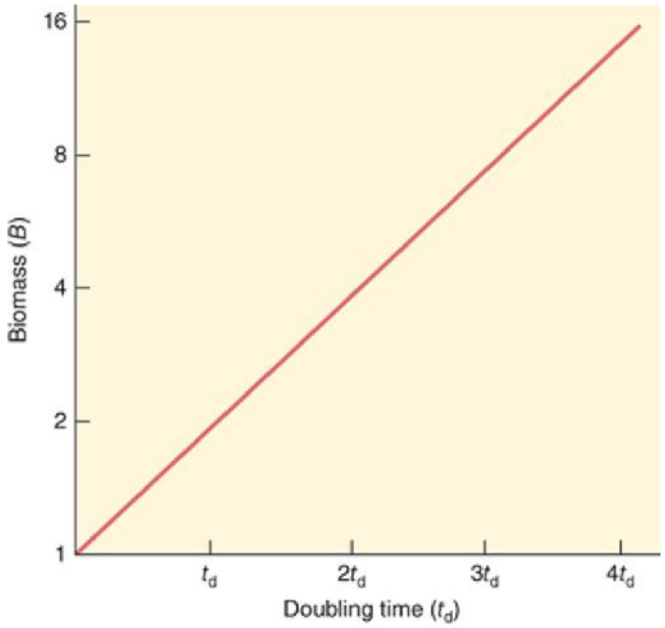
بازآرایی ِ دیگر معادله (۳) اجازه محاسبه مقدار زمان لازم برای انجام گرفتن مقدار خاصی از رشد را می دهد. در معادله (۷)، که در زیر نشان داده شده است، N (غلظت سلولی) جانشین B (غلظت بیوماس) می گردد، و اجازه محاسبه زمان لازم برای یک افزایش خاص در تعداد سلول داده می شود.

$$t_1 - t_0 = \frac{2.3\log_{10}(N_1/N_0)}{k} \quad (۷)$$

با استفاده از معادله (۷)، برای مثال، امکان تعیین نمودن زمان لازم برای یک ارگانیسم آهسته رشد با ثابت سرعت رشد $۰/۰۲\ h^{-1}$ که از یک سلول واحد تا یک سوسپانسیون سلولی دارای کدورت حداقل، با غلظت $۱۰^{۷}$ سلول در هر میلی لیتر رشد می کند، وجود خواهد داشت.

$$t_1 - t_0 = \frac{2.3 \times 7}{0.02h^{-1}} \quad (۸)$$

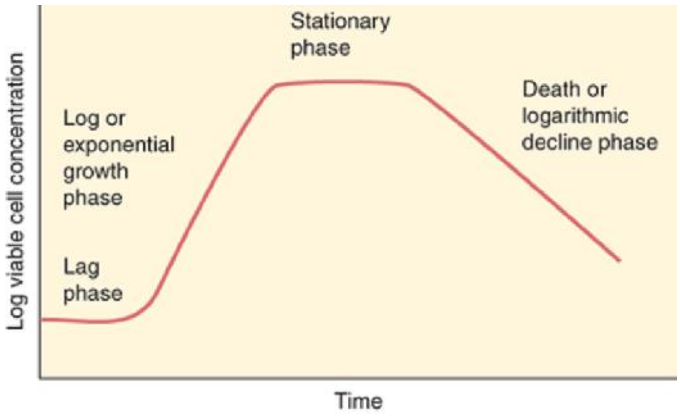
حل معادله (۸) آشکار می نماید که حدود ۸۰۰ ساعت ـ اندکی بیش از یک ماه ـ زمان لازم است تا این مقدار از رشد اتفاق افتد. بقای ارگانیسم های آهسته رشد گویای آن است که مبارزه به منظور بقای بیولوژیکی همیشه به معنای سریع بودن نیست؛ گونه هایی شکوفا می گردند که به طور موفقیت آمیزی برای مواد غذایی رقابت کنند و بتوانند از دست شکارگر ها و سایر خطرات محیطی بگریزند.




*شکل ۱-۴. نمودار بیوماس در مقابل زمان دو برابر شدن، رشد نمایی خطی را نشان می دهد که می تواند در یک سیستم بسته رخ دهد. بیوماس (B) با هر زمان دو برابر شدن ($t_d$)، دو برابر می گردد.*

## منحنی رشد در کشت گروهی

چنانچه حجم ثابتی از محیط مایع با سلول میکروبیِ گرفته شده از یک کشت که پیشتر رشد آن به حد اشباع رسیده است تلقیح گردد، و تعداد سلول های زنده در هر میلی لیتر به طور متناوب روی نمودار نشان داده شود، معمولاً منحنیِ ترسیم شده در شکل ۲-۴ به دست می آید. مراحل منحنی رشد باکتریاییِ مشاهده شده در شکل ۲-۴ بازتاب وقایع موجود در جمعیت سلول ها است نه در سلول های تکی. این نوع کشت به کشت گروهی (batch culture) اشاره دارد. منحنی ویژه رشد ممکن است در چهار مرحله به بحث گذارده شود (جدول ۲-۴). کشت گروهی، یک سیستم بسته با منابع محدود است و با محیط میزبان انسانی، که در آن نوترینت ها توسط باکتری ها و سلول های انسان متابولیزه می گردند، بسیار متفاوت می باشد. با این وجود، درک رشد در کشت گروهی، بینشی بنیادی را در ژنتیک و فیزیولوژی تکثیر باکتریایی، ازجمله مراحل تأخیری، نمایی، سکون، و مرگ، که این فرآیند را شکل می دهند، در اختیار می گذارد.




*شکل ۲-۴. منحنی ایده آل رشد باکتریایی که لگاریتم غلظت سلول زنده را در مقابل زمان نشان می دهد. مراحل تأخیری، لگاریتمی، سکون، و مرگ مشخص اند.*

جدول ۲-۴. مراحل منحنی رشد میکروبی

| مرحله | سرعت رشد |
|---|---|
| تأخیری | صفر |
| نمایی | ثابت |
| سکون حداکثر | صفر |
| کاهش | منفی (مرگ) |

### مرحله تأخیری

مرحله تأخیری (lag phase) بیانگر دوره ای است که در جریان آن سلول هایی که متابولیت ها و آنزیم های آنها در نتیجه ی شرایط نامطلوب موجود در انتهای تاریخ کشت قبلی ته کشیده است، خود را با محیط جدید

سازگار می نمایند. در این دوره، آنزیم ها و حدواسط ها ساخته شده و تجمع پیدا می کنند تا این که به غلظت هایی برسند که اجازه تدوام رشد داده شود.

چنانچه سلول ها از محیطی کاملاً متفاوت گرفته شوند، غالباً از لحاظ ژنتیکی قادر به رشد در محیط جدید نیستند. در چنین مواردی، ممکن است مرحله تأخیری طولانی روی دهد، که به منزله ی دوره ضروری برای تعداد اندکی از جهش یافته های حاضر در تلقیح است تا به اندازه کافی تکثیر یابند و افزایش ویژه ای در تعداد سلول ها جهت نمایان شدن صورت گیرد.

**مرحله نمایی**

در جریان مرحله نمایی (exponential phase) – که ریاضیات آن پیش‌تر بحث شد – سلول ها در یک حالت پایا (steady-state) به سر می برند. مواد سلولیِ جدید در سرعت ثابتی سنتز می گردند، و بر حجم توده سلولی در یک شیوه نمایی افزوده می شود. این حالت ادامه می یابد تا آن که یکی از این دو رخداد اتفاق افتد : یک یا تعداد بیشتری نوتریئنت در محیط ته بکشد، یا اینکه محصولات متابولیکیِ سمی تجمع پیدا کنند و رشد را باز دارند. برای ارگنیسم های هوازی، نوتریئنتی که محدود می شود، معمولاً اکسیژن می باشد. هنگامی که غلظت سلولی حدوداً تا $1\times10^7$ /mL برسد (در مورد باکتری ها)، از سرعت رشد کاسته خواهد شد، مگر آن که اکسیژن به واسطه تکان دادن یا ایجاد حباب به محیط تحمیل گردد. زمانی که غلظت باکتریایی به $4-5\times10^9$ /mL برسد، سرعت انتشار اکسیژن از عهده تقاضا برای آن، حتی در یک محیط هوا دهی شده، بر نمی آید و رشد تدریجاً کند می شود.

**مرحله سکون**

سرانجام، با تمام شدن نوتریئنت ها یا تجمع محصولات سمی، رشد به طور کامل باز می ایستد. با این وجود، در اکثر موارد، در مرحله سکون (stationary phase)، برگشت سلولی رخ می دهد : از دست رفتن سلول ها از طریق مرگ، به آهستگی صورت گرفته، با تشکیل سلول های جدید از طریق رشد و تقسیم دقیقاً به توازن می رسد. در این حالت، شمار کلی سلول ها به کندی افزایش نشان می دهد، هرچند شمار سلول های زنده ثابت باقی می ماند.

**مرحله مرگ**

پس از طی یک دوره زمانی ـ که بر اساس نوع ارگانیسم و شرایط کشت متفاوت است ـ مرحله کاهش (decline phase) یا مرحله مرگ (death phase) رخ می دهد، که در آن سرعت مرگ بالا رفته تا این که به یک سطح ثابت می رسد. ریاضیات مرگ در یک حالت پایا در ادامه بحث می شود. در اکثر موارد، سرعت مرگ سلولی بسیار آهسته تر از سرعت رشد نمایی است. غالباً، پس از مرگ اکثر سلول ها، سرعت مرگ به شدت کاهش نشان می دهد، به نحوی که تعداد اندکی از سلول های بقا یافته ممکن است برای چندین ماه یا حتی چند سال زنده بمانند. این پایداری ممکن است بازتاب برگشت سلولی باشد. تعداد کمی از سلول ها در هزینه نوتریئنت های رها شده از سلول های مرده یا لیز شده رشد می نمایند.

به نظر می رسد پدیده ای که در آن سلول ها زنده اما نه قابل کشت یا VBNC (viable but not culturable) نام دارند، ماحصل پاسخی باشد که ماشه ی آن در شرایط گرسنگی (مرحله سکون) کشیده می شود. درست همانند برخی باکتری ها که اسپور ها را به عنوان یک مکانیسم بقا ایجاد می کنند، سایرین قادرند بدون آن که تغییراتی در مورفولوژی آنها روی دهد، به حالت خواب (کمون) بروند. به محض آن که شرایط مناسب (مانند پاساژ [انتقال] به یک حیوان) در دسترس باشد، میکروب های VNBC رشد را از سر می گیرند.

**حفظ سلول ها در مرحله نمایی**

**کموستات**

سلول های در حال رشد نمایی را می توان با انتقال مکرر آنها به محیط تازه با همان ترکیب، در مرحله نمایی نگه داشت. این روش به کشت ممتد یا پیوسته (continuous culture) اشاره دارد؛ نوع بسیار متداول ابزار کشت ممتد کِموستات (chemostat) است. این ابزار مشتمل بر یک ظرف کشت مجهز به سیفون لبریز کننده و مکانیسمی برای چکاندن محیط تازه از یک مخزن، در یک سرعت تنظیم شده، می باشد. محیط درون ظرف کشت به کمک جریان هوای استریل هم زده می شود؛ با ورود هر قطره از محیط تازه، قطره ای از کشت از طریق سیفون خارج می گردد.

این محیط به نحوی آماده شده است که یک نوتریئنت، رشد را محدود سازد. ظرف کشت تلقیح می شود، و سلول ها رشد می نمایند تا این که نوتریئنتِ محدود کننده ته می کشد؛ آنگاه اجازه ورود محیط تازه از مخزن در همان سرعتی که سلول ها نوتریئنت محدود کننده را به مصرف می رسانند، داده می شود. تحت این شرایط، غلظت سلولی ثابت می‌ماند و سرعت رشد مستقیماً با سرعت جریان محیط متناسب است. کشت ممتد به شرایطی که ارگانیسم ها در جهان واقعی (مانند بدن انسان) با آن رو به رو می شوند، شبیه تر است؛ در اینجا، نوتریئنت ها پیوسته در حال جایگزین شدن هستند.

**رشد در بیوفیلم ها**

بار ها تشخیص داده شده است که بسیاری از عفونت ها از باکتری هایی ناشی می شوند که به صورت جداگانه (یا پلانکتونی) رشد نمی کنند؛ بلکه،

آنها در اجتماعات نزدیک و پیچیده ای بسر برده، میان خود ارتباط برقرار می نمایند. برای مثال، روزانه، ما فیلمی از باکتری ها را که به هنگام خواب بر روی دندان هایمان رشد کرده اند، بر می داریم. به طور مشابه، بیوفیلم ها با استرپتوکوکوس ویریدانس روی دریچه های قلب، پسودوموناس آئروژینوزا عفونت های ریه، استافیلوکوکوس اورئوس در سوند ها، و با کلونیزاسیون لژیونلا پنوموفیلا در سیستم های آب بیمارستان ارتباط دارند. درک رشد بیوفیلم های باکتریایی به یک جنبه ی به طور فزاینده مهم از میکروب شناسی پزشکی تبدیل شده است.

بیوفیلم ها با یک باکتری واحد به صورت هسته ای در یک سطح و به دنبال آن، تقسیم دوتایی آغاز گردیده و سرانجام، اجتماعی صمیمی از باکتری های حاصل شکل می گیرد (فصل ۱۰ را ببینید). در نهایت، این اجتماع باکتریایی برای حفاظت محیطی خود را با گلیکوکالیکس احاطه می نماید. گلیکوکالیکس همچنین برای سالم نگه داشتن اجتماع بیوفیلم به خدمت گرفته می شود. باکتری های واقع در بیوفیلم ملکول هایی کوچک، نظیر هوموسرین لاکتون ها، را تولید می کنند، که توسط باکتری های مجاور گرفته شده و از لحاظ عملکردی به عنوان یک سیستم «ارتباط از راه دور» (telecommunication) به خدمت گرفته می شوند، و به هر باکتری اطلاع می دهند تا در یک زمان خاص، برخی ژن ها را روشن کند (درک حد نصاب [Quorum Sensing]). این سیگنال ها با عنوان حس گر های حد نصاب (quorum sensors) شناخته می شوند.

از نظر مفهومی، استراتژی تشکیل بیوفیلم منطقی است. این فرآیند بر تنوع متابولیکی می افزاید. برای مثال، باکتری های مستقر در حاشیه بیوفیلم ممکن است نسبت به باکتری های واقع در بخش های داخلی آن، در برابر اکسیژن و سایر نوترینت ها حساس تر باشند. از سوی دیگر، سلول های واقع در بخش های داخلی ممکن است از شکار توسط سلول های ایمنی یا از آنتی بیوتیک ها در امان بمانند. باکتری هایی که در ارتباطی تنگاتنگ قرار دارند ممکن است، در مقایسه با سلول های پلانکتونی، قادر به انتقال کارآمد تر ژن ها بوده، که به تنوع فنوتیپی می انجامد.

## تعریف و سنجش مرگ

### مفهوم مرگ باکتریایی

برای یک سلول میکروبی، مرگ به معنای از دست رفتن غیر قابل برگشت توانایی تکثیر (رشد و تقسیم) است. به استثنای ارگانیسم های VBMC که پیشتر شرح داده شدند، آزمون تجربی مرگ، کشت سلول ها بر روی محیط های جامد می باشد : یک سلول، مرده لحاظ می شود، چنانچه در به وجود آوردن کلنی روی هر محیطی دچار نقص گردد. واضح است که معتبر بودن آزمون به انتخاب محیط و شرایط بستگی دارد : برای مثال، یک کشت که روی یک محیط تا ۹۰ درصد مرگ دارد، ممکن است در صورت آزمون روی محیطی دیگر ۱۰۰ درصد زنده بماند. بعلاوه، آشکار سازی تعداد کمی سلول زنده در یک نمونه بالینی بزرگ ممکن است از طریق کشت مستقیم یک نمونه امکان پذیر نباشد، زیرا مایع نمونه خود ممکن است رشد میکروبی را باز دارد. در چنین مواردی، نمونه ممکن است ابتدا در یک محیط مایع رقیق گردد تا اجازه رشد اضافی سلول های زنده پیش از کشت داده شود.

شرایط موجود در ساعت نخست رفتار با نمونه نیز در تعیین «مرگ» حیاتی می باشد. برای مثال، چنانچه سلول های باکتریایی با تابش فرابنفش مواجه گردند و سپس بلافاصله روی هر محیطی کشت داده شوند، ممکن است تا ۹۹/۹۹ درصد از سلول ها از بین بروند. با این همه، اگر سلول های تابش دیده، پیش از کشت به مدت ۲۰ دقیقه در یک بافر مناسب قرار گیرند، پس از کشت تنها ۱۰ درصد مرگ را نشان خواهند داد. به عبارت دیگر، سلولی که تابش دیده است، چنانچه بی درنگ کشت گردد، خواهد مرد، اما در صورتی که قبل از کشت، اجازه ترمیم آسیب ناشی از تابش داده شود، زنده خواهد ماند.

### سنجش مرگ باکتریایی

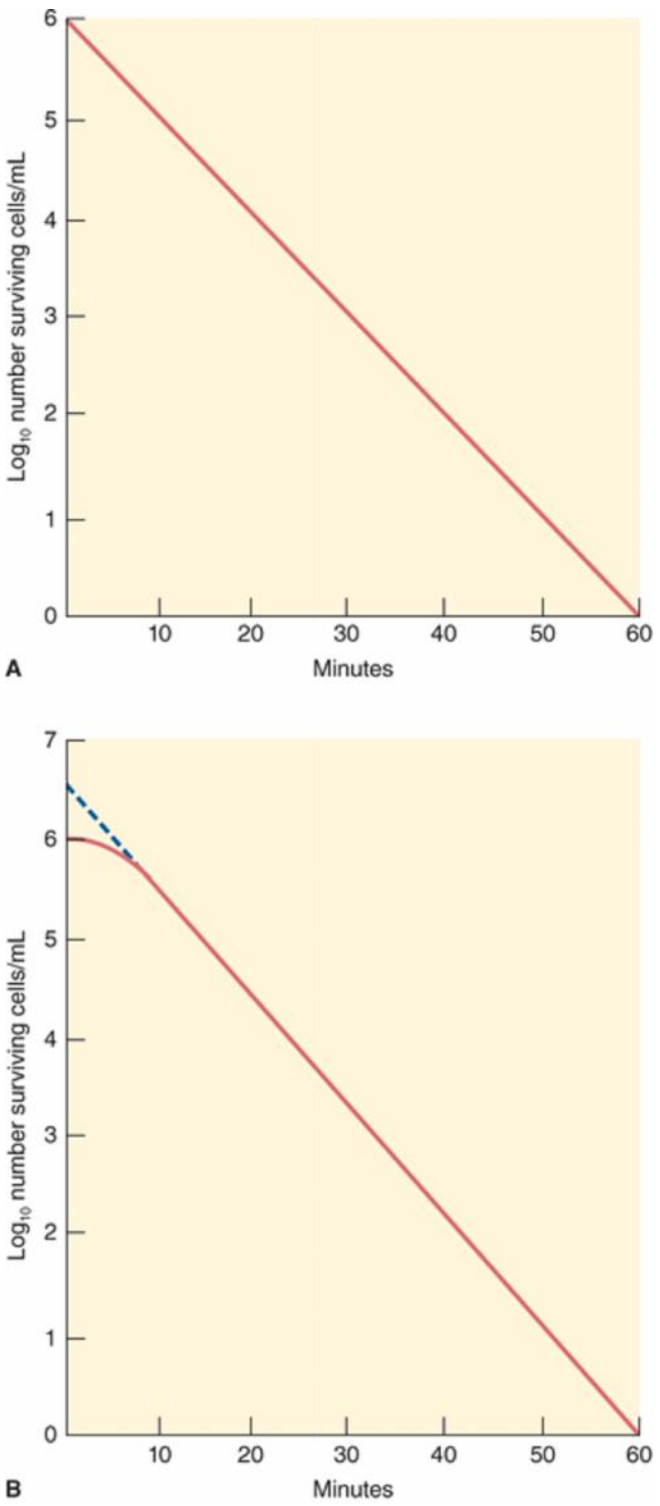
هنگام کار با میکروارگانیسم ها، مرگ یک سلول تکی سنجیده نمی شود، بلکه مرگ یک جمعیت مورد ارزیابی قرار می گیرد. این یک مسأله آماری است : تحت هر شرایطی که ممکن است به مرگ سلولی منتهی گردد، احتمال مرگ یک سلول معلوم در واحد زمان ثابت است. برای مثال، چنانچه شرایطی به کار گرفته شود که به مرگ ۹۰ درصد از سلول ها در ۱۰ دقیقه نخست بیانجامد، احتمال اینکه هر سلول در فاصله ۱۰ دقیقه بمیرد ۰/۹ است. بنابراین، ممکن است انتظار برود که ۹۰ درصد از سلول های بقا یافته در هر فاصله ۱۰ دقیقه بعدی خواهند مرد، و منحنی مرگ به دست خواهد آمد. بنابراین، تعداد سلول هایی که در هر فاصله زمانی می میرند، تابع تعداد سلول های بقا یافته ی حاضر است، به طوری که مرگ یک جمعیت به صورت یک روند نمایی طبق فرمول کلی زیر به پیش می رود :

$$S = S_0 e^{-kt} \quad (۹)$$

که در آن $S_0$ تعداد بقا یافته ها در زمان صفر، و S تعداد بقا یافته ها در هر زمان t ی بعدی است. همچنین، در مورد رشد نمایی، k- بیانگر سرعت مرگ نمایی است هنگامی که کسر $\ln(S/S_0)$ در مقابل زمان نشان داده شود.

سینتیک کشتار سلول باکتریایی همچنین تابعی از تعداد اهداف لازم است که توسط یک عامل خاص برای کشتن یک میکروب پلانکتونی خاص به آن ضربه زده شود. برای مثال، یک «ضربه» (hit) واحد می تواند کروموزوم هاپلوئید یک باکتری یا غشای سلولی آن را هدف قرار دهد. در مقابل، یک سلول که دارای چند کپی از هدف برای غیر فعال شدن است، یک منحنی

چند ضربه ای را نشان می دهد. این تجزیه و تحلیل در شکل ۳-۴ ترسیم گردیده است.




*شکل ۳-۴. منحنی مرگ یک سوسپانسیون با $۱۰^{۶}$ میکروارگانیسم زنده در هر میلی لیتر. A: منحنی تک ضربه ای (Single-hit curve). B: منحنی چند ضربه ای (Multi-hit curve). بخش خط مستقیم تا ۶/۵ برون یابی می شود، که مطابق با $۴\times۱۰^{۶}$ سلول است. بنابراین، تعداد هدف $۴\times۱۰^{۶}$، یا چهار در هر سلول می باشد.*

## کنترل محیطی رشد میکروبی

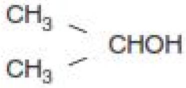
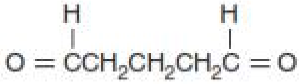
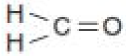
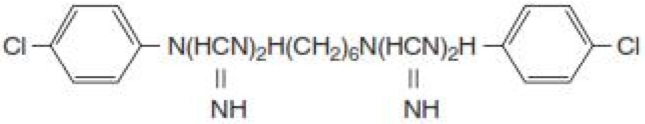
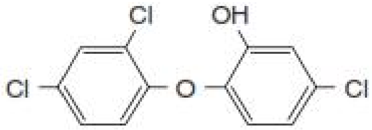
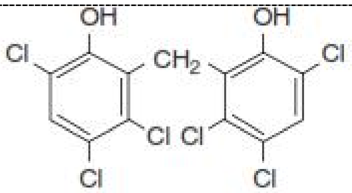
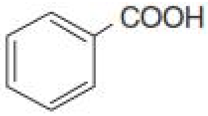
ماهیت قویِ رشد میکروبی کنترل نشده به وضوح در تضاد با حیات بشر است. برای همزیستی با باکتری ها، گونه های عالی تر رشد باکتریایی را کنترل می نمایند. ما، به عنوان انسان، در یک زمینه بیولوژیک این کار را با استفاده از سیستم ایمنی بدن و محدودیت نوتریئنت انجام می دهیم. ما همچنین از شیوه های فیزیکی برای اجتناب از مواجهه با میکروارگانیسم ها بهره می بریم. اصطلاحاتی نظیر استریلیزاسیون، گند زدایی، پاستوریزاسیون، و ضد عفونی باید به درستی درک شوند تا در معنای مناسب خود به کار روند. فهرستی از این اصطلاحات و تعاریف آنها در جدول ۴-۴ ذکر گردیده است.

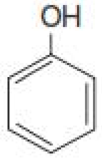
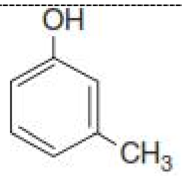
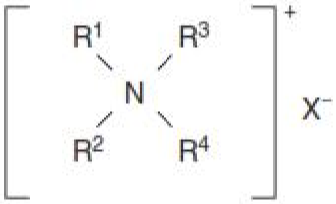
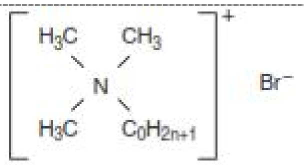
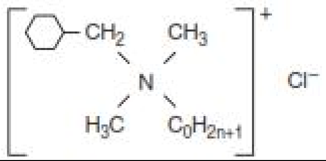
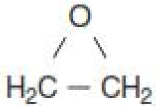
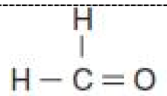
به عنوان یک مثال از اهمیت درک این اصطلاحات، ما از استریلیزاسیون به عنوان فرآیند کشتار تمام ارگانیسم ها، از جمله اسپور ها، در یک نمونه معین سخن می گوییم. درک این مفهموم به ویژه برای ابزار های پزشکی اهمیت دارد، زیرا از این طریق اسپور ها می توانند به جایگاه جراحی راه یابند. در مقابل، «گند زدایی» این ابزار ها ممکن است باکتری ها اما نه اسپور ها را بزداید. وانگهی، «پاکسازی» فیزیکی ابزار ها ممکن است تمام باکتری ها و اسپور ها را برداشت ننماید، اما به سهولت از بار میکروبی روی ابزار می کاهد. نکته آن است که درک اصطلاحات به کار رفته در جدول ۴-۴ در کنترل تأثیر محیطی میکروارگانیسم ها در زمینه سلامت انسان حیاتی می باشد.

## راهکار ها در کنترل باکتری ها در سطح محیط

در میکروب شناسی پزشکی، غالباً کنترل باکتری های آلوده کننده انسان ها با آنتی بیوتیک ها به عنوان استاندارد طلایی در درمان عفونت ها لحاظ می گردد. این کار خط نخست واقعی برای جلوگیری از مواجهه با عوامل عفونت زا است. برای مثال، سالانه نزدیک به ۲۴۰,۰۰۰ مورد مرگ ناشی از کزاز نوزادی در سراسر جهان رخ می دهد. با این وجـود، این بیماری در کشور های توسعه یافته بسیار نادر می باشد. عامل عمده مؤثر، ناتوانی در استریل نمودن ابزار ها (به علاوه ایمونیزاسیون روتین با واکسن کزاز) در کشور های در حال توسعه است. چنانچه در نواحی توسعه نیافته، شیوه های مناسب مورد استفاده قرار گیرد، این بیماری می تواند به طور اساسی برچیده شود. بنابراین باید روش های استریلیزاسیون، گند زدایی، و پاستوریزاسیون، در میان سایرین، درک گردد. تکنیک های مورد استفاده جهت کاستن از عفونت میکروبی به منظور اِعمال آنها در وضعیت های مناسب، باید در مکانیسم سطح عمل درک شوند. جدول ۳-۴ لیستی غیر جامع از بیوساید هایی را که به طور روتین استفاده می شوند، ارائه می دهد. درک اصطلاحات باکتریو استاتیک و باکتری سیدال، همچنان که در جدول ۴-۴ تعریف شده اند، اهمیت دارد. مکانیسم های کلی که توسط آنها این بیوساید ها فعالیت ضد میکروبی خود را انجام می دهند، در بخش زیر خلاصه شده اند.

جدول ۳-۴. تعدادی از بیوساید های متداول جهت ضد عفونی، گند زدایی، نگهداری، و سایر مقاصد

| عامل | فرمول | کاربرد ها |
|---|---|---|
| **الکل ها**<br>اتانول | $CH_3-CHOH$ | ضد عفونی کنندگی، گند زدایی، نگهدارندگی |
| ایزوپروپانول |  | |
| **آلدهید ها**<br>گلوتار آلدهید |  | ضد عفونی کنندگی، استریل کنندگی، نگهدارندگی |
| فُرم آلدهید |  | |
| **بیگوآنید ها**<br>کلر هِگزیدین |  | ضد عفونی کنندگی، فعالیت ضد پلاکی، نگهدارندگی، گند زدایی |
| **بیس فنل ها**<br>تری کلوزان |  | ضد عفونی‌کنندگی، فعالیت ضد پلاکی |
| هگزاکلروفن |  | بو زدایی، نگهدارندگی |
| **عوامل آزاد کننده هالوژن**<br>ترکیبات کلر | $\rightarrow OCl^-, HOCl, Cl_2$ | گند زدایی، ضد عفونی کنندگی |
| ترکیبات ید | $\rightarrow I_2$ | |
| **مشتقات فلزی سنگین**<br>ترکیبات نقره | $Ag$ | نگهدارندگی، ضد عفونی کنندگی |
| ترکیبات جیوه | $Hg$ | گند زدایی |
| **اسید های آلی**<br>اسید بنزوئیک |  | نگهدارندگی |
| اسید پروپیونیک | $CH_3-CH_2-COOH$ | نمک سدیم یا کلسیم به کار رفته برای نگهدارندگی |
| **پراکسیژن ها**<br>پراکسید اکسیژن | $H_2O_2$ | گند زدایی، استریلیزاسیون |
| ازون | $O_3$ | |
| اسید پراستیک | $CH_3COOOH$ | |

| | | |
|---|---|---|
| **فنل ها و کرزول ها**<br>فنل |  | گند زدایی، نگهدارندگی |
| کرزول |  | |
| **ترکیبات آمونیوم چهار ظرفیتی** |  | گندزدایی، ضد عفونی کنندگی، نگهدارندگی |
| سِتریمید |  | |
| کلرید بِنزالکونیوم |  | |
| **فاز بخار**<br>اکسید اتیلن |  | استریلیزاسیون، گند زدایی |
| فرم آلدهید |  | |
| پراکسید هیدروژن | $H_2O_2$ | |

جدول ۴-۴. اصطلاحات رایج مربوط به کنترل میکروبی

| اصطلاح | تعریف |
|---|---|
| استریلیزاسیون (Sterilization) | فرآیندی که تمام اشکال حیات میکروبی را از یک شی یا محیط تخریب نموده یا می زداید. این تعریف همچنین اسپور های باکتریایی بسیار مقاوم را شامل می گردد. |
| گند زدایی (Disinfection) | فرآیندی که تمام یا بسیاری از میکروارگانیسم های پاتوژن، به استثنای اسپور های باکتریایی را از یک شی یا محیط می زداید. |
| پاستوریزاسیون (Pasteurization) | فرآیند به کار گیری حرارت، معمولاً برای شیر یا پنیر، برای دوره ای خاص، به منظور کشتن یا به تعویق انداختن رشد باکتری های پاتوژن. |
| سنیتیزاسیون (Sanitization) | فرآیندی که در آن، ارگانیسم های پاتوژن در اشیاء تا سطح امن تقلیل می یابند، در نتیجه، احتمال عفونت متقاطع کاهش پیدا می کند. |
| پاکسازی (Cleaning) | برداشت خاک قابل مشاهده (برای مثال، مواد آلی و معدنی) از اشیاء و سطوح، که معمولاً به طور دستی یا مکانیکی با استفاده از آب و شوینده ها یا فرآورده های آنزیمی انجام می پذیرد. |
| بیوساید (Biocide) | یک عامل شیمیایی یا فیزیکی – معمولاً وسیع الطیف – که میکروارگانیسم ها را غیر فعال می سازد. |
| باکتری سیدال | اصطلاحی اختصاصی برای اشاره به ویژگی ای از یک بیوساید است که بر اساس آن قادر است باکتری ها را بکشد. تفاوت عملکرد |

| | |
|---|---|
| (Bactericidal) | مواد باکتری سیدال یا باکتریو استاتیک تنها در برگشت ناپذیر بودن است (یعنی ارگانیسم های «کشته شده» حتی پس از حذف عامل باکتری سیدال قادر به تکثیر نیستند). در بعضی از موارد، این عامل به لیز (متلاشی شدن) سلول ها منجر می شود؛ در سایر موارد، سلول ها دست نخورده باقی مانده و ممکن است فعالیت متابولیکی خود را ادامه دهند [اصطلاحات «فانجی سیدال (Fungicidal)»، «اسپوریسیدال (Sporicidal)» و «ویروسیدال (Virucidal)» به ویژگی هایی از بیوساید ها اشاره دارند که بر پایه آنها به ترتیب قارچ ها، اسپور ها، و ویروس ها را از بین می روند]. |
| باکتریو استاتیک (Bacteriostatic) | اصطلاحی اختصاصی جهت اشاره به ویژگی ای از یک بیوساید است که بر اساس آن قادر است تکثیر باکتریایی را مهار نماید؛ با حذف این عامل، تکثیر دوباره ادامه پیدا می کند [اصطلاحات «فانجی استاتیک (fungistatic)» و «اسپوروواستاتیک (sporostatic)» به بیوساید هایی اشاره دارند که به ترتیب مانع از رشد قارچ ها و اسپور ها می شوند]. |
| عفونی (Septic) | حالت عفونی با حضور میکروب های پاتوژن در بافت های زنده یا مایعات مرتبط مشخص می گردد. |
| ضد عفونی شده (Aseptic) | آسپتیک یا ضد عفونی شده یعنی عاری از میکروارگانیسم ها، یا استفاده از شیوه هایی جهت عاری نگهداشتن از میکروارگانیسم ها. |
| ضد عفونی کننده (Antiseptic) | عاملی که رشد میکروارگانیسم ها را در بافت زنده یا روی آن یا در مایعات بیولوژیک تخریب نموده یا مهار می سازد. |
| نگهدارنده (Preservative) | ماده افزوده شونده به محصولات غذایی یا به یک محلول آلی جهت جلوگیری از تغییر شیمیایی یا عمل باکتریایی. |
| آنتی بیوتیک (Antibiotic) | آنتی بیوتیک یا پادزیست ماده ای است که در مرحله خاصی از متابولیسم سلولی تداخل ایجاد می نماید؛ ممکن است باکتری سیدال یا باکتریو استاتیک باشد. |

### مکانیسم های کلی عمل بیوساید

#### اختلال در غشا یا دیواره سلولی

غشای سلولی به عنوان سدی انتخابی عمل کرده، اجازه گذر برخی مواد محلول را به داخل می دهد و از ورود سایرین جلوگیری می کند. بسیاری از ترکیباتی که فعالانه از غشا عبور می نمایند، غلظت آنها درون سلول فزونی می یابد. غشا همچنین جایگاه آنزیم های درگیر در بیوسنتز اجزای پوشش سلولی است. موادی که در سطح سلول متمرکز می گردند، ممکن است ویژگی های فیزیکی و شیمیایی غشا را تغییر داده، عملکرد های طبیعی آن را باز دارند و بدین طریق سلول را کشته یا مهار سازند.

دیواره سلولی ساختاری است که از سلول در برابر لیز اسمزی محافظت می‌کند. بنابراین، عواملی که تخریب دیواره را به همراه دارند (مانند لیزوزیم، که پیوند های قند را می شکند)، یا از سنتز طبیعی آن ممانعت به عمل می‌آورند (مانند پنی‌سیلین، که پیوند های عرضی پپتیدیل را بر هم می ریزد) ممکن است باعث لیز سلول شوند.

#### از دست رفتن ماهیت پروتئین

پروتئین ها به شکل تاخورده وجود دارند. این تاخوردگی ماحصل حالتی سه بعدی است کـه عمدتاً به واسطه بر هم کنش هـای غیـر کووالانِ درون ملکولی نظیر پیوند هـای یونی، هیدروفوبی، و هیدروژنی یـا اتصالات کووالان دی سولفیدی تعیین می شود. این حالت، ساختار سوم پروتئین نام دارد؛ ساختار سوم پروتئین به سهولت توسط تعدادی از عوامل فیزیکی (مانند حرارت) یا شیمیایی (مانند الکل) ـ که غیر عملکردی شدن پروتئین را به دنبال دارند ـ بر هم می ریزد. تخریب ساختار سوم یک پروتئین از دست رفتن ماهیت پروتئین (protein denaturation) یا دِناتوره شدن (دناتوراسیون) پروتئین نامیده می شود.

#### اختلال در گروه های سولفیدریل آزاد

پروتئین های آنزیمی حاوی سیستئین، در پایانه ی زنجیره های جانبی خود واجد گروه هـای سولفیدریل هستند. علاوه بر این، کوآنزیم هـایی نظیر کوآنزیم A و دی هیدرو لیپوآت از گروه های سولفیدریل آزاد برخوردار اند. چنین آنزیم ها و کوآنزیم هایی نمی توانند عمل کنند، مگر آنکه گروه های سولفیدریل آنها آزاد باقی بمانند و احیا شوند. بنابراین، عوامل اکسید کننده با ایجاد پیوند های دی سولفیدی بین گروه های سولفیدریل مجاور، در متابولیسم اختلال ایجاد می نمایند :

$$R-SH+HS-R\xrightarrow{-2H}R-S-S-R$$

به علاوه، بسیاری از فلزات، مانند یـون جیوه، به واسطه تـرکیب بـا سولفیدریل ها عملکرد آنزیم ها را مختل می کنند. آنزیم های سولفیدریل دار متعددی در سلول موجود است؛ از این رو، عوامل اکسیدکننده و فلزات سنگین آسیب گسترده‌ای را موجب می شوند.

**آسیب زدن به DNA**

تعدادی از عوامل فیزیکی و شیمیایی با آسیب رساندن به DNA عمل می‌کنند؛ از جمله این عوامل عبارتند از : تابش هـای یونیزه کننده، نـور فرا بنفش، و مواد شیمیاییِ واکنش پذیر با DNA. در میان گروه آخر، عوامل آلکیله کننده و سایر ترکیباتی جای دارند که به طور کووالان با باز های پـورینی و پیریمیدینی بـر هـم کـنش نموده و بـه پیوند هـای عـرضیِ درون رشته ای را DNA آسیب می زنند : برای مثال، نور فرا بنفش بین پیریمیدین های مجاور روی یکی از دو رشته پلی نوکلئوتیدی پیوند عرضی برقرار کرده، دایمر های پیریمیدینی را شکل می دهد؛ تابش های یونیزه کننده شکستگی هایی را در یک رشته یا هر دو رشته ایجاد می کنند. آسیب های ناشی از تابش یا مواد شیمیایی در DNA، اصولاً به واسطه مختل ساختن همانند سازی DNA، به مرگ سلول منتهی می گردند. فصل ۷ را در خصوص سیستم های ترمیمی DNA ببینید.

**آنتاگونیسم شیمیایی**

مداخله ی یک عامل شیمیایی در واکنش طبیعی میان یک آنزیم اختصاصی و سوبسترای آن «آنتاگونیسم (اثر متقابل) شیمیایی» نام دارد. آنتاگونیست به واسطه ترکیب با بخشی از هولوآنزیم (آپوآنزیم پروتئینی، فعالگر معدنی، یا کوآنزیم) عمل کرده، بدین طریق از اتصال سوبسترای طبیعی جلوگیری می‌نماید. («سوبسترا» در اینجا در مفهوم کلی آن به کار رفته و شامل مواردی می شود که در آن مهارگر با آپوآنزیم ترکیب شده، و بدین طریق اتصال آن به کوآنزیم را باز می دارد).

یک آنتاگونیست به دلیل تمایل شیمیایی آن به یک جایگاه اصلی روی آنزیم، با آن ترکیب می شود. آنزیم ها به واسطه تمایل به سوبسترا های طبیعی خود، عملکرد کاتالیتیکی شان را انجام می دهند؛ از این رو، هر ترکیبی که از لحاظ ساختاری در ویژگی های بنیادی خود به سوبسترا شباهت داشته باشد، ممکن است به آنزیم متمایل گردد. چنانچه این تمایل به اندازه کافی زیاد باشد، آن ترکیبِ «آنالوگ» (مشابه) جانشین سوبسترای طبیعی شده و از رخدادن واکنش صحیح جلوگیری خواهد نمود.

بسیاری از هولو آنزیم ها دارای یک یون معدنی به عنوان پلی بین آنزیم و کوآنزیم یا بین آنزیم و سوبسترا هستند. مواد شیمیایی ای که به آسانی با این مواد معدنی ترکیب شوند، اتصال کوآنزیم یا سوبسترا را باز خواهند داشت. برای مثال، مونوکسید کربن و سیانور با اتم آهن در آنزیم های حاوی هِم ترکیب گشته و مانع از عملکرد آنها در تنفس می گردند.

آنتاگونیست های شیمیایی را می‌توان تحت دو عنوان به بحث گذارد : (الف) آنتاگونیست های روند های تولید انرژی، و (ب) آنتاگونیست های روند های بیوسنتزی. مورد اول شامل سموم آنزیم های تنفسی (مونوکسید کربن و سیانور) و فسفریلاسیون اکسیداتیو (دی نیتروفنل) است؛ مورد دوم شامل آنالوگ هـای قطعات ساختمانی پروتئین هـا (اسید هـای آمینه) و اسید هـای نوکلئیک (نوکلئوتید هـا) می باشد. در برخی موارد، آنالوگ به سادگی از الحاق متابولیت طبیعی جلوگیری می کند (برای مثال، ۵ ـ متیل تریپتوفان مانع از الحاق تریپتوفان به درون پروتئین می شود)، و در موارد دیگر، آنالوگ جانشین متابولیت طبیعی در ماکـروملکول شده، آن را غیر عملکردی می سازد. الحاق *p* ـ فلئوروفنیل آلانین در مکان فنیل آلانین در پروتئین ها مثالی از نوع اخیر آنتاگونیسم است.

**اعمال اختصاصی بیوساید های انتخابی**

عوامل فیزیکی و شیمیایی مهم انتخابی در بخش های زیر شرح داده شده اند.

**شیوه های فیزیکی**

**الف) حرارت**

به کارگیری حرارت ساده ترین روش جهت استریلیزاسیون مواد است، منوط به آنکه خود آن مواد در برابر آسیب حرارتی مقاوم باشند. دمای ۱۰۰°C تمام باکتری ها به جز اشکال اسپور را ظرف ۳-۲ دقیقه در کشت های آزمایشگاهی خواهد کشت؛ برای کشتن اسپور ها درجه حرارت ۱۲۱°C به مدت ۱۵ دقیقه استفاده می شود. بخار آب عموماً مورد استفاده است، هم به دلیل آنکه باکتری ها به هنگام مرطوب بودن با سرعت بیشتری کشته می شوند، و هم به علت آنکه استفاده از بخار روشی برای توزیع حرارت در تمام بخش های ظرف استریل شونده است. در سطح دریا، بخار باید در فشار ۱۵ پوند بر اینچ مربع (۱۵ lb/sq inches) یا ۱۵ psi بیشتر از فشار اتمسفری نگه داشته شود تا دمای ۱۲۱°C به دست آید. برای این مقصود از اتوکلاو یا چراغ خوراک پزی با فشار استفاده می گردد. در ارتفاعات بالاتر، برای رسیدن به دمای ۱۲۱°C به فشاری بالاتر از ۱۵ psi نیاز است. برای مواد استریل شونده ای که باید خشک بمانند، فِرها یا اُون های الکتریکیِ ایجاد کننده ی جریان هوای داغ در دسترس هستند؛ از آنجایی که حرارت بر روی مواد خشک کارآیی کمتری دارد، معمولاً برای این مواد از دمای ۱۷۰-۱۶۰ درجه سلسیوس به مدت یک ساعت یا بیشتر استفاده می شود. تحت شرایطی که در بالا شرح داده شد (یعنی، به کار بردن دمای اضافی برای دوره های طولانی از زمان) حرارت، با ایجاد تغییر در ماهیت پروتئین ها و اسید های نوکلئیک، و با پاره کردن غشای سلولی، عمل می کند.

**ب) تابش**

تابش فرا بنفش یا UV (utraviolet radiation) که طول موجی حدود ۲۶۰ nm دارد، با ایجاد دایمر های تیمیدین به ناتوانی DNA ی باکتریایی

در همانند سازی می انجامد. این عامل معمولاً باکتری سیدال است، اما ممکن نیست اسپوریسیدال باشد.

تابش یونیزه کننده از ۱ nm یا کمتر (گاما، پرتو X) با تشکیل رادیکال آزاد به پروتئین ها، DNA، و لیپید ها آسیب وارد می نماید. این عامل هم باکتری سیدال و هم اسپوریسیدال است.

**پ) عوامل شیمیایی**

ساختار های شیمیایی بیوساید ها و کاربرد های آنها در جدول ۳-۴ نشان داده شده است؛ فعالیت های انتخابی این عوامل در بخش های بعدی شرح داده شده اند.

**ت) الکل ها**

این عوامل آب را از سیستم های بیولوژیکی به طور مؤثر برداشت می کنند. بنابراین، آنها از لحاظ عملکردی به عنوان «جاذب های مایع» رفتار مینمایند. اتیل الکل، ایزوپروپیل الکل و n- پروپانول علیه باکتری های رویشی، ویروس ها و قارچ ها فعالیت ضد میکروبی سریع و وسیع الطیفی را نشان می دهند، اما آنها اسپوریسیدال نیستند. فعالیت آنها هنگامی که به غلظت ۹۰-۶۰ درصد با آب رقیق گردند، به حالت بهینه می رسد. این عوامل عموماً باکتری سیدال اما نه اسپوریسیدال در نظر گرفته می شوند.

**ث) آلدهید ها**

ترکیباتی مانند گلوتار آلدهید یا فرم آلدهید برای گند زدایی در دمای پایین و استریلیزاسیون تجهیزات، اندوسکوپ ها و ابزار های جراحی به کار می روند. آنها معمولاً در یک محلول ۲٪ که فعالیت اسپوریسیدال را به دست می دهد، مورد استفاده قرار می گیرد. این ترکیبات عموماً باکتریسیدال و اسپوریسیدال هستند.

**ج) بیگوآنید ها**

کلر هگزیدین به طور گسترده در محصولات شوینده ی دست و دهان‌شویه‌ها و به عنوان گند زدا و نگهدارنده استفاده می شود. مایکوباکتریوم ها، به دلیل پوشش سلولیِ موم مانندِ منحصر به فرد خود، معمولاً نسبت به آنها از مقاومت بالایی برخوردار اند.

**چ) بیس فنل ها**

بیس فنل ها به طور گسترده در صابون های ضد عفونی کننده و محلول های شوینده دست مورد استفاده هستند. به طور کلی، آنها از فعالیت ضد میکروبی وسیع الطیف برخوردار اند، اما علیه پسودوموناس آئروژینوزا و کپک ها فعالیت شان اندک است. تری کلوزان و هگزا کلروفِن باکتریسیدال و اسپوروواستاتیک (اما نه اسپوریسیدال) می باشند.

**ح) عوامل آزاد کننده هالوژن**

مهم ترین عوامل آزاد کننده هالوژن هیپو کلریت سدیم، دی اکسید کلر و دی کلرو ایزو سیانورات سدیم هستند. این عوامل اکسید کننده هایی اند که فعالیت سلولی پروتئین ها را بر هم می زنند. اسید هیپوکلروز ترکیب فعالِ مسئول برای اثر باکتریسیدالی و ویروسیدالیِ این ترکیبات است. این ترکیبات در غلظت های بالاتر اسپوریسیدال می باشند. یُد ($I_2$) باکتری سیدال، فانجی سیدال، توبرکلوسیدال، ویروسیدال، و اسپوریسیدال سریعی است. یدوفور ها (مانند پووایدون – ید) کمپلکس هایی از ید و یک عامل حل کننده می باشند که به عنوان منبع $I_2$ فعال عمل می کنند.

**خ) مشتقات فلزی سنگین**

سولفادیازین نقره – مخلوطی از دو عامل ضد باکتریایی نقره ($Ag^+$) و سولفادیازین – دارای فعالیت وسیع الطیف است. اتصال به اجزای سلول نظیر DNA ممکن است مسئول ویژگی‌های مهاری آن باشد. این ترکیبات اسپوریسیدال نیستند.

**د) اسید های آلی**

اسید های آلی به عنوان نگهدارنده ها در صنایع دارویی و غذایی به کار می روند. اسید بِنزوئیک فانجی استاتیک است؛ اسید پروپیونیک هم فانجی استاتیک و هم باکتریواستاتیک می باشد. هیچکدام اسپوریسیدال نیستند.

**ذ) پراکسیژن ها**

پراکسید هیدروژن علیه ویروس ها، باکتری ها، مخمر ها و اسپور های باکتریایی فعالیت وسیع الطیف دارد. فعالیت اسپوریسیدالی مستلزم غلظت های بالاتر $H_2O_2$ (۳۰-۱۰ درصد) و زمان های تماس طولانی تر است.

**ر) فنل ها**

فنل و بسیاری از ترکیبات فنلی واجد خصوصیات ضد عفونی کنندگی، گند زدایی، یا نگهدارندگی هستند. به طور کلی، آنها اسپوریسیدال نیستند.

**ز) ترکیبات آمونیوم چهار ظرفیتی**

این ترکیبات دارای دو ناحیه در ساختار های ملکولی خود می باشند : یکی گروه دفع کننده آب (آب گریز) و دیگری گروه جذب کننده آب (آب دوست). شوینده های کاتیونی، نمونه ای از ترکیبات آمونیوم چهارظرفیتی یا QAC ها (quaternary ammonium compounds) برای انواعی از مقاصد

بالینی (مانند ضد عفونی‌کردن پوست قبل از عمل جراحی)، به علاوه جهت پاکسازی سطوح سخت به کار می روند. آنها اسپورو استاتیک اند و باعث مهار رشد اضافی اسپور ها شده اما فرآیند جوانه زنی را باز نمی دارند. QAC ها همچنین مایکوباکتریو استاتیک بوده و به علاوه روی ویروس های واجد پوشش لیپیدی – و نه ویروس های بدون پوشش لیپیدی – اثر می نهند. به طور کلی، آنها اسپوریسیدال نیستند.

**ژ) استریل کننده های فاز گازی**

ابزار های پزشکی حساس به حرارت و تجهیزات جراحی را می توان به طور مؤثر توسط سیستم های فاز بخار (گاز) – که در آنها اکسید اتیلن، فرم آلدهید، پراکسید هیدروژن، یا اسید پراستیک به کار گرفته می شود – استریل نمود. آنها اسپوریسیدال هستند.

**ارتباط غلظت بیوساید و زمان در کشتار ضد میکروبی**

هنگامی که بیوساید هایی که پیشتر شرح داده شدند، برای اثر گذاری بر جمعیت های میکروبی استفاده شوند، لازم است تا متغیر های زمان و غلظت لحاظ گردند. معمولاً مشاهده می شود که غلظت ماده به کار رفته با زمان مورد نیاز برای کشتن کسر مشخصی از جمعیت مرتبط است و از عبارت زیر تبعیت می کند :

$$C^n t = K \quad (۱۰)$$

در این معادله، C غلظت دارو، t زمان لازم برای کشتن کسر معلومی از سلول ها، و n و K ثابت ها هستند.

این عبارت می گوید که، برای مثال، چنانچه n=۶ باشد (که برای فنل است)، آنگاه، دو برابر شدن غلظت دارو، زمان لازم برای دستیابی به همان درجه از غیر فعال سازی ۶۴ مرتبه کاهش پیدا خواهد کرد. اینکه تأثیر یک دارو با توان ششم غلظت آن تغییر می یابد، پیشنهاد دهنده ی آن است که شش ملکول از دارو جهت غیر فعال ساختن سلول نیاز است، گرچه مدرک شیمیایی مستقیمی برای این برداشت وجود ندارد.

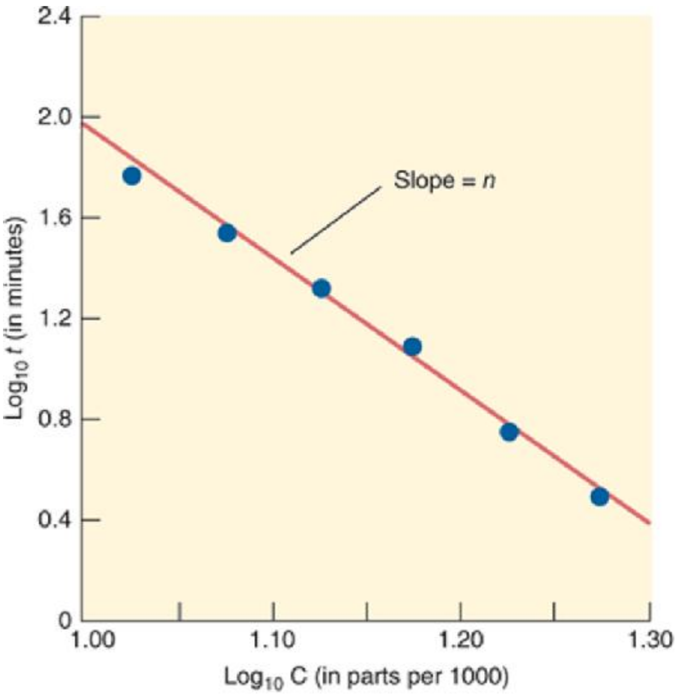
به منظور تعیین ارزش n برای هر دارو، منحنی غیر فعال سازی برای هر کدام از چند غلظت به دست می آید، و زمان لازم برای هر غلظت جهت غیر فعال نمودن کثر ثابتی از جمعیت محاسبه می گردد. برای مثال، اولین غلظت مورد استفاده $C_1$ و زمان لازم برای غیر فعال ساختن ۹۹٪ از سلول ها $t_1$ گذاشته می شود. به طور مشابه، $C_2$ و $t_2$ به ترتیب برای غلظت دوم و زمان دوم مورد نیاز برای غیر فعال ساختن ۹۹٪ از سلول ها است. از معادله (۱۰) می بینیم که :

$$C_1^n t_1 = C_2^n t_2 \quad (۱۱)$$

با حل معادله فوق برای n، داریم :

$$n = \frac{\log t_2 - \log t_1}{\log C_1 - \log C_2} \quad (۱۲)$$

بنابراین، n را می‌توان با سنجش شیب خطی هنگامی که log t روی نمودار در مقابل log c تعیین شود، به دست آورد (شکل ۴-۴). چنانچه n به طور تجربی در این شیوه معین گردد، K می تواند با جایگزینی ارزش های مشاهده شده برای C، t و n در معادله (۱۰) مشخص شود.




*شکل ۴-۴. ارتباط میان غلظت بیوساید (C) و زمان (t) لازم برای کشتن کسر معلومی از یک جمعیت سلولی.*

**معکوس شدن عمل ضد باکتریایی**

علاوه بر سینتیک وابسته به زمان و غلظت، سایر ملاحظات فعالیت بیوساید در توانایی معکوس شدن فعالیت ضد میکروبی درگیر اند. در جدول ۵-۴ فهرستی از مکانیسم هایی که می توانند فعالیت بیوساید ها را معکوس نمایند، خلاصه شده است. این مکانیسم ها عبارتند از : حذف عامل، رقابت سوبسترا، و غیر فعال سازی عامل.

جدول ۵-۴. مثال هایی از مکانیسم هایی که می توانند فعالیت بیوساید ها را معکوس نمایند.

| مکانیسم | مثال |
|---|---|
| حذف عامل | هنگامی که سلول های مهار شده در حضور یک عامل باکتریواستاتیک، به واسطه شستن سطح یا سانتریفیوژ که باکتری ها را از ماده باکتریواستاتیک جدا می سازد، بر داشته شوند، آنها تکثیر طبیعی خود را ادامه خواهند داد. |
| رقابت سوبسترا | زمانی که یک آنتاگونیست شیمیایی از نوع آنالوگ به طور برگشت پذیر به یک آنزیم اتصال یابد، امکان جایگزین کردن آن با افزودن غلظت بالایی از سوبسترای طبیعی وجود دارد. در چنین مواردی گفته می شود که اصطلاحاً مهار رقابتی (competitive inhibition) رخ داده است. نسبت غلظت مهارگر به غلظت سوبسترایی که مهار را بر می‌گرداند، شاخص ضد میکروبی (antimicrobial index) نامیده می شود. این شاخص معمولاً بسیار بالا ( ۱۰,۰۰۰-۱۰۰) بوده، بیانگر تمایل بسیار بیشتر آنزیم به سوبسترای طبیعی آن می باشد. |
| غیر فعال سازی عامل | یک عامل ضد میکروبی را می توان با افزودن ماده ای به محیط که با آن ترکیب شود – و از ترکیب شدن ماده ضد میکروبی با تشکیلات سلولی جلوگیری کند – غیر فعال ساخت. برای مثال، یون جیوه را می توان با اضافه شدن به محیط ترکیبات سولفیدریل نظیر اسید تایو گلیوکولیک غیر فعال شود. |

**خلاصه فصل**

درک رشد و مرگ باکتـری ها به منظور درک بر هم کنش پیچیـده بین باکتری های پاتوژن و میزبان های آنها ضروری است. چنانچه باکتری ها توسط سیستم ایمنی بدن کنترل نگردند، و محدودیت نوترینت وجود نداشته باشد، رشد لگاریتمی آنها سریعاً میزبان را از رقابت برای نوترینت ها خارج می سازد. کنترل محیطی رشد میکروبی توسط بیوساید ها مواجهه با میکروارگانیسم های بالقوه پاتوژن را محدود می نماید. مفاهیم استریلیزاسیون، گند زدایی، پاستوریزاسیون، و سایرین، در کنترل باکتریایی و نهایتاً در سلامت انسان مرکزی هستند. در پایان، درک رشد و مرگ میکروبی گام نخست به سوی مدیریت کارآمد بیماری های عفونی محسوب می شود.

**مفاهیم کلیدی**

۱. باکتری ها در انسان ها در قالب بیوسیستم های پیچیده موسوم به میکروبیوتا حضور دارند.
۲. سنجش کمّی سلول های باکتریایی را می توان با استفاده از شمارش سلول زنده، کدورت، و بیوماس انجام داد.
۳. بیوماس و زمان نسل از نظر ریاضی مرتبط اند.
۴. تلقیح یک کلنی باکتریایی واحد در حجم ثابتی از محیط مایع، کشت گروهی نام دارد. در این سیستم، رشد باکتریایی در چهار مرحله – تأخیـری، لگاریتمی، سکون، و مرگ – نمایش داده می شود.
۵. برخی از باکتری ها در حالتی وجود دارند که زنده اما غیر قابل کشت تعریف می گردد.
۶. رشد در کشت پیوسته یا در شکل بیوفیلم تقریباً نزدیک به رشد باکتریایی در میزبان انسانی است.
۷. استریلیزاسیون، گند زدایی، پاستوریزاسیون، به علاوه سایر اصطلاحات (جدول ۴-۴ را ببینید)، به منظور درک و برقراری ارتباط با علم میکروبیولوژی حیاتی اند.
۸. ساختار کلی بیوساید ها (جدول ۳-۴ را ببینید) و مکانیسم های عمل باید درک شوند.
۹. بیوساید های مختلف، بر اساس مکانیسم عمل، باکتریو استاتیک، باکتری سیدال، و یا اسپوریسیدال هستند.
۱۰. فعالیـت بیـوساید به زمـان و غلظت بستگی دارد. ایـن فعالیـت می تواند با حذف عامل، رقابت سوبسترا، و غیر فعال سازی عامل، معکوس شود.

**پرسش های مروری**

۱. در مثانه ی یک زن ۲۳ ساله در جریان آمیزش جنسی، ۱۰ اشریشیاکولی تلقیح شده است. این اشریشیاکولی ها از زمان نسل ۲۰ دقیقه برخوردار اند. پس از یک فاز تأخیریِ ۲۰ دقیقه ای، اشریشیاکولی وارد مرحله رشد لگاریتمی می شود. بعد از ۳ ساعت از رشد لگاریتمی، تعداد کل سلول ها عبارت است از :

الف) ۲۵۶۰
ب) ۵۰۱۲
پ) ۹۰
ت) ۱۲۰۸
ث) ۱,۰۰۰,۰۰۰

۲. یک زن ۷۳ ساله به منظور درمان داخل وریدیِ یک آبسه ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس در بیمارستان بستری شده است. متعاقب درمان و

ترخیص او از بیمارستان، گند زدایی اتاق بیمارستان ضروری می باشد. هزار سلول استافیلوکوکوس اورئوس در معرض گند زدا قرار می گیرند. پس از ۱۰ دقیقه، ۹۰٪ از سلول ها کشته می شوند. بعد از ۲۰ دقیقه، چه تعداد از سلول ها زنده باقی می مانند؟

الف) ۵۰۰

ب) ۱۰۰

پ) ۱۰

ت) ۱

ث) ۰

۳. عمل کدام یک از عوامل یا فرآیند های زیر بر روی باکتری می تواند برگشت پذیر باشد؟

الف) گند زدا

ب) عامل باکتری سیدال

پ) عامل باکتریو استاتیک

ت) اتوکلاو در دمای ۱۲۱°C به مدت ۱۵ دقیقه

ث) حرارت خشک در دمای ۱۷۰-۱۶۰°C به مدت ۱ ساعت

۴. سرعت رشد باکتری ها در طی مرحله نمایی عبارت است از :

الف) صفر

ب) در حال افزایش

پ) ثابت

ت) در حال کاهش

ث) منفی

۵. سرعت رشد باکتری ها در طی مرحله سکون حداکثر عبارت است از :

الف) صفر

ب) در حال افزایش

پ) ثابت

ت) در حال کاهش

ث) منفی

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- الف | ۲- پ | ۳- پ |
| ۴- پ | ۵- الف | |

# فصل ۵ کشت میکروارگانیسم ها

## مقدمه

کشت فرآیند تکثیر ارگانیسم ها با فراهم ساختن شرایط محیطی مناسب است. میکروارگانیسم های در حال رشد، به تولید خود پرداخته و به عناصر حاضر در ترکیب شیمیایی خود نیاز دارند. نوتریئنت ها باید این عناصر را به نحوی تأمین کنند که از لحاظ متابولیکی قابل مصرف باشند. علاوه بر آن، ارگانیسم ها نیازمند انرژی جهت سنتز ماکروملکول ها و حفظ شیب شیمیایی حیاتی در عرض غشا هستند. فاکتور هایی که باید در طی رشد کنترل گردند عبارتند از : نوتریئنت ها، pH، دما، هوا دهی، غلظت نمک و قدرت یونی محیط کشت.

## نیازمندی های رشد

بخش اعظم وزن خشک میکروارگانیسم ها از مواد آلی تشکیل شده است. این مواد آلی حاوی عناصر کربن، هیدروژن، نیتروژن، اکسیژن، فسفر و گوگرد می باشند. بعلاوه، وجود یون های غیرآلی (معدنی) از قبیل پتاسیم، سدیم، آهن، منیزیم، کلسیم و کلر برای تسهیل در عمل کاتالیزی آنزیم ها و نگاهداشت شیب غلظتی در عرض غشای سلولی ضروری است. معمولاً، ماده آلی به شکل ماکروملکول هایی است که با ایجاد پیوند های آنیدرید (anhydride bonds) بین قطعات ساختمانی ساخته شده اند. سنتز پیوند های آنیدرید به انرژی شیمیایی نیاز دارد، که این انرژی توسط دو پیوند فسفو دی استر در ATP (آدنوزین تری فسفات؛ فصل ۶ را ببینید) فراهم می‌گردد. انرژی اضافیِ مورد نیاز برای حفظ ترکیب نسبتاً ثابت سیتوپلاسمی در طی رشد در انواعی از محیط های شیمیاییِ خارج سلولی از نیروی محرکه پروتون (proton motive force) ناشی می شود. نیروی محرکه پروتون یک انرژی بالقوه است که با عبور پروتون از عرض یک غشا پدید آید. در یوکاریوت ها، این غشا ممکن است بخشی از میتوکندری یا کلروپلاست باشد، اما در پروکاریوت ها، این غشا، غشای سیتوپلاسمی است.

نیروی محرکه پروتون یک شیب الکتروشیمیایی است که از دو جزء تشکیل می گردد : اختلاف در pH (غلظت یون هیدروژن) و اختلاف در بار یونی. بار (شارژ) بر روی لبه بیرونی غشای باکتری نسبت به شارژ موجود بر روی لبه درونی آن مثبت تر بوده و این تفاوت در بار موجب رها شدن انرژی آزاد در هنگام ورود یک پروتون از لبه بیرونی غشا به درون سیتوپلاسم می شود. فرآیند های متابولیکیِ تولید کننده نیروی محرکه پروتون در فصل ۶ به بحث گذارده شده اند. انرژی آزاد ممکن است برای حرکت سلول، حفظ شیب های یونی یا ملکولی در سرتاسر غشا، سنتز پیوند های آنیدرید در ATP، یا برای مجموعه ای از این اهداف مورد استفاده قرار گیرد. متناوباً، سلول ها نیز منبعی از ATP را ارائه می دهند که ممکن است انرژی پیوند آنیدرید آن برای ایجاد نیروی محرکه پروتون به کار رود که این نیرو به نو به خود ممکن است برای به حرکت در آوردن سلول و حفظ شیب های شیمیایی استفاده شود.

یک ارگانیسم در راستای رشد، به تمامی عناصر موجود در ماده آلی خود و مجموعه کاملی از یون های ضروری جهت انرژی و کاتالیز نیاز دارد. بعلاوه، باید منبعی از انرژی به منظور برقراری نیروی محرکه پروتون و اجازه سنتز ماکروملکولی وجود داشته باشد. میکروارگانیسم ها در نیازمندی های تغذیه‌ای و منابع انرژی متابولیکی خود کاملاً متفاوت هستند.

## منابع انرژی متابولیکی

سه مکانیسم اصلی برای تولید انرژی متابولیکی عبارتند از : تخمیر، تنفس و فتوسنتز. برای رشد ارگانیسم، دست کم به کارگیری یکی از این مکانیسم ها ضروری است.

### تخمیر

تشکیل ATP در تخمیر با انتقال الکترون ها جفت نمی شود. تخمیر با فسفریلاسیون سوبسترا مشخص می گردد، که فرآیندی آنزیمی است که در آن یک پیوند پیروفسفات به واسطه یک حدواسط متابولیکی فسفریله مستقیماً به ADP (آدنوزین دی فسفات) اعطا می شود. حدواسط های فسفریله در پی بازآرایی متابولیکیِ یک سوبسترایِ قابل تخمیر نظیر گلوکز، لاکتوز یا آرژینین شکل می گیرند. از آنجایی که تخمیرات با تغییر در حالت اکسیداسیون – احیای کلی سوبسترای قابل تخمیر همراه نیستند، از این رو باید ترکیب عنصریِ محصولات تخمیری با ترکیب عنصریِ سوبسترا مشابه باشد. برای مثال، بازده تخمیر یک ملکول گلوکز ($C_6H_{12}O_6$) در مسیر امبدن – میرهوف (فصل ۶ را ببینید)، سود خالص دو پیوند پیرو فسفات در ATP بوده و دو ملکول اسید لاکتیک ($C_3H_6O_3$) تولید می کند.

### تنفس

تنفس همانند جفت شدن (اتصال) یک فرآیند وابسته به انرژی با دِشارژ

نمودن (تخلیه) یک باتری است. احیای شیمیایی اکسید کننده (پذیرنده الکترون) از طریق یک زنجیره ی اختصاصی از حاملین الکترون در غشأ، نیروی محرکه پروتون را در عرض غشای باکتری به وجود می آورد. احیاکننده (دهنده الکترون) ممکن است آلی یا غیر آلی باشد : برای نمونه، اسید لاکتیک به عنوان یک احیا کننده برای برخی ارگانیسم ها به خدمت گرفته می شود، در حالی که گاز هیدروژن یک احیا کننده در دیگر ارگانیسم‌ها به شمار می رود. اکسیژن گازی ($O_2$) اغلب به عنوان یک اکسید کننده مورد استفاده است، اما اکسید کننده های دیگری که توسط برخی ارگانیسم ها به کار گرفته می شوند، شامل دی اکسید کربن ($CO_2$)، سولفات ($SO_4^{2-}$) و نیترات ($NO_3^-$) می باشند.

**فتوسنتز**

فتوسنتز مشابه تنفس است در اینکه احیای یک اکسیدکننده از راه زنجیره ای اختصاصی از حاملین الکترون، نیروی محرکه پروتون را مستقر می سازد. اختلاف این دو فرآیند آن است که در فتوسنتز، احیاکننده و اکسیدکننده به طور فتوشیمیایی با انرژی نورانیِ جذب شده به واسطه رنگدانه های موجود در غشا پدید می آیند؛ بنابراین، فتوسنتز تنها مادامی که منبع انرژی نورانی وجود داشته باشد می‌تواند ادامه پیدا کند. گیاهان و بعضی از باکتری ها قادرند مقدار کلانی از انرژی نورانی را در هزینه آب برای احیای $CO_2$ سرمایه گذاری نمایند. در این فرآیند اکسیژن شکل می گیرد، و ماده آلی تولید می گردد. تنفس – از لحاظ انرژی، اکسیداسیون مطلوب ماده آلی توسط یک پذیرنده الکترون نظیر اکسیژن – می تواند انرژی ارگانیسم های فتوسنتزی را در غیاب نور تأمین کند.

**تغذیه**

نوتریئنت ها (مواد غذایی) در محیط های رشد باید شامل تمامی عناصر مورد نیاز برای سنتز بیولوژیک ارگانیسم های جدید باشند. در بحث زیر، نوتریئنت ها طبقه بندی گردیده اند.

**منبع کربن**

همان‌گونه که در بالا ذکر شد، گیاهان و برخی باکتری ها قادرند انرژی فتوسنتزی را برای احیای دی اکسید کربن در ازای آب استفاده نمایند. این ارگانیسم ها به گروه اتوتروف ها تعلق دارند که برای رشد به نوتریئنت های آلی نیازمند نیستند. سایر اتوتروف ها شیمیو لیتوتروف اند که از یک سوبسترای غیر آلی مانند هیدروژن یا تیو سولفات به عنوان احیا کننده و دی اکسید کربن به عنوان منبع کربن استفاده می کنند.

هتروتروف ها برای رشد نیازمند کربن آلی هستند و این ماده باید در شکلی باشد که بتواند جذب گردد. برای مثال، نفتالین می تواند تمام کربن و انرژی مورد نیاز برای رشد هتروتروفیِ تنفسی را فراهم سازد، اما تعداد بسیار کمی از ارگانیسم ها از مسیر های متابولیکی لازم برای جذب آن برخوردار اند. از طرف دیگر، گلوکز می تواند از رشد تخمیری یا تنفسی بسیاری از ارگانیسم ها حمایت کند. این نکته حائز اهمیت است که سوبسترا های رشد در سطوح مناسبی در اختیار سویه میکروبیِ در حال رشد قرار گیرند : سطوحی که از رشد یک ارگانیسم پشتیبانی می نمایند، ممکن است رشد ارگانیسم دیگری را باز دارند.

دی اکسید کربن برای تعدادی از واکنش های بیوسنتزی مورد نیاز می‌باشد. در بسیاری از ارگانیسم های تنفسی، دی اکسید کربنِ تولیدی بیش از مقداری است که نیاز آنها را برآورده می کند، اما سایرین نیازمند یک منبع دی اکسید کربن در محیط رشد خود هستند.

**منبع نیتروژن**

نیتروژن یکی از اجزای اصلی پروتئین ها، اسید های نوکلئیک و ترکیباتی دیگر است. این عنصر تقریباً ۵٪ از وزن خشک یک سلول باکتریایی معمولی را به خود اختصاص می دهد. دی نیتروژن غیرآلی ($N_2$) به وفور در طبیعت وجود داشته و ۸۰٪ از اتمسفر زمین را شامل می شود. نیتروژن در این حالت بسیار پایدار است، زیرا اصولاً برای شکستن پیوند سه گانه نیتروژن ـ نیتروژن به انرژی فعال سازی زیادی نیاز است. با این وجود، نیتروژن ممکن است در اشکال متفاوت عرضه شود. میکروارگانیسم ها در توانایی خود جهت جذب نیتروژن متفاوت هستند. (جدول ۱-۵). محصول پایانی همه مسیر های جذب نیتروژن، احیا شده ترین فرم این عنصر یعنی آمونیاک ($NH_3$) است. هنگامی که $NH_3$ در دسترس باشد، از طریق کانال های سرتاسری غشا به شکل $NH_3$ گازیِ محلول به جای یون آمونیوم ($NH_4^+$) به درون اکثر باکتری ها انتشار پیدا می کند.

توانایی جذب $N_2$ به طور حیا از راه $NH_3$، که تثبیت نیتروژن (nitrogen fixation) نامیده می شود، یک ویژگی منحصر به پروکاریوت ها است، و تعداد نسبتاً کمی از باکتری ها قادر به شکستن پیوند سه گانه نیتروژن ـ نیتروژن هستند. این فرآیند (فصل ۶ را ببینید) مستلزم صرف انرژی متابولیکی زیادی است و به سرعت نیز توسط اکسیژن غیر فعال می گردد. ظرفیت تثبیت نیتروژن در باکتری های بسیار واگرایی دیده می شود که تدابیر بیوشیمیایی کاملاً متفاوتی را برای محافظت از آنزیم های تثبیت کننده نیتروژن در برابر اکسیژن، تکامل داده اند.

اکثر میکروارگانیسم ها قادرند از $NH_3$ به عنوان تنها منبع نیتروژن استفاده کنند، و بسیاری از ارگانیسم ها دارای توانایی تولید $NH_3$ از آمین ها ($R-NH_2$) یا از اسید های آمینه ($RCHNH_2COOH$)، عموماً به طور

داخل سلولی هستند. تولید $NH_3$ از دِآمینه شدن اسید هـای آمینه آمونیفیکاسیون نام دارد. آمونیاک به واسطه مسیر های بیوشیمیایی ای که در آنها گلوتامات و گلوتامین درگیر اند، به درون ماده آلی راه می یابد. این مسیر ها در فصل ۶ به بحث گذارده شده اند.

بسیاری از میکروارگانیسم ها از توانایی جذب نیترات ($NO_3^-$) و نیتریت ($NO_2^-$) از راه احیا، با تبدیل این یون ها به $NH_3$ برخودار اند. این فرآیند ها به ترتیب احیای جذبی نیترات (assimilatory nitrate reduction) و احیای جذبی نیتریت (assimilatory nitrite reduction) نامیده می شوند. این مسیر های جذب از مسیر های مورد استفاده برای سوخت (dissimilation) نیترات و نیتریت متفاوت می باشند. مسیر های جذب توسط میکروارگانیسم هایی که این یون ها را به عنوان پذیرندگان نهایی الکترون در تنفس به کار مـی بـرند، مورد استفاده قرار می‌گیرند. بـرخی باکتری های اتوتروف (برای مثال، نیتروزوموناس و نیتروباکتر) قادرند تحت شرایط بی هوازی، $NH_3$ را به گاز $N_2$ تبدیل کنند. این فرآیند دنیتریفیکاسیون نام دارد. درک ما از چرخه نیتروژن رو به تکامل است. در اواسط دهه ۱۹۹۰، واکنش آناموکس (anammox) کشف شد. واکنش

$$NH_4^+ + NO_2^- \rightarrow N_2 + 2H_2O$$

که در آن آمونیاک به وسیله نیتریت اکسید می شود، فرآیندی میکروبی است که در آب های فاقد اکسیژن اقیانوس رخ داده و یک مسیر اصلی بازگشت نیتروژن به اتمسفر محسوب می گردد.

جدول ۱–۵. منابع نیتروژن در تغذیه میکروبی

| ترکیب | ظرفیت N |
|---|---|
| $NO_3^-$ | +۵ |
| $NO_2^-$ | +۳ |
| $N_2$ | ۰ |
| $NH_4^+$ | −۳ |
| $R\text{-}NH_2$* | −۳ |

*: R، بنیان آلی.

**منبع گوگرد**

به سان نیتروژن، گوگرد نیز یکی از اجزای ترکیبیِ تعداد زیادی از مواد آلی سلول است. این عنصر بخشی از ساختار چند کوآنزیم را شکل داده و در زنجیره های جانبی سیستئینیل و متیونیل پروتئین ها یافت می شود. گوگرد در فرم عنصری آن نمی تواند توسط گیاهان یا حیوانات مورد بهره برداری قرار گیرد. هرچند، برخی از باکتری های اتوتروف قادرند آن را به سولفات ($SO_4^{2-}$) اکسید نمایند. اکثر میکروارگانیسم ها می توانند از سولفات به عنوان منبع گوگرد استفاده و آن را تا سطح سولفید هیدروژن ($H_2S$) احیا کنند. بعضی از میکروارگانیسم ها توانایی جذب مستقیم $H_2S$ را از محیط رشد دارند، اما این ترکیب می تواند برای بسیاری از ارگانیسم ها سمی باشد.

**منبع فسفر**

فسفات ($PO_4^{3-}$) به عنوان یک جزء ترکیبی ATP، اسید های نوکلئیک و همچنین کوآنزیم هایی مانند NAD و NADP، و فلاوین ها مورد نیاز است. بعلاوه، تعداد زیادی از متابولیت ها، لیپید ها (فسفو لیپید، لیپید A)، اجزای دیواره سلولی (اسید تیکوئیک)، برخی از پلی ساکارید های کپسولی، و بعضی از پروتئین ها فسفریله اند. فسفات همیشه به صورت فسفات غیر آلیِ آزاد یا $P_i$ (free inorganic phosphate) جذب می شود.

**منابع معدنی**

مواد معدنی متعددی برای عملکرد آنزیمی مورد نیاز هستند. یون منیزیم ($Mg^{2+}$) و یون آهن نیز در مشتقات پورفیرین یافت می شوند: منیزیم در ملکول کلروفیل و آهن به عنوان بخشی از کوآنزیم‌های سیتوکروم ها و پراکسیداز ها حضور دارد. $Mg^{2+}$ و $K^+$ هر دو برای کارآیی و بی نقصی ریبوزوم ها حیاتی اند. $Ca^{2+}$ به عوان یک جزء تشکیلاتیِ دیواره سلولی گرم مثبت مورد نیاز است، اما برای باکتری های گرم منفی غیر ضروری می باشد. بسیاری از ارگانیسم های دریازی برای رشد به $Na^+$ احتیاج دارند. در طی فرمولاسیون یک محیط برای کشت دادن اکثر میکروارگانیسم ها، لازم است تا منابع پتاسیم، منیزیم، کلسیم و آهن ـ معمولاً در قالب یون های آنها ($K^+$، $Mg^{2+}$، $Ca^{2+}$، و $Fe^{2+}$) – تأمین گردند. بسیاری از مواد معدنی دیگر (مانند $Mn^{2+}$، $Mo^{2+}$، $Co^{2+}$، $Cu^{2+}$ و $Zn^{2+}$) مورد نیاز اند. این مواد غالباً می توانند به صورت به دام افتاده در آب یا آلاینده ی سایر عناصر محیط کشت تأمین شوند.

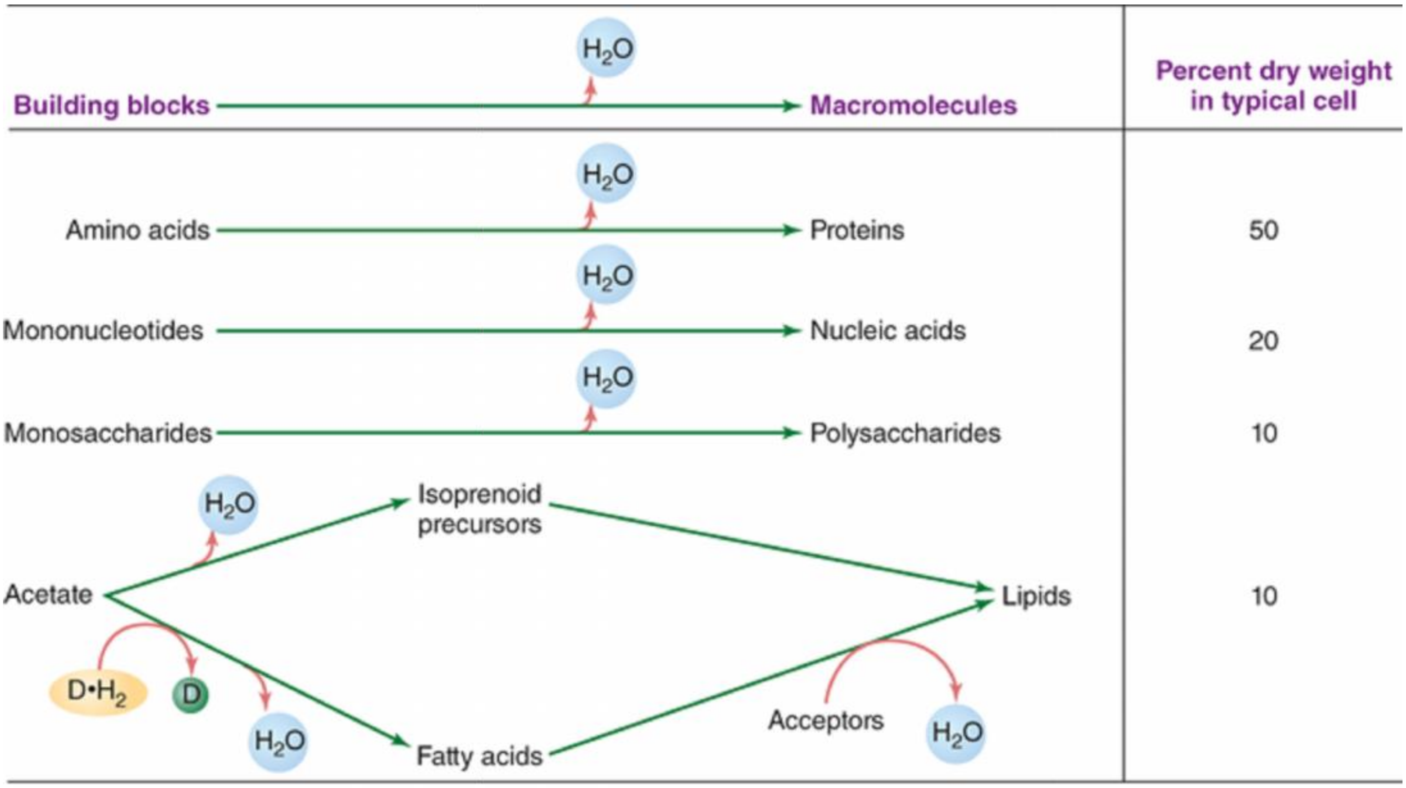
جذب آهن که هیدروکسید های نامحلول در pH خنثی را به وجود می‌آورد، در بسیاری از باکتری ها و قارچ ها به واسطه تولید سیدروفور ها (ترکیباتی که آهن را جذب نموده و انتقال آن را به صورت یک کمپلکس محلول، به پیش می‌برند) تسهیل می‌گردد. آنها شامل هیدروکسامات ها ($-CONH_2OH$) موسوم به سیدرامین ها، و مشتقات کاتِکول (مانند ۲و۳– دی هیدروکسی بنزوئیل سرین) هستند. سیدروفور های به رمز در آمده توسط پلاسمید در تهاجم برخی باکتری های پاتوژن نقشی اساسی را بر دوش می‌کشند (فصل ۷ را ببینید). مکانیسم های جذب آهن وابسته به سیدروفور و مستقل از سیدروفور در فصل ۹ به بحث گذارده شده اند.

**فاکتور های رشد**

یک فاکتور رشد (growth factor) ترکیبی آلی است که سلول قادر به سنتز آن نبوده و برای رشد باید آنرا کسب نماید. بسیاری از میکروارگانیسمها هنگامی که مواد غذایی ذکر شده در بالا برای آنها فراهم باشد قادر به ساخت تمامی قطعات ساختمانی ماکروملکول‌های خود (شکل ۱–۵)، یعنی اسید های آمینه؛ پورین ها، پیریمیدین ها، و پنتوز ها (پیش‌ساز های متابولیکی اسیدهای نوکلئیک)؛ هیدرات های کربن اضافی (پیش ساز های پلی ساکارید ها)؛ و اسید های چرب و ترکیبات ایزوپرنوئید هستند. بعلاوه، ارگانیسم های آزاد زی باید توانایی سنتز ویتامین های پیچیده ای را که به عنوان پیش‌ساز های کوآنزیم ها به کار می گیرند، داشته باشند.

هر یک از ترکیبات حیاتی توسط یک زنجیره مجزایی از واکنش های آنزیمی سنتز می گردند؛ هر آنزیم تحت کنترل یک ژن خاص تولید می شود. هنگامی که ارگانیسمی یک جهش ژنی را متحمل شود که نتیجه آن نقص در عملکرد یکی از این آنزیم ها باشد، زنجیره می شکند و محصول پایانی تولید نمی گردد. آنگاه، ارگانیسم باید آن ترکیب را از محیط به دست آورد : ترکیب به یک فاکتور رشد برای ارگانیسم تبدیل می شود. این نوع از جهش را می‌توان به سهولت در آزمایشگاه ایجاد نمود.

گونه های میکروبی مختلف در نیازمندی های فاکتور رشد خود بسیار متنوع اند. این ترکیبات در همه ارگانیسم ها یافت شده و برای همه آنها حیاتی است؛ اختلافات در نیازمندی ها بازتاب تفاوت ها در توانایی های سنتز است. برخی گونه ها به فاکتور های رشد نیاز ندارند، در حالی که سایرین ـ مانند بعضی از لاکتوباسیلوس ها ـ در جریان تکامل، توانایی سنتز ۴۰–۳۰ ترکیب ضروری را از دست داده اند، و از این رو وجود این فاکتور ها در محیط کشت آنها الزامی است.




*شکل ۱–۵. سنتز ماکروملکولی. پلیمریزاسیون قطعات ساختمانی به ماکرو ملکول ها عمدتاً با ایجاد پیوند های آنیدرید حاصل می گردد. تشکیل اسید های چرب از استات مستلزم چند مرحله احیای بیوشیمیایی با استفاده از دهنده های آلی هیدروژن یا $D.H_2$ (hydrogen donor) است.*

**فاکتور های محیطی اثر گذار بر رشد**

یک محیط رشد مناسب باید در بر گیرنده ی تمامی نوتریئنت های مورد نیاز برای ارگانیسم کشت شونده باشد، و همچنین فاکتور هایی از قبیل pH، دما و هوا دهی باید به دقت کنترل گردند. محیط مایع مورد استفاده است؛ یک محیط مایع را می‌توان با افزودن آگار یا ژل سیلیکا برای اهداف خاصی به صورت ژله در آورد. آگار، پلی ساکاریدی است که از جلبک دریایی استخراج می شود و طور منحصر به فردی برای کشت میکروبی مناسب است، زیرا به فعالیت میکروبی مقاوم بوده و همچنین در دمای ۱۰۰°C به حالت محلول در می آید و ژله‌ای نمی گردد مگر آنکه تا پایین تر از دمای ۴۵°C خنک شود؛ سلول ها را می توان در محیط کشتی که دمای ۴۵°C دارد سوسپانسیون نمود و سپس این محیط را جهت ژله ای شدن سریعاً سرد کرد، تا به سلول ها آسیبی نرسد.

**نوتریئنت ها**

در صفحات قبل، عمل هر یک از نوتریئنت ها شرح داده شد و لیستی از مواد مناسب ارائه گردید. به طور کلی، مواد زیر باید فراهم شوند : (۱) دهنده ها و پذیرنده های هیدروژن : در حدود ۲g/L؛ (۲) منبع کربن : در حدود ۱g/L؛ (۳) منبع نیتروژن : در حدود ۱g/L؛ (۴) مواد معدنی : گوگرد و فسفر، هر یک در حدود ۵۰mg/L، و عناصر کمیاب (trace elements)، از هر یک ۰/۱-۱mg/L؛ (۵) فاکتور های رشد : اسید های آمینه، پورین ها و پیریمیدین ها، از هر یک در حدود ۵۰mg/L، و ویتامین ها از هر یک ۰/۱-۱mg/L.

برای مطالعات متابولیسم میکروبی، معمولاً آماده ساختن یک محیط مصنوعیِ کامل که در آن ویژگی ها و غلظت های دقیق هر کدام از عناصر معلوم باشد لازم است. از جهات دیگر، استفاده از مواد طبیعی نظیر عصاره مخمر، پروتئین هضم شده، یا مواد مشابه بسیار ارزان تر و ساده تر است. اکثر میکروب های آزاد زی به خوبی روی عصاره مخمر رشد خواهند نمود؛ اشکال انگلی ممکن است به موادی اختصاصی نیاز داشته باشند که تنها در خون یا عصاره های بافتی حیوانات یافت می شوند. با این همه، میکروب های انگلی ای وجود دارند که نمی توانند در شرایط آزمایشگاهی رشد نمایند (مانند ترپونما پالیدوم) و یا آنکه درون سلول های یوکاریوتی رشد می کنند (مانند کلامیدیا تراکوماتیس).

برای بسیاری از ارگانیسم ها، یک ترکیب منفرد (نظیر یک اسید آمینه) ممکن است به عنوان منبع انرژی، منبع کربن و منبع نیتروژن عمل کند؛ دیگر ارگانیسم ها برای هر کدام از منابع فوق به ترکیب مجزایی نیاز دارند. چنانچه مواد طبیعیِ به کار رفته در محیط های مصنوعی در هر یک از نوتریئنت ها ناکافی باشند، آن نوتریئنت را باید به صورت مکمل افزود.

**غلظت یون هیدروژن (pH)**

اکثر ارگانیسم ها دارای محدوده نسبتاً باریکی از pH بهینه هستند. pH بهینه باید به طور تجربی برای هر گونه تعیین شود. اغلب ارگانیسم ها (نوتروفیل‌ها) بهترین رشد شان در pH=۶-۸ است، اگرچه برخی از آنها (اسیدوفیل‌ها) pH بهینه پایین یعنی pH=۳ و سایرین (آلکالیفیل ها) pH بهینه بالا یعنی pH=۱۰/۵ دارند.

میکروارگانیسم ها pH درونی خود را روی محدوده وسیعی از ارزش های pH خارجی با پمپ کردن پروتون ها به داخل یا خارج سلول تنظیم می نمایند. اسیدوفیل ها (اسید دوست ها)، pH داخلی را در حدود ۶/۵ روی یک محدوده بیرونی ۵-۱ نگه می دارند؛ نوتروفیل ها (خنثی دوست ها)، pH درونی را در حدود ۷/۵ روی یک محدوده خارجی ۸/۵-۵/۵ حفظ می کنند؛ آلکالیفیل ها (قلیایی دوست ها) pH درونی را در حدود ۹/۵ روی محدوده خارجیِ ۱۱-۹ نگه می دارند. pH درونی به وسیله مجموعه ای از سیستم های انتقال پروتون در غشای سیتوپلاسمی، شامل یک پمپ اولیه ی پروتون راه اندازی شونده توسط ATP و یک تبادل گر $Na^+/H^+$ به نظم در می آید. دست داشتن یک سیستم تبادل $K^+/H^+$ نیز برای تنظیم pH درونی در نوتروفیل ها پیشنهاد شده است.

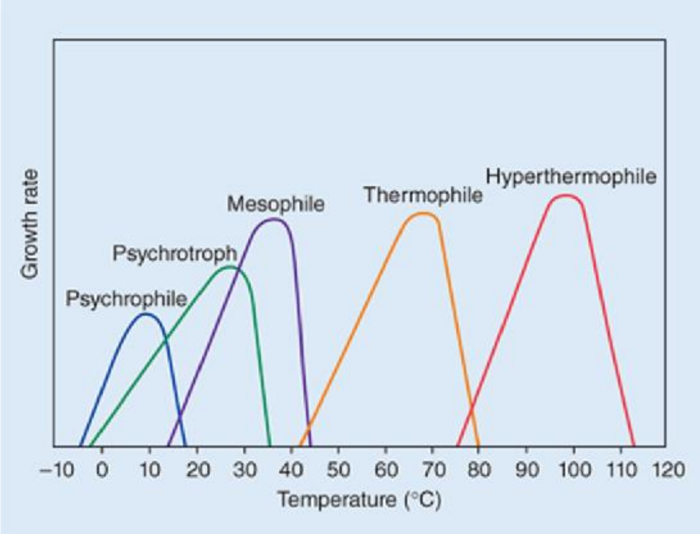
**دما**

گونه های میکروبی مختلف در محدوده های دمای بهینه خود برای رشد کاملاً متفاوت هستند (شکل ۲-۵) : اشکال سایکروفیل (سرما دوست) بهترین رشد را در دما های پایین (۱۵°C- ۵-) نشان می دهند و معمولاً در محیط هایی مانند قطب شمال و قطب جنوب یافت می شوند. سایکروتروفها از دمای بهینه بین ۲۰°C و ۳۰°C برخوردار اند، اما در دما های پایین تر به خوبی رشد می کنند. آنها عامل مهمی در فساد مواد غذایی به شمار می روند. اشکال مزوفیل (میان دما دوست) در دمای ۳۷°C-۳۰ رشد بهتری دارند، و اکثر اشکال ترموفیل (گرما دوست) در دمای ۶۰°C-۵۰ بهتر رشد می کنند. برخی از ارگانیسم ها هایپرترموفیل (شدیداً گرما دوست) بوده و می‌توانند بالاتر از دمای آب جوش ـ که تحت فشار بالا در اعماق اقیانوس وجود دارد ـ رشد نمایند. اغلب ارگانیسم ها مزوفیل اند؛ ۳۰°C دمای بهینه برای بسیاری از اشکال آزاد زی است، و دمای بدن میزبان برای همزیست های حیوانات خونگرم بهینه می باشد.

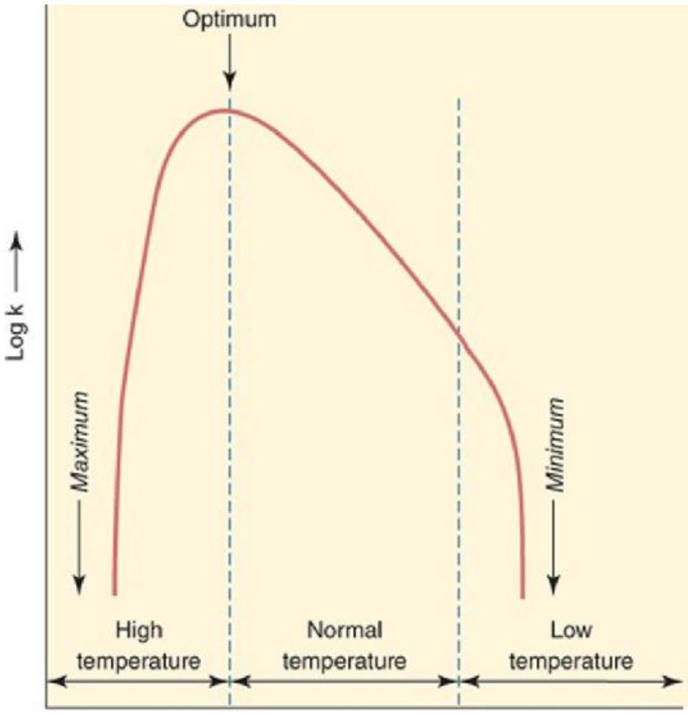
حد فوقانیِ محدوده دماییِ قابل تحمل برای هر گونه ی معلوم با پایداری دمایی پروتئین های آن گونه، که در عصاره های سلولی سنجیده می شود، کاملاً مرتبط است. میکروارگانیسم ها با گیاهان و حیوانات در پاسخ شوک حرارتی (heat-shock response) – سنتز گذرای «پروتئین های شوک حرارتی» – مشترک می باشند. این شوک زمانی پدید می آید که افزایشی ناگهانی در دما رخ دهد و دما به حد بالا تر از دمای بهینه رشد برسد. این پروتئین ها ظاهراً به طور غیر عادی نسبت به حرارت مقاوم بوده و پروتئین های سلولیِ حساس به حرارت را پایدار می کنند.

ارتباط سرعت رشد با دما برای هر میکروارگانیسم معلوم در طرح ویژه آرنیوس دیده می شود (شکل ۳-۵). آرنیوس نشان داد که لگاریتم سرعت هر واکنش شیمیایی (log k) تابع خطیِ معکوس دما (1/T) است؛ از آنجایی که رشد سلول ماحصل مجموعه ای از واکنش های شیمیایی می باشد، ممکن است انتظار مشاهده این رابطه برود. شکل ۳-۵ محدوده دمایی نرمال (طبیعی) را برای یک گونه معلوم نشان می دهد؛ log k به طور خطی با $1/T$ کاهش می یابد. اگرچه، در بالا و پایین محدوده نرمال، log k به سرعت افت می نماید، به نحوی که ارزش های دمایی بیشینه و کمینه تعریف شده هستند.

افزایش درجه حرارت، صرف نظر از تأثیراتی که بر روی رشد می گذارد، سبب مرگ میکروارگانیسم ها می شود. حرارت شدید برای استریل نمودن مورد استفاده قرار می گیرد (فصل ۴ را ببینید)؛ دمای پایین نیز باعث کشتن سلول های میکروبی خواهد شد، اگرچه این دما نمی تواند جهت استریلیزاسیونِ مطمئن به کار رود. باکتری ها همچنین پدیده ای را به نام شوک سرمایی (cold shock) نشان می دهند : مرگ سلول ها در پی سرد شدن سریع آنها بر خلاف سرد شدن آهسته. برای مثال، سرد نمودن سریع اشریشیاکولی از ۳۷°C به ۵°C می‌تواند ۹۰٪ از سلول ها را بکشد. تعدادی از ترکیبات (که رایج ترین آنها گلیسرول و دی متیل سولفوکسید اند) سلول ها را در برابر یخ زدگی یا شوک سرمایی مصون می دارند.



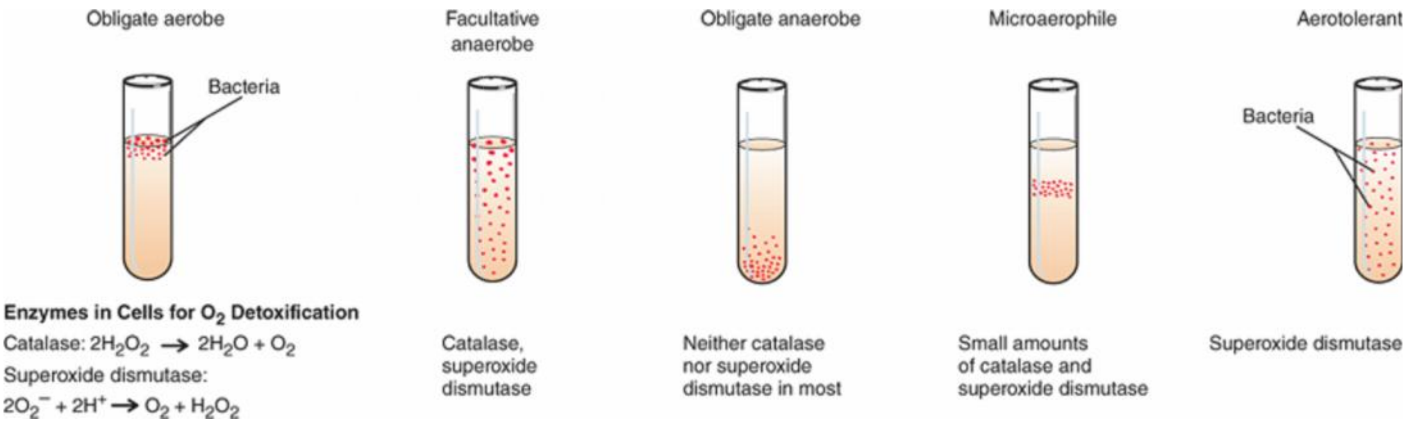

*شکل ۲-۵. نیازمندی های دمایی برای رشد. پروکاریوت ها معمولاً بر پایه درجه حرارت های بهینه رشد خود، در قالب پنج گروه تقسیم می گردند. توجه نمایید که دمای بهینه، نقطه ای که در آن میزان رشد در بالا ترین حد است، نزدیک به محدوده ی فوقانی طیف دمایی می باشد.*




*شکل ۳-۵. فرم کلی از یک طرح آرنیوس در رشد باکتریایی.*

**هوا دهی**

نقش اکسیژن به عنوان پذیرنده هیدروژن در فصل ۶ بحث شده است. بسیاری از ارگانیسم ها هوازی اجباری بوده، به طور ویژه نیازمند اکسیژن به عنوان پذیرنده هیدروژن می باشند؛ برخی اختیاری هستند، و قادرند به طور هوازی یا بی هوازی زیست نمایند؛ و بعضی بی هوازی اجباری اند و به ماده ای غیر از اکسیژن به عنوان پذیرنده هیدروژن نیاز داشته و به اکسیژن حساسیت دارند؛ بعضی میکروآئروفیل می باشند که به مقادیر اندکی از اکسیژن (۱۰-۲ درصد) برای تنفس هوازی نیاز دارند (غلظت های بالاتر مهار کننده اند)؛ و سایرین بی هوازی های آئروتولرانت هستند، که نسبت به اکسیژن متفاوت اند. آنها در حضور اکسیژن رشد می کنند، اما از آن به عنوان یک گیرنده ی هیدروژن بهره نمی برند (شکل ۴-۵).




*شکل ۴-۵. نیازمندی های اکسیژن ($O_2$) پروکاریوت ها.*

محصولات فرعیِ طبیعی متابولیسم هوازی، ترکیبات واکنش پذیر پراکسید هیدروژن ($H_2O_2$) و سوپر اکسید ($O_2^-$) هستند. این دو نوع محصول می‌توانند در حضور آهن، رادیکال های هیدروکسیل (•OH) را تولید کنند که قادر است به هر ماکروملکول زیستی آسیب وارد سازد :

$$O_2^- + H_2O_2 \xrightarrow{Fe^3/Fe^{2+}} O_2 + OH_2^- + \bullet OH$$

تعداد زیادی از هوازی ها، و بی هوازی های تحمل کننده هوا (آئروتولرانت) به واسطه داشتن سوپر اکسید دیسموتاز، آنزیمی که واکنش زیر را کاتالیز می کند :

$$2O_2^- + 2H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$$

و کاتالاز، آنزیمی که به کاتالیز واکنش زیر می پردازد :

$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$$

خود را از این محصولات در امان نگه می دارند.

برخی از ارگانیسم های تخمیری (مانند لاکتوباسیلیوس پلانتاروم) تحمل کننده هوا بوده، اما دارای کاتالاز یا سوپر اکسید دیسموتاز نیستند. اکسیژن در آنها احیا نمی شود و از این رو $H_2O_2$ و $O_2^-$ تولید نمی گردند. تمام بی‌هوازی های اجباری فاقد سوپر اکسید دیسموتاز و کاتالاز هستند. تعدادی از بی هوازی ها (مانند پپتوکوکوس آنائروبیوس) به طور قابل ملاحظه ای اکسیژن را تحمل می نمایند، زیرا توانایی تولید سطوح بالایی از یک آنزیم (NADH اکسیداز) را دارند که اکسیژن را طبق واکنش زیر به آب احیا می کند :

$$NADH + H^+ + {}^1/_2 O_2 \rightarrow NAD^+ + H_2O$$

پراکسید هیدروژن از خاصیت سمی بالایی برخوردار بوده و به آسیب DNA منجر می شود. جهش یافته هایی که در ترمیم DNA دچار نقص شده اند، به طور استثنایی به پراکسید هیدروژن حساس اند؛ نشان داده شده است که اهمیت محصول ژن *recA* ـ که هم در نوترکیبی ژنتیکی و هم در ترمیم DNA عمل می کند ـ در حفاظت اشریشیاکولی در برابر سمیت پراکسید هیدروژن، از کاتالاز یا سوپر اکسید دیسموتاز بیشتر است.

تأمین هوا در کشت هوازی ها یک مشکل تکنیکی است. ظروف کشت را معمولاً به طور مکانیکی تکان می دهند تا اکسیژن به درون محیط راه یابد، یا هوا را با فشار به داخل محیط می فرستند. انتشار اکسیژن اغلب یک فاکتور محدود کننده در رشد باکتری های هوازی به شمار می رود؛ هنگامی که غلظت سلول به ۴-۵×$۱۰^{۹}$/mL برسد، کاهش در سرعت انتشار اکسیژن سریعاً از سرعت رشد اضافی ممانعت به عمل می آورد.

از طرف دیگر، در بی‌هوازی های اجباری، خارج نمودن اکسیژن یک مسأله است. برای این منظور، روش های بسیار زیادی در دسترس می باشند : عوامل احیا کننده نظیر سدیم تایو گلیکولات را می توان به کشت های مایع افزود؛ لوله های آگار را می توان با لایه ای از وازلین و پارافین مهر و موم نمود؛ ظرف کشت را می توان در محفظه ای قرار داد که در آن اکسیژن به واسطه تخلیه یا از راه های شیمیایی برداشته شده است؛ یا می‌توان ارگانیسم را درون یک محفظه بی هوازی مدیریت کرد.

**قدرت یونی و فشار اسمزی**

فاکتور هایی از قبیل فشار اسمزی و غلظت نمک ممکن است به میزان کمتری کنترل گردند. برای اکثر ارگانیسم ها، ویژگی های محیط‌های معمولی رضایت بخش است؛ با این حال، برای اشکال دریا زی و ارگانیسم هایی که برای رشد در محلول های قندیِ بالا سازش یافته اند، این فاکتور ها را باید در نظر گرفت. ارگانیسم های نیازمند به غلظت های بالای نمک، هالوفیل (نمک دوست) نامیده می شوند؛ آنهایی که به فشار اسمزی بالا نیاز دارند اُسموفیل (فشار اسمزی دوست) نام دارند.

بیشتر باکتری ها قادرند محدوده وسیعی از فشار های اسمزی و قدرت‌های یونی خارجی را تحمل نمایند، زیرا توانایی تنظیم اسمولاریته و غلظت یونیِ درونی را دارا هستند. اسمولاریته (حالت اسمزی) با انتقال فعال یون های $K^+$ به درون سلول تنظیم می گردد؛ قدرت یونیِ داخلی نیز توسط دفع جبرانی پلی آمین آلیِ پوترِسینِ دارای بار مثبت، ثابت نگه داشته می شود. از آنجایی که پوترسین چندین بار مثبت را در هر ملکول حمل می نماید، یک افت شدید در قدرت یونی تنها اندکی در فشار اسمزی تأثیر می گذارد.

**روش های کشت**

دو مسأله باید لحاظ گردد: انتخاب محیط مناسب و جدا سازی ارگانیسم باکتریایی در کشت خالص.

**محیط کشت**

تکنیک مورد استفاده و نوع محیطی که انتخاب می‌شود به ماهیت تحقیق بستگی دارد. به طور کلی، ممکن است با سه وضعیت روبه رو شد : (۱) شخصی ممکن است به افزایش محصول سلول های یک گونه خاص که در دسترس قرار دارد، نیاز داشته باشد؛ (۲) فردی ممکن است نیازمند تعیین تعداد و انواع ارگانیسم های حاضر در یک ماده معین باشد؛ یا (۳) شخصی ممکن است بخواهد نوع خاصی از میکروارگانیسم را از یک منبع طبیعی جدا کند.

**الف) سلول های در حال رشد از یک گونه معین**

میکروارگانیسم هایی که در طبیعت رشد می نمایند، ممکن است رشد آنها به صورت کشت خالص در یک محیط مصنوعی بسیار دشوار باشد. برای مثال، برخی اشکال انگلی را نمی توان هیچگاه در خارج از بدن میزبان کشت داد. با این همه، در کل می توان یک محیط مناسب را طراحی کرد که در آن شریط طبیعی ارگانیسم در نظر گرفته شود. pH، درجه حرارت و هوا دهی را می‌توان به سهولت با محیط طبیعی همسان نمود؛ مشکل اصلی در خصوص نوتریئنت ها است. آنچه محیط زنده به ارگانیسم اعطا می کند مهم بوده و تجزیه و تحلیل آن دشوار می باشد؛ یک انگل ممکن است نیازمند عصاره بافت میزبان، و یک ارگانیسم آزاد زی ممکن است نیازمند یک ماده دفع شده توسط میکروارگانیسمی که در طبیعت با آن همنشین است، باشد. در راستای تعیین نیازمندی های ارگانیسم باید آزمایشاتی اساسی صورت گیرد، و موفقیت این آزمون ها به تأمین هر یک از منابع مناسبی که در آغاز این فصل ذکر گردید، بستگی دارد. کشت انگل های اجباری نظیر کلامیدیا در فصل ۲۷ به بحث گذاشته شده است.

**ب) بررسی میکروبیولوژیکی مواد طبیعی**

یک ماده طبیعی معین ممکن است در بر گیرنده تعداد زیادی محیط کوچک متفاوت باشد که هر کدام آشیانه ای را برای یک گونه ی متفاوت فراهم می آورد. کشت دادن یک نمونه از ماده تحت یک سری شرایط، اجازه ساخت کلنی را توسط یک گروه انتخابی از ارگانیسم ها خواهد داد، اما بسیاری از انواع دیگر نادیده انگاشته خواهند شد. به همین دلیل، برای چنین نمونه‌هایی معمولاً از محیط کشت های متفاوت و شرایط انکوباسیون مفید استفاده می‌گردد. چنانچه بیشتر اشکال موجود باید شناسایی شوند، ۸-۶ شرایط مختلف کشت، تعدادی منطقی خواهد بود.

از آنجایی که هر نوع ارگانیسم حاضر در نمونه باید شانس رشد داشته باشد، محیط های جامد استفاده گردیده و از ازدحام کلنی ها اجتناب به عمل می آید. در غیر این صورت، رقابت بین ارگانیسم ها باعث جلوگیری از تشکیل برخی از انواع کلنی ها خواهد شد.

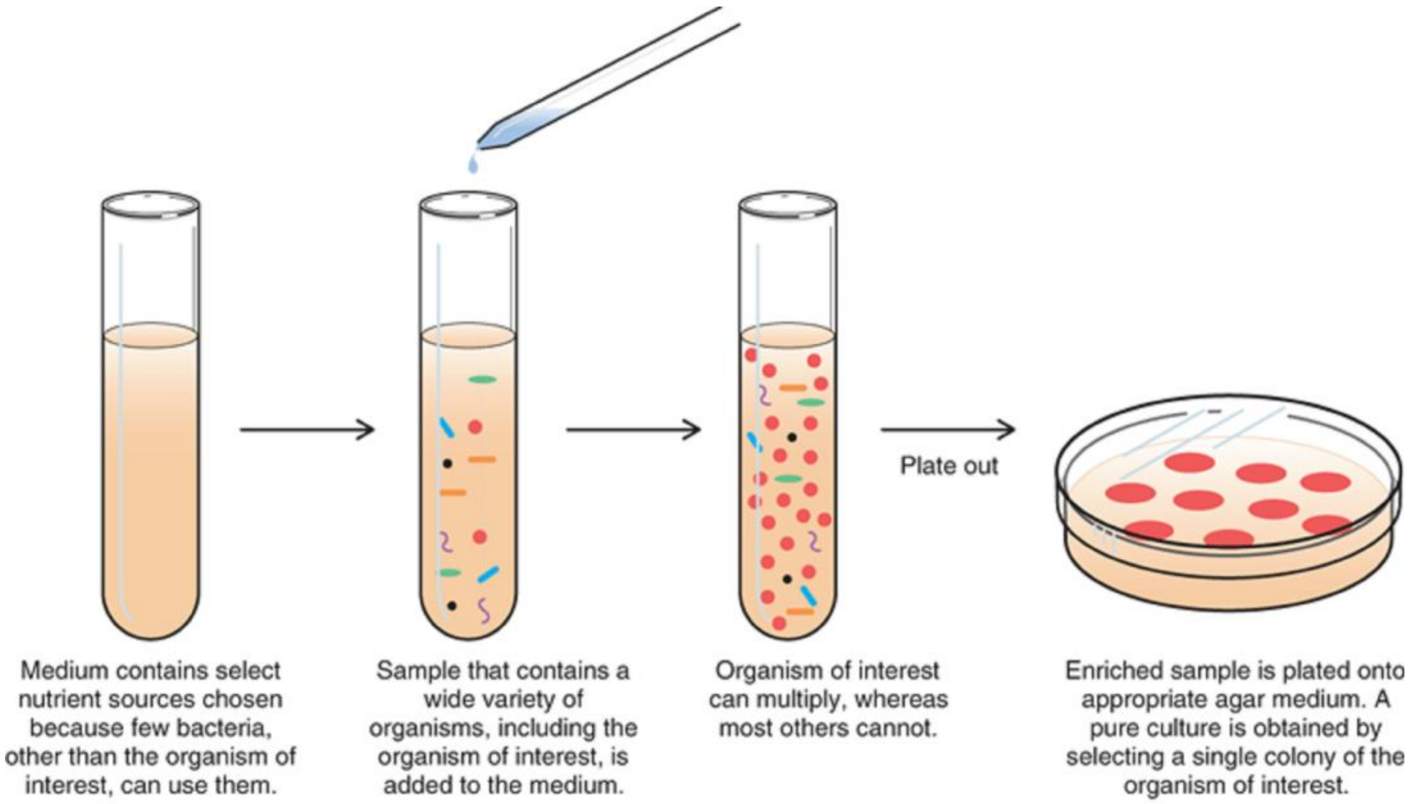
**پ) جدا سازی یک نوع خاص از ارگانیسم**

یک نمونه کوچک از خاک – چنانچه به درستی مدیریت گردد – برای هر محیط کوچکی که در آن وجود دارد، یک نوع متفاوت از ارگانیسم را ثمر خواهد داد. از خاک حاصلخیز (مرطوب، دارای هواء، و غنی از مواد معدنی و آلی) می توان صد ها یا حتی هزاران نوع میکروارگانیسم را جدا کرد. این کار با انتخابی نمودن شرایط برای هر گونه ی مورد نظر، انجام می شود. برای مثال، یک گرم خاک به یک بالون حاوی محیط مایع تلقیح می شود که

به قصد یک نوع دلخواه از میکروارگانیسم، برای مثال تثبیت کنندگان هوازی نیتروژن (ازتوباکتر) ایجاد گردیده است. در این مورد، به محیط نیتروژن افزوده نشده و به صورت هوازی انکوبه می گردد. چنانچه سلول های ازتوباکتر در خاک حضور داشته باشند، به خوبی در این محیط رشد خواهند نمود؛ اشکالی که قادر به تثبیت نیتروژن نیستند فقط تا حدی رشد خواهند کرد که نیتروژن تثبیت شده ی خاک – که به عنوان آلاینده به محیط وارد شده است – اجازه دهد. بنابراین، هنگامی که ارگانیسم ها کاملاً رشد کردند، درصد ازتوباکتر در جمعیت کلی شدیداً افزایش خواهد داشت؛ از این‌رو، این شیوه «کشت غنی» (enrichment culture) نامیده می شود. انتقال یک نمونه از این کشت به محیط تازه به تقویت یا غنی سازی بیشتر ازتوباکتر منتج می گردد؛ پس از چند انتقال متوالی، می توان کشت را روی یک محیط جامد برد و کلنی های ازتوباکتر را جدا نمود.

حتی هنگامی که نوع خاصی از ارگانیسم در خاک به تعداد اندکی در یک جمعیت میلیونی وجود دارد، از محیط کشت مایع استفاده می گردد تا اجازه رقابت و در نتیجه انتخاب بهینه داده شود. می توان از محیط «غنی طبیعی» (natural enrichment) بهره برد. برای مثال، در جستجوی اکسید کنندگان نفت، خاک آلوده به نفت انتخاب می شود، زیرا این خاک از قبل یک محیط غنی برای چنین میکروارگانیسم هایی است.

بنابراین، کشت غنی فرآیندی است که به موجب آن محیط کشت به نحوی آماده می شود که همسان با محیط طبیعی (زیستگاه) میکروارگانیسم مورد نظر بوده و بدین طریق برای آن انتخابی باشد (شکل ۵-۵). یک اصل مهم درگیر در چنین انتخابی عبارت است از : ارگانیسم انتخابی باید صرفاً حداقل نیازمندی های غذایی اش برآورده شود. برای مثال، ازتوباکتر بهترین رشد را یک محیط حاوی نیتروژن آلی دارد، اما نیاز حداقل اش حضور $N_2$ است؛ بنابراین، این ارگانیسم در یک محیط دارای $N_2$ به عنوان تنها منبع نیتروژن، انتخابی می گردد. اگر به محیط نیتروژن آلی اضافه شود، شرایط برای ازتوباکتر چندان انتخابی نیست، بلکه به جای آن، برای ارگانیسمی که نیتروژن آلی نیازمندی حداقل آن است انتخابی خواهد شد.




*شکل ۵-۵. کشت غنی. شرایط محیط و انکوباسیون برای رشد گونه های مطلوب در مقابل سایر باکتری ها در نمونه، مساعد می شود.*

به هنگام جستجوی نوع خاصی از ارگانیسم که بخشی از یک جمعیت مخلوط است، محیط های انتخابی یا افتراقی استفاده می شوند. محیط های انتخابی (selective media) رشد ارگانیسم ها به غیر از ارگانیسم مطلوب را باز می دارند. برای مثال، تایِر – مارتین آگار برای جدا سازی نیسریا گونوره، عامل سوزاک، از نمونه های بالینی استفاده می شود. محیط های افتراقی (differential media) دارای ماده یا موادی اند که

برخی باکتری ها آنها را در شیوه ای قابل تشخیص تغییر می دهند. برای مثال، کلنی های اشریشیاکولی بر روی آگار حاوی رنگ های ائوزین و متلین بلو (EMB آگـار) خاصیت درخشش رنگیـن کمـانی دارند. همچنین، EMB آگارِ واجد غلظت بالایی از یک قند سبب می شود تا ارگانیسم های تخمیرکننده آن قند کلنی های متمایل به قرمز را پدید آورند. محیط های افتراقی برای اهدافی همچون تشخیص حضور باکتری های روده‌ای در آب یا شیر و حضور برخی پاتوژن ها در نمونه های بالینی مورد استفاده اند. جدول ۲-۵ خصوصیات محیط های نمونه ی مورد استفاده برای کشت باکتری ها را ارائه می دهد.

جدول ۲-۵ خصوصیات محیط های نمونه ی مورد استفاده برای کشت باکتری ها

| محیط | خصوصیات |
|---|---|
| بلاد آگار | محیط پیچیده ای که به طور روتین در آزمایشگاه های بالینی استفاده می شود. افتراقی، زیرا کلنی های ارگانیسم های همولیتیک توسط هاله ای شفاف از گلبول های قرمز احاطه می گردند. انتخابی نیست. |
| شکلات آگار | محیط پیچیده مورد استفاده برای کشت باکتری های مشکل پسند، به ویژه آنهایی که در نمونه های بالینی یافت می شوند. انتخابی یا افتراقی نیست. |
| گلوکز سالتز | محیطی به لحاظ شیمیایی تعریف شده. مورد استفاده در آزمایشات آزمایشگاهی برای مطالعه نیازمندی های تغذیه ای باکتری ها. انتخابی یا افتراقی نیست. |
| مک کانکی آگار | محیط پیچیده مورد استفاده برای جدا سازی باسیل های گرم منفی که معمولاً در روده وجود دارند. انتخابی، زیرا نمک های صفرا و رنگ ها ارگانیسم های گرم مثبت و کوکوس های گرم منفی را مهار می سازند. افتراقی، زیرا شناساگر pH به هنگام تخمیر قند، لاکتوز، در محیط، به صورتی – قرمز تبدیل می گردد. |
| نوتریئنت آکار | محیط پیچیده مورد استفاده برای کار روتین آزمایشگاهی. از رشد انواعی از باکتری های غیر مشکل پسند حمایت می نماید. انتخابی یا افتراقی نیست. |
| تایر مارتین | محیط پیچیده مورد استفاده برای جدا سازی گونه های نیسریا، که مشکل پسند اند. انتخابی، زیرا در بردارنده آنتی بیوتیک هایی است که اکثر ارگانیسم ها به استثنای گونه های نیسریا را مهار می سازند. افتراقی نیست. |

**جدا سازی میکروارگانیسم ها در کشت خالص**

به منظور مطالعه یک ارگانیسم معین، لازم است آن ارگانیسم در کشت خالص (pure culture) عاری از تمام دیگر انواع ارگانیسم ها بررسی شود. برای انجام این عمل، یک سلول منفرد باید از تمام سلول های دیگر جدا و به نحوی کشت داده شود که سلول های مشترک حاصل از آن هم به صورت مجزا باقی بمانند. برای این کار، چند روش وجود دارد.

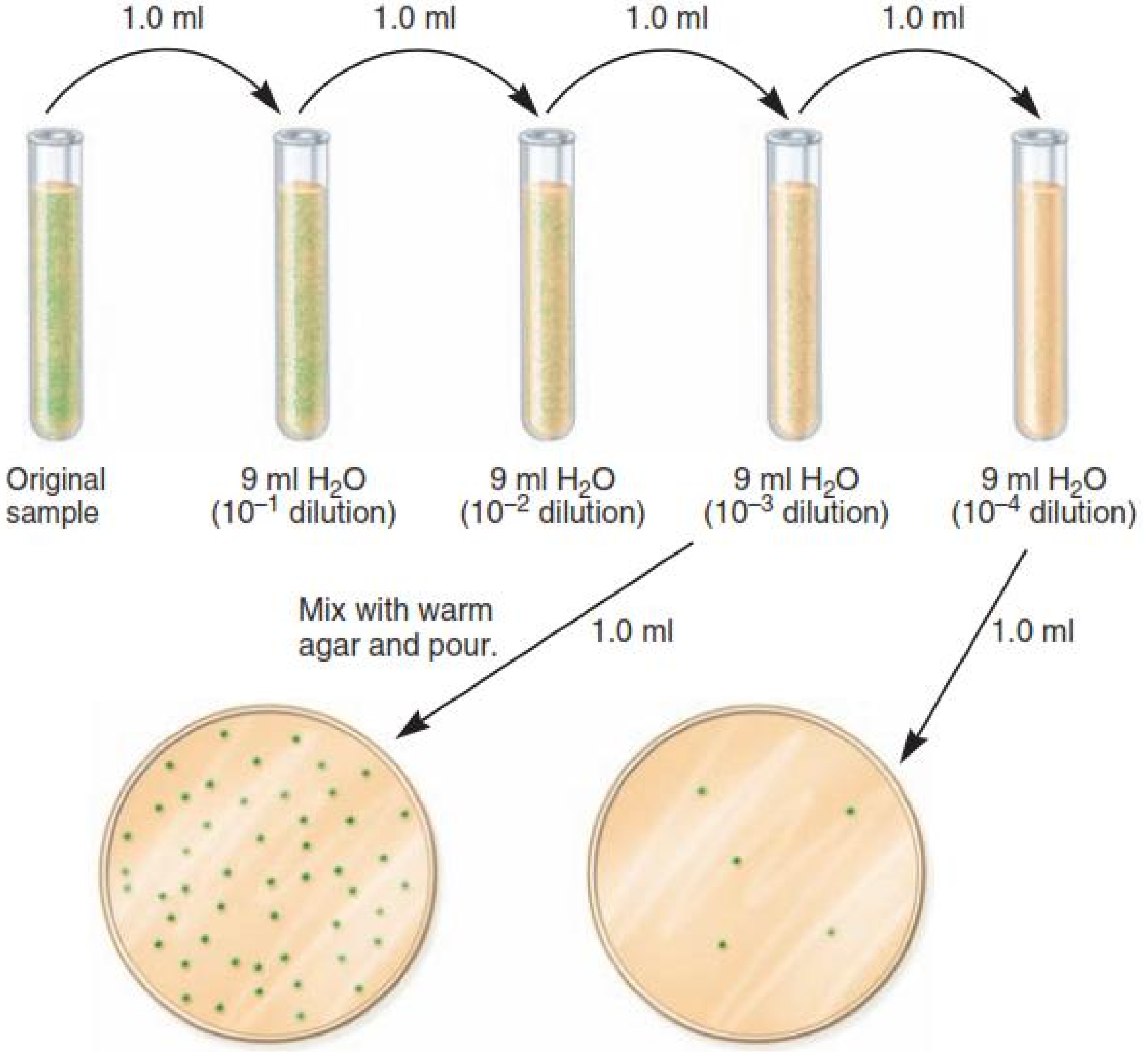
**الف) کشت در محیط جامد**

برخلاف سلول های موجود در محیط مایع، سلول های موجود درون محیط ژله ای یا روی آن غیر متحرک هستند. بنابراین، اگر تعداد کم و کافی سلول ها روی محیط ژله ای یا درون آن قرار داده شوند، هر سلول به شکل یک کلنی مجزا (تکی) رشد خواهد نمود. یک عامل ژله کننده ی ایده آل برای اکثر محیط های میکروب شناسی آگار می باشد که یک پلی ساکارید استخراج شده از برخی جلبک های قرمز است. یک سوسپانسیون ۲-۱/۵ درصد آگار در آب، در دمای ۱۰۰°C حل می شود و به شکل یک محلول شفاف در می آید، که در دمای ۴۵°C حالت ژله ای به خود می گیرد. بنابراین، یک محلول آگار استریل را می توان تا دمای ۵۰°C سرد نمود و باکتری ها یا سایر سلول های میکروبی را به آن افزود و آنگاه محلول را به سرعت در پایین تر از دمـای ۴۵°C سرد کرد و بـه حـالت ژله ای دست یافت (هرچند، اغلب سلول های میکروبی در دمای ۵۰°C کشته خواهند شد، اما این دوره زمانی به اندازه ای کوتاه است که اجازه انجام این فرآیند را بدهد؛ شکل ۳-۴ را ببینید). پس از آن که آگار به صورت ژل در آمد، دوباره به حالت مایع تبدیل نخواهد شد، مگر آن که تا بالاتر از دمای ۸۰°C حرارت داده شود. بنابراین، متعاقباً می توان از هر دمایی که برای انکوباسیون کشت میکروبی مناسب است، استفاده نمود. در فرآیندی موسوم به کشت پور یا پور – پلیت (pour-plate technique؛ ریختن = pour)، سوسپانسیونی از سلول ها با آگارِ ذوب گشته در دمای ۵۰°C مخلوط می گردد و سپس به درون یک دیش پتری ریخته می شود. پس از جامد شدن آگار، سلول ها در آن بی حرکت شده و به شکل کلنی رشد می نمایند. چناچه سوسپانسیون سلولی به اندازه کافی رقیق باشد، کلنی ها به خوبی مجزا خواهند شد، و بنابراین به احتمال زیاد هر کدام از یک سلول واحد منشأ می گیرند (شکل ۶-۵). اگرچه، برای اطمینان حاصل کردن از این موضوع،

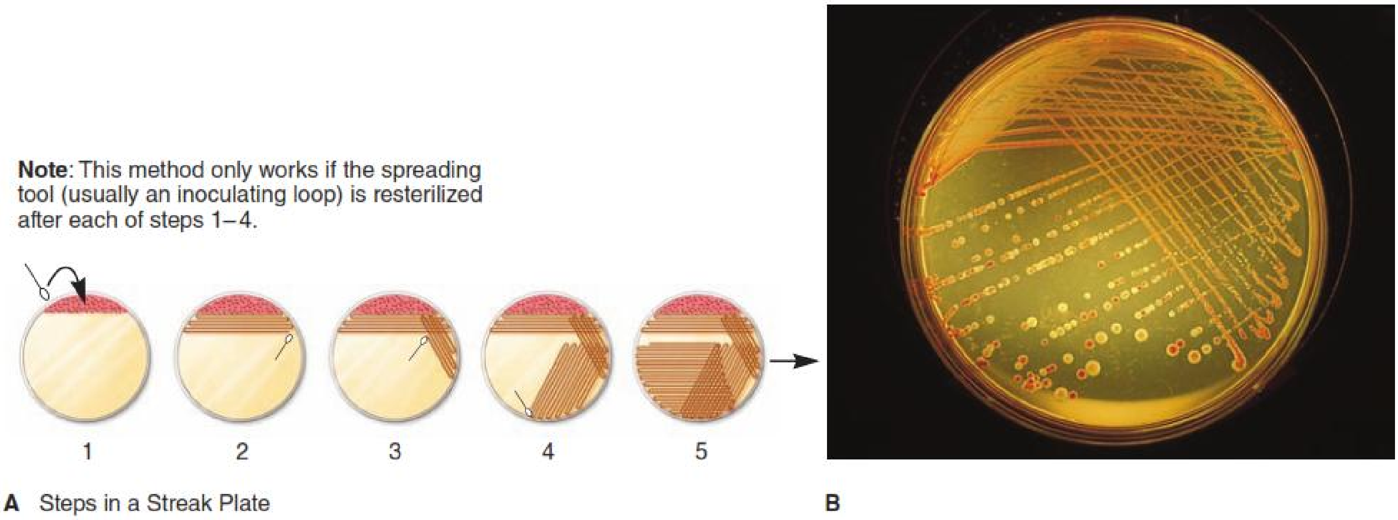
لازم است تا یک کلنی از نوع مورد نظر برداشته شده، در آب سوسپانسیون گردد، و کشت مجدد آن انجام گیرد. تکرار این فرآیند در چند مرحله، به دست آوردن کشت خالص را تضمین می نماید.

به طور جایگزین، سوسپانسیون اولیه را می توان به کمک یک حلقه سیمی (لوپ) بر روی پلیت آگار، به صورت خطی کشت داد (streak-plate technique). همچنان که کشیدن خطوط روی پلیت ادامه می یابد، سلول های کمتر و کمتری بر روی لوپ باقی می مانند، و در نهایت، لوپ ممکن است سلول های منفرد را بر روی آگار به جای بگذارد (۷-۵). پلیت انکوبه می گردد، و سپس هر کلنی ای که به خوبی مجزا (تکی) شده باشد، برداشته می شود و سوسپانسیون مجدد آن صورت می پذیرد، و بار دیگر بر روی آگار کشت خطی داده می شود. اگر یک سوسپانسیون (و نه فقط کمی از رشد گرفته شده از یک کلنی یا اسلنت) بر روی پلیت آگار به صورت خطی کشت گردد، این شیوه به اندازه روش پور - پلیت و سریع تر از آن، قابل اطمینان خواهد بود.

در تکنیک کشت گسترده یا پهن (spread plate technique)، حجم اندکی از سوپانسیون میکروبیِ رقیق شده که از حدود ۳۰۰-۳۰ سلول برخوردار است، به مرکز یک پلیت آگار انتقال می یابد و به کمک یک میله شیشه ای خمیده ی استریل به طور صاف در روی سطح آگار گسترانیده می شود. سلول های پراکنده شده به کلنی های تکی توسعه پیدا می کنند. به دلیل آنکه تعداد کلنی ها باید معادل تعداد ارگانیسم های زنده در نمونه باشد، از کشت پهن می توان برای شمارش جمعیت میکروبی استفاده نمود.




*شکل ۶-۵. تکنیک پور - پلیت. نمونه اولیه چندین مرتبه رقیق می شود تا جمعیت میکروبی به اندازه کافی کم تراکم گردد. آنگاه، نمونه هایی که بالا ترین رقت را دارند با آگار گرم مخلوط و به درون دیش های پتری ریخته می شوند. سلول های تکی به شکل کلنی رشد نموده و برای ایجاد کشت های خالص مورد استفاده قرار می گیرند. کلنی های سطحی دایره ای شکل‌اند؛ کلنی های زیر سطحی عدسی شکل می باشند.*




*شکل ۷-۵. تکنیک کشت خطی. A : الگوی معمول خط کشی. B : مثالی از یک کشت خطی.*

**ب) رقت**

یک روش کمتر قابل اعتماد، رقتِ از میان رونده است. سوسپانسیون به طور متوالی رقیق می شود، و نمونه های هر رقت کشت می گردند. چنانچه تنها نمونه های اندکی از یک رقت بخصوص رشد را نشان دهند، فرض می شود که بعضی از کلنی ها از سلول های منفرد شروع شده اند. این شیوه مورد استفاده قرار نمی گیرد، مگر آنکه کشت دادن بر روی پلیت به هر دلیلی امکان پذیر نباشد: یک خصوصیت نامطلوب این روش آن است که تنها می تواند برای جدا سازی نوع غالب ارگانیسم در یک جمعیت مخلوط به کار رود.

**خلاصه فصل**

- ارگانیسم ها به منظور رشد، به تمامی عناصر حاضر در ماده آلیِ خود و دسته کاملی از یون های لازم برای انرژی نیاز دارند. نوترینت ها بر حسب عناصری که تأمین می کنند، تقسیم بندی شده، عبارتند از : منبع کربن، منبع نیتروژن، منبع گوگرد، و منابع معدنی.
- فاکتور های رشد، ترکیباتی آلی اند که سلول جهت رشد باید آنها را داشته باشد، اما قادر به سنتز آنها نیست.
- برای برقراری نیروی محرکه پروتون و اجازه سنتز ماکروملکولی، باید منبعی از انرژی حاضر باشد. سه مکانیسم اصلی برای تولید انرژی متابولیکی، تخمیر، تنفس، و فتوسنتز هستند.
- فاکتور های محیطی، نظیر pH، دما، و هوا دهی جهت رشد حائز اهمیت اند. اکثر پاتوژن های انسانی نوتروفیل (بهترین رشد در pH=۶/۰-۸/۰) و مزوفیل (بهتری رشد در دمای ۳۰-۳۷°C) می باشند.
- ارگانیسم ها در توانایی استفاده از اکسیژن به عنوان پذیرنده هیدروژن و در توانایی غیر فعال ساختن محصولات فرعیِ سمی از متابولیسم هوازی، کاملاً فرق دارند. آنها ممکن است در قالب هوازی های اجباری، بی هوازی های اختیاری، بی هوازی های اجباری، میکروآئروفیل ها، و بی هوازی های آئروتولرانت گروه بندی شوند.
- محیط های میکروبیولوژیکی می توانند فرموله شوند تا اجازه رشد نوع به خصوصی از میکروارگانیسمِ حاضر در تعداد اندک را بدهند (کشت غنی)، انواع خاصی از میکروارگانیسم ها را بشناسند (محیط افتراقی)، یا یک ارگانیسم خاص را از یک جمعیت مخلوط جدا سازند (محیط انتخابی).

**پرسش های مروری**

۱. اکثر میکروارگانیسم های بیماری زا برای انسان در کدام دمای انکوباسیون بهترین رشد را در آزمایشگاه دارند؟

الف) ۱۵-۲۰°C

ب) ۲۰-۳۰°C

پ) ۳۰-۳۷°C

ت) ۳۸-۵۰°C

ث) ۵۰-۵۵°C

۲. فرآیندی که در آن میکروارگانیسم ها ATP را در جریان تخمیر گلوکز شکل می دهند به واسطه کدام مورد زیر مشخص می گردد؟

الف) زوج شدن تولید ATP با انتقال الکترون ها

ب) دنیتریفیکاسیون

پ) احیای اکسیژن

ت) فسفریلاسیون سوبسترا

ث) تنفس بی هوازی

۳. کدام یک از تکنیک ها و محیط های کشت زیر می تواند بیشترین تعداد گونه های میکروبی را در یک نمونه خاک مورد شمارش قرار دهد؟

الف) کشت غنی

ب) یک پلیت از محیط انتخابی

پ) یک پلیت از محیط افتراقی

ت) یک لوله نوتریئنت براث

ث) یک تعداد محیط و شرایط انکوباسیون متفاوت

۴. پلیمریزاسیون قطعات ساختمانی (مانند اسید های آمینه) به ماکروملکول ها (مانند پروتئین ها) عمدتاً با کدام مورد زیر به دست می آید؟

الف) دهیدراسیون

ب) احیا

پ) اکسیداسیون

ت) جذب

ث) هیدرلیز

۵. یک سویه اشریشیاکولی متحمل یک جهش شده است، به نحوی که نمی‌تواند در یک محیط تعریف شده حاوی گلوکز، نمک های معدنی، و کلرید آمونیوم رشد نماید. هرچند، اگر به این محیط متیونین افزوده شود، این سویه قادر به رشد خواهد بود. متیونین تحت چه عنوانی اشاره می گردد؟

الف) یک نمک معدنی

ب) یک منبع گوگرد

پ) یک فاکتور رشد

ت) یک منبع انرژی

ث) یک منبع نیتروژن

۶. کدام یک از موارد زیر یک مکانیسم تولید انرژی متابولیکی توسط میکروارگانیسم شمرده نمی شود؟

الف) تخمیر

ب) سنتز پروتئین

پ) تنفس

ت) فتوسنتز

ث) پ و ت

۷. کدام یک از اصطلاحات زیر بهترین توصیف برای میکروارگانیسمی است که در دمای ۲۰°C رشد می کند؟

الف) نوتروفیل

ب) سایکروتروف

پ) مزوفیل

ت) اسموفیل

ث) ترموفیل

۸. توانایی جذب $N_۲$ به طور احیا از $NH_۳$ چه نام دارد؟

الف) آمونیفیکاسیون

ب) آناموکس

پ) احیای جذبی نیترات

ت) دآمیناسیون

ث) تثبیت نیتروژن

۹. کدام یک از موارد زیر توسط یک سلول یوکاریوتی جذب نمی گردد؟

الف) گلوکز

ب) لاکتوز

پ) سولفات ($SO_۴^{۲-}$)

ت) نیتروژن ($N_۲$)

ث) فسفات ($PO_۴^{۲-}$)

۱۰. باکتری هایی که پاتوژن های درون سلولیِ اجباریِ انسان ها هستند ( مانند کلامیدیا تراکوماتیس) کدام مورد محسوب می شوند؟

الف) اتوتروف

ب) فتوسنتتیک

پ) شیمیو لیتوتروف

ت) هایپر ترموفیل

ث) هتروتروف

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- پ | ۲- ت | ۳- ث |
| ۴- الف | ۵- پ | ۶- ب |
| ۷- ب | ۸- ث | ۹- ت |
| ۱۰- ث | | |

# فصل ۶ متابولیسم میکروبی

## نقش متابولیسم در بیوسنتز و رشد

رشد میکروبی نیازمند پلیمریزاسیون قطعات ساختمانی بیوشیمیایی به پروتئین ها، اسید های نوکلئیک، پلی‌ساکارید ها و لیپید ها است. قطعات ساختمانی باید به صورت آماده در محیط رشد وجود داشته باشند و یا آنکه توسط سلول های در حال رشد سنتز گردند. نیاز به بیوسنتز اضافی بر اساس نیاز کوآنزیم هایی که در کاتالیز آنزیمی مشارکت دارند، صورت می پذیرد. واکنش های پلیمریزاسیون بیوسنتزی نیازمند انتقال پیوند های آنیدرید از ATP هستند. رشد به منبعی از انرژی متابولیکی جهت سنتز پیوند های آنیدرید و حفظ شیب یون ها و متابولیت ها در عرض غشا نیاز دارد.

متابولیسم دو جزء دارد، کاتابولیسم و آنابولیسم (شکل ۱-۶). کاتابولیسم فرآیند هایی را در بر می گیرد که انرژی آزاد شده از شکستن ترکیبات (مانند گلوکز) را به دام می اندازند و آن انرژی را برای سنتز ATP استفاده می کنند. در مقابل، آنابولیسم، یا بیوسنتز، فرآیند هایی را شامل می شود که انرژی ذخیره شده در ATP را برای سنتز و سر هم کردن زیر واحد ها یا قطعات ساختمانی ماکرومولکول هایی که سلول را می سازند، به مصرف می رسانند. توالی قطعات ساختمانی درون یک ماکرومولکول در یکی از دو روش تعیین می گردد. در اسید هـای نـوکلئیک و پروتئین هـا معطوف به الگو (template-directed) است : DNA به عنوان الگویی جهت سنتز خود و سنتز انواع مختلف RNA به خدمت گرفته می شود؛ RNA پیک به عنوان الگویی برای سنتز پروتئین ها به کار می رود. از سوی دیگر، در هیدرات های کربن و لیپید ها، آرایش قطعات ساختمانی کاملاً به واسطه اختصاصیت های آنزیمی تعیین می گردد. پس از آنکه ماکرومولکول ها سنتز شدند، آنها جهت تشکیل ساختار های ابَر ملکولی سلول، مانند ریبوزوم ها، غشا ها، دیواره سلولی، تاژک ها و پیلوس ها سر هم می شوند.

سرعت سنتز ماکرومولکولی و فعالیت مسیر های متابولیکی باید به نحوی تنظیم شود که بیوسنتز در توازن باشد، و کنترل باید به گونه ای اعمال گردد که منابع سلولی هزینه محصولاتی نشوند که در رشد یا بقا دست ندارند.

این فصل مرور متابولیسم میکروبی و تنظیم آن را در بر می گیرد. میکروارگانیسم ها واگرایی (انشعاب) تکاملی زیادی را نشان می دهند، و ردیف پهناوری از مسیر های متابولیکی در این گروه شناسایی شده است. برای مثال، هر یک از بیش از نیم دوجین مسیر متالولیکی مختلف ممکن است برای جذب یک ترکیب نسبتاً ساده، مانند بنزوآت، مورد استفاده قرار گیرد، و یک مسیر واحد برای جذب بنزوآت ممکن است توسط هر یک از بیش از نیم دوجین مکانیسم کنترل تنظیم شود. هدف ما بازگو کردن اصولی خواهد بود که زیر بنای مسیر های متابولیکی و تنظیم آنها قرار دارند. اصل اولیه ای که تعیین کننده ی مسیر های متابولیکی است، آن است که این مسیر ها به وسیله تعداد نسبتاً کمی از واکنش های بیوشیمیایی، در یک نظم خاص، به انجام می رسند. بسیاری از مسیر های بیوسنتزی می توانند با بررسی ساختار های شیمیایی ماده آغازی، محصول نهایی، و شاید، یک یا دو حدواسط متابولیکی استنباط گردند. اصل اولیه ای که مبنای تنظیم متابولیکی قرار می گیرد، آن است که آنزیم ها تنها هنگامی به فراخوانی برای ایفای نقش تمایل نشان می دهند که فعالیت کاتالیکی شان درخواست شود. فعالیت یک آنزیم ممکن است با تغییر در مقدار آنزیم یا مقدار سوبسترا تغییر یابد. در برخی موارد، فعالیت آنزیم ها ممکن است با اتصال اثر گذار های اختصاصی – متابولیت هایی که فعالیت آنزیم را سامان می بخشند – تغییر کند.

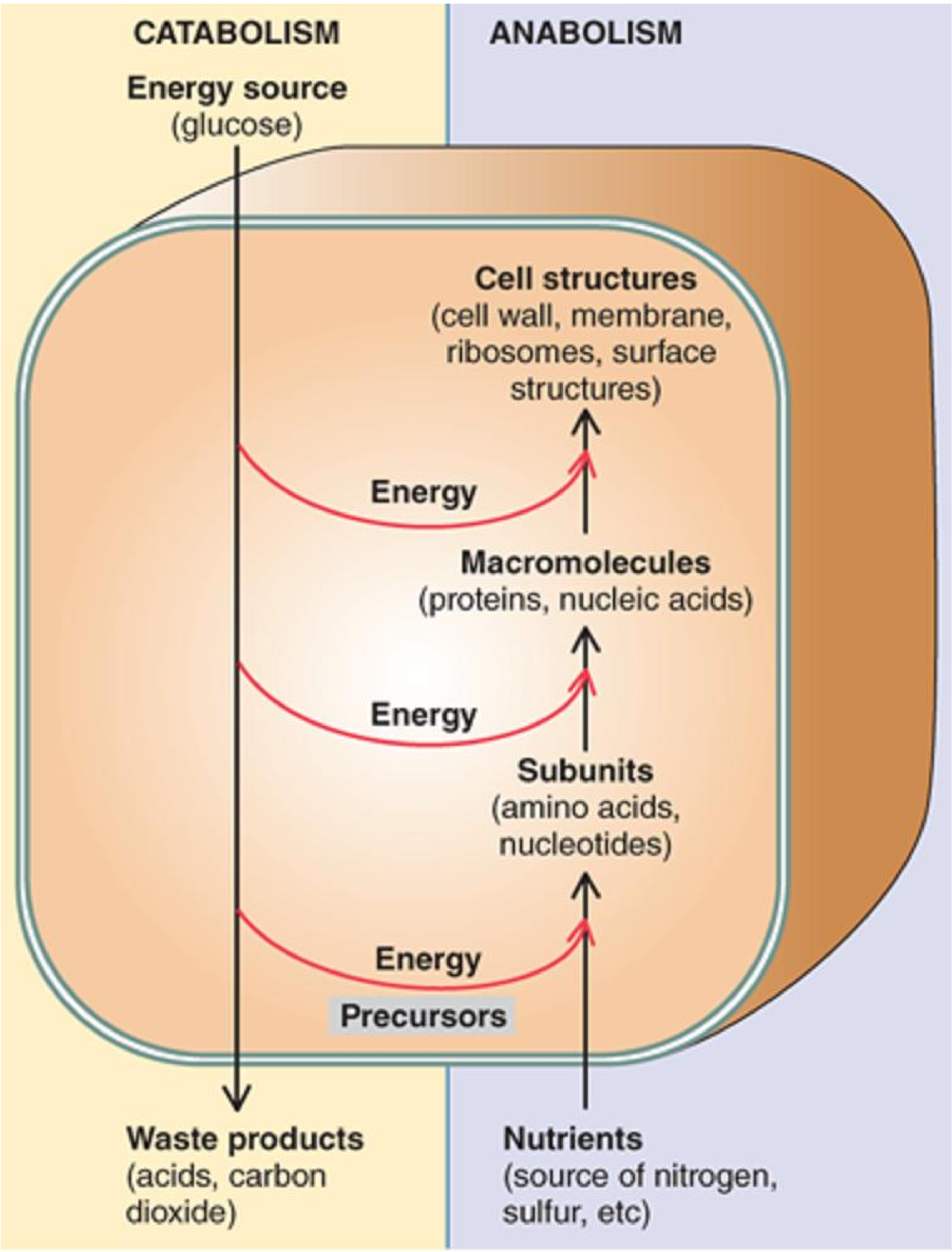
## متابولیت های کانونی و تبدیلات متقابل آنها

### گلوکز ۶ ـ فسفات و تبدیلات متقابل هیدرات کربن

منشأ بیوسنتزیِ قطعات ساختمانی و کوآنزیم ها می تواند تا تعداد نسبتاً اندکی پیش ساز، که متابولیت های کانونی (focal metabolites) نام دارند، ردیابی شود. در شکل های ۲-۶، ۳-۶، ۴-۶، و ۵-۶ چگونگی به وجود آمدن اکثر محصولات نهایی بیوسنتزی، به ترتیب، از متابولیت های کانونی گلوکز ۶-فسفات (G6PD)، فسفو انول پیرووات، اگزالواستات و آلفاکتوگلوتارات به تصویر کشیده شده است.

شکل ۲-۶ چگونگی تبدیل G6PD را به طیفی از محصولات نهایی بیوسنتزی از راه استر های کربوهیدرات فسفات واجد طول های مختلف زنجیره به تصویر کشیده است. هیدرات های کربن از فرمول تجربی $(CH_2O)_n$ برخوردار اند، و هدف اولیه ی متابولیسم هیدرات کربن تغییر n ـ طول زنجیره ـ است. مکانیسم هایی که به واسطه آنها طول های زنجیره کربوهیدرات فسفات دچار تبدیل متقابل می شوند، در شکل ۶-۶ خلاصه گردیده اند. در یک مورد، واکنش های اکسیداتیو جهت برداشت یک کربن منفرد از G6PD مورد استفاده قرار گرفته، مشتق پنتوزی ریبولوز ۵ ـ فسفات را تولید می کند. واکنش های ایزومراز و اپیمراز سبب تبدیل متقابل اکثر اشکال بیوشیمیاییِ معمول پنتوز ها، شامل ریبولوز ۵ ـ فسفات، ریبوز ۵ ـ فسفات و گزیلولوز ۵ ـ فسفات می گردند. ترانس کتولاز ها یک قطعه ی دو کربنه را از یک ملکول دهنده به یک ملکول گیرنده منتقل می سازند. این واکنش ها اجازه شکل گیری یا ساخته شدن پنتوز ها را از هیدرات های کربنِ

واجد طول های متفاوت زنجیره می دهند. همان گونه که در شکل ۶-۶ نشان داده شده است، دو پنتوز ۵ ـ فسفات (n=5) قابلیت تبدیل متقابل با تریوز ۳- فسفات (n=3) و هپتوز ۷ ـ فسفات (n=7) را دارند؛ پنتوز ۵ ـ فسفات (n=5) و تتروز ۴ ـ فسفات (n=4) نیز دارای قابلیت تبدیل متقابل با تریوز ۳ ـ فسفات (n=3) و هگزوز ۶ ـ فسفات (n=6) هستند.




*شکل ۱-۶. ارتباط بین کاتابولیسم و آنابولیسم. کاتابولیسم شامل فرآیند هایی است که انرژی آزاد شده در جریان از هم باز شدن ترکیبات را به دام انداخته، آن را برای سنتز آدنوزین تری فسفات (ATP) به کار می گیرند؛ کاتابولیسم همچنین متابولیت های پیش ساز مورد استفاده در بیوسنتز را تأمین می کند. آنابولیسم، یا بیوسنتز، مشتمل بر فرآیند هایی است که ATP و متابولیت های پیش ساز را برای سنتز و سر هم کردن زیر واحد های ماکروملکول های سازنده ی سلول مصرف می نمایند.*

زنجیره هگزوزِ شش کربنه ی فروکتوز۶ ـ فسفات می‌تواند با عمل پی در پی یک کیناز و یک آلدولاز روی فروکتوز ۶ ـ فسفات به دو مشتق تریوز سه کربنه تبدیل شود. متناوباً، عمل آلدولاز ها، همراه با فسفاتاز ها، می‌تواند جهت طویل نمودن ملکول های هیدرات کربن به کار گرفته شود : تریوز فسفات ها فروکتوز ۶ ـ فسفات را به وجود می آورند؛ تریوز فسفات و تتروز ۴ ـ فسفات، هپتوز ۷ ـ فسفات را ایجاد می کنند. فرم نهایی تبدیل متقابل طول زنجیره هیدرات کربن واکنش ترانس آلدولاز است که منجر به تبدیل متقابل هپتوز ۷ ـ فسفات و تریوز ۳ ـ فسفات با تتروز ۴ ـ فسفات و هگزوز ۶ ـ فسفات می گردد.

هماهنگی واکنش های بازآرایی هیدارت کربن مختلف برای دستیابی به یک هدف متابولیکی کلی، با خط هگزوز مونو فسفات شرح داده شده است (شکل ۷-۶). این چرخه ی متابولیکی توسط سیانوباکتریوم ها برای احیای $NAD^+$ (نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید) به NADH ـ که به عنوان احیا کننده برای تنفس در تاریکی به خدمت گرفته می شود ـ مورد استفاده قرار می گیرد. بسیاری از ارگانیسم ها خط هگزوز مونو فسفات را جهت احیای $NADP^+$ به NADPH ـ که برای واکنش های احیای بیوسنتزی مورد استفاده است ـ به کار می برند. مراحل آغازین در خط هگزوز مونو فسفات واکنش های اکسیداتیوی هستند که شش هگزوز ۶ ـ فسفات را (که در شکل ۷-۶ به اختصار به صورت $C_6$ نشان داده شده است) به شش پنتوز ۵ ـ فسفات (به اختصار $C_5$) کوتاه می نمایند. واکنش های بازآرایی هیدارت کربن، شش ملکول $C_5$ را به پنج ملکول $C_6$ تبدیل می کنند، به نحوی که امکان ادامه چرخه اکسیداتیو وجود خواهد داست.

واضح است که تمامی واکنش ها برای تبدیل متقابل طول های زنجیره هیدرات کربن، جهت ایفای نقش خود، در یک زمان فرا خوانده نمی شوند. پر انرژی را به ADP اعطا نماید، و ATP و پیرووات را به بار آورد. بنابراین، دو پیوند پر انرژی در ATP می تواند به دنبال تبدیل متابولیکی تریوز فسفات به پیرووات به دست آید. این یک فرآیند اکسیداتیو است، و در غیاب پذیرنده خارجی الکترون، NADH تولید شده به واسطه اکسیداسیون گلیسر آلدهید ۳ ـ فسفات باید به واسطه پیرووات یا متابولیت های مشتق شده از پیرووات به $NAD^+$ اکسید شود. محصولات ایجاد شده در نتیجه ی این فرآیند، متفاوت هستند و — همچنان که بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد — می‌توانند در شناسایی باکتری های مهم به لحاظ بالینی، مورد استفاده قرار گیرند.

تشکیل فسفو انول پیرووات از پیرووات به میزان کلانی انرژی متابولیکی نیاز داشته، و دو پیوند آنیدرید ATP به طور تغییر ناپذیر در این فرآیند هزینه می شود. برخی ارگانیسم ها ـ برای مثال، اشریشیاکولی ـ مستقیماً پیرووات را با ATP فسفریله کرده، آدنوزین مونو فسفات (AMP) و فسفات معدنی ($P_i$)

انتخاب مجموعه های اختصاصی آنزیم ها، اساساً تعیین مسیر متابولیکی ای که رخ خواهد داد، بر اساس منبع کربن و نیاز های بیوسنتزی سلول دیکته می گردد.

در مجموع، G6PD می تواند به عنوان یک متابولیت کانونی به حساب آید، زیرا هم به عنوان پیش ساز مستقیم برای قطعات ساختمانیِ متابولیکی به خدمت گرفته می‌شود و هم به عنوان منبع هیدرات های کربنِ دارای طول متفاوت، که برای مقاصد بیوسنتزی مورد استفاده اند، به کار می رود. G6PD خود ممکن است از سایر هیدرات های کربنِ فسفریله تولید گردد، که این عمل با انتخاب مسیر هایی از مجموعه واکنش های درگیر در تبدیل متقابل طول زنجیره انجام می پذیرد. انتخاب واکنش ها بر اساس استعداد ژنتیکی سلول، منبع کربن اولیه، و نیاز های بیوسنتزی ارگانیسم تعیین می شود. جهت اطمینان از درستی واکنش هایی که به منظور برآورده ساختن احتیاجات ارگانیسم انتخاب گردیده اند، تنظیم متابولیکی ضروری است.

### تشکیل و مصرف فسفو انول پیرووات

تریوز فسفات ها ـ که به واسطه تبدیل متقابل کربوهیدارت فسفو استر ها ایجاد شده اند ـ توسط ردیفی از واکنش های نشان داده شده در شکل ۸-۶ بـه فسفو انـول پیرووات تبدیل مـی گردنـد. اکسیداسیون گلیسر آلدهید ۳ - فسفات به وسیله $NAD^+$ با تشکیل پیوند آنیدرید اسیدی روی یک کربن از ۱ و ۳ - دی فسفو گلیسرات همراه است. این فسفات آنیدرید در طی فسفریلاسیون سوبسترا به آدنوزین دی فسفات (ADP) انتقال پیدا کرده، یک پیوند پرانرژی را در ATP ثمر می دهد. پیوند فسفات پر انرژی دیگری در پی دهیدراسیون ۲ ـ فسفو گلیسرات به فسفو انول پیرووات شکل می گیرد؛ از راه فسفریلاسیون سوبسترای دیگری، فسفو انول پیرووات می تواند پیوند را بر جای می گذارند. سایـر ارگانیسم ها از دو مرحله ی متابولیکی استفاده می کنند : یک پیوند پیرو فسفات صرف کربوکسیلاسیون پیرووات به اگزالواستات می شود، و پیوند دوم (که غالباً به جای ATP در گوآنوزین تری فسفات [GTP] حمل می گردد) برای تولید فسفو انول پیرووات از اگزالواستات به کار می رود.

### تشکیل و مصرف اگزالواستات

همچنان که پیش از این شرح داده شد، بسیاری از ارگانیسم ها اگزالواستات را از طریق کربوکسیلاسیون وابسته بـه ATP، از پیرووات ایجـاد می کنند. سایر ارگانیسم ها، نظیر اشریشیاکولی، که فسفو انول پیرووات را مستقیماً از پیرووات می‌سازند، اگزالواستات را از طریق کربوکسیلاسیون فسفو انول پیرووات سنتز می نمایند.

سوکسینیل کوآنزیم A یک پیش ساز بیوسنتزی ضروری برای سنتز

پورفیرین ها و دیگر ترکیبات حیاتی است. برخی ارگانیسم ها با احیای اگزالواستات از راه مالات و فومارات، سوکسینیل کوآنزیم A را به وجود می‌آورند. این واکنش ها عکس جریان متابولیکیِ مشاهده شده در چرخه اسید تری کربوکسیلیک را نشان می دهند (شکل ۱۱–۶ را ببینید).

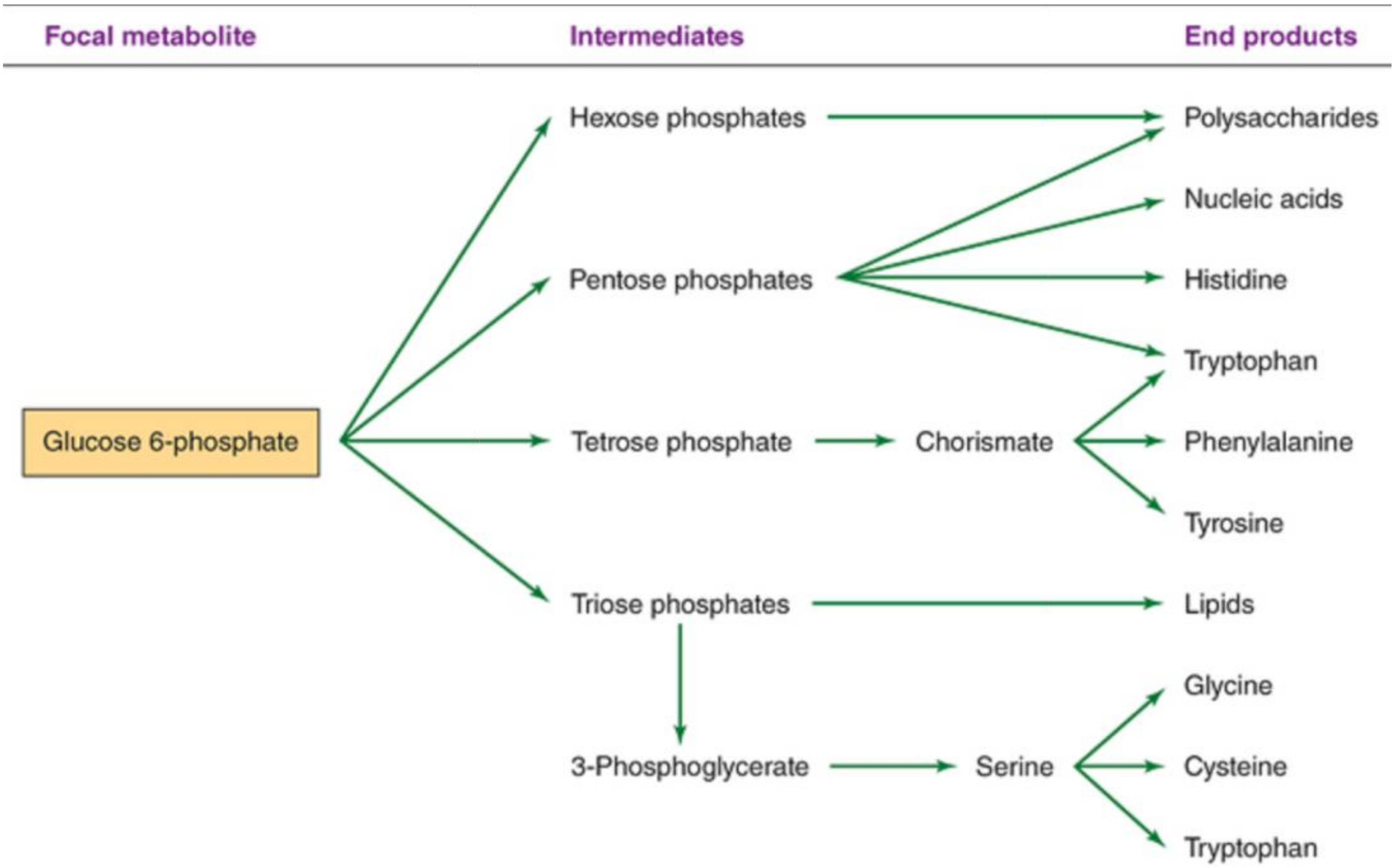
### تشکیل آلفا کتوگلوتارات از پیرووات

تبدیل پیرووات به آلفا کتوگلوتارات نیازمند یک مسیر متابولیکی است که واگرا بوده و سپس همگرا می شود (شکل ۹–۶). در یک شاخه، اگزالواستات با کربوکسیلاسیون پیرووات یا فسفو انول پیرووات شکل می گیرد. در شاخه دیگر، پیرووات به استیل کوآنزیم A اکسید می گردد. صرف نظر از مکانیسم آنزیمیِ به کار رفته جهت تشیکل اگزالواستات، آنچه اهمیت دارد آن است که وجود استیل کوآنزیم A به عنوان یک اثر گذار متابولیکی مثبت برای این فرآیند لازم است. بنابراین، سنتز اگزالواستات با تولید استیل کوآنزیم A در تعادل می‌باشد. ایزومریزاسیون اگزالواستات با استیل کوآنزیم A به تولید سیترات منتج می گردد. ایزومریزاسیون ملکول سیترات، ایزوسیترات را به وجود می آورد، که به طور اکسیداتیو به آلفا کتوگلوتارات دکربوکسیله می شود.

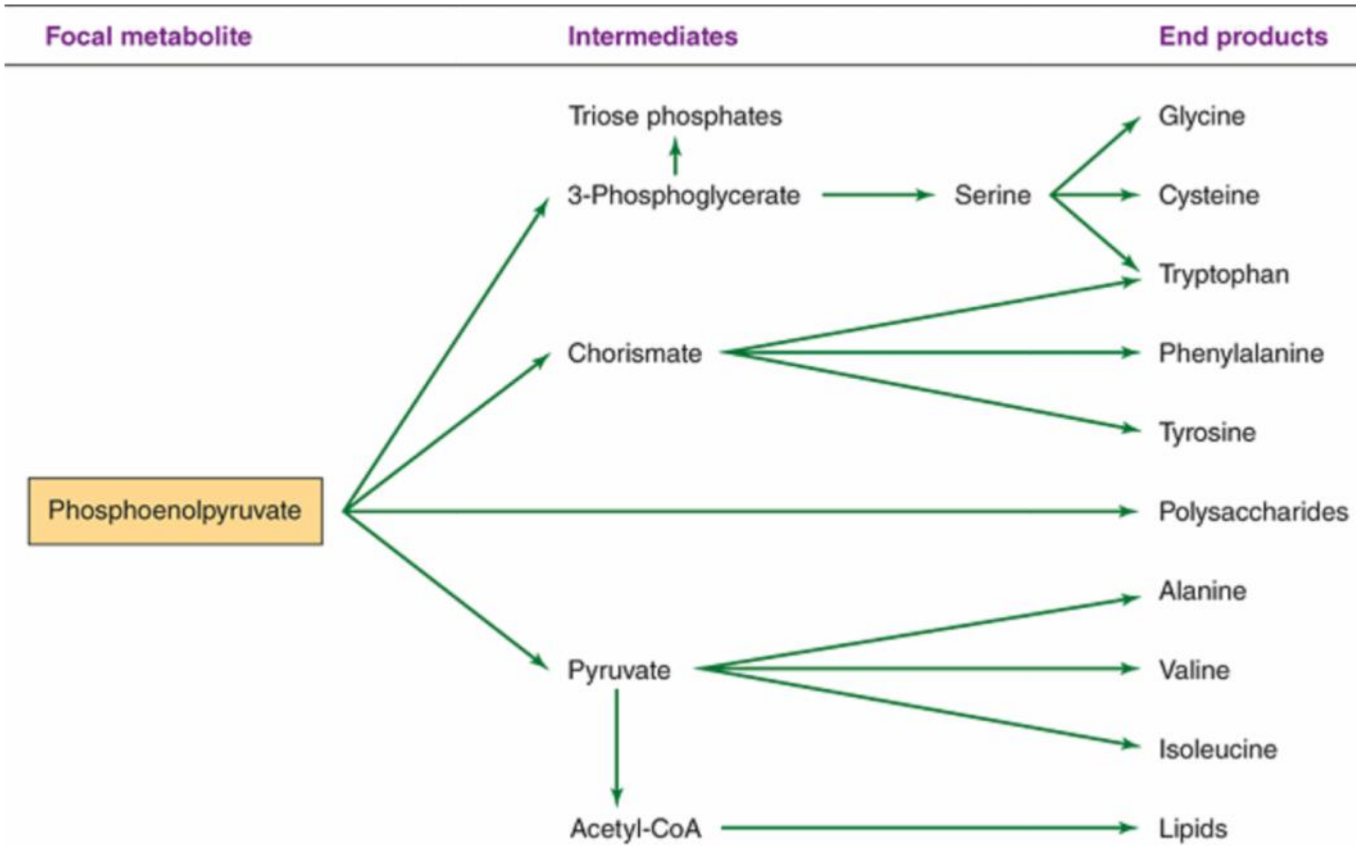
### مسیر های جذبی

### رشد با استات

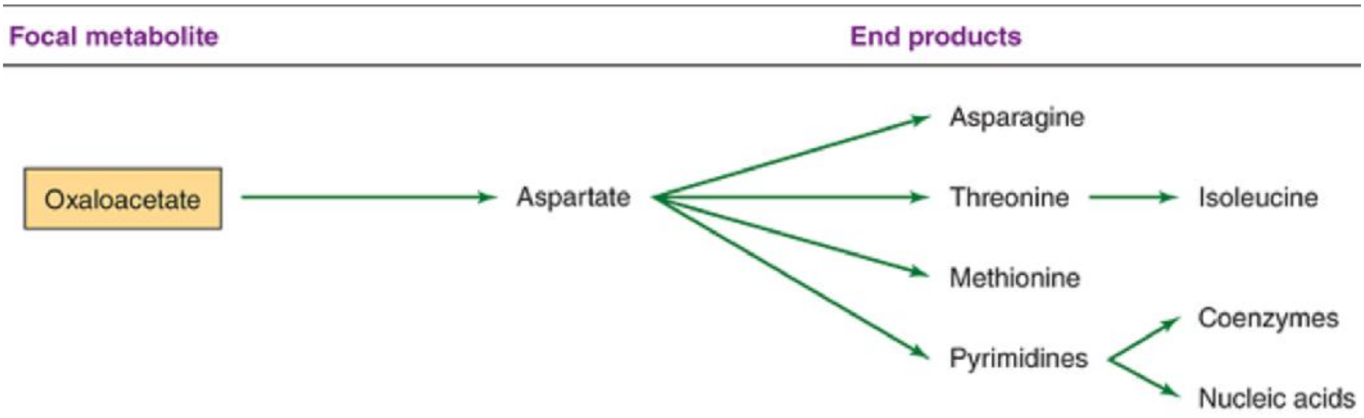
استات از راه استیل کوآنزیم A متابولیزه می‌شود، و بسیاری از ارگانیسم‌ها از توانایی تشکیل استیل کوآنزیم A برخوردارند (شکل ۱۰–۶). استیل کوآنزیم A در بیوسنتز آلفا کتوگلوتارات مورد استفاده قرار می گیرد، و در اکثر ارگانیسم های تنفسی، قطعه استیل در استیل کوآنزیم A از راه چرخه تری کربوکسیلیک اسید به طور کامل به دی‌اکسید کربن اکسید می‌گردد (شکل ۱۱–۶). هرچند، توانایی مصرف استات به عنوان منبعی خالص از کربن به تعداد نسبتاً اندکی از میکروارگانیسم ها و گیاهان مربوط می باشد. سنتز خالص پیش ساز های بیوسنتزی از استات با جفت شدن واکنش‌های چرخه تری‌کربوکسیلیک اسید با دو واکنش دیگر کاتالیز شده با ایزوسیترات لیاز و مالات سنتاز به دست می‌آید. همان گونه که در شکل ۱۲–۶ نشان داده شده است، این واکنش‌ها اجازه تبدیل اکسیداتیو خالص دو بخش استیل از استیل کوآنزیم A را به یک ملکول سوکسینات می دهند. سوکسینات ممکن است برای مقاصد بیوسنتزی بعد از تبدیل آن به اگزالواستات، آلفا کتوگلوتارات، فسفوانول پیرووات، یا G6PD به کار می رود.



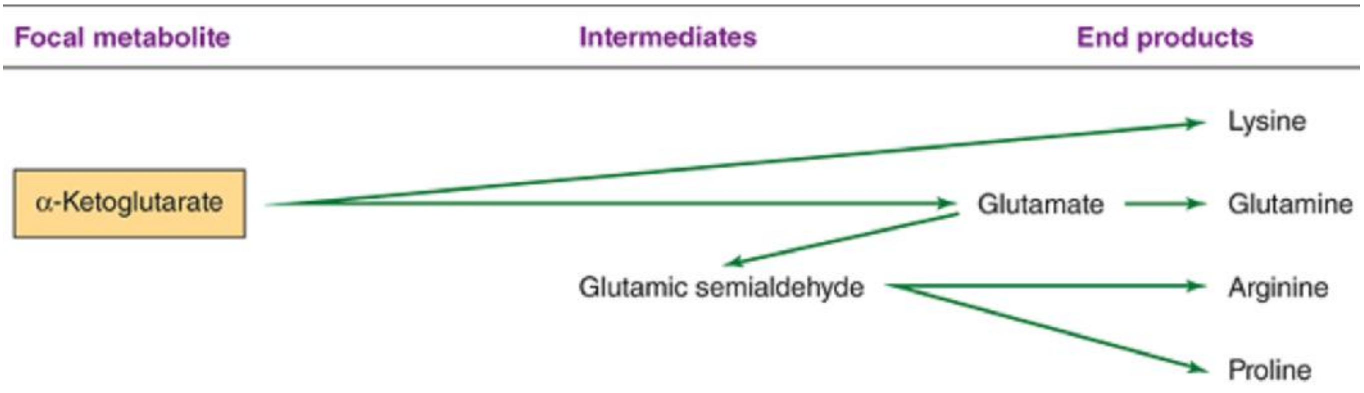

*شکل ۲–۶. محصولات نهاییِ بیوسنتزیِ ایجاد شده از گلوکز ـ۶ ـ فسفات. استر های کربوهیدارت فسفات با طول زنجیره متفاوت به عنوان حدواسط ها در مسیر های بیوسنتزی به خدمت گرفته می شوند.*



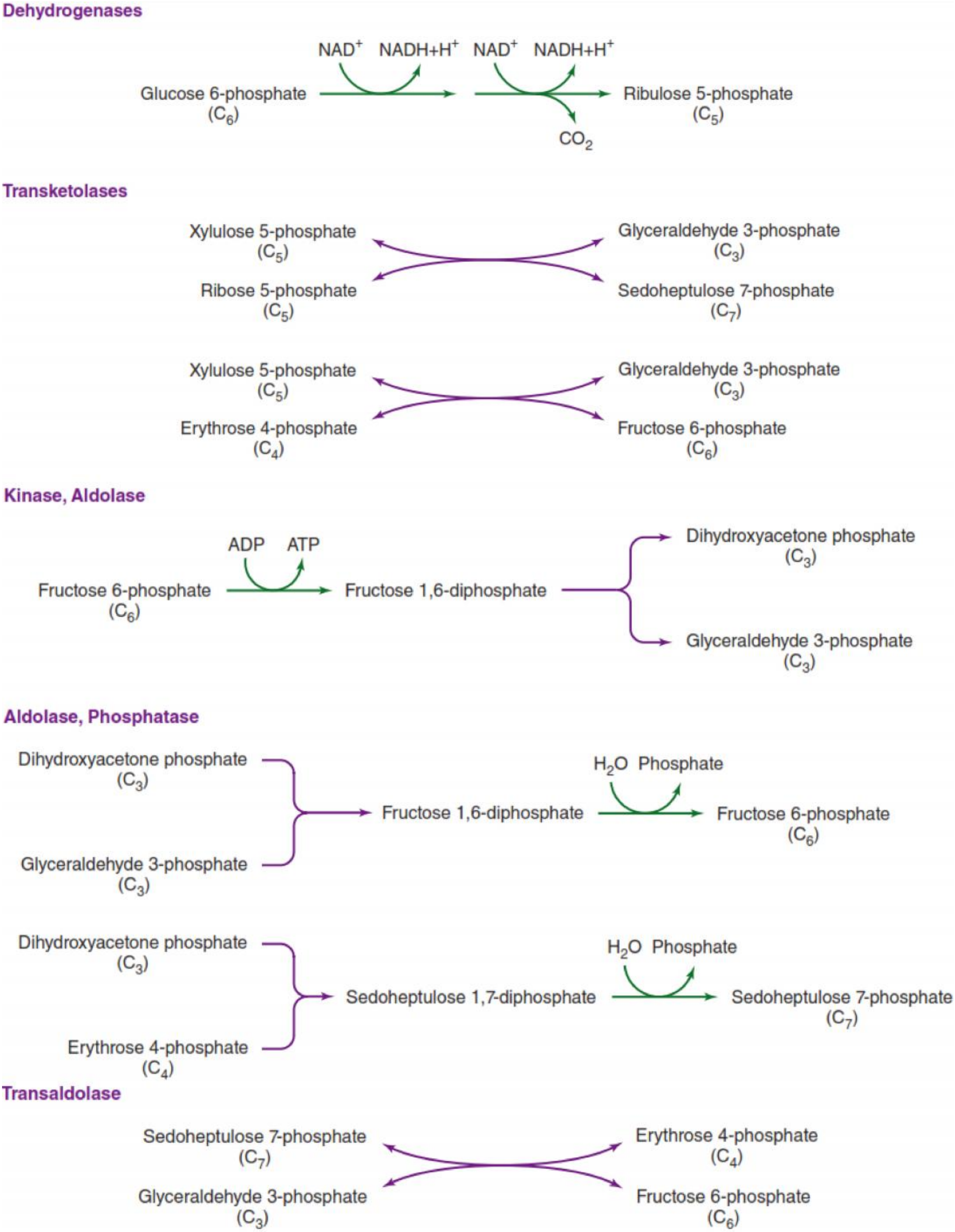

*شکل ۳-۶. محصولات نهاییِ بیوسنتزیِ ایجاد شده از فسفو انول پیرووات.*



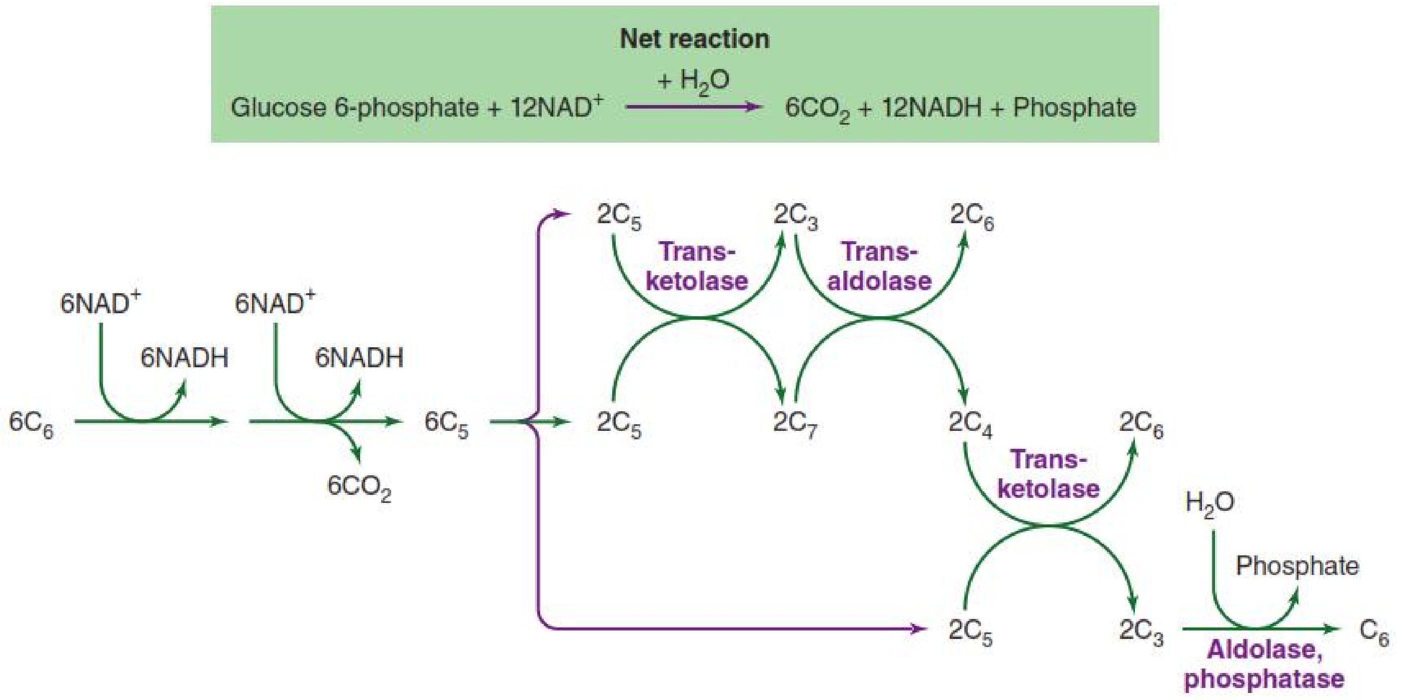

*شکل ۴-۶. محصولات نهاییِ بیوسنتزیِ ایجاد شده از اگزالواستات. محصولات نهایی آسپارات، ترئونین و پیریمیدین‌ها به عنوان حدواسط ها در سنتز ترکیبات اضافی به خدمت گرفته می شوند.*



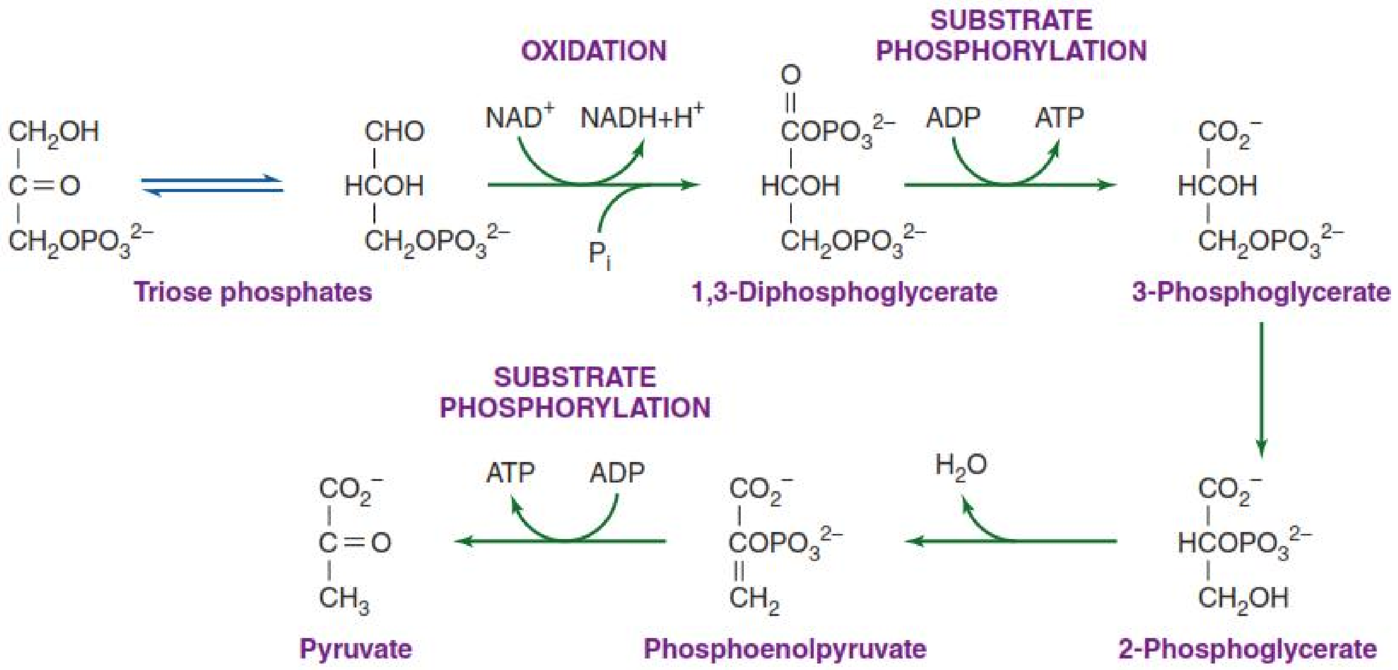

شکل ۵-۶. محصولات نهاییِ بیوسنتزیِ ایجاد شده از آلفاکتوگلوتارات.



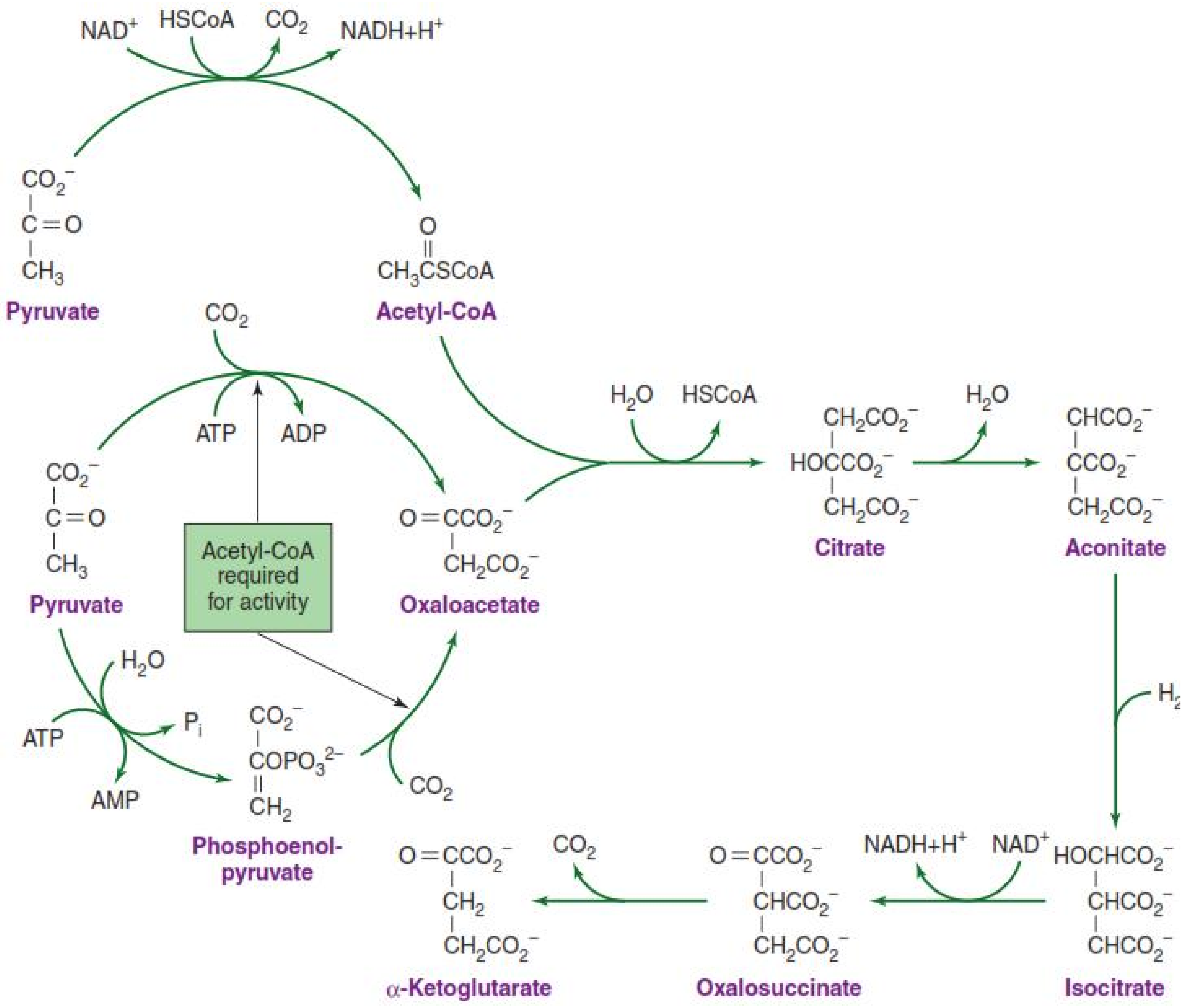

*شکل ۶-۶. مکانیسم های بیوشیمیایی جهت تغییر طول ملکول های هیدارت کربن. فرمول تجربی عمومی برای استر های کربوهیدرات فسفات، $(C_nH_{2n}O_n)$-N-phosphate، به منظور تأکید بر تغییرات در طول زنجیره، به اختصار به صورت $(C_n)$ نشان داده می شود.*




شکل ۷–۶- خط هگزوز مونو فسفات. واکنش های اکسیداتیو (شکل ۵–۶) $NAD^+$ را احیا و $CO_2$ تولید می کنند، که به کوتاه شدن شش هگزوز فسفات (به اختصار $C_6$) به شش پنتوز فسفات (به اختصار $C_5$) می انجامد. بازآرایی های هیدرات کربن (شکل ۶–۶ را ببینید) پنتوز فسفات ها را به هگزوز فسفات ها تبدیل می نماید، به نحوی که امکان ادامه چرخه اکسیداتیو وجود خواهد داشت.




شکل ۸–۶- تشکیل فسفو انول پیروات و پیروات از تریوز فسفات. در این شکل، به دو جایگاه فسفریلاسیون سوبسترا و مرحله اکسیداتیو که به احیای $NAD^+$ به NADH می انجامد، توجه نمایید. تکرار این مسیر انرژی زا نیازمند مکانیسمی برای اکسید کردن NADH به $NAD^+$ است. ارگانیسم های تخمیری با استفاده از پیروات یا متابولیت های مشتق شده از پیروات، به عنوان عوامل اکسید کننده، به این مقصود نائل می شوند.

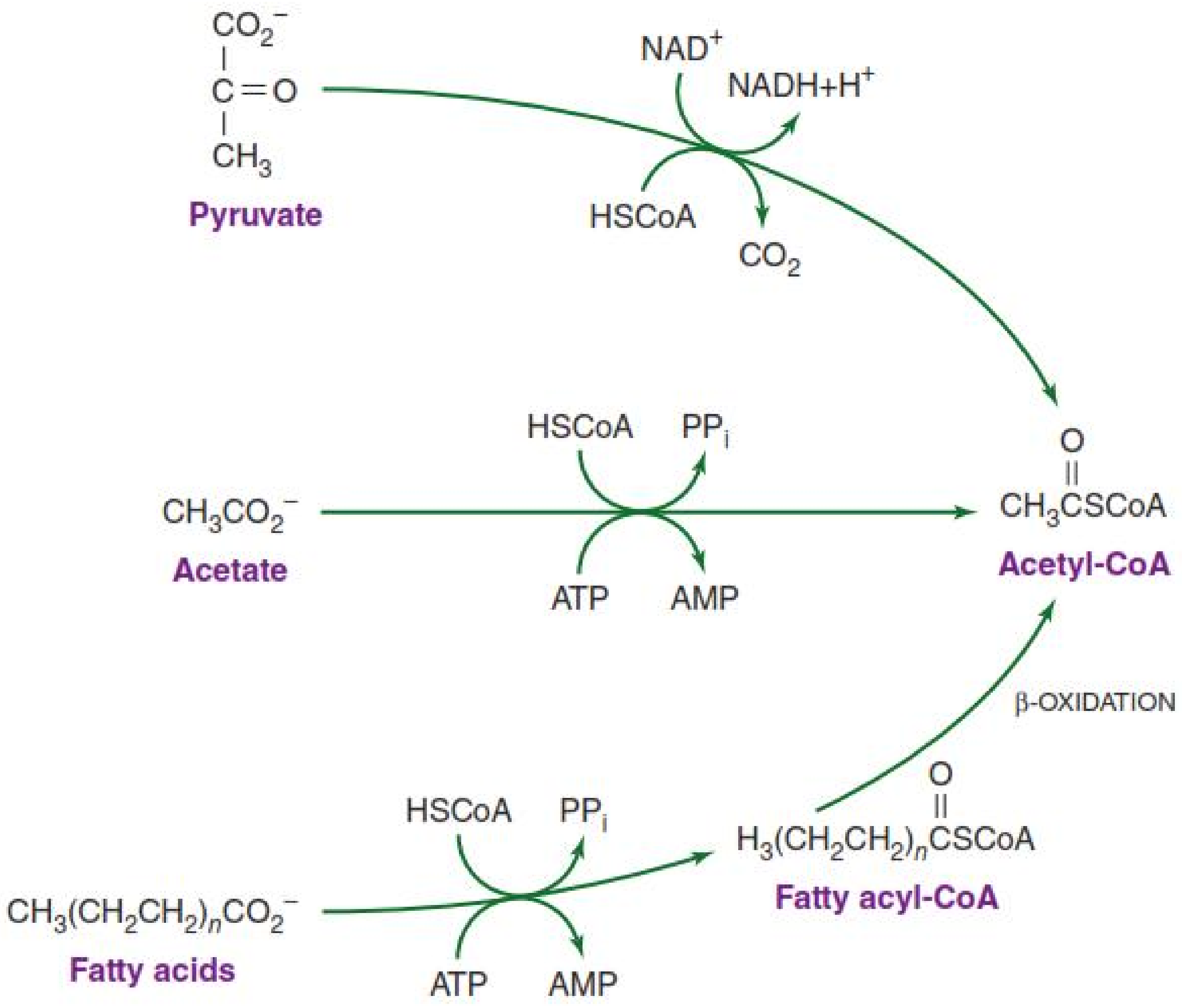



*شکل ۹–۶. تبدیل پیرووات به آلفا کتوگلوتارات. پیرووات توسط یک مسیر بیوشیمیاییِ شاخه‌دار به آلفا کتوگلوتارات تبدیل می شود. در یک شاخه، پیرووات به استیل کوآنزیم A اکسید می گردد؛ در شاخه دیگر، پیرووات به اگزالواستات کربوکسیله می شود.*

**رشد با دی اکسید کربن : چرخه کلوین**

به سان گیاهان و جلبک ها، تعدادی از گونه های میکروبی می‌توانند از دی‌اکسید کربن به عنوان تنها منبع کربن استفاده کنند. تقریباً در تمام این ارگانیسم ها، مسیر اولیه ی جذب کربن از راه چرخه کلوین بوده، که در آن دی اکسید کربن و ریبولوز دی فسفات ترکیب می شوند تا دو ملکول ۳ ـ فسفو گلیسرات را ایجاد نمایند (شکل ۱۳–۶، A). ۳ ـ فسفو گلیسرات به ۱ و ۳– دی فسفو گلیسرات فسفریله می گردد، و این ترکیب به مشتق تریوز گلیسر آلدهید ۳ ـ فسفات احیا می شود. واکنش های بازآرایی هیدرات کربن (شکل ۶–۶ را ببینید) اجازه تبدیل تریوز فسفات را به مشتق پنتوز ریبولوز ۵ ـ فسفات داده، که فسفریله می شود تا ملکول پذیرنده، ریبولوز ۱ و ۵ ـ دی فسفات، را دوباره تولید کند (شکل ۱۳–۶، B). کربن احیا شده ی اضافی، که به واسطه جذب احیایی دی اکسید کربن ایجاد شده است، به متابولیت های کانونی برای مسیر های بیوسنتزی تبدیل می گردد.

سلول هایی که می توانند از دی اکسید کربن به عنوان تنها منبع کربن استفاده نمایند، اتوتروف نام دارند، و نیاز ها برای این الگوی جذب می تواند به صورت زیر خلاصه شود : علاوه بر واکنش جذبی اولیه که ۳ – فسفو گلیسرات را ایجاد می کند، باید مکانیسمی برای تولید ملکول پذیرنده، ریبولوز ۱ و ۵ – دی فسفات، وجود داشته باشد. این فرآیند نیازمند احیای وابسته به انرژی تا سطح هیدرات‌کربن است. بنابراین، اتوتروفی به دی اکسید کربن، ATP، NADPH و مجموعه ای اختصاصی از آنزیم ها نیاز دارد.




*شکل ۱۰-۶ منابع بیوشیمیایی استیل کوآنزیم A. AMP آدنوزین مونو فسفات؛ ATP آدنوزین تری فسفات.*

**دپلیمراز ها**

بسیاری از سوبسترا های بالقوه ی رشد در قالب قطعات ساختمانی، درون ساختار پلیمر های بیولوژیکی وجود دارند. انتقال این ملکول های بزرگ از عرض غشای سلولی آسان نبوده، و آنها اغلب حتی به ساختار های سلولی بزرگتری نیز اتصال دارند. تعداد زیادی از میکروارگانیسم ها دِپلیمراز های خارج سلولی را تولید می کنند که پروتئین ها، اسید های نوکلئیک، پلی‌ساکارید ها و لیپید ها را هیدرولیز می نمایند (این دپلیمراز ها به ترتیب عبارتند از : پروتئاز ها، نوکلئاز ها، آمیلاز، و لیپاز). الگوی فعالیت های دپلیمراز می‌تواند در شناسایی میکروارگانیسم ها مفید واقع شود.

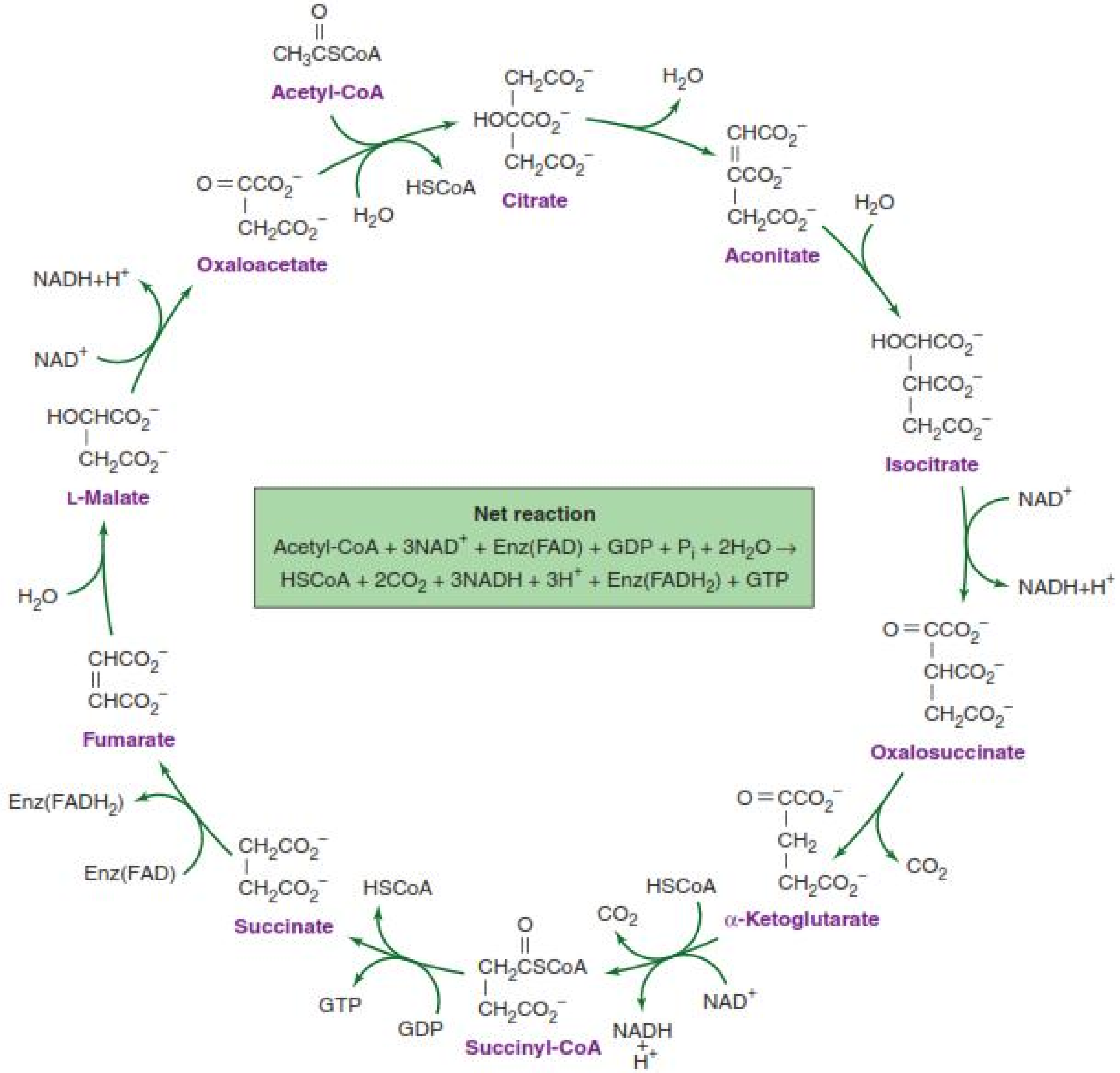
**اکسیژناز ها**

بسیاری از ترکیبات حاضر در محیط به تغییرات آنزیمی نسبتاً مقاوم اند، و استفاده از چنین ترکیباتی به عنوان سوبسترا های رشد نیازمند گروه ویژه ای از آنزیم ها موسوم به اکسیژناز ها است. این آنزیم ها مستقیماً اکسیژن ملکولی را که اکسید کننده قدرتمندی است به عنوان سوبسترا در واکنش هایی به کار می برند که یک ترکیب نسبتاً سخت را به شکلی تبدیل می کنند که بتواند به واسطه واکنش های مطلوب به لحاظ ترمودینامیکی، جذب گردد. عملکرد اکسیژناز ها در شکل ۱۴-۶ به تصویر کشیده شده است، که نقش دو اکسیژناز متفاوت را در مصرف بنزوآت نشان می دهد.

**مسیر های احیا**

برخی ارگانیسم ها در محیط های به شدت احیا بسر می برند و در آنها واکنش های شیمیایی مناسب با استفاده از اکسیژن به عنوان پذیرنده الکترون رخ نمی دهد. در این ارگانیسم ها، احیا کننده های قدرتمند می توانند برای

پیشبرد واکنش هایی به کار روند که اجازه جذب ترکیبات نسبتاً سخت را می دهند. جذب احیایی بنزوآت – فرآیندی که در آن حلقه آروماتیک احیا و باز می شود تا دی کربوکسیلیک اسید پایمِلات را ایجاد کند – مثالی در این خصوص می باشد. واکنش های متابولیکی بیشتر، پایملات را به متابولیت‌های کانونی تبدیل می نماید.




*شکل ۱۱–۶. چرخه تری کربوکسیلیک اسید. در این چرخه چهار مرحله اکسیداتیو وجود دارد. سه مرحله موجب تشکیل NADH (نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید هیدرید) می شود، و یک مرحله به پیدایش فلاووپروتئینِ احیا شده ـ $Enz(FADH_2)$ ـ می انجامد. این چرخه تنها هنگامی می تواند تداوم یابد که پذیرنده های الکترون برای اکسید کردن NADH و فلاووپروتئین احیا شده در دسترس باشند. GDP، گوآنوزین دی فسفات؛ GTP، گوآنوزین تری فسفات.*

**جذب نیتروژن**

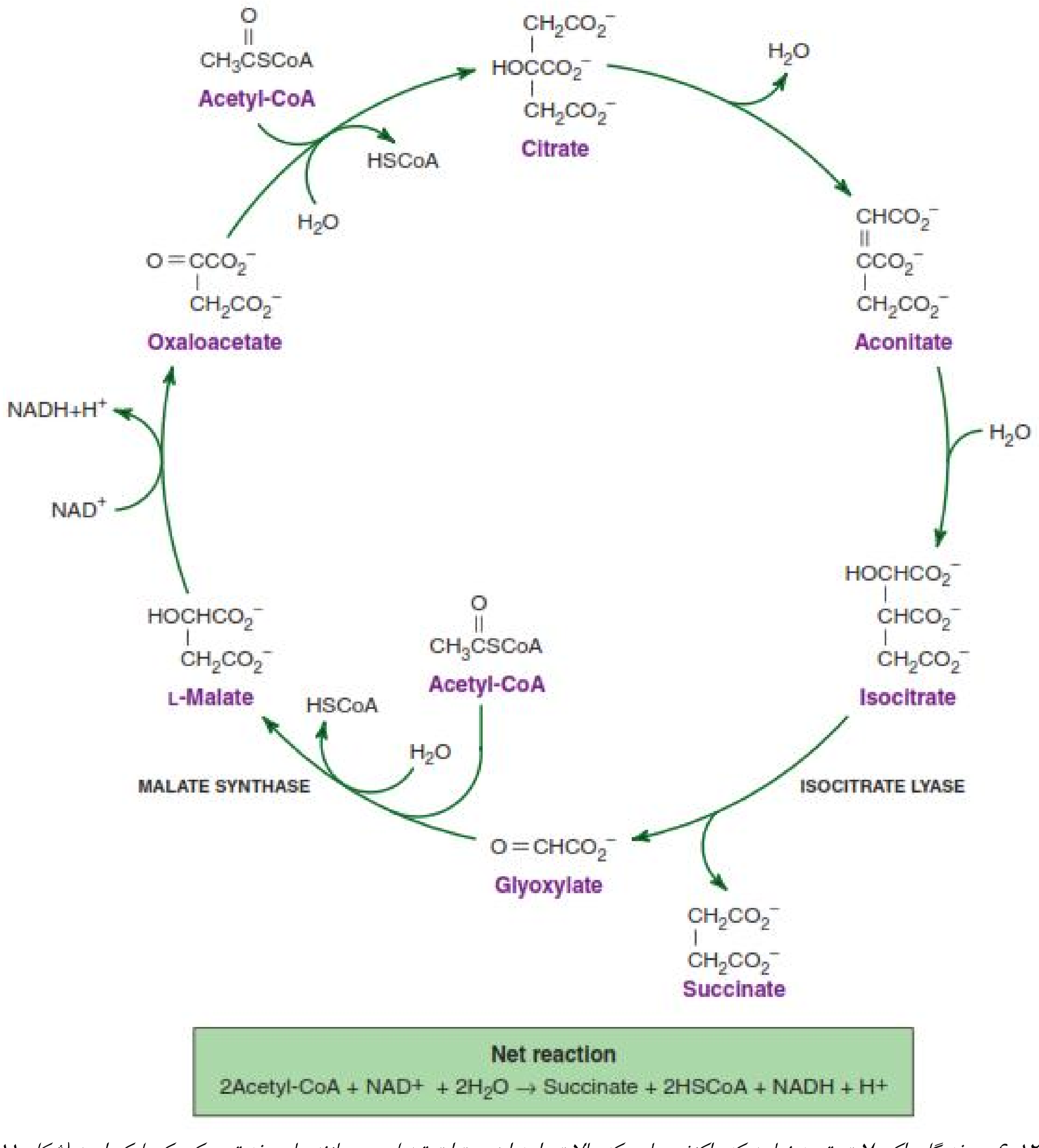
جذب نیتروژن ملکولی، که همچنین تحت عنوان تثبیت نیتروژن اشاره می گردد، برای ادامه حیات بر روی سیاره ما ضروری است. تثبیت نیتروژن به وسیله انواعی از باکتری ها و سیانوباکتریوم ها، با استفاده از یک کمپلکس آنزیمیِ نیتروژناز چند جزئی انجام می گیرد. به رغم گوناگونی ارگانیسم هایی که قادر به تثبیت نیتروژن اند، کمپلکس نیتروژناز در اکثر آنها مشابه است (شکل ۱۵–۴). نیتروژناز کمپلکسی دو آنزیمی است. یک آنزیم (دی نیتروژناز رِدوکتاز) دارای آهن و دیگری (دی نیتروژناز) دارای آهن و مالیبدِنُم می باشد. این آنزیم ها به اتفاق هم، واکنش زیر را کاتالیز می کنند :

$$N_2 + 6H^+ + 6e^- + 12ATP \longrightarrow 2NH_3 + 12ADP + 12P_i$$

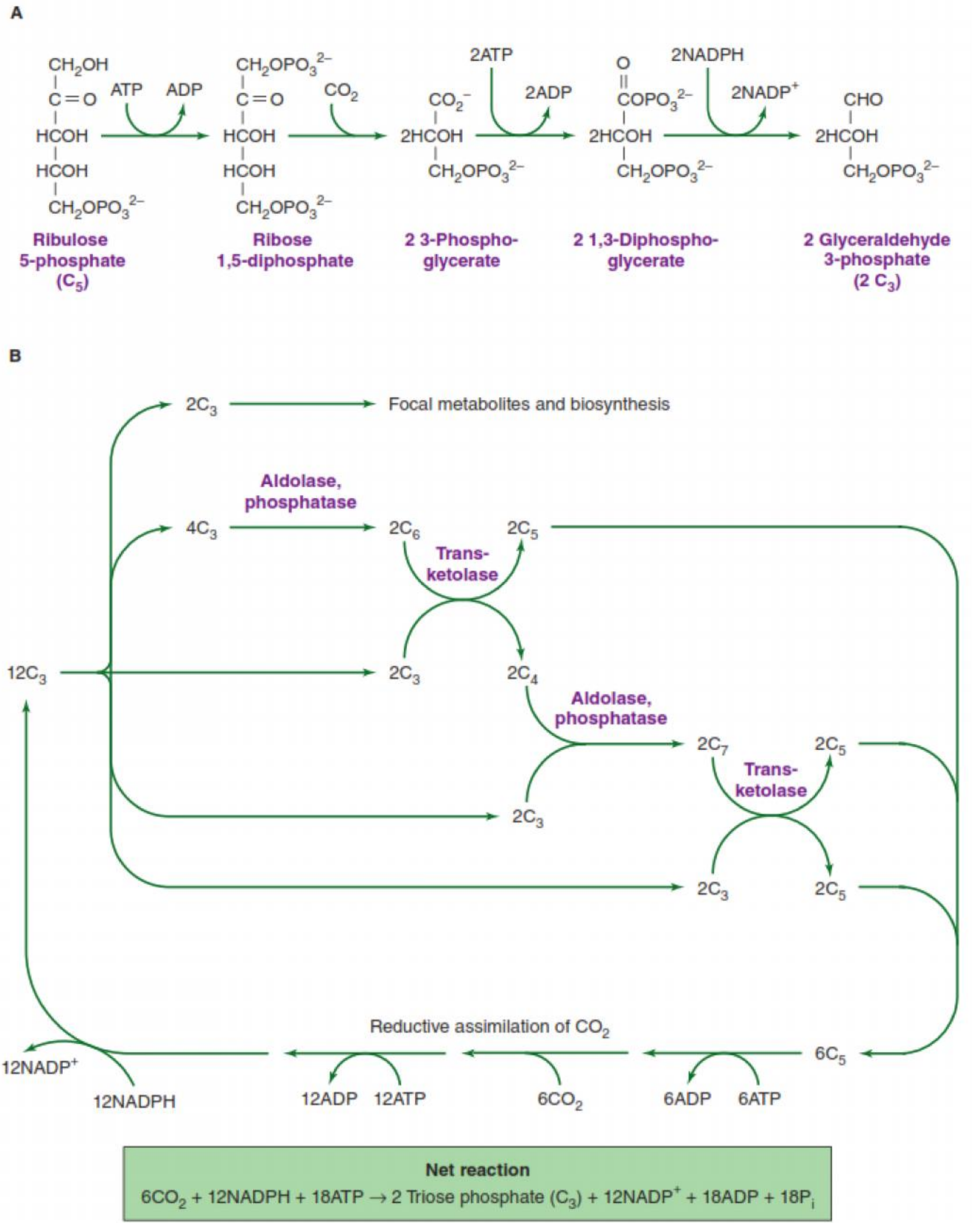
به دلیل انرژی فعال سازی بالا برای شکستن پیوند سه گانه ی بسیار

محکمی که دو اتم نیتروژن را به هم متصل نگه می دارد، این جذب احیایی نیتروژن نیازمند میزان کلانی انرژی متابولیکی است. زمانی که بین ۲۰ و ۲۴ ملکول ATP هیدرولیز گشتند، یک ملکول $N_2$ منفرد می تواند به دو ملکول $NH_3$ احیا شود.

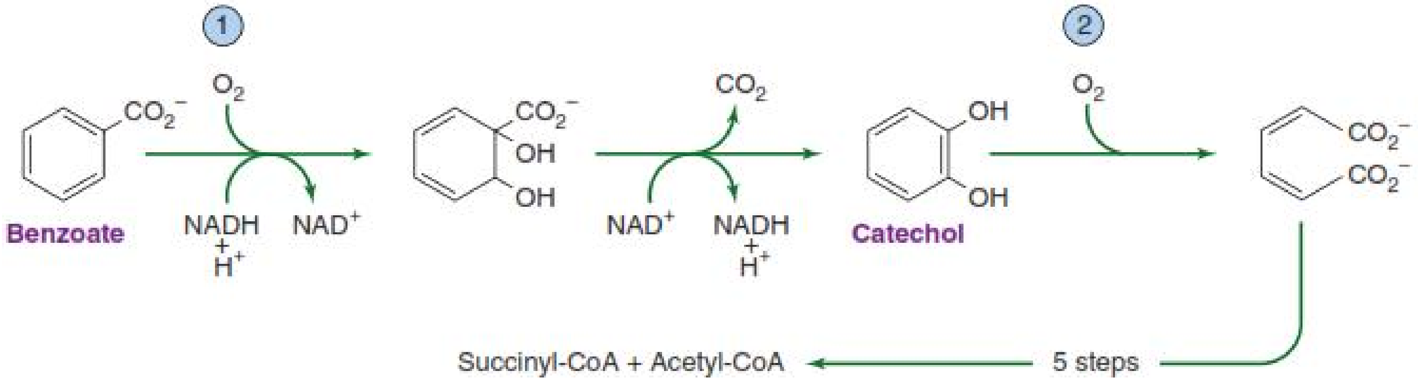
نیاز های اضافی فیزیولوژیک بر اساس این واقعیت است که نیتروژناز بی‌درنگ توسط اکسیژن غیر فعال می گردد. ارگانیسم های هوازی ای که نیتروژناز را به کار می برند، مکانیسم های پیچیده ای را جهت حفاظت از این آنزیم در برابر غیر فعال شدن، توسعه داده اند. تعدادی، سلول هایی تخصصی را ایجاد نموده اند که تثبیت نیتروژن در آنها رخ می دهد، و سایرین با توسعه زنجیره های پیچیده انتقال الکترون، از آنزیم نیتروژناز در برابر غیر فعال شدن در اثر اکسیژن حفاظت می کنند. پر اهمیت ترین این باکتری ها در کشاورزی، رایزوبیاسه ها هستند که به تثبیت نیتروژن به طور همزیست در گرهک های ریشه گیاهان تیره بقولات می پردازند.




*شکل ۱۲-۶. چرخه گِلی اکسیلات. توجه نمایید که واکنش هایی که مالات را به ایزوسیترات تبدیل می سازند، با چرخه تری کربوکسیلیک اسید (شکل ۱۱-۶ را ببینید) مشترک هستند. واگراییِ متابولیکی در سطح ایزوسیترات و عمل دو آنزیم ـ ایزوسیترات لیاز و مالات سنتاز ـ چرخه تری کربوکسیلیک اسید را تغییر می دهد، بنابراین، این چرخه به طور احیا دو ملکول استیل کوآنزیم A را به سوکسینات تبدیل می کند.*




شکل ۱۳-۶. چرخه کلوین. A : جذب احیایی $CO_2$. آدنوزین تری فسفات (ATP) و نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات (NADPH) برای تبدیل پنتوز ۵ – فسفات ($C_5$) به طور احیا به دو ملکول تریوز فسفات ($C_3$) مورد استفاده قرار می گیرند. B : چرخه کلوین با واکنش های بازآرایی هیدارت کربن (شکل ۶-۶) تکمیل می گردد، که اجازه سنتز خالص هیدرات کربن و تولید دوباره پنتوز فسفات را می دهد، به نحوی که امکان تداوم چرخه وجود خواهد داشت. ADP، آدنوزین دی فسفات.




*شکل ۱۴-۶. نقش اکسیژناز ها در مصرف هوازی بنزوآت به عنوان منبع کربن. اکسیژن ملکولی مستقیماً در واکنش هایی که آروماتیسیتی بنزوآت و کاتِکول را برهم می زند، شرکت می نماید.*

ظرفیت استفاده از آمونیاک به عنوان منبع نیتروژن از پراکنش وسیعی در میان ارگانیسم ها برخوردار است. راه اولیه ورود نیتروژن به متابولیسم کربن گلوتامات می باشد، که به واسطه آمیناسیون احیایی از آلفا کتوگلوتارات شکل گرفته است. همچنان که در شکل ۱۶-۶ نشان داده شده است، دو مکانیسم بیوشیمیایی برای انجام این عمل وجود دارد. یکی، احیای تک‌مرحله‌ایِ کاتالیز شده با گلوتامات دهیدروژناز است (شکل ۱۶-۶، A) و در محیط هایی کارآیی دارد که در آنها ذخیره کافی آمونیاک وجود داشته باشد. دیگری، فرآیندی دو مرحله‌ای است که در آن گلوتامین یک حدواسط بوده (شکل ۱۶-۶، B) و در محیط هایی انجام می شود که ذخیره اندکی از آمونیاک وجود دارد. مکانیسم دوم به سلول اجازه می دهد تا انرژی آزاد ناشی از هیدرولیز پیوند پیرو فسفات در ATP را به منظور جذب آمونیاک از محیط سرمایه‌گذاری کند.

نیتروژن آمیدی گلوتامین ـ یک حدواسط در جذب دو مرحله‌ای آمونیاک جهت تبدیل به گلوتامات (شکل ۱۶-۶، B) ـ همچنین مستقیماً به درون نیتروژن آلی انتقال پیدا کرده، در ساختار پورین ها، پیریمیدین ها، آرژنین، تریپتوفان و گلوکز آمین ظاهر می شود. فعالیت و سنتز گلوتامین سنتاز با ذخیره آمونیاک و در دسترس قرار داشتن متابولیت های حاوی نیتروژن که مستقیماً از نیتروژن آمیدی گلوتامین مشتق شده اند، به نظم در می آید.

بخش عمده نیتروژن آلی در سلول ها از گروه آلفا آمینوی گلوتامات نشأت می گیرد، مکانیسم اولیه ای که به واسطه آن نیتروژن انتقال می یابد، ترانس آمیناسیون است. پذیرنده معمول در این واکنش ها یک آلفا کتو اسید است که به آلفا آمینو اسید قرینه با آن تغییر شکل پیدا می کند. آلفا کتو گلوتارات ـ محصول دیگر واکنش ترانس آمیناسیون ـ ممکن است به واسطه آمیناسیون احیایی به گلوتامات تبدیل شود (شکل ۱۶-۶ را ببینید).

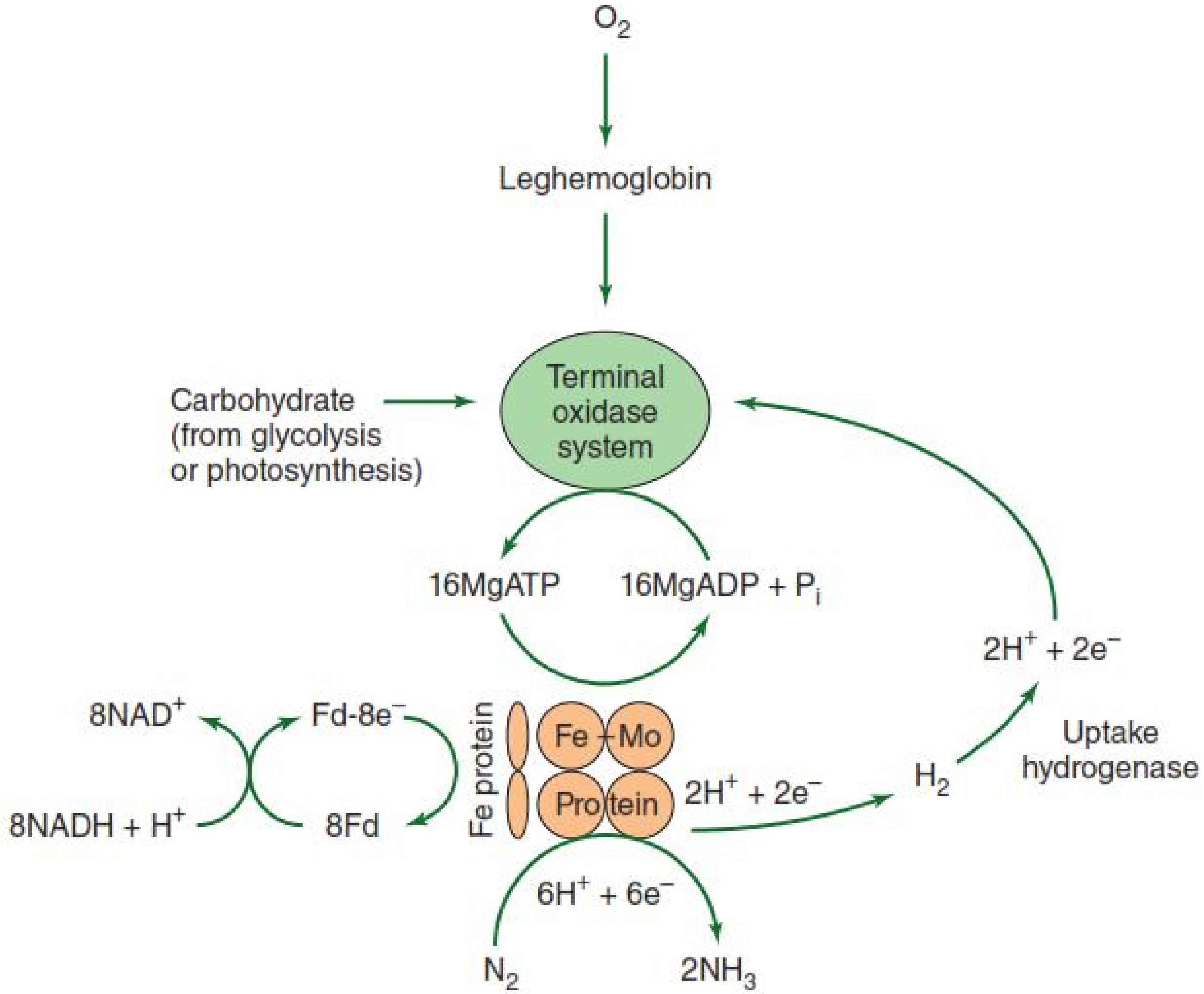
**مسیر های بیوسنتزی**

**ردیابی ساختار پیش ساز های بیوسنتزی : گلوتامات و آسپارتات**

در بسیاری از موارد، می توان چارچوب کربنیِ یک محصول نهایی را تا منشأ بیوسنتزی آن ردیابی نمود. گلوتامین مثالی روشن در این خصوص است که از گلوتامات منشأ می گیرد (شکل ۱۷-۶). چارچوب گلوتامات در ساختار های آرژنین و پرولین (شکل ۱۷-۶ را ببینید) کمتر آشکار است، اما به آسانی قابل تشخیص می‌باشد. به طور مشابه، چارچوب کربنی آسپارتات ـ که مستقیماً از متابولیت کانونی اگزالواستات مشتق می‌شود ـ در ساختار های آسپارژین، ترئونین، متیونین و پیریمیدین ها (شکل ۱۸-۶) پیدا است. در بعضی از موارد، چارچوب های کربنی مختلف در یک مسیر بیوسنتزی ترکیب می گردند. برای نمونه، آسپارتات سِمی آلدهید و پیرووات ادغام می‌شوند تا پیش ساز های متابولیکی لیزین ـ دی آمینو پایملیک اسید و دی پیکولینیک اسید ـ را به وجود آورند (شکل ۱۹-۶). دو ترکیب اخیر تنها در پروکاریوت ها یافت می شوند. دی آمینو پایملیک اسید یک جزء ترکیبی پپتیدوگلیکان در دیواره سلولی است، و دی پیکولینیک اسید یک جزء ترکیبی اصلی در اندوسپور ها می باشد.

**سنتز پپتیدوگلیکان دیواره سلولی**

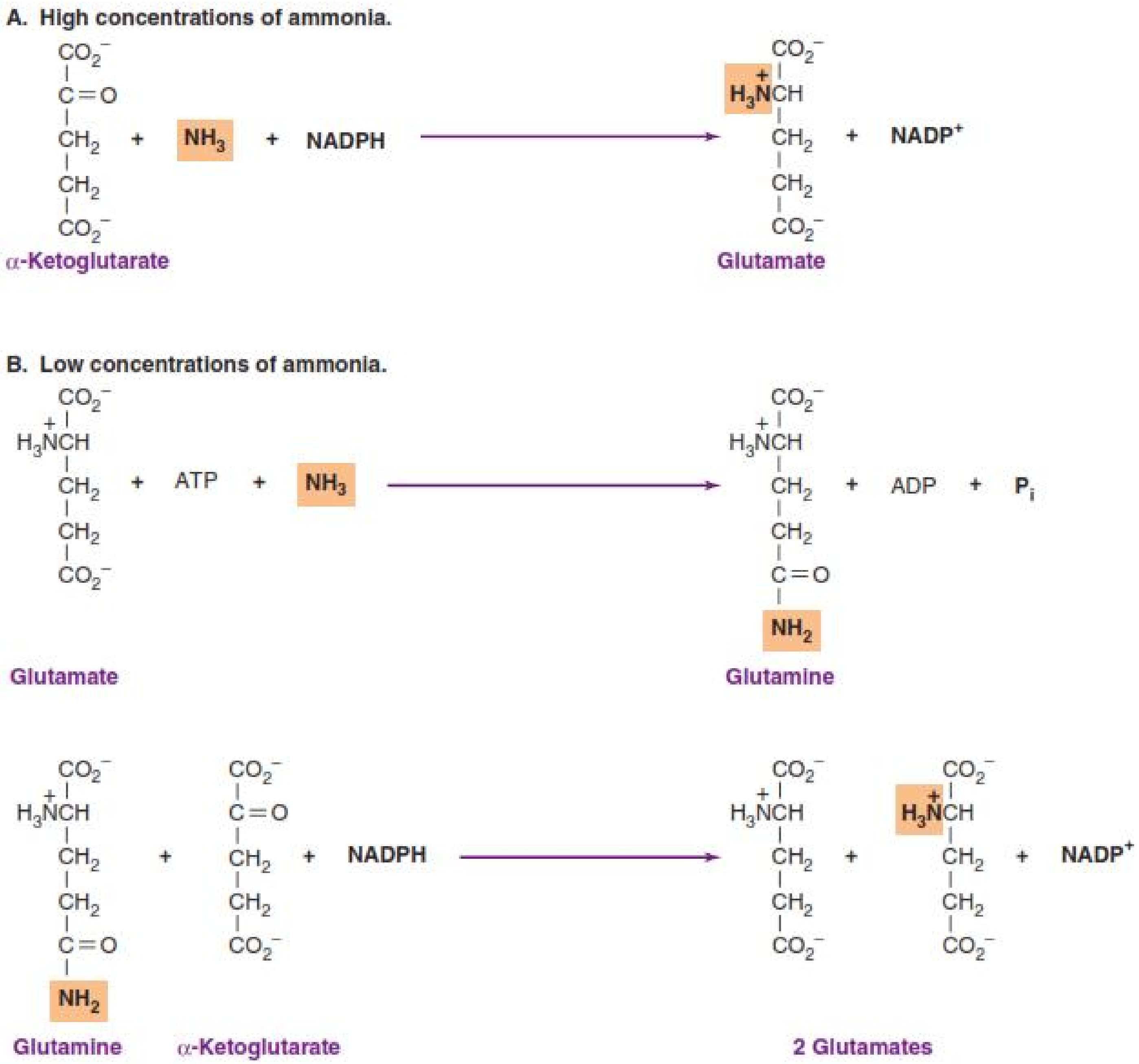
ساختار پپتیدوگلیکان در شکل ۱۵-۲ نشان داده شده است؛ مسیری که در آن پپتیدوگلیکان سنتز می گردد، به طور خلاصه در شکل ۲۰-۶، A نشان داده شده است. سنتز پپتیدوگلیکان به صورت سنتز مرحله ای از UDP-N-استیل مورامیک اسید ـ پنتا پپتید در سیتوپلاسم آغاز می شود. نخست N- استیل گلوکز آمین به یوریدین دی فسفات (UDP) اتصال پیدا می کند و سپس به واسطه متراکم شدن با فسفو انول پیرووات و احیا، به UDP-N-استیل مورامیک اسید تبدیل می‌شود. اسید های آمینه پنتا پپتید به طور متوالی افزوده شده، هر افزایش با آنزیمی متفاوت کاتالیز می گردد، و هر یک مستلزم شکستن ATP به $ADP+P_i$ می باشد.




*شکل ۱۵-۶. احیای $N_2$ به دو ملکول $NH_3$. واکنش نیتروژناز علاوه بر احیا کننده، نیازمند مقدار قابل توجهی انرژیی متابولیکی است. تعداد آدنوزین تری فسفات (ATP) لازم برای احیای یک ملکول منفرد نیتروژن به آمونیاک نامشخص است. به نظر می رسد تعداد آن بین ۱۲و ۱۶ باشد. واکنش کلی به $8NADH^+$ (نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات) $H^+$ نیاز دارد. شش عدد از آنها برای احیای $N_2$ به $2NH_3$، و دو عدد برای ایجاد $H_2$ استفاده می شوند. جذب هیدروژناز $H_2$ را به سیستم بر می گرداند، بنابراین در انرژی صرفه جویی می شود.*

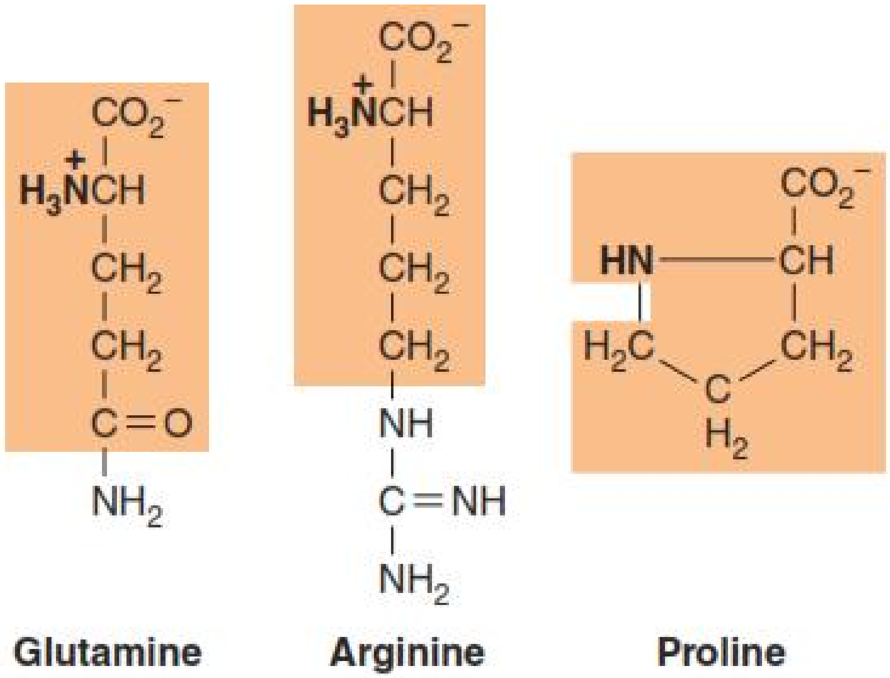
UDP–Nـ استیل مورامیک اسید ـ پنتاپپتید به باکتوپرنول (یک لیپید در غشای سلولی) متصل و یک ملکول N– استیل گلوکز آمین را از UDP دریافت می نماید. برخی باکتری ها (مانند استافیلوکوکوس اورئوس) یک مشتق پنتا گلایسینی را در ردیفی از واکنش ها، با استفاده از گلایسیل – tRNA به عنوان دهنده، ایجاد می کنند؛ دی ساکارید تکمیل شده، پیش از انتقال به انتهای در حال رشد یک پلیمر گلیکو پپتیدی در دیواره سلولی، به یک حدواسط الیگومری پلیمریزه می شود.

اتصال عرضی نهایی (شکل ۲۰-۶، B) به واسطه یک واکنش ترانس پپتیداسیون کـه گروه آمینوی آزاد از یـک باقیمانده پنتـا گلایسین را بـه باقیمانده D– آلانین انتهایی از یک پنتا پپتید مجاور حرکت می دهـد، انجام می پذیرد. ترانس پپتیداسیون توسط یکی از مجموعه آنزیم های موسوم به پروتئین هـای متصل شونده بـه پنی سیلین یـا PBP هـا (penicillin-binding proteins) کاتالیز می شود. PBP ها به طور کووالان به پنی سیلین و سایر آنتی بیوتیک های بتا لاکتام، تا اندازه ای، در نتیجه ی تشابه ساختاری بین این آنتی‌بیوتیک ها و پیش ساز پنتا پپتید، اتصال می یابند. برخی از PBP ها دارای فعالیت ترانس پپتیدازی یا کربوکسی پپتیدازی هستند، و شاید میزان اتصال عرضی در پپتیدوگلیکان (یک فاکتور مهم در ایجاد تیغک تقسیم در سلول) را در کنترل داشته باشند.

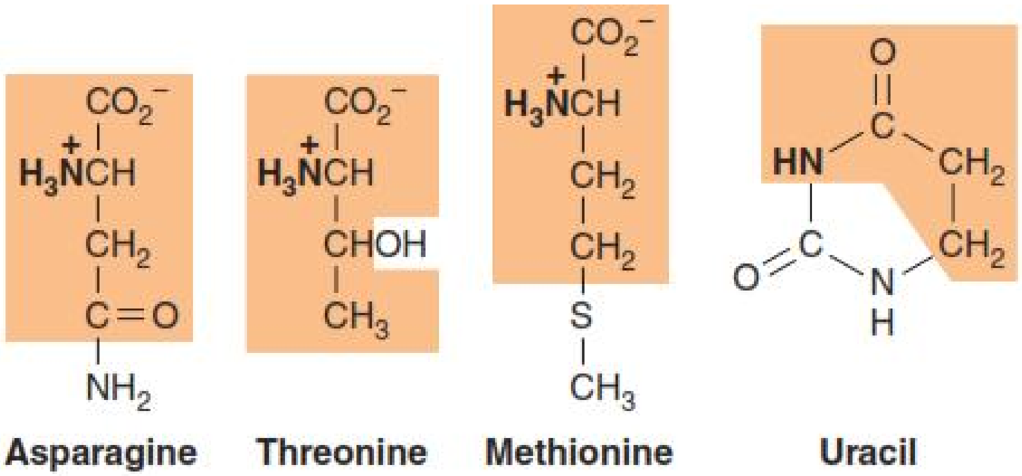



*شکل ۱۶-۶. مکانیسم جذب $NH_3$. A : زمانی که غلظت $NH_3$ بالا است، سلول ها قادر به جذب این ترکیب از راه واکنش گلوتامات دهیدروژناز هستند. B : در موردی که بیشتر دیده می شود، هنگامی که غلظت $NH_3$ پایین است، سلول ها واکنش های گلوتامین سنتاز و گلوتامات سنتاز را به هم پیوند می دهند تا انرژی حاصل از هیدرولیز پیوند پیروفسفات را در جذب آمونیاک سرمایه گذاری کنند.*

مسیر بیوسنتزی از اهمیت ویژه ای در پزشکی برخوردار است، زیرا مبنایی را برای عمل ضد باکتریاییِ انتخابیِ چندین عامل شیمی درمانی فراهم می‌نماید. باکتری ها، برخلاف سلول های میزبان خود، با مایعات بدنی ایزوتونیک نیستند. محتویـات آنها تحت فشار اسمزی بالا قرار داشته و زیست پذیری شان به استحکام شبکه پپتیدوگلیکان در دیواره سلولی وابسته است که در طول چرخه رشد حفظ می شود. هر ترکیبی که هر مرحله‌ای را در بیوسنتز پپتیدوگلیکان مهار کند، دیواره سلولی باکتریایی در حال رشد را تضعیف ساخته و به لیز سلول می انجامد. جایگاه عمل چند آنتی بیوتیک در شکل ۲۰-۶ A و B نشان داده شده است.




*شکل ۱۷–۶. اسید های آمینه ی شکل گرفته از گلوتامات.*



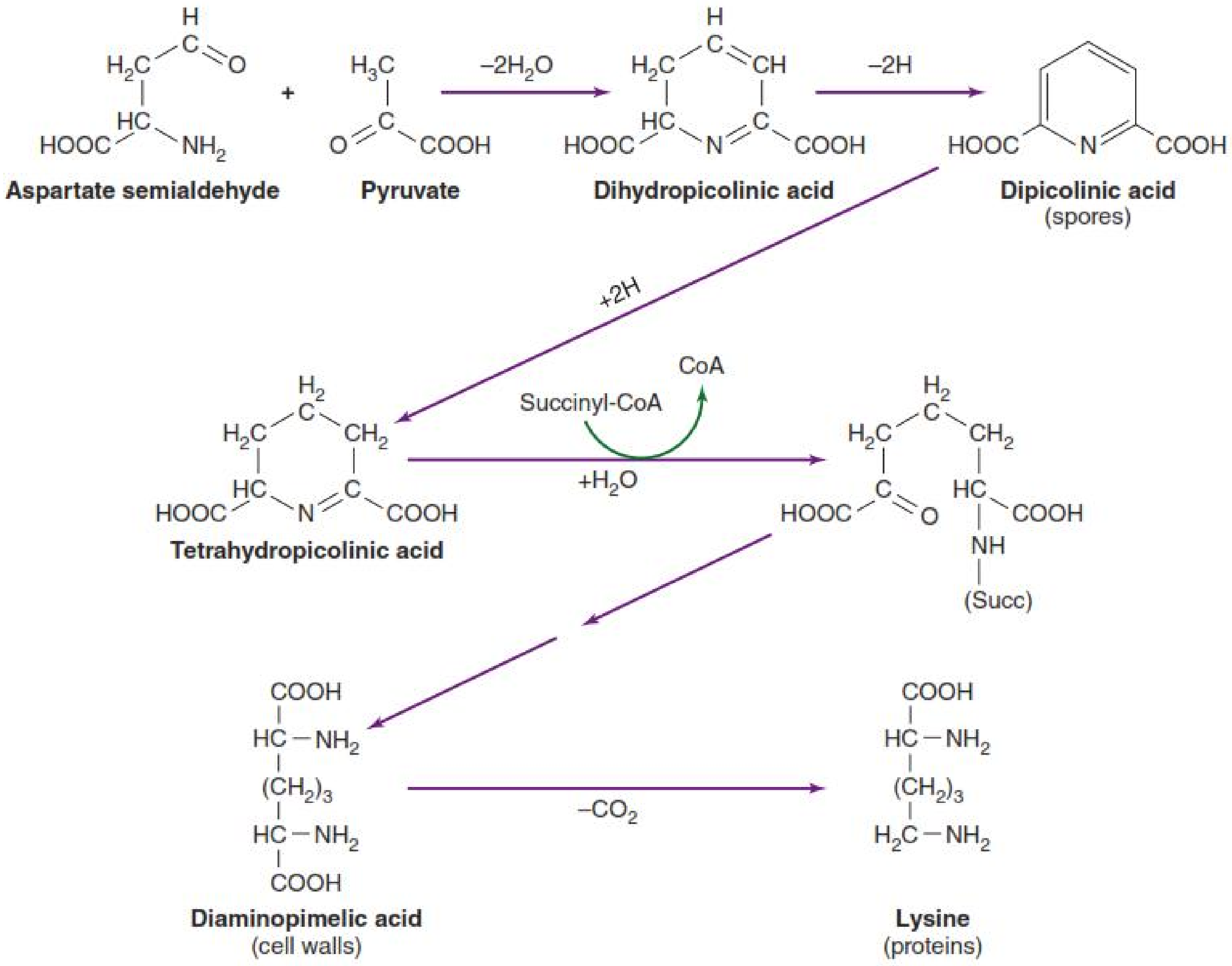

*شکل ۱۸–۶. محصولات نهاییِ بیوسنتزیِ شکل گرفته از آسپارتات.*

**سنتز لیپو پلی ساکارید پوشش سلولی**

ساختار کلی لیپو پلی ساکاریدِ آنتی ژنیکِ پوشش های سلولی گرم منفی در شکل ۱۹–۲ نشان داده شده است. بیوسنتز گروه پایانیِ تکراری، که به پوشش سلول اختصاصیت آنتی ژنیکی می بخشد، در شکل ۲۱–۶ به تصویر کشیده شده است. به شباهت سنتز آن با سنتز پپتیدوگلیکان توجه نمایید : در هر دو مورد، ردیفی از زیر واحد ها روی یک حامل لیپیدی در غشا سر هم می شوند، آنگاه به انتها های باز پلیمر در حال رشد منتقل می گردند.

**سنتز پلیمر های کپسولی خارج سلولی**

پلیمر های کپسولی ـ که چند نمونه از آنها در جدول ۲–۲ ذکر گردیده است ـ به طور آنزیمی از زیر واحد های فعال سنتز می شوند. در این فرآیند، حامل لیپیدی متصل به غشا درگیر نیست. حضور کپسول اغلب به طور محیطی تعیین می شود : برای مثال، دکستران ها و لوان ها تنها می توانند با استفاده از دی ساکارید سوکروز (فروکتوز ـ گلوکز)، به عنوان زیر واحد مناسب، سنتز گردند، و از این رو سنتز آنها به حضور سوکروز در محیط رشد بستگی دارد.



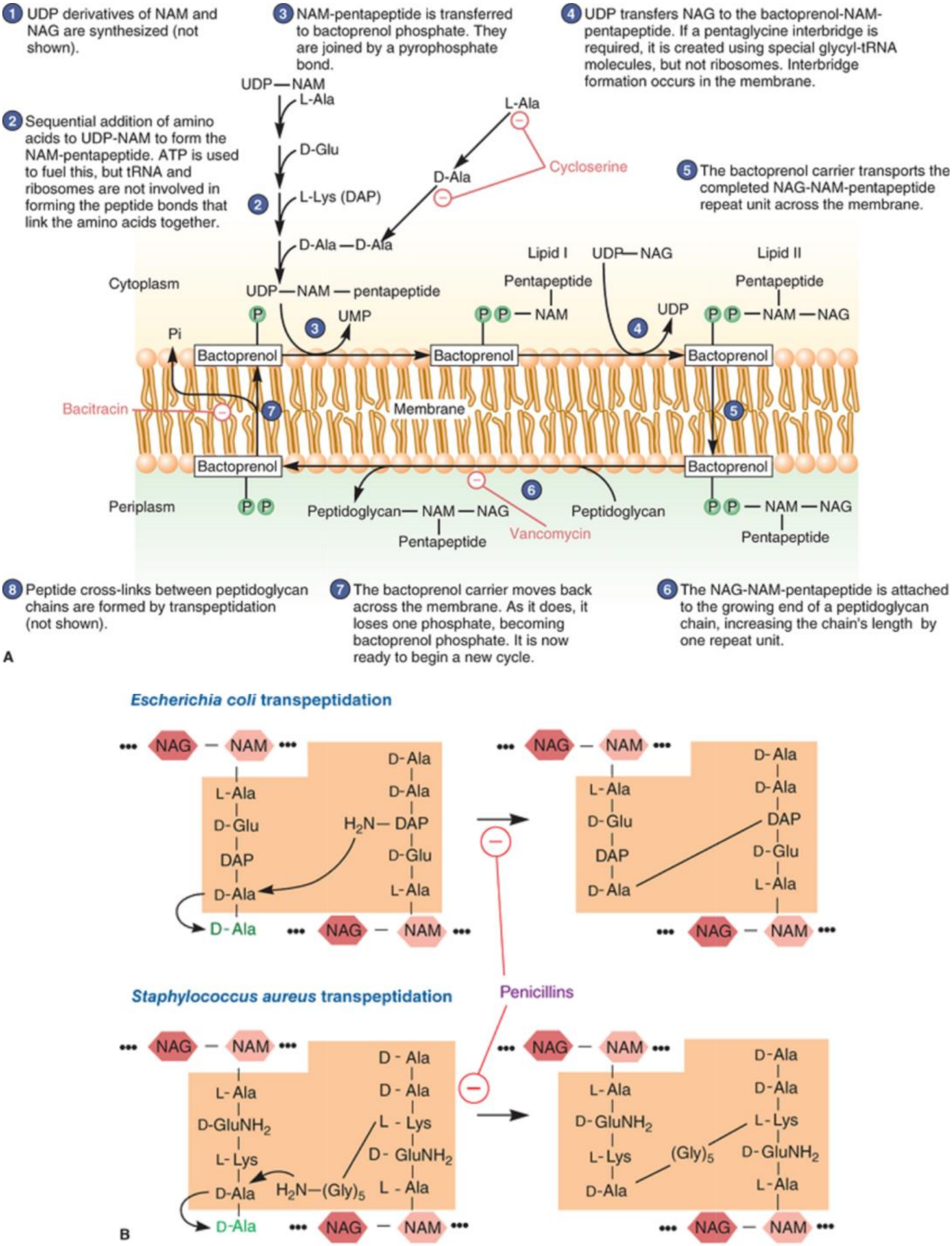

*شکل ۱۹-۶. محصولات نهاییِ بیوسنتزیِ شکل گرفته از آسپارتات سِمی آلدهید و پیرووات.*

**سنتز گرانول های ذخیره غذایی**

زمانی که نوتریئنت ها، افزون بر نیاز های رشد حضور داشته باشند، باکتری ها برخی از آنها را به گرانول های درون سلولیِ ذخیره غذایی تبدیل می کنند. گرانول های اصلی شامل نشاسته، گلیکوژن، پلی بتا هیدروکسی بوتیرات و وُلوتین ـ که عمدتاً حاوی پلی فسفات معدنی می باشد ـ هستند (فصل ۲ را ببینید). نوع گرانولی که تشکیل می شود اختصاصی به گونه است. هنگامی که نوتریئنت های خارجی ته بکشند، گرانول ها تجزیه می گردند.

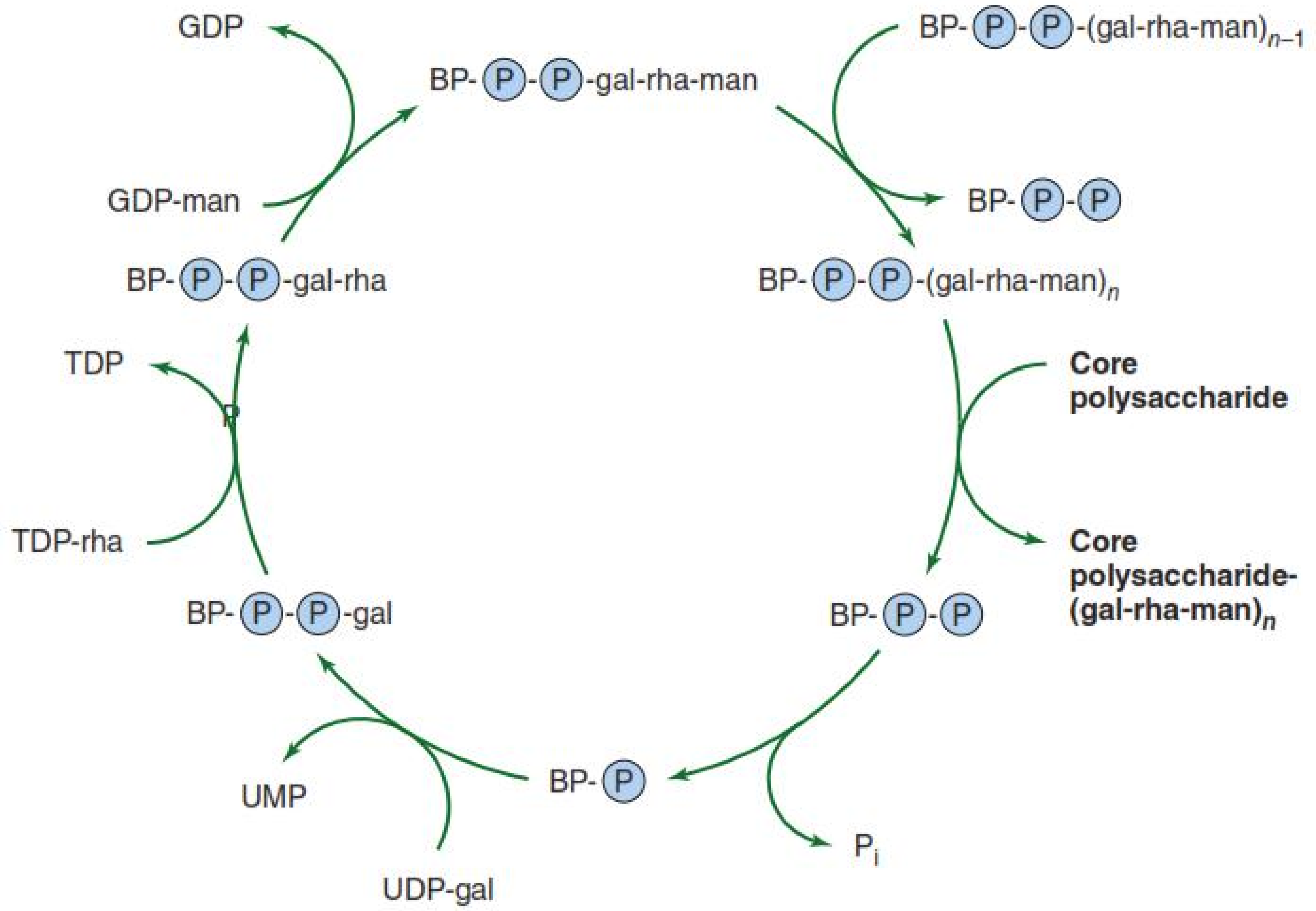
**الگو های متابولیسم میکروبی انرژی زا**

همچنان که در فصل ۵ شرح داده شد، دو مکانیسم متابولیکی اصلی جهت تولید پیوند های پیروفسفات اسیدی پر انرژی در ATP وجود دارد : فسفریلاسیون سوبسترا (انتقال مستقیم یک پیوند آنیدرید فسفات از یک دهنده آلی به ADP) و فسفریلاسیون ADP توسط فسفات غیر آلی (معدنی). واکنش اخیر از لحاظ انرژی نامطلوب بوده و باید توسط شیب الکتروشیمیایی سرتاسری غشا (نیروی محرکه پروتون) پیش رانده شود. در تنفس، شیب الکتروشیمیایی از احیا کننده و اکسید کننده ای که از خارج تأمین شده اند، ناشی می گردد. انرژی آزاد حاصل از انتقال الکترون ها از احیا کننده به اکسید کننده، از طریق حاملین متصل به غشا با شکل گیری شیب الکتروشیمیایی سرتاسری غشا توأم (جفت) است. در فتوسنتز، انرژی نورانی، احیاکننده ها و اکسید کننده های متصل به غشا را تولید می نماید؛ هنگامی که این حاملین الکترون به حالت پایه باز می گردند، نیروی محرکه پروتون تولید می شود. این فرآیند ها در ادامه به بحث گذاشته شده اند.




شکل ۲۰-۶. A : سنتز پپتیدوگلیکان. پنتا پپتید در پپتیدوگلیکان استافیلوکوکوس اورئوس واجد L ـ لیزین، و در اشریشیاکولی واجد دی آمینو پایملیک اسید

*(DAP) می باشد. مهار توسط باسیتراسین، سیکلوسرین و ونکومایسین نیز در این شکل نشان داده شده است. شش مرحله از هشت مرحله، در متن به بحث گذارده شده اند. مرحله هشتم در شکل B شرح داده شده است. NAM، N ـ استیل مورامیک اسید؛ NAG، N ـ استیل گلوکز آمین؛ UDP، یوریدین دی فسفات. B : ترانس پپتیداسیون. واکنش های ترانس پپتیداسیون در شکل گیری پپتیدوگلیکان های اشریشیاکولی و استافیلوکوکوس اورئوس.*




*شکل ۲۱-۶. سنتز واحد تکراریِ زنجیره جانبی پلی ساکارید سالمونلا نِوینگتون و انتقال آن به مرکز لیپو پلی ساکارید. BP : باکتوپرنول؛ GDP، گوآنوزین دی فسفات؛ TDP، تیمیدین دی فسفات؛ UDP، یوریدین دی فسفات؛ UMP، یوریدین مونو فسفات.*

**مسیر های تخمیر**

**الف) راه کار هایی برای فسفریلاسیون سوبسترا**

در غیاب تنفس یا فتوسنتز، سلول ها برای تأمین انرژی خود کاملاً به فسفریلاسیون سوبسترا متکی اند : تولید ATP باید با بازآرایی شیمیایی ترکیبات آلی جفت شود. بسیاری از ترکیبات می توانند به عنوان سوبستراهای قابل تخمیر رشد به خدمت گرفته شوند، و مسیر های متعددی برای تخمیر آنها تکامل پیدا کرده اند. این مسیر ها دارای سه مرحله کلی هستند : (۱) تبدیل ترکیب قابل تخمیر به دهنده فسفات برای فسفریلاسیون سوبسترا. این مرحله اغلب شامل واکنش های متابولیکی ای است که در آنها $NAD^+$ به NADH احیا می گردد. (۲) فسفریلاسیون ADP توسط دهنده فسفات پر انرژی. (۳) مراحل متابولیکی ای که در آنها محصولات تخمیر با مواد آغازی به تعادل شیمیایی می رسند. شایع ترین نیاز در مرحله آخر، مکانیسمی برای اکسیداسیون NADH – که در مرحله نخست تخمیر تولید شده است – به $NAD^+$ می باشد، به نحوی که امکان ادامه تخمیر وجود داشته باشد. در بخش های زیر، مثال هایی از هر سه مرحله تخمیر مورد بررسی قرار گرفته اند.

**ب) تخمیر گلوکز**

تنوع مسیر های تخمیری با در نظر گرفتن تعدادی از مکانیسم های مورد استفاده برای انجام فسفریلاسیون سوبسترا در ازای گلوکز توضیح داده شده

است. در اصل، فسفریلاسیون ADP به ATP می تواند با یکی از دو ترانسفورماسیونِ به لحاظ شیمیایی متعادل، جفت شود :

$$\underset{(C_6H_{12}O_6)}{\text{Glucose}} \longrightarrow 2\ \underset{(C_3H_6O_3)}{\text{Lactic acid}}$$

or

$$\underset{(C_6H_{12}O_6)}{\text{Glucose}} \longrightarrow 2\ \underset{(C_2H_6O)}{\text{Ethanol}} + 2\ \underset{(CO_2)}{\text{Carbon dioxide}}$$

مکانیسم های بیوشیمیایی ای که در آنها این ترانسفورماسیون ها (تغییر شکل ها) پدید می آیند، به طور قابل ملاحضه ای متفاوت هستند.

به طور کلی، تخمیر گلوکز با فسفریلاسیون آن به G6PD آغاز می شود. جهت رسیدن به این مقصود، دو مکانیسم وجود دارد : (۱) گلوکز خارج سلولی ممکن است از عرض غشای سیتوپلاسمی به درون سلول انتقال یابد و سپس توسط ATP فسفریله گشته، G6PD و ADP را به جای بگذارد. (۲) در بسیاری از میکروارگانیسم ها، گلوکز خارج سلولی در هنگام عبور از عرض غشای سیتوپلاسمی، توسط یک سیستم آنزیمی در غشای سیتوپلاسمی فسفریله می گردد، که این سیستم، گلوکز خارج سلولی را در ازای فسفو انول پیرووات فسفریله ساخته، G6PD درون سلولی و پیرووات را تولید می کند. فرآیند اخیر، مثالی از یک متابولیسم ناقلی (vectorial metabolism) می باشد، که مجموعه ای از واکنش های بیوشیمیایی ای است که در آنها هم در ساختار و هم در موقعیت یک سوبسترا تغییر ایجاد می شود. باید توجه نمود که انتخاب ATP یا فسفو انول پیرووات به عنوان عامل فسفریله کننده بازده ATP را در تخمیر تغییر نمی دهد، زیرا فسفو انول پیرووات به عنوان یک منبع ATP در مراحل بعدی تخمیر مورد استفاده قرار می گیرد (شکل ۸–۶ را ببینید).

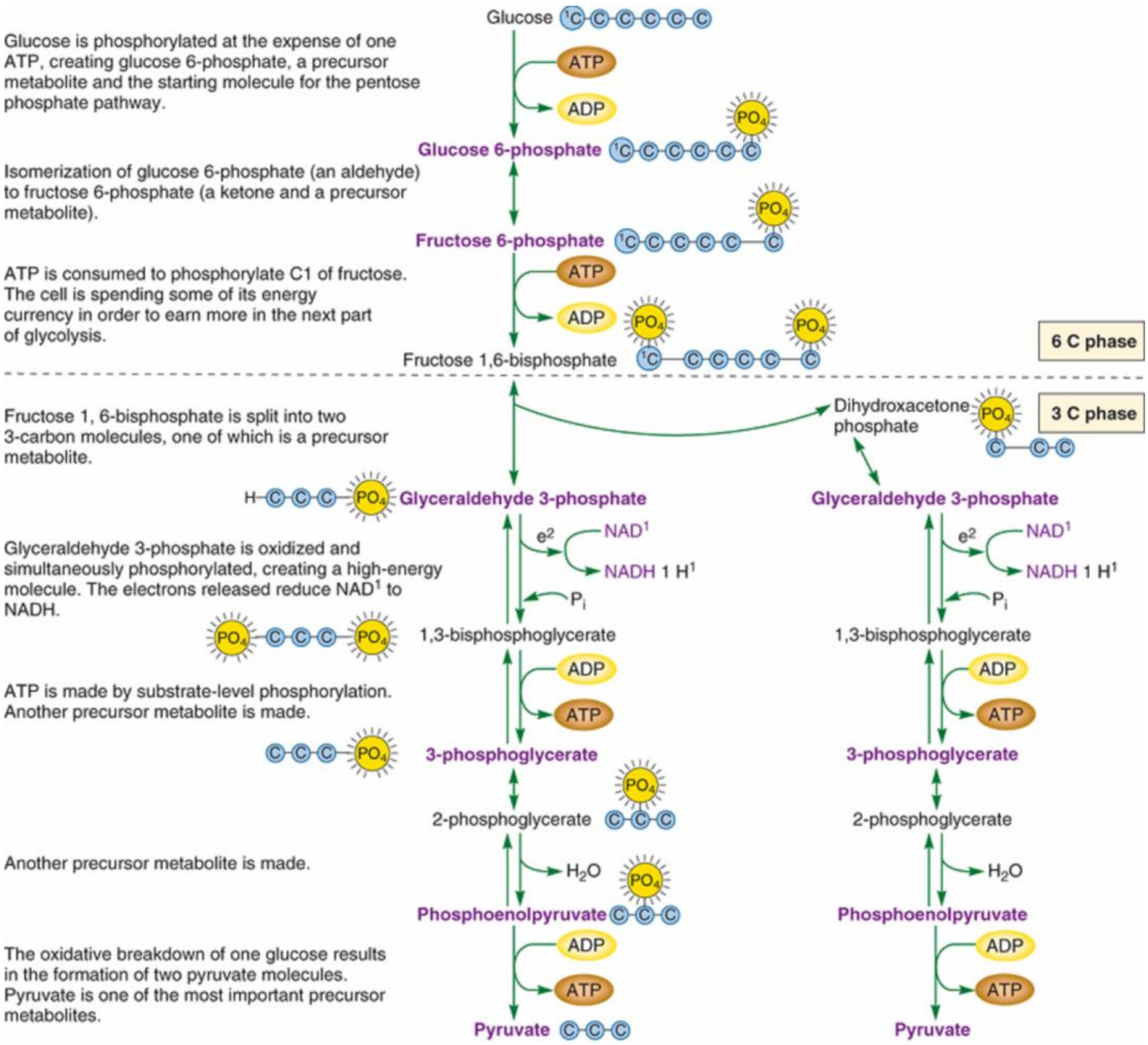
**پ) مسیر امبدن – میرهوف**

این مسیر (شکل ۲۲–۶) یک مکانیسم معمول جهت تخمیر گلوکز، با استفاده از یک کیناز و یک آلدولاز (شکل ۶–۶ را ببینید) می باشد، که هگزوز ($C_6$) فسفات را به دو ملکول تریوز ($C_3$)فسفات تغییر شکل می دهد. چهار واکنش فسفریلاسیون سوبسترا تبدیل تریوز فسفات را به دو ملکول پیرووات همراهی می نمایند. بنابراین، با احتساب دو پیوند پیروفسفاتِ ATP لازم برای ایجاد تریوز فسفات از گلوکز، مسیر اِمبدن ـ مِیرهوف دارای بازده خالص دو پیوند پیروفسفات ATP است. تشکیل پیروفسفات از تریوز فسفات یک فرآیند اکسیداتیو است، و NADH تولید شده در نخستین مرحله متابولیکی (شکل ۲۲–۶ را ببینید) باید به $NAD^+$ تبدیل گردد تا فرآیند تخمیر ادامه یابد؛ دو مکانیسم برای دستیابی به این مقصود در شکل ۲۳–۶ به تصویر کشیده شده است. احیای مستقیم پیرووات توسط NADH، لاکتات را به عنوان محصول نهایی تخمیر تولید می کند و از این رو به اسیدی شدن محیط می انجامد. از سوی دیگر، ممکن است پیرووات به استالدهید دکربوکسیله شود، و آنگاه استالدهید با اکسید نمودن NADH به تولید محصول خنثیِ اتانول منجر گردد. انتخاب مسیر بر اساس تاریخچه تکاملی ارگانیسم و ـ در برخی موارد ـ بر اساس شرایط رشد تعیین می شود.

**تخمیرات انتنر – دودوروف و هترولاکتات**

مسیر های دیگر برای تخمیر گلوکز که شامل تعدادی واکنش آنزیمی اختصاصی هستند، در شکل ۲۴–۶ نشان داده شده اند. مسیر اِنتِنِر ـ دودوروف از سایر مسیر هـای متابولیسم هیدرات کربن بـه واسطه دهیدراسیون ۶ ـ فسفو گلوکونات جدا گشته، با واکنش آلدولاز که پیرووات و تریوز فسفات را تولید می کند، دنبال می شود (شکل ۲۴–۶، A). تخمیر هترولاکتات و تعداد دیگری از مسیر های تخمیری به واکنش فسفو کتولاز متکی است (شکل ۲۴–۶، B) که با فسفریله کردن، یک کتوز فسفات را می شکافد و استیل فسفات و تریوز فسفات را تولید می نماید. آنیدرید اسیدی استیل فسفات ممکن است برای سنتز ATP مورد استفاده قرار گیرد، یا ممکن است در زمان احیا شدن آن به اتانول، اجازه اکسیداسیون دو ملکول NADH را به $NAD^+$ بدهد.

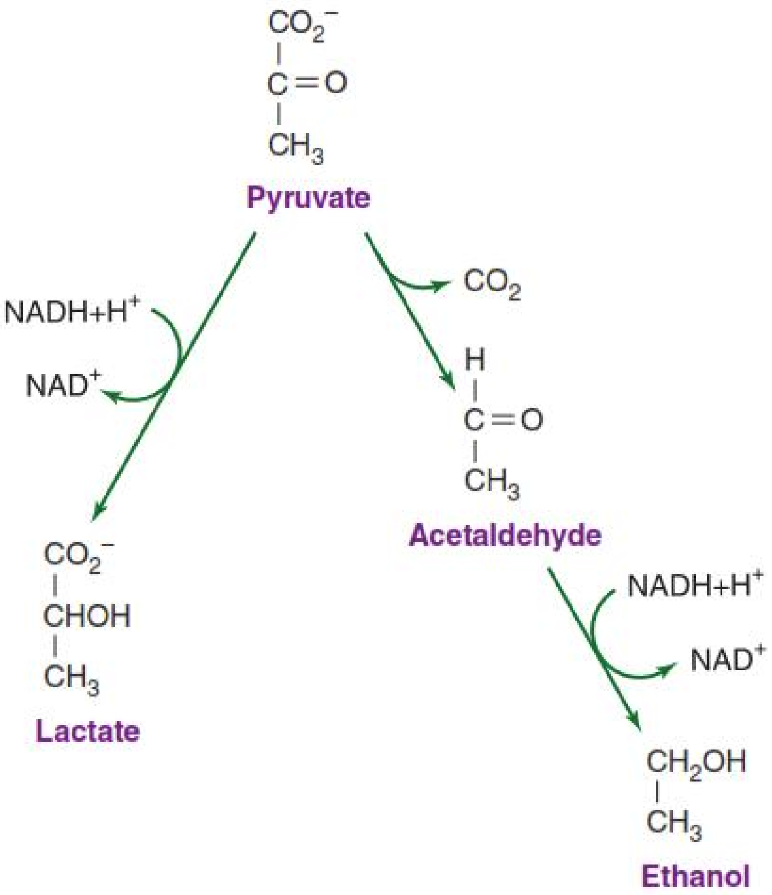
طرح های کلی مسیر های انتنر ـ دودوروف و هترولاکتات در شکل های ۲۵–۶ و ۲۶–۶ نشان داده شده اند. این مسیر ها تنها یک ملکول منفرد تریوز فسفات را از گلوکز تولید می کنند، و مطابقاً بازده انرژی آنها نیز پایین می باشد : برخلاف مسیر امبدن ـ میرهوف، در مسیر های انتنر ـ دودوروف و هترولاکتات فقط یک فسفریلاسیون سوبسترای خالص از ADP به ازای هر ملکول گلوکز تولید می گردد. چرا مسیر های دیگری برای تخمیر گلوکز در محیط طبیعی انتخاب گردیده اند؟ در پاسخ به این پرسش، دو واقعیت را باید در نظر گرفت. نخست اینکه، در رقابت مستقیم رشد میان دو گونه ی میکروبی، سرعت مصرف سوبسترا می تواند مهم تر از میزان رشد باشد. دوم آنکه، گلوکز صرفاً یکی از هیدرات های کربن متعددی است که میکروارگانیسم ها در محیط طبیعی خود با آن رو به رو می گردند. برای مثال، پنتوز ها می توانند به طور کاملاً موثر در مسیر هترولاکتات تخمیر شوند.




*شکل ۲۲-۶ مسیر امبدن ـ میرهوف. این مسیر یکی از سه مسیر گلیکولیتیک مورد استفاده برای کاتالیز گلوکز به پیرووات است و می تواند در جریان تنفس هوازی، تنفس بی هوازی، و تخمیر عمل کند. هنگامی که این مسیر در جریان یک فرآیند تنفسی به کار گرفته شود، الکترون های پذیرفته شده توسط $NAD^+$ به یک زنجیره انتقال الکترون انتقال می یابند و سرانجام توسط یک پذیرنده خارجی الکترون پذیرفته می شوند. زمانی که این مسیر در فرآیند تخمیر استفاده گردد، الکترون های پذیرفته شده توسط $NAD^+$ به یک پذیرنده داخلی الکترون (برای مثال، پیرووات) اعطا می شوند. مسیر امبدن – میرهوف همچنین یک مسیر آمفی‌بولیک مهم است، زیرا این مسیر چندین متابولیت پیش ساز را تولید می نماید (که در شکل به رنگ آبی نشان داده شده است). ADP آدنوزین دی فسفات؛ ATP آدنوزین تری فسفات.*

**پ) گوناگونی های دیگر در تخمیرات هیدرات کربن**

مسیر های تخمیر هیدرات کربن می‌توانند با سوبسترا هایی بسیار بیشتر از آنچه در اینجا شرح داده شد، منطبق گردند و محصولات نهایی ممکن است به مراتب متنوع تر از آنچه در اینجا پیشنهاد گردید، باشند. برای مثال، مکانیسم های متعددی برای اکسیداسیون NADH در ازای پیرووات وجود دارد. یکی از این مسیر ها شکل گیری احیایی سوکسینات است. بسیاری از باکتری های مهم از لحاظ بالینی، پیرووات را از گلوکز از راه مسیر امبدن – میرهوف ایجاد می نمایند، و آنها ممکن است بر پایه محصولات احیایی حاصل از پیرووات باز شناخته شوند، که انعکاس دهنده ترکیب آنزیمی گونه‌های مختلف می باشد. محصولات اصلی تخمیر – که در جدول ۱-۶ ذکر گردیده اند – مبنای بسیاری از آزمون های تشخیصی در آزمایشگاه بالینی به شمار می روند.




*شکل ۲۳-۶. دو مکانیسم بیوشیمیایی ای که در آن پیرووات می تواند NADH را اکسید سازد. چپ : شکل گیری مستقیم لاکتات، که به تولید خالص اسید استیک از گلوکز می انجامد. راست : شکل گیری محصولات خنثی دی اکسید کربن و اتانول.*

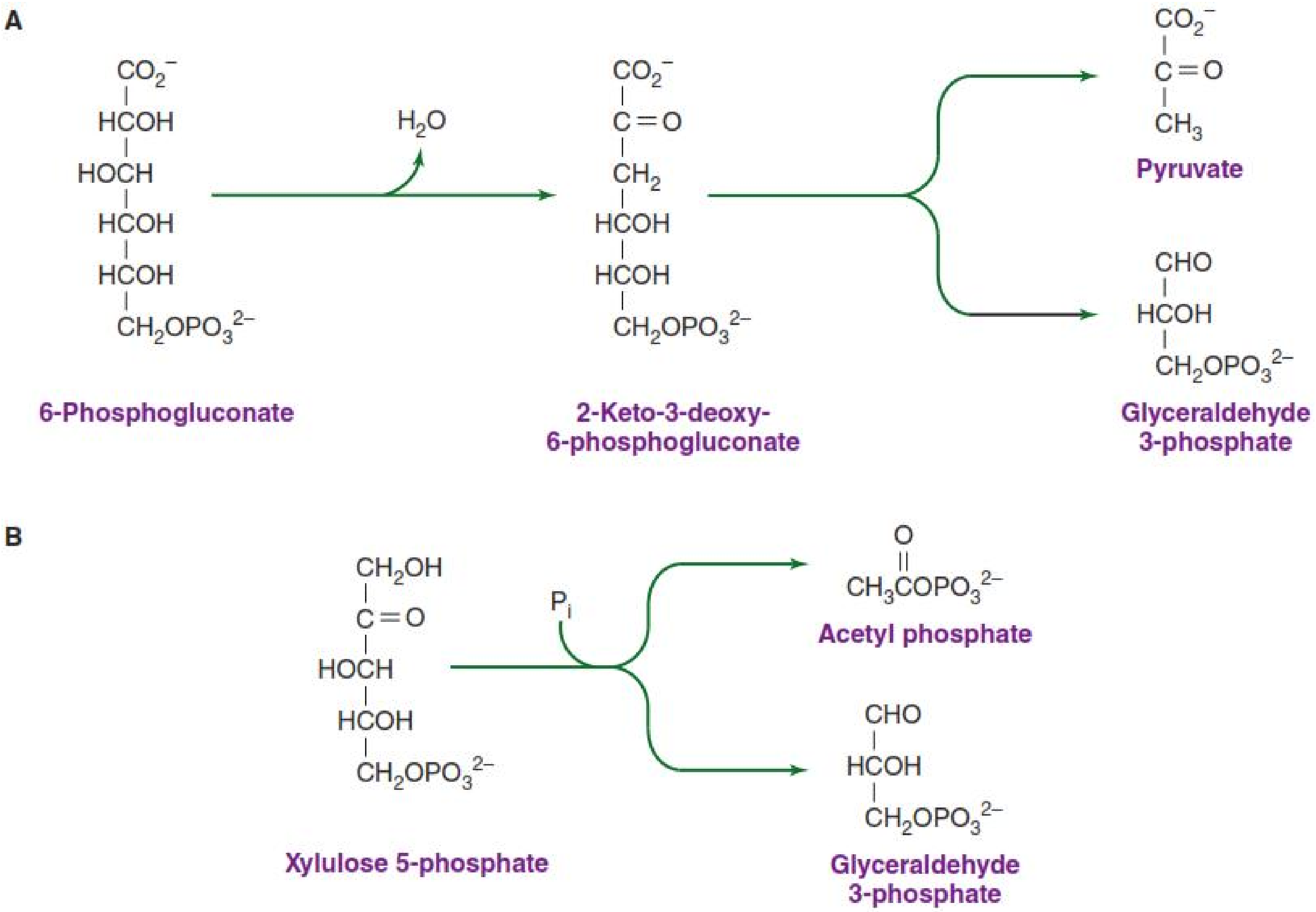
جدول ۱-۶. تخمیرات میکروبی بر پایه مسیر امبدن ـ میرهوف

| تخمیر | ارگانیسم ها | محصولات |
|---|---|---|
| اتانول | برخی قارچ ها (به ویژه بعضی از مخمر ها) | اتانول، $CO_2$ |
| لاکتات (جور تخمیر) | استرپتوکوکوس، برخی گونه های لاکتوباسیلوس | لاکتات (دست کم مسئول ۹۰٪ از کربن منبع انرژی است) |
| لاکتات (ناجور تخمیر) | انتروباکتر، آئروموناس، باسیلوس پلی میکسا | اتانول، استوئین، ۲ و ۳- بوتیلن، $CO_2$، لاکتات، استات، فومارات (کل اسید ها = ۲۱ مول[a]) |
| پروپیونات | کلستریدیوم پروپیونیکوم، پروپیونی باکتریوم، کورینه باکتریوم دیفتریا، برخی گونه‌های نیسریا، وِیلونلا، میکرومونوسپورا | پروپیونات، استات، سوکسینات، $CO_2$ |
| اسید مخلوط | اشریشیاکولی، سالمونلا، شیگلا، پروتئوس | لاکتات، استات، فومارات، سوکسینات، $H_2$، $CO_2$، اتانول (کل اسید ها = ۱۵۹ مول[a]) |
| بوتانول ـ بوتیرات | بوتیری باکتریوم، زیموسارسینا ماکسیما، برخی گونه های کلستریدیوم | بوتانول، بوتیرات، استون، ایزوپروپانول، استات، اتانول، $H_2$، $CO_2$ |

a. در هر ۱۰۰ مول گلوکز تخمیر شده.

### ج) تخمیر سایر سوبسترا ها

هیدرات های کربن به هیچ وجه تنها سوبسترا های قابل تخمیر نیستند. متابولیسم اسید های آمینه، پورین ها و پیریمیدین ها ممکن است اجازه رخ دادن فسفریلاسیون‌های سوبسترا را بدهند. برای مثال، آرژینین ممکن است با به وجود آوردن کرباموییل فسفات ـ که می‌تواند جهت فسفریله کردن ADP به ATP به کار رود ـ به عنوان منبع انرژی به خدمت گرفته شود. برخی از میکروارگانیسم‌ها زوج های اسید های آمینه را تخمیر نموده، از یکی به عنوان دهنده الکترون و از دیگری به عنوان پذیرنده الکترون استفاده می کنند.




*شکل ۲۴-۶. واکنش های مربوط به مسیر های اختصاصی هیدرات کربن. A : واکنش های دهیدراتاز و آلدولاز مورد استفاده در مسیر انتنر ـ دودوروف. B : واکنش فسفو کتولاز. در این واکنش، که در چندین مسیر تخمیر هیدارت کربن یافت شده است، آنیدرید اسیدی مخلوط استیل فسفات تولید می گردد، که می‌تواند جهت فسفریلاسون سوبسترای آدنوزین دی فسفات (ADP) استفاده شود.*

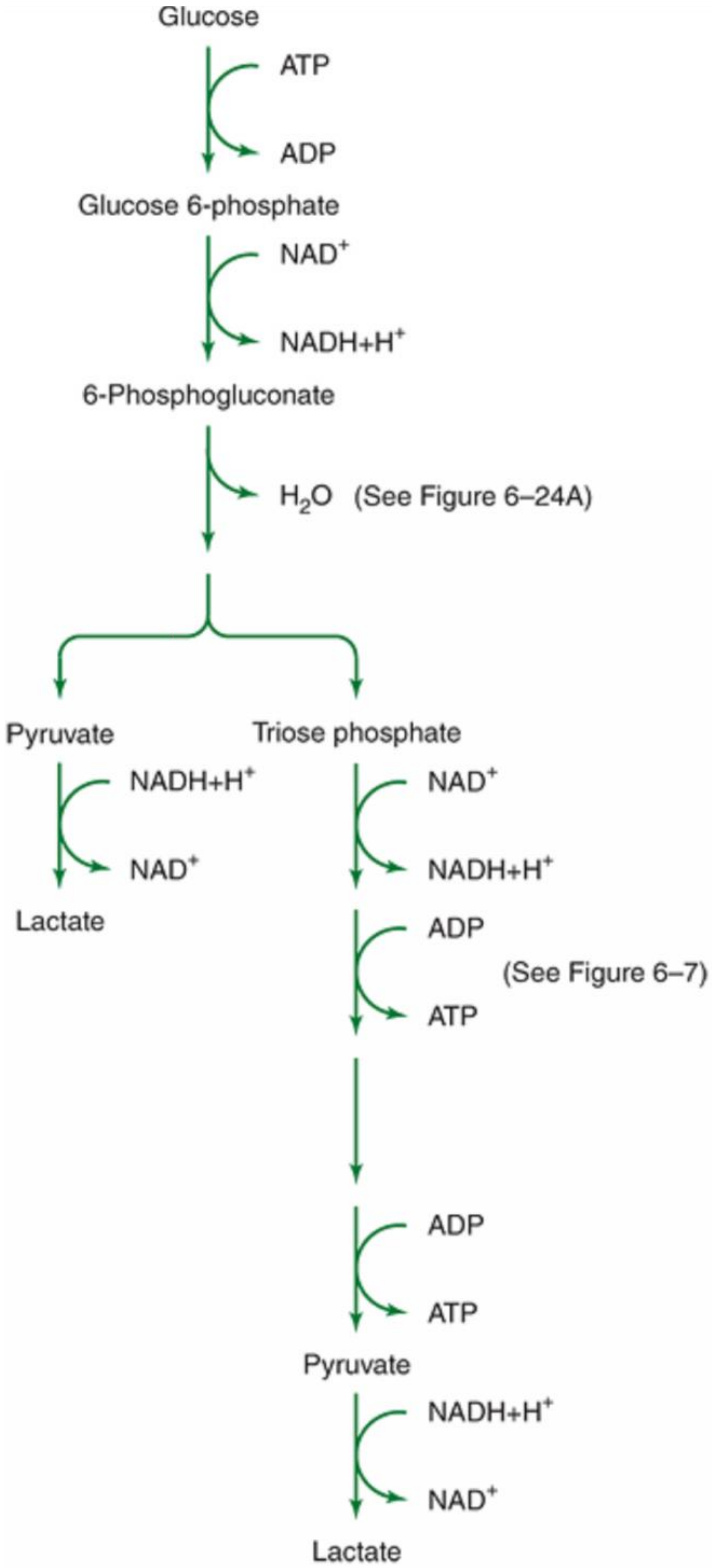
## الگو های تنفس

تنفس نیازمند یک غشای بسته است. در باکتری ها، این غشا، غشای سلولی می‌باشد. الکترون ها از میان مجموعه ای اختصاصی از حاملین الکترون در غشا، از یک احیا کننده شیمیایی به یک اکسید کننده شیمیایی پاس داده شده، و نیروی محرکه پروتون، به عنوان یک پیامد ایجاد می گردد (شکل ۲۷-۶)؛ بازگشت پروتون ها از عرض غشا با سنتز ATP جفت می شود. همچنان که در شکل ۲۷-۶ پیشنهاد شده است، احیاکننده بیولوژیکی برای تنفس غالباً NADH، و اکسید کننده اغلب اکسیژن است.

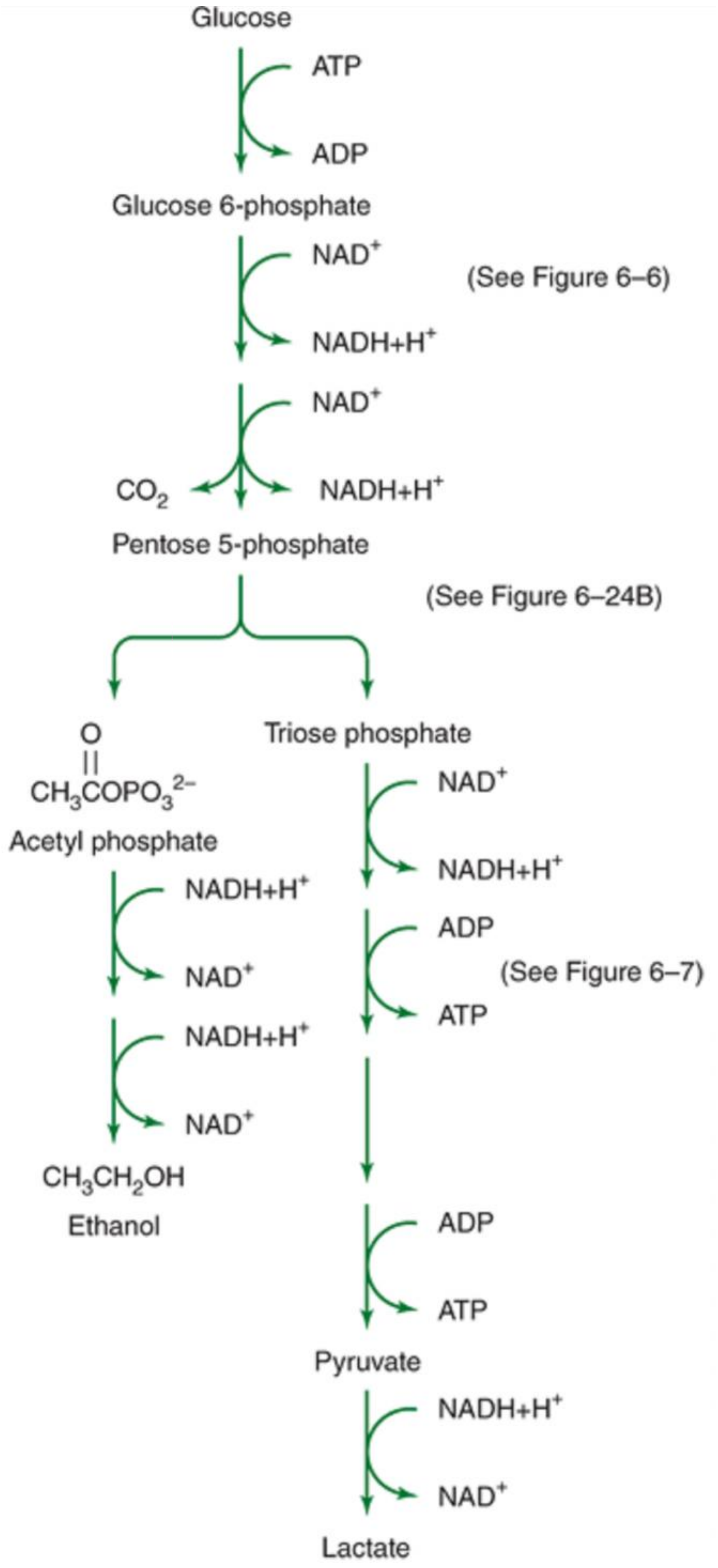
در منابع احیا کننده مورد استفاده برای تولید NADH تنوع میکروبی شگرفی به چشم می خورد، و بسیاری از میکروارگانیسم ها می‌توانند از پذیرنده های الکترونی دیگری به غیر از اکسیژن استفاده کنند. سوبسترا های آلی رشد به متابولیت های کانونی ای تبدیل می شوند که ممکن است $NAD^+$ را توسط خط هگزوز مونوفسفات (شکل ۷-۶ را ببینید) یا توسط چرخه تری‌کربوکسیلیک اسید (شکل ۱۱-۶ را ببینید) به NADH احیا نمایند. احیا کننده دیگری ممکن است در جریان شکستن برخی از سوبسترا های رشد، مانند اسید های چرب تولید شود (شکل ۱۰-۶ را ببینید).

بعضی از باکتری ها، موسوم به شیمیو لیتوتروف ها، قادر به استفاده از احیاکننده های غیر آلی برای تنفس هستند. این منابع انرژی شامل هیدروژن، آهن و چند شکل احیا شده از گوگرد و نیتروژن می باشند. ATP ی به دست آمده از تنفس و NADH تولید شده از احیاکننده ها می توانند برای به راه انداختن چرخه کلوین مورد استفاده قرار گیرند (شکل ۱۳-۶ را ببینید).

ترکیبات و یون هایی غیر از $O_2$ ممکن است به عنوان اکسیدکننده های نهایی در تنفس به کار روند. این توانایی (ظرفیتی برای تنفس بی هوازی)، یک صفت میکروبی رایج به حساب می آید. پذیرنده های مناسب الکترون شامل نیترات، سولفات و دی اکسید کربن هستند. متابولیسم تنفسی به دی اکسید کربن به عنوان پذیرنده الکترون ـ یک ویژگیِ یافت شده در میان نمونه هایی از یک گروه میکروبی بزرگ، آرکی باکتری ها ـ متکی است. برای مثال، نمونه هایی از این گروه از توانایی احیای دی اکسید کربن به استات به عنوان مکانیسمی برای تولید انرژی برخوردار اند.



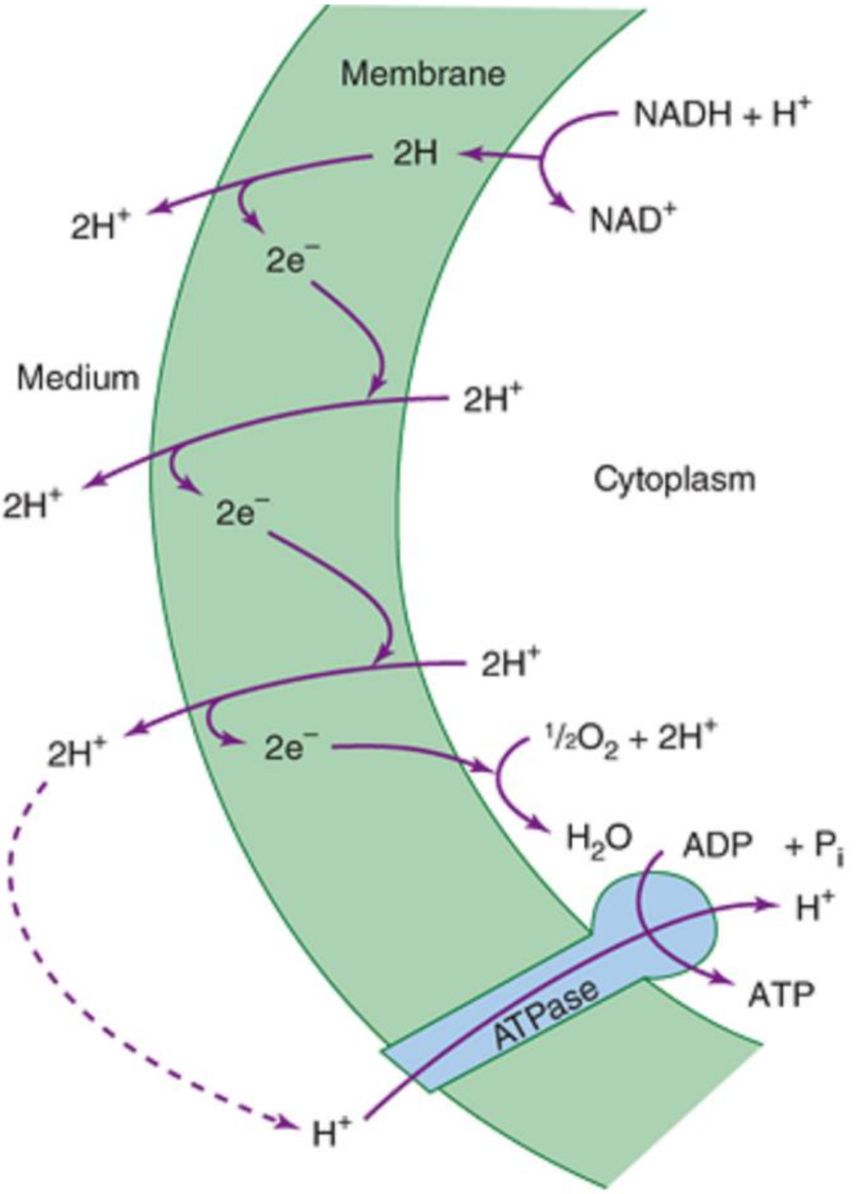

شکل ۲۵-۶. مسیر انتنر دودوروف. ADP، آدنوزین دی فسفات؛ ATP، آدنوزین تری فسفات.




*شکل ۲۶-۶. تخمیر هترولاکتیک گلوکز. ADP، آدنوزین دی فسفات؛ ATP، آدنوزین تری فسفات.*

**فتوسنتز باکتریایی**

ارگانیسم های فتوسنتزی از انرژی نورانی برای جدا ساختن بار الکترونی استفاده نموده، احیاکننده ها و اکسید کننده های متصل به غشا را، به عنوان ماحصل یک رخداد فتوشیمیایی، پدید می آورند. انتقال الکترون‌ها از احیاکننده به اکسید کننده، نیروی محرکه پروتون را ایجاد می نماید. بسیاری از باکتری ها یک متابولیسم فتوسنتزی را انجام می دهند که کاملاً مستقل از اکسیژن است. نور به عنوان منبعی از انرژی متابولیکی استفاده می شود، و کربن مورد نیاز جهت رشد (در فتوتروف) از ترکیبات آلی یا (در فتو لیتوتروف) از مجموعه ی یک احیا کننده غیر آلی (مانند تیو سولفات) و دی اکسید کربن به دست می آید. این باکتری ها دارای یک فتوسیستم منفرد هستند که، اگرچه برای فراهم کردن انرژی لازم برای سنتز ATP و تولید شیب های یونی در عرض غشا کافی است، اما اجازه احیای بسیار انرژی زای $NADP^+$ را در ازای آب نمی دهد. این فرآیند که برای فتوسنتز تکامل یافته اکسیژنی حیاتی است، به انرژی اضافی ناشی از جفت شدن دو رخداد متفاوت فتوشیمیایی تکیه می کند که توسط دو سیستم فتوشیمیایی مستقل پیش می رود. در میان پروکاریوت ها، این صفت منحصراً در سیانوباکتریوم ها (جلبک های سبز ـ آبی) یافت گردیده است. در میان ارگانیسم های یوکاریوتی، این صفت بین جلبک ها و گیاهان، که اندامک حیاتی تولید انرژی در آنها کلروپلاست است، مشترک می باشد.




*شکل ۲۷-۶. جفت شدن انتقال الکترون در تنفس با تولید آدنوزین تری فسفات (ATP). حرکات نشان داده شده ی پروتون ها و الکترون ها به وسیله حاملین متصل به غشا (فلاووپروتئین، کوئینون، سیتوکروم ها) میانجیگری می شود. جریان پروتون ها از شیب الکتروشیمیایی شان کاسته، از راه ATP آز غشاء، انرژی لازم را برای تولید ATP از آدنوزین دی فسفات (ADP) فراهم می کند. برای توضیح، متن را ببینید.*

## تنظیم مسیر های متابولیکی

سلول های میکروبی در محیط طبیعی، عموماً مسیرهای متابولیکی خود را به نحوی تنظیم می کنند که هیچ حدواسطی اضافه بر نیاز ایجاد نگردد. هر واکنش متابولیکی نه تنها با توجه به سایر واکنش ها در سلول، بلکه همچنین با توجه به غلظت نوتریئنت ها در محیط، تنظیم می شود. بنابراین، چنانچه یک منبع کربن که به طور پراکنده در دسترس است، ناگهان وافر شود، آنزیم های لازم برای کاتابولیسم آن، هم در مقدار و هم در فعالیت افزایش پیدا می کنند؛ برعکس، زمانی که یک قطعه ی ساختمانی (نظیر اسید آمینه) ناگهان فراهم گردد، آنزیم های لازم برای بیوسنتز آن، هم در مقدار و هم در فعالیت کاهش می یابند.

تنظیم فعالیت آنزیم به علاوه تنظیم سنتز آنزیم، هم کنترل نرم (fine control) و هم کنترل خشن (coarse control) مسیر های متابولیکی را فراهم می نمایند. برای مثال، مهار فعالیت آنزیم توسط محصول نهایی یک مسیر، یک مکانیسم کنترل نرم را تشکیل می دهد، چون جریان کربن در سرتاسر مسیر بی درنگ و موشکافانه تنظیم می شود. از سوی دیگر، مهار سنتز آنزیم توسط همان محصول نهایی، یک مکانیسم کنترل خشن را شکل می دهد. ملکول های از پیش موجود آنزیم به عملکرد خود ادامه می دهند تا اینکه بر اثر افزایش رشد سلول، رقیق گردند، اگر چه سنتز پروتئین های غیر ضروری بلافاصله متوقف می شود.

مکانیسم هایی که در آنها سلول فعالیت آنزیم را به نظم در می آورد، در بخش زیر به بحث گذاشته شده اند. تنظیم سنتز آنزیم در فصل ۷ بحث گردیده است.

## تنظیم فعالیت آنزیم

### الف) آنزیم ها به عنوان پروتئین های آلوستریک

در بسیاری از موارد، فعالیت آن آنزیمی که مرحله اولیه در یک مسیر متابولیکی را کاتالیز می کند، توسط محصول نهایی مسیر مهار می شود. چنین مهاری نمی تواند به رقابت برای جایگاه متصل شونده به سوبسترای آنزیم باز گردد، چرا که ساختار محصول نهایی و ساختار حدواسط اولیه (سوبسترا) معمولاً به طور کامل متفاوت اند. به جای آن، مهار به این واقعیت بر می گردد که آنزیم های تنظیم شده، آلوستریک هستند : هر آنزیم نه تنها دارای یک جایگاه کاتالیتیک است، که سوبسترا به آن اتصال می یابد، بلکه همچنین واجد یک یا تعداد بیشتری جایگاه است که ملکول های تنظیمی کوچک، یا اثر گذار ها، به آن متصل می گردند. اتصال یک اثر گذار به جایگاه خود، به تغییر ساختاری در آنزیم می انجامد، به گونه ای که تمایل جایگاه کاتالیتیک به سوبسترا کاهش (مهار آلوستریک) یا افزایش (فعال سازی آلوستریک) پیدا می کند.

پروتئین های آلوستریک معمولاً اولیگومر هستند. در بعضی از موارد، زیر واحد ها یکسان بوده، هر زیر واحد هم جایگاه کاتالیتیک و هم جایگاه اثر گذار دارد؛ در سایر موارد، زیر واحد ها تفاوت داشته، یک نوع تنها از جایگاه کاتالیتیک و نوع دیگر تنها از جایگاه اثر گذار برخوردار است.

### ب) مهار بازخورد (مهار فیدبک)

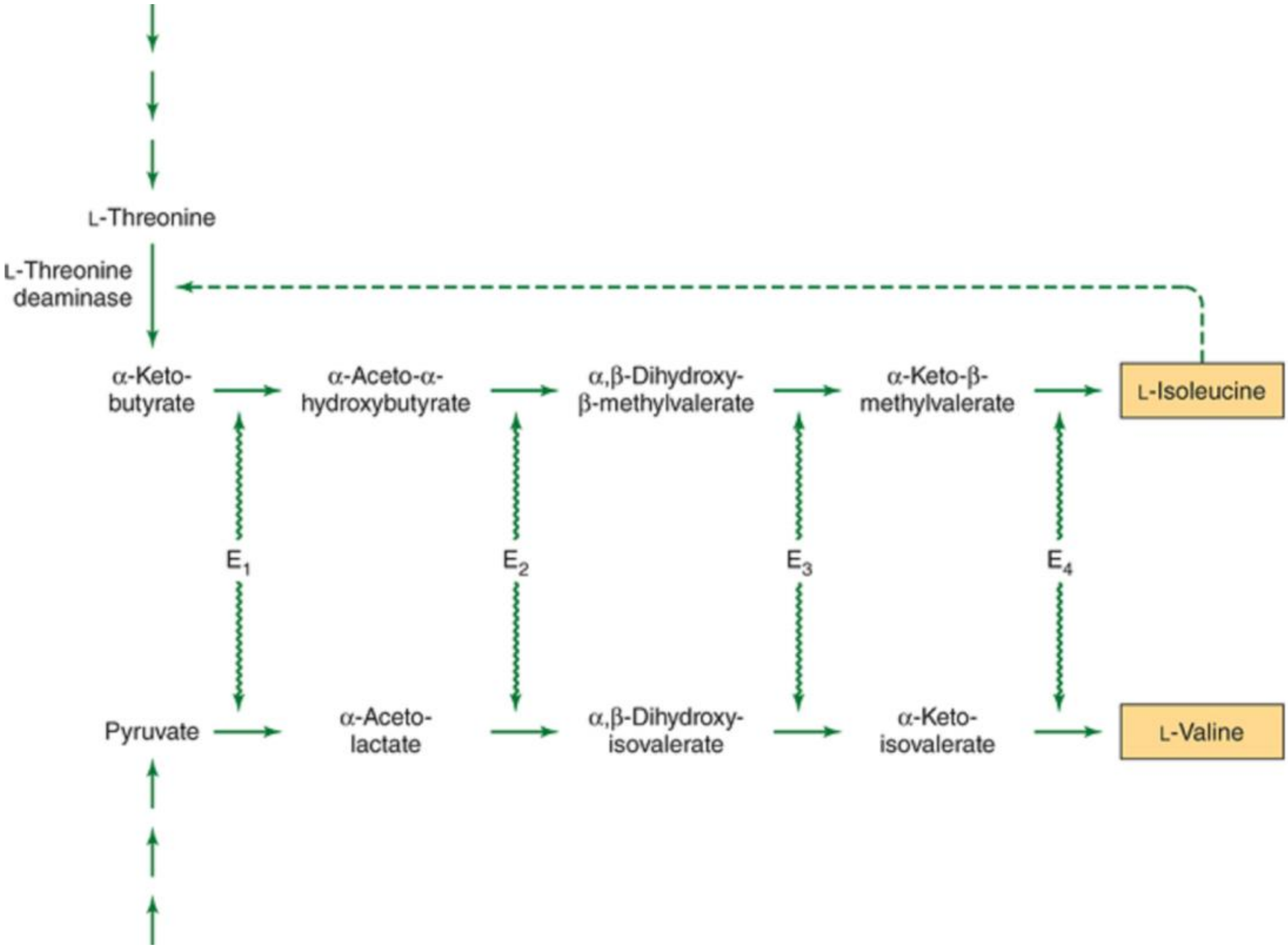
مکانیسم کلی ای که در میکروارگانیسم ها برای تنظیم کردن جریان کربن از راه مسیر های بیوسنتزی، تکامل پیدا کرده است، کارا ترین مکانیسم تنظیم در این خصوص است که می‌توان تصور نمود. محصول نهایی در هر مورد به طور آلوستریک فعالیت آنزیم نخست ـ و تنها همین آنزیم ـ را در مسیر مهار می سازد. برای مثال، نخستین مرحله در بیوسنتز ایزولوسین، بدون آنکه مسیر دیگری را درگیر کند، تبدیل L- ترئونین به آلفا کتو بوتیریک اسید است، که توسط ترئونین دآمیناز به طور آلوستریک و به طور اختصاصی به وسیله L- ایزولوسین، و نه توسط ترکیب دیگری، مهار می گردد (شکل ۲۸-۶)؛ چهار آنزیم دیگر مسیر تحت تأثیر قرار نمی گیرند (هر چند سنتز آنها سرکوب می شود).

### پ) فعال سازی آلوستریک

در بعضی از موارد، برای سلول با صرفه است که یک محصول نهایی یا یک حدواسط به جای آنکه یک آنزیم خاص را مهار سازد، آن را فعال نماید. برای مثال، در شکستن گلوکز توسط اشریشیاکولی، تولید بیش از اندازه ی حدواسط های G6PD و فسفو انول پیرووات به عنوان سیگنال، به مقداری از گلوکز علامت می دهد تا به سمت مسیر سنتز گلیکوژن تغییر جهت دهد؛ این عمل به واسطه فعال سازی آلوستریک آنزیم تبدیل کننده گلوکز ۱ـ فسفات به ADP ـ گلوکز به اجرا در می آید (شکل ۲۹-۶).

### ت) تعاونی

بسیاری از آنزیم های اولیگومر بیش از یک جایگاه متصل شونده به سوبسترا داشته، بر هم کنش های تعاونی (همکاری) را بین ملکول های سوبسترا نشان می دهند. اتصال یک سوبسترا به یک جایگاه کاتالیتیک بر تمایل سایر جایگاه ها برای ملکول های اضافی سوبسترا می افزاید. اثر خالص این بر هم کنش به افزایش تصاعدی در فعالیت کاتالیتیکی در پاسخ به افزایش عددی در غلظت سوبسترا می انجامد.



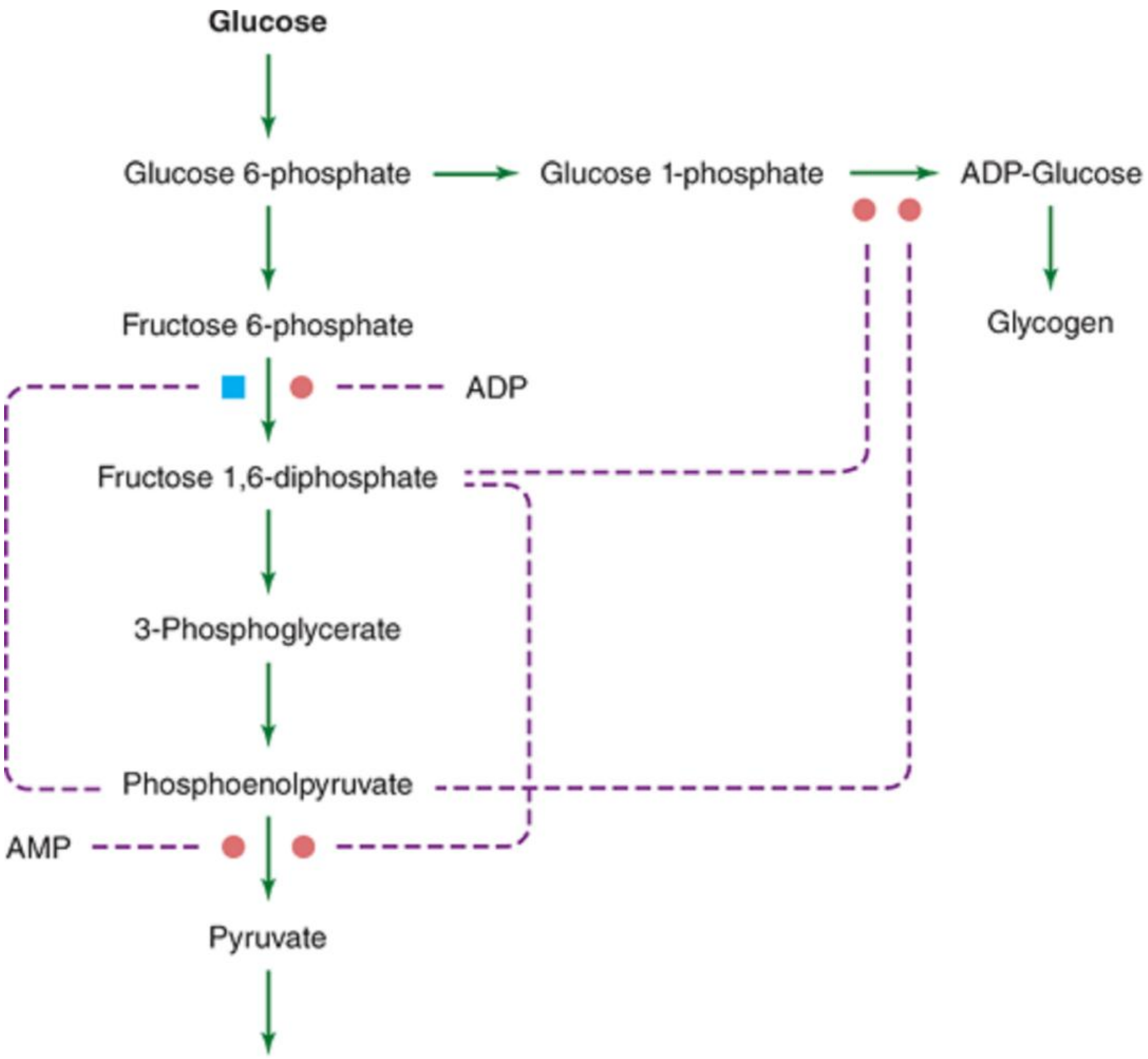

*شکل ۲۸-۶. مهار بازخورد L- ترئونین دآمیناز توسط L- ایزولوسین (خط تیره). مسیر های بیوسنتز ایزولوسین و والین، همچنان که نشان داده شده است، به واسطه یک مجموعه مشترک چهار آنزیمی میانجیگری می شوند.*

**ث) تغییر کووالانسی آنزیم ها**

ویژگی های تنظیمی برخی از آنزیم ها با تغییر کووالانسی پروتئین تغییر می‌یابد. برای مثال، پاسخ گلوتامین سنتتاز به اثرگذار های متابولیکی، تغییر در آدنیلاسیون، اتصال کووالانِ ADP به یک زنجیره جانبی تیروزیل اختصاصی درون هر یک از زیر واحد های آنزیم، می باشد. آنزیم های کنترل کننده آدنیلاسیون نیز با تغییر کووالانسی کنترل می گردند. فعالیت سایر آنزیم ها به واسطه فسفریلاسیون آنها تغییر می یابد.

**ج) غیر فعال سازی آنزیم**

فعالیت بعضی از آنزیم ها با هیدرولیز آنها از دست می رود. این فرآیند می‌تواند به نظم در آید، و گاهی اوقات سیگنال این کار با تغییر کووالانسی آنزیمی که هدف، از دست رفتن فعالیت آن است، فرستاده می شود.




*شکل ۲۹-۶ تنظیم مصرف گلوکز به واسطه ادغام فعال سازی آلوستریک (●) و مهار آلوستریک (■). AMP، آدنوزین مونو فسفات؛ ATP، آدنوزین تری فسفات.*

## خلاصه فصل

- متابولیسم از دو جزء تشکیل شده است : کاتابولیسم و آنابولیسم. کاتابولیسم شامل فرآیند هایی است که انرژی را از شکستن ترکیبات به دام انداخته و آن را برای سنتز ATP به کار می گیرند. آنابولیسم (یا بیوسنتز) مشتمل بر فرآیند هایی است که از انرژی ذخیره شده در ATP برای سنتز زیر واحد ها (یا قطعات ساختمانی) ماکروملکول ها استفاده می نمایند.
- منشأ های بیوسنتزی قطعات ساختمانی می توانند تا نسبتاً چند پیش ساز، موسوم به متابولیت های کانونی، ردیابی گردند.
- بیوسنتز پپتیدوگلیکان منحصر بـه باکتری هـا است. بعضی از آنتی بیوتیک ها، با مهار انتخابیِ مراحل در بیوسنتز پپتیدوگلیکان، باکتری ها را می کشند.
- مسیر های امبدن میر – هوف، انتنر – دودوروف، و هترولاکتات، سه مسیر مورد استفاده در کاتابولیسم گلوکز در باکتری ها هستند. الگوی محصولات پایانی، یک مشخصه ی مورد استفاده در شناسایی گونه های باکتریایی است.

- در غیاب تنفس یا فتوسنتز، باکتری ها برای انرژی خود، کاملاً به فسفریلاسیون سوبسترا وابسته اند.
- جذب احیاییِ نیتروژن ملکولی (یا تثبیت نیتروژن) برای تداوم حیات روی سیاره ما ضرورت دارد. این جذب، یک فرآیند انرژی خواه است که با استفاده از کمپلکس چند جزئی آنزیم نیتروژناز، توسط انواعی از باکتری ها و سیانوباکتریوم ها، انجام می پذیرد.
- تنظیم فعالیت آنزیم هم کنترل نرم و هم کنترل خشن مسیر های متابولیکی را فراهم می نماید، به نحوی که هیچ حدواسطی بیش از اندازه ایجاد نمی گردد.

**پرسش های مروری**

۱. سنتز کدام یک از اجزای سلولی زیر وابسته به الگو است؟

الف) لیپو پلی ساکارید

ب) پپتیدوگلیکان

پ) پلی ساکارید های کپسولی

ت) داکسی ریبونوکلئیک اسید

ث) فسفو لیپید ها

۲. سنتز کدام یک از اجزای سلولی زیر به طور کامل با اختصاصیت های آنزیمی تعیین می گردد؟

الف) DNA

ب) RNA ریبوزومی

پ) تاژک ها

ت) لیپو پلی ساکارید

ث) پروتئین

۳. مراحل منجر به سنتز پپتیدوگلیکان، در سیتوپلاسم، روی غشای سیتوپلاسمی، و در خارج از سلول رخ می دهند. کدام آنتی بیوتیک مرحله خارج سلولی در سنتز پپتیدوگلیکان را مهار می سازد؟

الف) سیکلوسرین

ب) ریفامپین

پ) پنی سیلین

ت) باسیتراسین

ث) استرپتومایسین

۴. اسید های آمینه در پروتئین، پپتیدوگلیکان، و کپسول باکتری ها یافت می شوند. کدام یک از اسید های آمینه زیر تنها در پپتیدوگلیکان یافت می گردد؟

الف) L– لیزین

ب) دی آمینو پایملیک اسید

پ) گلوتامات

ت) L– آلانین

ث) هیچکدام

۵. توانایی استفاده از ترکیبات و یون هایی به غیر از اکسیژن به عنوان اکسید کننده های نهایی در تنفس یک صفت رایج میکروبی است. این ظرفیت چه نام دارد؟

الف) فتوسنتز

ب) تخمیر

پ) تنفس بی هوازی

ت) فسفریلاسیون سوبسترا

ث) تثبیت نیتروژن

۶. راه اصلی جذب کربن در ارگانیسم هایی که می توانند $CO_2$ را به عنوان تنها منبع کربن استفاده نمایند، کدام است؟

الف) خط هگزوز مونو فسفات

ب) مسیر انتنر – دودوروف

پ) مسیر امبدن – میرهوف

ت) چرخه گلی اکسالات

ث) چرخه کلوین

۷. مسیر بیوسنتزی پپتیدوگلیکان از اهمیت بخصوصی در پزشکی برخوردار است، زیرا مبنایی برای عمل ضد باکتریایی انتخابی چند عامل شیمی درمانی را در اختیار می گذارد. تمامی آنتی بیوتیک های زیر مراحلی را در بیوسنتز پپتیدوگلیکان باز می دارند، مگر :

الف) سیکلوسرین

ب) ونکومایسین

پ) باسیتراسین

ت) استرپتومایسین

ث) پنی سیلین

۸. تنظیم فعالیت آنزیم، کنترل نرم مسیر های متابولیکی را فراهم می آورد. کدام یک از مکانیسم های زیر کنترل نرم یک مسیر بیوسنتزی را فراهم

می سازد؟

الف) سرکوب کاتابولیت

ب) القا

پ) مهار بازخورد

ت) کاهندگی

ث) هیچکدام

۹. منشأ بیوسنتزی قطعات ساختمانی و کوآنزیم ها می تواند تا نسبتاً تعداد اندکی پیش ساز، موسوم به متابولیت های کانونی، به عقب ردیابی شود. کدام مورد زیر متابولیت کانونی است؟

الف) آلفا کتوگلوتارات

ب) اگزالواستات

پ) فسفو انول پیرووات

ت) گلوکز ۶- فسفات

ث) همه موارد

۱۰. کدام یک از موار زیر جزئی از پپتیدوگلیکان به شمار نمی رود؟

الف) N- استیل مورامیک اسید

ب) N- استیل گلوکز آمین

پ) لیپید A

ت) پنتا گلایسین

ث) دی آمینو پایمیلیک اسید

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ت | ۲- ت | ۳- پ |
| ۴- ب | ۵- پ | ۶- ث |
| ۷- ت | ۸- پ | ۹- ث |
| ۱۰- پ | | |

# فصل ۷ ژنتیک میکروبی

**مقدمه**

علم ژنتیک به تعریف و آنالیز وراثت (heredity)، یا ثبات و تغییر در ردیف گسترده ای از عملکرد های فیزیولوژیکی ای می پردازد که خصوصیات ارگانیسم ها را شکل می دهند. واحد اصلی وراثت، ژن – قطعه ای از داکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) – است که در توالی نوکلئوتیدی خود اطلاعات لازم برای یک خصوصیت فیزیولوژیکی ویژه را حمل می نماید. شیوه مرسوم در علم ژنتیک برای شناسایی ژن ها بر اساس تأثیر آن ها در فنوتیپ، یا مجموعه خصوصیات ساختاری و فیزیولوژیکی یک ارگانیسم صورت می‌گرفت. یک ویژگی فنوتیپی، مانند رنگ چشم در انسان ها یا مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک ها در باکتری ها، عموماً در سطح ارگانیسم مشاهده می شود. مبنای شیمیایی تنوع در فنوتیپ، تغییر در ژنوتیپ – یا تغییر در توالی DNA، درون یک ژن یا درون سازمان ژن ها – است.

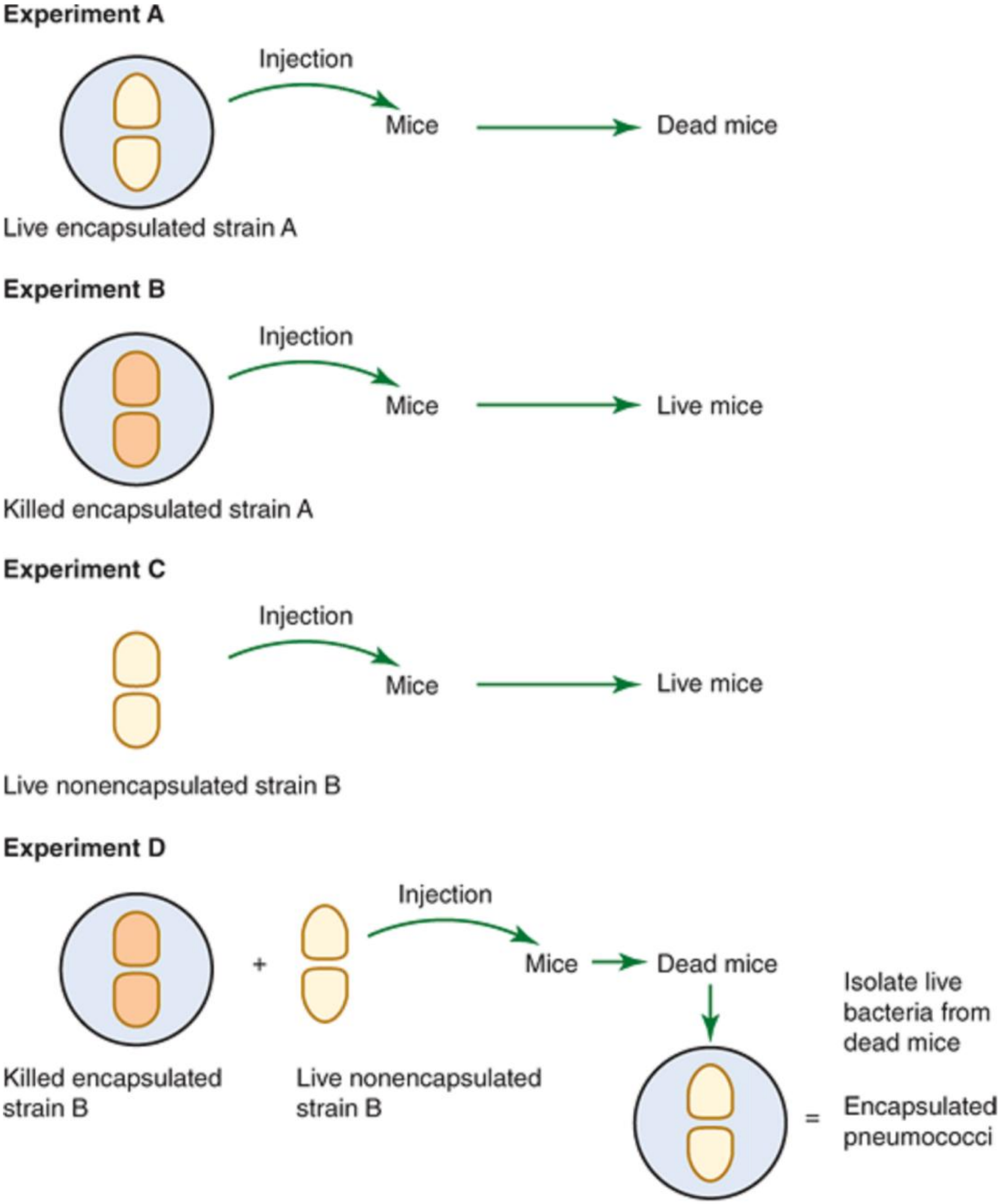
در دهه ۱۹۳۰، به دنبال آزمایش مهم فِردریک گریفیث، DNA به عنوان عنصر بنیادی وراثت پیشنهاد گردید. در این آزمایش (شکل ۱-۷)، استرپتوکوکوس پنومونیه ویرولانتِ کشته شده ی نوع S-III (دارای کپسول)، هنگامی که همراه با پنوموکوکوس های زنده اما غیر ویرولانتِ نوع R-II (فاقد کپسول) به موش ها تزریق شد، به عفونت کشنده ای انجامید که از آن پنوموکوکوس های زنده نوع S-III به دست آمد. این بدان معنا بود که ماده شیمیایی خاصی، سویه غیر ویرولانت (غیر بیماری زا) را به فنوتیپ ویرولانت (بیماری زا) تغییر داده است. یک دهه بعد، آوِری، مَک لِئود و مک کارتی با کشف اینکه DNA عامل تغییر دهنده است، اساس زیست شناسی مولکولی را، به صورتی که ما امروزه می شناسیم، بنا نهادند.

فناوری DNA ی نوترکیب در دهه ۱۹۶۰ متولد شد و دهه ۱۹۷۰ هنگامی بود که بررسی ها با باکتری ها حضور آنزیم های تحدیدی – پروتئین هایی که DNA را در جایگاه های اختصاصی شکافته، به ایجاد قطعات تحدیدی DNA منجر می شوند – را آشکار ساخت. پلاسمید ها به عنوان عناصر ژنتیکی کوچکی که ژن ها را حمل می کنند و قادر به همانند سازی مستقل در باکتری ها و مخمر ها هستند، مورد شناسایی قرار گرفتند. وارد ساختن یک قطعه تحدیدی DNA به درون یک پلاسمید، به آن قطعه اجازه تقویت (افزایش) به دفعات متعدد را می دهد. تقویت (amplification) نواحی اختصاصی DNA همچنین می تواند به کمک آنزیم های باکتریایی، با استفاده از PCR یا واکنش زنجیره ای پلیمراز ( polymerase chain reaction)، یا شیوه دیگری از تقویت اسید نوکلئیک بر پایه آنزیم، به دست آید. DNA ی تقویت شده توسط این منابع و هضم شده (برش خورده) توسط آنزیم های تحدیدی مناسب، را می توان به درون پلاسمید ها وارد کرد. ژن‌ها می توانند تحت کنترل پروموتر های باکتریایی با بیان بالا قرار گیرند. این پروموتر ها به پروتئین های کد شونده اجازه بیان در سطوح بالا را می دهند. ژنتیک باکتریایی، به توسعه مهندسی ژنتیک (genetic engineering) نه تنها در پروکاریوت ها، بلکه همچنین در یوکاریوت ها کمک نمود. این فناوری مسئول پیشرفت های هنگفتی در رشته پزشکی امروزی است.

**اسید های نوکلئیک و سازمان آنها در یوکاریوت ها، پروکاریوت ها، و ژنوم های ویروسی**

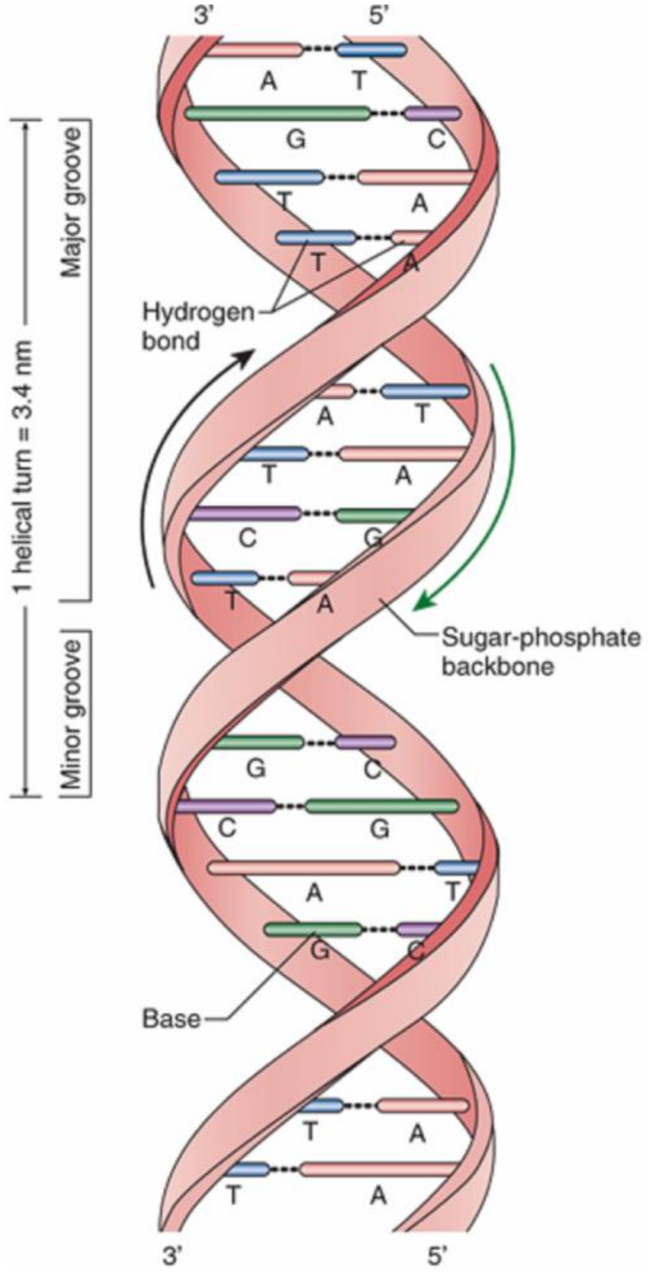
اطلاعات ژنتیکی در باکتری ها در قالب توالی باز های DNA ذخیره شده است (شکل ۲-۷). اکثر ملکول های DNA دو رشته ای بوده، دارای باز های مکمل (complementary bases) (A-T؛ G-C) هستند که توسط پیوند هیدروژنی در مرکز مولکول با هم جفت می شوند (شکل ۳-۷). جهت دو رشته موازی ناهمسو (antiparallel) است : یک رشته از لحاظ شیمیایی در جهت $3' \rightarrow 5'$ می باشد، و رشته مکمل آن در جهت $5' \rightarrow 3'$ شروع می شود. مکمل بودن باز ها، یکی از رشته ها به نام رشته الگو (template strand) را قادر می سازد تا اطلاعات لازم برای کپی یا بیان اطلاعات موجود در رشته دیگر به نام رشته رمز (coding strand) را در اختیار بگذارد. جفت باز ها درون مرکز مارپیچ دوتایی DNA (DNA double helix) چیده می شوند، و آنها اطلاعات ژنتیکی DNA را معین می سازند. هر دور از مارپیچ دارای یک شیار بزرگ ( major groove) و یک شیار کوچک (minor groove) می باشد. برخی پروتئین ها که واجد ظرفیت اتصال به DNA و تنظیم بیان ژن هستند، عمدتاً با شیار بزرگ، جایی که اتم های تشکیل‌دهنده باز ها آشکارتر اند، برهم‌کنش می نمایند. هر یک از چهار باز به فسفو -′۲- داکسی ریبوز متصل شده، یک نوکلئوتید را به وجود می آورد. ستون اصلی فسفودی استر DNA که بار منفی دارد در مواجهه با حلال قرار می گیرد. طول یک مولکول DNA معمولاً به صورت هزار جفت باز یا کیلو جفت باز (kbp) (kilobase pairs) بیان می گردد. یک ویروس کوچک ممکن است دارای یک مولکول منفرد DNA با طول ۰/۵kbp باشد، در حالی که ژنوم منفرد DNA در اشریشیاکولی بیش از ۴۰۰۰ kbp است. در هر صورت، هر جفت باز از جفت باز بعدی حدود ۰/۳۴ nm یا $3/4 \times 10^{-7}$ mm فاصله دارد،

به نحوی که طول کلی کروموزوم اشریشیاکولی تقریباً ۱mm است. از آنجایی که ابعاد کلی سلول باکتریایی تقریباً ۱۰۰۰ برابر کوچکتر از این طول است، واضح است که میزان بسیار زیادی تاخوردگی (folding)، یا ابر پیچ (supercoiling) در ساختار فیزیکی این مولکول در سلول زنده به چشم می‌خورد.




*شکل ۱-۷. آزمایش گریفیث مدرکی مبنی بر اثبات یک فاکتور تغییر دهنده را ارائه داد، که بعد ها با عنوان DNA شناخته شد. در یک سری از آزمایشات، که با*

*A تا D نشان داده شده اند، استرپتوکوکوس پنومونیه زنده یا کشته شده، دارای کپسول یا فاقد کپسول، به موش ها تزریق گردید. آزمایش کلیدی D است، که نشان می‌دهد باکتری های کپسول دارِ کشته شده می توانند فاکتوری را عرضه دارند که به باکتری های فاقد کپسول اجازه کشتن موش ها را بدهد. آزمایش D علاوه بر آنکه اهمیت کپسول را برای ویرولانس پنوموکوکی شرح می دهد، همچنین اصل DNA به عنوان مبنای اساسی تغییر شکل (ترانسفورماسیون) ژنتیکی را بیان می نماید.*

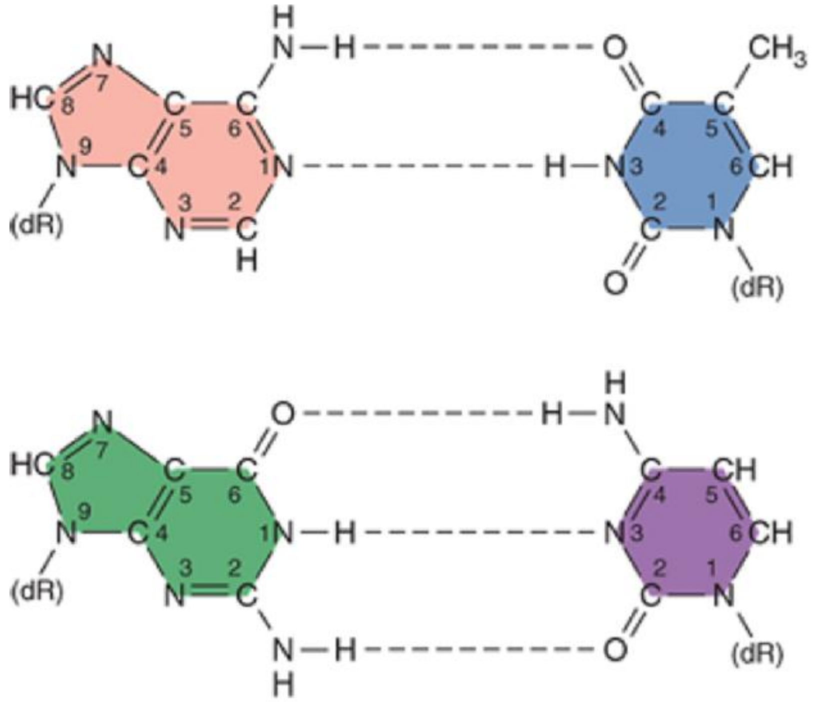



*شکل ۲-۷. طرح کلی از ساختار DNA ی واتسون – کریک، که نشان می‌دهد ستون های اصلیِ مارپیچی قند – فسفات دو رشته توسط پیوند هیدروژنی بین باز ها نگه داشته شده اند.*

اسید ریبونوکلئیک (RNA) غالباً به شکل تک رشته ای وجود دارد. در RNA، باز یوراسیل (U) جایگزین باز تیمین (T) موجود در DNA شده است، بنابراین باز های مکملی که ساختار DNA را تعیین می‌کنند، A-U و C-G هستند. ساختار کلی مولکول RNA ی تک رشته ای با جفت شدن باز ها درون حلقه ها یا لوپ های سازنده رشته معین می گردد، در نتیجه، مولکول های RNA ی تک رشته ای ساختاری متراکم را به خود گرفته، قادر به بیان اطلاعات ژنتیکی موجود در DNA خواهند بود.

کلی ترین عملکرد RNA ارتباط دادن توالی های ژنی DNA با ریبوزوم ها در شکل RNA پیک یا mRNA (messenger RNA) است. این فرآیند ها تحت عناوین رونویسی (transcription) و ترجمه (translation) اشاره می گردند. mRNA به صورت RNA مکمل با رشته DNA ی رمز رونویسی می شود. آنگاه، این mRNA توسط ریبوزوم‌ها

ترجمه می گردد. ریبوزوم ها، که هم دارای RNA ریبوزومی یا rRNA (ribosomal RNA) و هم دارای پروتئین هستند، این پیام را از راه آمینو اسیل – tRNA یا RNA ناقل (transfer RNA) به ساختار اولیه پروتئین ها ترجمه می نمایند. اندازه مولکول های RNA از tRNA های کوچک، که کمتر از ۱۰۰ باز دارند تا mRNA ها، که ممکن است پیام های ژنتیکی طولانی تا چند هزار باز را حمل کنند، متغیر می باشد. ریبوزوم های باکتریایی از سه نوع rRNA، به ترتیب با اندازه های ۱۲۰، ۱۵۴۰ و ۲۹۰۰ باز و تعدادی پروتئین برخوردار اند (شکل ۴–۷ را ببینید). مولکول های rRNA قرینه در ریبوزوم های یوکاریوتی کمی بزرگتر اند. در پاسخ به تقاضای فیزیولوژیکی، نیاز به بیان ژن های خاص تغییر می یابد، و نیازمندی ها برای بیان انعطاف پذیر ژن، در گردش کار سریع متابولیکی اکثر mRNA ها بازتاب پیدا می‌کند. از سوی دیگر، tRNA ها و rRNA ها – که با عملکرد ضروری سنتز پروتئین مرتبط اند – به ثبات گرایش دارند و به همراه هم، بیش از ۹۵٪ از RNA کلی را در یک سلول باکتریایی به خود اختصاص می دهند. نشان داده شده است که تعداد اندکی از مولکول های RNA به عنوان آنزیم (ریبوزیم ها) عمل می کنند. برای مثال، RNAی ۲۳S در زیر واحد ریبوزومی ۵۰S (شکل ۴–۷) تشکیل پیوند پپتیدی را در جریان سنتز پروتئین کاتالیز می نماید.




*شکل ۳–۷. جفت شدن بازی طبیعی در DNA. بالا : جفت شدن آدنین – تیمین (A-T)؛ پایین : جفت گوانین – سیتوزین (G-C). پیوند های هیدروژنی به صورت خطوط نقطه چین نشان داده شده اند. توجه نمایید که در جفت شدن G-C، سه پیوند هیدروژنی به اشتراک گذاشته می شود، اما در جفت شدن A-T تنها دو پیوند هیدروژنی برقرار می گردد. متعاقباً، برهم‌کنش G-C قوی تر از برهم‌کنش A-T است. dR، دِاکسی ریبوز از ستون قند - فسفات DNA.*

**ژنوم یوکاریوتی**

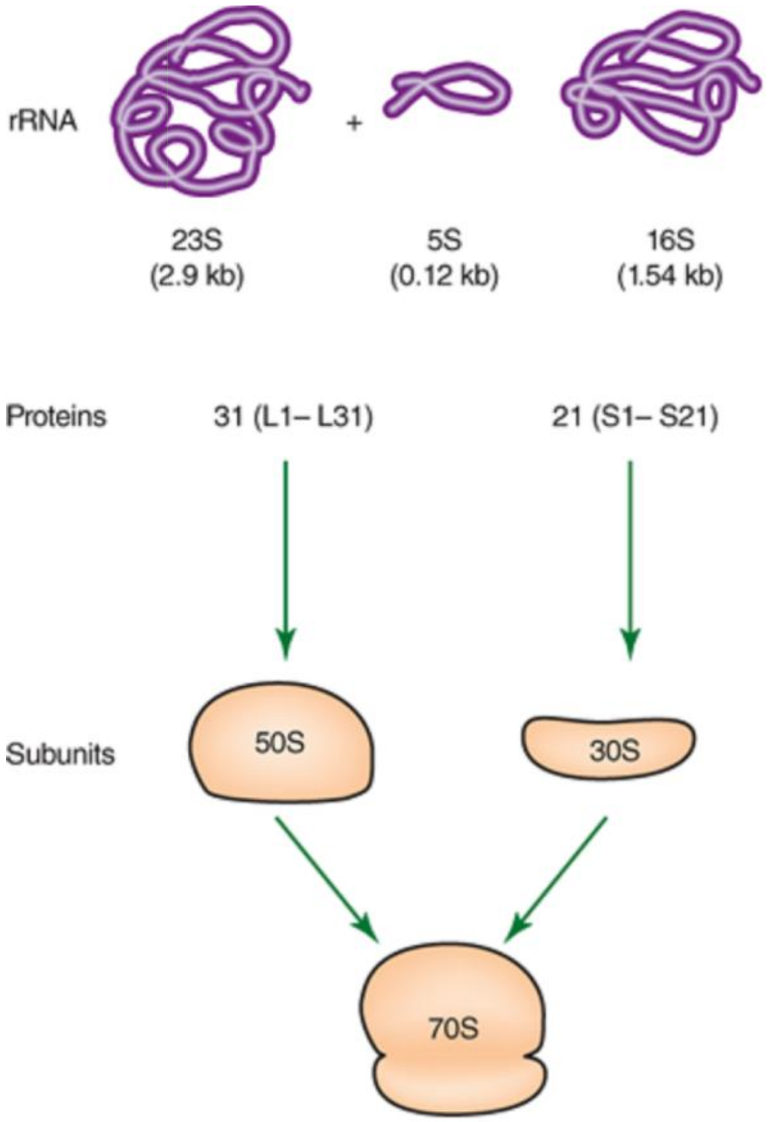
ژنوم مجموعه اطلاعات ژنتیکی در یک ارگانیسم است. تقریباً، تمام ژنوم یوکاریوتی روی یک یا تعداد بیشتری کروموزوم خطی حمل می‌شود که به واسطه غشای هسته از سیتوپلاسم مجزا می گردد. سلول های یوکاریوتیِ دیپلوئید دارای دو هومولوگ (کپی های از لحاظ تکاملی واگر) از هر کروموزوم هستند (هومولوگ = قرینه). غالباً، نمی توان در سلول های دیپلوئید به حضور جهش (mutation) ها ، یا تغییرات ژنتیکی پی برد، زیرا یک کپیِ ژنی تغییرات در عملکرد هومولوگ خود را جبران می نماید. یک ژن که بیان فنوتیپی آن در حضور هومولوگ خود به دست نمی آید، نهفته یا مغلوب (recessive) است، در حالی که ژنی که بر اثر هومولوگ خود چیره شود، بارز یا غالب (dominant) می باشد. اثرات جهش را می توان در سلول های هاپلوئید، که تنها یک کپی واحد از اکثر ژن ها را حمل می کنند، به سهولت تشخیص داد. سلول های مخمر (که یوکاریوتی اند) عمدتاً مورد بررسی قرار می گیرند، زیرا آن‌ها را می توان در حالت هاپلوئید نگهداری و تجزیه و تحلیل نمود. از کل ژنوم انسان، تنها ۲٪ از آن DNA ی رمز گذاری شده (coding DNA) است، و مابقی آن DNA ی غیر رمز گذاری شده (noncoding DNA) می باشد.

سلول های یوکاریوتی دارای میتوکندری، و در بعضی از موارد، کلروپلاست هستند. درون هر یک از این اندامک ها یک مولکول حلقوی DNA وجود دارد که حاوی تعداد اندکی ژن است که در ارتباط با آن اندامک خاص کار

می کنند. هرچند، اکثر ژن های مرتبط با عملکرد این اندامک ها بر روی کروموزوم یوکاریوتی حمل می شوند. بسیاری از مخمر ها از یک عنصر ژنتیکی اضافی – یک حلقه ۲ میکرومتریِ به طور مستقل تکثیر شونده ی دارای حدوداً kbp ۶/۳ از DNA - برخوردار اند. چنین حلقه های کوچکی از DNA، به نام پلاسمیدها یا اپیزوم ها، غالباً در خصوص ژنتیک پروکاریوت ها مطرح می‌باشند. اندازه کوچک پلاسمید ها امکان دستکاری ژنتیکی آن‌ها را فراهم می سازد، و پس از تغییر، ممکن است به آن‌ها اجازه ورود به درون سلول ها داده شود. بنابراین، از پلاسمیدها معمولاً در مهندسی ژنتیک استفاده می شود.

DNA ی تکراری (Repetitive DNA)، که در کمیت های زیاد در سلول های یوکاریوتی وجود دارد، به میزان قابل توجهی در پروکاریوت ها شناسایی گردیده است. در ژنوم های یوکاریوتی، DNA تکراری ندرتاً با نواحی رمز مرتبط است، و اصولاً در نواحی خارج ژنی واقع شده است.

این تکرار های توالیِ کوتاه یا SSR ها (short-sequence repeats) یا توالی های تکراری پشت سر هم کوتاه یا STR ها (short tandemly repeated sequences) از چندین تا هزاران کپی در سرتاسر ژنوم پراکنده گشته اند. حضور SSR ها و STR های پروکاریوتی به خوبی به اثبات رسیده است، و بعضی از آنها پلی مورفیسم شدیدی را در طول نشان می دهند. گمان می رود این تغییر پذیری در اثر جفت شدن اشتباه رشته لغزنده باشد که یک پیش نیاز مهم در تنوع فازی باکتریایی و سازش است. میان تعداد زیادی از ژن های یوکاریوتی به واسطه اینترون ها فاصله می افتد. اینترون ها توالی های فاصله انداز DNA بوده که ترجمه نمی شوند. آن‌ها در ژن های آرکی باکتریایی مشاهده گردیده اند، اما به استثنای مواردی بسیار نادر، در یوباکتری ها یافت نشده اند (جدول ۳-۳ را ببینید).




*شکل ۴-۷. ترکیب یک ریبوزوم، حاوی یک کپی از هر یک از RNA های ۱۶S، ۲۳S، ۵S، بعلاوه تعداد زیادی پروتئین است. پروتئین های زیر واحد بزرگ ۵۰S با L۱ تا L۳۱ تعیین می شوند (L: large، بزرگ). پروتئین های زیر واحد کوچک ۳۰S با S۱ تا S ۲۱ معین می گردند (S: small، کوچک).*

**ژنوم پروکاریوتی**

اکثر ژن های پروکاریوتی بر روی کروموزوم باکتریایی حمل می گردند، و با اندک استثنائاتی، ژن های باکتریایی هاپلوئید اند. داده های توالی ژنوم از بیش از ۳۴۰ ژنوم میکروبی حاکی از آن است که بیشتر ژنوم های پروکاریوتی (بیش از ۹۰٪) از یک مولکول DNA حلقویِ منفرد تشکیل می شوند که بین ۵۸۰ kbp تا ۵۲۲۰ kbp DNA دارد (جدول ۱-۷). تعداد کمی از باکتری‌ها (مانند بروسلا مِلیتنسیس، بورخولدریا پِسدومالئی و ویبریو کلرا) دارای ژنومی متشکل از دو مولکول DNA حلقوی هستند. بسیاری از باکتری ها دارای ژن های اضافی بر روی پلاسمید هایی می باشند که اندازه آن‌ها از چند kbp تا ۱۰۰kbp متغیر است. در مقایسه با ژنوم های یوکاریوتی، ۹۸٪ از ژنوم های باکتریایی توالی های رمز گذاری شده اند.

حلقه های به طور کووالان بسته شده ی DNA (کروموزوم های باکتریایی یا پلاسمید ها) که حاوی اطلاعات ژنتیکی لازم برای همانند سازی (replication) خود هستند، رپلیکون (replicon) نام دارند. از آنجایی که پروکاریوت ها فاقد هسته اند، در آن‌ها غشایی که ژن های باکتریایی را از سیتوپلاسم مجزا نماید، مانند آنچه در یوکاریوت ها وجود دارد، دیده نمی شود.

برخی از گونه های باکتریایی به دلیل داشتن ژن های اختصاصی برای شاخصه های بیماری زایی، در ایجاد بیماری در ارگانیسم های عالی کارآمد می باشند. این ژن ها در DNA اغلب به همراه هم دسته‌ای از ژن ها را با نام بخش های ویژه بیماری زایی (pathogenicity islands) به وجود می آورند. این قطعات ژنی می توانند نسبتاً بزرگ (تا ۲۰۰kbp) باشند و مجموعه ای از ژن های ویرولانس (شدت بیماری زایی) را کد نمایند. بخش های ویژه بیماری زایی (۱) محتوای G+C متفاوتی از بقیه ژنوم دارند، (۲) از نزدیک به ژن های tRNA روی کروموزوم متصل گشته اند، (۳) در طرفین آن‌ها تکرار های مستقیم قرار دارند، و (۴) ژن های گوناگون مهم برای بیماری زایی – شامل ژن های ادهسین ها، اینوازین ها و اگزوتوکسین‌ها – بعلاوه ژن های درگیر در تحرک را در خود گنجانده اند.

ژن های حیاتی برای رشد باکتریایی (که اغلب از آن‌ها با عنوان ژن های خانه داری [housekeeping genes] یاد می شود) بر روی کروموزوم حمل می گردند، و پلاسمید ها ژن‌های مرتبط با عملکرد های تخصصی را حمل می کنند (جدول ۲-۷). بسیاری از پلاسمید ها توالی هایی ژنتیکی (مانند توالی های درگیر در پیلوس های جنسی) را کد می کنند که انتقال آن ها از یک ارگانیسم به دیگری را میانجیگری می نماید، بعلاوه، سایر ژن هایی که با اکتساب ژنتیکی یا بازآرایی DNA مرتبط اند، را به رمز در می آورند. از این رو، ژن هایی با منشأ های تکاملی مستقل ممکن است توسط پلاسمید ها، که در میان جمعیت های باکتریایی پراکنش وسیعی دارند، جذب شوند. یک پیامد از چنین رخداد هایی گسترش ناگهانی مقاومت آنتی‌بیوتیکیِ منتقله توسط پلاسمید در میان جمعیت های باکتریایی، پس از کاربرد گسترده آنتی‌بیوتیک ها در بیمارستان است.

ترانسپوزون ها عناصری ژنتیکی حاوی چندین ژن، از جمله ژن های لازم برای مهاجرت از یک لوکوس (جایگاه) ژنتیکی به لوکوس دیگر می باشند (transpose = جا به جا کردن). در انجام این عمل، آن‌ها جهش های الحاقی (insertion mutations) را ایجاد می کنند. بخش عمده جهش الحاقی توسط ترانسپوزون های نسبتاً کوتاه (به طول ۰/۷۵-۲kbp) به نام عناصر الحاقی (insertion elements) رخ می دهد. این عناصر الحاقی – که همچنین با عنوان عناصر توالی الحاقی یا IS (insertion sequence) شناخته می شوند – تنها در بر دارنده ژن های لازم برای انجام ترانسپوزیشن (جابه‌جایی) خود به یک لوکوس ژنتیکی دیگر بوده و نمی توانند به تکثیر خود بپردازند. تقریباً تمام باکتری ها عناصر IS را حمل می کنند و هرگونه دارای عناصر خاص خود است. گاهی عناصر IS خویشاوند می توانند در باکتری های متفاوت یافت شوند، که به معنای آن است که این باکتری ها در چند نقطه از تکامل، سد های گونه ای متقاطع داشته اند. پلاسمید ها نیز عناصر IS را حمل می نمایند، که در پیدایش سویه های نوترکیب با فرکانس بالا یا Hfr (high-frequency recombinant) اهمیت دارند (ادامه را ببینید). ترانسپوزون های کمپلکس (پیچیده) ژن های مورد نیاز برای اعمال تخصصی نظر مقاومت آنتی بیوتیکی را حمل نموده و در دو طرف آن‌ها توالی های الحاقی قرار دارند.

ترانسپوزون ها فاقد اطلاعات ژنتیکی لازم برای پیوند برقرار ساختن بین همانند سازی خود و تقسیم سلولی می باشند. از این‌رو، تکثیر آن‌ها به الحاق فیزیکی شان با یک رپلیکون باکتریایی وابسته است. این ارتباط به واسطه آنزیم هایی که به ترانسپوزون ها توانایی ساخت کپی هایی از خود را اعطا می کنند، صورت می پذیرد؛ این آنزیم ها ممکن است به ترانسپوزون ها اجازه الحاق درون همان رپلیکون یا یک رپلیکون مجاور را بدهند. اختصاصیت توالی در جایگاه الحاق معمولاً پایین است، به نحوی که اغلب به نظر می رسد در یک الگوی تصادفی الحاق می شوند، اما آنها به نواحی کد کننده tRNA ها گرایش دارند. بسیاری از پلاسمید ها بین سلول های باکتریایی انتقال می یابند و پلاسمیدی که به درون آن یک ترانسپوزون الحاق شده است، به عنوان یک وسیله نقلیه به انتشار ترانسپوزون در میان یک جمعیت باکتریایی می پردازد.

**ژنوم ویروسی**

ویروس ها در غیاب میزبان قادر به بقا بوده اما توانایی رشد ندارند.

همانند سازی ژنوم ویروسی به انرژی متابولیکی و دستگاه سنتز ماکرومولکولی میزبان وابسته است. غالباً، این نوع از رابطه انگلیِ ژنتیکی به تضعیف یا مرگ سلول میزبان می انجامد. از این رو، تکثیر موفقیت آمیز یک ویروس مستلزم مواردی است : (۱) شکل پایداری که به ویروس اجازه بقا در غیاب میزبان را بدهد، (۲) مکانیسمی برای تهاجم به سلول میزبان، (۳) اطلاعات ژنتیکی لازم برای همانند سازی اجزای ویروسی درون سلول، و (۴) اطلاعات اضافی که ممکن است برای بسته بندی اجزای ویروسی و آزاد سازی ویروس های حاصل از سلول میزبان ضروری باشد.

جدول ۱-۷. مقایسه اندازه ژنوم در پروکاریوت هـا، باکتریوفاژ هـا و ویروس هـای انتخابی

| | ارگانیسم | اندازه (kbp) |
|---|---|---|
| پروکاریوت ها | | |
| آرکی ها | متانوکوکوس جاناشیئی | ۱۶۶۰ |
| | آرکئوگلوبوس فولجیدوس | ۲۱۸۰ |
| یوباکتری ها | مایکوپلاسما ژنیتالیوم | ۵۸۰ |
| | مایکوپلاسما پنومونیه | ۸۲۰ |
| | بورلیا بورگدوفری | ۹۱۰ |
| | کلامیدیا تراکوماتیس | ۱۰۴۰ |
| | ریکتسیا پرووازکیئی | ۱۱۱۲ |
| | ترپونماپالیدوم | ۱۱۴۰ |
| | کلامیدیا پنومونیه | ۱۲۳۰ |
| | هلیکوباکتر پایلوری | ۱۶۷۰ |
| | هموفیلوس آنفولانزا | ۱۸۳۰ |
| | فرانسیسلا تولارنسیس | ۱۸۹۳ |
| | کوکسیئلا بورنتیئی | ۱۹۹۵ |
| | نیسریا منتژایتیدیس سروگروه A | ۲۱۸۰ |
| | نیسریا منتژایتیدیس سروگروه B | ۲۲۷۰ |
| | بروسلا ملیتنسیس[a] | ۲۱۱۷+۱۱۷۸ |
| | مایکوباکتریوم توبرکلوزیس | ۴۴۱۰ |
| | اشریشیاکولی | ۴۶۴۰ |
| | باسیلوس آنتراسیس | ۵۲۲۷ |
| | بورخولدریا پسدومالئی[a] | ۴۱۲۶+۳۱۸۲ |
| باکتریوفاژ | لامبدا | ۴۸ |
| ویروس‌ها | ابولا | ۱۹ |
| | واریولا ماژور | ۱۸۶ |
| | واکسینیا | ۱۹۲ |
| | سایتومگالوویروس | ۲۲۹ |

a. ارگانیسم هایی با دو کروموزوم حلقوی متفاوت.

غالباً بین ویروس های مرتبط با یوکاریوت ها و ویروس های مرتبط با پروکاریوت ها فرق نهاده می شود. ویروس های اخیر باکتریوفاژ یا فاژ نام دارند (bacteriophage = باکتری خوار). فاژ ها با بیش از ۵۰۰۰ جدا شده ی واجد مورفولوژی مشخص، بزرگترین گروه ویروسی را در میان تمام ویروس ها شکل می دهند. بیشتر دانش ما درباره ویروس ها – در واقع بسیاری از جنبه های بنیادی زیست شناسی مولکولی – از بررسی باکتریوفاژها به دست آمده است.

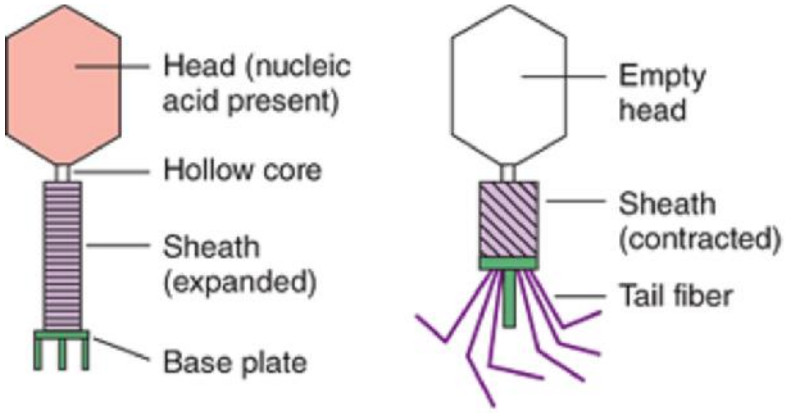
جدول ۲-۷. مثال هـایی از فعالیت هـای متابولیکی تعیین شونده توسط پلاسمید ها

| ارگانیسم | فعالیت |
|---|---|
| گونه های پسودوموناس | تجزیه کافور، تولوئن، اکتان، اسید سیالیسیلیک |
| باسیلوس استئاروترموفیلوس | آلفا آمیلاز |
| آلکالیژنز یوتروفوس | مصرف $H_2$ به عنوان منبع انرژی قابل اکسید شدن |
| اشریشیاکولی | جذب و متابولیسم سوکروز، جذب سیترات |
| گونه های کلبسیئلا | تثبیت نیتروژن |
| استرپتوکوکوس (گروه N) | مصرف لاکتوز، سیستم گالاکتوز فسفو ترانسفراز، متابولیسم سیترات |
| رودواسپیریلیوم روبروم | سنتز پیگمان فتوسنتزی |
| گونه های فلاووباکتریوم | تجزیه نایلون |

باکتریوفـاژ هـا در بیش از ۱۴۰ جنس باکتریـایی و تعداد زیادی از زیستگاه های مختلف یافت می شوند. ملکول‌های اسید نوکلئیک باکتریوفاژها توسط یک پوشش پروتئینی احاطه گردیده است. بعضی از فاژ ها همچنین دارای لیپید هستند. تنوع قابل ملاحظه ای در اسید نوکلئیک فاژ ها به چشم می خورد. بسیاری از فاژ ها دارای DNA ی دو رشته ای یا dsDNA (double-stranded DNA) اند؛ سایرین RNA ی دو رشته ای یا dsRNA (double-stranded RNA)، RNA تک رشته ای یا ssRNA (single-stranded RNA)، و یا DNA تک رشته ای یا ssDNA (single-stranded DNA) دارند. گاه، باز های نامعمول نظیر هیدروکسی متیل سیتوزین در اسید نوکلئیک فاژ یافت می شوند. باکتریوفاژها گوناگونی زیادی را در مورفولوژی نشان می دهند. بسیاری از فاژ هـا از ساختار های اختصاصی شده ی سُرنگ مانند (دُم ها) برخوردار اند که به گیرنده های موجود بر روی سطح سلولی اتصال می یابند و اسید نوکلئیک فاژ را به درون سلول میزبان تزریق می کنند (شکل ۵-۷).

فاژ ها را می توان بر اساس شیوه تکثیر آنها، از یکدیگر تمیز داد. فاژ های لیتیک (lytic phages) کپی های متعددی از خود می سازند، بنابراین

سلول میزبانی خود را می کشند. فاژ های لیتیکی که دقیق تر مطالعه شده اند، فاژ های T– زوج اشریشیاکولی (مانند T2 و T4) می باشند؛ اثبات شده است که این فاژ ها به بیان زمانیِ دقیق ژن های ویروسی به منظور هماهنگ نمودن رخداد های مرتبط با تشکیل فاژ نیاز دارند. فاژ های ملایم (temperate phages) قادرند به حالت پروفاژ غیر لیتیک وارد شوند که در آن همانند سازی اسید نوکلئیک با همانند سازی DNA سلول میزبان پیوسته است. باکتری هایی که پروفاژ ها را حمل می کنند، اصطلاحاً لیزوژنیک اند، زیرا یک سیگنال فیزیولوژیکی می تواند ماشه چرخه لیتیک را بکشد و به مرگ سلول و رها سازی کپی های متعددی از فاژ منتهی گردد. شناخته شده ترین فاژ ملایم، فاژ λ (لامبدا) ی اشریشیاکولی است. فاژ های رشته ای (filamentous phages)، برای نمونه، فاژ به خوبی مطالعه شده ی M13 در اشریشیاکولی، در چند جنبه، استثنایی هستند. رشته (فیلامنت) های آنها دارای ssDNA در ترکیب با پروتئین ها بوده و از میزبان های خود بیرون می زنند؛ سلول های میزبان در اثر این عفونت فاژی تضعیف گردیده، اما کشته نمی شوند. مهندسی DNA درون فاژ M13، تک رشته های DNA را فراهم می سازد که منابع ارزشمندی برای تجزیه و تحلیل و دستکاری DNA به شمار می روند.




*شکل ۵–۷. تصاویر فاژ T2 با اسید نوکلئیک و بدون آن. توجه نمایید که هنگامی که فاژ با اسید نوکلئیک بارگذاری می شود، نسبت به هنگامی که فاقد اسید نوکلئیک است، شکل متفاوتی به خود می‌گیرد. این طرح ها ترسیم مجدد از مشاهدات ریزنگار الکترونی هستند.*

### همانند سازی

سنتز dsDNA با همانند سازی نیمه حفاظتی ( semiconservative replication) صورت می پذیرد. همچنان که دوبلکس (مارپیچ دوتایی) والد (اصلی) باز می گردد، هر رشته به عنوان یک الگو (یعنی منبعی از اطلاعات توالی) برای همانند سازی به خدمت گرفته می شود. سنتز رشته های جدید به نحوی انجام می گیرد که باز های این رشته ها مکمل باز های رشته های از پیش موجود خواهند بود. پس از تکمیل سنتز، هر ملکول دختری دارای یک رشته والد و یک رشته ی به تازگی سنتز شده است.

### DNA ی باکتریایی

همانند سازی DNA باکتریایی از یک نقطه شروع شده و در دو جهت حرکت می کنند، یعنی باکتری ها همانند سازی دو جهتی (bidirectional replication) دارند. در این فرآیند، دو رشته ی قدیمی DNA از هم مجزا گشته و به عنوان الگو هایی برای سنتز رشته های جدید مورد استفاده قرار می گیرند (همانند سازی نیمه حفاظتی). ساختاری که در آن جا دو رشته از یکدیگر جدا می شوند و سنتز جدید اتفاق می افتد با عنوان چنگال همانند سازی (replication fork) اشاره می گردد. همانند سازی کروموزوم باکتریایی سخت تحت کنترل بوده، و تعداد هر کروموزوم (هنگامی که بیش از یک کروموزوم حضور دارد) در هر سلولِ در حال رشد بین یک و چهار است. برخی از پلاسمید های باکتریایی ممکن است به تعداد ۳۰ کپی در یک سلول باکتریایی وجود داشته باشند، و جهش‌هایی که به کنترل سُست در همانند سازی پلاسمید منتج می شوند، حتی می توانند ۱۰ برابر بر تعداد کپی ها بیافزایند.

همانند سازی DNA حلقویِ دو رشته ای باکتریایی در لوکوس *ori* آغاز گردیده و مستلزم برهم‌کنش با چند پروتئین است. در اشریشیاکولی همانند سازی کروموزوم در ناحیه ای به نام *ter* به پایان می رسد. جایگاه آغاز (origin site) و جایگاه پایان (termination site) همانند سازی در نقاط مقابل هم روی کروموزوم حلقوی DNA قرار گرفته اند. دو کروموزوم دختری، پیش از تقسیم، از هم تفکیک می گردند، به نحوی که هر کدام از سلول های حاصل یکی از DNA های دختری را کسب می کند. این عمل با کمک نوترکیبی و توپوایزومراز ها – آنزیم هایی که حالت اَبَرپیچی

DNA دو رشته ای را تغییر می دهند – انجام می گیرد (در حالت ابرپیچ، ملکول DNA شبیه به یک سیم تلفن پیچ می خورد و کوتاه می‌شود). توپوایزومراز ها با برش موقتی یک یا هر دو رشته ی DNA، پیچ ملکول DNA را شُل و آن را از هم باز می کنند. از آنجایی که توپرایزومراز های باکتریایی حیاتی و منحصر به فرد اند، آنها اهداف آنتی بیوتیک ها (مانند کوئینولون ها) قرار می گیرند. فرآیند های مشابهی، به همانند سازی DNA پلاسمیدی را منجر می شوند، به استثنای اینکه در بعضی از موارد، همانند سازی تک جهتی (unidirectional) است.

**فاژ**

باکتریوفاژ ها در ماهیت اسید نوکلئیک خود تنوع قابل ملاحظه ای را نشان می دهند، و این تنوع در شیوه های متفاوت همانند سازی بازتاب پیدا می کند. فاژ های لیتیک و ملایم جهت تکثیر، تدابیر اساساً متفاوتی را به کار می برند. فاژ های لیتیک در یک انفجار واحد از رشد، کپی های متعددی از خود را تولید می نمایند. فاژ های ملایم با ورود به بخشی از یک رپلیکون (کروموزومی یا پلاسمیدی)، یا با ایجاد یک رپلیکون مستقل، خود را به صورت پروفاژ در می آورند.

dsDNA در تعداد زیادی از فاژهای لیتیک خطی است، و مرحله نخست در تکثیر آن‌ها تشکیل DNA ی حلقوی (circular DNA) می باشد. این فرآیند به انتهای های چسبنده (cohesive ends) متکی است. انتها های چسبنده، دُم های تک رشته‌ای مکمل DNA اند که هیبرید می شوند. ایجاد بند یا لیگاسیون (ایجاد پیوند فسفو دی استر بین انتها های ′۵ و ′۳ در DNA) موجب به وجود آمدن یک DNA ی حلقویِ به طور کووالان بسته شده می شود. این DNA ممکن است یک شیوه ی همانند سازی مشابه با آنچه که در سایر همانند سازی ها استفاده می شود، را از سر بگذراند. با شکافتن حلقه ها، تولید DNA هـای خطی صورت می گیـرد، که درون پوشش های پروتئینی بسته بندی، و فاژ های دختری را می سازند.

ssDNA در فاژ های رشته ای به یک شکل همانند سازی شونده ی دو رشته ای حلقوی تبدیل می گردد. یکی از رشته هـای این شکل همانند سازی شونده به عنوان الگو در یک فرآیند ممتد به کار می رود و ssDNA را تولید می نماید. الگو، یک حلقه غلتـان (rolling circle) است، و ssDNA ای که توسط آن تولید می شود، جهت خروج از سلول می شکند و با پروتئین بسته بندی می گردد.

فاژ های ssRNA دار کوچک ترین ذرات خارج سلولی حاوی اطلاعات برای همانندسازی خود هستند. برای مثال، RNA ی فاژ MS2 (در کمتر از ۴۰۰۰ نوکلئوتید) دارای سه ژن است و می‌تواند پس از عفونت، به عنوان mRNA عمل کند. یکی از این ژن ها پوشش پروتئینی را کد می نماید، و دیگری یک RNA پلیمراز را به رمز در می‌آورد که شکل همانند سازی شونده ی dsRNA ای را می سازد. ssRNA ی تولید شده از این شکل همانند سازی‌شونده مرکز ذرات عفونت زای جدید را تشکیل می دهد.

باکتریوفاژ ملایم P1 اشریشیاکولی هنگامی که متحمل یک چرخه لیزوزنیک شود، به عنوان یک پلاسمید مستقل در باکتری حضور دارد. dsDNA ی سایر باکتریوفاژ های ملایم با الحاق به درون کروموزوم میزبان، به شکل پروفاژ در می آیند. جایگاه الحاق (site of insertion) ممکن است کاملاً اختصاصی باشد، برای نمونه، الحاق (integration) فاژ λ ی اشریشیاکولی در لوکوس منفرد *int* روی کروموزوم صورت می پذیرد. اختصاصیت الحاق به واسطه همانندی توالی DNA در لوکوس کروموزومی و ناحیه قرینه آن در ژنوم فاژ تعیین می شود. سایر فاژ های ملایم، *int* از قبیل فاژ Mu اشریشیاکولی، در هر مکانی در طیف وسیع جایگاه های کروموزومی الحاق می گردند و از این نظر به ترانسپوزون ها شباهت دارند.

فاژ ها از ژن های لازم برای همانند سازی لیتیک (که همچنین همانند سازی رویشی نامیده می شود) برخوردار اند، و بیان این ژن ها در طی حالت پروفاژی سرکوب می گردد. نشانه سرکوب آن است که پروفاژ مستقر شده غالباً در برابر عفونت لیتیک با فاژ مشابه مصونیت سلولی اعطا می نماید. آبشاری از برهم‌کنش های ملکولی ماشه سرکوب برداری (رهایی از سرکوب) را می کشد، به نحوی که پروفاژ متحمل همانند سازی رویشی شده، منجر به انفجار ذرات عفونت زا (ترکیدن سلول میزبان و آزاد شده ذرات ویروسی) می گردد. محرک های مصنوعی، نظیر نور فرابنفش ممکن است به سرکوب برداری از پروفاژ بیانجامند. تغییر میان حالات لیزوژنی (تکثیر ژنوم فاژ به همراه میزبان) و رشد رویشی فاژ در هزینه ی سلول، ممکن است تا اندازه‌ای به واسطه حالت فیزیولوژیکیِ سلول میزبان تعیین شود. باکتری ای که تکثیر نمی کند، از رشد رویشی فاژ حمایت نخواهد کرد، در حالی که سلولی که از رشد توانمندانه بهره مند است، دارای انرژی کافی و قطعات ساختمانی جهت پشتیبانی از همانند سازی سریع فاژ خواهد بود.

**انتقال DNA**

مـاهیت هـاپلوئید ژنوم بـاکتری ممکن است شکل پذیری ژنـومی (genomic plasticity) آن را محدود کند. اگرچه، همه جـا حاضر بودن بـاکتری هـای گـونـاگـون در محیط، یـک استخر ژنـی بـارور (fertile gene pool) را فراهم می آورد که تنوع ژنتیکی چشمگیر آنها را از طریق مکانیسم های تبادل ژنتیکی ایجاد می کند. در تبادل ژنتیکی باکتریایی، یک قطعه نسبتاً کوچک از ژنومِ یک دهنده به یک سلول گیرنده انتقال داده می شود، که به دنبال آن نوترکیبی پدید می آید. نوترکیبی ژنتیکی باکتریایی از ادغام گامت ها، که در یوکاریوت ها مشاهده می گردد، کاملاً

متفاوت است؛ این نوترکیبی مستلزم همانند سازی DNA دهنده در ارگانیسم نوترکیب می باشد. همانند سازی می تواند با الحاق DNA دهنده به درون کروموزوم گیرنده، یا با مستقر شدن DNA دهنده به عنوان یک اپیزوم مستقل انجام پذیرد.

**محدود سازی و سایر محدودیت ها در انتقال ژن**

آنزیم هـای تحدیدی (restriction enzymes) یا اندونوکلئاز هـای محدود کننده (restriction endonucleases) مکانیسمی را در اختیار باکتری هـا می گذارنـد که به واسطه آن، DNA ی خودی از سایـر منابع بیولوژیکی باز شناخته می شود. این آنزیم ها به هیدرولیز (شکافتن) DNA در جایگاه هـای تحدیدی می انجامند. جایگاه هـای تحدیدی (restriction sites) با توالی های اختصاصی DNA با طول ۴ تا ۱۳ باز تعیین می شوند. قطعات DNA را می توان به دلیل این انتخابی بودن، به طور گزینشی آماده نمود؛ این عمل اساس مهندسی ژنتیک محسوب می‌گردد. هر سویه باکتریایی که یک سیستم محدود سازی دارد، قـادر به پنهان ساختن این جایگاه هـای تحدیدی در DNA ی خود به واسطه تغییر آن‌ها از راه متیلاسیون باقیمانده های آدنین یا سیتوزین درون جـایگـاه است. این سیستم هـای محـدود سـازی – تغییر (restriction-modification systems) به دو دسته کلی تقسیم می شوند : سیستم های نوع I، که در آن فعالیت های محدود سازی و تغییر دهندگی در یک پروتئین چند زیر واحدی ادغام گشته اند؛ و سیستم های نوع II، که از اندونوکلئاز ها و متیلاز های جدا از هم تشکیل شده اند. پیامد بیولوژیکیِ مستقیم محدود سازی می‌تواند شکستن DNA ی دهنده باشد، پیش از آنکه این DNA به فرصت استقرار به عنوان بخشی از یک رپلیکون نوترکیب دست یابد، که «ایمنی» باکتریایی نسبت به DNA وارد شونده را به همراه دارد.

برخی پلاسمید ها طیف میزبانی باریکی را نشان داده و تنها در مجموعه از نزدیک خویشاوندی از باکتری ها قادر به همانند سازی هستند. سایر پلاسمید ها، برای مثال، بعضی از پلاسمید های مقاومت دارویی، در طیف وسیعی از نوترکیب های باکتریایی همانند سازی می نمایند. اگرچه، تمام انواع پلاسمید ها نمی توانند همزمان به طور پایدار در یک سلول وجود داشته باشند. برخی از انواع در همانند سازی یا تقسیم نوع دیگر اختلال ایجاد خواهند کرد، بنابراین چنانچه دو پلاسمید از این نوع به درون یک سلول واحد راه پیدا کنند، هنگامی که سلول تقسیم می گردد، یکی از آن‌ها سریع تر از سرعت طبیعی از دست خواهد رفت. این پدیده ناسازگاری پلاسمید (plasmid incompatibility) نام دارد؛ دو پلاسمیدی که نمی توانند به طور ثابت در یک سلول همزیستی داشته باشند، به یک گروه ناسازگاری [incompatibility (Inc) group] تعلق دارند، و دو پلاسمیدی که می‌توانند همزیستی پایدار داشته باشند، متعلق به گروه های Inc متفاوت هستند.

**مکانیسم های نوترکیبی**

DNA ی دهنده (donor DNA) که اطلاعات ضروری برای همانند سازی خود را حمل نمی کند، به منظور مستقر شدن در یک سلول گیرنده باید بـا DNA ی گیرنده (DNA recipient) ترکیب گردد. نوترکیبی (recombination) ممکن است هم نهاد (homologous) باشد که نتیجه ی تشابه ی نزدیک در توالی های DNA دهنده و گیرنده است، یا آنکه ممکن است غیر هم نهاد (nonhomologous) باشد، که نوترکیبیِ کاتالیز شده توسط آنزیم بین دو توالی نامشابه DNA است. نوترکیبی هم نهاد تقریباً همیشه مستلزم تبادل بین ژن هایی است که اجداد مشترک دارند. این فرآیند نیازمند مجموعه ای از ژن ها است که با *rec* نشان داده می شوند. نوترکیبی غیر هم نهاد به آنزیم های کد شونده توسط DNA ی الحاقی متکی است، و روشن ترین مثال آن الحاق DNA به درون یک گیرنده و ایجاد یک کپی از ترانسپوزون دهنده می باشد.

مکـانیسم نوترکیبی بـا میانجیگری محصولات ژن *rec* دو سویه (reciprocal) است : ورود یک توالی دهنده به درون یک گیرنده با انتقال توالی هم نهاد گیرنده به درون DNA ی دهنده بازتاب پیدا می کند. توجه علمی فزاینده ای به نقش تبدیل ژنی (gene conversion) معطوف گشته است؛ تبدیل ژنی انتقال غیردو سویه توالی های DNA از دهنده به گیرنده، در راستای کسب تنوع ژنتیکی است.

**مکانیسم های انتقال ژن**

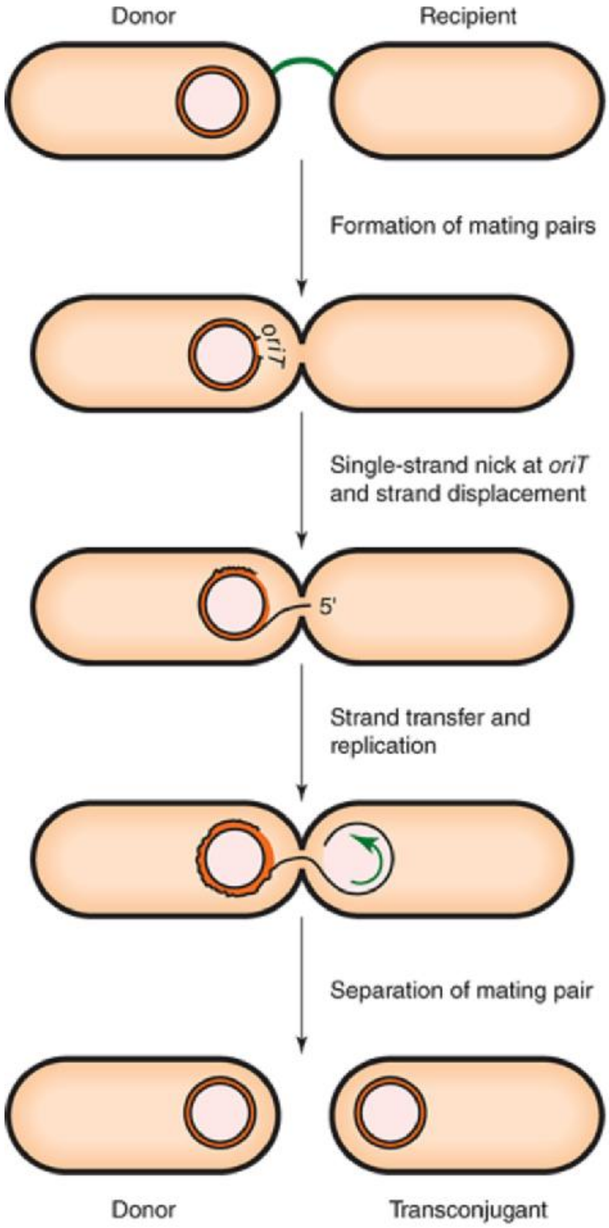
ترکیب DNA میکروارگانیسم ها می تواند فوق العاده انعطاف پذیر باشد. DNA می تواند از یک ارگانیسم به دیگری منتقل گردد و آن DNA می‌تواند به طور پایدار در گیرنده الحاق شود و ترکیب ژنتیکی گیرنده را بـرای همیشه تغییر دهد. این فرآیند، انتقال جـانبی یـا افقی ژن (horizontal gene transfer) نام دارد و از وراثت ژن های والدینی، فرآیندی که توارث عمودی (vertical inheritance) نامیده می شود، متمایز است. سه مکانیسم کلی، حرکت مؤثر DNA را در میان سلول ها میانجیگری می نمایند : کانجوگاسیون، ترانسداکسیون و ترانسفورماسیون.

کانجوگاسیون نیازمند تماس سلول به سلول دهنده و گیرنده است و در آن تنها یک رشته از DNA انتقال می یابد (شکل ۶-۷). گیرنده با سنتز یک رشته که مکمل رشته کسب شده از دهنده است، ساختار DNA دو رشته ای را تکمیل می‌کند. در ترانسداکسیون، DNA ی دهنده در پوشش یک فاژ

حمل می گردد و به کمک مکانیسمی که فاژ از آن برای ایجاد عفونت سود می جوید، به درون گیرنده وارد می شود. ترانسفورماسیون، جذب مستقیم DNA ی «بدون پوشش» دهنده توسط سلول گیرنده است، و ممکن است طبیعی (natural) یا تحمیلی (forced) باشد. در آزمایشگاه، بسیاری از باکتری ها پس از مواجهه با غلظت های بالای نمک و شوک حرارتی، شایستگی (competence) جذب پلاسمید های خارج سلولی را به دست می آورند. ظرفیت مجبور ساختن باکتری ها برای پذیرش پلاسمید های خارج سلولی از راه ترانسفورماسیون، پایه ای برای مهندسی ژنتیک لحاظ می گردد.

**الف) کانجوگاسیون**

پلاسمید ها عناصر ژنتیکی ای هستند که عمدتاً توسط کانجوگاسیون منتقل می گردند. عملکرد های ژنتیکی لازم برای انتقال، توسط ژن های *tra* (transfer = انتقال) کد می شوند، که روی پلاسمید های خود انتقال پذیر (self-transmissible plasmids) حمل می شوند. برخی از پلاسمید های خود انتقال پذیر می توانند سایر پلاسمید ها یا بخش هایی از کروموزوم را جهت انتقال متحرک نمایند. در بعضی از موارد، حرکت یک پلاسمید انتقال ناپذیر (nontransmissible plasmid) به این علت حاصل می‌شود که ژن های *tra* عملکرد های لازم برای انتقال آن را تأمین می کنند (شکل های ۷-۷ و ۸-۷). در سایر موارد، پلاسمید خود انتقال پذیر به DNA ی یک رپلیکون دیگر الحاق می گردد و – به عنوان یک ضمیمه از خود – رشته ای از این DNA را به درون سلول گیرنده حمل می کند.




*شکل ۶-۷. مکانیسم انتقال DNA در جریان کانجوگاسیون. سلول دهنده یک پیلوس را، که توسط پلاسمید کد می شود، تولید می‌نماید و از طریق آن با یک*

*سلول گیرنده ی بالقوه که فاقد این پلاسمید است، تماس برقرار می سازد. جمع شدن پیلوس، سلول ها را به سمت یکدیگر کشانده، بین آن‌ها تماس نزدیک ایجاد می کند و یک منفذ در محل اتصال غشا های سلولی شکل می گیرد. جفت شدن سلول ها به پلاسمید علامت می دهد تا انتقال را از یک شکاف تک رشته ای در oriT آغاز نماید. شکاف در پلاسمیدی ایجاد می شود که عملکرد های tra را کد می کند. انتهای '5 یک تک رشته از پلاسمید از راه منفذ به گیرنده منتقل می شود. در جریان انتقال، همانند سازی پلاسمید در دهنده صورت می گیرد. سنتز DNA در دهنده با بودن OH '3 شکاف oriT به عنوان پرایمر (آغازگر) انجام می شود. همانند سازی تک رشته در گیرنده با مکانیسمی متفاوت و با پرایمر های RNA به پیش می رود. اکنون هر دو سلول دارای پلاسمید های دو رشته ای بوده، و بین سلول های جفت جدایی رخ می دهد.*

آنالیز ژنتیکیِ اشریشیاکولی با روشن شدن این موضوع که فاکتور های باروری (fertility factors) بر روی پلاسمید حمل می گردند، پیشرفت چشمگیری داشته است. این پلاسمید با نام $F^+$ مشخص می شود. چنین پلاسمیدی ویژگی های خاصی را به سلول دهنده می بخشد. از جمله این ویژگی ها پیلوس جنسی می باشد. پیلوس جنسی یک زائده پروتئینی مولتیمر است که سلول دهنده را به ارگانیسم گیرنده ی فاقد فاکتور باروری متصل می نماید. در نتیجه، یک پُل بین سلول ها شکل می گیرد، که اجازه انتقال یک رشته از پلاسمید $F^+$، که در دهنده سنتز شده است، را به گیرنده می دهد، و در گیرنده رشته مکمل DNA ی پلاسمیدی به وجود می آید. فاکتور باروری $F^+$ می تواند درون لوکوس های متعددی در کروموزوم سلول های دهنده الحاق شود. فاکتور باروری الحاق شده، دهنده هایی که از نوترکیبی با فرکانس بالا (Hfr) برخوردار اند، را ایجاد می کنند، که از این دهنده ها DNA کروموزومی (از جایگاه الحاق) در جهت تعیین شده با جهت الحاق، انتقال می یابد (شکل ۹–۷).

سرعت انتقال کروموزوم از سلول های Hfr ثابت است، و مجموعه نتایج به دست آمده از آزمایشات متعدد کانجوگاسیون، اجازه تهیه نقشه ژنتیکی (genetic map) اشریشیاکولی را داده است، که در آن فواصل بین لوکوس ها بر اساس دقایق لازم برای انتقال در کانجوگاسیون ارزیابی می گردد. نقشه مشابهی برای باکتری کولی فرم (شبه اشریشیاکولی) خویشاوند، یعنی سالمونلا تایفی موریوم، طراحی شده است، و مقایسه این دو نقشه الگو های مرتبطی از سازماندهی های ژن را ارائه می دهد.

الحاق DNA ی کروموزومی به درون یک پلاسمید کانجوگه می تواند یک رپلیکون نوترکیب – یک پرایم F (باروری)، یا پرایم R (مقاومت) بر اساس نوع پلاسمید – تولید کند که در آن DNA ی الحاق شده روی پلاسمید می تواند مستقل از کروموزوم همانند سازی نماید. این مسأله هنگامی اتفاق می افتد که پلاسمید الحاقی (برای مثال، F) توسط دو کپی از یک عنصر IS به هم مربوط شود. باکتری هایی که یک مجموعه کامل از کپی های ژن را روی کروموزوم و یک مجموعه ناقص از آن را روی یک پرایم حمل می کنند، دیپلوئید های ناقص (partial diploids) یا مِرو دیپلوئید (merodiploid) نام داشته، و برای مطالعات کامل سازی (complementation) سودمند هستند. یک ژن نوع وحشی (wild-type gene) غالباً هومولوگ جهش یافته (mutant homologue) خود را کامل می کند، و انتخاب فنوتیپ نوع وحشی می تواند اجازه نگهداری مرو دیپلوئید ها را در آزمایشگاه بدهد. چنین سویه هایی می توانند امکان تجزیه و تحلیل برهم‌کنش ها میان آلل های متفاوت – واریانت های ژنتیکی یک گامت – را فراهم سازند. مرو دیپلوئیدها اغلب از لحاظ ژنتیکی ناپایداراند، زیرا نوترکیبی بین پلاسمید و کروموزوم هومولوگ می‌تواند به از دست رفتن یا تبدیل آلل های جهش یافته و نوع وحشی منتهی گردد. غالباً، می‌توان با حفظ مرو دیپلوئید ها در یک وضعیت ژنتیکی که در آن *recA* (ژن مورد نیاز برای نوترکیبی میان قطعات هومولوگ DNA) غیر فعال گشته است، بر این مشکل فائق آمد.

ژن های هومولوگ در ارگانیسم های مختلف ممکن است به اندازه ای واگرا باشند که از نوترکیبی هم نهاد (هومولوگ) بین آنها جلوگیری شود، اما ظرفیت یک ژن برای کامل نمودن فعالیت از دست رفته دیگری تغییری نکند. برای مثال، منشأ ژنتیکی یک آنزیم ضروری برای بیوسنتز اسید آمینه بعید است که بر فعالیت کاتالیتیکی در سیتوپلاسم میزبان های از لحاظ بیولوژیکی دور تأثیر بگذارد. یک مرو دیپلوئید که ژنی را برای چنین آنزیمی حمل می نماید، می تواند همچنین ژن های طرفین آن را که از یک ارگانیسم دهنده مشتق شده است، حمل کند. بنابراین، ژنتیک مرسوم میکروبی، بر پایه انتخاب پلاسمید های پرایم، می تواند جهت جدا سازی ژن ها از ارگانیسم های مشکل پسند در اشریشیاکولی یا پسودوموناس آئروژینوزا مورد استفاده قرار گیرد.

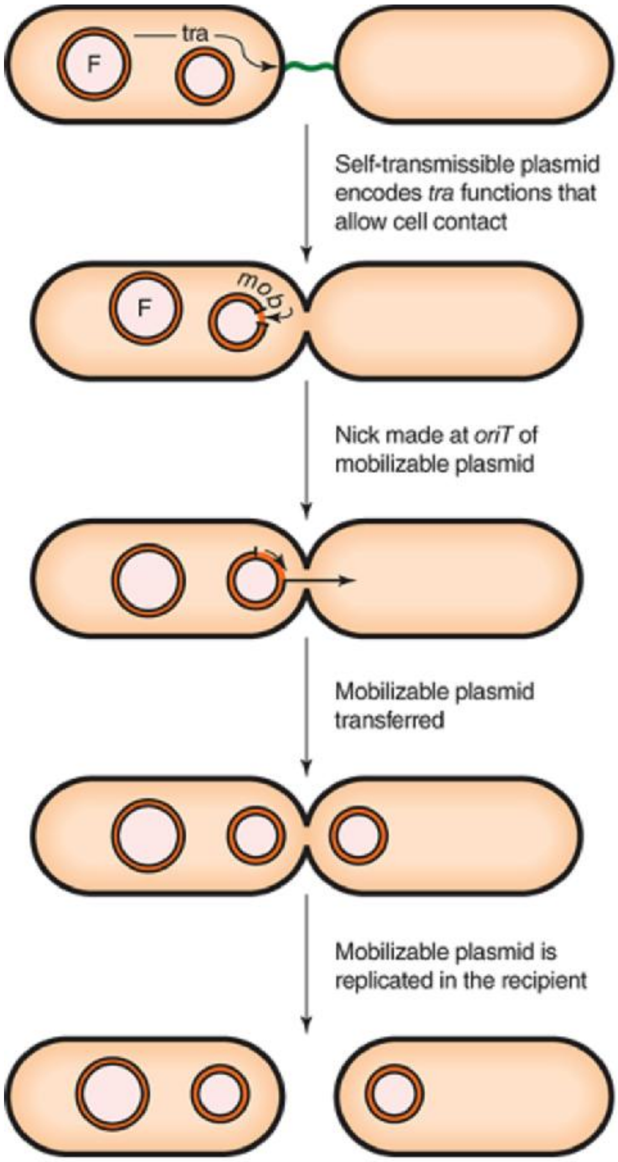
**ب) ترانسداکسیون**

ترانسداکسیون، نوترکیبی ژنتیکی در باکتری ها با میانجیگری فاژ است. در ساده ترین شرایط، ذره ترانسداکسیون شونده ممکن است به عنوان اسید نوکلئیک باکتریایی در پوشش فاژ در نظر گرفته شود. حتی یک جمعیت از فاژ لیتیک ممکن است دارای ذراتی باشد که در آن پوشش فاژ، DNA ی مشتق شده از باکتری را به جای DNA ی فاژی احاطه کرده باشد. چنین جمعیت هایی برای انتقال ژن ها از یک باکتری به دیگری مورد استفاده قرار

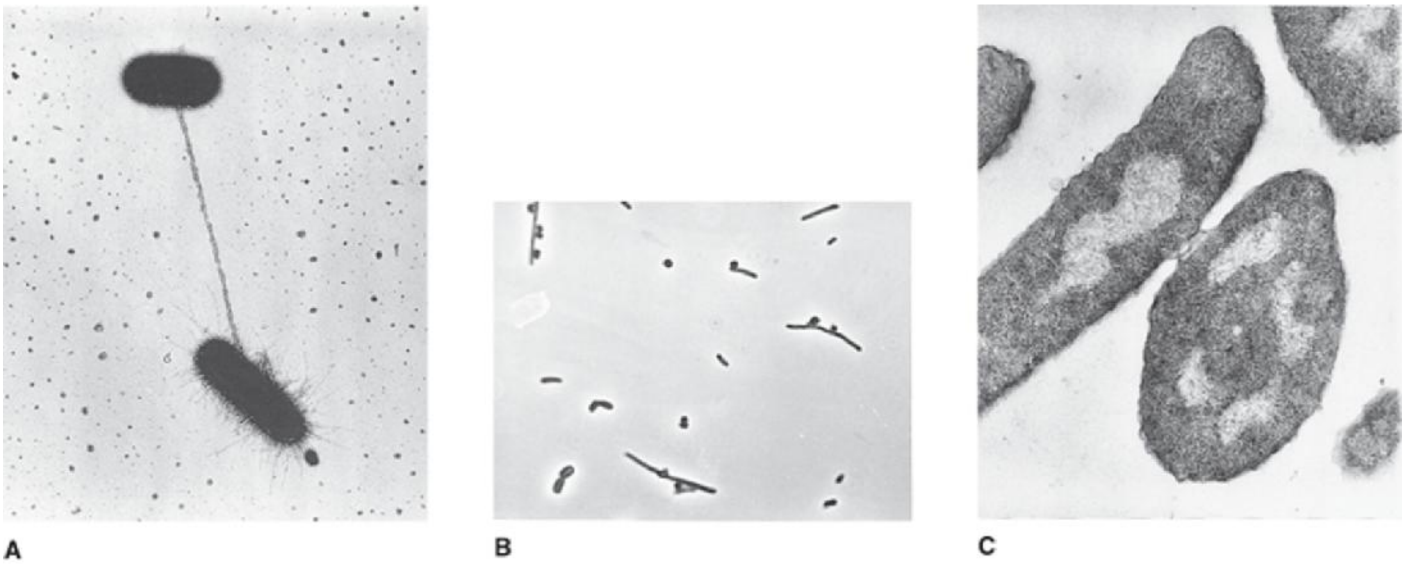
می گیرند. فاژ های ملایم به عنوان وسیله های انتقال دهنده ژن ترجیح داده می شوند، زیرا عفونت باکتری های گیرنده تحت شرایط مناسب لیزوژنی، لیز سلولی را به حداقل می رساند و بنابراین جهت بقای سویه های نوترکیب مطلوب است. در واقع، یک باکتری گیرنده که یک فاژ مناسب را حمل می‌کند، ممکن است یک سرکوب گر را شکل دهد که سلول را در برابر عفونت لیتیک ایمن نگاه دارد؛ چنین سلول هایی ممکن است هنوز DNA باکتریایی را از ذرات ترانسداکسیون شونده جذب نمایند. تحت شرایط مناسب برای چرخه لیتیک فاژ، می توان مخلوط های ترانسداکسیون شونده ی حامل DNA را آماده نمود.

اندازه DNA در ذرات ترانسداکسیون شونده معمولاً بیش از چند درصد از کروموزوم باکتریایی نیست، و از این رو ترانسداکسیون همزمان (co-transduction) – انتقال بیش از یک ژن در یک زمان – به ژن های باکتریایی متصل شده محدود می‌گردد. این فرآیند در بازنمایی ژن های مجاور هم در روی نقشه از ارزش بسزایی برخوردار است.

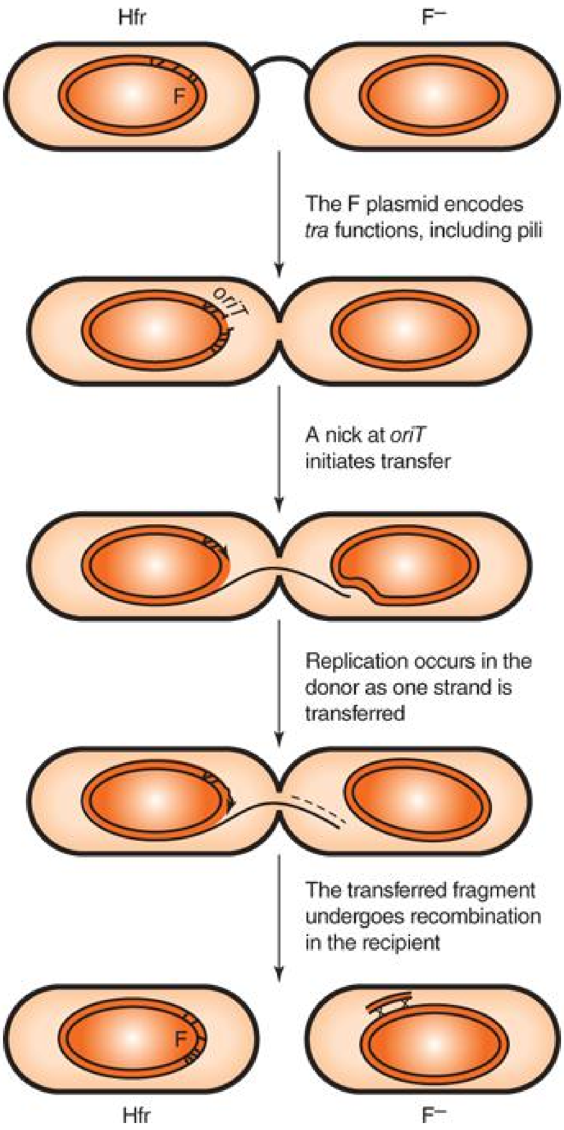
در طبیعت، بخش های ویـژه بیماری زایی اغلب تـوسط فاژ هـا منتقل می گردند. برای مثال، دو فاژ بخش های ویژه بیماری زاییِ مسئول برای تبدیل شکل خوش خیم ویبرویو کلرا به شکل بیماری زای مسبب وبای اپیدمیک را انتقال می دهند (فصل ۱۷ را ببینید). این فاژ ها ژن های کلرا توکسین، و پیلوس های سازنده کلاف (مسئول اتصال) را به رمز در می آورند.




*شکل ۷-۷. مکانیسم متحرک ساختن پلاسمید. سلول دهنده دو پلاسمید را حمل می کند، یک پلاسمید خود انتقال پذیر که عملکرد های tra را به رمز در آورده، تماس سلولی (cell contact) و انتقال پلاسمید (plasmid transfer) را سبب می شود، و یک پلاسمید قابل حرکت (mobilizable plasmid). عملکرد های mob کد شده توسط پلاسمید قابل حرکت به ایجاد یک شکاف تک رشته‌ای در oriT در ناحیه mob می انجامد. آنگاه، انتقال و همانند سازی پلاسمید قابل حرکت رخ می دهد. پلاسمید خود انتقال پذیر نیز ممکن است انتقال یابد.*




شکل ۸-۷. A. یک سلول نر و یک سلول ماده که توسط یک پیلوس F (پیلوس جنسی) به یکدیگر اتصال پیدا کرده اند. B. زوج های جفت شونده سلول های اشریشیاکولی. سلول های Hfr طویل تر هستند. C. ریزنگار الکترونی از برش نازک یک زوج جفت شونده. دیواره های سلولیِ شریکان جفت در ناحیه «پُل»، در تماس نزدیک قرار دارد.




شکل ۹-۷. انتقال DNA کروموزومی توسط یک پلاسمید الحاقی. شکل گیری زوج های جفت شونده، ایجاد شکاف در توالی oriT ی F، و انتقال انتهای '5

*یک تک رشته از DNA ی F، همچنان که انتقال پلاسمید F صورت می گیرد. همچنین، انتقال DNA ی کروموزومیِ به طور کووالان پیوند خورده، تا مدتی که حالت جفت بودن زوج ها پایدار است، رخ خواهد داد. انتقال کروموزوم کامل به ندرت اتفاق می افتد، از این رو، سلول گیرنده حتی پس از جفت شدن، $F^-$ باقی می ماند. همانند سازی در دهنده معمولاً همراه با انتقال DNA است. همانند سازی رشته منتقل شده نیز ممکن است رخ بدهد. پس از انتقال DNA به سلول گیرنده، این DNA ممکن است با توالی های هومولوگ در کروموزوم گیرنده ترکیب شود.*

**پ) ترانسفورماسیون**

همچنان که در بالا توضیح داده شد، تصور بر این است که معمولاً ترانسفورماسیون تحمیلی پدیده ای آزمایشگـاهی می باشد. با این وجـود، اکنون روشن است که HGT یا انتقال افقی ژن ( horizontal gene transfer) با فراوانی پایین مسئول مکانیسم هـای شایع مقاومت آنتی بیوتیکی در میان گونه های مختلف باکتری ها است. این مسأله به دلیل تنوع پیچیده و تراکم فلور روده ای یا بیوفیلم های شکل گیرنده روی دندان ها، تعجب آور نیست.

در مقایسه با ترانسفورماسیون تحمیلی (که شرح آن گذشت)، شایستگی طبیعی در میان باکتری ها نامعمول است. جذب مستقیم DNA ی دهنده توسط باکتری های گیرنده به شایستگی آنها برای ترانسفورماسیون بستگی دارد. باکتری هایی که به طور طبیعی قابلیت شایسته شدن را داشته و از اهمیت پزشکی برخوردار اند، در چند جنس یافت می شوند و عبارتند از : هموفیلوس آنفولانزا، نسیریا گونوره، نیسریا مننژایتیدیس، و استرپتوکوکوس پنومونیه. ترانسفورماسیون طبیعی فرآیندی فعال است که با کمک پروتئینهای اختصاصیِ سلول گیرنده صورت می پذیرد. به علاوه، توالی های اختصاصی DNA به نام توالی های جذبی (uptake sequences) برای جذب DNA ضروری اند. این توالی های جذبی اختصاصی گونه هستند، بنابراین منحصر به تبادل ژنتیکی در یک گونه واحد می باشند. DNA ای که الحاق نشده است می تواند تجزیه گردد و به عنوان منبع نوتریئنت جهت حمایت از رشد میکروبی مورد بهره برداری قرار گیرد. واضح است که ترانسفورماسیون ژنتیکی نیرویی اصلی در تکامل میکروبی می باشد.

## جهش و بازآرایی ژن

### جهش های خود به خودی

جهش های خود به خودی (spontaneous mutations) برای یک ژن معین در جمعیت حاصل از یک باکتری منفرد (بر اساس گونه باکتریایی و شرایط مورد استفاده جهت شناسایی) با فراوانی $10^{-6}$–$10^{-8}$ رخ می دهند. جهش ها شامل جابه‌جایی های بـاز (base substitutions)، حذف های بـاز (base deletions) الحاق های بـاز (base insertions) و بازآرایی‌های بـاز (base rearrangements) می باشند. جابه‌جایی های بـاز می توانند در اثر جفت شدن نادرست بین باز های مکمل در جریان همانند سازی ایجاد شوند. در اشریشیاکولی، این نوع جهش یک بار در هر $10^{10}$ نوکلئوتیدی که الحاق می گردد، اتفاق می افتد؛ که نشان از یک فرآیند بسیار دقیق می دهد. پیدایش جفت باز نادرست، به واسطه آنزیم های مرتبط با ترمیم جفت ناجور (mismatch repair) به کمترین حد خود می رسد. ترمیم جفت ناجور مکانیسمی است که اساساً یک رشته ی تازه سنتز شده را تصحیح کرده، این اطمینان را به دست می دهد که این رشته کاملاً مکمل رشته الگو است. آنزیم های ترمیم جفت ناجور، رشته ی به تازگی سنتز شده را از رشته ی از پیش موجود می شناسند. آن‌ها این کار را بر اساس متیلاسیون آدنین در توالی های GATC رشته ی از پیش موجود انجام می‌دهند. هنگامی که DNA به شدت آسیب می بیند، یک سیستم ویژه برای ترمیم DNA، به نام پاسخ SOS (SOS response) سلول هایی را که DNA آن‌ها دچار آسیب شده است، نجات می دهد. پاسخ SOS یک سیستم ترمیم DNA پس از همانند سازی است که امکان همانند سازی DNA را با دور زدن خطا های پیش آمده در DNA فراهم می‌نماید. (SOS مخففِ save our ship، نجات کشتی ما، نشان بین‌المللی خطر و کمک است).

بسیاری از جابه‌جایی های بازی در سطح فنوتیپی ظاهر نمی گردند، زیرا به طور معنا دار عملکرد محصول ژنی را بر هم نمی زنند. برای مثـال جهش های اشتباه (missense mutations)، که به جابه‌جایی یک اسید آمینه با دیگری می انجامند، ممکن است بدون اثر فنوتیپیِ قابل تشخیص باشند. جهش های بی معنا (nonsense mutations) به سنتز پروتئین ها خاتمه داده و بنابراین به تولید پروتئین کوتاه شده منتهی می گردند. محصولات ژنی حاصل از جهش های بی معنا معمولاً غیر فعال‌اند.

بازآرایی ها نتیجه حذف ها هستند که بخش های وسیعی از ژن ها یا حتی مجموعه های ژنی را بر می‌دارند. این حذف های بزرگ شامل نوترکیبی میان توالی های کاملاً تکراری (مانند عناصر IS) می باشند و تقریباً هیچگاه بازگشت نمی نمایند. سایر جهش های خود به خودی دو برابر شدن طول های قابل مقایسه DNA، غالباً پشت سر هم، را در پی دارند. چنین جهش هایی معمولاً ناپایدار بوده و به سرعت باز می گردنـد. جهش هـای دیگری می توانند توالی های DNA را به طور طولی معکوس سازند یا چنین توالی هایی را به لوکوس های جدید جابه‌جا کنند. مقایسه نقشه های ژنی سویه های باکتریایی خویشاوند نشان می دهد که این قبیل بازآرایی ها می توانند در جمعیت های

باکتریایی تثبیت شوند. این مشاهدات به این واقعیت اشاره دارد که جدا سازی خطی قطعات DNA احتمال بر هم کنش های فیزیکی و شیمیایی در میان آن‌ها را به طور کامل بر هم نمی زند.

**جهش زا ها**

در اثر مواجهه سلول ها با جهش زا ها (موتاژن ها) بر فراوانی جهش به طور چشمگیری افزوده می شود. نور فرابنفش یا UV (ultraviolet light) یک جهش زای فیزیکی (physical mutagen) است که از طریق پیوند برقرار ساختن میان باز های تیمین مجاور و تشکیل دایمر، به DNA آسیب می رساند. خطا های توالی می توانند در جریان ترمیم آنزیمی آسیب ژنتیکی شناسایی شوند. جهش زا های شیمیایی (chemical mutagens) ممکن است با تغییر دادن ساختار شیمیایی یا فیزیکی DNA عمل کنند. مواد شیمیایی واکنش پذیر، ساختار باز ها را در DNA تغییر می دهند. برای مثال، اسید نیترو ($HNO_2$) گروه های هیدروکسیل را با گروه های آمینو جا به جا می نماید. در نتیجه، DNA ی حاصل دارای فعالیت الگویی تغییر یافته در جریان دور های بعدی همانند سازی خواهد بود. جهش تغییر قالب (frameshift mutations) جهشی ژنتیکی است که از الحاق یا حذف تعدادی نوکلئوتید در توالی DNA ناشی می شود. این جهش از لغزش پلیمراز (polymerase slippage) پدید می آید و به واسطه مواجهه با رنگ های آکریدین (مانند نارنجی آکریدین)، که می توانند در بین باز ها جای گیرند، تسهیل می گردد.

به طور کلی، اثر مستقیم جهش زای شیمیایی یا فیزیکی آسیب DNA است. جهش های حاصله با آنزیم های روند همانند سازی و آنزیم های ترمیمی روبه‌رو می شوند. جهش‌هایی که فعالیت آنزیم های همانندسازی یا ترمیم را تغییر دهند، می‌توانند باکتری را نسبت به جهش زا های بیولوژیکی حساس‌تر سازند، و این باکتری ها تحت عنوان سویه های جهش پذیر (mutator strains) اشاره می گردند.

**برگشت و سرکوب**

بازیابی یک فعالیت از دست رفته به عنوان پیامدی از جهش، برگشت فنوتیپی (phenotypic reversion) نام دارد، و ممکن است در نتیجه ی ترمیم توالی اصلی DNA باشد، که جهت برگشت ژنوتیپی ( genotypic reversion) ضروری است. غالباً، جهش در لوکوس دوم – موسوم به جهش سرکوبگر (suppressor mutation) – فعالیت از دست رفته را باز می گرداند. در سرکوب درون ژنی (intragenic suppression)، پس از آنکه یک جهش اولیه ساختار آنزیمی را به نحوی تغییر دهد که فعالیت آن از دست برود، یک جهش دوم در جایگاهی متفاوت در ژن این آنزیم، ساختار لازم برای فعالیت را بر می گرداند. سرکوب خارج ژنی (extragenic suppression) در اثر جهش ثانویه در بیرون از ژنی که در اصل تحت تأثیر قرار گرفته است، پدید می آید.

**بیان ژن**

جدایی تکاملی شگرف ژنوم های یوکاریوتی و پروکاریوتی با مقایسه مکـانیسم هـای بیان ژن در آن‌ها شرح داده می شـود، کـه تنها در زیر مجموعه ای از خصوصیات اشتراک دارند. در هر دو گروه، اطلاعات ژنتیکی در DNA کد می شود، به mRNA رونویسی می گردد، و ترجمه آن از طریق tRNA بر روی ریبوزوم ها به ساختار پروتئین ها صورت می پذیرد. کدون (رمز) های نوکلئوتیدی سه‌گانه (سه تایی) مورد استفاده در ترجمه عموماً مشترک بوده، و بسیاری از آنزیم های مرتبط با سنتز ماکروملکولی در این دو گروه بیولوژیک از ویژگی های مشابه برخوردار اند. مکانیسمی که در آن توالی نوکلئوتید ها در یک ژن، توالی اسید های آمینه در یک پروتئین را تعیین می نماید، عمدتاً در پروکاریوت ها و یوکاریوت ها شبیه است، و از روند زیر تبعیت می کند :

۱. RNA پلیمراز یک رشته ی پلی نوکلئوتیدی منفرد، به نام RNA پیک (mRNA)، را با استفاده از DNA به عنوان الگو می سازد؛ این فرآیند نسخه برداری یا رونویسی نام دارد. mRNA، چنانچه در جهت ′۳ به ′۵ خوانده شود، دارای توالی نوکلئوتیدی مکمل با رشته الگو در مارپیچ دو تایی DNA است. بنابراین، یک mRNA در جهت ′۵ به ′۳ جهت گیری نموده است.
۲. اسید های آمینه به طور آنزیمی فعال گشته و به ملکول های رابط اختصاصی RNA، به نام RNA ناقل (tRNA) انتقال پیدا می‌کنند. هر مولکول رابط در یک انتها سه باز (آنتی‌کدون یا ضد رمز) دارد، که مکمل سه باز روی mRNA است، و در انتهای دیگر دارای اسید آمینه اختصاصی آن می باشد. سه باز روی mRNA، موسوم به کدون، برای آن اسید آمینه اختصاصی اند.
۳. mRNA و tRNA به همراه هم بر روی سطح ریبوزوم می آیند. همچنان که هر tRNA سه نوکلئوتید مکمل خود روی mRNA را می یابد، اسید آمینه ای را که حمل می کند، کنار اسید آمینه ملکول قبلی tRNA، درون پپتید قرار می‌دهد. آنزیم پپتیدیل ترانسفراز (که در واقع rRNAی ۲۳S، یعنی یک ریبوزیم است) تشکیل پیوند پپتیدی را کاتالیز می نماید. با حرکت ریبوزوم در طول mRNA، پلی پپتید پشت سر هم رشد می کند تا اینکه ملکول کامل mRNA به یک توالی قرینه از اسید های آمینه

ترجمه می گردد. این فرآیند ترجمه نام داشته، و در شکل ۱۰-۷ نشان داده شده است.

در پروکاریوت ها، ژن های مربوط به عملکرد های مرتبط به هم معمولاً به صورت دسته ای در یک اپران حضور دارند. از آنجایی که هسته ای وجود ندارد، رونویسی و ترجمه به هم پیوند خورده اند، بدان معنا که mRNAی در شرف تکوین به ریبوزوم متصل، و همزمان با رونویسی، ترجمه می شود. زوج رونویسی و ترجمه اجازه پاسخگویی سریع به تغییرات محیطی را می دهد. بعلاوه، mRNA به سرعت از بین رفته و نیمه عمر آن حدوداً چند ثانیه تا چند دقیقه است.

در یوکاریوت ها، دسته بندی ژن های مرتبط به هم نادر می باشد. توالی‌های افزاینده (enhancer sequences) مناطقی از DNA ی یوکاریوتی هستند که بر رونویسی می افزایند و ممکن است در جایی دور، فرا دست ژن رونویسی شونده قرار گیرند. در ژن های یوکاریوتی اینترون وجود دارد. اینترون ها بخش هایی از DNA اند که در ژن های پروکاریوتی یافت نمی شوند. اینترون ها بین اگزون ها، که نواحی رمزی ژن های یوکاریوتی می باشند، فاصله می اندازند. اینترون های رونویسی شده، در جریان پردازش RNA (یک سری از واکنش های آنزیمی که در هسته رخ می دهد) از رونوشت های یوکاریوتی برداشته می شوند. mRNA ی یوکاریوت ها در انتهای ′۳ پلی آدنیله است، که به حفاظت آن در برابر اگزونوکلئاز ها منتج می شود، به نحوی که می تواند با گذر از غشای هسته، به سیتوزول برسد، مکانی که ریبوزوم ها در آنجا واقع شده اند؛ در این مورد، ترجمه بـا رونویسی پیوند نخورده است. به دلیل این پلی آدنیلاسیـون، نیمه عمر mRNA یوکاریوتی حدود چند ساعت تا چند روز است.

ریبوزوم هـای یوکاریوتی و پروکاریوتی در جنبه های متعددی تفاوت دارند. ریبوزوم هـای یوکـاریوتی بزرگ تر بوده و ضریب ته نشینی (sedimentation coefficient) آنها ۸۰S است، در حالی که ضریب ته نشینی ریبوزوم های پروکاریوتی ۷۰S می باشد. زیر واحد های ریبوزومی ۴۰S و ۶۰S یوکاریوتی از زیر واحد های نظیر آن در پروکاریوت ها، یعنی ۳۰S و ۵۰S، بزرگتر اند، و ریبوزوم های یوکاریوتی نسبتاً غنی از پروتئین هستند. تفاوت های مهمی در حساسیت فعالیت های ریبوزومی نسبت به آنتی بیوتیک ها (برای مثال، تتراسایکلین) نهادینه شده است. بسیاری از آنتی‌بیوتیک ها به طور انتخابی سنتز پروتئین را در پروکاریوت ها باز می دارند، اما در سیتوپلاسم یوکاریوتی عمل نمی نمایند (فصل ۹ را ببینید). هرچند، ریبوزوم های میتوکندریایی در یوکاریوت ها شبیه ریبوزوم های پروکاریوتی اند، و ممکن است به مهارگر های سنتز پروتئین باکتریایی حساس باشند.

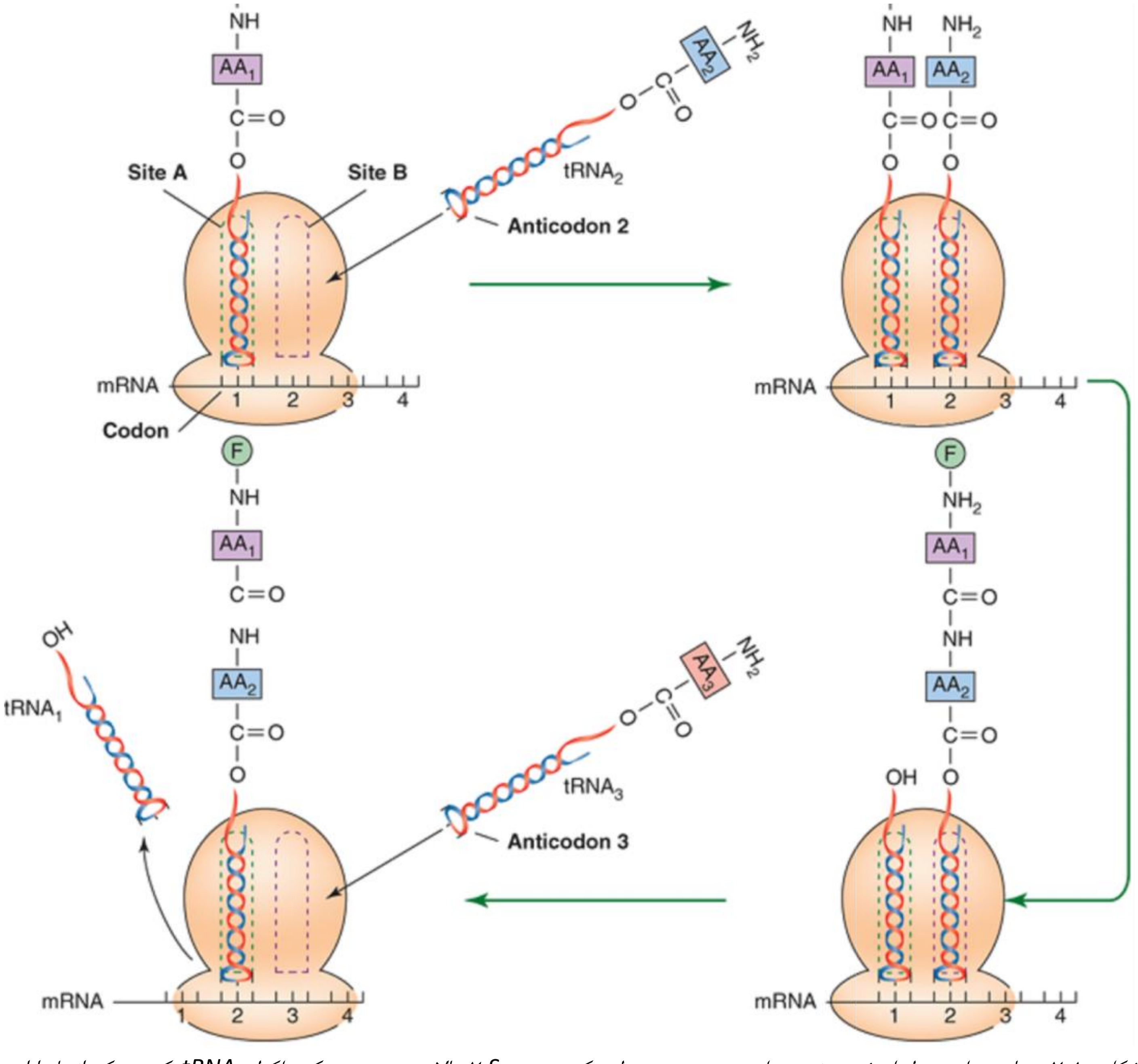
**تنظیم بیان ژن پروکاریوتی**

پروتئین های اختصاصی، که محصولات ژن های تنظیمی اند، بیان ژن های ساختاری کد کننده آنزیم ها را کنترل می نمایند. رونویسی از DNA به mRNA در پروموتر شروع می شود. پروموتر توالی ای از DNA است که به RNA پلیمراز متصل می گردد. سطح بیان ژن تا اندازه ای بر اساس توانایی یک پروموتر جهت اتصال به پلیمراز تعیین می شود، و کارآیی ذاتی پروموتر ها کاملاً متفاوت است. کنترل های بیشتر روی بیان ژن به کمک پروتئین های تنظیمی ای اعمال می گردد که می توانند به نواحی نزدیک به پروموتر روی DNA اتصال یابند.

بسیاری از ژن های ساختاری پروکاریوتی که ردیف هایی از واکنش های متابولیکی را به رمز در می آورند، روی اپران ها دسته بندی شده اند. این سری از ژن های مجاور هم به صورت یک رونوشت واحد از mRNA بیان گردیده، و بیان این رونوشت ممکن است تحت کنترل یک ژن تنظیمی واحد باشد. برای مثال، پنج ژن مرتبط با بیوسنتز تریپتوفان در اشریشیاکولی در اپران *trp* دسته‌بندی شده اند. همچنان که در زیر شرح داده شده است، بیـان ژن به واسطه کـاهندگـی (attenuation) و همچنین به واسطه سرکوب کنترل می شود : با اتصال یک پروتئین سرکوب گـر (repressor protein) با تریپتوفان، ساختار تریپتوفان به گونه ای تغییر می کند که به آن اجازه اتصال به اپراتور *trp* (توالی کوتاهی از DNA که بـه تنظیم بیان ژن کمک می نمـاید) را می دهـد. اتصـال پروتئین سرکوب گـر به اپراتور، رونویسی از ژن هـای تریپتوفان را باز می دارد. سرکوب می توانـد به عنوان یک سـاز و کـار کنترل دوره ای (course-control mechanism) در نظر گرفته شود، که یک رویکرد همه یا هیچکدام (all-or-none approach) برای بیان ژن است. این شکل از کنترل مستقل از کاهندگی است، که یک ساز وک ار ریز تنظیم (fine-tuning mechanism) می باشد، که همچنین برای مدیریت بیان ژن *trp* به کار می رود.

کاهندگی مکانیسم تنظیمی برخی مسیر های بیوسنتزی (مانند مسیر بیوسنتز تریپتوفان) است که کارآیی رونویسی را پس از شروع آن در کنترل دارد، اما این کار را پیش از آنکه سنتز mRNA از ژن های اپران اتفاق بیافتد، به ویژه هنگامی که محصول پایانی مسیر به طور اندک وجود دارد، انجام می دهد. برای نمونه، تحت شرایط طبیعی رشد، اکثر رونوشت های *trp* mRNA قبل از آنکه به ژن های ساختاری اپران *trp* برسند، خاتمه می یابند. با این همه، در شرایط گرسنگی (starvation) شدید تریپتوفان، خاتمه پیش از موقع رونویسی لغو گردیده، و اجازه بیان اپران در سطوح ۱۰ برابر بالاتر از شرایط طبیعی داده می شود. توضیح این پدیده در توالی ۱۶۲ bp در جلوی ژن های ساختاری *trp* قرار دارد (شکل ۱۱-۷)، که با

عنوان توالی رهبر (leader sequence) یا ***trpL*** از آن یاد می شود. توالی رهبر ***trp*** می تواند به mRNA رونویسی شود و متعاقباً به یک پلی پپتید ۱۴ اسید آمینه ای با دو باقیمانده تریپتوفان مجاور ترجمه گردد، که رخدادی بسیار نادر است. در انتهای ***trpL***، و فرا دست سیگنال های تنظیمیِ کنترل کننده ی ترجمه ژن های ساختاری ***trp***، یک پایان گر مستقل از Rho (Rho-independent terminator) وجود دارد. توالی DNA این ناحیه پیشنهاد می کند که mRNA کد شده به احتمال زیاد ساختار های ثانویه ساقه - حلقه (stem loop secondary structures) را ایجاد می کند. این ساختار ها با نام های حلقه وقفه (pause loop) (۱:۲)، حلقه پایان گر (terminator loop) (۳:۴)، و حلقه پاد پایان گر (antiterminator loop) (۲:۳) شناخته می شوند. کاهندگی اپران ***trp*** از ساختار ثانویه mRNA به منظور درک مقدار تریپتوفان در سلول (به صورت trp – tRNA)، بر طبق مدل نشان داده شده در شکل ۱۱–۷، استفاده می نماید.




*شکل ۱۰–۷. چهار مرحله در طویل شدن زنجیره پلی پپتیدی روی سطح یک ریبوزوم 70S. بالا سمت چپ : یک ملکول tRNA، که در یک انتها دارای آنتی کدون مکمل با کدون ۱ است و در انتهای دیگر اسید آمینه ۱ ($AA_1$) را حمل می کند، به جایگاه A اتصال می یابد. $AA_1$ از طریق گروه هیدروکسیل خود به tRNA متصل می شود؛ نیتروژن آمینو یک گروه فورمیل (F) دارد. بالا سمت راست : ملکول tRNA A حاوی $AA_2$ به جایگاه B اتصال پیدا می کند؛ آنتی‌کدون آن مکمل کدون ۲ است. پایین سمت راست : یک مجموعه آنزیمی انتقال $AA_1$ را به گروه آمینوی $AA_2$ کاتالیز نموده، پیوند پپتیدی را شکل می دهد. (توجه نمایید که انتقال در جهت مخالف به واسطه فورمیلاسیون گروه آمینوی $AA_1$ بازداشته می شود). پایین سمت چپ : ریبوزوم به راست حرکت*

*می‌کند، به نحوی که جایگاه های A و B اکنون مقابل کدون های ۲ و ۳ قرار می گیرند، در این فرآیند، $tRNA_1$ جابه‌جا می شود و $tRNA_2$ به جایگاه A می‌رود. جایگاه B بار دیگر خالی گشته و آماده پذیرش $tRNA_3$ می گردد، که حامل AA3 است. (هنگامی که پلی‌پپتید تکمیل و رها شود، گروه فورمیل به طور آنزیمی برداشته می شود.)*

جلوگیری از رونویسی به وسیله پروتئین سرکوب گر، کنترل منفی (negative control) نام دارد. شکل مخالف تنظیم رونویسی – شروع رونویسی در پاسخ به اتصال یک پروتئین فعال گر (activator protein) – کنترل مثبت (positive control) نام می گیرد. هر دو شکل از کنترل بر روری بیان اپران ***lac***، ژن های مرتبط با تخمیر لاکتوز در اشریشیاکولی، عمل می کنند. این اپران دارای سه ژن ساختاری است. انتقال لاکتوز به درون سلول با میانجیگری محصول ژن ***lacY*** صورت می پذیرد. بتا گالاکتوزیداز، آنزیمی که لاکتوز را به گالاکتوز و گلوکز هیدرولیز می کند، توسط ژن ***lacZ*** کد می شود. محصول ژن سوم ***(lacA)*** ترانس استیلاز است؛ عملکرد فیزیولوژیکیِ این آنزیم به وضوح توضیح داده نشده است.

بتا گالاکتوزیداز، آلولاکتوز (یک ایزومر ساختاری از لاکتوز) را به عنوان محصول فرعی عملکرد طبیعی خود تولید می نماید. لاکتوز خود نمی تواند بر تنظیم رونویسی اثر بگذارد؛ به جای آن، این عمل بر عهده آلولاکتوز است که القا گر (inducer) اپران ***lac*** می باشد، زیرا آلولاکتوز متابولیتی است که بیان ژن را مستقیماً بر می انگیزاند. در غیاب آلولاکتوز، سرکوب گر ***lac***، که محصول ژن ***lacI*** به طور مستقل کنترل شونده است، با اتصال به اپراتور، کنترل منفی را بر روی رونویسی از اپران ***lac*** اعمال می کند. در حضور القا گر، سرکوب گر از اپراتور رها گشته، و رونویسی رخ می دهد.

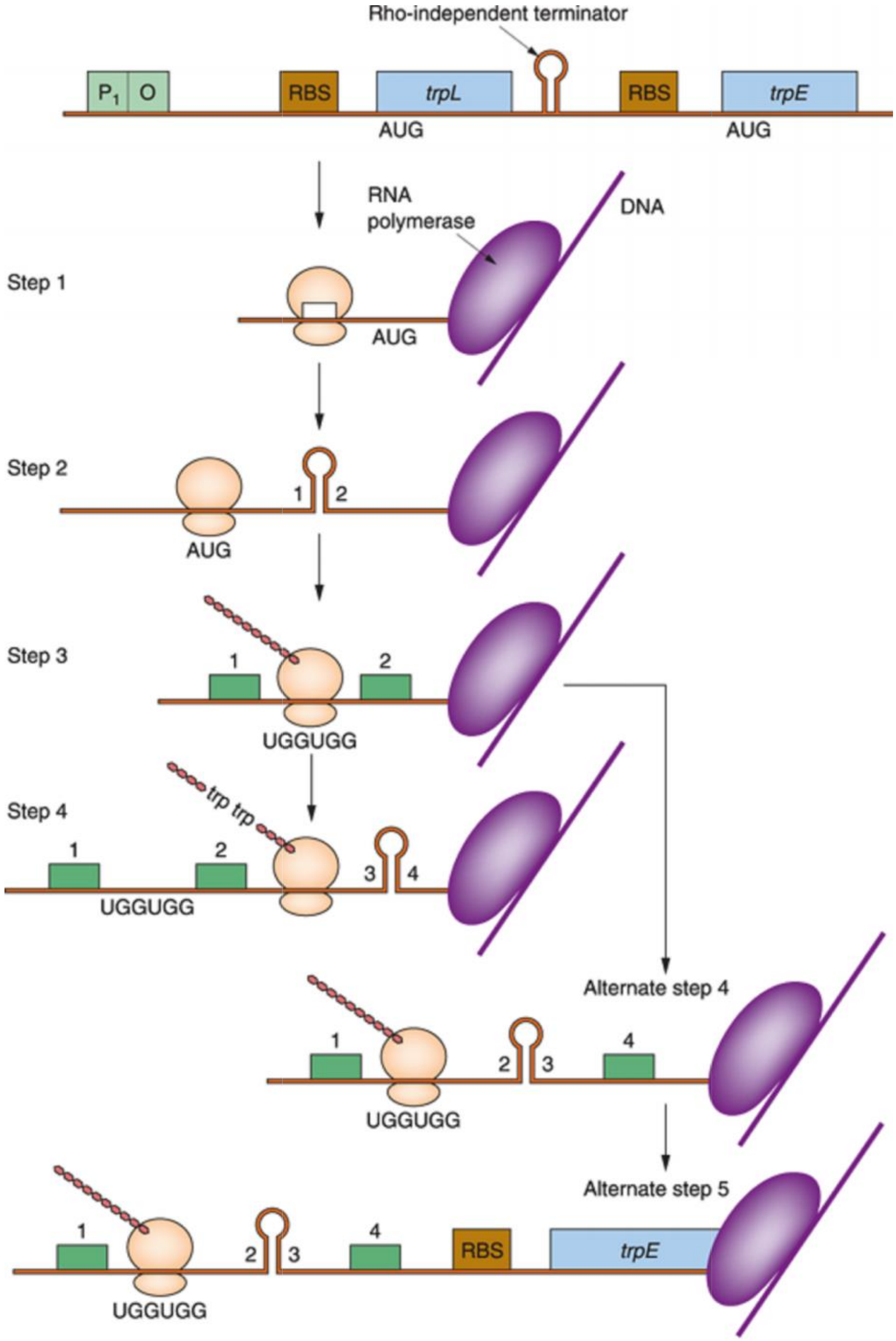
با اتصال پروتئین متصل شونده به آدنوزین مونو فسفات حلقوی (CAP) [cyclic AMP-binding protein] به یک توالی اختصاصی از DNA در نزدیکی پروموتر برای اپران تنظیم شده، بر بیان اپران ***lac*** و بسیاری از اپران های دیگر که با تولید انرژی مرتبط اند، افزوده می شود. این پروتئین (CAP) به واسطه افزایش فعالیت RNA پلیمراز، کنترل مثبت را اعمال می دارد. متابولیتی که ماشه کنترل مثبت را با اتصال به CAP می کشد، ۳′، ۵′ – AMP حلقوی (cAMP) است. این ترکیب در سلول های محروم از انرژی شکل می گیرد، و از طریق CAP بر بیان آنزیم های کاتابولیکیِ ایجادکننده انرژی می افزاید.

AMP حلقوی تنها ترکیبی نیست که از توانایی اعمال کنترل روی ژن‌های منفصل (نامتصل) در اشریشیاکولی برخوردار است. تعدادی از ژن های متفاوت، به نوکلئوتید ppGpp (که «p» اشاره به فسفو دی استر، و «G» اشاره به گوانین دارد) به عنوان یک سیگنال گرسنگی اسید آمینه پاسخ می دهند، و ژن های منفصل به عنوان بخشی از پاسخ SOS به آسیب DNA بیان می گردند.

### مهندسی ژنتیک

مهندسی کاربرد علم در نیاز های اجتماعی است. طی چهار دهه گذشته، مهندسی روی ژنتیک باکتریایی، زیست شناسی را متحول نموده است. قطعـات DNA اختصاصی را می توان جـدا و تقویـت، و ژن هـای آنها را می توان در سطوح بالا بیان کرد. اختصاصیت نوکلئوتیدی لازم جهت شکسته شدن توسط آنزیم های تحدیدی، اجازه پیوند خوردن (الحاق) قطعات حاوی ژن ها یا بخش هایی از ژن ها را به درون پلاسمید ها (ناقل ها) می دهد که به نو به خود برای ترانسفورم نمودن سلول های باکتریایی استفاده می شوند. کلنی های باکتریایی یا کلون های حمل کننده ژن های اختصاصی را می تـوان به واسطه هیبریدیزاسیون (دو رگه سازی) DNA یا RNA با پروب ها یا کاوشگر ها (شبیه به آنچه که در شکل ۴-۳ نشان داده شده است) شناسایی کرد. متناوباً، محصولات پروتئینیِ به رمز در آمده توسط این ژن ها می توانند به واسطه فعالیت آنزیمی یا تکنیک های ایمونولوژیکی شناسایی گردند. بنابراین، از تکنیک های مهندسی ژنتیک می‌توان کم و بیش برای جدا سازی هر ژنی سود جست، و بسیاری از این ژن ها را می توان به نحوی بیان داشت که یک خصوصیتِ از لحاظ بیوشیمیایی قابل تشخیص در آنها قابل مطالعه یا بهره برداری باشد.

ژن های جدا شده را می توان برای انواعی از مقاصد به کار گرفت. جهش زایی معطوف به جایگاه (site-directed mutagenesis) می تواند توالی DNA یک ژن را بشناسد و آن را تغییر دهد. بنابراین، باقیمانده های نوکلئوتیدی ضروری برای عملکرد ژن را می توان مشخص، و در صورت لازم، تغییر داد. با استفاده از تکنیک های هیبریدیزاسیون، DNA می تواند به عنوان یک پروب به کار گرفته شود و اسید های نوکلئیکِ قرینه توالی مکمل DNA خود را شناسایی نماید. برای مثال، می توان به کمک یک پروب DNA، به حضور یک ویروس نهفته در بافت حیوانی، حتی در غیاب یک عفونت آشکار، پی برد. پیشنهاد می شود که محصولات پروتئینیِ به دست آمده از ژن های ویروسی در آینده می توانند به عنوان واکسن استفاده گردند، زیرا آن‌ها را می توان بدون ژن های کد کننده ی همـانند سـازی اسید نوکلئیک ویـروسی، آمـاده نمود. از این گذشته، پروتئین هایی نظیر انسولین که دارای عملکرد های مفیدی هستند، می توانند در کمیت های بالا از باکتری هایی که ژن های کلون شده را بیان می دارند، تهیه شوند.




*شکل ۱۱-۷. پیش بینی های مدل کاهندگی. (مرحله ۱) رونویسی/ ترجمه ی زوج شده (توأم) برای هر ژن باکتریایی رخ می دهد. (۲)* RNA *پلیمراز توقف نموده، ساقه حلقه ۱:۲ شکل می گیرد. (۳) ریبوزوم، ساقه حلقه ۱:۲ را بر هم می ریزد و با دو کدون* trp *مواجه می گردد. (۴) چنانچه تریپتوفان به اندازه کافی موجود*

*باشد، tRNA های بار شده با trp (trp-tRNA ها) حضور خواهند داشت و ریبوزوم ها trpL را ترجمه خواهند کرد. این مسأله موجب می شود تا RNA پلیمراز در پایان گرِ مستقل از Rho که متشکل از ساقه حلقه ۳:۴ است، بایستد. (۴ جانشین) چنانچه تریپتوفان محدود گردد (trp-tRNA وجود نداشته باشد)، ریبوزوم در دو کدون trp متوقف می شود، در حالی که RNA پلیمراز به حرکت خود ادامه می دهد. ساقه حلقه ۲:۳ به وجود می آید. (۵ جانشین) پایان گر ۳:۴ نمی تواند ایجاد گردد و RNA پلیمراز رونویسی را تا ژن های ساختاری trp ادامه می دهد. این عمل جایگاه متصل شونده به ریبوزوم یا RBS (ribosome binding site) را در فرا دست trpE نمایان می سازد، و ترجمه را ممکن می نماید.*

**تهیه قطعات DNA با استفاده از آنزیم های تحدیدی**

تنوع ژنتیکی باکتری ها در طیف گسترده ی آنزیم های تحدیدی آن‌ها بازتاب پیدا می کند، که دارای گزینش گری فوق العاده بوده، می توانند نواحی اختصاصی DNA را جهت شکافتن بشناسند. توالی های شناسایی شده ی DNA توسط آنزیم های تحدیدی غالباً پالیندروم (تکرارهای توالی معکوس) هستند. یک توالی پالیندروم نمونه، که اغلب توسط آنزیم تحدیدی *Eco*R1 شناسایی می گردد، GAATTC است؛ تکرار معکوس، که در مکمل بودن جفت باز های G-C و A-T نهادینه شده است، موجب می شود ′۵ توالی TTC به صورت AAG در رشته ′۳ انعکاس پیدا کند.

طول قطعات DNA ی تولید شده به وسیله آنزیم های تحدیدی به دلیل ماهیت توالی های DNA بسیار متفاوت است. طول متوسط قطعه DNA تا اندازه ای بر اساس تعداد جفت باز های اختصاصیِ شناسایی شده توسط یک آنزیم، تعیین می گردد. اکثر آنزیم های تحدیدی توالی های چهار، شش، یا هشت بازی را شناسایی می نمایند؛ اگرچه، سایر آنزیم های تحدیدی توالی‌های ۱۰، ۱۱، ۱۲، یا ۱۵ بازی را تشخیص می دهند. شناخت چهار باز به تولید قطعاتی با طول متوسط ۲۵۰ جفت باز می انجامد و از این رو معمولاً برای تجزیه و تحلیل یا دستکاری قطعات ژنی سودمند است. ژن های کاملی که توسط آنزیم های تحدیدی تشخیص دهنده شش باز در بر گرفته می شوند، قطعاتی با اندازه متوسط حدوداً ۴kbp را تولید می کنند. آنزیم های تحدیدی ای که هشت باز را می شناسند، قطعاتی با اندازه معمول ۶۴kbp را ایجاد کرده و برای آنالیز نواحی بزرگ ژنتیکی مفید هستند. آنزیم های تحدیدی‌ای که بیش از ۱۰ باز را مورد شناسایی قرار می دهند برای ساخت یک نقشه فیزیکی و تایپینگ ملکولی به وسیله ژل الکتروفورز با میدان پالس دار سودمند می باشند.

**جدا سازی فیزیکی قطعات DNA با اندازه های متفاوت**

بخش اعظم سادگی تکنیک های بنیادی مهندسی ژنتیک بر این واقعیت تکیه دارد که الکتروفورز روی ژل به قطعات DNA اجازه می دهد تا بر اساس اندازه تفکیک شوند (شکل ۱۲-۷): قطعه کوچک تر سرعت مهاجرت سریع تری دارد. سرعت کلی مهاجرت و گستره ی بهینه اندازه برای جدا سازی، به واسطه ماهیت شیمیایی ژل و درجه اتصالات عرضی آن تعیین می شود. ژل هایی که از اتصالات عرضی بالایی برخوردار اند، در تفکیک قطعات کوچک DNA بهتر عمل می کنند. رنگ برومید اتیدیوم که یک فلئورسنت درخشان را ایجاد می نماید، به DNA متصل می شود، و بدین ترتیب مقادیر اندک قطعات مجزا شده DNA را می توان بر روی ژل نمایان ساخت (شکل ۱۲– ۷، A). قطعات اختصاصی DNA را می توان به کمک پروب های حاوی توالی های مکمل شناسایی نمود (شکل ۱۲–B،۷ و C).

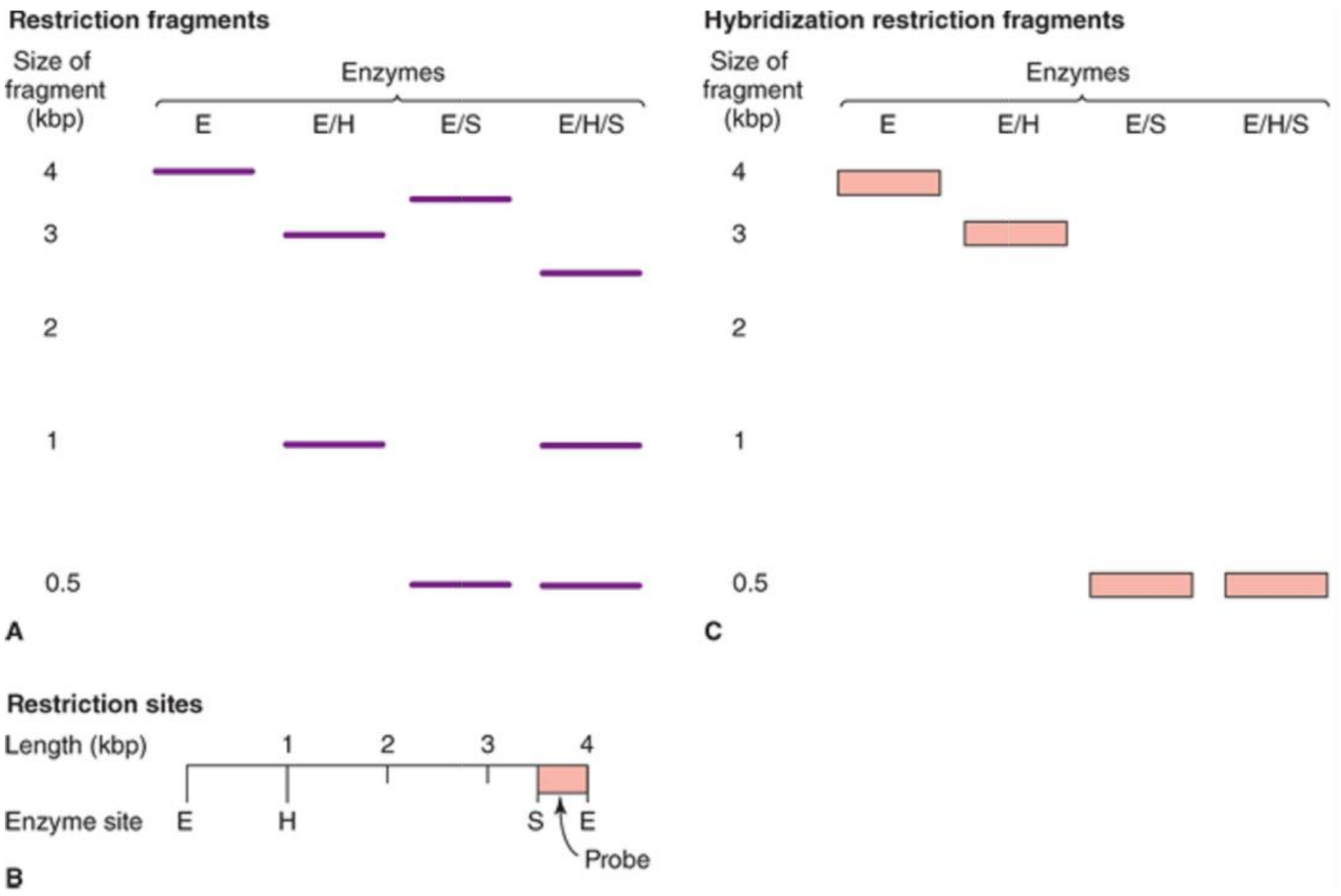
ژل الکتروفورز با میدان پالس دار اجازه جدا سازی قطعاتی از DNA تا ۱۰۰kbp را می دهد، که روی ژل های پلی آکریل آمید با قدرت جدایش بالا، تفکیک می گردند. ویژگی نمایی چنین قطعات بزرگی اجازه ساخت نقشه فیزیکی برای کروموزوم های چندین گونه باکتریایی را داده و در انگشت نگاری (fingerprinting) جدا شده های باکتریاییِ مرتبط با شیوع های بیماری عفونی ارزشمند بوده است.

**کلون نمودن قطعات تحدیدی DNA**

بسیاری از آنزیم های تحدیدی، DNA را به طور نامتقارن شکافته، قطعاتی با انتها های چسبنده (چسبناک) تولید می کنند که ممکن است با یکدیگر هیبرید شوند. این DNA می تواند به عنوان یک دهنده، همراه با گیرنده های پلاسمید، پلاسمید های نوترکیبِ مهندسی ژنتیکی شده را ایجاد کند. برای مثال، شکافتن DNA با *Eco*R1 به تولید DNA ای منتهی می گردد که در دُم ′۵ حاوی توالی AATT و در دُم ′۳ حاوی توالی مکمل TTAA است (شکل ۱۳–۷). شکسته شدن یک پلاسمید (یک تکه حلقوی از DNA) با همان آنزیم تحدیدی قطعه ای خطی با انتها های چسبنده را تولید می نماید که همانند یکدیگر هستند. با برداشت آنزیمی گروه های فسفات آزاد از این انتها ها این اطمینان حاصل می شود که آن‌ها جهت ایجاد پلاسمید حلقوی اصلی به هم نخواهند پیوست. پیوند (لیگاسیون) انتها ها در حضور سایر قطعات DNA حاوی گروه های فسفات آزاد تولید پلاسمید های نوترکیب را در پی دارد، که در آن‌ها قطعات DNA در DNA حلقویِ به طور کووالان بسته شده الحاق گردیده اند. پلاسمید ها به منظور همانند سازی در یک میزبان باکتریایی باید به شکل حلقوی باشند.

پلاسمید های نوترکیب ممکن است به کمک ترانسفورماسیون به درون یک میزبان باکتریایی، غالباً اشریشیاکولی راه یابند. به طور جایگزین،

الکتروپوراسیون یک فرآیندِ اخیراً توسعه یافته است که با استفاده از شیب الکتریکی، DNA را به درون باکتری ها می فرستد. سلول های ترانسفورمه ممکن است بر پایه یک یا تعداد بیشتری فاکتور مقاومت دارویی کد شونده توسط ژن های پلاسمید، انتخاب گردند. جمعیت باکتریایی حاصل در بر دارنده یک کتابخانه از پلاسمید های نوترکیب است که واجد انواع قطعات تحدیدی الحاقی کلون شده ی نشأت گرفته از DNA دهنده می باشد. تکنیک های هیبریدیزاسیون ممکن است برای شناسایی کلون‌های باکتریاییِ حمل‌کننده ی قطعات اختصاصی DNA به کار روند، یا چنانچه پلاسمید ژن الحاقی را بیان دارد، کلون‌ها می توانند به واسطه یک آنتی بادی اختصاصی برای پروتئین تولید شده، انتخاب شوند.




شکل ۱۲-۷. A. تفکیک قطعات DNA بر اساس اندازه از راه الکتروفورز روی ژل. قطعات کوچک تر نسبت به قطعات بزرگ تر، با سرعت بیشتری مهاجرت می‌نمایند و، به واسطه خصوصیات ژل، فاصله مهاجرت تقریباً با لگاریتم اندازه قطعه متناسب است. قطعات DNA را می توان بر پایه فلئورسنس پس از رنگ آمیزی با یک رنگ، نمایان ساخت. B. اندازه قطعات تحدیدی به واسطه موقعیت جایگاه های تحدیدی درون DNA مشخص می گردد. در این مثال، یک قطعه ۴ کیلو جفت بازی (kbp) ایجاد شده توسط آنزیم تحدیدی EcoR1 (E) دارای جایگاه هایی خاص برای آنزیم های تحدیدی HinIII (H) و SalI (S) در موقعیت های مطابق با ۱ و ۳/۵ کیلوجفت بازی است. الگوی الکتروفورزی در A آشکار می سازد که آنزیم تحدیدی E قطعه ۴ کیلو جفت بازی (باند اول) را برش نمی زند؛ برش با آنزیم تحدیدی H، قطعات ۳ و ۱ کیلو جفت بازی (باند دوم) را پدید می آورد؛ برش با آنزیم تحدیدی S به تولید قطعات ۳/۵ و ۰/۵ کیلو جفت بازی (باند سوم) می انجامد؛ برش هم با H و هم با S قطعات ۲/۵، ۱ و ۰/۵ کیلو جفت بازی (باند چهارم) را ایجاد می کند. قطعه ۰/۵kbp واقع شده بین جایگاه های S و E به عنوان پروب برای تعیین DNA به واسطه هیبریدیزاسیون توالی ها، همچنان که در C نشان داده شده است، انتخاب می گردد. C. شناسایی قطعات هیبرید شده. قطعات تحدیدی در A جدا گشته اند. فرآیند هیبریدیزاسیون، قطعاتی را که با پروب ۰/۵ kbp هیبرید گردیده اند، آشکار می نماید. این قطعات شامل قطعه ۴kbp ایجاد شد توسط آنزیم تحدیدی E، قطعه ۳kbp واقع شده میان جایگاه های E و H، و قطعه ۰/۵ kbp مستقر بین جایگاه های S و H هستند.

## ویژگی نمایی DNA ی کلون شده

### طراحی نقشه تحدیدی

دستکاری DNA کلون شده مستلزم شناخت توالی اسیدنوکلئیک آن است. تهیه یک نقشه تحدیدی (restriction map) گام نخست در رسیدن به این شناخت محسوب می شود. ترسیم یک نقشه تحدیدی شباهت زیادی به چیدن یک پازل داشته، از تکه های تکی (single digests)، که به واسطه آنزیم های تحدیدی واحد ایجاد شده اند، و تکه های دوتایی (double digests)، که به واسطه زوج آنزیم های تحدیدی شکل گرفته اند، به وجود می آید. آماده سازی نقشه های تحدیدی همچنین گام اولیه در جهت تعیین توالی DNA است، زیرا این نقشه ها قطعاتی را شناسایی می کنند که زیر کلون ها (subclones) (قطعات نسبتاً کوچک DNA) را در اختیار می گذارند. زیر کلون ها ممکن است هدف تجزیه و تحلیل موشکافانه تر قرار گیرند، که ممکن است جهت تعیین توالی DNA لازم باشد. بعلاوه، نقشه های تحدیدی یک پایگاه اطلاعات بسیار اختصاصی به شمار می روند که اجازه می دهند قطعات DNA ای که بر اساس اندازه شناسایی گردیده اند، با عملکرد ژن اختصاصی ارتباط داده شوند.

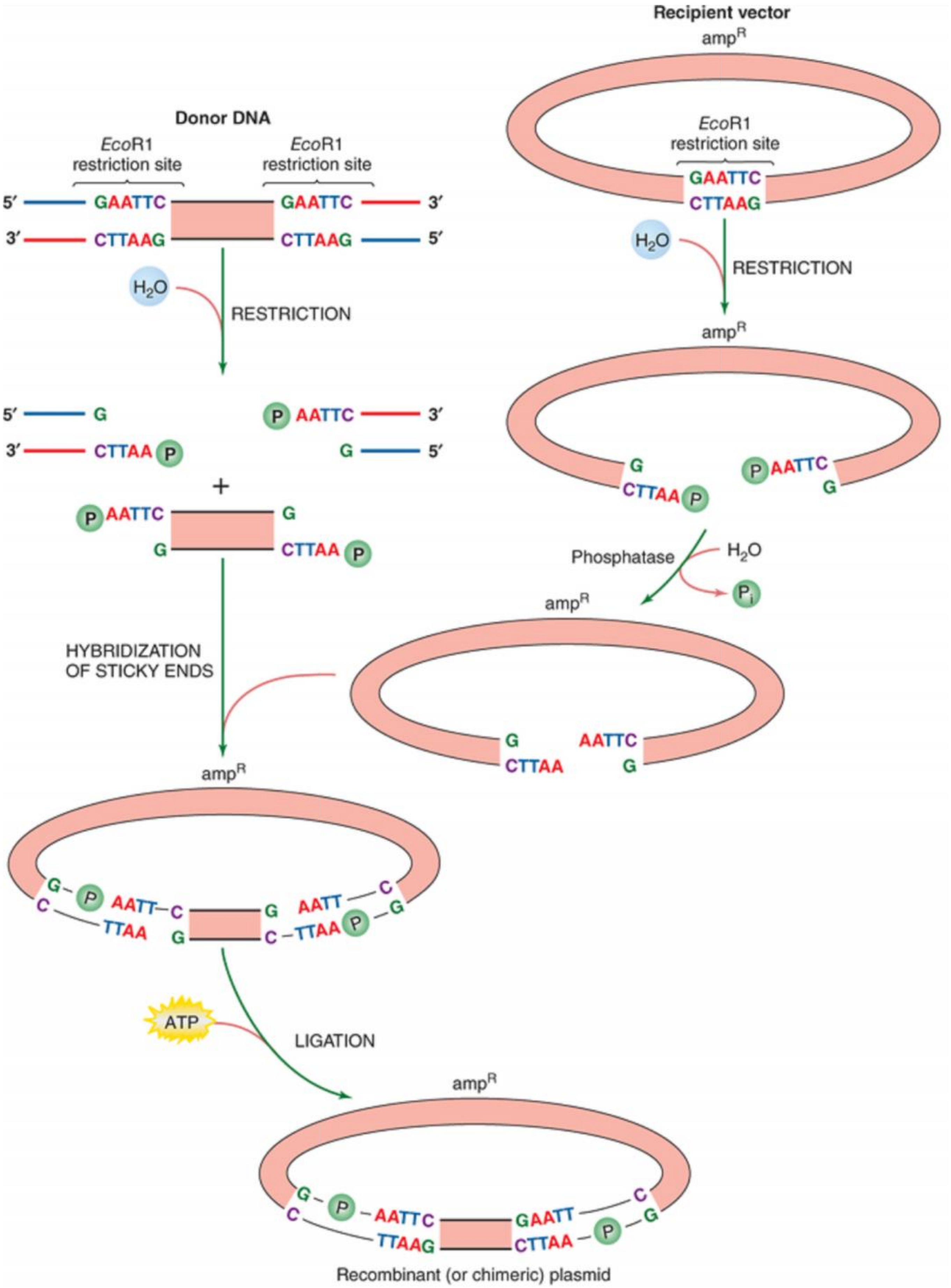
### تعیین توالی

تعیین توالی DNA (DNA sequencing) ساختار ژن را آشکار کرده و محققین را قادر می سازد تا محصولات ژن را نتیجه گیری نمایند. به نوبه خود، این اطلاعات امکان دستکاری ژن ها در راستای درک یا تغییر عملکرد آن‌ها را فراهم می آورد. وانگهی، آنالیز توالی DNA به آشکار شدن نواحی تنظیمیِ کنترل کننده ی بیان ژن و «نقاط داغ» ژنتیکی (genetic "hot spots") که به طور ویژه نسبت به جهش حساس اند، منتج می شود. مقایسه توالی های DNA ارتباطات تکاملی را روشن، و چارچوبی را برای رده بندی صریح ارگانیسم ها و ویروس ها در اختیار می گذارد. چنین مقایساتی ممکن است شناسایی نواحی حفظ شده را آسان کنند. نواحی حفظ شده ای که اثبات گردیده است می توانند به طور ویژه به عنوان پروب های اختصاصی هیبریدیزاسیون جهت پی بردن به ارگانیسم‌ها و ویروس ها در نمونه های بالینی سودمند باشند.

شیوه اصلی از تعیین توالی DNA که به تعهد شیمیاییِ نسبیِ پیوند های نوکلئوتیدی مختلف متکی است، تکنیک ماکسام - گیلبِرت را به کار می برد. اکنون این زمینه تا حد زیادی به سمت شیوه سانگرِ (خاتمه دی داکسی)، که طویل شدن توالی های DNA را با الحاق دی داکسی نوکلئوتید ها به درون آنها متوقف می نماید، حرکت نموده است. هر دو تکنیک مجموعه پیچیده‌ای از الیگو نوکلئوتید ها را که از یک مبدأ واحد شروع شده اند، تولید می کنند و مستلزم تفکیک روی ژل تعیین توالی رشته های DNA بوده، بر اساس افزایش یک نوکلئوتید واحد، متفاوت هستند. ژل تعیین توالی پلی آکریل آمیدی، رشته هایی را که طول آنها از یک تا چند صد نوکلئوتید تفاوت دارند، تفکیک و توالی های DNA واجد طول های متفاوت را آشکار می سازد.

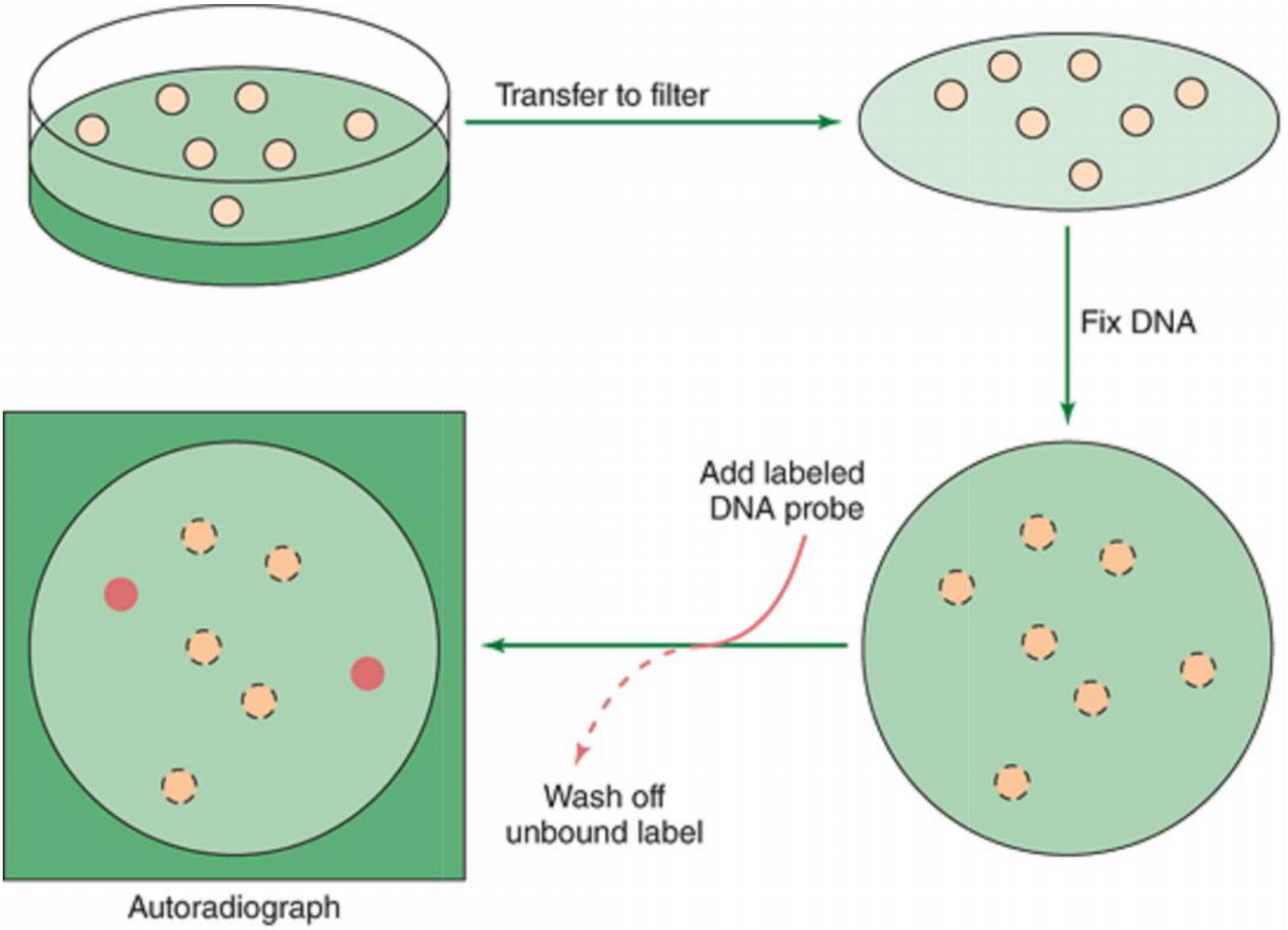
چهار باند موازی روی یک ژل، طول های نسبی رشته هایی که در آدنین، سیتیدین، گوانیدین و تیمیدین متحمل خاتمه دی داکسی (dideoxy termination) شده اند، را مشخص می کند. مقایسه چهار باند حاوی مخلوط های واکنش که تنها در شیوه خاتمه زنجیره متفاوت اند، تعیین توالی DNA توسط شیوه سانگر را امکان پذیر می نماید (شکل ۱۵-۷). سادگی نسبی شیوه سانگر به استفاده کلی تر آن منجر گشته است، اما تکنیک ماکسام - گیلبرت نیز به طور گسترده به کار می رود، زیرا می تواند مناطقی از DNA را نشان دهد که به واسطه پروتئین های متصل شونده ی اختصاصی، در برابر تغییرات شیمیایی حفظ می شوند.

تعیین توالی DNA تا اندازه زیادی در اثر دستکاری ژنتیکی باکتریوفاژ M13 اشریشیاکولی، که دارای DNA تک رشته ای است، تسهیل می گردد. فرم همانند سازی شونده ی DNA فاژ، حلقه ی به طور کووالان بسته شده ای از DNA دو رشته ای است. این فرم به نحوی مهندسی شده است که چندین جایگاه کلون نمودن (کلونینگ) داشته باشد. از این رو، اجازه می دهد قطعات اختصاصی DNA، که قبلاً به واسطه ترسیم نقشه تحدیدی شناسایی گردیده اند، به درون آن الحاق شوند. باکتری های آلوده شده توسط این فرم همانند سازی شونده، فاژ های تغییر یافته ای را آزاد می کنند که پوشش پروتئینی آن‌ها در بر دارنده DNA ی تک رشته ای شامل توالی الحاقی است. این DNA به عنوان الگو برای واکنش های طویل سازی مورد استفاده قرار می گیرد. مبدأ طویل شدن، به وسیله DNA پرایمر (آغاز گر) تعیین می گردد، که سنتز آن می تواند با دستگاه های بسیار اتوماتیکِ سنتز شیمیایی الیگو نوکلئوتید صورت پذیرد. این قبیل دستگاه ها، که توانایی تولید رشته های DNA با اندازه ۷۵ الیگو نوکلئوتید یا بیشتر را در یک توالی از پیش تعیین شده دارند، برای تعیین توالی و تغییر در DNA از راه جهش زاییِ معطوف به جایگاه، حیاتی هستند. الیگو نوکلئوتید های به طور شیمیایی سنتز شده را می توان به عنوان پرایمر هایی برای PCR به خدمت گرفت، که در آن اجازه تقویت و تعیین توالی DNA ی واقع میان پرایمر ها داده می شود. بنابراین، در بسیاری از موارد، جهت تعیین توالی DNA یا در دسترس قرار دادن آن برای مهندسی، نیاز به کلون کردن DNA نیست.




شکل ۱۳-۷. شکل گیری یک پلاسمید نوترکیب، یا کایمریک، از DNA ی دهنده و یک ناقل گیرنده. ناقل، پلاسمیدی که واجد جایگاه تحدیدی EcoR1

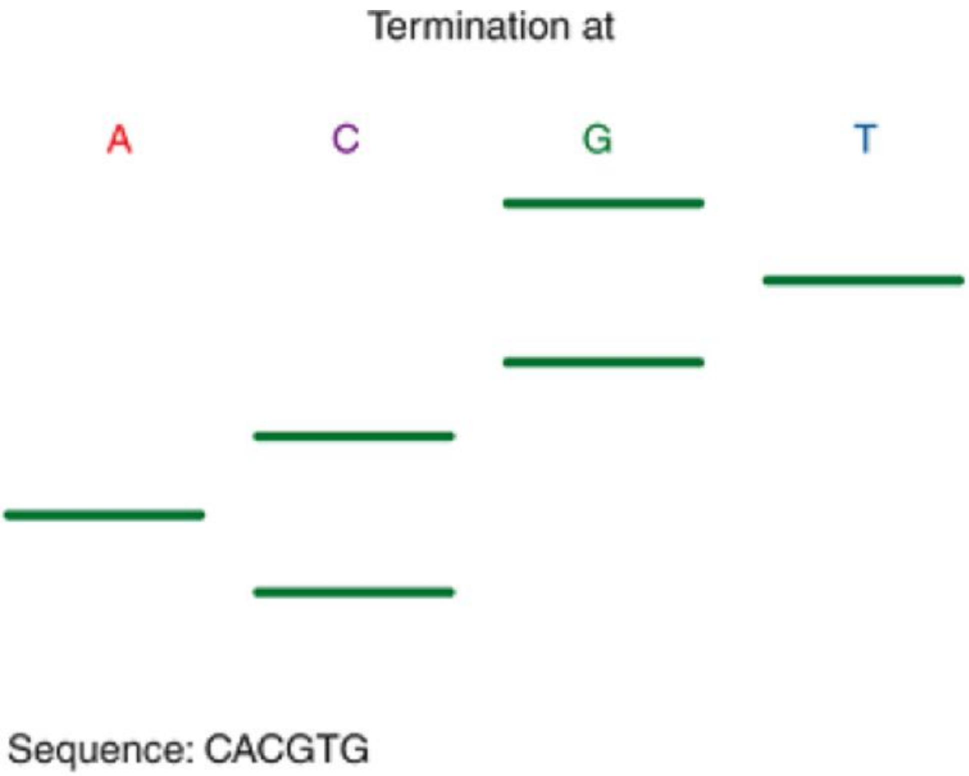
*است، توسط آنزیم می شکند و به واسطه برداشت گروه های فسفات انتهایی، برای پیوند خوردن (لیگاسیون) آماده می شود. در این مرحله، از لیگاسیون انتها های چسبناک پلاسمید در غیاب یک الحاق جلوگیری می شود. DNA ی دهنده با همان آنزیم تحدیدی مواجه می گردد، و حلقه های به طور کووالان متصل شده به واسطه لیگاسیون به وجود می آیند. یک شاخص مقاومت دارویی، که به صورت $amp^R$ (مقاومت به آمپی سیلین = ampicillin resistance) روی پلاسمید نشان داده شده است، می تواند برای انتخاب پلاسمید های نوترکیب پس از ترانفورماسیون آن‌ها در اشریشیاکولی مورد استفاده قرار گیرد. آنزیم های باکتری میزبان اتصال کووالان DNA حلقوی را تکمیل و همانند سازی آن را میانجیگری می نمایند.*




*شکل ۱۴-۷. استفاده از پروب ها برای شناسایی کلون های حاوی یک قطعه اختصاصی از DNA. کلنی ها را می توان به یک صافی منتقل و خشک نمود، به نحوی که سلول ها لیز گردند و DNA به صافی بچسبد. آنگاه، این صافی را می توان با محلول حاوی پروب DNA ی نشان‌دار شده مناسب مواجه ساخت. پروب ها به طور اختصاصی با کلون های مورد نظر هیبرید می شوند سپس، اتو رادیوگرافی از صافی، این کلون ها را مشخص می سازد (حلقه های تیره). به طور جایگزین، کلون ها را می توان با آنتی بادی ها پروب کرد، و مشخص نمود که آیا آن‌ها یک محصول پروتئینیِ ویژه را سنتز می کنند یا خیر.*

ابداع فناوری هایی که تعیین توالی و آنالیز ژنوم های کامل، از ویروس ها تا میکروارگانیسم های پروکاریوتی و یوکاریوتی تا انسان ها، را ممکن می نمایند، نقطه عطفی در مطالعه زیست شناسی به حساب می آید. چنین مطالعاتی با استفاده از فناوری ای موسوم به شات گانینگ یا تفنگ ساچمه ای (shotgunning) تسهیل گردیده است. در این روش، DNA به دو قطعه تصادفی کوچک تر شکسته می شود و یک کتابخانه قطعه را ایجاد می کند. به کمک دستگاه های توالی سنج اتوماتیک، تعیین توالی این قطعات نامرتب انجام می گیرد و آن‌ها با استفاده از نرم افزار قدرتمند رایانه ای، در نظمی صحیح دوباره گرد هم می آیند. یک تعداد کافی از قطعات تعیین توالی می‌گردند تا اطمینان حاصل شود که کل ژنوم تحت پوشش قرار گرفته است. بنابراین، هنگامی که آن‌ها سر هم شوند، بیشتر ژنوم بدون آنکه شکاف های زیادی به جای بماند، نشان داده خواهد شد. (جهت دستیابی به این وضعیت،

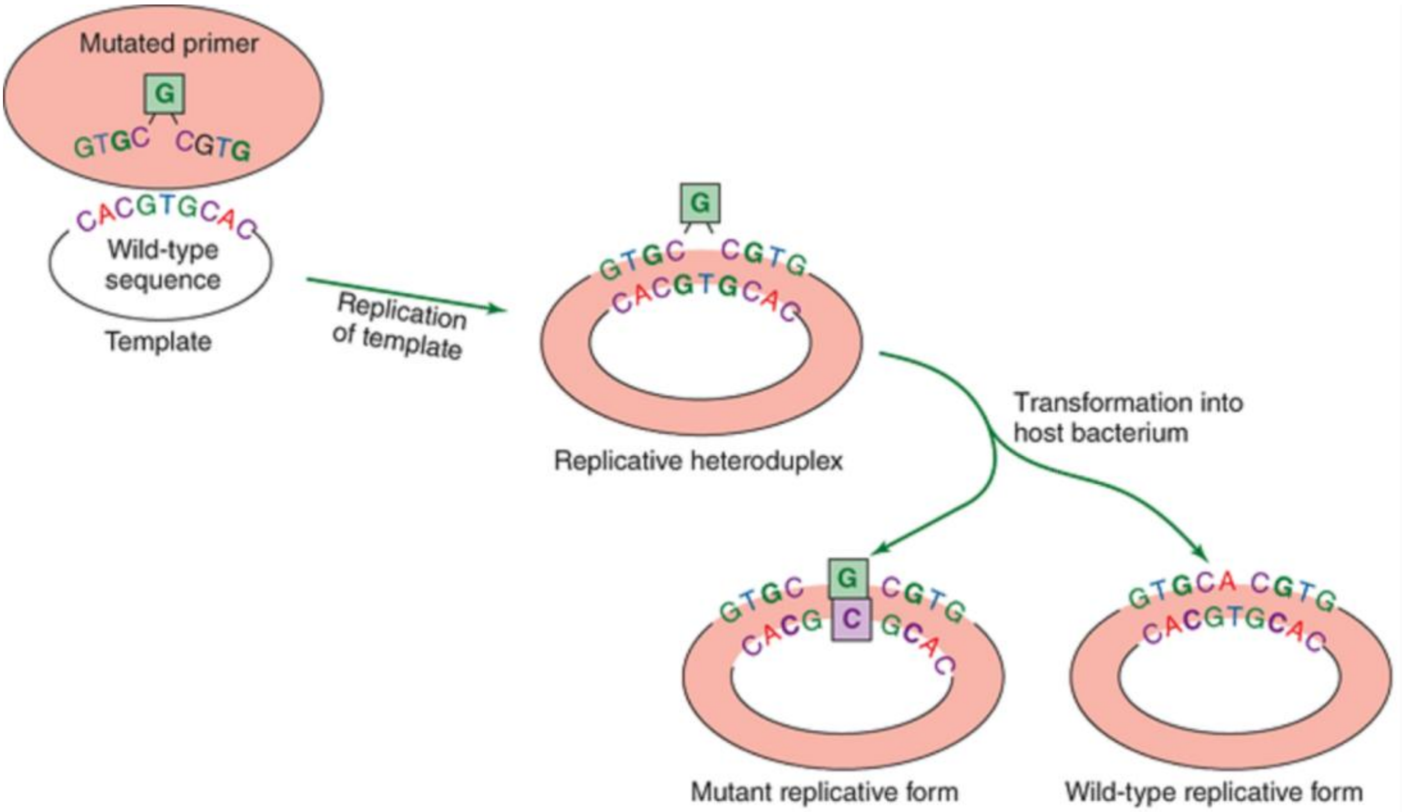
ژنوم کامل معمولاً پنج تا هشت بار زیر پوشش می رود، که حدود ۰/۱ درصد از کل DNA به صورت تعیین توالی نشده بر جای خواهد ماند.) پس از آنکه قطعات تصادفی به واسطه نواحی توالی همپوشان سر هم گشتند، هر یک از شکاف های باقیمانده می توانند شناسایی و بسته شوند. پردازش پیشرفته ی داده ها اجازه تفسیر داده های توالی را در نواحی رمز، ایران ها و توالی های تنظیمی می دهد. تاکنون، ژنوم تعدادی از میکروارگانیسم های مهم تعیین توالی شده است. ادامه تجزیه و تحلیل داده های توالی حاصل از پاتوژن های مهم انسانی همراه با مطالعات بر روی بیماری زایی ملکولی، به درک ما از چگونگی ایجاد بیماری توسط این ارگانیسم ها کمک خواهد کرد، و در نهایت به تولید واکسن‌ها و تدابیر درمانی بهتر منتج خواهد شد.




*شکل ۱۵-۷. تعیین توالی یک DNA با استفاده از شیوه سانگر (خاتمه ی دی داکسی). طویل سازی آنزیمی DNA توسط انکلوژن آنالوگ های تری‌نوکلئوتیدی منطبق با A، C، G، و T به طور جدا گانه در مخلوط واکنش های موازی، متوقف می گردد. مجموعه های حاصل از رشته هایی که طویل شدن آن‌ها متوقف شده است، بر روی یک ژلِ تعیین توالی تفکیک می شوند، و توالی می تواند بدون هیچ بازی که قرینه هر افزایش در طول زنجیره باشد، نتیجه گیری گردد. ژل تعیین توالی از بالا به پایین خوانده می‌شود؛ هر باند مطابق با افزایش یک باز است.*

**جهش زایی معطوف به جایگاه**

سنتز شیمیایی الیگو نوکلئوتید ها پژوهشگران را قادر می سازد تا ورود کنترل شده جابه‌جایی های بازی به درون یک توالی DNA را به اجرا در آورند. جابه‌جایی مشخص ممکن است برای کشف اثر یک جهشِ از پیش طراحی شده روی بیان ژن، بررسی نقش یک اسید آمینه ی جابه‌جا شده در عملکرد پروتئین، یا غیر فعال ساختن یک ژن به کار رود. الیگو نوکلئوتید های تک رشته‌ای حاوی جهش مشخص، به طور شیمیایی سنتز می شوند و با DNA فاژ تک رشته‌ای، که واجد توالی نوع وحشی به عنوان الحاق است، هیبرید می گردند (شکل ۱۶-۷). DNA ی نسبتاً دو رشته‌ای حاصل به طور آنزیمی به فرم همانند سازی شونده ی کاملاً دو رشته‌ای تبدیل می شود. این DNA که روی یک رشته دارای توالی نوع وحشی و روی رشته دیگر دارای توالی جهش یافته است، برای آلوده نمودن میزبان باکتریایی از راه ترانسفورماسیون مورد استفاده قرار می گیرد. همانند سازی، تفکیک DNA نوع وحشی و جهش یافته را در پی دارد، و ژن جهش یافته دو رشته‌ای را می‌توان جدا و متعاقباً از فرم همانند سازی‌شونده فاژ کلون کرد.




*شکل ۱۶-۷. جهش زایی معطوف به جایگاه. پرایمرِ به طور شیمیایی سنتز شده که واجد جهش G (در مربع) است، با توالی نوع وحشیِ الحاق شده در DNA فاژ تک رشته ای هیبرید می گردد. از واکنش های پلیمریزاسیون برای ایجاد هترو دوبلکس دو رشته‌ای حامل جهش روی یک رشته استفاده می شود. جدا سازی هترو دوبلکس (مارپیچ دو تایی ناهمگون) پس از ورود به درون باکتری میزبان، سویه هایی را به وجود می آورد که در بر دارنده فرم همانند سازی‌شونده حاوی الحاق نوع وحشی یا الحاق کسب شده از جهش شیمیایی طراحی شده هستند.*

**تجزیه و تحلیل با DNA ی کلون شده :**

**پروب های هیبریدیزاسیون**

پـروب هـای هیبریـدیـزاسیون (سادِرن بِلاتینگ، شکل ۴-۳ را ببینید) به طور رایج در کلونینگ (کلون نمودن) DNA استفاده می شوند. توالی اسید آمینه ای یک پروتئین را می توان برای پی بردن به توالی DNA ی پروبی که ممکن است برای شناسایی یک کلنی باکتریایی حاوی ژن کلون شده، ساخته و به کار رفته باشد، استفاده کرد. DNA ی مکمل یا cDNA (complementary DNA)، به رمز در آمده توسط mRNA، می تواند برای یافتن ژنی که آن mRNA را کد می کند، مورد استفاده واقع شود. هیبریدیزاسیون DNA با RNA در روش نورثرن بلات می تواند اطلاعات کمّی درباره سنتز RNA را فراهم نماید. توالی های اختصاصی DNA در قطعات تفکیک شده روی ژل، می توانند در روش سادرن بلات – شیوه ای که از هیبریدیزاسیون DNA با DNA استفاده می کند – آشکار گردند. این بلات ها (لکه ها) را می توان برای یافتن قطعات تحدیدی همپوشان استفاده کرد. کلونینگ این قطعات امکان جدا سازی نواحیِ دو طرف DNA را بـه کمک تکنیکی موسوم به رهنـوردی کروموزومـی (chromosomal walking) می دهد. در روش وِسترن بلات – یک تکنیک شناسایی بسیار متداول دیگر – آنتی بادی ها برای یافتن ژن های کلون شده، به واسطه اتصال به محصولات پروتئینی آن‌ها - مورد استفاده قرار می گیرند.

از پروب ها می توان در انواع وسیعی از فرآیند های تجزیه و تحلیلی سود جست. برخی نواحی DNA انسان تغییر پذیری اساسی را در توزیع جایگاه هـای تحدیدی نشان می دهند. این تغییر پذیری پلی مورفیسم طول قطعه تحدیدی یا RFLP ( restriction fragment length polymorphism) نام دارد. پروب های الیگو نوکلئوتیدیِ هیبرید شونده با قطعات DNA ی RFLP را می توان برای ردیابی DNA گرفته شده از یک نمونه کوچک تا دهنده انسانی آن استفاده نمود. بنابراین، این تکنیک در پزشکی قانونی ارزشمند است. از جمله کاربرد های RFLP در پزشکی، شناسایی نواحی ژنی نزدیک به ژن های مرتبط با اختلالات ژنتیکی می باشد. این اطلاعات یک کمک ارزنده در مشاوره ژنتیک به حساب می آیند.

پیشنهاد می شود که استفاده از پروب های DNA می تواند تکنیکی برای شناسایی سریع ارگانیسم های مشکل پسند در نمونه های بالینی ای باشد که

در آزمایشگاه میکروب شناسی به دشواری رشد می نمایند. بعلاوه، توسعه این تکنیک موجب فراهم آمدن فرصت هایی برای شناسایی سریع و مستقیم عوامل بیماری زا در بافت آلوده می شود. برای شناسایی بسیاری از پاتوژن های باکتریایی و ویروسی، کیت هایی به طور تجاری در دسترس هستند. به کار بردن پروب های تشخیصی DNA مستلزم مواردی است که عبارتند از : (۱) پروب ها، (۲) سیستم هایی برای شناسایی پروب ها، (۳) اهداف (DNA هایی که با پروب هیبرید می شوند)، و (۴) شرایط هیبریدیزاسیون. پروب ها ممکن است قطعات تحدیدی نسبتاً بزرگِ مشتق شده از DNA کلون شده، یا الیگو نوکلئوتید های قرینه با نواحی اختصاصی DNA باشند. پروب های بزرگ تر ممکن است دقت بیشتری را فراهم آورند، زیرا آن‌ها نسبت به تغییرات منفرد بازی در DNA هدف حساسیت کمی دارند. از سوی دیگر، واکنش های هیبریدیزاسیون با پروب های کوچک سریع تر اتفاق می افتند، و این پروب ها را می توان علیه نواحی حفظ شده‌ای از DNA، که رخ دادن جابه‌جایی های بازی در آن‌ها بعید است، طراحی کرد. تقویت یک هدف توسط PCR و به دنبال آن یافتن محصول تقویت شده پس از هیبریدیزاسیون با پروب، حساسیت عملی بیشتری نسبت به شیوه های مستقیم شناسایی دارد.

اخیراً، در شیوه های تشخیص ملکولی، به ویژه روش هایی که در آن‌ها از فناوری های تقویت اسید نوکلئیک، نظیر PCR، استفاده می شود، پیشرفت های چشمگیری به وجود آمده است. چندین ابزار تجاری در دسترس قرار گرفته اند که تقویت DNA ی هدف به کمک PCR را همراه با شناسایی آمپلیکون ها (محصولات PCR) در یک محفظه بسته انجام می دهند. این فناوری تحت عنوان PCR زمان واقعی (real-time PCR) شناخته می شود، بدان معنا که آمپلیکون های PCR می توانند در زمان واقعی پی برده شوند. در واقع، «زمان واقعی» به شناسایی آمپلیکون ها بعد از هر چرخه PCR اشاره دارد. شناسایی پروب مستلزم شناسایی فلئوروفور ها است. نتایج نیمه کمّی هستند، و نسبت به PCR معمولی می توانند در زمان بسیار کمتری به دست آیند.

### دستکاری DNA ی کلون شده

تکنیک های مهندسی ژنتیک اجازه تفکیک و بیان کاملاً مستقل ژن های مربوط به پاتوژن ها را می دهند. واکسن هایی که توسط ژن های مهندسی شده تولید می شوند، ایمن تر می باشند. برای مثال، یک واکسن ممکن است در غیاب هر ژن مرتبط با عملکرد های تکثیر ویروسی، علیه پروتئین پوشش ویروسی (آنتی ژن سطحی هپاتیت B) ساخته شود. بنابراین، تلقیح چنین واکسنی خطر ورود ویروس فعال را به همراه ندارد. مشکلات بالقوه در توسعه این قبیل واکسن‌ها از سهولت در پیدایش جهش های ویروسی ناشی می‌گردد که ممکن است به تولید واریانت های ژنتیکی ای بیانجامند که توسط سیستم دفاع ایمنی شخصِ واکسینه شده مورد شناسایی قرار نمی‌گیرند. سرانجام، واکسن‌ها اکنون (و در آینده) دارای انواع پروتئینهایی هستند که پاسخ ژنتیکی پاتوژن ها را پیش بینی می نمایند.

### سویه های نوترکیب در محیط

پیشرفت های علمی بزرگ گاه واکنش های عمومی مخالف را بر می انگیزاند. بنابراین، عواقب بالقوه آن‌ها باید در نظر گرفته شود. از اصلی ترین نگرانی ها، پاتوژن های شناخته شده ای هستند که متحمل تغییرات ژنتیکی نسبتاً ناچیز قرار می گیرند. این موارد را باید در آزمایشگاه هایی بررسی کرد که به طور ویژه برای آن‌ها طراحی گردیده اند. پس از آنکه ژن های مرتبط با عملکرد های خاص از ژن های مرتبط با همانند سازی یا سم زایی یک پاتوژن جدا شدند، لازم است تا از آلاینده ها، مانند پوشش های پروتئینی، کاسته شود. معمولاً، احتیاط های مرتبط با آزمایشگاه میکروب شناسی را باید لحاظ کرد.

استثنائات جالب برای این قاعده کلی، میکروارگانیسم های مهندسی شده ای هستند که ممکن است در صورت راه یابی به محیط، اثرات مفید اجتماعی را بر جای بگذارند. بسیاری از این ارگانیسم ها از باکتری های غیر بیماری زا نشأت می گیرند که به طور طبیعی در فراوانی بالا، $10^5$/g از خاک، حضور دارند. شواهد موجود پیشنهاد می کند که تقدم و رقابت باکتری های حاضر در خاک، به سرعت سویه های مهندسی شده را پس از ورود آن‌ها به محیط می زداید. چالش اولیه باید برای نگاهداشت ارگانیسم های مهندسی شده‌ای که در محیط دارای سود بخشی بیولوژیک‌اند، صرف شود. هرچند، این خود نیز بدون پیامد اجتماعی نیست. در میان نمونه های ارگانیسم های مهندسی شده، سویه هایی از پسودوموناس قرار دارند که پروتئینی را تولید می کنند که برای تشکیل بلور های یخی مناسب است. ارزش این ارگانیسم های نوع وحشی توسط صاحبان شیب اسکی درک می شود که این باکتری ها را عمداً بدون تحریک نگرانی عمومی وارد محیط می نمایند. یکی از اثرات جانبی زیان بخش حاصل از ورود این ارگانیسم ها به محیط آن است که کریستال های یخیِ تولید شده می توانند به محصولات کشاورزی حساس، نظیر کاهو، در جریان فصول سرد سال صدمه بزنند. باکتری های جهش یافته ای که توانایی تولید بلور های یخی را ندارند، توسط میکروب شناسان طراحی گردیده‌اند. آن‌ها امیدوار اند که این ارگانیسم های جهش یافته بتوانند به واسطه اشغال زیستگاه های سویه های یخ ساز، از محصولات کاهو محافظت کنند؛ اگرچه، کوشش ها جهت استفاده از سویه های جهش یافته در مطالعات میدانی با اعتراضات جدی رو به رو گردیدند، و مطالعات تنها پس از تأخیر های حقوقیِ پر هزینه و طولانی مدت

به اجرا در آمدند. رویه های قضایی – حقوقی ایجاد شده از چنین کاربرد هایی، خط مشی هایی را برای استفاده پیشرفته و مفید تکنیک های مهندسی ژنتیک پایه گذاری خواهند کرد و تعیین وضعیت هایی را که باید در آن‌ها احتیاط های شدید گنجانده شود، تسهیل می نمایند.

**اهداف**

۱. توصیف نمودن ساختار پایه نوکلئوتید، جفت باز، ساختار خطی و سه بعدی DNA ی دو رشته ای.
۲. درک نمودن اختلافات بین RNA و DNA، با توجه به ساختار، پیچیدگی، و اندازه نسبی.
۳. دانستن عملکرد های متفاوت RNA، مانند mRNA، rRNA، tRNA، و ریبوزوم ها.
۴. آگاه شدن از جزئیات اختلافات بین کروموزوم پروکاریوتی و یوکاریوتی.
۵. شرح اختصاصی اصطلاحات مرتبط با نوترکیبی باکتریایی و انتقال ژنتیکی – ترانسپوزون ها، کانجوگاسیون، ترانسفورماسیون، و ترانسداکسیون.
۶. توصیف نمودن مکانیسم های جهش و بازآرایی ژنیِ باکتریایی.
۷. به وضوح بیان نمودن مفاهیم اساسی مرتبط با رونویسی ژن های باکتریایی، از جمله مفاهیم ترجمه و رونویسی توأم (زوج شده)، فعال گر، سرکوب گر، و کاهندگی.
۸. دانستن اختلافات بین ریبوزوم های یوکاریوتی و پروکاریوتی و توصیف نمودن مراحل در ترجمه ی ریبوزومیِ پروکاریوتی.
۹. درک نمودن مفهوم مهندسی ژنتیک، و بحث درباره ابزار های مهم درگیر در این فرآیند (مانند آنزیم های تحدیدی، لیگاسیون، و بیان).
۱۰. توصیف نمودن ابزار های درگیر در ویژگی نمایی DNA – نقشه برداری تحدیدی، تعیین توالی، موتاژِنز، هیبریدیزاسیون، و سایر شیوه های شناسایی.
۱۱. دانستن سودمندی ها و جنبه های منفی احتمالیِ باکتری های نوترکیب در محیط.

**پرسش های مروری**

۱. در باکتری ها، جهش ها توسط کدام یک از مکانیسم های زیر می توانند رخ دهند؟
الف) جابه‌جایی های باز
ب) حذف ها
پ) الحاق ها
ت) بازآرایی ها
ث) همه موارد

۲. شکلی از تبادل ژنتیکی که در آن DNA ی دهنده به وسیله یک ویروس باکتریایی به گیرنده راه می یابد، چه نام دارد؟
الف) ترانسفورماسیون
ب) کانجوگاسیون
پ) ترانسفِکسیون
ت) ترانسداکسیون
ث) انتقال افقی

۳. شکلی از تبادل ژنتیکی در باکتری ها که نسبت به فعالیت داکسی ریبونوکلئاز در جریان فرآیند جذب DNA بیشترین حساسیت را دارد، چه نامیده می شود؟
الف) ترانسفورماسیون
ب) کانجوگاسیون
پ) ترانسفکسیون
ت) ترانسداکسیون
ث) همه موارد

۴. همانندسازی کدام یک از موارد زیر نیازمند الحاق فیزیکی با یک رپلیکون باکتریایی است؟
الف) باکتریوفاژ DNA ی تک رشته ای دار
ب) باکتریوفاژ DNA ی دو رشته ای دار
پ) باکتریوفاژ RNA ی تک رشته‌ای دار
ت) پلاسمید
ث) ترانسپوزون

۵. تشکیل زوج جفت شونده در طی فرآیند کانجوگاسیون مستلزم کدام مورد است؟
الف) لیز دهنده
ب) یک پیلوس جنسی
پ) انتقال هر دو رشته DNA
ت) یک اندونوکلئاز تحدیدی
ث) الحاق یک ترانسپوزون

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ث | ۲- ت | ۳- الف |
| ۴- ث | ۵- ب | |

# بخش ۲ ایمنی شناسی

## فصل ۸ ایمنی شناسی

**مرور**

نقش سیستم ایمنی اعطای حفاظت است.  این سیستم به عنوان یک سیستم دفاعی میزبان علیه بیماری های عفونی و آنتی ژن های خارجی (غیر خودی) عمل می کند. سیستم ایمنی به منظور نائل آمدن به این مقصود، با مکانیسم های پاسخ سریع، اختصاصیت دقیق، سازگاری، یک شبکه تنظیمی پیچیده، و حافظه تجهیز گشته است.

طی چند دهه گذشته، پیشرفت مشهودی در رشته ایمنی شناسی (ایمونولوژی) به وقوع پیوسته است. به عنوان یک دستاورد، پیشرفت های قابل توجه نه تنها در ناحیه تحقیق، بلکه همچنین در نواحی تشخیصی و بالینی تحقق یافتند. این پیشرفت ها به ما اجازه درک بهتر چگونگی کار سیستم ایمنی را داده و بینشی را در خصوص تنوع اختلالات ایمنی، نظیر بیماری های عفونی، آلرژی، اتو ایمیون (خود ایمنی)، نقص ایمنی، سرطان، و پیوند فراهم ساخته اند. چنین اطلاعاتی، تشخیص بهتر، راه کار های درمانی نو، و مدیریت بهتر بیماران مبتلا به این اختلالات را به دنبال داشته اند.

این فصل به اصول پایه ایمنی شناسی، خصوصاً به اصول مربوط به پاسخ علیه عفونت می پردازد.

**پاسخ ایمنی**

هنگامی که سیستم ایمنی از میزبان در برابر پاتوژن ها دفاع می نماید، از سیستم های شناسایی متفاوتی برای زدودن مؤثر پاتوژن مهاجم یا محصولات آن بهره می برد. پاسخی که علیه یک پاتوژنِ بالقوه تولید می شود، پاسخ ایمنی (immune response) نام دارد. خط نخست دفاع، که برای پاتوژن مهاجم غیر اختصاصی است، به سرعت به جایگاه اولیه عفونت گسیل داده می شود، اما این خط فاقد حافظه ایمونولوژیک ( immunologic memory) بوده و به ایمنی ذاتی (innate immunity) موسوم است. سیستم دفاعی دوم، ایمنی انطباقی (adaptive immunity) نامیده می شود. این ایمنی برای پاتوژن اختصاصی است و می تواند ایمنی حفاظتی را علیه عفونت مجدد با آن پاتوژن اعطا نماید. ایمنی انطباقی می تواند به طور اختصاصی به واسطه لنفوسیت های حمل کننده ی گیرنده های سلولیِ تخصصی شده و آنتی بادی های اختصاصی، پاتوژن را بشناسد و آن را تخریب نماید. یک پروتئین که در پاسخ به یک پاتوژن خاص تولید می شود، آنتی بادی نام دارد، و ماده ای که تولید آنتی بادی ها را بر می انگیزد، آنتی ژن نامیده می شود. به طور خلاصه، پاسخ ایمنی ذاتی در زدودن اکثر پاتوژن ها کارآمد و حیاتی است. با این وجود، چنانچه این مکانیسم اولیه دچار شکست شود، پاسخ ایمنی انطباقی القا می گردد که به طور اختصاصی با پاتوژن رو به رو می شود و نسبت به آن پاتوژن مهاجم ایمنی ایجاد می کند. از این رو، هر دو سیستم برای حصول به هدف نهایی، یعنی تخریب پاتوژن، بر هم کنش و تشریک مساعی دارند.

**ایمنی ذاتی**

ایمنی ذاتی پاسخی فوری (بی واسطه) به پاتوژن است و ایمنی حفاظتی طولانی مدت اعطا نمی نماید. این ایمنی یک سیستم دفاعیِ غیر اختصاصی بوده و سد هایی در برابر عوامل عفونت زا، نظیر پوست (اپیتلیال) و غشا های مخاطی را شامل می شود. ایمنی ذاتی همچنین بسیاری از اجزای ایمنی مهم در پاسخ ایمنی انطباقی، شامل سلول های فاگوسیتیک، سلول های کشنده ی طبیعی یا NK– سِل ها (natural killer cells)، گیرنده های شبه Toll یا TLR ها (Toll-like receptors)، سایتوکاین ها، و کمپلمان را در بر می گیرد.

**عملکرد های سدی ایمنی ذاتی**

تعداد اندکی از ارگانیسم ها می توانند در سطوح بدن نفوذ کنند. این سطوح از یک لایه سلول اپیتلیال (epithelial cell layer) برخوردار اند که به عنوان سد عمل کرده، در پوست، مسیر های هوایی، دستگاه گوارش یا GI (gastrointestinal) و دستگاه تناسلی حضور دارد. لایه سلول اپیتلیال اتصالات محکمی دارد و تعدادی پپتید ضد میکروبی قدرتمند تولید می نماید که به حفاظت در برابر پاتوژن های مهاجم کمک می کنند. لیزوزیم مثالی از یک پپتید ضد میکروبی است که دیواره سلول باکتریایی را حل می کند. پپتید مهم دیگر در دفاع ایمنی ذاتی با ویژگی های ضد میکروبی، دِفِنسین می باشد. دفنسین ها پپتید هایی با بار مثبت اند که عمدتاً در دستگاه GI و دستگاه تنفسی تحتحانی واقع شده اند و سوراخ هایی را در دیواره سلولی باکتریایی پدید می آورند و از این رو غشای باکتریایی را مختل می سازند. نوروفیل ها در روده کوچک دارای گرانول های آزوروفیلیک (لاجوردی) هستند که α– دفنسین ها را درخود جای می دهند. α– دفنسین ها به دنبال

فعال سازی TLR آزاد می گردند. در حالی که سلول های اپیتلیال در دستگاه تنفسی یک دفنسین متفاوت، موسوم به β– دفنسین، را ترشح می نمایند. همچنین نشان داده شده است که α– دفنسین ها فعالیت ضد ویروسی دارند. برای مثال، α– دفنسین ها می توانند مانع از اتصال HIV (ویروس نقص ایمنی انسان) به گیرنده CXCR4 (گیرنده شیمیوکاین C-X-C نوع ۴) شوند و از این طریق در ورود ویروس به سلول اختلال ایجاد کنند.

اپیتلیوم مخاطی مسیر تنفسی حالتی دیگر از حفاظت در برابر عفونت را ارائه می دهد. مخاط (Mucus) مخلوطی پیچیده از موسین ها، پروتئین ها، پروتئاز ها، و مهارگر های پروتئاز، جزء اصلی اپیتلیوم مخاطی است. برخی باکتری ها از راه پروتئین های سطحیِ باکتریایی چسبنده (مانند پیلوس گونوکوکوس ها و اشریشیا کولی) به سلول های اپیتلیال سحی اتصال می یابند. هرچند، حضور مخاط چسبندگی به این سطوح سلولی را محدود می سازد. همچنین، پس از به دام افتادن باکتری های در مخاط، آنها توسط زدایش مژه ای حذف می شوند. بنابراین، سطح مخاطی و سلول های اپیتلیال مژه دار به مهار چسبندگی میکروبی و محدود ساختن زمان مواجهه گرایش دارند. همچنین، مسیر GI از مکانیسم هایی برای مهار باکتری ها برخوردار است. اسیدیته معده و آنزیم های پروتئولیتیک روده کوچک محیطی خصمانه را برای بسیاری از باکتری ها به وجود می آورند.

یک سد دیگر علیه تهاجم میکروبی، اثر محیط شیمیایی است. برای مثال، حضور pH اسیدی در عرق و ترشحات چربی، و همچنان که پیشتر ذکر گردید، pH پایین معده، ویژگی های ضد میکروبی دارند. وانگهی، اسید های چرب تولید شده روی پوست نیز ارگانیسم های پاتوژن را می زدایند.

**مکانسیم های ایمنی ذاتی**

اگرچه ایمنی ذاتی ایمنی حفاظتیِ اختصاصی به آنتی ژن را ایجاد نمی کند و به شناسایی اختصاصی آنتی ژن متکی نیست، با این وجود، خط قدرتمندی از دفاع را فراهم می آورد. به علاوه، سیستم ذاتی هم سلول ها و هم پروتئین ها (نظیر سایتوکاین ها و کمپلمان) را در اختیار دارد. گلبول های سفید فاگوسیتیک، نظیر گلبول های سفید نوتروفیلیک پلی مورفونوکلئر (نوتروفیلها) و ماکروفاژ ها همراه با سلول های کشنده ی طبیعی (NK) اجزای سلولی اولیه برای مبارزه با میکروب ها به شمار می روند. بر هم کنش میکروب مهاجم با این سلول ها و سایر سلول ها در سرتاسر بدن، ماشه رها سازی کمپلمان و سایتوکاین ها و شیمیوکاین های متعدد را می کشد. بسیاری از این هـا سایتوکاین هـای پیش التهابی، نظیر اینترلوکین -۱ (IL-1)، فاکتور آلفای نکروز دهنده ی تومور (TNF-α)، IL-6، و اینترفرون گاما (IFN-γ) می باشند، که از طریق بر هم کنش های TLR القا می شوند. در نبرد با بهره گیری از این تجهیزات، میزبان دفاع خود علیه پاتوژن مهاجم را آغاز می نماید.

**الف) حس گر های میکروبی**

هنگامی که یک پاتوژن به پوست راه یابد، با ماکروفاژ ها و سایر سلول های فاگوسیتیکِ حاوی «حس گر های میکروبی» (microbial sensors) رو به رو می شود. سه گروه اصلی از حس گر های میکروبی وجود دارند : (۱) TLR ها، (۲) گیرنده های شبه NOD یا NLR ها ( NOD-like receptors)، و (۳) هلیکاز های شبه RIG-1 و MDA-5. بهتر مطالعه شده ترین حس گر میکروبی TLR است [TLR ها : گیرنده های شبه Toll؛ Toll واژه ای آلمانی به معنای "amazing" (شگفت انگیز) یا "great" (عالی) است]. TLR ها خانواده ای از گیرنده های شناسایی الگوییِ به لحاظ تکاملی حفظ شده یا PRR (pattern recognition receptors) هستند که الگو های ملکولی مرتبط با پاتوژن یا PAMP (pathogen-associated molecular patterns) را می شناسند. آنها خط نخست دفاع علیه انواعی از پاتوژن ها را تشکیل داده و در آغاز پاسخ ایمنی ذاتی نقشی حیاتی ایفا می کنند. TLR ها پروتئین های سرتاسری غشاییِ نوع ۱ با یک دومیْن خارج سلولی، یک مارپیچ آلفای سرتاسری غشایی منفرد، و یک دومیْن سیتوپلاسمی هستند. شناسایی الگو های میکروبیِ اختصاصی توسط TLR به یک آبشار هدایت سیگنال منتهی می شود که یک پاسخ التهابی سریع و نیرومند را تولید می کند که با فعال سازی سلولی و رها سازی سایتوکاین مشخص می گردد.

تاکنون، ۱۰ TLR انسانی شناسایی شده است و به نظر می رسد هر گیرنده در شناسایی مجموعه منحصر به فردی از الگو های میکروبی درگیر است. برای مثال، TLR2 لیگاند های گوناگون بیان شونده توسط باکتری های گرم مثبت (مانند اسید لیپوتیکوئیک) را شناسایی می کند، در حالی که TLR3 dsRNA را در همانند سازی ویروسی به دام می اندازد. TLR1 و TLR6 انواع پپتید های دی اسیل را می شناسند، در حالی که TLR4 برای لیپو پلی ساکارید (LPS) های گرم منفی اختصاصی است. از سوی دیگر، TLR5 فلاژلین باکتریایی را شناسایی کرده، و TLR7 و TLR8 با ssRNA در همانند سازی ویروسی بر هم کنش می کنند، و TLR9 به DNA ی باکتریایی اتصال می یابد. در حال حاضر، نقش TLR10 نامشخص است.

خانواده بزرگ دیگر از گیرنده های ذاتی، گیرنده های شبه NOD اند، که در سیتوپلاسم واقع شده اند و به عنوان حس گر های درون سلولی برای محصولات میکروبی به خدمت گرفته می شوند. آنها فاکتور هسته ایِ افزایشگر زنجیره سبکِ کاپای مسیر سلول های فعال شده ی B یا NF-κB ( nuclear factor kappa-light chain–enhancer of activated B cells pahway) را فعال ساخته و شبیه به TLR ها

پاسخ های التهابی را به پیش می برند. گروه سوم از حس گر های میکروبی، هلیکاز های RIG-1 و MDA-5 است. آنها حس گر های سیتوپلاسمی ssRNA ی ویروسی می باشند. به دام انداختن ssRNA با این حس گر ها ماشه تولید IFN نوع I را می کشد. این IFN ها مهار گر های بسیار کارآمدِ همانند سازی ویروسی هستند.

**ب) اجزای سلولی و فاگوسیتوز**

عناصر کلیدی ایمنی ذاتیِ کارآمد پاسخ هایی اند که سریع، غیر اختصاصی، و کوتاه مدت می باشند. این ویژگی ها نشان فرآیند فاگوسیتیک هستند. در جریان عفونت ها، غالباً بر تعداد سلول های فاگوسیتیکِ در گردش افزوده می شود. عملکرد های اصلی سلول های فاگوسیتیک، شیمیوتاکسی (chemotaxis)، مهاجرت (migration)، بلع (ingestion) و کشتار میکروبی (microbial killing) است. هر آنتی ژن (میکروارگانیسم) خارجی ای که به لنف، ریه، یا جریان خون راه می یابند، توسط هر یک از انوع سلول های فاگوسیتیک احاطه می گردند.

از این رو، فاگوسیت ها، حاضر در خون، بافت لنفی، کبد، طحال، ریه، و سایر بافت ها، مسئول گرفتن و حذف آنتی ژن بیگانه هستند. فاگوسیت ها (سلول های فاگوسیتیک) در سیستم ایمنی عبارتند از : (۱) مونوسیت ها و ماکروفاژ هـا؛ (۲) گرانولوسیت ها، شامل نوتروفیل ها، ائوزینوفیل ها، و بازوفیل ها؛ (۳) سلول هـای دِندریتیک. مونوسیت هـا گلبول سفید (لکوسیت) های کوچکی اند که در خون گردش نموده و به ماکروفاژ ها که می توانند تقریباً در تمامی بافت ها یافت شوند، بالغ می گردند. برای مثال، آنها به عنوان سلول های کاپفِر در کبد و سلول های میکروگِلیال در بافت عصبی شناخته می شوند. ماکروفاژ ها سلول هایی حیاتی اند که پاتوژن ها را احاطه کرده و می کشند، آنتی ژن را پردازش و عرضه می کنند، و از طریق تولید انواعی از ملکول ها (مانند سایتوکاین ها)، باز فعال شدن ایمنی را تنظیم می نمایند.

گرانولوسیت ها گلبول های سفیدی اند که از گرانول های با تراکمْ رنگ آمیزی شونده برخوردار اند. PMN ها نیمه عمر کوتاهی داشته و سلول های فاگوسیتیک مهمی محسوب می شوند که به تخریب پاتوژن ها در وزیکول های درون سلولی می پردازند. ائوزینوفیل ها و بازوفیل ها کمتر فراوان بوده و در بر دارنده گرانول هایی واجد آنزیم ها و پروتئین هایی سمی اند که این آنزیم ها و پروتئین ها می توانند به محض فعال سازی سلول ها آزاد شوند. آنها در دفاع علیه انگل ها اهمیت دارند. سلول های دندریتیک فاگوسیتیک اند و می توانند پاتوژن ها را از بین ببرند؛ هرچند، نقش اصلی آنها فعال سازی سلول های T در پاسخ اینمی انطباقی با عمل به عنوان سلول های عرضه کننده ی آنتی ژن یا APC ها (antigen-presenting cells) و با تولید سایتوکاین های تنظیمی (مانند IFN-α) است.

فاگوسیتوز فرآیندی چند مرحله ای است که به موجب آن یک سلول فاگوسیتیک، مانند نوتروفیل، پاتوژن را شناسایی نموده، آن را می بلعد، و آنگاه این ارگانیسمِ محاط شده را تخریب می سازد. چنانچه پاتوژن به خون یا بافت راه پیدا کند، سلول فاگوسیتیک به آن جایگاه مهاجرت خواهد کرد. این مهاجرت به آزاد سازی سیگنال های جاذب شیمیاییِ تولیدی توسط سلول های میزبان یا خود پاتوژن وابسته است. یک نمونه از چنین جاذب شیمیایی ای IL-8 می باشد که شیمیوکاین قدرتمندی است که نوتروفیل ها را جذب می کند. اخیراً نشان داده شده است که IL-17 یک جاذی شیمیایی کارآمد می باشد. در مراحل اولیه از روند مهاجرت، نوتروفیل ها از طریق ملکول هـای چسبندگی، نظیـر سِلِکتین P، به سطح سلول اندوتلیال می چسبند. نوتروفیل ها جذب شیمیوکاینی را دنبال کرده و از گردش از میان اندوتلیوم به درون بافت ها تا جایگاه عفونت مهاجرت می نمایند. در آنجا، نوتروفیل ها پاتوژن را شناسایی می کنند و آن را احاطه و در وزیکولی اندوسیتیک موسوم به فاگوزوم، درون گیر می سازند. وقتی پاتوژن وارد نوتروفیل شد، کشته می شود.

چند مکانیسم ضد میکروبی وجود دارد که توسط فاگوسیت ها مورد استفاده قرار می گیرد. برای مثال، (۱) اسیدیفیکاسیون (اسیدی شدن) درون فاگوزوم رخ می دهد. Ph فاگوزوم ۴/۰–۳/۵ است، و این سطح از فعالیت، باکتریو استاتیک یا باکتری سیدال می باشد. (۲) محصولات سمیِ مشتق از اکسیژن تولید می شوند که شامل سوپر اکسید ($O_2^-$)، پراکسید هیدروژن ($H_2O_2$) و اکسیژن تکی ($O_2$) هستند. (۳) اکسید های سمی نیتروژن نیز تولید می گردند، و اکسید نیتریک (NO) ایجاد می شود. (۴) پپتید های ضد میکروبی در کشتار مشارکت می کنند. در ماکروفاژ، کاتِلیسیدین و پپتید های مشتق شده از الاستاز ماکروفاژ یافت می شوند. از سوی دیگر، نوتروفیل سرشار از آلفا دِفِنسین ها، بتا دفنسین، کاتلیسیدین، و لاکتوفِریسین است. تمام این مکانیسم ها توسط فاگوسیت ها برای تخریب پاتوژن به کار برده می شوند. هنگامی که نوتروفیل مأموریت خود را به اتمام می رساند، متحمل آپوپتوز شده و می میرد.

همچنان که پیشتر اشاره گردید، فاگوسیتوز می تواند بدون آنتی بادی رخ دهد. اگرچه، فاگوسیتوز با حضور آنتی‌بادی ها که سطح باکتری ها را پوشانده و بلع آن‌ها را به وسیله فاگوسیت ها تسهیل می نمایند، به کارآیی بیشتری می رسد. این فرآیند اپسونیزاسیون (opsonization) نامیده می شود، و می‌تواند به واسطه سه مکانیسم رخ دهد: (۱) آنتی بادی می تواند به تنهایی به عنوان اپسونین عمل کند؛ (۲) آنتی بادی به علاوه آنتی ژن می‌توانند کمپلمان را از راه مسیر کلاسیک فعال ساخته، اپسونین را نتیجه دهند؛ و

(۳) اپسونین ممکن است به واسطه C3 از راه مسیر ثانوی ایجاد گردد. ماکروفاژ ها بر روی غشای خود برای بخش Fc ی آنتی بادی و جزء C3 کمپلمان دارای گیرنده هستند. این گیرنده ها فاگوسیتوز پاتوژن پوشیده شده با آنتی بادی را تسهیل می نمایند.

**پ) سلول های کشنده ی طبیعی**

سلول های کشنده طبیعی (NK سِل ها) لنفوسیت هایی بزگ و گرانولی اند که از لحاظ مورفولوژی با سلول های T خویشاوندی دارند. آنها ۱۵-۱۰ درصد از گلبول های سفید را به خود اختصاص می دهند. NK سل ها با فراهم ساختن حفاظت علیه ویروس ها و سایر پاتوژن های درون سلولی، در ایمنی ذاتی دست دارند. NK سل ها از توانایی شناسایی سلول های آلوده به ویروس و سلول های تومور برخوردار بوده و با کشتن این سلول ها به آنها پاسخ می دهند. NK سل ها واجد دو گیرنده سطحی می باشند: (۱) گیرنده های شبه لکتین که به پروتئین ها نه به کربوهیدرات ها متصل می گردند و (۲) گیرنده های شبه ایمونوگلوبولین کشنده یا KIR ها (killer immunoglobulin-like receptors)، که ملکول های کلاس I کمپلکس سازگاری بافتی اصلی یا MHC (major histocompatibility complex) را تشخیص می‌دهند. گیرنده های NK سل هم ویژگی فعال سازی و هم ویژگی مهاری دارند. NK سل ها دارای مقادیر زیادی گرانزیم و پرفورین، موادی که اَعمال سایتوتوکسیک NK سل ها را میانجیگری می کنند، هستند.

به علاوه، هنگامی که تولید آنتی بادی در پاسخ ایمنی انطباقی آغاز می گردد، سلول های NK در سایتوتوکسیسیته ی سلولیِ وابسته به آنتی بادی یا ADCC ( antibody-dependent cellular cytotoxicity) نقشی حیاتی را ایفا می کنند. در این فرآیند، آنتی بادی اختصاصی، به سطح سلول هدف اتصال می یابد. سلول NK گیرنده های Fc ای دارد که به آنتی بادیِ اتصال یافته متصل شده و سلول را می کشد. این ویژگی به سلول NK فرصت دیگری می دهد تا تکثیر ویروس ها و باکتری های درون سلولی را مهار سازد.

NK سل ها و سیستم IFN هر دو بخش های کاملی از سیستم ایمنی ذاتی اند که با یکدیگر ارتباط دارند. NK سل ها منابع اولیه IFN-γ هستند، که یک سایتوکاین قدرتمند ضد ویروسی (آنتی ویرال) و تنظیم کننده ایمنی می باشد. گذشته از این، فعالیت لیتیک NK سل ها با IFN های نوع I (IFN-α، و IFN-β) افزایش می یابد. این دو سایتوکاین عملاً با ویروس های مهاجم القا می شوند. در نهایت، کشتار با سلول NK از راه ملکول های MHC کلاس I، که به واسطه IFN ها رو به بالا تنظیم می شوند، عمل می نماید.

**ت) کمپلمان**

سیستم کمپلمان جزء کلیدی دیگری از ایمنی ذاتی به شمار می رود. سیستم کمپلمان مشتمل بر ۳۰ پروتئین می باشد که در سرم یا بر روی غشای سلول های انتخابی یافت می شوند. پروتئین های کمپلمان پاتوژن ها را جهت تخریب با لیز یا جهت احاطه کردن با فاگوسیت ها هدف قرار می دهند. همچنان که در ادامه ی این فصل بحث می شود، سه مسیر کمپلمان، شامل کلاسیک، ثانویه (آلترناتیو)، و لِکتین وجود دارد. به رغم تفاوت در مکانیسم اولیه هر مسیر، همگی آنها به لیز مهاجم خاطی می انجامند. مسیر های ثانوی و لکتین به عنوان خطوط مقدم حیاتی دفاع به خدمت گرفته می شوند و حفاظتی فوری را علیه میکروارگانیسم ها فراهم می آورند. مسیر ثانوی کمپلمان می تواند با سطوح میکروبی فعال شود و در غیاب آنتی بادی پیش برود. مسیر لکتین نیر می تواند آنتی بادی را دور بزند و از لکتین، لکتین متصل شونده به مانوز یا MBL (mannose-binding lectin)، برای شروع رویداد ها بهره ببرد. پروتئین های کمپلمان می توانند به مأموریت دفاعی خود در راه های مختلفی دست یابند که عبارتند از : اپسونیزاسیون، لیز باکتری ها، و تقویت پاسخ های التهابی از طریق آنافیلاتوکسین های C5a و C3a. در ادامه ی این فصل، کمپلمان با جزئیات بیشتری شرح داده شده است.

برخی میکروب ها مکانیسم هایی را ای جهت تداخل با سیستم کمپلمان و گریز از پاسخ ایمنی کسب کرده اند. برای مثال، پاکس ویروس ها، نظیر واکسینیا ویروس و اسمال پاکس، یک پروتئین محلول را با فعالیت تنظیمی کمپلمان به رمز در می آورند که به مهار سیستم کمپلمان می انجامد.

**ث) میانجی گر های التهاب و اینترفرون ها**

در بخش مکانیسم های ایمنی ذاتی، اشاره گردید که سلول های مختلف ایمنی ذاتی و اجزای کمپلمان اثرات خود را از طریق تولید میانجی گر های محلول هماهنگ می سازند. این میانجی گر ها عبارتند از : سایتوکاین ها، پروستاگلاندین ها، و لکوترین ها. در اینجا، به نقش این میانجی گر ها در التهاب به طور خلاصه اشاره می شود. شرح مفصل سایتوکاین ها در بخش پاسخ ایمنی انطباقی آمده است.

آسیب به بافت پاسخ التهابی را آغاز می نماید. این پاسخ عمدتاً با غالبیت میانجی گر های محلول، موسوم به سایتوکاین ها، است. سایتوکاین ها ممکن است سایتوکاین های التهابی و ضد التهابی، شیمیوکاین ها، ملکول های چسبندگی، و فاکتور های رشد را شامل شوند. در جریان پاسخ ایمنی ذاتی، گلبول های سفید، نظیر ماکروفاژ ها، انواعی از سایتوکاین ها، از جمله IL-1، TNF-α، و IL-6 را آزاد می سازند. سایر میانجی گر های آزاد شده از ماکروفاژ ها و سایر سلول های فعال شده، شامل پروستاگلاندین ها و

لکوترین ها هستند. این میانجی گر های التهابی باعث شروع تغییراتی در عروق خونی موضعی می شوند. این تغییر با اتساع (فراخ شدگی) سرخرگ ها و مویرگ های موضعی آغاز می گردد. در جریان اتساع، پلاسما خارج گشته و در ناحیه جراحت تجمع پیدا می کند. فیبرین شکل می گیرد و با انسداد کانال های لنفاوی، از گسترش ارگانیسم ها جلوگیری به عمل می آورد.

تأثیر دوم میانجی گر ها، القای تغییراتی در بیان انواع مولکول های چسبندگی روی سلول های اندوتلیال و گلبول های سفید است. مولکول های چسبندگی (برای مثال، سِلِکتین ها و اینتگرین ها) گلبول های سفید را به سلول های اندوتلیال عروق خونی متصل نموده و بدین طریق حرکت آنها را از عرض دیواره رگ تسریع می کنند. بنابراین، سلول ها به دیواره مویرگ ها می چسبند و سپس به خارج از مویرگ ها و به سمت عامل التهاب مهاجرت (نشت) می نمایند. این مهاجرت (شیمیوتاکسی) با موادی در ترشحات التهابی، از جمله برخی شیمیوکاین ها تحریک می گردد. انواعی از سلول ها، از جمله ماکروفاژها و سلول های اندوتلیال، می توانند شیمیوکاین ها را تولید کنند. هنگامی که سلول های فاگوسیتیک به جایگاه عفونت مهاجرت نمودند، آنها می توانند احاطه شدن میکروارگانیسم ها را آغاز نمایند.

تب تظاهر منتشره ی شایع دیگر از پاسخ التهابی و یک نشانه اصلیِ بیماری عفونی است. تنظیم گر اصلی دمای بدن مرکز تنظیم کننده حرارت در هیپوتالاموس است. در میان مواد قادر به ایجاد تب (پایروژن ها)، اندوتوکسین های باکتری های گرم منفی و سایتوکاین های آزاد شده از انواع سلول ها (نظیر IL-1، IL-6، TNF-α، و سایر اینترفرون ها) را می توان ذکر نمود.

فعال گر های گوناگونی می توانند روی فاگوسیت های مونونوکلئر و سایر سلول ها عمل کرده و آن‌ها را جهت رها سازی IL-1 القا نمایند. در بین این فعال گر ها، میکروب ها و محصولات آنها؛ توکسین ها، شامل اندوتوکسین ها؛ کمپلکس های آنتی‌ژن – آنتی بادی؛ فرآیند های التهابی؛ و بسیاری از عوامل دیگر جای دارند. IL-1 به وسیله جریان خون به مرکز تنظیم کننده حرارت در هیپوتالاموس حمل می شود، جایی که پاسخ های فیزیولوژیکی آغاز شده و به تب منتهی می گردد. به سایر اثرات IL-1 در سراسر این فصل اشاره گردیده است.

سایتوکاین ها پروتئین های محلول کوچکی هستند که توسط یک سلول تولید شده و بر سایر سلول ها اثر می نهند. این مولکول ها از خصوصیات متنوعی برخوردار اند. برای مثال، IL-1 علاوه بر ایجاد تب، تکثیر لنفوسیت‌ها را نیز ترفیع می‌بخشد، و IL-2، که توسط سلول های T پدید می آید، عامل تکثیر لنفوسیت های T بوده و بسیاری دیگر از عملکرد های تنظیم ایمنی را نیز عهده دار است. این مولکول ها در ادامه همین فصل بیشتر توضیح داده شده اند.

اینترفرون (IFN) ها سایتوکاین هایی حیاتی اند که در دفاع علیه عفونت های ویروسی و سایر ارگانیسم های درون سلولی، نظیر توکسوپلاسما گوندیئی، نقشی حیاتی را بر دوش می کشند. اگرچه IFN ها نخست در سال ۱۹۷۵ به عنوان پروتئین های ضد ویروسی شناسایی گردیدند، اکنون آنها به عنوان پروتئین های حیاتیِ تنظیم کننده ی ایمنی تشخیص داده می شوند، که قادر اند فرآیند های سلولیِ گوناکون، نظیر رشد سلولی، تمایز، رونویسی ژن، و ترجمه را تغییر دهند. خانواده IFN مشتمل بر سه گروه است. IFN های نوع I ژن های متعددی را در بر داشته و عمدتاً IFN-α و IFN-β را شامل می شوند. INF نوع II متشکل از یک ژن بوده که IFN-γ را تولید می کند. IFN-λ سومین گروه از سایتوکاین های شبه IFN است که اخیراً توصیف شده است. عفونت ویروسی، خود ماشه تولید IFN های نوع I را، معمولاً از طریق TLR-3، TLR-7، و یا TLR-9 می کشد. IFN-γ به واسطه سلول های فعال شده ی NK در پاسخ های ایمنی ذاتی و به واسطه سلول های به طور اختصاصی حساس شده ی T در پاسخ ایمنی انطباقی تولید می گردد. وانگهی، سایتوکاین های IL-2 و IL-12 می توانند ماشه سلول های T را برای تولید IFN-γ بکشند.

سیستم IFN شامل مجموعه ای از رویداد های منجر به حفاظت سلول در برابر تکثیر ویروسی است. هنگامی که IFN توسط سلول آلوده یا سلول فعال شده ی NK یا سلول T تولید گردد، به گیرنده سلولیِ اختصاصی خود اتصال می یابد. برهم کنش گیرنده IFN، JAK، مسیر های سیگنال دهی STAT، را فعال می سازد. این فرآیند ماشه فعال سازی ژن هایی را می کشد که تولید پروتئین هایی انتخابی را آغاز نموده، از تکثیر ویروسی ممانعت به عمل می آورند. تمام IFN ها در فعالیت های بیولوژیکیِ همپوشان نظیر اعمال آنتی ویرال (ضد ویروسی)، اعمال آنتی پرولیفراتیو (ضد تکثیر)، و اعمال تنظیم کننده ی ایمنی اشتراک دارند. هرچند، آنها عملکرد های منحصر به فردی نیز دارند که همپوشان نیستند. برای مثال، IFN-β به طور موفقیت آمیزی برای درمان بیماران مبتلا به اسکلروز چندگانه استفاده شده است، در حالی که IFN-γ تشدید این بیماری را نشان می دهد. این اعمال قدرتمند IFN ها و پیشرفت ها در زیست فناوری عواملی اساسی اند که شیوع بالینی IFN ها را مورد شناسایی قرار داده اند. در واقع، بسیاری از IFN ها توسط سازمان غذا و داروی آمریکا یا FDA ( Food and Drug Administration) برای درمان عفونت ها، بدخیمی ها، و نقص ایمنی به تأیید رسیده اند.

## ایمنی انطباقی

بر خلاف ایمنی ذاتی، ایمنی انطباقی بسیار اختصاصی است، حافظه ایمونولوژیک دارد، و می تواند به مواجهه ثانویه با آنتی ژن به سرعت و

به شدت پاسخ دهد. در ادامه، اجزای پاسخ ایمنی انطباقی به طور خلاصه بیان می شود، و جزئیات آن در سرتاسر این فصل ارائه می گردد.

**مبنای سلولی پاسخ ایمنی انطباقی**

سلول های لنفی نقش مهمی را در پاسخ ایمنی انطباقی ایفا می نمایند. در جریان نمو جنین، پیش ساز هـای سلول خونی (سلول هـای بنیادی خون ساز) از کبد و دیگر بافت های جنینی منشأ می گیرند؛ در حیات پس از تولد، سلول های بنیادی در مغز استخوان مقیم می گردند. سلول های بنیادی ممکن است به صورت سلول هایی از سریِ میلوئید (مغز استخوانی) یا به شکل سلول هایی از سریِ لنفوئید (لنفی) به تمایز برسند. سلول های لنفوئیدیِ اجدادی در قالب دو جمعیت اصلی لنفوسیتی تکامل پیدا می کنند : سلول های B و سلول های T.

سلول های B لنفوسیت هایی اند که توسعه آنها در مغز استخوان روی می دهد. آنها ژن های ایمونوگلوبولین خود را باز آرایی نموده و یک گیرنده منحصر به فرد برای آنتی ژن را روی سطح سلول شان بیان می نمایند. پس از این زمان، لنفوسیت های B به یک اندام لنفی ثانویه (برای مثال، طحال) مهاجرت کرده و ممکن است در اثر مواجه با آنتی ژن فعال شوند و به پلاسما سل های ترشح کننده آنتی بادی تبدیل گردند.

سلول های T لنفوسیت هایی اند که در مغز استخوان تولید گشته اما جهت بلوغ به تیموس مهاجرت می کنند. در تیموس، آنها متحمل نوترکیبی متصل شونده ی گوناکونِ متغیر یا VDJ (variable diverse joining) زنجیره بتای TCR DNA و زنجیره آلفای TCR DNA می شوند. هنگامی که باز آرایـی TCR روی دهد و انتخـاب مثبت و منفی خاتمه یابد، ایـن سلول ها زیر کلاس های سلول T با عملکرد های اختصاصی (برای مثال، سلول T ی CD4، و سلول T ی CD8) را شکل می دهند. آنها منبع ایمنی با واسطه سلول هستند.

شکل ۱-۸ خلاصه ای از فرآیند های ایمنی اختصاصیِ مرور شده در این بخش را ارائه می دهد. دو بازوی پاسخ ایمنی – با واسطه سلول و با واسطه آنتی بادی – به طور همزمان توسعه پیدا می کنند. در پاسخ ایمنی با واسطه سلول، لنفوسیت های T ی CD4 آنتی ژن های پاتوژنی متصل شده به پروتئین های MHC کلاس II روی سطح یک سلول پردازش کننده ی آنتی ژن یا APC (antigen-presenting cell) (برای مثال، ماکروفاژ، سلول B) را شناسایـی کرده و به عنـوان پیامدی از این بـرهم کنش، سایتوکاین هـایی را تولید می کنند که سلول هـای B را برای بیان آنتی بادی هایی که اختصاصیت برای آنتی ژن را نشان دهند، فعال می سازند. سلول های B متحمل تکثیر کلونال (عیناً مشابه) شده و به پلاسما سل ها تمایز پیدا می کنند. در پاسخ ایمنی با واسطه سلول، کمپلکس آنتی ژن – MHC کلاس II توسط لنفوسیت های T ی CD4 شناسایی می شود، در حالی که کمپلکس آنتی ژن – MHC کلاس I به وسیله لنفوسیت های T ی CD8 شناسایی می گردد. هر دو زیر مجموعه از سلول های T سایتوکاین ها را تولید نموده، فعال می شوند، و با تکثیر عیناً مشابه (کلونال) تعداد شان افزوده خواهد شد. سلول های T ی CD4 سبب تحریک سلولهای B جهت تولید آنتی بادی ها شده و ازدیاد حساسیت تأخیری را پیش می برند، در حالی که سلول T ی CD8 فعالیت خود را عمدتاً در تخریب سلول ها در پیوند های بافت، سلول های تومور، یا سلول های آلوده به ویروس هدایت می نمایند.

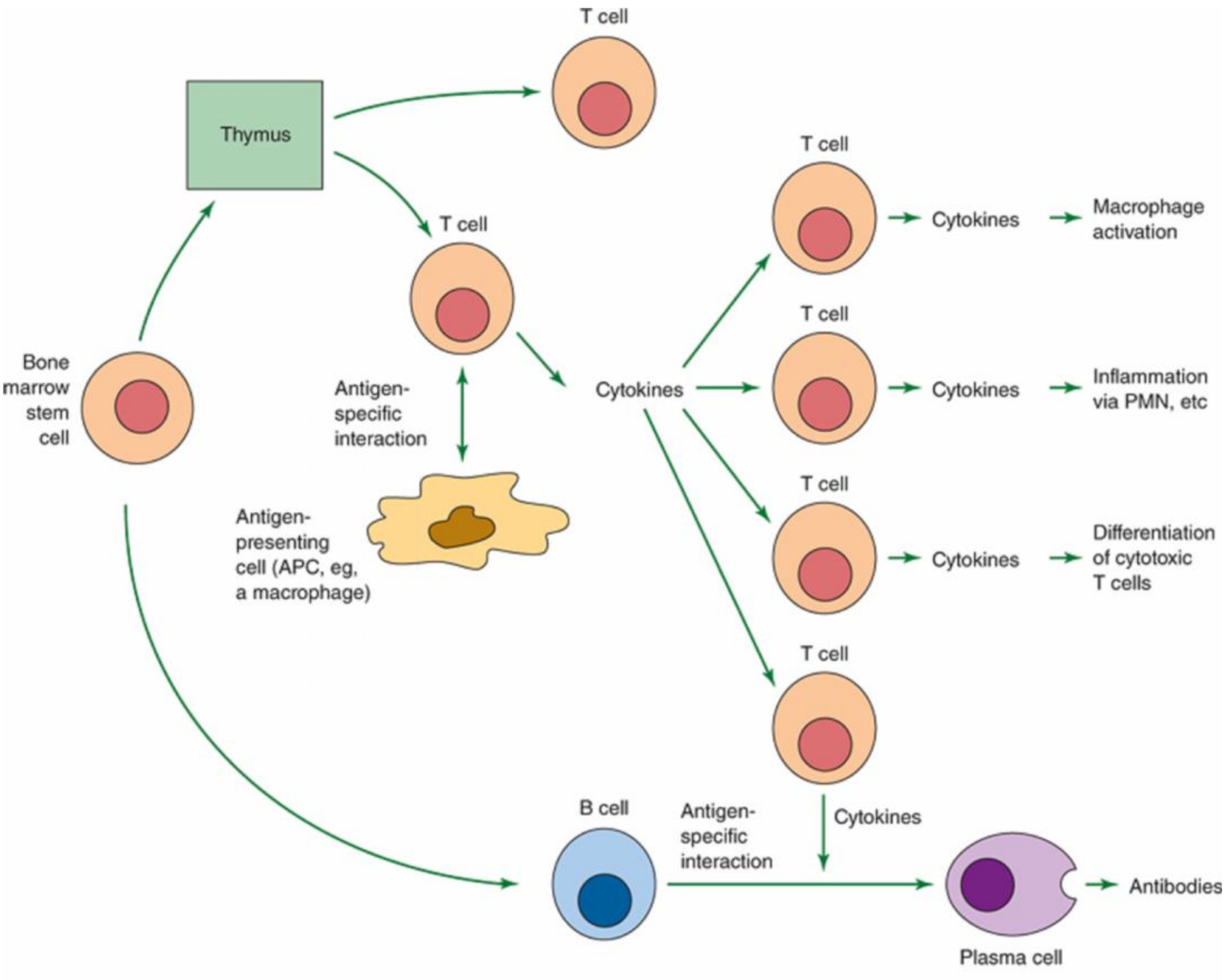
**آنتی ژن ها**

یک آنتی ژن ماده ای است که می تواند تولید یک آنتی بادی را بر انگیزد. انواع گسترده ای از ویژگی ها وجود دارند که عمدتاً ایمونوژنیسیته (ایمنی زایی) را تعیین می کنند. این ویژگی‌ها عبارتند از : (۱) **تشخیص بیگانه بودن :** به طور کلی، ملکول هـایی که تحت عنوان «خـودی» (self) شناختـه می شوند، ایمونوژنیک (ایمنی زا) نیستند؛ برای ایمنی زایی، ملکول ها باید به عنوان «غیر خودی» (nonself) شناخته شوند. (۲) **اندازه ملکولی :** قدرتمند ترین ایمونوژن ها معمولاً پروتئین های بزرگ و پیچیده هستند. ملکول هایی با وزن ملکولی کمتر از ۱۰,۰۰۰ ایمونوژن (ایمنی زا) های ضعیفی به شمار می روند، و همچنان که انتظار می رود، ملکول های بسیار کوچک تر (مانند اسید های آمینه) غیرایمونوژن می باشند. برخی ملکول های کوچک موسوم به هاپتن، تنها هنگامی که به یک پروتئین حامل اتصال یابند، ایمونوژن خواهند شد. یک مثال با لیپید هـا و اسید هـای آمینه ای دیده می شود که هاپتن های غیر ایمونوژن هستند. آنها پیش از آن که بتوانند ایمونوژن شوند، یا یک پاسخ ایمنی را ایجاد کنند، به پیوستگی با یک پروتئین حامل نیاز دارند. (۳) **پیچیدگی شیمیایی و ساختاری :** تا اندازه‌ای پیچیدگی شیمیایی ضروری است؛ برای مثال، هومو پلیمر های اسید آمینه نسبت به هترو پلیمر هایی که دارای دو یا سه اسید آمینه متفاوت هستند، از ایمونوژنیسیته کمتری برخوردار انـد. (۴) **ساختار ژنتیکی میـزبان :** دو سویه از یک گونه حیوانی، به دلیل ترکیب متفاوت ژن های درگیر در پاسخ ایمنی (مانند آلل های مختلف MHC) ممکن است به طور متفاوت به یک آنتی ژن پاسخ دهند. (۵) **دوز، راه، و زمان ورود آنتی ژن :** سایر عواملی که بر ایمنی زایی اثر می گذارند، غلظت آنتی ژن، راه ورود، و زمان ورود آنتی ژن را شامل می شوند.

این مفاهیم ایمنی زایی برای طراحی واکسن هایی که افزایش ایمنی زایی در آنها کلیدی است، اهمیت دارند. با این وجود، روش هایی برای کاهش ایمنی زایی در طراحی داروی پروتئینی نیز باید در نظر گرفته شوند. این مسأله

را می تـوان در افرادی مشاهده نمود که به برخی دارو هـا واکنش داده یـا آنتی بادی های ضد دارو را تولید می کنند. این آنتی بادی های ضد دارو ممکن است مانع از کارآمدی دارو شوند.

در نهایت، باید توجه نمود که افزایش ایمونوژنیسیته ی یک ماده در اثر ترکیب نمودن آن با یک اَدجوانت (adjuvant؛ کمک آنتی ژن) امکان پذیر است. ادجوانت ها موادی اند که پاسخ ایمنی را با تسهیل جذب به درون APC ها تحریک می نمایند.




*شکل ۱–۸. طرح کلی بر هم کنش های سلولی در پاسخ ایمنی.*

**ملکول های تشخیص آنتی ژن**

در جریان پاسخ ایمنی، یک سیستم تشخیص که قادر باشد خودی را از غیر خودی بشناسد، ضرورت دارد. این بخش به ملکول های مورد استفاده جهت تشخیص آنتی ژن هـای خارجی می پردازد. نخست، ملکول هـای MHC و عـرضه آنتی ژن مـرور می شوند، و آنگاه مـروری بر ساختـار و عملکـرد آنتی بادی هـا خواهیـم داشت، و در نهـایت، خلاصه ای از گیرنده هـای اختصاصی بـرای تشخیص آنتی ژن (یعنی گیـرنده سلول B [BCR] بـرای آنتی ژن و گیـرنده سلول T [TCR] برای آنتی ژن) ارائه می گـردد [BCR، B-cell receptor؛ TCR، T-cell receptor].

**کمپلکس اصلی سازگاری بافتی**

به لحـاظ تاریخی، کمپلکس اصلی سـازگاری بافتی یـا MHC (major histocompatibility complex) اولین بار به عنوان لوکوس (جایگاه) ژنتیکیِ کد کننده ملکول های گلیکو پروتئینی مسئول پس زدن سریع پیوند هـای بافت یافت شد. اکنون می دانیـم کـه محصولات ژن این ناحیه آنتی ژن هـای اصلی شناسایی شونده در پس زدن پیوند هستند.

ملکول های MHC به آنتی ژن های پپتیدی متصل می شوند و آنها را به سلول های T عرضه می دارند. بنابراین، این ملکول ها مسئولیت تشخیص آنتی ژن را توسط گیرنده سلول T عهده دار می باشند و نقش مهمی را در کنترل انواعی از عملکرد های ایمونولوژیکی پایه بر دوش می کشند. همچنین باید توجه نمود که TCR از آنتی بادی متفاوت است. ملکول های آنتی بادی مستقیماً به آنتی ژن متصل می شوند، در حالی که TCR تنها آنتی ژن های پپتیدیِ عرضه شده در محتوای ملکول MHC روی APC را می شناسد. TCR برای آنتی ژن اختصاصی است، اما آنتی ژن باید بر روی یک ملکول MHC ی خودی عرضه گردد. چنانچه عرضه آنتی ژن توسط شکل آللی دیگری از ملکول MHC در شرایط آزمایشگاهی رخ دهد، TCR نمی تواند کمپلکس را بشناسد. این پدیده محدودیت MHC (MHC restriction) نام دارد.

در انسان ها، دسته‌ای از ژن های بسیار مطالعه شده روی کروموزوم شماره ۶ مربوط به MHC است. MHC انسان کمپلکس آنتی ژن گلبول سفید انسان یا HLA (human leukocyte antigen complex) نامیده می شود. در بین تعداد کثیر ژن های مهم در MHC انسانی، ژن های کد کننده پروتئین های MHC کلاس I، کلاس II و کلاس III جای گرفته اند. همان گونه که در جدول ۱-۸ ذکر شده است، پروتئین های کلاس I توسط ژن های HLA-A، HLA-B و HLA-C به رمز در می آیند. این پروتئین ها از دو زنجیره ساخته شده اند : (۱) یک گلیکوپروتئین سرتاسری غشا با وزن ملکولی ۴۵,۰۰۰ که با (۲) یک پلی پپتید کد شده توسط ژن های غیر MHC با وزن ملکولی ۱۲,۰۰۰، که به عنوان $\beta_2$ – میکروگلوبولین شناخته می شود، مرتبط می باشد. ملکول های کلاس I کمابیش بر روی تمام سلول های هسته دار بدن یافت می گردند.

استثنائاتی کلیـدی بر روی سلول هـای شبکیـه چشم و مغـز مشاهـده می شوند.

جدول ۱-۸. ویژگی های مهم محصولات ژن MHC انسانی کلاس I و کلاس II.

| | کلاس I | کلاس II |
|---|---|---|
| لوکوس های ژنتیکی (لیست جزئی) | HLA-A، HLA-B، و HLA-C | HLA-DP، HLA-DQ، و HLA-DR، |
| ترکیب پلی پپتید | وزن ملکولی ۴۵,۰۰۰ + زنجیره $\beta_2$M (وزن ملکولی ۱۲,۰۰۰) | زنجیره $\alpha$ (وزن ملکولی ۳۳,۰۰۰)، زنجیره $\beta$ (وزن ملکولی ۲۹,۰۰۰)، زنجیره Ii (وزن ملکولی ۳۰,۰۰۰) |
| توزیع سلولی | اکثر سلول های هسته دار سوماتیک، به استثنای سلول های مغز و شبکیه چشم | سلول های عرضه کننده آنتی ژن (ماکروفاژ ها، سلول های دندریتیک، سلول های B و غیره)، و سلول های فعال شده با IFN-γ |
| عرضه آنتی ژن های پپتیدی به | سلول های T ی CD8 | سلول های T ی CD4 |
| اندازه پیوند پپتیدی | ۸-۱۰ باقیمانده | ۱۰-۳۰ باقیمانده یا بیشتر |

پروتئین های کلاس II توسط ناحیه HLA-D کد می شوند. همان طور که در جدول ۱-۸ نشان داده شده است، سه سریِ اصلی وجود دارد : ملکول های کد شده توسط HLA-DP، HLA-DQ و HLA-DR. این لوکوس جایگاه کنترل پاسخ ایمنی را در اختیار داشته، اشکال آللی متفاوت از این ژن ها، اختلافات چشمگیری را در توانایی برقراری یک پاسخ ایمنی در یک فرد اعطا می کنند.

پروتئین های کد شده توسط لوکوس HLA-D از دو گلیکوپروتئین سرتاسری غشا با وزن های ملکولی تقریباً ۳۳,۰۰۰ و ۲۹,۰۰۰، که به طور غیر کووالان به هم مرتبط هستند، ساخته شده اند. برخلاف پروتئین های کلاس I، آنها توزیع بافتی محدودی داشته و عمدتاً روی ماکروفاژ ها، و سلول های B یافت می گردند. هرچند، بیان آن‌ها روی دیگر سلول ها (مانند سلول های اندوتلیال یا سلول های اپیتلیال) می تواند توسط IFN-γ القا شود.

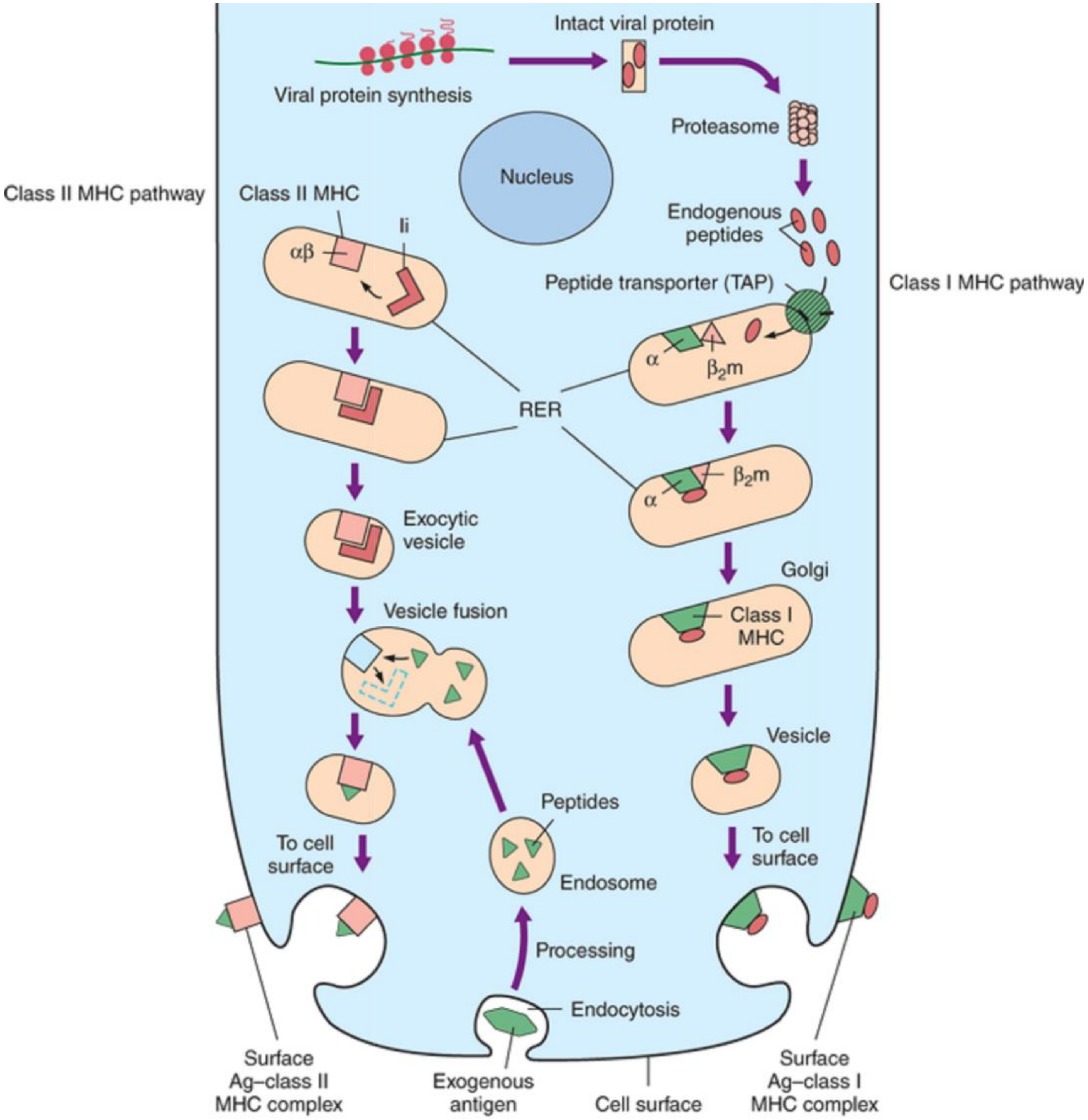
لوکوس MHC کلاس I همچنین ژن های کد کننده پروتئین های درگیر در عرضه آنتی ژن (نظیر ناقل های مرتبط با پردازش آنتی ژن یا TAP ها [transporters associated with antigen processing]) (شکل ۲-۸) را شامل می شود. لوکوس MHC کلاس III پروتئین های کمپلمان و چند سایتوکاین را به رمز در می آورد.

ژن هـای کلاس های I و II از MHC تنـوع ژنتیکی برجستـه ای را به نمایش می گذارند. مطالعات نقشه برداری ژنتیکی نشان داده اند که در MHC درجه بالایی از پلی مورفیسم وجود دارد و اشخاص متفاوت عموماً واریانت های آللی متفاوتی از MHC را بیان می دارند (محدودیت MHC). باید توجه نمود که بیش از ۳۰۰ واریانت آللی متفاوت در تعدادی لوکوس HLA تعریف شده است. ژن های MHC پلی مورفیک ترین ژن های شناخته شده اند. هر فرد مجموعه محدودی از آلل ها را از والدین خود به ارث می برد. دسته ای از ژن های محکم به هم مرتبط شده ی MHC به عنوان یک قطعه (بلوک) یا هاپلوتایپ به ارث می رسند.

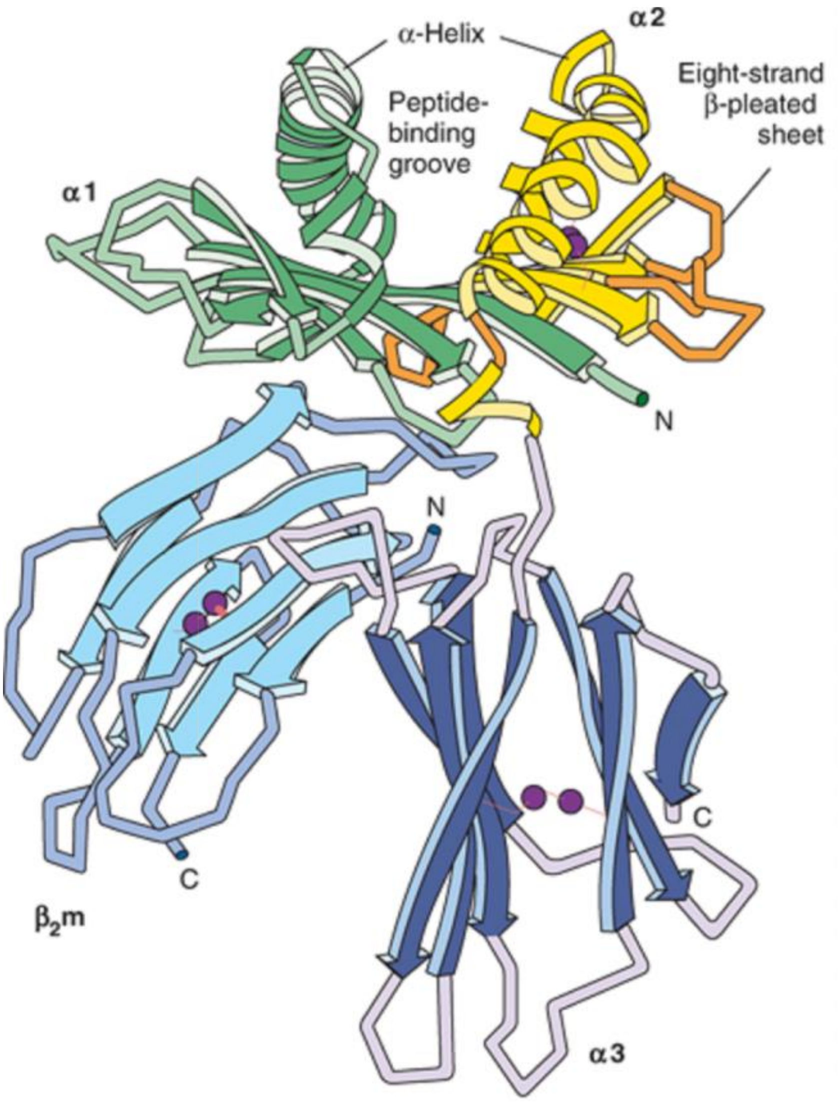
در سال ۱۹۸۷، ساختار سه بعدی پروتئین های MHC کلاس I و II با استفاده از بلور نگاری پرتو X آشکار گردید. این کار اطلاعات ظریف مهمی را

درباره چگونگی عملکرد پروتئین های MHC و کشیده شدن ماشه پاسخ ایمنی توسط آنها، در اختیار نهاد. آنالیز پرتو X (شکل ۳-۸) اثبات نمود که ساختار کامل شبیه به یک شکاف (cleft) به نظر می رسد که کناره ها توسط مارپیچ های α و کف به وسیله صفحات β به وجود می آید. تجزیه و تحلیل پرتو X همچنین نشان داد که شکاف توسط یک پپتید اشغال شده است. پس، ذاتاً، TCR آنتی ژن پپتیدی اتصالی در شکاف فراهم آمده توسط پروتئین MHC را می بینند. شکل ۴-۸، A این برهم کنش را به تصویر کشیده است.

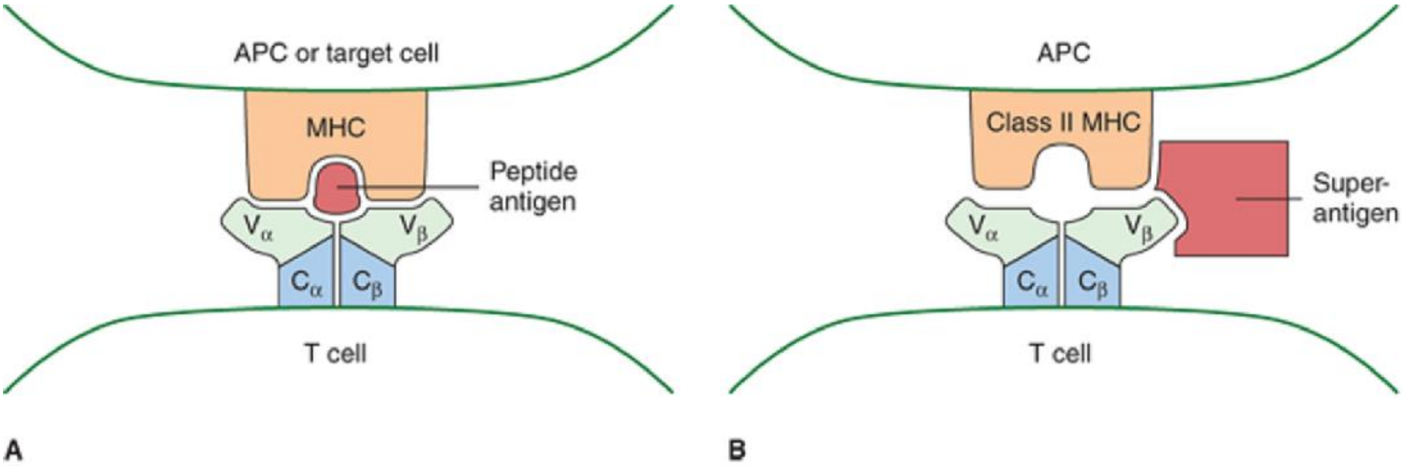
پروتئین های MHC اختصاصیت گسترده ای را برای آنتی ژن های پپتیدی نشان می دهند. در واقع، تعداد زیادی از پپتید های متفاوت می توانند به وسیله یک آلل متفاوت از MHC عرضه شوند (یک پپتید در یک زمان متصل می گردد). یک کلید برای این مدل آن است که پلی مورفیسم MHC اجازه متصل شدن تعداد زیادی پپتید اختصاصی و متفاوت را می دهد. بدان مفهوم است که آلل های مختلف می توانند به آنتی ژن های پپتیدی مختلفی اتصال یابند و آنها را عرضه نمایند.




*شکل ۲-۸. مسیر های پردازش آنتی ژن. (MHC کلاس I و کلاس II).*




شکل ۳-۸. ساختار ترسیمی ملکول HLA کلاس I.




شکل ۴-۸. اتصال آنتی ژن به MHC و گیرنده سلول T. در تصویر A، مدلی از بر هم کنش بین آنتی ژن پپتیدی، MHC، و گیرنده سلول T یا TCR (T-cell receptor) نشان داده شده است. نواحی $V_α$ و $V_β$ در TCR بر هم کنش با مارپیچ های α را نشان می دهند که شیار متصل شونده به پپتید را پدید می آورند. در تصویر B، مدلی از بر هم کنش میان یک ابر آنتی ژن، MHC، و گیرنده سلول T نشان داده شده است. ابر آنتی ژن با ناحیه $V_β$ ی TCR و با سطح خارجی شیار متصل شونده به پپتید در MHC کلاس II بر هم کنش می نماید.

**پردازش و عرضه آنتی ژن**

پردازش و عرضه آنتی ژن نشان ایمنی انطباقی است. این مکانیسم پیچیده ی تشخیص آنتی ژن با آنتی ژن ها شروع می شود که با ملکولهای MHC ی خودی همراه می گردند تا به سلول های T با گیرنده های مناسب عرضه شوند. پروتئین ها از آنتی ژن های اگزوژن، نظیر باکتری ها، توسط APC ها (سلول های دندریتیک یا ماکروفاژ ها) درونگیر شده و متحمل دناتوره شدن یا پروتئولیز جزئی در وزیکول های اندوسیتیکِ درون APC ها می شوند. این قطعات اندوزومی، در حالی که در اتاقک اندوزومی هستند، با وزیکول های اگزوسیتیکِ حاوی ملکول های MHC کلاس II ادغام می شوند. همان گونه که در شکل ۲-۸ به تصویر کشیده شده است، این مرحله، قطعه پپتید خطی مناسب را در معرض قرار می دهد که سرانجام بر روی سطح APC (به صورت کمپلکس پپتید - MHC) بیان می گردد.

ملکول های MHC کلاس II در شبکه اندوپلاسمی یا ER (endoplasmic reticulum) خشن سنتز شده و سپس از طریق دستگاه گلژی خارج می شوند. زنجیره غیر متغیر یا ثابت ( invariant chain)، یک پلی پپتید که به انتقال ملکول های MHC کمک می کند، با کمپلکس MHC کلاس II در یک اندوزوم، کمپلکس تشکیل می دهد. این وزیکول، اتاقک MHC کلاس II نام دارد. این زنجیره غیر متغیر سودمند بوده و اتصال پپتید های سلولیِ اندوژنِ خودی به کمپلکس MHC کلاس II را بلوکه می نماید. زنجیره غیر متغیر اکنون به طور آنزیمی برداشته می شود. از طریق یک سری از مراحل، MHC کلاس II به آنتی ژن اگزوژن (قطعات پپتید) اتصال می یابد و برای عرضه، به غشای سلولی انتقال پیدا می کند.

برهم کنش آنتی ژن های اندوژن درون سلول آلوده به ویروس و ملکول های MHC کلاس I در شکل ۲-۸ ترسیم گشته است. به طور خلاصه، پروتئین های سیتوزولی توسط یک کمپلکس پروتئولیتیک موسوم به پروتئازوم می شکنند. پپتید های سیتوزولی از طریق سیستم های انتقال دهنده پپتید (TAP ها) به ملکول های MHC ی در حال تکوین در شبکه اندوپلاسمی خشن دسترسی پیدا می کنند. ژن‌های TAP همچنین در MHC به رمز در می آیند. درون مجرای شبکه اندوپلاسمی، آنتی ژن های پپتیدی تقریباً به طول ۸ تا ۱۰ باقیمانده با پروتئین های در حال تکوین MHC کلاس I ترکیب می شوند و با همکاری $\beta_2$- میکروگلوبولین، کمپلکس پایدار و کاملاً تا خورده MHC کلاس I – آنتی ژن پپتیدی را ایجاد می نمایند که سپس به سطح سلول منتقل می گردد تا نمایان شود و توسط سلول های T ی سایتوتوکسیک CD8 مورد شناسایی قرار گیرد. شیار اتصالی ملکول کلاس I نسبت به ملکول کلاس II محدود تر است، و به این دلیل در کلاس I پپتید های کوتاه تری یافت می شوند تا در ملکول های MHC کلاس II. هنگامی که سلول T ی سایتوتوکسیک آنتی ژن پپتیدی MHC کلاس I را بشناسد، آن زمان می تواند سلول آلوده به ویروس را بکشد.

چندین ویروس تلاش می نمایند تا به واسطه تداخل با مسیر های پردازش آنتی ژن، بر پاسخ ایمنی چیره گردند. برای مثال، پروتئین Tat در HIV قادر است بیان ملکول های MHC کلاس I را متوقف سازد. یکی از پروتئین های هرپس ویروس به پروتئین های انتقال دهنده یا TAP (transporter proteins) متصل گردیده و از انتقال پپتید های ویروسی به درون ER – جایی که ملکول های MHC کلاس I سنتز می شوند – جلوگیری به عمل می آورد. پیامد این مکانیسمِ مهاری آن است که سلول های آلوده توسط لنفوسیت های سایتوتوکسیک مورد شناسایی قرار نمی گیرند.

برخی از آنتی ژن های باکتریایی و ویروسی قادر اند تعداد کثیری از سلول های T را از طریق یک مسیر ویژه فعال سازند. این پروتئین ها به اَبَر آنتی ژن (superantigen) موسوم اند. ابر آنتی ژن ها به پردزش نیاز نداشته و از این رو قادر اند به خارج از شکاف متصل شونده به پپتید در ملکول های MHC متصل گردند (شکل ۴-۸، B). در مقایسه با پاسخ استاندارد سلول T، القا شده با آنتی ژن، که تعداد اندکی سلول T فعال می شود، ابر آنتی ژن ها می توانند شمار بسیار زیادی از سلول های T (تقریباً ۲۵٪ یا بیشتر) را تحریک نمایند. مثال های کلاسیک از ابر آنتی ژن ها شامل توکسین های باکتریایی، از جمله انتروتوکسین های استافیلوکوکی، توکسین سندرم شوک سمی، و اگزوتوکسین A ی تب زای استرپتوکوکی گروه A می باشند. پیامدی از این فعال سازی گسترده ی سلول T تولید بیش از حد سایتوکاین ها، به ویژه IFN-γ، است. IFN-γ به نو به خود ماکروفاژ ها را برای تولید IL-1، IL-6، و TNF-α تحریک می کند، که همگی ممکن است در ایجاد « طوفان سایتوکاین» (cytokine storm) دست داشته باشند، که علائم شدید شوک و نارسایی چند اندامی را به دنبال دارد.

**سلول های B و آنتی بادی ها**

ایمنی هومورال با واسطه آنتی بادی ها است. هر فرد منبع عظیمی از لنفوسیت های B (تقریباً $10^{11}$) دارد که طول عمر آنها چند روز تا چند هفته می باشد و در مغز استخوان، گره های لنفی، و بافت های لنفوئیدیِ مرتبط با روده (مانند لوزه ها، پلاک های پییر، و آپاندیس) یافت می شوند.

**الف) گیرنده سلول B برای آنتی ژن**

سلول های B یک ملکول ایمونوگلوبولین کلونال (عیناً مشابه) هوموژن (یکجور) را (تقریباً $10^{5}$ کپی بر سلول) در روی سطح خود نمایان می سازند.

این ایمونوگلوبولین ها به عنوان گیرنده هایی (گیرنده های سلول B یا BCR ها [B-cell receptors]) برای یک آنتی ژن خاص به خدمت گرفته می شوند، به نحوی که هر سلول B می تواند تنها به یک آنتی ژن یا یک گروه از نزدیک خویشاوند آنتی ژن ها پاسخ دهد. تمام سلول های B نابالغ ایمونوگلوبولین های IgM، و همچنین اکثر آن‌ها IgD را بر روی سطح خود حمل می‌کنند. به علاوه، سلول های B دارای گیرنده های سطحی برای بخش Fc ی ایمونوگلوبولین ها و برای چند جزء کمپلمان هستند.

یک آنتی ژن با لنفوسیت B ای بر هم کنش می نماید که بهترین «جور شدن» را به واسطه گیرنده سطحی ایمونوگلوبولین خود نشان دهد. آنتی ژن به این BCR اتصال می یابد، و سلول B جهت تقسیم و ایجاد یک کلون (انتخاب کلون [clonal selection]) تحریک می گردد. این قبیل سلول های B ی انتخابی به زودی به پلاسما سِل ها (سلول های پلاسما) تبدیل می شوند و آنتی بادی ترشح می کنند. از آنجایی که هر شخص می تواند در حدود $۱۰^{۱۱}$ ملکول آنتی بادی متفاوت را بسازد، تقریباً برای جور شدن با هر شاخص آنتی ژنی، یک جایگاه متصل شونده به آنتی ژن بر روی سلول B وجود دارد.

مرحله نخست در تشکیل آنتی بادی با اتصال آنتی ژن به ایمونوگلوبولین سطحی از راه BCR شروع می شود. آنگاه به دنبال آن، مراحل زیر رخ می دهند : (۱) BCR با آنتی ژنِ متصل به خود، توسط سلول B درون گیر می شود، و آنتی ژن تجزیه گشته، پپتید هایی را ثمر می دهد که سپس به سطح سلولِ متصل به ملکول های MHC کلاس II باز می گردند. (۲) کمپلکس MHC کلاس II- پپتید روی سلول هـای B به وسیله سلول هـای T ی کمک کننده (CD4) اختصاصی به آنتی ژن شناسایی می شود. این سلول هـای T پیش از این با سلول های دندریتیکِ عرضه کننده آنتی ژن بر هم کنش داشته و در پاسخ به همان آنتی ژن تمایز پیدا کرده اند. این بر هم کنش می تواند رخ دهد، زیرا سلول B و سلول T ای که با آنتی ژن رو به رو می شوند، به سمت مرز های بین نواحی سلول B و سلول T در بافت لنفوئیدی مهاجرت می کنند. (۳) شیمیوکاین ها، نظیر CXCL13 و گیرنده آن، CXCR5، نقش مهمی را در این روند مهاجرت ایفا می نمایند. (۴) لیگاند CD40 روی سلولهای T به CD40 روی سلول های B متصل می گردد، و سلول T سبب تولید IL-4، IL-5، و IL-6 را تولید شده، کـه تکثیر سلول B را القا می کنند. (۵) سرانجـام، سلول های B ی فعال شده به فولیکول ها مهاجرت نموده و برای ایجاد مراکز ژِرمینال – جایی که هایپر موتاسیون سوماتیک (اَبَر جهش بدنی) و سوئیچینگ (تعویض) کلاس اتفاق می افتد – تکثیر می شوند. سلول های B ی مرکز ژرمینال که این فرآیند را سپـری می کنند، اکنون به پلاسما سل های تولید کننده آنتی بادی یا به سلول های B ی حافظه ای تمایز می یابند.

باید توجه نمود که بعضی از آنتی ژن های باکتریایی می توانند مستقیماً تولید آنتی بادی را تحریک نمایند و برای فعال ساختن سلول های B به کمک سلول های T نیاز ندارند. این آنتی ژن ها معمولاً پلی ساکارید ها و LPS باکتریایی هستند. این آنتی ژن های مستقل از سلول T ی تیموس پاسخ های سلول B را با سوئیچینگ محدود کلاس القا کرده و سلول های B ی حافظه ای را القا نمی کنند. عبور از مشارکت سلول T می تواند یک مزیت برای میزبان به حساب آید، زیرا یک پاسخ ایمنیِ تسریع شده (تولید IgM) می تواند علیه ارگانیسم های انتخابی، نظیر هموفیلوس آنفولانزا و استرپتوکوکوس پنومونیه تولید شود.

### ساختار و عملکرد آنتی بادی ها

آنتی بادی‌ها ایمونوگلوبولین هایی اند که به طور اختصاصی با آنتی ژن بر هم کنش نموده و محرک تولید خویش نیز می باشند. آن‌ها حدود ۲۰٪ از پروتئین های پلاسما را به خود اختصاص می دهند. آنتی بادی هایی که در یک حیوان و در پاسخ به یک آنتی ژن پیچیده (مرکب) واحد پدید می آیند ناهمگن هستند، زیرا آن‌ها به واسطه چندین کلون متفاوت از سلول ها ایجاد می گردند. هر کلون یک آنتی بادی ای را بیان می دارد که قادر است با یک شاخص آنتی ژنی روی آنتی‌ژن مرکب بر هم کنش نماید. به این آنتی بادی‌ها پلی کلونال (چند دودمانی) گفته می شود. در مقابل، آنتی بادی های به وجود آمده از یک کلون منفرد از سلول ها – برای مثال، در یک تومور پلاسما سل (میِلوم) – همگـن بوده و به آنها مونو کلونال (تک دودمانی) می گوینـد. آنتی بادی های مونو کلونال را می توان با ادغام یک سلول میلوم با یک لنفوسیتِ تولید کننده آنتی بادی در شرایط آزمایشگاهی ایجاد کرد.

ملکول های ایمونوگلوبولین (Ig) در ویژگی های ساختاری معمول اشتراک دارند؛ به عبارت دیگر، تمام Ig ها از زنجیره های پلی پپتیدی سبک یا L (light) و سنگین یا H (heavy) ساخته شده اند. اصطلاحات سبک و سنگین به وزن ملکولی اشاره دارند. زنجیره های سبک دارای وزن ملکولیِ تقریباً ۲۵،۰۰۰ بوده، در حالی که وزن ملکولی زنجیره های سنگین حدود ۵۰،۰۰۰ است. هر ملکول Ig متشکل از دو زنجیره همانند L و دو زنجیره همانند H متصل شده با پُل های دی سولفیدی است. زنجیره های L می توانند κ (کاپا) یا λ (لامبدا) باشند و طبقه بندی آنها بر پایه اختلافات اسید آمینه ای در نواحی ثابت است. (شکل ۵-۸). هر دو نوع زنجیره سبک در تمام کلاس های ایمونوگلوبولین (IgG، IgM، IgA، IgE و IgD) وجود دارند، اما هر ملکول ایمونوگلوبولین فقط از یک نوع زنجیره L برخوردار است. بخش پایانه آمینوی هر زنجیره L قسمتی از جایگاه متصل شونده به آنتی ژن را در بر دارد. به طور مشابه، زنجیره های سنگین H در هر کدام از پنج کلاس ایمونوگلوبولین متمایز هستند و به صورت γ (گاما)، μ (مو)، α (آلفا)،

δ (دلتا) و ε (اپسیلون) نشان داده می شوند (جدول ۲-۸). بخش پایانه آمینوی هر زنجیره H در جایگاه متصل شونده به آنتی ژن مشارکت می نماید؛ پایانه دیگر (کربوکسیل) قطعه Fc را تشکیل می دهد (شکل ۵-۸ را ببینید)، که فعالیت های بیولوژیکیِ گوناگونی، نظیر فعال سازی کمپلمان و اتصال به گیرنده های سطح سلول، را عهده دار است.

از این رو، هر ملکول آنتی بادی همیشه دارای زنجیره های H همانند و زنجیره های L همانند است. ساده ترین ملکول آنتی بادی به شکل Y بوده (شکل ۵-۸ را ببینید) و چهار زنجیره پلی پپتیدی دارد : دو زنجیره H و دو زنجیره L. این چهار زنجیره به طور کووالان توسط پیوند های دی سولفیدی متصل اند.

به هنگام مطالعه ساختار ملکول Ig، به طور تجربی مشخص گردید که یک ملکول آنتی بادی، نظیر IgG، می تواند با آنزیم پروتئولیتیک (پاپائین) به دو قطعه بشکافد. زمانی که این عمل رخ دهد، پیوند های پپتیدی در ناحیه لولا (hinge region) می شکنند. فعالیت متصل شوندگی به آنتی ژن با یکی از این قطعات، بخش Fab، همراه است. قطعه دوم، بخش Fc می باشد که در انتقال از جفت، تثبیت کمپلمان، اتصال به انواع سلول ها، و سایر فعالیت های بیولوژیک درگیر است.

زنجیره های L و H به نواحی متغیر (variable regions) و نواحی ثابت (constant regions) تقسیم می شوند. این نواحی از تاخوردگیِ سه بعدی، قطعات تکراری موسوم به دومیْن تشکیل شده اند. به کمک کریستالوگرافی (بلور نگاری) پرتو X، ساختار این دومیْن ها تعیین گشته است. یک زنجیره L مشتمل بر یک دومیْن متغیر یا $V_L$ (variable domain) و یک دومیْن ثابت یا $C_L$ (constant domain) می باشد. اکثر زنجیره های H شامل یک دومیْن متغیر یا $V_H$ و سه یا تعداد بیشتری دومیْن ثابت یا $C_H$ هستند. هر دومیْن تقریباً طول ۱۱۰ اسید آمینه را دارا است. نواحی متغیر مسئول اتصال به آنتی ژن محسوب می گردند؛ نواحی ثابت نیز مسئول عملکرد های بیولوژیکی هستند، که در ادامه شرح داده می شود.

درون نواحی متغیرِ هر دو زنجیره H و L زیر نواحی هایی شامل توالی‌های اسید آمینه ایِ بیش از حد متغیر (hypervariable) به چشم می خورد، که برای تشکیل جایگاه متصل شونده به آنتی ژن همکاری می کنند. نواحی بیش از حد متغیر ناحیه ای را در ملکول آنتی بادی ایجاد می نمایند که از لحاظ ساختاری با شاخص آنتی ژنی یا اپیتوپ مکمل بوده و از این رو به عنوان نواحی تعیین کننده مکمل سازی یا CDR ها (complementarity-determining regions) شناخته می شوند. صرفاً، ۱۰-۵ اسید آمینه در هر ناحیه بیش از حد متغیر، جایگاه متصل شونده به آنتی ژن را پدید می آورند. اتصال آنتی ژن غیر کووالان است و توسط نیرو های وان دِر والس، الکترو استاتیک، به علاوه سایر نیروهای ضعیف صورت می پذیرد.

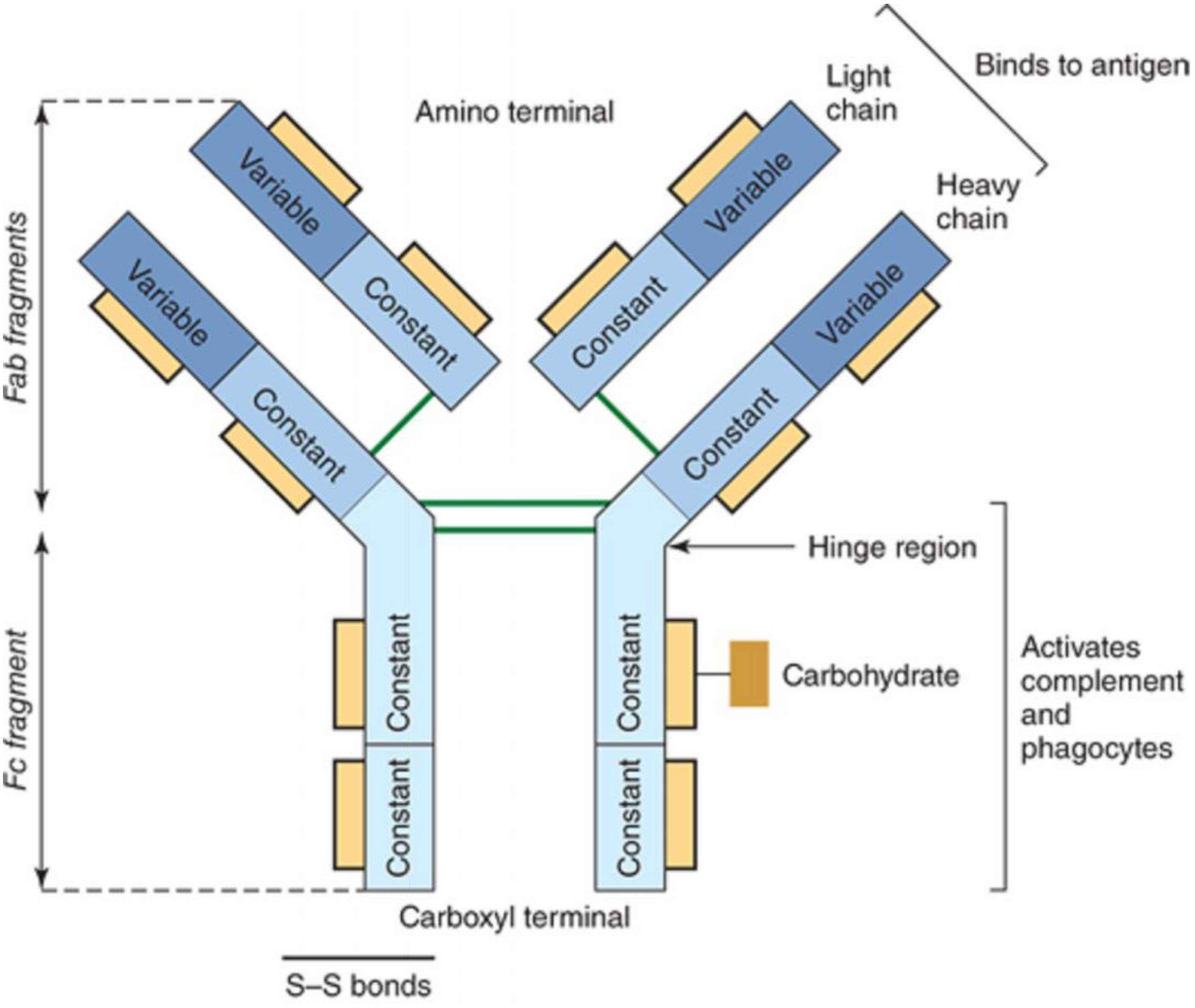
جدول ۲-۸. خصوصیات ایمونوگلوبولین های انسانی

| | IgG | IgA | IgM | IgD | IgE |
|---|---|---|---|---|---|
| **نماد زنجیره سنگین** | γ | α | μ | δ | ε |
| **ظرفیت** | ۲ | ۴[a] | ۵ | ۲ | ۲ |
| **وزن مولکولی (دالتون)** | ۱۴۳،۰۰۰ -۱۶۰،۰۰۰ | ۱۵۹،۰۰۰ -۴۴۷،۰۰۰[a] | ۹۰۰،۰۰۰ | ۱۷۷،۰۰۰-۱۸۵،۰۰۰ | ۱۸۸،۰۰۰-۲۰۰،۰۰۰ |
| **غلظت سرمی (mg/mL) (بالغ)** | ۸-۱۶ | ۱/۴-۴/۰ | ۰/۴-۲/۰ | ۰/۰۳ | مقادیر ناچیز |
| **نیمه عمر سرمی (روز)** | ۲۱[b] | ۷ | ۷ | ۲ | ۲ |
| **درصد ایمونوگلوبولین کل در سرم** | ۸۰ | ۱۵ | ۵ | ۰/۲ | ۰/۰۰۲ |
| **ظرفیت تثبیت کمپلمان** | بله (+) | خیر | بله (++) | خیر | خیر |
| **انتقال به جنین از راه جفت [c]** | + | - | - | - | - |

a. IgA در ترشحات، برای مثال، بزاق، شیر، و اشک، و در ترشحات دستگاه های تنفسی، روده ای، و تناسلی، عموماً به صورت دایمر یا تترامر یافت می شود، اما در سرم عمدتاً به صورت مونومر وجود دارد.

b. زیر کلاس های ۱، ۲، ۴. زیر کلاس ۳ نیمه عمر ۷ روز دارد.

c. عمدتاً زیر کلاس های IgG1 و IgG3، اما تمام زیر کلاس ها یافت شده اند.




*شکل ۵–۸. نمای کلی از یک ملکول IgG، که در آن موقعیت نواحی ثابت و متغیر روی زنجیره های سبک و سنگین نشان داده شده است. قطعه Fab قطعه متصل شونده به آنتی ژن (fragment antigen binding)، و قطعه Fc قطعه قابل تبلور (fragment crystallizable) می باشد.*

**کلاس های ایمونوگلوبولین**

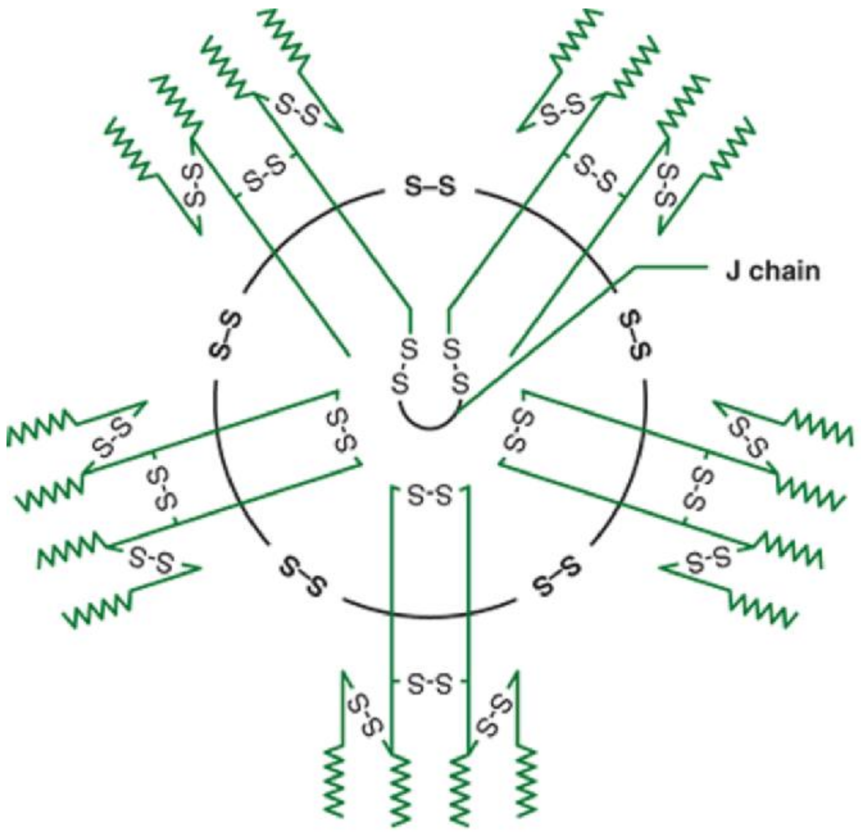
**الف) IgG**

IgG کلاس اصلی ایمونوگل.بولین حاضر در سرم است. هر ملکول IgG از دو زنجیره L و دو زنجیره H که توسط پیوند هـای دی سولفیـدی اتصال یافته اند ($H_2L_2$) تشکیل شده است (شکل ۵–۸). از آنجایی که آنها دارای دو جایگاه متصل شونده به آنتی ژن می باشند، به آنها دو ظرفیتی (دی والان) گفته می شود. آنتی بادی های IgG از چهار زیر کلاس (IgG1، IgG2، IgG3، IgG4) ایجاد شده اند. IgG1 ۶۵٪ از کل IgG ها را به خود اختـصاص داده است. IgG2 علیه آنتی ژن هـای پلی ساکاریدی به کـار می رود و ممکن است یک دفاع میزبانی مهم در برابر باکتری‌های کپسول دار لحاظ گردد. IgG3 در نتیجه ی ناحیه سخت لولای خود، فعال گر مؤثر کمپلمان است، در حالی که IgG4 به دلیل ساختار متراکم خود، کمپلمان را فعال نمی سازد.

IgG تنها کلاس از ایمونوگلوبولین است که بـه سهولت از جفت عبـور می کند، و بنابراین فراوان ترین ایمونوگلوبولین در نوزادان به حساب می آید. IgG همچنین اوپسونیزاسیون آنتی ژن را از طریق اتصال کمپلکس های آنتی ژن – آنتی بادی به گیرنده های Fc روی ماکروفاژ ها و سایر سلول ها، میانجی گری می نماید.

**ب) IgM**

IgM نخستین ایمونوگلوبولین تولید شده در پاسخ به یک آنتی ژن است. IgM به صورت پنتامر ترشح می شود و از پنج واحد $H_2L_2$ (شبیه به یک واحد IgG) و یک ملکول زنجیره اتصالی یا J (joining) تشکیل شده است (شکل ۶–۸). این پنتامر (با وزن ملکولی ۹۰۰،۰۰۰) دارای مجموعه ای از ۱۰ جایگاه یکسانِ متصل شونده به آنتی ژن بوده، و از این رو ظرفیت آن ۱۰ است. IgM کارا ترین ایمونوگلوبولین در آگلوتیناسیون، تثبیت کمپلمان، و سایر واکنش های آنتی‌ژن – آنتی بادی به شمار می رود و همچنین در دفاع علیه باکتری ها و ویروس ها حائز اهمیت است. از آنجایی که در برهم کنش آن با آنتی ژن تمامی ۱۰ جایگاه اتصالی می تواند درگیر شود، این آنتی بادی بالاترین تمایل را در بین همه ی ایمونوگلوبولین ها دارا است. ارزیابی حضور IgM سرم ممکن است در تشخیص برخی از بیماری های عفونی سودمند باشد. برای مثال، IgM از جفت نمی گذرد و حضور این آنتی بادی در جنین یا در نوزاد مدرکی از عفونت درون رحمی را به دست می دهد.




*شکل ۶–۸. طرح کلی از ساختار پنتامر IgM انسانی. مونومر های IgM به یکدیگر و به زنجیره J توسط پیوند های دی سولفیدی مرتبط می گردند.*

**پ) IgA**

IgA ایمونوگلوبولین اصلیِ مسؤل برای ایمنی مخاطی است. سطوح IgA در سرم پایین بوده، تنها ۱۵–۱۰ درصد از کل ایمونوگلوبولین سرم را شامل می شود. در مقابل، IgA کلاس غالب از ایمونوگلوبولین حاضر در ترشحات خارج عروقی است. بنابراین، پلاسما سل های واقع در غدد و غشا های مخاطی عمدتاً IgA تولید می کنند. از این رو، IgA در ترشحاتی نظیر شیر، بزاق و اشک، و ترشحات دستگاه هـای تنفسی، روده ای، و تناسلی یافت می شود. این مکان ها IgA را در تماس با محیط خارجی قرار می دهنـد و از این رو IgA می تواند خط مقدم دفاع علیه باکتری ها و ویروس ها باشد.

ویژگی های ملکول IgA بر اساس این که IgA در کجا واقع شده باشد، متفاوت است. در سرم، IgA به صورت یک مونومـر شبیه به IgG ترشح می گردد. در ترشحات مخاط، IgA یک دایمر است و با عنوان IgA ترشحی (secretory IgA) اشاره می شود. این IgA ترشحی مشتمل بر دو مونومر است که در بر دارنده دو پلی پپتید دیگر می باشند : زنجیره J که ملکول را ثابت می سازد و یک جزء ترشحی که در IgA ترشحی به هنگام انتقال آن از میان یک سلول اپیتلیال، الحاق شده است. دست کم دو زیر کلاس از IgA وجود دارد : IgA1 و IgA2. برخی باکتری ها (نظیر گونه های نیسریا) قادرند IgA1 را با تولید پروتئاز تخریب کنند و بنابراین می توانند بر مقاومت ناشی از آنتی بادی روی سطوح مخاطی، فائق آیند.

### ت) IgE

ایمونوگلوبولین IgE در سرم در کمیت های بسیار پایینی حضور دارد. ناحیه Fc ی IgE به یک گیرنده روی سطح مَست سِل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیلها اتصال پیدا می کند. این IgE ی متصل شده به عنوان گیرنده ای برای آنتی ژن عمل کرده، باعث تحریک خودش می شود، و کمپلکس آنتی ژن – آنتی بادیِ حاصل ماشه پاسخ های آلرژی نوع فوری (آنافیلاکتیک) را از طریق رها سازی میانجی گر های التهابی، مانند هیستامین، می کشد.

### ث) IgD

IgD سرم تنها در مقادیر بسیار ناچیز حضور دارد. هرچند، IgD ایمونوگلولولین اصلیِ متصل شونده به سطح دبر روی لنفوسیت های بالغ B است که هنوز با آنتی ژن مواجه نشده اند. این سلول های B حاوی IgD و IgM در نسبت ۳ به ۱ هستند. در زمان حاضر، عملکرد IgD روشن نیست.

## ژن های ایمونوگلوبولین و پیدایش تنوع

توانایی هر فـرد جهت تولید تعداد بسیار زیاد ملکول هـای ایمونوگلوبولیـن (۱۰[۱۱]×۳~) با نسبتاً تعداد کمی از ژن ها از طریق مکانیسم های ژنتیکیِ ویژه تکامل پیدا کرده است. این توانایی به دلیل آن است که ژن های ایمونوگلوبولین متحمل نوترکیبی سوماتیک می شوند، که تنوع عظیمی از اختصاصیت های آنتی بادی را پدید می آورد.

هر زنجیره ایمونوگلوبولین دارای یک ناحیه متغیر (V) و یک ناحیه ثابت (C) است. برای هر نوعی از زنجیره ایمونوگلوبولین – یعنی زنجیره سبک کاپا (κ) زنجیره سبک لامبدا (λ) و پنج زنجیره سنگین (γH، μH، αH، δH، εH) – استخر مجزایـی از قطعات ژنـی وجود دارد کـه روی کروموزوم های مختلف واقع شده‌اند. در انسان ها، خانواده های چند ژنی بدین ترتیب بر روی کروموزوم ها یافت می‌گردند : λ، کروموزوم ۲۲؛ κ، کروموزوم ۲؛ و خانواده زنجیره سنگین، کروموزوم ۱۴. هر یک از این سه لوکوس ژنی واجد مجموعه ای از قطعات ژنیِ متفاوت V است که کاملاً از قطعات ژنیِ C مجزا گردیده است. در جریان تمایز سلول B، DNA باز آرایی می شود تا قطعات ژنیِ انتخابی در ژنوم، در مجاورت یکدیگر قرار گیرند.

به طور خلاصه، فرآیند بازآرایی ژن پیچیده بوده و تعدادی مرحله را در بر دارد. ناحیه متغیر هر زنجیره L توسط دو قطعه ژنی به رمز در می آید : V و J. ناحیه متغیر هر زنجیره H نیز به وسیله سه قطعه ژنی کد می شود : V، D، و J. این قطعات به واسطه باز آرایی DNA، به صورت یک ژن عملکردی متغیر – V به هم می پیوندند. سپس، هر ژن متغیر - V ی سر هم شده به همراه ژن ثابت - C ی مناسب رونویسی می گردد تا یک RNA ی پیک (mRNA) را کـه کد کننده زنجیره پپتیدی کامل است، ایجاد نماید.

زنجیره های L و H به طور مجزا روی پلی زوم ها سنتز گشته و سرانجام در سیتوپلاسم سر هم می شوند تا واحد های $H_2L_2$ را از طریق پیوند های دی سولفیدی بسازند. سپس، بخش کربوهیدراتی در جریان گذر از اجزای غشایی سلول (مانند دستگاه گلژی) اضافه شده، و ملکول ایمونوگلوبولین از سلول آزاد می شود.

این مکانیسم باز آرایی ژن اجازه سر هم شدن انواع گسترده ای از ملکول های ایمونوگلوبولین را می دهد. تنوع آنتی بادی به این موارد بستگی دارد : (۱) قطعات متعدد ژنی V، D و J؛ (۲) ارتباط ترکیبی، یعنی ارتباط هر قطعه ژنی V با هر قطعه D یا J؛ (۳) ترکیب تصادفی زنجیره های مختلف L و H؛ (۴) جهش سومـاتیک بیش از حـد؛ و (۵) تنوع تقاطعیِ ایجـاد شده به واسطه پیوست نادقیق در طی باز آرایی.

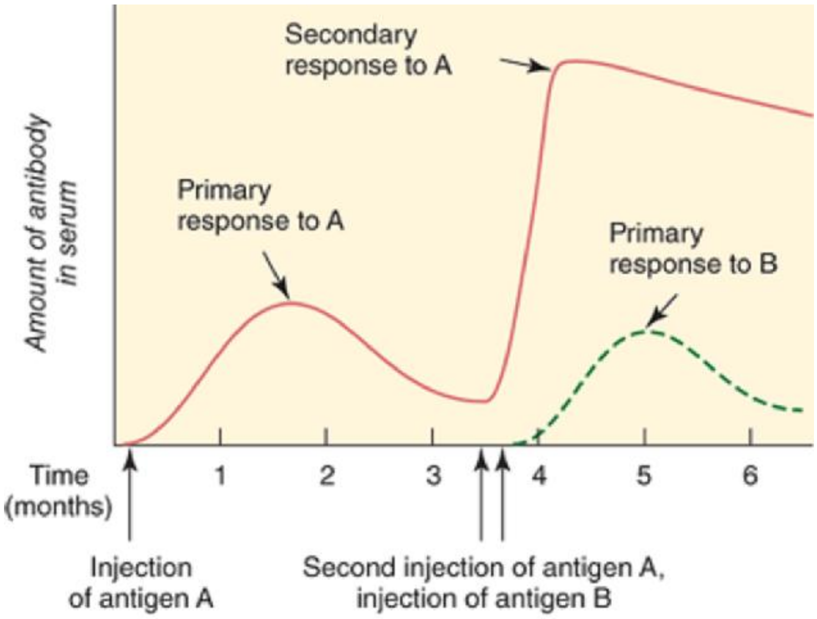
## سوئیچینگ (تعویض) کلاس ایمونوگلوبولین

در ابتدا، تمام سلول های B ی متصل شونده به یک آنتی ژن، IgM اختصاصی برای آن آنتی ژن را حمل کرده و در پاسخ به این آنتی ژن، IgM را تولید می کنند. سپس، باز آرایی ژن، آنتی بادی هایی با اختصاصیت آنتی ژنیکِ مشابه، اما با کلاس های ایمونوگلوبولین متفاوت را پدید می آورد. در تعویض کلاس (class switching)، یک ژن $V_H$ سر هم شده می تواند به طور متوالی با ژن های مختلف $C_H$ ارتباط برقرار کند، به نحوی که ایمونوگلوبولین تولید شده بعدی (IgG، IgA، یا IgE) همان اختصاصیت را همچون IgM اولیه، اما با خصوصیات بیولوژیک متفاوت داشته باشد. تعویض کلاس به سایتوکلاین های آزاد شده از سلول های T است. اخیراً، IL-4، IL-5، IFN-γ، و فاکتـور رشد ترانسفورم کننده ی بتـا یا TGF-β (transforming growth factor-beta) ایفای نقش در تنظیم تعویض کلاس Ig را نشان داده اند.

## پاسخ های آنتی بادی

### الف) پاسخ اولیه

هنگامی که یک شخص برای بار نخست با یک آنتی ژن برخورد نماید، آنتی بادی علیه آن آنتی ژن در طی روزها یا هفته ها – بر اساس ماهیت و دوز آنتی ژن و راه ورود (دهانی یا تزریقی) – در سرم قابل شناسایی است. غلظت آنتی بادی سرمی برای چند هفته افزایش یافته و سپس کاسته می شود؛ غلظت آن ممکن است تا سطوح بسیار پایینی تقلیل یابد (شکل ۷-۸). اولین آنتی بادی های تشکیل شده IgM هستند، که متعاقب آن‌ها، IgG، IgA، یا هر دو ایجاد می گردد. سطوح IgM نسبت به سطوح IgG زود تر پایین می آید.




*شکل ۷–۸. میزان تولید آنتی بادی در پی تجویز اولیه آنتی ژن و تزریق «یاد آور» (booster) دوم.*

**ب) پاسخ ثانویه**

در رخداد مواجهه دوم با همان آنتی، ماه ها یا سال ها پس از پاسخ اولیه، پاسخ آنتی بادی سریع تـر بوده و نسبت به پاسخ اولیه به سطوح بالاتـری می رسد (شکل ۷–۸). این تغییر در پاسخ، به باقی مانـدن سلول هـای حافظه ایِ حساس به آنتی ژن نسبت داده می شود که در جریان پاسخ ایمنی اولیه به وجود آمده اند. در پاسخ ثانویه، مقدار IgM تولیدی از نظر کیفی به مقداری که پس از تماس نخست با آنتی ژن تولید می شود، شباهت دارد؛ هرچند، IgG ی بسیـار بیشتری تولیـد گردیـده، و سطح IgG به مدت طولانی تری نسبت به پاسخ اولیه پایدار می ماند. وانگهی، این آنتی بادی با قاطعیت بیشتری به اتصال با آنتی ژن گرایش نشان می دهد (یعنی از تمایل بالا تری برخوردار است) و بنابراین جدا شدن آن نیز سخت تر می باشد.

**عملکرد های حفاظتی آنتی بادی ها**

نقش حفاظتیِ آنتی بادی ها بر پایه این واقعیت است که آنتی بادی های اختصاصیِ تولید شده پاتوژن های اختصاصی را می شناسند و به آنها اتصال می یابند. این برهم کنش ماشه یک سری از پاسخ هـای دفاع میـزبانی را می کشد. آنتی بادی ها می توانند با پنج مکانیسم اصلی، مقاومت در برابر عفونت را ایجاد کنند.

**۱. افزایش فاگوسیتوز** – آنتی بادی ها به واسطه اوپسونیزاسیون (پوشاندن) ارگانیسم ها، که باعث سهولت بیشتر در بلعیده شدن آن‌ها توسط فاگوسیت ها می شود، مقاومت ایجاد می کنند. به علاوه، ایمنی با واسطه آنتی بادی در برابر باکتری ها هنگامی از بیشترین کارآیی برخوردار است که مستقیماً علیه عفونت های میکروبی ای به کار رود که در آنها شدت بیماری زایی بـا کپسول های پلی ساکاریدی مرتبط باشد (مانند بیماری هـای ناشی از پنوموکوکوس، گونه های هموفیلوس، و گونه های نیسریا). در عفونت ها، آنتی بادی ها با آنتی ژن های کپسولی ترکیب می شوند و ارگانیسم ها را به بلعیده شدن توسط سلول های فاگوسیتیک حساس می سازند. این احاطه شدن به تخریب پاتوژن می انجامد.

**۲. خنثی سازی ویروس** – آنتی بادی هایی که علیه پروتئین های اختصاصی ویروس فرستاده می شوند، می توانند به ویروس متصل گردند و توانایی ذره ویروسی را در اتصال به گیرنده سلولیِ خود بلوکه نمایند.

**۳. خنثی سازی توکسین ها** – آنتی بادی ها می‌توانند توکسین ها (سموم) میکروارگانیسم ها (مانند دیفتری، کزاز و بوتولیسم) را خنثی سازند و از اثرات زیان بخش آن‌ها جلوگیری به عمل آورند.

**۴. لیز با میانجی گری کمپلمان** – اتصال آنتی بادی ها به پروتئین های ویروسی روی سلول های آلوده به ویروس یا به یک سلول میکروبی می تواند سیستم کمپلمان را فعال ساخته، به لیز منجر گردد.

**۵. سایتوتوکسیسیته ی سلولیِ وابسته به آنتی بادی یا ADCC (Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity)** – اتصال

آنتی بادی های اختصاصی به ویروس به پروتئین های ویروسی روی سلول آلوده به ویروس می تواند به تخریب لیتیک سلول آلوده منتهی شود. این لیز با میانجی گری یک سلول کشنده (NK، ماکروفاژ، نوتروفیل)، که به بخش Fc ی آنتی بـادیِ اتصالی متصل می شود، صورت می پذیـرد. ADCC به واسطه ائوزینوفیل هـا یک مکانیسم دفـاعی مهم علیه کرم هـا محسوب می شود. IgE کرم ها را می پوشاند و ائوزینوفیل به بخش Fc ی IgE متصل گشته، ماشه دِگِرانولاسیون IgE کشیده می شود.

**اشکال ایمنی**

از آنجایی که آنتی بادی ها حفاظت بخش اند، راهکار هایی برای القای تولید آنها (ایمنی فعال) یا برای ورود آنتی بادی های از قبل ایجاد شده به میزبان (ایمنی غیر فعال) توسعه پیدا کرده اند.

**الف) ایمنی فعال**

ایمنی فعال (active immunity) هنگامی اعطا می گردد که یک فرد در تماس با یک آنتی ژن خارجی (عامل عفونت زا) قرار گیـرد. این ایمنی می تواند در زمینه ی عفونت بالینی یا تحت بالینی، ایمنی زایی با ارگانیسم زنده یا کشته شده، مواجهه با محصولات میکروبی (مانند توکسین ها و توکسوئید ها)، یا پیوند بافت بیگانه رخ دهد. در تمام این موارد، فرد فعالانه آنتی بادی می سازد. آنتی بادیِ تولید شده در جریان ایمنی فعال، پُر دوام (طولانی مدت) است. هرچند، تا زمانی که تولید آنتی بادی به سطحی کارآمد برسد، حفاظت تأخیر دارد.

**ب) ایمنی غیر فعال**

ایمنی غیر فعال (passive immunity) با ورود آنتی بادی های از قبل ایجاد شده، پدید می آید. مزیت اصلی ایمونیزاسیون غیر فعال آن است که دریافت کننده بی درنگ به مقادیر زیادی آنتی بادی دسترسی پیدا می کند. این روش ایمنی طولانی مدت اعطا نمی نماید، اما هنگامی که بیمار زمانی برای تولید آنتی بادی ندارد، سودمند است. ایمنی غیر فعال می تواند علیه برخی ویروس ها (مانند ویروس هپاتیت B)، پس از جراحت ناشی از فرو رفتن یک سوزن به بدن شخصی که واکسینه نیست، یا در مواردی که ایمنی نقص داشته، آنتی بادی نمی تواند تولید شود، کمک کننده باشد.

علاوه بر اثرات حفاظتیِ میانجی گری شونده بـا آنتی بـادی، اثرات زیان بخـش را نیز می تـوان از تجـویز آنتی بادی مشاهده نمود. در ایمنی غیر فعال، چنانچه آنتی بادی از گونه دیگری باشد، شروع واکنش های ازدیاد حساسیت محتمل است. در ایمنی فعال، اتصال آنتی بادی ها به آنتی ژن، تشکیل کمپلکس های ایمنیِ در گردش را در پی دارد. رسوب این کمپلکسها ممکن است یک ویژگی مهم در توسعه نقص اندام باشد. برای مثال، کمپلکس های ایمنی ممکن است در کلیـه رسوب کنند و گلومِـرولونفریـت (التهـاب گلومـرول های کلیـوی) را موجب شوند کـه می توانـد ماحصل عفونت های استرپتوکوکی باشد.

**سلول های T**

**الف) ایمنی با واسطه سلول**

در پاسخ ایمنی انطباقی، تعامل مشتـرک ایمنی با واسطه آنتی بادی و ایمنی با واسطه سلول با هم، بهترین فرصت را بـرای مبـارزه با عفونت در اختیار می گذارد. در واقع، پاسخ های کارآمد آنتی بادی به فعال سازی سلول های T بستگی دارند. این بخـش توجه خود را به فعال سازی سلول T، تشخیص آنتی ژن توسط سلول T، و زیر مجموعه های سلول T و عملکرد هـای آن، به علاوه، توسعه، تکثیر، و تمایز سلول T معطوف می دارد.

**۱. توسعه سلول های T –** همچنان که پیش از این اشاره گردید، سلول های T از همان سلول های بنیادی خون سازی مشتق می شوند که سلول های B از آنها منشأ می گیرند. درون تیموس، سلول های اجـدادیِ سلول T تمایـز می یابند. تمایـز سلول هـای T تحـت تأثیـر هورمون هـای تیموس به سلول های متعهد شده جهت بیان گیرنده اختصاصی سلول T یا TCR (T-cell receptor) صورت می پذیرد. سلول های T متحمل نوترکیبی VDJ ی زنجیره بتا و سپس باز آرایی زنجیره های آلفای می شوند. این سلول های T اکنون متحمل دو فرآیند می شوند : یکی مثبت و دیگری منفی. در جریان انتخاب مثبت، سلول هایی که پپتید خودی به علاوه MHC خودی با تمایل پایین را می شناسند، بقا خواهند داشت. این سلول ها اکنون محـدود شده به MHC خـودی (self-MHC restricted) نامیـده می شوند. در جریان انتخاب منفی، سلول هـایی که پپتید خودی به علاوه MHC خودی با تمایل بالا را می شناسند، کشته می شوند. این سلول های بقا یافته، سلول های Tی دو مثبتِ $CD4^+$ $CD8^+$، بلوغ شدن به سلول های T ی $CD4^+$ یـا $CD8^+$ را ادامه می دهنـد. تنها اقلیتی از سلول های T ی در حال توسعه گیرنده های مناسب را بیان می نمایند.

**۲. گیرنده سلول T یا TCR (T cell receptor) برای آنتی ژن –** TCR ملکول تشخیص برای سلول های T است. TCR یک پروتئین هترو دایمرِ سرتاسری غشا می باشد که از دو زنجیره با اتصال دی سولفیدی تشکیل شده است. این پروتئین از دو زیر واحد متفاوت از TCR ساخته شده است : آلفا – بتا (α و β) و گاما – دلتا (γ و δ). اکثر سلول های T از فنوتیپ αβ TCR برخوردار اند. با این وجود، درصد اندکی از سلول های T، TCR γ δ را بیان

می نمایند. سلول های αβ TCR بر اساس نشانگر های سطحی خود، تقسیم می شوند : CD4 و CD8. درباره فعالیت سلول های γ δ TCR اندک می دانیم. سلول های γ δ TCR عمدتاً در آستر اپیتلیال دستگاه های تناسلی و GI واقع شده اند.

ساختار TCR به قطعه Fc از ملکول ایمونوگلوبولین شباهت دارد؛ به عبارت دیگر، TCR هم از ناحیه متغیر و هم از ناحیه ثابت برخوردار می باشد. به طور اختصاصی تر، هر زنجیره، دو دومیْن خارج سلولی دارد : یک ناحیه متغیر و یک ناحیه ثابت. ناحیه ثابت در نزدیک ترین قسمت به غشای سلولی است، در حالی که ناحیه متغیر به کمپلکس پپتید – MHC اتصال می یابد. هنگامی که TCR کمپلکس پپتید – MHC را در بر می گیرد، یک سری از رویداد های بیوشیمیایی به وقوع می پیوندند. این رویداد ها در ادامه، در متن بحث شده اند.

همچنان که برای ایمونوگلوبولین ها مشخص گردید، تنوع TCR شبیه به تنوع BCRاست. زنجیره α ی TCR نتیجه ی نوترکیبی VJ می باشد، در حالی که زنجیره β با نوترکیبی VDJ تولید می شود. این قطعات می توانند برای تولید کمپلکس TCR به طور تصادفی، به روش های مختلف ترکیب گردند.

کمپلکس TCR توسط زنجیره های بسیار متغیر α و β ی TCR به علاوه پروتئین های غیر متغیر (ثابت) CD3 شکل می گیرد. پروتئین های ثابت کمپلکس CD3 مسئول هدایت سیگنال دریافت شده به وسیله TCR در هنگام وقوع تشخیص آنتی ژن هستند. پروتئین های مختلف کمپلکس CD3 پروتئین هایی گذرنده از غشا می باشند که می توانند با تایروزین کیناز های سیتوزولی برهم کنش نموده، هدایت سیگنال را آغاز کنند که به رونویسی، فعال سازی سلول، و آغاز فعالیت های عملکردیِ سلول های T می انجامد.

سیگنال سلول T، علاوه بر کمپلکس TCR، با حضور کو رسپتور ها (سیگنال دوم) افزایش می یابد. ملکول های CD4 و CD8 روی غشای سلولی، به عنوان ملکول های کو رسپتور (گیرنده ی همراه) عمل می کنند. در جریان تشخیص آنتی ژن، ملکول های CD4 و CD8 با کمپلکس TCR و با ملکول های MHC روی APC برهم کنش می نمایند. CD4 به ملکول های MHC کلاس II، و CD8 به ملکول های MHC کلاس I متصل می شود.

**۳. تکثیر و تمایز سلول T –** تکثیر سلول T به یک سری از وقایع بستگی دارد. در MHC کلاس II، ارائه دو سیگنال لازم است تا فعال سازی سلول T ی CD4 خام رخ دهد. سیگنال نخست از گیرنده سلول T روی سلول T ی بر هم کنش کننده با یک کمپلکس MHC – پپتیدِ عرضه شده روی APC می آید. گلیکو پروتئین CD4 روی سلول T ی خام به عنوان یک کو- رسپتور عمل کرده، به ملکول های NHC کلاس II متصل می گردد. این رویداد اتصالی، استحکام میان سلول T و APC را تضمین می کند. سیگنال دوم (همزمان بر انگیخته می شود [costimulation]) که برای فعال سازی سلول T ضرورت دارد، از بر هم کنش ملکول های کو اِستیمیولیتوریِ خانواده B7 (B7-1/B7-2 همچنین به عنوان CD80 و CD86 شناسایی شده اند) روی APC با CD28 روی سلول T ناشی می شود. این ها ملکول های کو استیمیولیتوری اصلی هستند. به محض تکمیل این دو مرحله ی استیمیولیشِن (تحریک، بر انگیختگی) (برای مثال، اتصال گیرنده سلول T به کمپلکس MHC کلاس II- پپتید و اتصال CD28 به B7-1/B7-2)، ماشه ردیفی از مسیر های بیوشیمیایی در سلول کشیده می شود، که به سنتز DNA، و تکثیر می انجامد. در جریان این وقایع، سلول T سایتوکاین ها، عمدتاً IL-2 و IFN-γ را ترشح نموده، و بر بیان گیرنده های IL-2 می افزاید. این سلول های T قادر به تکثیر و تمایز به سلول های اثر گذار هستند.

فعال سازی سلول T ی CD8 هنگامی رخ می دهد که گیرنده سلول T با کمپلکس MHC کلاس I- پپتید روی سلول آلوده بر هم کنش نماید. گلیکو پروتئین CD8 روی سلول T به عنوان یک کو- رسپتور عمل کرده، به ملکول MHC کلاس I روی APC اتصال می یابد. از طرف دیگر، این بر هم کنش، دو سلول را در جریان فعال سازی اختصاصی به آنتی ژن، متصل به هم نگه می دارد. سلول Tی سایتوتوکسیک، به محض فعال سازی، IL-2 و IFN-γ، فاکتور های رشد و تمایز برای سلول های T، را تولید می کند. برخلاف فعال سازی CD4، فعال سازی سلول T ی CD8 در اکثر موارد مستقل از کو- استیمیولیشن است، و سلول آلوده به ویروس از طریق گرانول های سایتوتوکسیکِ آزاد شده از سلول T ی CD8 تخریب می شود.

**ب) عملکرد های اثر گذار سلول T**

**۱. سلول های اثر گذار CD4 –** سلول T ی CD4 در حال تکثیر می تواند به یکی از چهار گروه اصلی از سلول های اثر گذار تبدیل شود : سلول های Th1، سلول های Th2، سلول های Th17، یا سلول های T ی تنظیمی یا Treg [regulatory T (Treg) cells].

**Th1 —** ماشه سلول های Th1 با IL-2 و IL-12 کشیده شده و آنها ماکروفاژ ها را فعال ساخته یا موجب سوئیچ سلول های B برای تولید زیرکلاس های متفاوت از IgG می شوند. در هر مورد، چنین مسأله ای می تواند زدایش باکتریایی را به واسطه تخریب مستقیم در ماکروفاژِ فعال شده با IFN-γ یا به واسطه تخریب پس از فاگوسیتوز ذراتِ اپسونیزه شده، پیش ببرد. این سلول های Th1 همچنین IL-2 و IFN-γ را تولید می کنند.

**Th2** — در محیطی که در آن IL-4 تولید می گردد، سلول های Th2 غالب بوده و مست سل ها و ائوزینوفیل ها را فعال می سازند و باعث سنتز IgE توسط سلول های B می شوند. این عمل به پاسخ در برابر هِلمِنت ها (کرم ها) یاری می رساند. سلول های Th2، IL-4، IL-5، IL-9، و IL-13 را تولید می نمایند.

**Th17** — زمانی که TGF-β و IL-6 و IL-23 حضور دارند، سلول های T ی CD4 می توانند به سلول های Th17 تبدیل شوند. این سلول ها IL-17 و IL-22 را تولید می کنند. IL-17 یک سایتوکاین است که سلول های اِسترومال (بافت بنیادی) و اپیتلیال را برای تولید IL-8 القا می سازد. IL-8 یک شیمیوکاین قدرتمند می باشد که مسئول فراخوانی نوتروفیل هـا و ماکروفاژ ها به بافت هـای آلوده است.

**Treg** — سلول های T ی CD4 هنگامی که تنها با TGF-β مواجه شوند، قادر اند به Treg ها تبدیل گردند. سلول هـای Treg یا تنظیمیِ T (T regulatory) با سرکوب پاسخ های سلول T عمل می کنند. آنها با بیان ملکول های CD4 و CD25 روی سطح خود و فاکتور رونویسی، Foxp3، شناسایی می شوند. سلول های Treg، TGF-β و IL-10 را تولید می نمایند، که می توانند پاسخ های ایمنی را سرکوب کنند.

**۲. سلول های اثر گذار CD8** – سلول های CD8 با درگیر نمودن TCR خود و شناسایی (تشخیص) کمپلکس MHC کلاس I – پپتید روی سطح یک سلول آلوده، تمایز می یابند. سلول T ی CD8، پس از تشخیص، به کشتن سلول آلوده می پردازد. شیوه اصلی کشتار، از طریق گرانول های سایتوتوکسیکِ حاوی پِرفورین (خانواده ای از گِرانزیم ها) و یک پروتئین سوم که اخیراً شناسایی شده است (گرانولایزین) است. سلول T ی CD8 پرفورین را آزاد می سازد که به گرانزیم و گرانولایزین برای ورود به سلول آلوده کمک می کند. گرانزیم آپوپتوز (مرگ برنامه ریزی شده ی سلول) را با فعال ساختن کاسپاز های سلولی آغاز می نماید. باید توجه نمود که در مورد شناسایی سلول های تومور با سلول T ی CD8 فرآیند مشابهی رخ می دهد.

## کمپلمان

سیستم کمپلمان، آبشاری پیچیده از پروتئین های مختلف، به منظور فراهم آمدن دفاع علیه مهاجمان میکروبی طراحی شده است. سیستم کمپلمان شامل پروتئین های سرمی و متصل شده به غشا است که در هر دو سیستم دفاع میزبانی ذاتی و انطباقی عمل می کنند. این پروتئین ها بسیار تنظیم شده اند و از راه یک سری از آبشار های پروتئولیتیکی برهم کنش می نمایند [اصطلاح «کمپلمان» (complement = کامل کردن) به توانایی این پروتئین ها جهت تکمیل نمودن (افزایش دادن) اثرات سایر اجزای سیستم ایمنی (مانند آنتی بادی) اشاره دارد]. بسیاری از اجزای کمپلمان پروآنزیم (پیش آنزیم) اند، که باید برای ایجاد آنزیم فعال، شکافته شوند.

### اثرات بیولوژیک کمپلمان

پروتئین های فعال شده ی کمپلمان انواعی از عملکرد ها را آغاز می نمایند که به چهار پیامد اصلی می انجـامد : (۱) سیتولیز، (۲) شیمیوتاکسی، (۳) اپسونیزاسیون، و (۴) آنافیلاتوکسین ها.

۱. سیتولیز (لیز سلولی) لیز سلول ها، نظیر باکتری ها، سلول های آلوده به ویروس، و سلول های تومور است. این فرآیند از طریق توسعه کمپلکس حمله بـر غشا یا MAC [ membrane attack complex] (Cb5، 6، 7، 8، 9)، که در غشای یک ارگـانیسم یـا سلول الحـاق می شود، روی می دهـد. MAC سوراخ هایی را در غشای سلولی ایجاد کرده، که به از دست رفتن یکپارچگی اسمزی و لیز سلول می انجامد.
۲. شیمیوتاکسی (گرایش به مواد شیمیایی) حرکت هدایت شده ی گلبول های سفید تا غلظت گرادیان (شیب) به سمت جایگاه عفونت است. این حرکت در پاسخ به یک فاکتور شیمیوتاکتیک صورت می پذیرد. یکی از مهم ترین مواد شیمیوتاکتیک، C5a است، قطعه ای از C5 که حرکت نوتروفیل ها و مونوسیت ها را به سمت جایگاه های التهاب تحریک می نماید.
۳. اپسونیزاسیون (پوشاندن) اصطلاح مورد استفاده برای توصیف چگونگی افـزایش احاطه شدن فاگوسیتیکیِ میکروب هـا توسط آنتی بادی ها یا C3b است. ماکروفاژ ها و نوتروفیل ها دارای گیرنده هایی برای C3b بوده و، از ایـن رو، به ارگانیسم های پوشیده شده با C3b متصل شوند. این اتصال، ماشه فاگوسیتوز را می کشد.
۴. آنافیلاتوکسین هـا اتساع (فراخ شدگی) عروق و افزایش تراوایی عروقی را پیش می برنـد. دو جزء کمپلمان – C3a و C5a – آنافیلاتوکسین هـای قدرتمند هستند. هر دو به گیرنده های روی مَست سِل هـا و بازوفیل هـا متصل گشته، ماشه رهـا سازی هیستامین را می کشند. این رویداد به افزایش جریان خون به سمت جایگاه عفونت می انجامد، و اجازه ورود کمپلمان، آنتی بـادی، و سلول هـای ایمنی بیشتـر به جایگاه عفونت را می دهد.

### مسیر های کمپلمان

سه مسیر اصلی وجود دارد که کمپلمان را فعال می سازند : مسیر کلاسیک،

مسیر ثانوی (آلترِناتیو)، و مسیر لِکتین متصل شونده به مانان یا MBL (mannan-binding lectin) (شکل ۸–۸). هر کدام از این مسیر ها به تشکیل MAC می انجامند. هر سه مسیر به آزاد سازی C5 کانوِرتاز منجر گشته، که C5 را به C5a و C5b می شکافد. (convert = تبدیل کردن، برگرداندن؛ convertase = آنزیم تبدیل کننده) همچنان که پیشتر ذکر گردید، C5a یک آنافیلاتوکسین به علاوه یک فاکتور شیمیوتاکتیک است. C5b به C6 و C7 اتصال پیدا کرده، کمپلکسی را شکل می دهد که در دو لایه غشا الحاق می شود. آنگاه، C8 به کمپلکس C5b-C6-C7 متصل می شود و به دنبال آن، پلیمریزاسیون تا ۱۶ ملکول C9 جهت تولید MAC صورت می پذیرد. اکنون، MAC یک کانال یا منفذ را در غشا به وجود می آورد و با اجازه دادن به آب جهت عبور آزادانه از عرض غشا، موجب سیتولیز می شود.

**مسیر کلاسیک**

C1، که به یک جایگاه در ناحیه Fc متصل می شود، از سه پروتئین تشکیل شده است : C1q، C1r، و C1s. C1q تجمعی از پلی پپتید ها است که به بخش Fcی IgG و IgM اتصال می یابد. کمپلکس ایمنی آنتی‌ژن – آنتی بادی به C1 متصل گشته، C1s را فعال می‌کند، که C4 و C2 را می شکافد و C4b2b را ایجاد می نماید. پروتئین اخیر (C4b2b) یک C3 کانورتاز فعال است که ملکول های C3 را به دو قطعه می شکند : C3a و C3b. همچنان که پیشتر اشاره گردید، C3a یک آنافیلاتوکسین قدرتمند می باشد. C3b همراه با C4b2b یک کمپلکس را ساخته، آنزیم جدیدی به نام C5 کانورتاز را تولید می کند، که سبب شکسته شدن C5 و ایجاد C5a و C5b می شود. C5a اکنون برای اتصال به C6 و C7 و تشکیل کمپلکس C5b/C6/C7 در دسترس است. سرانجام، به منظور شکل گیری MAC، C9 به این کمپلکسِ به تازگی تشکیل شده متصل می گردد. تنها IgM و IgG کمپلمان را از راه مسیر کلاسیک فعال یا تثبیت می نمایند. از این گذشته، فقط زیر کلاس‌های ۱، ۲ و ۳ از IgG، کمپلمان را تثبیت می کنند؛ IgG4 این کار را انجام نمی دهد.

یک مثال از مسیر کلاسیک را در عمل می توان در عفونت ویروس هِرپس سیمپِلکس (HSV) مشاهده نمود. تکثیر HSV درون سلول ها با الحاق پروتئین های ویروس روی سطح سلول همراه است. یک آنتی بادیِ آنتی HSV می تواند از طریق جایگاه Fab ی خود به سلول آلوده اتصال یابد. بخش Fc ی کمپلکس آنتی ژن – آنتی بادی اکنون آشکار بوده و آماده اتصال به C1 می باشد. مسیر کلاسیک اکنون فعال شده است و سلول آلوده از طریق MAC تخریب می شود.

**مسیر ثانوی**

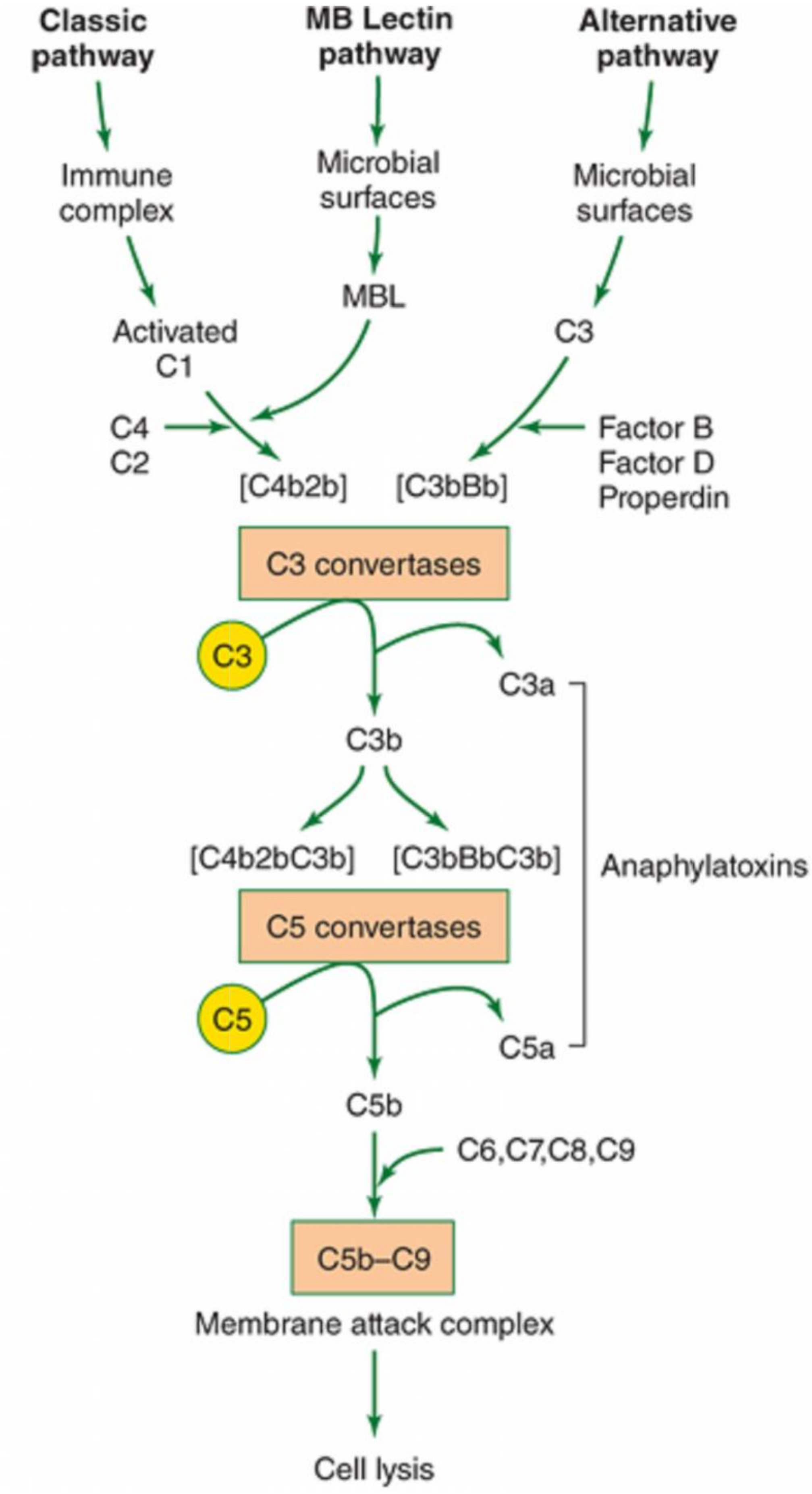
مسیر ثانوی کمپلمان می تواند توسط عوامل عفونت زایی فعال شود که ماشه تولید سلولیِ فاکتور های B، D، و پروپِردین را می کشند. این فاکتور ها C3 را شکافته و C3 کانورتاز را تولید می کنند. C3 کانورتاز (C3bBb) تولید شده در جریان مسیر ثانوی، C3b بیشتری را تولید می کند. C3b اضافی به C3 کانورتاز اتصال می یابد و C3bBbC3b شکل می گیرد. این آنزیم، C5 کانورتاز مسیر ثانوی است که C5b را تولید کرده، به تولید MAC، که پیشتر شرح داده شد، می انجامد.

**مسیر لکتین متصل شونده به مانان**

مسیر لکتین یک جزء مهم از پاسخ ایمنی ذاتی بوده و از نظر شکافت C4، به مسیر کلاسیک شباهت دارد. هرچند، اختلاف اصلی آن است که این مسیر با اتصال لکتین متصب شونده به مانوز یا MBL ( mannan-binding lectin) به پلی ساکارید ها روی سطوح باکتریایی آغاز می شود. اتصال MBL به پاتوژن به شکل گیری یک تـری کمپلکس (کمپلکس سه گانه) از MBL با دو سریـن پروتئاز (MASP-1 و MASP-2) می انجامد. این تـری کمپلکس اکنون C4 را به C4a و C4b، و C2 را به C2a و C2b می شکافد. کمپلکس جدید C4bC2a یک C3 کانورتاز است و تا آبشار مانند مسیر کلاسیک پیش می رود.

**تنظیم سیستم کمپلمان**

به منظور جلوگیری از فعال شدن ثابت کمپلمان، یک شبکه تنظیمی برای پایان دادن کمپلمان وجود دارد. چند پروتئین سرمی، سیستم کمپلمان را در مراحل مختلف تنظیم می نمایند : (۱) مهار گر C1 به C1r و C1s متصل می شود و فعالیت سرین پروتئازی آن‌ها را غیر فعال می سازد موجب جدایش آنها از C1q می شود؛ (۲) فاکتور C3b I و C4b را شکافته، بدین طریق از مقدار C5 کانورتاز موجود می کاهد؛ (۳) فاکتور H بر اثر فاکتور I روی C3b می افزاید؛ و (۴) فاکتور P (پروپردین) از C3b محافظت کرده و C3 کانورتازِ مسیر ثانوی را با ثبات می کند. تنظیم همچنین به وسیله پروتئین هایی انجام می شود که دارای توانایی سرعت بخشیدن به تخریب پروتئین های کمپلمان هستنـد، نظیـر فاکتـور تسریـع کننده تخـریب یـا DAF (decay-accelerating factor) – یک پروتئیـن متصل به غشا کـه روی اکثـر سلول هـای خونی یافت می شود – کـه می تواند جهت شتـاب بخشیدن به تجـزیه C3 کانورتاز های هر سه مسیر عمل کند.




*شکل ۸–۸. تسلسل (زنجیر واری) واکنش کمپلمان.*

**ناکارآیی (نقص) های کمپلمان و تهاجم پاتوژن**

بسیاری از ناکارآیی (نقص) های ژنتیکی پروتئین های کمپلمان توصیف شده اند، و این نقص ها عموماً افزایش حساسیت نسبت به بیماری های عفونی را در پی دارند (برای مثال، نقص C2 غالباً به عفونت های باکتریایی تب زای وخیم منجر می گردد). نقص در اجزای کمپلکس حمله به غشا به طور چشمگیری حساسیت به عفونت های نیسریایی را افزایش می دهد. نقص ها در اجزای مسیر ثانوی نیز مورد شناسایی قرار گرفته است (برای مثال، نقص پروپردین با افزایش حساسیت به بیماری مننگوکوکی همراه می باشد). همچنین، در پروتئین های تنظیم کننده کمپلمان نقص هایی یافت شده است. برای نمونه، فقدان پروتئین مهار گر C1 به ادم وراثتی عروق (hereditary angioedema) منتج می شود.

سیستم کمپلمان یک سیستم حفاظتیِ مهم در میزبان است. با این وجود، بعضی از پاتوژن ها مکانیسمی را برای گریز از آن تکامل داده اند. برای مثال، آنها می توانند در اپسونیزاسیون اختلال ایجاد کنند یا مانع الحاق MAC شوند. فعال سازی کمپلمان همچنین می تواند به واسطه حضور پروتئین های تولید شده ی میکروبی، نظیر پروتئین A، و پروتئین C، که به Fc ی IgG اتصال می یابند، باز داشته شود. سرانجام، آنها قادر به تولید آنزیم هایی اند که اجزای کمپلمان را تجزیه می نمایند. ارگانیسم هایی که از این ویژگی های مهاری برخوردار هستند، معمولاً پاتوژنیک تر اند.

سیستم کمپلمان همچنین راهکار هایی را برای حمله به ویروس های عاری از سلول و سلول های آلوده به ویروس تکامل بخشیده است. در پاسخ، ویروس ها مکانیسم هایی را برای گریز از حمله کمپلمان توسعه داده اند. بعضی از ویروس ها، نظیر اسمال پاکس ویروس، پروتئین هایی را به رمز در می آورند که می توانند عملکرد کمپلمان میزبان را مهار سازند. سایر ویروس های پوشش دار، نظیر سایتومگالوویروس، زمانی که با جوانه زدن از سلول آلوده به بلوغ می رسند، می توانند برخی از پروتئین های تنظیمی کمپلمان را برچینند. این پروتئین های تنظیمی (CD46، CD55، و CD59) روی پوشش ویروس می توانند فعالیت کمپلمان را رو به پایین تنظیم نمایند. سرانجام، چند ویروس (اپستین – بار ویروس [EBV]، ویروس سرخک) از گیرنده های کمپلمان برای ورود به سلول آلوده بهره می برند.

**سایتوکاین ها**

طی دو دهه گذشته، ما انفجاری را در بیولوژی سایتوکاین شاهد بودیم. سایتوکاین ها تنظیم گر های قدرتمندِ سلولیِ پروتئینی با وزن ملکولی پایین هستند که به طور گذرا و موضعی توسط انواع متعدد سلول ها تولید می شوند. امروزه ما می دانیم که سایتوکاین ها پروتئین هایی چند عملکردی اند که ویژگی های بیولوژیکیِ آنها پیشنهاد بر نقش کلیدی شان در خون سازی (hematopoiesis)، ایمنی، بیماری عفونی، تومور زایی (tumorigenesis)، هوموستاز (هم ایستایی، تعادل حیاتی) (homeostasis)، ترمیم بافت (tissue repair)، و نمو و رشد سلولی (cellular development and growth) می کند.

سایتوکاین ها معمولاً به واسطه اتصال با گیرنده های گلیکو پروتئینی خود روی غشای های سلول، به عنوان ملکول های سیگنال دهی (signaling molecules) عمل می نمایند. این بر هم کنش اولیه با باز پخش سیگنال به هسته سلول دنبال می شود. هدایت سیگنال، برای مثال در بسیاری از سیستم های هورمون - گیرنده، از راه فسفریلاسیون پروتئین های سیتوپلاسمی با واسطه کایناز میانجی گری می شود. در واقع، فعالیت تایروزین کایناز برای بسیاری از گیرنده های سایتوکاین ذاتی (اصلی) است. سایتوکاین ها، به دلیل نقشی که در فعالیت های متعدد ایمونولوژیکی دارند، در سرتاسر این فصل اشاره گردیده اند. در متن زیر، ما به توصیف سایتوکاین های اصلی و عملکرد های آنها پرداخته ایم.

جدول ۳-۸. سایتوکاین های انتخابی : تولید و فعالیت ها

| خانواده سایتوکاین | نوع سلول اولیه [a] | فعالیت |
|---|---|---|
| اینترفرون ها | | |
| آلفا | گلبول های سفید | آنتی ویرال، تنظیم کننده ایمنی، (فعالیت MHC کلاس I و NK سل را افزایش می دهند)، آنتی پرولیفراتیو |
| بتا | فیبروبلاست ها، سلول های اپیتلیال | آنتی ویرال، تنظیم کننده ایمنی، (فعالیت MHC کلاس I و NK سل را افزایش می دهند)، آنتی پرولیفراتیو |
| گاما | سلول های T، NK سل ها | آنتی ویرال، تنظیم کننده ایمنی، (فعالیت MHC کلاس I و II و ماکروفاژ ها را افزایش می دهند)، آنتی پرولیفراتیو |
| TNF | | |
| آلفا | ماکروفاژ ها، لنفوسیت ها | فعال سازی ماکروفاژ ها و سلول های سایتوتوکسیک، ایجاد کاکِکسیا (ضعف مزمن)، پروتئین های مرحله حاد، ایجاد سایتوکاین هایی نظیر IL-1 و IL-6 |

| | | |
|---|---|---|
| بتا | سلول های T | فعال سازی ماکروفاژ ها، ایجاد سایتوکاین ها (IL-1 و IL-6) |
| اینترلوکین ها | | |
| IL-1 | اکثر سلول ها، ماکروفاژ ها، سلول های دندریتیک | ایجاد التهاب، تب و سپتی سمی، فعال سازی TNF-α |
| IL-2 | سلول های T | القای تکثیر و بلوغ سلول های T |
| IL-6 | اکثر سلول ها | تحریک سلول B، میانجی گر واکنش های مرحله حاد |
| IL-10 | سلولهای T، مونوسیت ها / ماکروفاژ ها | مهار تولید IFN-γ و IL-12 |
| IL-11 | سلول های بنیادی مغز استخوان، سلول های مزانشیمی | اثرات سینرژیستیک (همیارانه) روی هماتوپوئسیز (خون سازی) و ترومبوپوئسیز (لخته سازی)، اثرات سیتوپروتِکتیو (حفاظت سلولی) روی سلول های اپیتلیال، ایجاد سرکوب ایمنی |
| IL-12 | سلول های دندریتیک، ماکروفاژ ها، سلول های B | القای تولید IFN-γ، TNF-α، و IL-2 توسط سلول های در حال استراحت و فعال شده ی T و NK |
| IL-15 | سلولهای T، آتروسیت ها، میکروگِلیا، فیبروبلاست ها، سلول های اپیتلیال | فعالیت های بیولوژیک شبیه به IL-2، القای تکثیر خون محیطی، سلول های مونو نوکلئر، بلوغ NK سل ها (IL-1، IFN-γ، TNF-α) |
| IL-17 [۶ عضو (IL-17 A-F)] | سلول های Th17 | تحریک سلول های اپیتلیال، اندوتلیال، و فیبروبلاست ها جهت تولید IL-6، IL-8، G-CSF، و ICAM-1 |
| IL-23 | ماکروفاژ ها، سلول های دندریتیک | شبیه به IL-2 (القای IFN-γ) به تمایز سلول های T ی CD4 به Th17 کمک می کند. |
| فاکتور های رشد | | |
| M-CSF | مونوسیت ها | تکثیر پیش ساز های ماکروفاژ |
| G-CSF | ماکروفاژ ها | تکثیر، تمایز، و فعال سازی نوتروفیل ها |
| GM-CSF | سلول های T، ماکروفاژ ها | تکثیر گرانولوسیت ها و پیش ساز های ماکروفاژ |
| فاکتور سلول بنیادی | سلول های بنیادی مغز استخوان، فیبروبلاست ها، سلول های کبد جنین | تکثیر و تمایز سلول های اولیه میلوئید و لنفوئید (همیاری با سایر سایتوکاین ها) |
| TGF-β | اکثر سلول ها | ضد التهابی، تحریک تمایز سلول های T ی CD4 به سلول های Treg؛ تحریک تمایز سلول های T ی CD4 به Th17 در حضور IL-6 |
| VEGF-A | اکثر سلول ها | تحریک واسکولوژِنِز (ورید زایی) و آنژیوژنز (شریان زایی) |
| شیمیوکاین ها | | |
| IL-8 (CXCL8) | اکثر سلول ها | فعال سازی نوتروفیل، و شیمیوتاکسی |
| Rantes (CCL5) | اکثر سلول ها | شیمیوتاکتیک برای سلول های T، مونوسیت ها، ائوزینوفیل ها و بازوفیل ها |
| CXCL9، CXCL10، CXCL11 | اکثر سلول ها | شیمیوتاکتیک برای سلول های Th1 (سلول های T ی CXCR3 مثبت) و القا شده توسط IFN ها |
| ملکول های چسبندگی | | |
| ICAM-1 | سلول های اندوتلیال | چسبندگی و مهاجرت |
| VCAM-1 | گلبول های سفید | چسبندگی و مهاجرت |
| E-selectin | سلول های اندوتلیال | چسبندگی و مهاجرت |

**طبقه بندی و عملکرد ها**

سایتوکاین ها بر پایه عملکرد های معمول خود گروه بندی می شوند. مثال ها از گروه های عملکردی عبارتند از : تنظیم کنندگی ایمنی (immunoregulatory)، پیش التهابی (proinflammatory)، ضد التهابی (anti-inflammatory)، و رشد و تمایز ( growth and differentiation). یک سایتوکاین تنظیم کننده ایمنی، که به دلیل نقش اصلی آن در عرضه آنتی ژن مهم است، IFN-γ می باشد. سایتوکاین های پیش التهابی معمولاً در بیماری های عفونی دیده می شوند، و آنها عبارتند از : IL-1، IL-6، TNF-α، و IFN ها. سایتوکاین های ضد التهابی عبارتند از : TGF-β، IL-5، IL-11، و IFN-β. آنها ممکن است برای تعدیل یا تنظیم رو به پایین یک پاسخ التهابیِ بیش از حد فعال، لازم باشند. سایتوکاین هایی که نقشی کلیدی در رشد و تمایز دارند، عبارتند از : فاکتور های تحریک کلنی یا CSF ها (colony stimulation factors) و فاکتور سلول بنیادی (stem cell factor). سایتوکاین های انتخابی، منابع آنها، و فعالیت های اصلی شان در جدول ۳–۸ ذکر گردیده اند.

**سایتوکاین ها در توسعه سلول ایمنی و دفاع میزبان علیه عفونت ها**

سلول های خام $CD4^+$ می توانند بر اساس محیط سایتوکاین اگزوژن، به رده های مختلفی تمایز یابند. سلول های Th1 در حضور IL-12؛ سلول های Th2 در حضور IL-4؛ سلول های Th17 در حضور TGF-β، IL-6، و IL-23 توسعه می یابند، و سلول های T reg در حضور TGF-β به تنهایی، شکل می گیرند. هر کدام از این چهار رده از سلول T سایتوکاین هایی را تولید می نمایند که نقشی محوری در دفاع میزبان علیه میکروارگانیسم ها بر دوش می کشند. سلول های Th1 سایتوکاین های IL-2 و IFN-γ را تولید می کنند که می توانند عفونت های ویروسی و ارگانیسم های درون سلولی نظیر مایکوباکتریوم ها و توکسوپلاسما گوندیئی را کنترل کنند. IFN-γ فعالگر کلیدی ماکروفاژ ها و سلول های T سایتوتوکسیک $CD8^+$ است. سلول های Th2 سایتوکاین های IL-4، IL-5، IL-6، IL-10، و IL-13 را تولید می نمایند که پاسخ های IgE را به راه انداخته و به کنترل عفونت های انگلی کمک می کنند. سلول های Th17 سایتوکاین IL-17 را تولید می کنند که نوتروفیل ها را جذب نموده و در سد های اپیتلیال و مخاطی، نقش دفاع میزبانی حفاظتی را بر عهده دارند. نشان داده شده است که IL-17 عفونت ها را در پوست علیه استافیلوکوکوس اورئوس، در روده بزرگ علیه سیتروباکتر رودِنتیوم، در ریه علیه کلبسیئلا پنومونیه، در دهان علیه کاندیدا آلبیکنس، و در واژن علیه کلامیدیا محدود می سازد. همچنین نشان داده شده است که IL-17 عفونت های قارچی ناشی از پنوموسیستیس کارینیئی را مهار می کند. مطالعات اخیر نشان داده اند که جهش ها در ژن IL-17 و در ژن گیرنده IL-17 اشخاص را مستعد ابتلا به موکوکاندیدیازیس مزمن ناشی از کاندیدا آلبیکنس می سازند. سرانجام، T reg ها سلول های تنظیمی T هستند که به سرکوب سلول T و حفظ تحمل نسبت به آنتی ژن های خودی کمک می کنند. پیشنهاد شده است که عملکرد T reg ها، تا اندازه ای، با تولید سایتوکاین های سرکوب کننده ایمنی، IL-10 و TGF-β، تسهیل می گردد.

**کاربرد های بالینی**

امروزه دست کم چهار کاربرد بالینی برای سایتوکاین ها وجود دارد. نخست آن که، سایتوکاین ها را می توان به عنوان بیومارکر های بیماری به خدمت گرفت و کلید هایی را برای مکانیسم های بیماری فراهم آورد. برای مثال، سایتوکاین های پیش التهابیِ TNF-α، IL-1، و IL-6 می توانند در سرم های بیماران مبتلا به شوک عفونی (شوک سِپتیک) مورد شناسایی قرار گیرند. به نظر می رسد این سایتوکاین ها نقشی حیاتی را در توسعه شوک سپتیک ایفا کنند، و ردیابی حضور آنها ممکن است در سِپتی سِمی شدید ارزش پیش بینی کنندگی داشته باشد. دوم آن که، ارزیابی تولید سایتوکاین در شرایط آزمایشگاهی ناظر سودمندی بر وضعیت ایمنی است. عملکرد سلول T می تواند به واسطه توانایی سلول های T در تولید IFN-γ نظارت شود. این عمل در حال حاضر برای تشخیص فعالیت مجدد سِل (توبرکلوز، TB) استفاده می شود، و در ادامه بحث گردیده است. سوم آن که، سایتوکاین های نوترکیب عوامل درمانیِ کلیدی به شمار می روند. یک مثال از این مورد با ملکول های IFN دیده می شود. FDA استفاده از IFN-α برای عفونتهای هپاتیت C، IFN-β برای اسکلروز چند گانه (multiple sclerosis)، و IFN-γ برای بیماری گرانولومای مزمن یا CGD ( chronic granulomas disease) را تأیید نموده است. چهارم آن که، سایتوکاینها می توانند اهدافی از درمان باشند. اخیراً آنتاگونیست های سایتوکاین و آنتی بادی های مونو کلونالِ آنتی – سایتوکاین، که هر دو پاسخ های پاتوژنیک نسبت به تولید بیش از حد سایتوکاین را رو به پایین تنظیم می کنند، به عنوان درمان هایی کارآمد استفاده شده اند. مثال ها از این دستاورد، مهارگر های TNF-α، مورد استفاده برای مدیریت روماتوئید آرتریتیس (RA، آرتریت روماتیسمی)، و مهار گر های IL-2 و IL-5، مورد استفاده در پیوند و سرطان هستند.

**ازدیاد حساسیت**

ازدیاد حساسیت (حساسیت شدید) (hypersensitivity) به مفهوم شرایطی است که در آن یک پاسخ ایمنی به واکنش های بیش از حد یا نامناسب می انجامد که برای میزبان مضر است. ازدیاد حساسیت نیازمند یک

حالت پیش حساسیتی می باشد. برای مثال، در یک فرد معین، چنین واکنش هایی معمولاً پس از تماس ثانویه با یک آنتی ژن اختصاصی (آلِرژن) رخ می دهد.

در سال ۱۹۶۳، کومبس و ژِل ازدیاد حساسیت را در چهار نوع دسته بندی کردند : انواع I، II، III با واسطه آنتی بادی هستند؛ نوع IV با واسطه سلول T است.

**نوع I : ازدیاد حساسیت فوری (immediate hypersensitivity) (آلرژی)**

ازدیاد حساسیت نوع I ظرف ثانیه هایی پس از ترکیب شدن آنتی ژن با آنتی‌بادی IgE اختصاصی در واکنش های بافت بروز می‌کند. این عمل ممکن است در قالب آنافیلاکسی منتشره (برای مثال، به دنبال تزریق وریدی پروتئین های ناهمگن) یا در قالب یک واکنش موضعی (برای مثال، یک آلرژی آتوپیک با التهاب مخاط بینی، مانند تب یونجه [زکام بهاره]) اتفاق افتد. مکانیسم کلی ازدیاد حساسیت فوری شامل چند مرحله می باشد. یک آنتی ژن تشکیل آنتی‌بادی IgE را القا می کند. این آنتی بادی توسط بخش Fc ی خود به طور محکم به گیرنده ای روی سطح مست سل ها و ائوزینوفیل ها اتصال می یابد. مدتی بعد، تماس دوم شخص با همان آنتی ژن به تثبیت آنتی ژن با IgE ی متصل شده به سلول، اتصال عرضی ملکول‌های IgE، و رها سازی میانجی گر های فعال از نظر دارو شناسی از سلول ها در طی چند ثانیه یا چند دقیقه می انجامد. نوکلئوتید های حلقوی و کلسیم در آزاد سازی میانجی گر ها ضروری هستند. همچنین ممکن است یک «مرحله تأخیری» دوم وجود داشته باشد که برای چند روز پایدار بماند و تراوش بافت ها همراه با گلبول های سفید، مخصوصاً ائوزینوفیل ها، را شامل شود.

میانجی گر های فارماکولوژیک نوع I در زیر آمده ذکر گردیده اند.

۱. **هیستامین** – هیستامین در حالت از پیش موجود در پلاکت ها و در گرانول های مست سل ها و ائوزینوفیل ها حضور دارد. رها سازی آن به اتساع عروق، افزایش تراوایی مویرگی، و انقباض عضلات صاف (برای مثال، اسپاسم نایچه) منجر می گردد. دارو های آنتی هیستامین جایگاه های گیرنده هیستامین را مسدود ساخته و در آماس آلرژیک مخاط بینی نسبتاً کارآمد هستند. هیستامین یکی از میانجی گر های اولیه در واکنش نوع I است.

۲. **پروستاگلاندین ها و لکوترین ها** – پروستاگلاندین ها و لکوترین ها از اسید آراشیدونیک از راه مسیر سیکلو اکسیژناز مشتق می شوند. پروستاگلاندین ها عمدتاً سبب اِدِم و تنگی نایچه می گردند. لکوترین B4 یک جاذب شیمیایی است که گلبول های سفید (لکوسیت ها) را فعال ساخته و آنها را به جایگاه آسیب فرا می خواند. لکوترین های C4 و D4 اتساع عروق خونی و تراوایی عروقی را موجب می شوند.

**الف) آتوپی**

اختلالات ازدیاد حساسیت آتوپیک یک زمینه (استعداد) خانوادگی قوی را نشان داده و با افزایش سطوح IgE ارتباط دارند. استعداد نسبت به آتوپی به طور آشکارا ژنتیکی است، اما علایم آن در پی مواجهه با آلرژن های اختصاصی پدید می آیند. این آنتی ژن ها معمولاً محیطی (مانند آلرژی تنفسی نسبت به گرده ها، گیاه رَگ وید، یا گرد و غبار منزل) یا غذا ها (مانند آلرژی روده ای نسبت به جانداران دریایی دارای صدف) هستند. تظاهرات بالینی معمول شامل تب یونجه، آسم، اگزِما و کهیر می باشند. بسیاری از بیماران با استفاده از آنتی ژن آلرژی زا، نسبت به آزمون های پوستی (تزریق، چسب تماسی، و خراش) واکنش های نوع فوری را نشان می دهند.

**ب) درمان و پیشگیری از واکنش های آنافیلاکتیک**

درمان از طریق راه هوایی، هوا رسانی مصنوعی چنانچه لازم باشد، و حمایت از عملکرد قلب، به بازگشت عمل میانجی گر ها کمک می کند. داروهای اپی نفرین، آنتی هیستامین ها، و کورتیکو استروئید ها اغلب داده می شوند. با این وجود، پیشگیری به شناسایی آلرژن (از راه آزمون پوستی یا سرولوژی آنتی بادی IgE) و در نتیجه، پرهیز از آن متکی است. [آنافیلاکتیک : ازدیاد حساسیت ناشی از مواجهه پیشین با عامل مسبب].

**نوع II : ازدیاد حساسیت (hypersensitivity)**

ازدیاد حساسیت نوع II مستلزم اتصال آنتی بادی های IgG به آنتی ژن های سطح سلول یا ملکول های ماتریکس خارج سلولی است. آنتی بادی هایی که علیه آنتی ژن های سطح سلول به کار می روند، می توانند با فعال کردن کمپلمان به سلول ها آسیب برسانند. نتیجه ممکن است لیز با واسطه کمپلمان باشد، همچنان که در مورد کم خونی های همولیتیک، واکنش های تزریق خون ABO، و بیماری همولیتیک Rh رخ می دهد.

دارو هایی همچون پنی سیلین می توانند به پروتئین های سطحی موجود روی گلبول های قرمز متصل شوند و شکل گیری آنتی بادی را آغاز نمایند. این قبیل آنتی بادی های خود ایمنی (اتو ایمیون) ممکن است سپس با سطح سلول ترکیب شوند و همولیز را ایجاد کنند. در سندرم گوود پاسچِر (Goodpasture)، علیه غشای زیرین کلیه و ریه، آنتی بادی به وجود می آید، که نتیجه ی آن فعال سازی کمپلمان، شیمیوتاکسی گلبول سفید، و آسیب شدید غشا است. در بعضی از موارد، آنتی بادی های ضد گیرنده های سطح سلول عملکرد سلول را بدون آسیب رساندن به آن تغییر می دهند

(برای مثال، در بیماری گراوِس [Graves]، یک آنتی بادی اتو ایمیون به گیرنده هورمون تحریک کننده تیروئید متصل می‌گردد و با تحریک تیروئید، موجب پُر کاری تیروئید می شود).

**نوع III : ازدیاد حساسیت کمپلکس ایمنی (immune complex hypersensitivity)**

هنگامی که آنتی بادی با آنتی ژن اختصاصی خود ترکیب شود، کمپلکس‌های ایمنی شکل می گیرند. به طور طبیعی، آن‌ها بی درنگ برداشته می شوند، اما گاهی پایدار مانده و در بافت ها رسوب می‌کنند و اختلالاتی را به وجود می آورند. در عفونت های مزمن میکروبی یا ویروسی، کمپلکس های ایمنی ممکن است در اندام ها (نظیر کلیه ها) رسوب کرده، به نقص در عملکرد آنها بیانجامند. در اختلالات اتو ایمیون، ژن های «خودی» ممکن است آنتی‌بادی ها را برانگیزانند که به‌ژن های اندام متصل می شوند یا در اندام ها و بافت ها، به ویژه مفاصل (آرتریت)، کلیه ها (نفریت) و عروق خونی (واسکولیت) به صورت کمپلکس هایی رسوب نمایند. سرانجام، آنتی ژن های محیطی، مانند اسپور های قارچی و برخی دارو ها می توانند به تشکیل کمپلکس ایمنی با آسیب بافت و اندام منجر گردند.

کمپلکس های ایمنی در هر جایی که رسوب کنند، سیستم کمپلمان را فعال می سازند. با فعال سازی کمپلمان، ماکروفاژ ها و نوتروفیل ها به آن جایگاه جذب می شوند، که نتیجه ی آن، التهاب و جراحت بافت است. دو شکل اصلی از ازدیاد حساسیت به واسطه کمپلکس ایمنی وجود دارد : یک شکل آن موضعی بوده، واکنش آرتوس (Arthus reaction) نامیده می شود. این واکنش هنگامی رخ می دهد که دوز اندکی از آنتی ژن در پوست تزریق شود. این تزریق، تولید آنتی بادی های IgG و فعال سازی کمپلمان را القا می سازد. به علاوه، مست سل ها و نوتروفیل ها تحریک گشته، میانجی گرهای خود را آزاد می نمایند که بر تراوایی عروقی می افزاید. این واکنش معمولاً در حدود ۱۲ ساعت اتفاق می افتد. مثال دیگر از ازدیاد حساسیت نوع III بیماری کمپلکس ایمنی منتشره، نظیر التهاب حاد گلومرول های کلیوی پس از بیماری استرپتوکوکی است.

التهاب حاد گلومرول های کلیه پس از بیماری استرپتوکوکی (Acute poststreptococcal glomerulonephritis) یک بیماری کمپلکس ایمنیِ به خوبی شناخته شده است. شروع آن چند هفته پس از عفونت استرپتوکوکیِ بتا همولیتیک گروه A، خصوصاً در پوست، می باشد و اغلب به دنبال عفونت با انواع نفریت زا (نفریتوژنیک) استرپتوکوکوس ها رخ می دهد. سطح کمپلمان به طور مشخص پایین است، که پیشنهاد بر یک واکنش آنتی ژن – آنتی بادی با مصرف کمپلمان می نماید. در امتداد غشا های زیرین گلومرولی، رسوب های سنگین ایمونوگلوبولین و جزء C3 مشاهده می شوند. این غشا ها را می توان با ایمونوفلئورسنس رنگ آمیزی و با میکروسکوپ UV نمایان ساخت. این نوع الگو، کمپلکس های آنتی ژن – آنتی بادی را آشکار می سازد. این احتمال می رود که کمپلکس های آنتی ژن – آنتی بادیِ استرپتوکوکی که توسط گلومرول ها تصفیه شده اند، کمپلمان را تثبیت سازند و نوتروفیل ها را جذب کنند. این سری از رویداد ها فرآیند التهابی آسیب زا برای کلیه را نتیجه می دهند.

**نوع IV : ازدیاد حساسیت با واسطه سلول (تأخیری) [cell-Mediated (delayed) hypersensitivity]**

ازدیاد حساسیت با واسطه سلول یک پاسخ با میانجی گری سلول T است. برهم کنش یک آنتی ژن با سلول های T ی به طور اختصاصی حساس شده، به تکثیر سلول T، رها سازی سایتوکاین های قدرتمند التهابی (IFN-γ و IL-2)، و فعال سازی ماکروفاژ ها می انجامد. این پاسخ التهابی معمولاً ۳-۲ روز پس از تماس با آنتی ژن شروع شده و اغلب چند روز باقی ماند. [DTH = delayed type hypersensitivity، ازدیاد حساسیت نوع تأخیری].

**الف) ازدیاد حساسیت تماسی (contact hypersensitivity)**

ازدیاد حساسیت تماسی بعد از حساس شدن با ترکیبات شیمیایی ساده (مانند نیکل و فرم آلدهید)، مواد گیاهی (سم پیچک و سم بلوط)، دارو هایی که به پوست مالیده می شوند (مانند سولفانامید ها و نئومایسین)، برخی لوازم آرایشی، صابون ها، و موادی دیگر رخ می دهد. در تمام موارد، ملکول های کوچک وارد پوست شده و سپس – با عمل کردن به عنوان هاپتن – به پروتئین های بدن متصل می گردند و به عنوان آنتی ژن کامل رفتار می نمایند. آنگاه، ازدیاد حساسیت با واسطه سلول، خصوصاً در پوست، اتفاق می افتد. هنگامی که پوست بار دیگر در تماس با عامل مهاجم قرار گیرد، در روی پوست فرد حساس قرمزی، خارش، تاول، اگزما، یا نکروز در ظرف ۴۸-۱۲ ساعت بروز می یابد. پرهیز از ماده خارش زا، از عود جلوگیری خواهد کرد. یک آزمون پوستی ممکن است آنتی ژن مورد پرسش را بشناسد. به نظر می رسد سلول های لانگرهانس در اپیدرم، که با سلول های Th1 CD4 برهم کنش می نمایند، در راه اندازی این پاسخ نقش ایفا می کنند.

**ب) ازدیاد حساسیت نوع توبرکولین (tuberculin-type hypersensitivity)**

ازدیاد حساسیت تأخیری نسبت به آنتی ژن های میکروارگانیسم ها در بسیاری از بیماری های عفونی پدید می آید و برای کمک به تشخیص مورد استفاده قرار می گیرد. واکنش توبرکولین مثال خوبی از یک پاسخ DTH

است. زمانی که مقدار کمی توبرکولین به درون اپیدرم (روپوست) فرد بیماری که سابقاً با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (عامل سل) مواجه شده است، تزریق گردد، واکنش فوری ناچیزی ایجاد می شود. به تدریج سفتی و قرمزی توسعه پیدا می کند و طی ۷۲-۲۴ ساعت به اوج خود می رسد. سلول های مونو نوکلئر، به ویژه سلول های CD4 Th1، در بافت زیر جلدی تجمع می یابند. آزمون پوستی مثبت حاکی از آن است که شخص با عامل بیماری آلوده شده است، اما این آزمون حضور بیماری کنونی را بازگو نمی نماید. اگرچه، تغییر اخیر پاسخ آزمون از منفی به مثبت پیشنهاد دهنده عفونت اخیر و احتمالاً فعالیت کنونی می باشد.

## ناکارآیی (نقص) های پاسخ ایمنی

### بیماری های نقص ایمنی

نقص ایمنی (immunodeficiency) می تواند به دو دسته تقسیم شود : بیماری های نقص ایمنی اولیه ( primary immunodeficiency diseases) و بیماری های نقص ایمنی ثانویه ( secondary immunodeficiency diseases). بیماری های نقص ایمنی اولیه شامل اختلالاتی از سیستم ایمنی اند که در آنها نقص سلول های سیستم ایمنی درونی (ذاتی) است. بیماری های نقص ایمنی ثانویه مشتمل بر اختلالاتی از سیستم ایمنی می باشند که در آنها نقص توسط عوامل خارجی، نظیر ویروس ها، بدخیمی، و دارو ها ایجاد می شود. این بخش به طور واضح مربوط به میکروب شناسی پزشکی است، زیرا بیماری های نقص ایمنی اولیه معمولاً نخست بر اساس نوع ارگانیسم، مدت، و فراوانی بیماری عفونی شناسایی می شوند.

### الف) نقص های ایمنی اولیه

نقص های ایمنی اولیه گروه ناهمگونی از اختلالات سیستم ایمنی هستند. اکثر نقص های ایمنی به طور ژنتیکی تعیین می شوند و به صورت یک نقص ژن واحد به ارث می رسند. تاکنون، بیش از ۱۵۰ بیماری با پایه ژنتیکی شناسایی شده اند. نقص ژنتیکی به از دست رفتن تعداد یا عملکرد سلول های B، سلول های T، یا سلول های فاگوسیتیک، اجزای کمپلمان، سایتوکاین ها، یا TLR ها می انجامد. بدیهی است که از دست رفتن این عناصر عملکردی افزایش حساسیت نسبت به عفونت ها را در پی دارد. یک مثال، بیماری گرانولوماتوس مزمن یا CGD (chronic granulomatous disease) می باشد، که یک نقص در عملکرد سلول فاگوسیتیک است. بیماران از سطوح نرمال ایمونوگلوبولین ها، سلول های T و B، و سلول های فاگوسیتیک برخوردار اند. با این وجود، سلول های فاگوسیتیک در نتیجه ی نقص ژنتیکی در کروموزوم b-558، میکروب ها را نمی کشند. این مسأله به نقص متابولیکی در توانایی سلول های فاگوسیتیک برای تولید پراکسیداز و سوپر اکسیداز منجر می شود. نقص فاگوسیتیک را می توان با استفاده از آزمون نیتروبلو تترازولیوم (NBT) تشخیص داد. این سلول ها قادر نیستند بعضی از باکتری ها و قارچ ها، نظیر استافیلوکوکوس، اشریشیاکولی، و گونه های آسپرژیلوس را به طور مؤثر بکشند. CGD معمولاً ظرف دهه نخست از زندگی به مرگ منتهی می شود، مگر آن که درمان صورت پذیرد. نشان داده شده است که IFN-γ عملکرد فاگوسیتیک این سلول ها را باز می گرداند. از این رو، در اکثر موارد، تجویز IFN-γ یا پیوند مغز استخوان درمان هایی قابل اجرا هستند. مثال دوم، نقص ایمنیِ ترکیب شده ی شدید یا SCID (severe combined immunodeficiency) می باشد. اکنون مشخص شده است که این سندرم بیان نهایی چند نقص ژنتیکیِ مختلفِ منجر به نقص ها هم در عملکرد سلول B و هم در عملکرد سلول T است. این افراد نسبت به عفونت با تقریباً هر میکروبی حساس اند، و چنانچه درمان صورت نگیرد، ظرف سال نخست از زندگی جان خود را از دست خواهند داد.

### ب) نقص های ایمنی ثانویه

نقص های ایمنی ثانویه عوامل زمینه ساز اصلی عفونت هستند. وضعیت های نقص ایمنی با عفونت ها، بدخیمی ها، و دارو ها ارتباط دارند.

### پ) عفونت ها

عفونت ها می توانند سرکوب ایمنی در میزبان را ایجاد کنند. به لحاظ تاریخی، به خوبی معلوم شده است که در بیماران مبتلا به EBV و در افراد مبتلا به مونونوکلئوز، آزمون پوستی DTH برای آنتی ژن های TB و سایر آنتی ژن ها از ارزش می افتد. آزمون پوستی منفی بیانگر پاسخ بی ارزش سلول T است. آنالیز تکثیر EBV یک مکانیسم احتمالی را برای این سرکوب ایمنی آشکار ساخت. به طور جالب توجه، ژنوم EBV یک آنالوگ (مشابه) IL-10 انسانی را به رمز در می آورد. IL-10 یک سایتوکاین سرکوب کننده ی ایمنی است که سلول های Th1 را از تکثیر و تولید سایتوکاین ها، نظیر IFN-γ، باز می دارد. این مسأله ممکن است آزمون پوستیِ DTH منفی را توجیه نماید.

واضح ترین مثال از نقص ایمنیِ القا شده توسط ویروس، عفونت HIV و بیماری حاصله، ایدز است. HIV عمدتاً سلول های T ی CD4 را آلوده می سازد. این عمل امکان پذیر است، زیرا ویروس از ملکول های CD4 به عنوان گیرنده ویروس و از گیرنده شیمیوکاین، CCR5، به عنوان کو- رسپتور (گیرنده همراه) برای ورود به سلول بهره می گیرد. تکثیر HIV در سلول های T ی CD4 به از دست رفتن تصاعدیِ سلول های T ی CD4 و پیدایش ایدز منجر می شود. مبتلایان به ایدز، به عنوان پیامدی از این عفونت،

به عفونت هـای فرصت طلب متعددی دچار می شوند. همچنان که پیشتر در این فصل اشاره گردید، سلول های T ی CD4 در تولید جمعیت های سلولی Th1، Th2، Th17 و Treg به طور حیاتی مهم هستند. این انواع سلولی برای تنوع واکنش های ایمنی لازم اند. آنها همچنین به سلول های B در جریان تولید آنتی بادی کمک می کنند و به عنوان منبع IL-2 و IFN-γ به خدمت گرفته می شوند. از این رو، تکثیر یک ویروسِ سایتوتوکسیک در این نوع سلول برای پاسخ ایمنی ویران کننده است.

**ت) بدخیمی**

لوکِمی (سرطان خون)، لنفوم (تومور بدخیمِ اثر گذار بر گره های لنفاوی و سایر بافت های لنفوئیدی)، میلِوم (تومور بدخیم سلول های مغز استخوان) چندگانه و دیگر سرطان ها می توانند به نقص ایمنی و افزایش عفونت ها بیانجامند. برای مثال، مبتلایان به لوکمی می توانند در نوتروفیل ها نقص (کمبود) داشته باشند، که از دست رفتن فاگوسیتوز و افزایش عفونت بـا باکتری ها و قارچ ها را به دنبال دارد. بعضی از تومور هـا سطوح بالایی از TGF-β را ترشح می کنند کـه می توانند انواعی از پاسخ هـا، از جمله پاسخ های Th1 را سرکوب نمایند.

**ث) دارو ها**

دارو های سایتوتوکسیکِ مورد استفاده برای درمان سرطان (مانند سیسپلاتین)، دارو های سرکوب کننده ایمنی (مانند سیکلوسپورین) که برای مدیریت بیماران دریافت کننده پیوند استفاده می شوند، و دارو های جدید تر آنتی – سایتوکاین (anti–TNF-α) مورد استفاده برای درمان بیماری های اتو ایمیون (خود ایمنی) (مانند RA) می توانند به افزایش خطر ابتلا به عفونت منتهی شوند.

## آزمایشگاه ایمونولوژی بالینی (آزمون تشخیصی)

اکتشافات مهیج در بیولوژی ملکولی، DNA و پروتئین های نوترکیب، بیولوژی سایتوکاین، و ژنتیک انسانی بر درک ما از بیماری های با واسطه ایمنی افزوده است. با این پیشرفت ها، ایمونولوژی آزمایشگاه بالینی به بلوغ رسیده است، و کاربرد هـای آن به طور گسترده افزایش پیدا کرده است. از این رو، گستره ی آزمایشگاه ایمونولوژی بالینی اکنون تا انواع وسیعی از اختلالات، نظیر پیونـد، روماتولوژی (روماتیسم شنـاسی)، انکولوژی (تومور شنـاسی)، دِرماتولوژی (پوست شنـاسی)، بیماری عفونی، آلرژی، و نقص های ایمنی کشیده شده است. هدف از آزمایشگاه ایمونولوژی بالینی فراهم آوردن آزمون آزمایشگاهی در حمایت از تشخیص و نظارت بر بیماران مبتلا به اختلالات ایمنی می باشد. انواعی از فناوری ها برای ارزیابی اجزای سلولی و آنتی بادیِ پاسخ ایمنی مورد استفاده اند. سنجش های انتخابی در زیر ارائه گردیده اند.

### سنجش های ارزیابی آنتی بادی

**الف) سنجش جاذب ایمنی مرتبط با آنزیم یا الایزا**

سیستم آزمـون سنجـش ایمنی آنزیم (آنزیم ایمـونـواَسی [EIA])، یکی از محبوب ترین آزمون های مورد استفاده در آزمایشگاه بالینی جهت بررسی انواعی از اختصاصیت های آنتی بادی می باشد. این شیوه به پیوند شدن (کانجوگاسیون) یک آنزیم به یک آنتی بادی متکی می باشد. آنزیم از راه سنجش فعالیت آنزیم با سوبسترای خود، پی برده می شود. برای سنجش آنتی بادی، آنتی ژن های مشخص در روی یک فاز جامد (برای مثال، پلیت های پلاستیکی میکرو تیتر) ثابت گردیده، با رقت هایی از آنتی بادیِ مورد آزمون انکوبه می شوند، و پس از شستشو، انکوباسیون مجدد با یک آنتی ایمونوگلوبولینِ نشان دار شده با یک آنزیم (برای مثال، پراکسیداز تُرُب کوهی) صورت می پذیرد. آنزیم کونجوگه شده برای شناسایی بخش مربوطه، در زمان افزوده شدن یک سوبسترای اختصاصی، رنگ تولید می نماید. اتصال آنتی ژن بیشتر به آنتی بادی به غلظت های بالاتری از آنزیم می انجامد که پیدایش رنگ قوی تری را ثمر می دهند. بنابراین، شدت رنگ پدید آمده تابع مستقیـمی از غلظت آنتی بادیِ متصل شده است. این آزمـون سرولوژیک برای یافتن آنتی بـادی ها بر ضد تعدادی از بیماری های عفونی، نظیر آنتی بادی های ضد پروتئین های HIV در نمونه های خون، یا آنتی بادی های ضد ارگانیسم سفلیس، ترپونما پالیدوم، به کار می رود. این سیستم سنجش همچنین به طور گسترده برای شناسایی اتو آنتی بادی های حاضر در گردش خون بیماران مبتلا به بیماری های اتو ایمیون منتشره و اختصاصی به اندام (مانند آنتی بادی ها در لوپوس اریتماتوس منتشره، اِسکلرودِرم [تصلب یـا پینه خوردگی پـوست]، یـا سندرم اِسجوگرِن [Sjogren's syndrome]) استفـاده می شـود. تغییرات سنجش جـاذب ایمنی مرتبط بـا آنزیـم (enzyme-linked immunosorbent assay) یـا الایـزا (ELISA) شـامل بعضی از فناوری هـای جدید تـر، نظیر سنجش شیمیو لومینِسِنس یا CIA (chemiluminescence assay) و سنجش های مبتنی بر ذره مرکب (multiplex particle-based assays) هستند.

**ب) ایمونوفلئورسنس**

هنگامی که یک آنتی بادی با یک رنگ فلئورسنت (مانند فلئورسِئین، رودامین) نشاندار شود، حضور آنتی بادی می تواند با استفاده از یک منبع نور فرا بنفش در یک میکروسکوپ فلئورسنس نمایان گردد. این سیستم سنجـش می تواند در دو راه به کار برده شود : سنجـش ایمونو فلئورسنس مستقیم یا

سنجش ایمونو فلئورسنس غیر مستقیم. در سنجش ایمونو فلئوسنس مستقیم (direct immunofluorescence reaction)، یک آنتی بادی اختصاصی مشخص با یک رنگ فلئورسنت نشان دار می گردد. یک نمونه با ارگانیسم های نامشخص به یک لام افزوده می شود و این لام با آنتی بادی اختصاصیِ نشان دار شده با فلئورسنت (برای مثال، آنتی بادیِ آنتی استرپتوکوکی) انکوبه می گردد. لام، شسته می شود و ارزیابی آن تحت میکروسکوپ فلئورسنس صورت می پذیرد. چنانچه آن نمونه نامشخص دارای ارگانیسم های استرپتوکوکوس باشد، این ارگانیسم ها به رنگ سبز نمایان خواهند شد. در سنجش ایمونو فلئورسنس غیر مستقیم ( indirect immunofluorescence reaction)، برای پی بردن به حضور آنتی بادی های اختصاصی به ارگانیسم (نظیر آنتی بادی های ترپونمایی)، در یک نمونه از سرم، از یک فرآیند دو مرحله ای استفاده می شود. نخست، یک آنتی ژن مشخص (ترپونما) به یک لام متصل می شود. نمونه ی سرم با این لام انکوبه می گردد؛ نمونه برداشته شده؛ لام شسته می شود؛ و یک آنتی ایمونو گلوبولین نشان دار شده با فلئورسئین اضافه می گرددد. سپس، لام شسته می شود و تحت میکروسکوپ فلئورسنس مورد ارزیابی قرار می گیرد. چنامچه سرم بیمار دارای آنتی بادی های آنتی ترپونمایی باشد، ارگانیسم تحت میکروسکوپ فلئورسنس به رنگ سبز نمایان خواهد شد. به لحاظ تاریخی، این سنجش برای شناسایی آنتی بادی های ضد برخی میکروارگانیسم ها (مانند ترپونما پالیدوم) به کار رفته است و روشی استاندارد برای شناسایی اتو آنتی بادی ها در بیماری های اتو ایمیون (مانند آنتی بادی های آنتی نوکلئر [ضد هسته ای]) محسوب می شود.

**پ) ایمونوبلات**

ایمونوبِلات یا وِسترِن بِلات، شیوه ای برای شناسایی یک آنتی ژن در یک مخلوط پیچیده (کمپلکس) از پروتئین ها است. مخلوط پیچیده پروتئین ها (برای مثال، میکروارگانیسم) هدف سدیم دودِسیل سولفات (SDS) – پلی آکریل آمید ژل الکتروفورز (PAGE) قرار می گیرد. این کار به تفکیک پروتئین ها بر حسب اندازه ملکولی می انجامد. آنگاه، ژل با یک غشا، نظیر نیترو سلولز پوشانده می شود، و پروتئین ها به واسطه الکتروفورز به غشا منتقل می گردند. غشای نیترو سلولزی (بلات) اکنون دارای پروتئین های تفکیک شده است. این غشا با نمونه سرم انکوبه می شود. چنانچه سرم واجد آنتی بادی اختصاصی باشد که با یک پروتئین روی غشا برهم کنش نماید، این آنتی بادی بر روی غشا باقی خواهد ماند. غشا اکنون با یک آنتی ایمونو گلوبولین نشان دار شده با یک آنزیم انکوبه می گردد. این غشا شسته شده و با سوبسترای آنزیم انکوبه می شود. مخلوط آنزیم و سوبسترا برای شناسایی کالریمتریک (رنگ سنجی) اجازه می یابد. کمپلکس آنتی ژن – آنتی بادی به صورت یک باند مجزا نمایان می گردد. این شیوه به عنوان یک آزمون ثانویه برای HCV و بیماری لایم به طور گسترده مورد استفاده قرار می گیرد. اخیراً، این فناوری در بیماری های اتو ایمیون انتخابی (مانند پلی میوسیت) به کار رفته است [پلی میوسیت، polymyositis: بیماری پیشرونده ماهیچه اسکلتی که با اسکلرودرم و روماتیسم مشخص می گردد]. تغییرات تکنیک ایمونوبلات شامل سنجش های دات یا اِسلات بِلات هستند، که هر دو از آنتی ژن های خالص شده استفاده می کنند [dot، blot، لکه دار یا نقطه دار کردن؛ slot، چاک، شیار کوچک]. در این تکنیک ها آنتی ژن های خالص شده به غشای نیترو سلولزی متصل می شوند.

**ت) سایر سنجش های آزمایشگاهی**

سایر فناوری هایی که اغلب در آزمایشگاه ایمونولوژی بالینی در دسترس قرار دارند، عبارتند از : الکتروفورِز پروتئین و الکتروفورز ایمونوفیکساسیون (تثبیت ایمنی)، که آزمون های ضروریِ مورد استفاده برای شناسایی تولید غیر طبیعی ایمونوگلوبولین در سرم یا ادرار بیماران مبتلا به میلوم می باشند. نِفِلومتری آزمون آزمایشگاهی دیگری است که انواع وسیعی از آنالیت ها (مواد مورد آنالیز) را در سرم یا پلاسما می سنجد [nephelometry، اندازه گیری غلظت ذرات در یک مایع]. این روش، شیوه انتخابی برای سنجش اجزای کمپلمان، ایمونوگلوبولین ها، وسایر آنالیت های سرم است. این سنجش ها همچنین می توانند جهت برآورد نابهنجاری های مرتبط با بیماری های عفونیِ انتخابی استفاده شوند (برای مثال، HCV می تواند با یک پروتئین مونو کلونال و حضور کِرایوگلوبولین مرتبط باشد).

**ارزیابی پاسخ های سلولی**

**الف) فلوسیتومتری**

فلوسیتومتری [flow cytometry، جریانِ سلولی سنجی]. شیوه ای مبتنی بر لیزر است که برای آنالیز سلول ها و اجزای سلولیِ انتخابی به کار می رود. یکی از محبوب ترین کاربرد های فلوسیتومتری ایمونو تایپینگ جمعیت های سلولی است. در این شیوه، سوسپانسیون های سلولی واحد از میان یک محفظه جریان، که در آن سلول ها از میان یک پرتو لیزر برای درک عبور داده می شوند، می گذرند. همچنان که سلول ها از میان لیزر عبور داده می شوند، آنها نور را متفرق می کنند. هم نور متفرق شده و هم اطلاعات نور فلئورسنت ثبت می شوند و به منظور شناسایی زیرجمعیت های درون نمونه، آنالیز می گردند. تفکیک سلول ها به کلاس های اصلی، نظیر لنفوسیت های تفکیک شده از گرانولوسیت ها که بزرگ تر و حاوی گرانول های بیشتری هستند (نور را بیشتر متفرق می نمایند)، نسبتاً آسان است.

راه دوم برای آنالیز این سلول ها ارزیابی ملکول های سطحی سلول است که می توانند با رنگ فلئورسنت نشان دار شوند. نام گذاری خوشه تمایز یا CD (cluster of differentiation) برای شناسایی ملکول های سطحی سلول به کار می رود. در حال حاضر، بیش از ۳۰۰ ملکول CD وجود دارد که شناسایی شده اند. آنتی بادی های مونو کلونالِ راهبردی شده، علیه ملکول های CD تولید شده اند و می توانند با نشان های فلئورسنت برچسب شوند. انکوباسیون سلول ها با انواعی از آنتی بادی های مختلف نشان دار شده با CD اجازه آنالیز فلوسیتومتریک جمعیت های متمایز از سلول ها را در مخلوط می دهد. با استفاده از این شیوه، می توان سلول های CD4 – مثبت، سلول های CD8 – مثبت، سلول های B، ماکروفاژ ها، و سلول های بیان کننده انواع سایتوکاین ها را شناسایی نمود. این فناوری به طور گسترده هم در پزشکی بالینی و هم در تحقیقات زیست پزشکی (برای مثال، شمارش سلول های T ی CD4 در بیماران HIV – مثبت، یا برای تشخیص سلول های توموری از گلبول های سفید طبیعی) مورد استفاده قرار می گیرد.

**ب) سنجش های سلولیِ عملکردی**

به منظور سنجش عملکرد سلول T در شرایط آزمایشگاهی (in vitro)، توانایی این سلول ها در تکثیر یا تولید سایتوکاین های اختصاصی، نظیر IFN-γ، تجزیه و تحلیل می شود. این سنجش همتای in vitro ی واکنش های ازدیاد حساسیت نوع IV، با آزمون پوستی TB به عنوان مدل، می باشد. در پوست، آنتی ژن تجویز شده با سلول های اختصاصی برای تکثیر بر هم کنش نموده، IFN-γ را تولید می کند، و واکنش پوستی مثبت را به دست می دهد. در این سنجش in vitro، گلبول های سفید خون محیطی یا PBL ها (peripheral blood leukocytes) با آنتی ژن اختصاصی به مدت ۷۲-۲۴ ساعت انکوبه می شوند. هنگامی که سلول های T ی به طور اختصاصی حساس شده در PBL ها با آنتی ژن اختصاصی خود (برای مثال، آنتی ژن TB) بر هم کنش نمایند، این سلول ها تکثیر پیدا کرده و IFN-γ را تولید می کنند. تکثیر می تواند با الحاق $H^3$ تیمیدین سنجیده شود، یا تولید IFN-γ می تواند به واسطه EIA یا فلوسیتومتری نظارت گردد. این سنجش را می توان برای ارزیابی وضعیت ایمنی یک فرد، خصوصاً بیمارانی که به دلیل بیماری عفونی، بدخیمی، یا دارو درمانی سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند، به کار برد.

**خلاصه فصل**

- **ایمنی ذاتی** یک پاسخ بی واسطه (فوری) و غیر اختصاصی به پاتوژن است. اجزای این پاسخ عبارتند از : سلول های فاگوسیتیک (ماکروفاژ ها و نوتروفیل ها)، سلول های NK (NK سِل ها)، TLR ها، سایتوکاین ها، و کمپلمان.
- **فاگوسیتوز** یک پاسخ ایمنی است که پاتوژن ها را شناسایی و تخریب می کند. این فرآیند مراحل زیر را در بر می گیرد : شیمیوتاکسی، مهاجرت، بلع، و کشتار میکروبی.
- **ایمنی انطباقی** یک بازوی پاسخ ایمنی است که بسیار اختصاصی بوده، حافظه ایمونولوژیک دارد، و می تواند به سرعت و به شدت به مواجهه دوم با آنتی ژن پاسخ دهد. این ایمنی پاسخ ایمنی با واسطه آنتی بادی یا پاسخ ایمنی با واسطه سلول، یا هر دو پاسخ را شامل می شود.
- **عرضه آنتی ژن** جزئی از ایمنی انطباقی است. پروتئین ها از آنتی ژن های اگزوژن (خارجی) توسط APC ها پردازش شده و سپس به عنوان کمپلکس MHC کلاس II – پپتید به سطح سلول باز گردانده می شوند. این کمپلکس توسط یک گیرنده سلول T ی CD4 تشخیص داده می شود. ملکول CD4 به عنوان یک کو - رسپتور عمل می کند. سیگنال دومِ لازم برای فعال سازی سلول T از بر هم کنش CD80 روی APC با CD28 روی سلول T ناشی می شود. سلول های T اکنون تکثیر یافته و به سلول های T ی اثر گذار تمایز پیدا می کنند. آنتی ژن های اندوژن (داخلی) توسط APC ها از راه کمپلکس MHC کلاس I – پپتید پردازش می گردند. این کمپلکس توسط یک TCR روی سلول های T ی CD8 تشخیص داده می شود.
- **تولید آنتی بادی :** سلول های B ژن های ایمونوگلوبولین را باز آرایی نموده و یک گیرنده (BCR) را برای آنتی ژن بیان می کند. هنگامی که آنتی ژن با BCR بر هم کنش می نماید، سلول B جهت تقسیم و تشکیل یک کلون تحریک می شود. سلول B برای تبدیل شدن به پلاسما سل ها تمایز پیدا می یابد و آنتی بادی یا سلول های B ی حافظه ای را ترشح می کند.
- **عملکرد های آنتی بادی :** آنتی بادی می تواند چند عملکرد حفاظتی را انجام دهد. آنتی بادی می تواند فاگوسیتوز را افزایش دهد، خنثی سازی ویروس ها و توکسین های باکتریایی را موجب شود، در لیز با واسطه کمپلمان و ADCC مشارکت نماید.
- **عملکرد های سلول های T :** (۱) سلول های T ی CD4 می توانند به Th1، Th2، Th17، یا سلول های Treg تبدیل شوند. سلول های Th1 می توانند سایتوکاین ها (IL-2، IFN-γ) را تولید کنند، ماکروفاژ ها را فعال سازند، یا ماشه سوئیچینگ سلول B را برای سنتز IgG بکشند. سلول های Th2 مَست سِلها و ائوزینوفیل ها را فعال کرده و ماشه سوئیچینگ سلول B را

برای سنتز IgE می کشند. سلول های Th17 می توانند IL-17 را تولید کنند کـه ماشه IL-8 و فراخوانی نوتروفیل هـا و ماکروفاژ ها را می کشد. سلول های Treg باعث تولید TGF-β و IL-10 می شوند که می توانند پاسخ های ایمنی را سرکوب نمایند. (۲) سلول های T ی CD8 به عنوان سلول های T ی سایتوتوکسیک عمل می کنند.

- **سیستم کمپلمان :** سه مسیر اصلی برای فعال سـازی کمپلمان وجود دارد : مسیر کلاسیک، ثانویه، و لکتین متصل شونده به مانان. هر کدام از این مسیر هـا به تشکیل MAC منجر گشته، به لیز سلول می انجامند. کمپلمان حفاظت در برابر پاتوژن ها را با چهار مکانیسم تأمین می کند : (۱) سیتولیز، (۲) شیمیوتاکسی، (۳) اپسونیزاسیون، و (۴) اتساع عروق و تراوایی عروقی.
- **سایتوکاین ها** تنظیـم گر هـای سلولی قدرتمند، و با وزن ملکولی پایین هستند که توسط طیف گسترده ای از سلول ها، شامل ماکروفاژ ها، سلول های دندریتیک، سلول های NK، سلول های T، و سلول های B، به طور گـذرا و موضعی تولیـد می شونـد. IFN ها ملکول های قدرتمند ضد ویروسی (آنتی ویرال) و تنظیم کننده ایمنی هستند.
- **واکنش های ازدیاد حساسیت :**
  - **نوع I، فوری :** آنتی بادی IgE توسط آلرژن القا می شود و از راه گیرنده Fc ی خود به مست سل ها و ائوزینوفیل ها اتصال می یابد. پس از رویارویی مجدد بـا آنتی ژن، IgE ی ثـابت (فیکس) شده دچار اتصال عرضی می شود (cross-linked)، که دِگرانولاسیون و آزاد سازی میانجی گر ها، به ویژه هیستامین را موجب می گردد.
  - **نوع II :** آنتی ژن هـای واقع روی سطح سلول با آنتی بادی ترکیب گشته، کـه به لیز بـا واسطه کمپلمان (برای مثال، واکنش های تزریق خون یا Rh) یا آسیب سلولیِ سایتوتوکسیک دیگری (برای مثـال، کم خونـی همولیتیک اتو ایمیون) منجـر می شوند.
  - **نوع III، کمپلکس ایمنی :** کمپلکس های ایمنی آنتی ژن – آنتی بادی در بافت ها رسوب نموده، کمپلمان فعال می شود، و PMN ها به جایگاه جذب شده، آسیب سلولی پدید می آید.
  - **نوع IV، تأخیری :** لنفوسیت های T، حساس شده توسط یک آنتی ژن، سایتوکاین هـا را در تماس دوم بـا همان آنتی ژن آزاد می سـازند. سایتوکاین هـا التهاب را ایجاد و ماکروفاژ ها را فعال می نمایند.

**واژه نامه**

**آلل :** واریانت (نوع دیگر) از یک لوکوس (جایگاه) ژنتیکی واحد.

**آنافیلاتوکسین ها :** قطعاتی از پروتئین های کمپلمان که در جریان فعال‌سازی رها می گردند (یعنی، C5a، C3a). این عمل به افزایش نفوذ پذیری عروقی و جذب گلبول های سفید می انجامد.

**آنتی بادی (Ab):** یک پروتئین ایجاد شده در اثر بر هم کنش با یک آنتی ژن. این پروتئین توانایی ترکیب با آنتی ژنی که تولید آن را تحریک کرده است، دارد. آنتی بادی ها توسط پلاسما سل ها تولید می شوند.

**آنتی ژن (Ag):** ملکولی که با یک آنتی بادی واکنش برهم کنش می کند.

**سلول B (همچنین لنفوسیت B) :** سلول های B لنفوسیت هایی اند که در مغز استخوان ساخته می شوند. آنها ژن های ایمونوگلوبولین خود را باز آرایی کرده و یک گیرنده منحصر به فرد را روی سطح خود بیان می کنند. آنها به صورت سلول های پلاسما سلِ تولید کننده آنتی بادی به بلوغ می رسند.

**مولکول های چسبندگی سلول یا CAM ها ( cell adhesion molecules)** : پروتئین های سطحی سلول که اتصال سلول ها به سایر سلول ها یا ملکول‌های ماتریکس خارج سلولی را میانجی گری می کنند (مانند اینتگرین ها و سِلِکتین ها).

**ایمنی با واسطه سلول (سلولی) :** ایمنی انطباقی که در آن سلول های T و ماکروفاژها نقشی غالب دارند.

**شیمیوکاین ها :** پروتئین‌هایی با وزن مولکولی پایین که حرکت گلبول های سفید را تحریک می نمایند.

**شیمیوتاکسی :** فرآیندی که به موجب آن سلول های فاگوسیتیک در پاسخ به یک شیمیوکاین به مجاورت پاتوژن های مهاجم جذب می شوند.

**کمپلمان :** مجموعه ای از پروتئین های پلاسما که میانجی گر های اولیه واکنش های آنتی ژن – آنتی بادی هستند. فعال سازی کمپلمان می تواند با مسیر های کلایسک، ثانویه، و لکتین باشد.

**سایتوکاین ها :** ملکول های قدرتمند سیگنال دهی سلولی، با وزن ملکولی پایین، که به طور گذرا و موضعی توسط انواع سلول ها تولید می شوند و در انواعی از پاسخ های ایمنی درگیر هستند.

**سیتولیز (لیز سلولی) :** لیز (متلاشی شدن) باکتری ها یا سلول هایی نظیر سلول های تومور یا گلبول های قرمز خون. این عمل می تواند در قالب لیز با واسطه کمپلمان یا سایتوتوکسیسیته ی CD8 رخ دهد.

**سلول T سایتوتوکسیک :** سلول های T ای که قادرند سایر سلول ها (مانند

سلول های آلوده به پاتوژن های درون سلولی) را بکشند. اکثر سلول های T ی سایتوتوکسیک سلول های T ی CD8 محدود به MHC کلاس I هستند که نقشی اصلی در دفاع علیه پاتوژن های درون سلولی ایفا می نمایند.

**اندوتوکسین‌ها (سموم داخلی) :** توکسین های باکتریاییِ آزاد شده از سلول‌های آسیب دیده (برای مثال، LPS).

**اپیتوپ :** جایگاهی روی یک آنتی ژن که توسط یک آنتی بادی مورد شناسایی قرار می گیرد. همچنین بـا عنوان شـاخص آنتی ژنیک ( antigenic determinant) شناخته می شود.

**هاپتن:** ملکولی که به خودی خود ایمونوژنیک نبوده، اما می تواند پس از اتصال به یک ملکول حامل مناسب، با آنتی بادی اختصاصی بر هم کنش نماید.

**سازگار بافتی (histocompatible) :** دارای آنتی ژن های مشترک کمپلکس اصلی سازگاری بافتی (MHC).

**ایمنی هومورال:** مربوط به ایمنی در مایعات بدن و مورد استفاده جهت اشاره به ایمنی با واسطه آنتی بادی.

**واکنش‌های ازدیاد حساسیت :**

- **نوع I. فوری :** آنتی‌بادی IgE توسط آلرژن القا می شود و از طریق گیرنده Fc ی خود به مست سل هـا و ائوزینوفیل هـا متصل می گردد. پس از رویارویی مجدد با آنتی‌ژن، IgE ثابت (فیکس) شده پیوند عرضی برقرار نموده، باعث دگرانولاسیون و رها سازی میانجی گر ها، به ویژه هیستامین می شود.
- **نوع II.** آنتی ژن های روی سطح سلول با آنتی بادی ترکیب گشته، این عمل به لیز با واسطه کمپلمان (برای مثال، واکنش‌های تزریق خون یا Rh) یا دیگر آسیب های سایتوتوکسیک غشا (مانند کم خونی اتو ایمیون همولیتیک) می انجامد.
- **نوع III. کمپلکس ایمنی:** کمپلکس های ایمنی آنتی ژن – آنتی بادی در بافت ها رسوب کرده، کمپلمان فعال می گردد، و سلول های پلی مورفونوکلئر به آن مکان گرایش یافته، آسیب بافتی ایجاد می شود.
- **نوع IV. تأخیری :** لنفوسیت های T – که با یک آنتی ژن حساس شده اند – سایتوکاین هـا را در تماس دوم با همان آنتی ژن رهـا می کنند. این سایتوکاین هـا به ایجاد التهـاب و فعال شدن ماکروفاژ ها منتج می گردند.

**ایمنی :**

- **ایمنی ذاتی :** دفاع میزبانی غیر اختصاصی نه اکتسابی از طریق تماس با یک آنتی ژن. این ایمنی شامل سد های پوست و غشای مخاطی در برابر عوامل عفونت زا و انواعی از فاکتور های ایمونولوژیکیِ غیر اختصاصی (مانند سلول های فاگوسیتیک، NK سل ها، کمپلمان، TLR ها، و سایتوکاین ها) می باشد.
- **ایمنی انطباقی :** حفاظت کسب شده با وارد نمودن عمدی یک آنتی‌ژن به یک میزبان حساس. ایمنی فعال اختصاصی بوده و با واسطه آنتی بـادی یـا سلول هـای لنفوئیدی یـا هر دو صورت می پذیرد.

**ایمونوگلوبولین :** یک گلیکوپروتئین – متشکل از زنجیره های H و L – که به عنوان آنتی بادی عمل می نماید. تمام آنتی بادی‌ها ایمونوگلوبین هستند، اما همه ایمونوگلوبولین ها عملکرد آنتی بادی ندارند.

**کلاس ایمونوگلوبولین :** یک زیرتقسیم از ملکول های ایمونوگلوبولین بر پایه اختلافات ساختاری (توالی اسید آمینه ای). در انسان ها پنج کلاس از ایمونوگلوبولین وجود دارد : IgG، IgM، IgA و IgD و IgE.

**زیرکلاس ایمونوگلوبولین :** یک زیر تقسیم از کلاس های ایمونوگلوبولین بر پایه اختلافات ساختاری در زنجیره های H. برای IgD انسانی چهار زیرکلاس وجود دارد : IgG1، IgG2، IgG3 و IgG4.

**التهاب :** تجمع موضعی مایعات و سلول ها پس از جراحت، عفونت، یا پاسخ ایمنی موضعی.

**اینترفرون ها :** گروهی ناهمگن از پروتئین ها با وزن ملکولی پایین متعلق به خانواده سایتوکاین. دو نوع اصلی از IFN وجود دارد. IFN های نوع I (α و β) توسط سلول های آلوده به ویروس ایجاد می شوند. IFN نوع II، IFN-γ است. این IFN توسط سلول های T ی فعال شده و NK سل ها ایجاد می گردد. IFN ها فعالیت های آنتی ویرال، تنظیم کنندگی ایمنی، و آنتی پرولیفراتیو دارند.

**لکوسیت:** اصطلاحی کلی برای یک گلبول سفید.

**لنفوسیت :** یک سلول مونو نوکلئر (تک هسته‌ای) با قطر ۱۲- ۷ میکرو متر، دارای یک هسته با کروماتین متراکم و حاشیه اندکی از سیتوپلاسم. لنفوسیتها شامل سلول های T و سلول های B بوده، نقش هایی اساسی را در ایمنی عهده دار هستند.

**ماکروفـاژ:** یک سلول تک هسته ای فاگوسیتیک (بیگانه خوار) کـه از مونوسیت های مغز استخوان نشأت گرفته و در بساری از بافت های بدن و جایگاه التهاب یافت می شود. ماکروفاژ ها دارای نقش کمکی (ثانوی) در ایمنی، به ویژه به عنوان سلول های عرضه‌کننده آنتی ژن (APC) می باشند.

**کمپکس اصلی سازگاری بافتی یا MHC ( major histocompatibility complex) :** دسته ای از ژن های واقع در مجاورت هم، برای مثال، روی کروموزوم شماره ۶ انسان، که آنتی ژن های سازگاری بافتی (ملکول های MHC) را به رمز در می آورند.

**کمپلکس حمله به غشا یا MAC (membrane attack complex)**

: محصول نهایی فعال شدن آبشار کمپلمان، که شامل C۵، C۶، C۷، C۸، و C۹ است. کمپلکس حمله به غشا با ایجاد سوراخ هایی در غشای باکتری های گرم منفی، آنها را می کشد، و در گلبول های قرمز یا سایر سلول ها به لیز منجر می گردد.

**آنتی بادی های مونو کلونال (تک دودمانی) :** هر لنفوسیت B آنتی بادی هایی با اختصاصیت واحد تولید می کند. هرچند، سلول های B ی طبیعی به طور نامحدود رشد نمی کنند، اما چنانچه این سلول ها با یک سلول میلوم (تومور بدخیم سلول های مغز استخوان) به واسطه هیبریدیزاسیون سلول سوماتیک، ترکیب شوند، و سلول های ادغام شده ای که آنتی‌بادی با اختصاصیت مورد نظر را ترشح می‌کنند، انتخاب گردند، یک رده سلولی نامیرایِ تولید کننده آنتی‌بادی – موسوم به هیبریدوم – به دست می آید، و این سلول های هیبرید آنتی بادی های مونو کلونال را تولید می نمایند.

**مونوسیت :** یک سلول خونی فاگوسیتیک در گردش خون که به شکل ماکروفاژ های بافتی در می آید.

**سلول های کشنده طبیعی یا NK سل ها (Natural killer cells) :** سلول های لنفیِ دانه دار و بزرگ که فاقد گیرنده های اختصاصی به آنتی ژن شناخته شده می باشند. آن‌ها قادر به شناسایی و کشتن برخی سلول های آلوده به ویروس، و همچنین فعال ساختن پاسخ ایمنی ذاتی هستند. آنها IFN-γ را تولید می کنند.

**اپسونین :** ماده ای که توانایی تقویت (تسهیل) فاگوسیتوز را دارا است. آنتی بادی ها و کمپلمان دو اپسونین اصلی به شمار می روند.

**اپسونیزاسیون :** پوشیده شدن یک آنتی ژن یا ذره (مانند یک عامل عفونت زا) با موادی از قبیل آنتی بادی ها، اجزای کمپلمان، فیبرونکتین، و بنابراین تسهیل در جذب ذره خارجی به درون سلول فاگوسیتیک.

**پلاسما سل (سلول پلاسما) :** یک سلول B ی کاملاً تمایز یافته که آنتی بادی ترشح می‌کند.

**سلول پلی مورفونوکلئر :** که همچنین با عنوان نوتروفیل شناخته می‌شود. یک PMN با یک هسته چند قسمتی مشخص می گردد. PMN ها به واسطه شیمیوتاکسی از راه جریان خون به جایگاه التهاب مهاجرت کرده، و برای باکتری ها و سایر ذرات فاگوسیتیک اند.

**سلول T (همچنین لنفوسیت T) :** یک سلول مشتق شده از تیموس که در انواعی از واکنش های ایمنی با واسطه سلول شرکت می کند.

**گیرنده های شبه Toll یا TLR ها (Toll-like receptors) :** خانواده ای از گیرنده های به لحاظ تکاملی حفظ شده ی تشخیص الگو که الگو های ملکولی مرتبط با پاتوژن را روی میکروب ها می شناسند و به عنوان خط نخست دفاع در پاسخ ایمنی ذاتی به خدمت گرفته می شوند.

**تیموسیت ها :** سلول های T ی در حال توسعه که در تیموس یافت می شوند.

**واکسیناسیون :** القا ایمنی با تزریق شکل کشته شده یا تضعیف شده یک پاتوژن.

**پرسش های مروری**

۱. یک مشخصه پاسخ ایمنی انطباقی و نه پاسخ ایمنی ذاتی کدام است؟

الف) سد های فیزیکی

ب) سد های شیمیایی

پ) بیان کلونال سلول های اثر گذار

ت) میانجی گر های التهابی

ث) فاگوسیتوز

۲. کدام مکانیسم ژنتیکی در جریان یک پاسخ ایمنی، بر تعداد ملکول های متفاوت آنتی بادی بدون افزایش در تنوع منبع اختصاصیت های گیرنده آنتی ژن، می افزاید؟

الف) نوترکیبی قطعه ژنیِ V

ب) تعویض کلاس

پ) اَبَر جهش سوماتیک

ت) تنوع تقاطعی در نتیجه ی اتصالات نادقیق V، D و J

ث) رونویسی ژن، یعنی قطعات ژنیِ V، D و J متعدد

۳. عملکرد اصلی ملکول های MHC کلاس I و II کدام است؟

الف) آن‌ها میانجی گر های پاسخ های سلول B مستقل از T هستند.

ب) آن‌ها به آنتی ژن هـای پپتیدی جهت عرضه شدن به گیرنده هـای اختصاصی آنتی ژن روی سلول های B متصل می شوند.

پ) آن‌ها به اندوسیتوز آنتی ژن هـا توسط سلول هـای فاگوسیتیک کمک می کنند.

ت) آن‌ها به آنتی ژن های کربوهیدراتی برای عرضه مستقیم روی سلول های T متصل می گردند.

ث) آن‌ها آنتی ژن های پپتیدی را برای بازدید توسط گیرنده های اختصاصی آنتی ژن روی سلول های T آشکار می نمایند.

۴. ملکول هـای MHC کلاس I جهت تاخوردگی صحیح و عرضـه آنتی ژن هـای پپتیدی در سطح سلول باید به آن‌ها متصل شوند. در یک کودک کـه در عملکرد انتقال دهنده پپتید (TAP) موجود در شبکه اندوپلاسمی دارای نقص است، انتظار می رود شایع ترین مسأله سلامت کدام باشد؟

الف) عفونت های ویروسی مزمن در دستگاه تنفسی فوقانی

ب) عفونت های انگلی

پ) عفونت با باکتری های کپسول دار

ت) آلرژی های مشخص نسبت به حیوانات خانگی

ث) بیماری اتو ایمیون

۵. کدام کلاس اصلی از ملکول های آنتی بادی از توانایی عبور از جفت برخوردار است؟

الف) IgG

ب) IgA

پ) IgM

ت) IgE

ث) IgD

۶. یک مرد ۲۰ ساله با تنگی نفس و خستگی به اورژانس مراجعه می نماید. همچنین، چهره او بسیار رنگ پریده است. دو روز گذشته، برای یک عفونت به او پنی سیلین داده شد. او پیش از این، بدون هیچ مشکلی، پنی سیلین را دریافت کرده و به او گفته شده بود که به آن «آلرژی» ندارد. آزمایشگاه حضور آنتی بادی های ضد پنی سیلین را در سرم این بیمار نشان داد و اینکه گلبول های قرمز وی تخریب گردیده اند. او مبتلا به کم خونی همولیتیک ایمنی تشخیص داده شد. این بیمار از کدام نوع واکنش ازدیاد حساسیت رنج می برد؟

الف) نوع I

ب) نوع II

پ) نوع III

ت) نوع IV (DTH)

۷. کدام یک از انواع سلولیِ زیر بر روی سطح خود گیرنده هایی را برای IgE بیان نموده، سلول را برای پاسخ دادن به انگل هـایی نظیـر کرم ها تحریک می کنند؟

الف) سلول های T

ب) سلول های B

پ) پرومونوسیت ها

ت) NK سل ها

ث) مست سل ها

۸. کدام آزمون ایمونولوژیک به طور گسترده برای شمارش و جمع آوری دقیق سلول هـای عرضه کننده یک آنتی ژن که به یک آنتی بادی مونو کلونال بـا برچسب فلئورسنس متصل شده است، مورد استفاده قرار می گیرد؟

الف) الایزا

ب) ایمونوفلئورسنس مستقیم

پ) وسترن بلات

ت) دسته بندی سلول فعال شده با فلئورسنس

ث) ایمونوفلئوسنس غیر مستقیم

۹. در هر ملکول ایمونوگلوبولین معین، زنجیره های سبک چگونه هستند؟

الف) همانند یکدیگر مگر در شاخصه های آنتی ژنی خود

ب) همانند یکدیگر

پ) همانند یکدیگر مگر در نواحی بسیار متغیر

ت) از توالی های اسید آمینه ای خویشاوند اما متفاوت

ث) همانند یکدیگر مگر در ساختار کلی دومیْن

۱۰. کمپلکس های آنتی ژن – آنتی بادی در حضور کدام جزء کمپلمان به طور مؤثر فاگوسیتوز می شوند؟

الف) C3a و C5a

ب) C3b

پ) کمپلکس C56789

ت) MBL

ث) پروپردین

۱۱. NK سل ها گیرنده شبه ایمونوگلوبولین کشنده را بیان می دارند. این گیرنده کدام مورد زیر را شناسایی می کند؟

الف) ملکول های MHC کلاس I

ب) ملکول های MHC کلاس II

پ) ملکول های چسبندگیِ سلول

ت) ملکول های گلیکو فسفولیپید

ث) ملکول های CD40

۱۲. سلولی که در پاسخ ایمنی ذاتی نقشی حیاتی ایفا می کند و سلول های آلوده به ویروس را می کشد، کدام است؟

الف) سلول T

ب) نوتروفیل

پ) NK سل

ت) ماکروفاژ

ث) سلول B

۱۳. سایتوکاینی که سلول ها را برای بیان آنتی ژن های MHC کلاس II فعال می سازد و از سلول ها در برابر تکثیر ویروس محافظت می نماید، کدام است؟

الف) Interferon-α

ب) IL-6

پ) Interferon-γ

ت) TNF-α

ث) IL-10

۱۴. رها سازی هیستامین با واسطه IgE در کدام نوع از واکنش های ازدیاد حساسیت جای می گیرد؟

الف) نوع ۱

ب) نوع ۲

پ) نوع ۳

ت) نوع ۴

۱۵. بر هم کنش یک ملکول پاتوژن با TLR اختصاصی خود، بی درنگ به کدام مورد زیر منتهی می شود؟

الف) عرضه ملکول پاتوژن به سلول های T ی کمک کننده

ب) فعال سازی سلول و تولید سایتوکاین ها و شیمیوکاین ها

پ) تولید IgG

ت) تعویض کلاس ایمونوگلوبولین

ث) فاگوسیتوز

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- پ | ۲- ب | ۳- ث |
| ۴- الف | ۵- الف | ۶- ب |
| ۷- ث | ۸- ت | ۹-ب |
| ۱۰- ب | ۱۱- الف | ۱۲- پ |
| ۱۳- پ | ۱۴- الف | ۱۵- ب |

# بخش ۳ باکتری شناسی

## فصل ۹ بیماری زایی عفونت باکتریایی

**مقدمه**

بیماری زایی (پاتوژنِز) عفونت باکتریایی شامل آغاز فرآیند عفونی و مکانیسم های منتهی به توسعه نشانه ها و علایم بیماری است. عوامل بیوشیمیایی، ساختاری، و ژنتیکی ای که در بیماری زایی باکتریایی نقش مهمی ایفا می کنند در این فصل ارائه گردیده انـد و ممکن است در بخش های اختصاصی به ارگانیسم ها مجدداً بیان شوند. خصوصیات باکتری هایی که پاتوژن (بیماری زا) هستند عبارت است از : قابل سرایت بودن، اتصال به سلول های میزبان، پایداری، تهاجم به سلول ها و بافت های میزبان، توکسیژنیسیته (سم زایی) و توانایی گریز از سیستم ایمنی میزبان یا بقا در برابر آن. بسیاری از عفونت های ایجاد شده توسط باکتری هایی که معمولاً پاتوژن لحاظ می گردند، نا آشکار یا بدون علامت است. چنانچه این باکتری ها یا واکنش های ایمونولوژیک نسبت به حضور آنها سبب صدمه کافی به شخص گردد، بیماری رخ خواهد داد.

اصطلاحاتی که غالباً در توصیف جنبه های بیماری زایی استفاده می شوند در واژه نامه تعریف شده اند (ادامه را ببینید). برای تعاریف اصطلاحات به کار رفته در ایمنی شناسی و توصیف جنبه های پاسخ میزبان نسبت به عفونت به واژه نامه فصل ۸ رجوع نمایید.

**واژه نامه**

**چسبندگی (چسبیدن، اتصال) :** فرآیندی که در آن باکتری ها به سطح سلول های میزبان می‌چسبند. پس از ورود باکتری ها به بدن، چسبندگی مرحله اولیه مهم در روند عفونت به حساب می آید. اصطلاحات چسبندگی (adherence)، چسبیدن (adhesion) و اتصال (attachment) اغلب قابل معاوضه هستند.

**حامل (carrier) :** شخص یا حیوانی با عفونت بدون علامت که می تواند آن را به شخص یا حیوان حساس دیگری انتقال دهد.

**عفونت (infection) :** تکثیر یک عامل عفونت زا درون بدن. تکثیر باکتری هایی که بخشی از فلور نرمال دستگاه گوارش، پوست و غیره محسوب می شوند، عموماً به عنوان عفونت در نظر گرفته نمی شود؛ از سوی دیگر، تکثیر باکتری های بیماری زا (نظیر گونه های سالمونلا) – حتی اگر شخص بدون علامت باشد – یک عفونت است.

**تهاجم (invasion) :** فرآیندی که از طریق آن باکتری ها، انگل های حیوانی، قارچ ها و ویروس ها به سلول ها یا بافت های میزبان راه یافته و در بدن پخش می شوند.

**میکروبیوتا :** فلور میکروبی ای که در اشخاص سالم وجود دارد.

**غیر پاتوژن (غیر بیماری زا) :** میکروارگانیسمی که به بیماری نمی انجامد؛ ممکن است بخشی از میکروبیوتای نرمال باشد.

**پاتوژن فرصت طلب (opportunistic pathogen) :** عاملی که تنها به هنگام نقص در مقاومت میزبان (یعنی، هنگامی که بیمار دارای نقص سیستم ایمنی باشد) قادر به ایجاد بیماری است.

**پاتوژن (بیماری زا) :** میکروارگانیسمی که قادر به ایجاد بیماری است.

**پاتوژنیسیته (بیماری زایی) :** توانایی یک عامل عفونت زا جهت ایجاد بیماری (همچنین ویرولانس را ببینید).

**اَبَر آنتی ژن (سوپر آنتی ژن) ها :** توکسین هایی پروتئینی که سیستم ایمنی را با اتصال به ملکول هـای کمپلکس اصلی سازگـاری بافتی (MHC) و گیرنده های سلول T (TCR ها) فعال ساخته و تعداد زیادی از سلول های T را برای تولید کمیت های کلانی از سایتوکاین ها تحریک می کنند.

**توکسیژنیسیته (سم زایی) :** توانایی یک میکروارگانیسم برای تولید یک توکسین (سم) که در توسعه بیماری دست دارد.

**ویرولانس (شدت بیماری زایی) :** توانایی کمّی یک عامل جهت ایجاد بیماری. عوامل ویرولانت زمانی که به تعداد اندک به درون میزبان وارد گردند، سبب ایجاد بیماری می‌شوند. ویرولانس مستلزم چسبندگی، تهاجم و توکسیژنیسیته (قبل را ببینید) است.

**شناسایی باکتری های ایجاد کننده بیماری**

انسان ها و حیوانات دارای میکروبیوتای نرمال (طبیعی) فراوانی هستند که معمولاً بیماری ایجاد نمی نمایند (فصل ۱۰ را ببینید) بلکه در یک توازن بسر می برند که ضامن بقا و رشد هم برای باکتری و هم برای میزبان است. برخی باکتری ها که از عوامل مهم بیماری اند که معمولاً با فلور نرمال کشت داده می شوند (مانند استرپتوکوکوس پنومونیه و استافیلوکوکوس اورئوس). گاهی اوقات، باکتری هایی که به وضوح پاتوژن اند (مانند سالمونلا تایفی) حضور دارند، اما عفونت به صورت نهفته یا تحت بالینی باقی مانده و میزبان حامل باکتری ها است.

نشان‌دادن این که یک گونه ی باکتریایی خاص عامل یک بیماری خاص است، می تواند دشوار باشد. در سال ۱۸۸۴، رابِرت کُخ یک سری اصول را پیشنهاد نمود که دارای کاربردی گسترده برای ارتباط دادن بسیاری از گونه هـای باکتریایی خاص بـا بیماری هـای خاص بود اصول کخ (Koch’s postulates) در جدول ۱– ۹ خلاصه گردیده است.

اصول کخ به عنوان حامی اصلی میکروب شناسی پا بر جا مانده است؛ هرچند، از اواخر قرن نوزدهم، بسیاری از میکروارگانیسم ها که معیار های این اصول در آنها صدق نمی کند، به عنوان عامل بیماری نشان داده شده اند. برای مثال، تِرِپونما پالیدوم (عامل سِفلیس) و مایکوباکتریوم لِپره (عامل جذام) نمی توانند در شرایط آزمایشگـاهی رشد نمایند؛ اگرچه برای این عوامل، مدل های حیوانی عفونت وجود دارند. در مثالی دیگر، برای نیسریا گونوره (عامل سوزاک)، هیچ مدل حیوانی ای از عفونت، حتی اگر باکتری ها بتوانند به سهولت در آزمایشگاه کشت داده شوند، وجود ندارد و عفونت تجربی در انسان ها ایجاد می گردد، که جانشینی برای یک مدل حیوانی هستند.

در سایر نمونه ها، اصول کخ با مشاهده پاتوژنیسیته باکتریایی در یک مدل آزمایشگاهی از عفونت به جای یک مدل حیوانی دست کم تا حدودی رضایت بخش بوده است. برای مثال، بعضی از اشکال اسهال ناشی از اشریشیاکولی (فصل ۱۵ را ببینید) به واسطه بر هم کنش اشریشیاکولی با سلول های میزبان در محیط کشت، تعریف گردیده اند.

هنگامی که ارگانیسمی به عنوان عامل احتمالی یک بیماری بررسی می شود، پاسخ های ایمنی میزبان را نیز باید لحاظ نمود. بنابراین، افزایش در آنتی بادیِ اختصاصی در جریان بهبود بیماری یک بند الحاقی مهم برای اصول کخ است.

ژنتیک میکروبیِ امروزی، مرز های نوینی را برای مطالعه باکتری های پاتوژن و تمایز آنها از انواع غیر پاتوژن، گشوده است. کلون نمودن ملکولی به پژوهشگران اجازه جدا سازی و تغییر ژن های ویرولانس اختصاصی و مطالعه آنها با مدل های عفونت را داده است. توانایی مطالعه ژن های مرتبط با ویرولانس به شکل پیشنهادی اصول ملکولی کخ ( molecular Koch’s postulates) منجر گشته است. این اصول در جدول ۱–۹ خلاصه شده اند.

رشد برخی پاتوژن ها در محیط کشت دشوار یا ناممکن است، و به این دلیل برقراری ارتباط بین آنها و بیماری هایی که ایجاد می کنند بر اساس اصول کخ یا اصول ملکولی کخ ممکن نیست. واکنش زنجیره ای پلیمراز جهت تقویت توالی های اسید نوکلئیک اختصاصی میکروارگانیسم از بافت ها یا مایعات میزبان مورد استفاده قرار می گیرد. این توالی ها برای شناسایی ارگانیسم های عفونت زا به کار می روند. راهنما های ملکولی جهت اثبات عوامل چندین بیماری، همچون بیماری ویپل (تروفِریما ویپلئی)، آنژیوماتوز باسیلی (بارتونلا هِنسِلا)، اِرلیشیوز مونوسیتیک انسانی (ارلیشیا چافِنسیس)، سندرم ریوی هانتا ویروس (ویروس سین نامبره) و سارکوم کاپوزی (هرپس ویروس انسانی ۸) استفاده شده اند.

تجزیه و تحلیل عفونت و بیماری با کاربرد اصولی نظیر اصول کخ، رده‌بندی باکتری ها در قالب پاتوژن، پاتوژن فرصت طلب، یا غیر پاتوژن را در پی داشته است. برخی گونه های باکتریایی همواره پاتوژن محسوب می شوند و حضور آنها غیر طبیعی می باشد؛ مثال ها شامل مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (عامل سل) و یرسینیا پستیس (عامل طاعون) هستند. چنین باکتری هایی به سادگی از معیار های اصول کخ تبعیت می نمایند. سایر گونه‌ها معمولاً بخشی از میکروبیوتای نرمال انسان‌ها و (حیوانات) بوده، اما همچنین غالباً می تـوانند بیماری ایجاد کنند. بـرای مثال، اشریشیاکولی بخشی از میکروبیوتای دستگاه گوارش انسان های سالم است، اما همچنین یک عامل شایع در عفونت های دستگاه ادراری، اسهال مسافرتی و بیماری هایی دیگر می باشد. سویه های اشریشیاکولیِ مسبب بیماری از سویه هایی که بیماری ایجاد نمی کنند، با تعیین (۱) اینکه آیا آنها در حیوانات یا مدل های آزمایشگاهی عفونت، بیماری زا هستند یا خیر و (۲) اینکه آیا آنها برخوردار از یک ساختار ژنتیکی که به طور معنا دار با ایجاد بیماری مرتبط باشند، هستند یا خیر، متمایز می گردند. سایر باکتری ها (مانند گونه های پسودوموناس، اِستِنوتروفوموناس مالتوفیلیا و بسیاری از مخمر ها و کپک ها) صرفاً در اشخاص ضعیف و دارای سیستم ایمنیِ سرکوب شده بیماری ایجاد می کنند و پاتوژن‌هایی فرصت‌طلب هستند.

## سرایت عفونت

باکتری ها (و سایر میکروارگانیسم ها) با انواعی از محیط ها، شامل منابع خارجی نظیر خاک، آب و مواد آلی یا محیط های داخلیِ حاضر در ناقل های حشره ای، در انسان ها و حیوانات می توانند سازش یابند، و در آنها به طور طبیعی مقیم شده و به حیات خود ادامه دهند. با انجام این کار، باکتری ها بقا و افزایش در احتمال سرایت خود را تضمین می کنند. با ایجاد عفونتِ بدون علامت یا بیماری ملایم، میکروارگانیسم ها به جای آنکه میزبان ها را بکشند، معمولاً در آنها زندگی می نمایند و امکان سرایت از فردی به فرد دیگر افزایش پیدا می کند.

برخی باکتری هـایی که به طور معمول سبب بیماری در انسان هـا می شوند، عمدتاً در حیوانات حضور دارند و آلوده شدن انسان ها به طور اتفاقی است. برای مثال، گونه های سالمونلا و کمپیلوباکتر معمولاً حیوانات را آلوده می سازند و به واسطه محصولات غذایی به انسان ها منتقل می گردند. سایر باکتری ها ناخواسته و در پی خطا در چرخه طبیعی ارگانیسم، در انسان‌ها عفونت ایجاد می کنند؛ این ارگانیسم ها با انسان ها سازگار نمی شوند و

بیماری ناشی از آنها ممکن است وخیم باشد. برای مثال، چرخه زندگی یرسینیا پستیس (عامل طاعون) در جوندگان و کک های جوندگان است و انتقال به انسان ها توسط کک ناخواسته است؛ باسیلوس آنتراسیس (عامل سیاه زخم) در محیط بسر برده، گاهی اوقات حیوانات را آلوده می کند و به واسطه محصولاتی نظیر مو و پشم خام حیوانات مبتلا به انسان راه می یابد. گونه های کلستریدیوم در همه جای محیط حضور داشته و از طریق خوردن (مانند کلستریدیوم پرفرینجنسِ ایجاد کننده گاستروانتریت و کلستریدیوم بوتولینوم [عامل بوتولیسم])، یا هنگامی که زخم ها با خاک آلوده شوند (مانند کلستریدیوم پرفرینجنس [عامل قانقاریای گازی] و کلستریدیوم تتانی [عامل کزاز]) به انسان ها سرایت پیدا می کنند. هم باسیلوس آنتراسیس و هم گونه هـای کلستریدیوم اسپور هـایی را برای حفاظت از اسید نوکلئیک ارگانیسم در برابر عوامل خشن نظیر نور فرابنفش، خشک شدگی، شوینده های شیمیایی، و pH های بسیار بالا یا بسیار پایین، می سازند. این اسپور ها بقا در محیط های خارجی، مانند غذا های مورد مصرف انسان ها، را تضمین می نمایند. این اسپور ها، پس از خورده شدن یا تلقیح، به شکل پاتوژنِ فعال از نظر متابولیکی می رویند.

تظاهرات بالینی بیماری ها (نظیر اسهال، سرفه، و تخلیه تناسلی) که در اثر میکروارگانیسم هـا ایجاد می شوند، اغلب سرایت این عوامل را افزایش می دهند. مثال هـایی از سندرم هـای بالینی و اینکه آنها چگونه سرایت باکتری‌های مسبب بیماری را بالا می‌برند، عبارتند از : ویبریوکلرا می تواند به اسهال فراوان منجر گردد که ممکن است آب های شور و شیرین را آلوده نماید؛ آب آشامیدنی یا غذا های دریایی نظیر صدف ها و خرچنگ ها ممکن است آلوده شوند؛ خوردن آب یا غذای دریایی آلوده می تواند عفونت یا بیماری را به وجود آورد. به طور مشابه، آلودگی محصولات غذایی با فاضلاب حاوی اشریشیاکولیِ مسبب اسهال، سرایت باکتری هـا را در پی دارد. مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (عامل سل) به طور طبیعی تنها انسان ها را آلوده می سازد؛ این ارگانیسم باعث ایجاد بیماری تنفسی می شود که به واسطه سرفه و تولید ذرات پخش شونده در هوا باکتری ها را از شخصی به شخص دیگر انتقال می دهد.

انتقال بسیاری از باکتری ها از شخصی به شخص دیگر روی دست ها صورت می گیرد. شخصی که حامل استافیلوکوکوس اورئوس در مجاری بینی خود است، ممکن است با وارد نمودن دست در بینی، استافیلوکوکوس ها را برداشته، آنها را به سایر بخش های بدن یا به فرد دیگری انتشار دهد و باعث ایجاد عفونت شود. بسیاری از پاتوژن هـای فرصت طلب که عامل عفونت های بیمارستانی هستند، به واسطه دست های کارکنان بیمارستان از بیماری به بیمار دیگر منتقل می گردند. بنابراین، شستشوی دست ها در کنترل عفونت اهمیت دارد.

شایع ترین راه های ورود باکتری های پاتوژن (portals of entry of pathogenic bacteria) به درون بدن، مکان هایی است که غشا های مخاطی با پوست برخورد می کنند : دستگاه تنفسی (راه های هوایی فوقانی و تحتانی)، دستگاه گوارش (اصولاً دهان) و دستگاه ادراری - تناسلی. نواحی غیر طبیعی غشا های مخاطی و پوست (مانند بریدگی ها، سوختگی ها و سایر جراحات) نیز مکان های شایع ورود می باشند. پوست و غشا های مخاطیِ سالم دفاع اولیه علیه عفونت را شکل می دهند. پاتوژن ها جهت ایجاد بیماری، باید بر این سد ها فائق آیند.

### فرآیند عفونی

در بدن، اکثر باکتری های مسبب بیماری، نخست به سلول های میزبان اتصال می یابند. بعد از استقرار باکتری ها در جایگاه اولیه عفونت، آنها تکثیر نموده و مستقیماً از میان بافت ها یا از راه سیستم لنفاوی به جریان خون می‌رسند. این عفونت (باکتریمی) می تواند موقت یا دائمی باشد. باکتریمی به باکتری ها اجازه گسترش کامل در بدن و رسیدن آنها به بافت هایی که به طور ویژه برای تکثیر آنها مناسب است، را می‌دهد.

پنومونی پنوموکوکی مثالی از فرآیند عفونی است. استرپتوکوکوس پنومونیه را می توان از نازوفارنکس (حلق بینی) ۴۰-۵ درصد از افراد سالم کشت داد. گاه، پنوموکوکوس ها از نازوفارنکس به درون ریه ها کشیده می شوند؛ این مکش غالباً در اشخاص ضعیف، و در رویداد هایی نظیر کما رخ می دهد که حرکات غیر ارادی سرفه کاهش می یابد. عفونت در فضا های هوایی انتهایی ریه هـا، در کسانی که دارای آنتی بادی هـای حفاظتی علیه پلی ساکارید کپسولی پنوموکوکوس هـا نیستند، توسعه پیدا می کند. تکثیر پنوموکوکوس ها و التهاب حاصله به پنومونی می انجامد. پنوموکوس ها به لنف های ریه وارد می شوند و به سمت جریان خون حرکت می کنند. بین ۲۰-۱۰ درصد از افراد مبتلا به پنومونی پنوموکوکی، در زمانی که تشخیص پنومونی انجام می گیرد، دارای باکتریمی هستند. با رخ دادن باکتریمی، پنوموکوکوس ها می توانند تا جایگاه های ثانویه عفونت (مانند مایع مغزی - نخاعی، دریچه های قلب و فضا های مفصلی) گسترده شوند. درگیری های اصلی پنومونی پنوموکوکی شامل مننژیت، آرتریت عفونی و به ندرت اندوکاردیت می باشند.

فرآیند عفونی در وبا مستلزم بلعیدن ویبریو کلرا، جذب شیمیوتاکتیک باکتری ها به اپیتلیوم روده، حرکت باکتری ها با یک تاژک قطبی، و نفوذ به درون لایه مخاطیِ موجود روی سطح روده است. ویبریو کلرا با میانجی گری پیلوس‌ها و احتمالاً سایر ادهسین ها (ملکول های چسبندگی) به سطح سلول اپیتلیال می چسبند. تولید توکسین وبا به جریان یافتن کلر و آب به درون مجرای روده منجر گشته، سبب اسهال و عدم توازن الکترولیت می شود.

جدول ۱-۹. راهنما هایی برای تصدیق عوامل بیماری های عفونی

| اصول کخ | اصول ملکولی کخ | راهنما هایی ملکولی جهت تصدیق عامل مسبب بیماری میکروبی |
| --- | --- | --- |
| ۱ ـ میکروارگانیسم باید در تمام مواردِ مشکوک به بیماری یافت شود و توزیع آن در بدن باید با آسیب های مشاهده شده مطابقت داشته باشد.<br>۲ ـ میکروارگانیسم باید در شرایط آزمایشگاهی (یا خارج از بدن میزبان) برای چندین نسل به صورت کشت خالص رشد کند.<br>۳ ـ هنگامی که چنین کشت خالصی به یک حیوان حساس تلقیح شود، معمولاً باید حاصل آن، بیماری باشد.<br>۴ ـ میکروارگانیسم باید از آسیب های ناشی از بیماری تجربی مجدداً جدا گردد. | ۱ ـ فنوتیپ یا ویژگی تحت بررسی باید به طور معنا دار با سویه های پاتوژنیک یک گونه و نه با سویه های غیر پاتوژنیک آن ارتباط داشته باشد.<br>۲ ـ غیر فعال سازی اختصاصی ژن یا ژن های مرتبط با صفت ویرولانس مشکوک باید به کاهش قابل اندازه گیری در پاتوژنیسیته یا ویرولانس بیانجامد.<br>۳ ـ بازگشت یا جایگزینی ژن جهش یافته با ژن نوع وحشی باید پاتوژنیسیته یا ویرولانس را باز گرداند. | ۱ ـ توالی اسید نوکلئیک یک پاتوژن فرضی باید در اکثر مواردِ یک بیماری عفونی حضور داشته باشد و ترجیحاً در مکان هایی که آسیب مشهود است، یافت گردد.<br>۲ ـ توالی اسید نوکلئیک یک پاتوژن فرضی باید در اکثر کنترل‌های سالم غایب باشد. چنانچه این توالی در کنترل های سالم آشکار گردد، باید در مقایسه با مبتلایان به بیماری، با گستردگی کمتر و تعداد کپی کمتر حضور داشته باشد.<br>۳ ـ تعداد کپی یک توالی اسید نوکلئیک مرتبط با پاتوژن باید با برطرف نمودن بیماری (برای مثال، در پی درمان مؤثر) کاهش یابد یا غیر آشکار گردد، و با عود یا تکرار بیماری افزایش پیدا کند.<br>۴ ـ حضور یک توالی اسید نوکلئیک مرتبط با پاتوژن در اشخاص سالم باید به پیش بینی توسعه بعدی بیماری کمک نماید.<br>۵ ـ ماهیت پاتوژن که بر اساس تجزیه و تحلیل توالی اسید نوکلئیک آن استنباط شده است، باید با خصوصیات بیولوژیکیِ شناخته شده ارگانیسم های از نزدیک خویشاوند و ماهیت بیماری سازگار باشد. زمانی بر اهمیت یک توالی میکروبی یافت شده افزوده می شود که ژنوتیپ میکروبی بتواند مورفولوژی میکروبی، پاتولوژی، ویژگی های بالینی و پاسخ میزبان را پیش بینی نماید. |

## ژنومیک و پاتوژنیسیته باکتریایی

باکتری ها هاپلوئید اند (فصل ۷ را ببنید) و بر هم کنش های ژنتیکی ای که ممکن است کروموزوم آن‌ها را تغییر دهد، محدود می گردد و این ویژگی سازش و بقای آن ها را در زیستگاه های محیطیِ اختصاصی به طور بالقوه مختل می نماید. یک نتیجه مهم از حفظ ژن های کروموزومی در باکتری ها آن است که این ارگانیسم ها کلونال (عیناً مشابه) هستند. برای اکثر پاتوژن‌ها، تنها یک نوع یا تعداد کمی انواع کلونال وجود دارد که در طی دوره ای از زمان در جهان انتشار می یابند. برای مثال، مننژیت مننگوکوکیِ اپیدمیکِ سروگروه A در آسیا، خاورمیانه و آفریقا و گاهی در شمال اروپا و آمریکای شمالی منتشر می شود. در چندین رخداد، طی چند دهه، ظهور انواع کلونال منفرد از سروگروه A نیسریا مننژایتیدیس در یک ناحیه جغرافیایی مشاهده گردید و متعاقباً با بیماری اپیدمی حاصله، به سایر نواحی انتشار یافت. دو نوع کلونال از بوردتلا پرتوسیس وجود دارد که هر دو با بیماری همراه اند. با این همه، مکانیسم هایی وجود دارد که باکتری ها از آنها برای انتقال ژن های ویرولانس از سلولی به سلول دیگر استفاده می کنند، یا آن که در گذشته، استفاده کرده اند.

## عناصر ژنتیکی متحرک

مکانیسم های اولیه برای تبادل اطلاعات ژنتیکی در میان باکتری ها عبارتند از : ترانسفورماسیون طبیعی و عناصر ژنتیکیِ متحرکِ قابل انتقال، از قبیل پلاسمید ها، ترانسپوزون ها، و باکتریوفاژ ها (که اغلب با عنوان فاژ اشاره می شوند). ترانسفورماسیون هنگامی رخ می دهد که DNA از یک ارگانیسم در محیط رها شود و توسط ارگانیسم دیگری که قادر به شناسایی و متصل شدن به DNA است، جذب گردد. در سایر موارد، ژن هایی که بسیاری از فاکتور های ویرولانس باکتریایی را به رمز در می آورند، بر روی پلاسمید ها، ترانسپوزون ها، یا فاژ ها حمل می شوند. پلاسمید ها تکه هایی خارج کروموزومی از DNA بوده و قادر به همانند سازی هستند. ترانسپوزون ها قطعات بسیار متحرکی از DNA اند که می توانند از یک بخش از DNA به بخش دیگری حرکت کنند. این عمل می تواند به نوترکیبی بین DNA ی خارج کروموزومی و کروموزوم بیانجامد (نوترکیبی ناروا یا غیر هومولوگ؛ فصل ۷). چنانچه این نوترکیبی روی دهد، ژن های کد کننده ی فاکتور های ویرولانس ممکن است کروموزومی شوند. در نهایت، ویروس های باکتریایی یا فاژ ها مکانیسم دیگری هستند که از طریق آن DNA می تواند از یک ارگانیسم به دیگری حرکت نماید. انتقال این عناصر ژنتیکی متحرک بین

اعضای یک گونه یا، به ندرت، بین گونه ها، می تواند به انتقال فاکتور های ویرولانس، از جمله ژن های مقاوت ضد میکروبی منجر گردد. چند مثال از فاکتورهای ویرولانسِ کد شونده توسط پلاسمید و فاژ در جدول ۲-۹ ذکر گردیده است.

جدول ۲-۹. مثال هایی از فاکتور های ویرولانس کد شونده توسط ژن های واقع روی عناصر ژنتیکی متحرک

| **جنس و گونه** | **فاکتور ویرولانس و بیماری** |
|---|---|
| **کد شونده توسط پلاسمید** | |
| اشریشیاکولی | انتروتوکسین های حساس به حرارت و مقاوم به حرارت که سبب اسهال می شوند |
| اشریشیاکولی | همولیزین (سایتوتوکسین) بیماری تهاجمی و عفونت های دستگاه ادراری |
| اشریشیاکولی وگونه های شیگلا | فاکتور های چسبندگی و محصولات ژنیِ درگیر در تهاجم به مخاط |
| باسیلوس آنتراسیس | کپسول ضروری برای ویرولانس (روی یک پلاسمید)؛ فاکتور اِدِم، فاکتور کشنده و آنتی ژن حفاظتی، همگی ضروری برای ویرولانس (روی پلاسمید دیگر) |
| **کد شونده توسط فاژ** | |
| کلستریدیوم بوتولینوم | توکسین بوتولینوم که سبب فلج می شود |
| کورینه باکتریوم دیفتریا | توکسین دیفتری که سنتز پروتئین انسانی را مهار می کند |
| ویبریو کلرا | توکسین وبا که می تواند اسهال آبکی شدید ایجاد نماید |

**بخش های ویژه بیماری زایی**

گروه های بزرگی از ژن های مرتبط با بیماری زایی که روی کروموزوم باکتریایی جای دارند، بخش هـای ویژه بیماری زایی یا PAI هـا (pathogenicity islands) نامیده می شوند. آنها گروه های بزرگ و سازمان یافته ای از ژن ها، معمولاً با اندازه ۱۰ تا ۲۰۰ کیلو باز، هستند. ویژگی های اصلی PAI ها عبارت است از : آنها از یک یا تعداد بیشتری ژن ویرولانس برخوردار اند؛ آن‌ها در ژنوم اعضای بیماری زای یک گونه وجود داشته، اما در اعضای غیر بیماری زا حضور ندارند؛ آن‌ها غالباً در بخش هایی از ژنوم باکتریایی می باشند؛ آن‌ها معمولاً دارای محتوای گوانین به علاوه سیتوزین (G+C) متفاوتی نسبت به بقیه ژنوم باکتریایی می باشند؛ آنها معمولاً با ژن های tRNA همراه هستند؛ آن‌ها غالباً در بخش هایی از ژنوم همراه با عناصر ژنتیکی متحرک یافت می شوند؛ آن‌ها اغلب دارای ناپایداری ژنتیکی اند؛ و آن‌ها معمولاً با اجزایی کـه در زمان هـای مختلف کسب نموده اند، ساختار های موزائیکی را ارائه می دهند. در مجموع، ویژگی های PAI ها این پیشنهاد را مطرح می سازد که آن‌ها به واسطه انتقال ژن از گونه های بیگانه منشأ گرفته اند. چند مثال از فاکتور های ویرولانس PAI در جدول ۳-۹ ذکر گردیده است.

**تنظیم فاکتور های ویرولانس باکتریایی**

باکتری های بیماری زا (و سایر پاتوژن ها) با هر دو حالتِ ساپروفیتیک و آزاد زی، در محیط های خارج از بدن و با میزبان انسانی سازش پیدا کرده اند. آنها دارای سیستم های تکامل یافته و پیچیده ی انتقال سیگنال جهت تنظیم ژن های مهم برای ویرولانس هستند. اغلب، سیگنال هـای محیطی، بیان ژن هـای ویـرولانس را در کنترل دارند. سیگنال هـای رایج شامل دمـا، در دسترس بودن آهن اسمولاریته، فاز رشد، pH، و یون های اختصاصی (مانند $Ca^{2+}$)، یا فاکتور های غذایی می باشند. چند مثال در پاراگراف های بعدی ذکر گردیده است.

ژن توکسین دیفتری از کورینه باکتریوم دیفتریا روی باکتریوفاژ های ملایم حمل می گردد. توکسین صرفاً به وسیله سویه های لیزوژنی شده توسط فاژ، تولید می شود. هنگامی که کورینه باکتریوم دیفتریا در محیطی که غلظت آهن پایین است رشد می کند، تولید توکسین به طور چشمگیری افزایش می یابد.

بر بیان ژن های ویرولانس بوردتلا پرتوسیس، به هنگام رشد باکتری ها در دمای ۳۷°C افزوده می شود، و زمانی که آنها در دما های پایین تر یا در حضور غلظت های بالایی از سولفات منیزیم یا اسید نیکوتینیک رشد می کنند، بیان این ژن ها سرکوب می گردد.

فاکتور های ویرولانس ویبریو کلرا در سطوح متعدد و به واسطه تعداد زیادی عوامل محیطی به نظم در می آیند. بیان توکسین وبا در pH=۶/۰ نسبت به pH=۸/۵ و بالاتر و همچنین در دمای ۳۰°C نسبت به دمای ۳۷°C، بیشتر است.

اسمولاریته و ترکیب اسید آمینه نیز اهمیت دارند. ۲۰ ژن دیگر ویبریو کلرا به طور مشابه تنظیم می شوند.

یرسینیا پِستیس یک سری از پروتئین های ویرولانسِ کد شونده توسط پلاسمید ها را تولید می کند. یکی از آن‌ها پروتئین کپسولی ضد فاگوسیتیکِ

بخش ۱ است که عملکرد ضد فاگوسیتیک را در پی دارد. بیان بیشینه این پروتئین در درجه حرارت ۳۵-۳۷°C، دمای بدن میزبان، و بیان کمینه آن در درجه حرارت ۲۰-۲۸°C، دمای بدن کک (که فعالیت ضد فاگوسیتیک مورد نیاز نیست) صورت می پذیرد. تنظیم سایـر فاکتور هـای ویرولانس در گونه های یرسینیا نیز تحت تأثیر عوامل محیطی قرار دارد.

تحرک باکتری ها آن‌ها را قادر به انتشار و تکثیر در زیستگاه های محیطی خود یا در بیماران می نماید. یرسینیا انتروکولیتیکا و لیستریا مونوسایتوژنز در محیط شایع اند و حرکت در آن‌جا برای آن‌ها مهم است. احتمالاً، متحرک بودن در بیماری زایی بیماری های ناشی از این باکتری ها اهمیتی ندارد. یرسینیا انتروکولیتیکا زمانی که در دمای ۲۵°C رشد می کند متحرک است، اما هنگام رشد در دمای ۳۷°C این چنین نیست. به طور مشابه، لیستریا در طی رشد در دمای ۲۵°C تحرک داشته، اما به هنگام رشد در دمای ۳۷°C غیر متحرک است یا آنکه تحرک اندکی دارد.

جدول ۳-۹. چند مثال از تعداد بسیار زیاد بخش های ویژه بیماری زایی پاتوژن های انسانی

| جنس و گونه | نام PAI | مشخصات ویرولانس |
|---|---|---|
| اشریشیاکولی | PAI $I_{536}$, $II_{536}$ | آلفا همولیزین، فیمبریه، ادهسین ها، در عفونت های دستگاه ادراری |
| اشریشیاکولی | PAI $I_{J96}$ | آلفا همولیزین، پیلوس P- درعفونت های دستگاه ادراری |
| اشریشیاکولی (EHEC) | O157 | توکسین ماکروفاژ اشریشیاکولی انتروهموراژیک |
| سالمونلا سروتایپ تایفی موریوم | SPI-1 | تهاجم و آسیب به سلول های میزبان؛ اسهال |
| یرسینیاپستیس | HPI/pgm | ژن هایی که جذب آهن را افزایش می دهند |
| ویبریوکلرا التور O1 | VPI-1 | نورآمینیداز، مصرف قند های آمینو |
| استافیلوکوکوس اورئوس | SCC mec | مقاومت به متی‌سیلین و سایرآنتی بیوتیک ها |
| استافیلوکوکوس اورئوس | SaPI1 | توکسین ـ۱ سندرم شوک سمی، انتروتوکسین |
| انتروکوکوس فکالیس | $NP^{m}$ | سیتولیزین، تشکیل بیوفیلم |

PAI، pathogenicity island : بخش ویژه بیماری زایی

SPI، *Salmonella* pathogenicity island : بخش ویژه بیماری زایی سالمونلا

HPI، high pathogenicity island : بخش ویژه بیماری زایی بالا

VPI، Vibrio pathogenicity island : بخش ویژه بیماری زایی ویبریو

SCC، staphylococcal cassette chromosome mec : کاست استافیلوکوکی کروموزوم MEC

SaPI، *Staphylococcus aureus* pathogenicity island : بخش ویژه بیماری زایی استافیلوکوکوس اورئوس

NP، non-protease : غیر پروتئاز

## فاکتور های ویرولانس باکتریایی

فاکتور های متعددی ویرولانس باکتریایی یا توانایی ایجاد عفونت و بیماری را تعیین می نمایند.

### فاکتور های چسبندگی

هنگامی که باکتری ها به بدن میزبان راه یافتند، باید به سلول های سطح یک بافت بچسبند. چنانچه چسبیدن اتفاق نیافتد، آن‌ها به واسطه مخاط و سایر مایعاتی که سطح بافت را شستشو می دهند، جاروب خواهند شد. چسبندگی که تنها یک مرحله در فرآیند عفونی به شمار می رود، با ایجاد میکروکلنی ها و مراحل بعدی در بیماری زایی عفونت دنبال می شود.

بر هم کنش ها میان باکتری ها و سطوح سلول بافت در فرآیند چسبندگی پیچیده است. چند فاکتور نقش هایی مهم را بر دوش می کشند، که عبارتند از : آب گریزی سطحی و بار سطحی خالص، ملکول های اتصالی روی باکتری ها (لیگاند ها)، و بر هم کنش های گیرنده سلول میزبان. باکتری ها و سلول های میزبان معمولاً واجد بار های سطحی منفی خالص، و از این رو نیرو های دافع الکترو استاتیک هستند. بر این نیرو ها به واسطه آب گریزی و سایر بر هم کنش های اختصاصی تر بین باکتری ها و سلول های میزبان غلبه می شـود. به طور کلی، آب گریزیِ بیشتر سطح سلول باکتریایی، باکتری ها را بیشتر به سلول های میزبان می چسباند. سویه های متفاوت

باکتری ها در یک گونه، ممکن است در ویژگی ها سطحی آب گریزی و توانایی چسبیدن به سلول های میزبان تفاوت چشمگیری داشته باشند.

باکتری ها همچنین از ملکول های سطحیِ اختصاصی برخوردار اند که با سلول های میزبان وارد بر هم کنش می شوند. بسیاری از باکتری ها واجد پیلوس، زوائد میله مانند ضخیم، یا فیمبریه، ساختار های کوتاه تر مو مانند، هستند که از از سطح سلول باکتریایی بیرون می زنند و به چسبیدن باکتری‌ها به سطوح سلول میزبان کمک می کنند. برای مثـال، برخی سویه هـای اشریشیاکولی پیلوس های نوع ۱ دارند که به گیرنده های سلول اپیتلیال می چسبند؛ چسبندگی را می توان در شرایط آزمایشگاه با افزودن d- مانوز به محیط باز داشت. در ارگانیسم های اشریشیاکولیِ مسبب عفونت های دستگاه ادراری معمولاً چسبندگیِ میانجی گری شونده با d- مانوز وجود ندارد، اما آنها دارای پیلوس P می باشند، که به بخشی از آنتی ژن گروه خونی P اتصال می یابد؛ ساختار تشخیصیِ حداقل، دی ساکارید α-d- گالاکتو پیرانوزیل - (۴-۱) -β-d- گالاکتو پیرانوزید (ادهسین متصل شونده به GAL-GAL) است. اشریشیاکولیِ مسبب بیماری های اسهالی (فصل ۱۵ را ببینید) با میانجی گری پیلوس (فیمبریه) به سلول های اپیتلیال روده می چسبد، اگرچه به نظر می رسد براساس شکل اشریشیاکولیِ ایجاد کننده اسهال، پیلوس ها و مکانیسم های ملکولیِ چسبندگیِ اختصاصی متفاوت باشند.

سایر مکانیسم های اختصاصیِ گیرنده - لیگاند که به منظور چسبندگی باکتریایی به سلول های میزبان تکامل یافته اند، ساز و کار های متنوعِ مورد استفاده توسط باکتری ها را به نمایش می گذارند. استرپتوکوکوس های گروه A (استرپتوکوکوس پایوژنز) (فصل ۱۴ را ببینید) نیز دارای زوائدی مو مانند موسوم به فیمبریه هستند که از سطح سلول بیرون می زنند. روی فیمبریه، اسید لیپو تیکوئیک، پروتئین F و پروتئین M یافت گردیده اند. اسید لیپو تیکوئیک و پروئین F سبب چسبندگی استرپتوکوکوس ها به سلول های اپیتلیال گونه (مخاط دهان) می شوند. این چسبندگی با میانجی گری فیبرونکتین، که به عنوان گیرنده سلول میزبان عمل می کند، انجام می گیرد. پروتئین M به عنوان یک ملکول ضد فاگوسیتیک عمل نموده و یک فاکتور ویرولانس مهم محسوب می گردد.

آنتی بادی هایی که علیه لیگاند های اختصاصی باکتریایی که چسبندگی را موجب می شوند (مانند پیلوس ها و اسید لیپوتیکوئیک) عمل می کنند، می توانند چسبندگی باکتری ها به سلول های میزبان را باز دارند و از میزبان در برابر عفونت محافظت نمایند.

پس از آن که چسبندگی صورت پذیرفت، تغییراتی ساختاری در سلول میزبان اتفاق می افتد که می تواند به تغییراتی سیتو اسکلتی منجر گردد که اجازه جذب ارگانیسم توسط سلول را بدهد. گاهی مواقع، تغییرات در ملکول ادهسین بعد از اتصال، ممکن است ماشه فعال سازی ژن های ویرولانس را بکشد که تهاجم را به پیش برده یا به تغییرات پاتوژنیک دیگر که در ادامه شرح داده شده است، منتهی می شود.

**تهاجم به سلول ها و بافت های میزبان**

تهاجم اصطلاحی است که معمولاً جهت توصیف ورود باکتری ها به درون سلول هـای میزبان مورد استفاده قـرار می گیرد. برخی باکتری هـا (مانند گونه های سالمونلا) از راه محل اتصال بین سلول های اپیتلیال به بافت ها هجوم می برند. سایر باکتری ها (مانند گونه های یرسینیا، نیسریا گونوره و کلامیدیا تراکوماتیس) انواع خاصی از سلول های اپیتلیال میزبان را مورد هجوم قرار می دهند و ممکن است متعاقباً وارد بافت شوند. در بسیاری از عفونت هـا، باکتری هـا فاکتور هـای ویرولانس را تولیـد کرده کـه روی سلول های میزبان اثر می گذارند و باعث می شوند تا این سلول ها باکتری‌ها را احاطه نمایند (ببلعند). در این فرآیند، سلول های میزبان یک نقش بسیار فعال را ایفا می کنند.

باکتری ها پس از ورود به سلول میزبان، ممکن است به شکل محصور در یک واکوئلِ ساخته شده از غشای سلول میزبان، باقی بمانند، یا آن که ممکن است غشای واکوئل متلاشی گردد و باکتری ها ممکن است در سیتوپلاسم پخش شوند. بعضی از باکتری ها (مانند گونه های شیگلا) درون سلول هـای میزبان به تکثیر می پردازند، در حالی که سایر باکتری ها این چنین نیستند.

تولید توکسین و سایر خصوصیات ویرولانس عموماً مستقل از توانایی باکتری ها جهت تهاجم به سلول ها و بافت ها است. برای مثال، کورینه باکتریوم دیفتریا قادر است به اپیتلیوم نازوفارنکس هجوم ببرد و زخم علامت دار را حتی زمانی که سویه های کورینه باکتریوم دیفتریا توکسیژنیک نیستند، به وجود آورد.

مطالعات آزمایشگاهیِ سلول هـا در کشت بافت به ترسیم مکانیسم هـای تهاجم برخی پاتوژن هـا کمک نموده است؛ با این وجود، مدل هـای آزمایشگاهی لزوماً تصویر کاملی از فرآیند تهاجم را ارائه نمی دهند. درک کامل از فرآیند تهاجم، به همان نحوی که به طور طبیعی در عفونت اتفاق می افتد، نیازمند مطالعه جهش یافته های مهندسی ژنتیک شده و توانایی آنها در آلوده ساختن حیوانات حساس و انسان ها می باشد. بنابراین، درک تهاجم باکتری ها به سلول های یوکاریوتی مستلزم گره گشایی بیشتر اصول کخ و اصول ملکولی کخ است. در پاراگراف های بعدی نمونه هایی از تهاجم باکتریایی به سلول های میزبان، به عنوان بخشی از فرآیند عفونی ذکر گردیده است.

گونه های شیگلا در شرایط آزمایشگاهی به سلول‌های میزبان می چسبند. برای این منظور معمولاً از سلول های هلا (HeLa) استفاده می شود؛ این سلول های تمایز نیافته غیر قطبی از یک سرطان گردن زحم مشتق شده اند.

چسبندگی باکتری ها موجب پلیمرایزاسیون اکتین در بخش مجاور سلول هلا گشته، که تشکیل پا های کاذب توسط سلول های هلا و احاطه نمودن باکتری ها را القا می نماید. چسبندگی و تهاجم دست کم تا اندازه ای به واسطه محصولات ژن های مستقر روی یک پلاسمید بزرگ – که در بسیاری از شیگلا ها مشترک است – میانجی گری می شود. پروتئین های گوناگونی، از جمله آنتی ژن های پلاسمیدی تهاجم یا IpA-D ( invasion plasmid antigens) در این فرآیند شرکت می کنند. شیگلا ها با ورود به سلول های هلا، از وزیکول فاگوسیتیک – مکانی در سیتوپلاسم که در آن تکثیر می یابند – رها شده یا می گریزند. پلیمریزاسیون اکتین، شیگلا ها را به درون یک سلول هلا و از یک سلول به سلول دیگر پیش می راند. در بدن موجود زنده، شیگلا ها به اینتگرین های واقع روی سطح سلول های M در پلاک های پییر، و نه به سلول های جاذب قطبی مخاط، می چسبند. به طور طبیعی، سلول هـای M آنتی ژن هـا را نمونه برداری کرده و آنها را به ماکروفاژ های تحت مخاط عرضه می دارند. شیگلا ها به وسیله سلول های M فاگوسیتوز می شوند و از طریق سلول های M به مجموعه ماکروفاژ های زیرین عبور می کنند. شیگلا ها در داخل سلول های M و ماکروفاژ ها می توانند به واسطه فعال سازی فرآیند مرگ طبیعی سلول (آپوپتوز) به مرگ سلول منجر گردند. شیگلا ها، در شیوه ای مشابه با مدل آزمایشگاهی، توسط پلیمریزاسیون اکتین که باکتری ها را به جلو می راند، به سلول های مخاطی مجاور گسترش پیدا می کنند.

بر اساس مطالعاتی که در آن از سلول ها در شرایط آزمایشگاهی استفاده گردیده است، به نظر می رسد که فرآیند چسبندگی ـ تهاجم در یرسینیا انتروکولیتیکا شبیه این فرآیند در شیگلا باشد. یرسینیا ها به غشای سلولی میزبان چسبیده و باعث ایجاد بیرون زدگی های پروتوپلاسمی می شوند. سپس، باکتری هـا توسط سلول میزبان همراه با تشکیل واکوئل احاطه می گردند. بر میزان تهاجم به هنگام رشد باکتری ها در دمای ۲۲°C به جای دمای ۳۷°C، افزوده خواهد شد. هنگامی که یرسینیا ها به سلول راه یافتند، غشای واکوئلی از هم می پاشد و این باکتری ها درون سیتوپلاسم رها می شوند. گمان می رود یرسینیا ها در بدن موجود زنده، بسیار شبیه به شیگلا ها، به جای آنکه به سلول های مخاطی جاذب قطبی بچسبند و به آنها هجوم ببرند، چسبیدن و تهاجم را روی سلول هـای M پلاک هـای پییر انجام دهند.

لیستریا مونوسایتوژنز از راه خوردن غذا، از محیط وارد بدن می گردد. احتمالاً، این باکتری هـا با چسبیدن به مخاط روده به آنها هجوم برده، به جریان خون می رسند و پخش می شوند. بیماری زایی این فرآیند در شرایط آزمایشگاهی مطالعه شده است. لیستریا مونوسایتوژنز به ماکروفاژ ها و سلول های روده ایِ غیر متمایزِ کشت شده می چسبد و به آسانی آنها را مورد هجوم قرار می دهد. لیستریا ها محاط شدن خود توسط سلول های میزبان را القا می نمایند. پروتئین هایی به نام اینترنالین نقش اصلی را در این فرآیند عهده دار اند. فرآیند محاط شدگی، حرکت درون سلول و حرکت بین سلول ها – نظیر آنچه در خصوص شیگلا ها وجود دارد – نیازمند پلیمریزاسیون اکتین، به منظور پیش راندن باکتری ها می باشد.

لژیونلا پنوموفیلا با آلوده ساختن ماکروفاژ هـای ریوی سبب پنومونی می شود. چسبیدن لژیونلا ها به ماکروفاژ، تشکیل یک پای کاذب نازک و طویل را القا می کند که سپس دور باکتری می پیچد و یک وزیکول را شکل می دهد (فاگوسیتوز پیچنده [coiling phagocytosis]). این وزیکول دست نخورده باقی مانده، ادغام فاگولیزوزوم مهار می شود، و باکتری ها درون وزیکول به تکثیر می پردازند.

نیسریا گونوره پیلوس ها را به عنوان ادهسین های اولیه و پروتئین های همراه ماتی یا Opa (opacity associated proteins) را به عنوان ادهسین های ثانویه برای اتصال به سلول های میزبان به کار می برند. برخی پروتئین هـای Opa چسبندگی بـه سلول هـای پلی مورفونوکلئر را میانجی گری می کنند. بعضی از گونوکوکوس ها پس از فاگوسیتوز توسط این سلول هـا، زنده باقی می مانند. پیلوس هـا و Opa با هم بر تهاجم به سلول هـای کشت داده شده در آزمایشگاه می افزایند. در کشت هـای لوله رحم، گونوکوکوس هـا به میکرو ویلی هـای فاقد مژه می چسبند و ظاهراً احاطه شدن خود توسط این سلول هـا را تحریک می کنند. تکثیر گونوکوکوس هـا به طور درون سلولی بوده و مهاجرت آنها به فضای زیر اپیتلیال با مکانیسمی ناشناخته صورت می گیرد.

**توکسین ها**

به طور کلی، توکسین های ایجاد شده توسط باکتری‌ها به دو گروه تقسیم می گردند : اندوتوکسین ها (توکسین های داخلی) که در غشای خارجی باکتری های گرم منفی حضور دارند، و توکسین هایی که ترشح شونده، نظیر انتروتوکسین ها و اگزوتوکسین ها (توکسین های خارجی). انتروتوکسین ها و اگزوتوکسین ها اغلب به واسطه مکانیسم عمل روی سلول میزبان طبقه بندی می شوند و آنها در ادامه با جزئیات بیشتر بحث شده اند. ویژگی های اصلی این دو گروه در جدول ۴-۹ ذکر گردیده است.

**الف) اگزوتوکسین ها**

بسیاری از باکتری های گرم مثبت و گرم منفی اگزوتوکسین های پُر اهمیت از نظر پزشکی را تولید می کنند. بعضی از این توکسین ها (سموم) نقش هایی اساسی را در تاریخ جهان ایفا نموده اند. برای مثال، کزاز که توسط توکسین کلستریدیوم تتانی ایجاد می گردد، ۵۰,۰۰۰ سرباز قدرت های محوری در

جنگ جهانی دوم را به کام مرگ فرستاد؛ این در حالی بود که نیرو های متفقین افراد نظامی را علیه کزاز ایمن ساخته بودند و نفرات بسیار کمتری را در اثر این بیماری از دست دادند. برای برخی از بیماری های میانجی گری شده با اگزوتوکسین واکسن ابداع گردیده است که اهمیت آنها در پیشگیری از بیماری همچنان به جای خود باقی است. این واکسن ها – موسوم به توکسوئید ها – از اگزوتوکسین‌هایی ایجاد شده اند که به نحوی تغییر یافته‌اند تا دیگر سمی نباشند. بسیاری از اگزوتوکسین ها مشتمل بر زیر واحد های A و B هستند (اغلب تحت عنوان توکسین های دوتایی یا توکسین های نوع III اشاره می گردند). عموماً، زیر واحد های B چسبندگی کمپلکس توکسین به یک سلول میزبانی را میانجی گری نموده و به ورود اگزوتوکسین به درون سلول میزبان یاری می رسانند. زیر واحد A فعالیت سمی را فراهم می سازد. نمونه هایی از برخی مکانیسم های بیماری زاییِ مرتبط با اگزوتوکسین ها در زیر ارائه گردیده است. سایر توکسین های باکتری های خاص در فصل های مربوط به آنها مورد بحث قرار گرفته اند.

کورینه باکتریوم دیفتریا یک باسیل گرم مثبت است که می‌تواند بر روی غشا های مخاطی دستگاه تنفسی فوقانی یا در زخم های پوستیِ جزئی رشد کند (فصل ۱۲ را ببینید). سویه هایی از کورینه باکتریوم دیفتریا که حامل یک کورینه باکتریوفاژ ملایم و لیزوژنیک (فاژ β یا فاژ ω) با ژنی ساختاری برای توکسین هستند، توکسیژنیک (سم زا) بوده و توکسین دیفتری را تولید و بیماری دیفتری را ایجاد می نمایند. فاکتور های متعددی تولید توکسین را به رمز در می آورند؛ زمانی که در دسترس بودن آهن معدنی فاکتور محدود کننده سرعت رشد است، آن هنگام تولید بیشینه توکسین رخ می دهد. ملکول توکسین در قالب یک ملکول پلی پپتیدی منفرد (با وزن ملکولی ۶۲,۰۰۰) ترشح می شود. توکیسن طبیعی به طور آنزیمی به دو قطعه A و B می شکند که به واسطه یک پیوند دی سولفیدی به هم متصل اند. قطعه B (با وزن ملکولی ۴۰,۷۰۰) به گیرنده های اختصاصی سلول میزبان اتصال می‌یابد و ورود قطعه A (با وزن ملکولی ۲۱,۱۵۰) را به درون سیتوپلاسم تسهیل می سازد. قطعه A فاکتور طویل سازی زنجیره پپتید یا EF-2 (elongation factor) را مهار می نماید. قطعه A این کار را با کاتالیز واکنشی که نیکوتین آمید آزاد به علاوه یک کمپلکس غیر فعال آدنوزین دی فسفات ـ ریبوز ـ EF-2 را ثمر می‌دهد، به انجام می رساند. توقف در سنتز پروتئین به اختلال در عملکرد های فیریولوژیکیِ طبیعی سلول می انجامد. توکسین دیفتری بسیار قدرتمند است.

کلستریدیوم تتانی یک باسیل گرم مثبت بی هوازی و عامل کزاز (تتانوس) است (فصل ۱۱ را ببینید). این باکتری از محیط به زخم ها راه یافته و اسپور های آن در محیط بی هوازیِ بافتِ تضعیف شده می رویند. عفونت اغلب جزئی و از لحاظ بالینی ناآشکار است. اشکال رویشی کلستریدیوم تتانی توکسین تتانواسپاسمین (با وزن ملکولی ۱۵۰,۰۰۰) را تولید می کنند که توسط پروتئاز باکتریایی به دو پپتید (با وزن های ملکولی ۵۰,۰۰۰ و ۱۰۰,۰۰۰) می شکافد که توسط یک پیوند دی سولفیدی به هم متصل اند. در آغاز، توکسین به گیرنده هایی روی غشا های پیش سیناپسی نورون های حرکتی اتصال می یابد. آنگاه، به واسطه سیستم انتقال آکسونیِ عقب رونده به اجسام سلولی این نورون ها، تا نخاع و پایه مغز مهاجرت می کند. توکسین تا پایانه های سلول های مهاری، شامل هم اینترنورون های گِلایسینِرژیک و هم نورون های ترشح کننده گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) در پایه مغز انتشار می یابد. توکسین، سیناپتوبِروین – پروتئین لازم جهت پهلو گیری وزیکول های نوروترانسمیتر (انتقال دهنده عصب) روی غشا های پیش‌سیناپسی – را تخریب می نماید. آزاد سازی گلایسین و GABA ی مهارگر بلوکه می گردد و نورون های حرکتی مهار نمی شوند؛ در نتیجه، فلج اسپاسمی رخ می دهد. مقدار بسیار اندکی از توکسین می تواند برای انسان مرگ آور باشد. در افراد سالم به لحاظ ایمونولوژیک، کزاز به واسطه ایمنی زایی با توکسوئید تتانوس، کاملاً قابل پیشگیری است.

کلستریدیوم بوتولینوم بوتولیسم را ایجاد می کند. این میکروارگانیسم در خاک یا آب حضور دارد و ممکن است در محصولات غذایی (کنسروی یا تحت خلاء بسته بندی شده، و مانند آن)، چنانچه محیط به طور مناسب بی هوازی شده باشد، رشد نماید. کلستریدیوم بوتولینوم یک توکسین فوق العاده قدرتمند (قوی ترین توکسین شناخته شده) را تولید می کند. این توکسین حساس به حرارت است و با حرارت دادن کافی از بین می رود. هفت نوع سرولوژیک متمایز از توکسین وجود دارد. انواع A، B، E، و F شایع ترین انواع مرتبط با بیماری انسانی هستند. این توکسین، با دارا بودن پروتئینی با وزن ملکولی ۱۵۰,۰۰۰ که به دو پروتئین با وزن های ملکولی ۱۰۰,۰۰۰ و ۵۰,۰۰۰ می شکافد که به واسطه یک پیوند دی سولفیدی در اتصال باقی مانده اند، شباهت زیادی به توکسین کزاز دارد. جذب توکسین بوتولینوم از راه روده صورت می گیرد و به گیرنده غشا های پیش سیناپسی نورون های حرکتی سیستم عصبی محیطی و اعصاب جمجمه ای متصل می شود. پروتئولیز پروتئین های هدف در نورون ها توسط زنجیره سبک توکسین بوتولینوم از آزاد سازی استیل کولین در سیناپس جلوگیری نموده، به عدم انقباض ماهیچه و فلج منتهی می گردد.

اسپور های کلستریدیوم پرفرینجنس در اثر آلودگی زخم ها با خاک یا مدفوع وارد آنها می شوند. اسپور ها در حضور یک بافت نکروز شده (یک محیط بی هوازی) جوانه می زنند و سلول های رویشی می توانند چند توکسین متفاوت را تولید کنند. بسیاری از این توکسین ها نکروز دهنده و همولیتیک اند و – همراه با تورم بافت در پی گاز حاصل از هیدرات های کربن، و تداخل در خون رسانی – از گسترش قانقاری گازی حمایت

می نمایند. آلفا توکسین کلستریدیوم یک لِسیتیناز است که با شکستن لیسیتین به فسفوریل کولین و دی گلیسرید، به غشا های سلولی آسیب وارد می سازد. تتا توکسین نیز اثری نکروز دهنده دارد. علاوه بر آن، کلاژناز ها و DNA آز ها نیز توسط کلستریدیوم ها تولید می شوند.

برخی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس روی غشا های مخاطی (مانند واژن در هنگام قاعدگی) یا در زخم ها رشد کرده، توکسین ـ۱ سندرم شوک سمی یا TSST-1 (toxic shock syndrome toxin-1) را تولید می کنند که عامل سندرم شوک سمی است (فصل ۱۳ را ببینید). بیماری با شوک، تب بالا و بثورات جلدیِ پراکنده ی قرمز رنگ که سپس پوسته ریزی می شود، مشخص می گردد؛ به علاوه، چند عضو دیگر بدن درگیر می شوند. TSST-1 یک ابر آنتی ژن است و اینترلوکین-۲ (IL-2) و فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) را تحریک می کند (فصل ۸ را ببینید). به نظر می رسد تظاهرات بالینیِ اصلی بیماری نسبت به سایتوکاین ها، ثانویه باشند. اثرات منتشره ی TSST-1 نتیجه ی تحریک وسیع سایتوکاین است. برخی سویه های استرپتوکوکوس های بتا همولیتیک گروه A، اگزوتوکسین های A و C را تولید می کنند. عفونتِ به سرعت پیش رونده بافت نرم که توسط استرپتوکوکوس های تولید کننده اگزوتوکسین A پایروژن (تب زا) ایجاد می شود، دارای تعداد زیادی تظاهرات بالینی مشابه با سندرم شوک سمی استافیلوکوکی است. اگزوتوکسین های A و C پایروژن نیز ابر آنتی ژن بوده و در شیوه ای همانند روش TSST-1 عمل می نمایند.

توکسین های نوع II پروتئین هایی اند که معمولاً بر روی غشا های سلولی اثر نهاده، موجب تسهیل تهاجم پاتوژنی می شوند که آنها را ترشح می کند (همچنین آنزیم های تجزیه کننده بافت را در ادامه ببینید). مثال ها عبارتند از : همولیزین ها و فسفولیپاز ها که همچنین در فصل های ارگانیسم مناسب بحث شده اند.

**ب) اگزوتوکسین های مرتبط با بیماری های اسهالی و مسمومیت غذایی**

اگزوتوکسین های مرتبط با بیماری های اسهالی غالباً انتروتوکسین نامیده می شوند (جدول ۳-۴۸ را ببینید). خصوصیات بعضی از انتروتوکسین های مهم در زیر به بحث گذارده شده است.

ویبریو کلرا در بسیاری از بخش های جهان عامل بیماری اسهالی همه‌گیر یا اپیدمیک (وبا) بوده است (فصل ۱۷ را ببینید) و یک بیماری دیگر ناشی از توکسین می باشد که از اهمیت تاریخی و کنونی برخوردار است. ویبریو کلرا پس از آنکه از راه مواد غذایی یا آشامیدنی آلوده به میزبان راه یافت، به مخاط روده نفوذ کرده و به میکرو ویلی های حاشیه پرز دار سلول های اپیتلیال روده متصل می گردد. ویبریو کلرا – معمولاً سرتایپ O۱ (و O۱۳۹) – می تواند یک انتروتوکسین با وزن ملکولی ۸۴,۰۰۰ را تولید کند. این توکسین از دو زیر واحد ساخته شده است : زیر واحد A، که به دو پپتید $A_1$ و $A_2$ می شکند، که توسط یک پیوند دی سولفیدی به هم متصل اند، و زیر واحد B. زیر واحد B پنج پپتید همانند داشته و به سرعت توکسین را به ملکول های گانگلیوزید غشای سلولی اتصال می دهد. زیر واحد A وارد غشای سلولی می شود و به افزایش در فعالیت آدنیلات سیکلاز و غلظت cAMP می انجامد. اثر ویژه آن تراوش سریع الکترولیت ها به مجرای روده کوچک، همراه با اختلال در جذب سدیم و کلر و از دست رفتن بی کربنات می باشد. اسهال حجیم و تهدید کننده حیات (برای مثال، ۳۰-۲۰ لیتر در روز) می تواند رخ دهد و اسیدوز حادث شود. اثرات زیان بخش وبا ماحصل از دست رفتن مایعات و عدم توازن اسید ـ باز است؛ از این رو، درمان با جایگزینی الکترولیت ها و مایعات انجام می گیرد.

برخی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس در طی رشد روی گوشت، فرآورده های لبنی و سایر مواد غذایی، انتروتوکسین ها را تولید می کنند. در موارد مشخص، این غذا ها اخیراً تهیه گشته اند و به درستی در یخچال قرار نگرفته اند. دست کم هفت نوع متمایز از انتروتوکسین استافیلوکوکی وجود دارد. پس از خوردن توکسینِ از پیش ایجاد شده، این توکسین در روده، جایی که گیرنده های عصبی را تحریک می کند، جذب می گردد. این محرک به مرکز تهوع در سیستم عصبی مرکزی فرستاده می شود. تهوع اغلب ناگهانی بوده و این حالت برای چند ساعت رخ می دهد. غالباً، اسهال کمتر است. مسمومیت غذایی استافیلوکوکی شایع ترین شکل مسمومیت غذایی می باشد. انتروتوکسین های استافیلوکوکوس اورئوس ابر آنتی ژن هستند.

انتروتوکسین ها همچنین توسط برخی سویه های یرسینیا انتروکولیتیکا (فصل ۱۹ را ببینید)، ویبریو پارا همولیتیکوس (فصل ۱۷ را ببینید)، گونه های آئروموناس (فصل ۱۷ را ببینید) و سایر باکتری ها تولید می شوند، اما نقش این توکسین ها در بیماری زایی به خوبی روشن نگردیده است. انتروتوکسین ایجاد شده توسط کلستریدیوم پرفرینجنس در فصل ۱۱ بحث شده است.

**پ) لیپو پلی ساکارید های باکتری های گرم منفی**

LPS (اندوتوکسین) باکتری های گرم منفی از دیواره سلولی مشتق شده و اغلب به هنگام لیز باکتری ها آزاد می شود. این مواد مقاوم به حرارت بوده، از وزن های ملکولی ۳۰۰۰ و ۵۰۰۰ (لیپو الیگو ساکارید ها، LOS) و چند میلیون (لیپو پلی ساکارید ها) برخوردار اند و می توانند (برای مثال، با فنل – آب) استخراج گردند. آنها واجد سه ناحیه اصلی هستند (شکل ۱۹-۲ را ببینید). دومیْن لیپید A ناحیه ای است که توسط سیستم ایمنی تشخیص داده می شود و جزئی است که مسئول تحریک سایتوکاین می باشد (ادامه را ببینید). دو جزء دیگر، مرکز الیگوساکارید و خارجی ترین پلی ساکارید آنتی ژن

O هستند.

اثرات پاتوفیزیولوژیک LPS ها صرف نظر از منشأ باکتریایی آنها مشابه است. استثناء در این مورد مربوط به گونه های باکتروئیدز می باشد، که LPS آنها ساختاری متفاوت داشته و سمیت آن کمتر است (فصل ۲۱ را ببینید). در جریان خون، LPS ابتدا به پروتئین های در گردش اتصال می یابد. سپس، با گیرنده های واقع روی ماکروفاژ ها و مونوسیت ها و سایر سلول های سیستم رتیکولو اندوتلیال بر هم کنش می نماید. IL-1، IL-6، IL-8، TNF-α، و سایر سایتوکاین ها آزاد می شوند، و آبشار های کمپلمان و کوآگولاسیون فعال می گردند. آنچه در ادامه می توان به طور بالینی یا تجربی مشاهده نمود، عبارت است از : تب، لکوپنی (کاهش گلبول های سفید)، هیپوگِلایسمی (کاهش قند خون)، هیپوتِنشن (کاهش فشارخون) و شوک که به نقص در خون رسانی به اندام های حیاتی (نظیر مغز، قلب و کلیه)؛ انعقاد (کوآگولاسیون) درون رگی؛ و مرگ در اثر اختلال شدید در عملکرد اندام منتج می گردد.

تزریق LPS باعث ایجاد تب بعد از ۹۰–۶۰ دقیقه، زمان لازم برای رها سازی IL-1 توسط بدن، خواهد شد. تزریق IL-1 ظرف ۳۰ دقیقه تب را ایجاد می کند. هر بار تزریق IL-1 پاسخ تب یکسانی را به وجود می آورد، اما تزریق تکراری LPS سبب کاهش مداوم پاسخ تب می شود. این موضوع ماحصل تحمل است، که بخشی در نتیجه مسدود شدن رتیکولو اندوتلیال و بخشی در نتیجه آنتی بادی های IgM علیه LPS است.

تزریق LPS سبب ایجاد لکوپنی (کاهش گلبول های سفید) اولیه می گردد، همچنان که در باکتریمی با ارگانیسم های گرم منفی این مسأله دیده می شود. پس از آن، لکوسیتوز (افزایش گلبول های سفید) ثانویه اتفاق می افتد. لکوپنی اولیه با شروع تبِ ناشی از رها سازی IL-1 همراه است. LPS گلیکولیز را در بسیاری از سلول ها افزایش داده و می تواند کاهش قند خون را در پی داشته باشد.

در مدت کوتاهی، در باکتریمی گرم منفی یا با تزریق LPS، افت فشار خون پدید می آید. ممکن است تنگ شدن سرخرگی و سیاهرگی با اتساع عروق محیطی، افزایش در تراوایی عروق، کاهش در برگشت سیاهرگی، کاهش در برون دهی قلب، ساکن شدن خون در مویرگ ها، تنگی عروق محیطی، شوک و اختلال در خون رسانی به اندام ها و عواقب آن، دنبال شود. انعقاد درون رگی منتشر یا DIC ( disseminated intravascular coagulation)، نیز در این تغییرات عروقی دخالت دارد.

LPS از جمله عواملی است که می توانند مسیر ثانوی آبشار کمپلمان را فعال سازد، و انواعی از واکنش های میانجی گری شونده با کمپلمان (مانند آنافیلاتوکسین ها، پاسخ های شیمیو تاکسی، آسیب غشا و غیره) و کم شدن سطح سرمی اجزای کمپلمان (C3، C5-C9) را تسریع نماید.

انعقاد درون رگی منتشره یک عارضه شایع در باکتریمی گرم منفی است و همچنین می تواند در سایر عفونت ها رخ دهد. LPS فاکتور XII (فاکتور هاگمَن) – مرحله نخست در سیستم انعقاد (لخته شدگی) ذاتی – را فعال می کند و آن را بر جریان آبشاری انعقاد (کوآگولاسیون) سوار می نمایند، که منجر به تبدیل فیبرینوژن به فیبرین خواهد شد. در همان زمان، پلاسمینوژن می تواند توسط LPS فعال گردد و به پلاسمین (یک آنزیم پروتئولیتیک) تبدیل شود، که می تواند به فیبرین حمله کند و محصولات شکسته شده فیبرین را به وجود آورد. کاهش در سطوح پلاکت و فیبرینوژن و یافتن محصولات حاصل از شکسته شدن فیبرین گواه DIC است. گاهی اوقات هپارین می تواند از آسیب های ناشی از DIC جلوگیری کند.

LPS موجب چسبندگی پلاکت ها به اندوتلیوم عروق و انسداد رگ های خونی کوچک شده، باعث ایجاد نکروز حاصل از کم خونی موضعی یا نکروز خونریزی دهنده در اندام های مختلف می شود.

سطوح اندوتوکسین را می توان به وسیله آزمون لیمولوس سنجید : محصول ناشی از لیز آمِبوسیت های خرچنگ نعل اسبی (لیمولوس) در حضور ۰.۰۰۰۱ μg/mL از اندوتوکسین به صورت ژله یا لخته در می آید.

جدول ۴–۹. خصوصیات اگزوتوکسین ها و اندوتوکسین ها (لیپو پلی ساکارید ها)

| اگزوتوکسین ها | اندوتوکسین ها |
|---|---|
| توسط سلول های زنده، در غلظت بالا در محیط مایع تراوش می شوند. | بخش جدایی ناپذیر دیواره سلولی باکتری های گرم منفی. در هنگام مرگ و به طور جزئی در زمان رشد باکتریایی آزاد می شود. برای داشتن فعالیت بیولوژیکی ممکن است به آزاد شدن نیاز نباشد. |
| هم توسط باکتری های گرم مثبت و هم توسط باکتری های گرم منفی تولید می گردند. | تنها در باکتری های گرم منفی یافت می شوند. |
| پلی پپتید هایی با وزن ملکولی ۹۰۰،۰۰۰– ۱۰،۰۰۰ | کمپلکس های لیپو پلی ساکارید. احتمالاً بخش لیپید A مسئول سمیت است. |
| نسبتاً ناپایدار اند؛ غالباً در پی حرارت دادن در دما های بالاتر از ۶۰°C سمیت آن‌ها به سرعت از دست می رود. | نسبتاً پایدار اند؛ در پی حرارت دادن در دما های بالاتر از ۶۰°C بدون از دست رفتن سمیت، ساعت ها پایدار می مانند. |

| | |
|---|---|
| به شدت آنتی ژنیک اند؛ تشکیل تیتر های بالایی از آنتی توکسین را بر می انگیزند. | به طور ضعیف ایمونوژنیک اند؛ آنتی‌بادی ها آنتی‌توکسیک و حفاظتی می‌باشند. ارتباط بین تیتر های آنتی بادی و حفاظت از بیماری نسبت به اگزوتوکسین ها کمتر است. |
| توسط فرمالین، اسید، حرارت و غیره به توکسوئی دهای آنتی ژنیک و غیر سمی تبدیل می شوند. توکسوئید ها (مانند توکسوئید کزاز) جهت ایمونیزاسیون به کار می روند. | به توکسوئید تبدیل نمی شوند. |
| به شدت سمی اند؛ در مقادیر میکرو گرم یا کمتر برای حیوانات کشنده هستند. | به طور متوسط سمی اند؛ در مقدار ۱۰۰–۱۰ میکرو گرم برای حیوانات کشنده هستند. |
| معمولاً به گیرنده هایی اختصاصی روی سلول ها اتصال می یابند. | برای آن‌ها روی سلول ها گیرنده هایی اختصاصی یافت نشده است. |
| معمولاً در میزبان تب ایجاد نمی کنند. | معمولاً با آزاد سازی اینترلوکین ۱– و سایر میانجی گر ها سبب ایجاد تب در میزبان می گردند. |
| عمدتاً توسط ژن های خارج کروموزومی (مانند پلاسمید ها) کنترل می شوند. | توسط ژن های کروموزومی سنتز می شوند. |

### ت) پپتیدوگلیکان باکتری های گرم مثبت

پپتیدوگلیکان باکتری های گرم مثبت از ماکرو ملکول هایی با اتصالات عرضی ساخته شده و پیرامون سلول های باکتریایی را فرا می گیرد (فصل ۲ و شکل ۱۵–۲ را ببینید). تغییرات عروقیِ منجر به شوک ممکن است در عفونت های ناشی از باکتری های گرم مثبت، که فاقد LPS اند، نیز رخ دهد. مقدار پپتیدوگلیکان در باکتری های گرم مثبت بسیار بیشتر از باکتری های گرم منفی است. پپتیدوگلیکان آزاد شده در طی عفونت ممکن است در بسیاری از فعالیت های بیولوژیک خود مشابه LPS باشد. اگرچه، قدرت پپتیدوگلیکان به طور تغییر ناپذیری بسیار کمتر از LPS است.

### آنزیم ها

آنزیم های تولید شده توسط بسیاری از گونه های باکتریایی ذاتاً سمی نیستند، اما نقش های مهمی را در فرآیند عفونی بر عهده دارند. بعضی از این آنزیم ها در زیر به بحث گذاشته شده اند.

#### الف) آنزیم های تجزیه کننده بافت

بسیاری از باکتری ها آنزیم های تجزیه کننده بافت را تولید می کنند. آنزیم هایی از این دست که بهتر توصیف شده اند، از کلستریدیوم پرفرینجنس (فصل ۱۱ را ببینید)، و به میزان کمتر از باکتری های بی هوازی (فصل ۲۱ را ببینید)، استافیلوکوکوس اورئوس (فصل ۱۳ را ببینید)، و استرپتوکوکوسهای گروه A (فصل ۱۴ را ببینید) هستند. آنزیم های تجزیه کننده بافت در بیماری زایی عفونت ها نقش واضحی را ایفا می نمایند، اما اثبات آن، به ویژه در مورد تک تک آنزیم ها دشوار است. برای مثال، آنتی بادی های ضد آنزیم های استرپتوکوکیِ تجزیه کننده بافت ویژگی های بیماری استرپتوکوکی را تغییر نمی دهند.

کلستریدیوم پرفرینجنس، افزون بر لسیتیناز، آنزیم پروتئولیتیک کلاژناز را تولید می‌کند که کلاژن – پروتئین اصلی بافت پیوندی (همبند) فیبری – را تجزیه نموده و بر گسترش عفونت در بافت می افزاید.

استافیلوکوکوس اورئوس کوآگولاز را تولید می کند که در اتصال با فاکتور های خونی، پلاسما را لخته (کوآگوله) می سازد. کوآگولاز در شکل گیری دیواره های فیبرین پیرامون ضایعات استافیلوکوکی، که به پایداری آن‌ها در بافت کمک می نماید، دست دارد. کوآگولاز همچنین سبب رسوب فیبرین روی سطح استافیلوکوکوس های منفرد گشته که ممکن است در حفاظت آن‌ها در برابر فاگوسیتوز یا تخریب درون سلول های فاگوسیتیک مؤثر باشد.

هیالورونیداز ها آنزیم هایی اند که اسید هیالورونیک – از اجزای سازنده ماده زمینه ای بافت پیوندی – را هیدرولیز می کنند. آنها توسط بسیاری از باکتری ها (نظیر استافیلوکوکوس ها، استرپتوکوکوس ها و بی هوازی ها) تولید می شوند و به گسترش این باکتری ها در میان بافت ها یاری می رسانند.

بسیاری از استرپتوکوکوس های همولیتیک استرپتوکیناز (فیبرینولیزین) را تولید می نمایند. استرپتوکیناز ماده ای است که آنزیم پروتئولیتیک پلاسما را فعال می سازد. این آنزیم سپس قادر به حل پلاسمای لخته شده بوده و احتمالاً به گسترش سریع استرپتوکوکوس ها در میان بافت ها کمک می کند. استرپتوکیناز در درمان قلبی حاد، برای حل‌نمودن لخته های فیبرین به کار می رود.

بسیاری از باکتری ها موادی تولید می کنند که سیتولیزین هستند، یعنی گلبول های قرمز را از هم می پاشند (همولیزین ها) یا سلول های بافت یا گلبول های سفید را می کشند (لکوسیدین ها). برای مثال، استرپتولیزین O

که توسط استرپتوکوکوس های گروه A ایجاد می شود برای موش ها کشنده است و برای گلبول های قرمز تعداد زیادی از حیوانات همولیتیک می باشد. استرپتولیزین O حساس به اکسیژن بوده و از این رو می تواند اکسید و غیر فعال گردد، اما توسط عوامل احیا کننده دوباره فعال می شود. استرپتولیزین O آنتی ژنیک است. این استرپتوکوکوس ها همچنین استرپتولیزین S که مقاوم به اکسیژن و تحریک کننده سرم است را تولید می کنند، که آنتی ژنیک نیست. کلستریدیوم ها همولیزین های مختلفی، همچون لسیتیناز که در بالا بیان گردید، را ایجاد می نمایند، همولیزین ها توسط اکثر سویه های استافیلوکوکوس اورئوس تولید می شوند؛ استافیلوکوکوس ها همچنین تولیدکننده لکوسیدین ها هستند. بیشتر باسیل های گرم منفیِ جدا شده از جایگاه های بیماری، همولیزین ها را به وجود می آورند. برای مثال، سویه های اشریشیاکولیِ مسببِ عفونت های دستگاه ادراری معمولاً همولیزین ها را تولید می کنند، در حالی که آن دسته از سویه هایی که بخشی از فلور نرمال دستگاه گوارش به شمار می روند، ممکن است همولیزین ها را تولید کنند یا ممکن است این کار را انجام ندهند.

### ب) IgA1 پروتئاز ها

ایمونوگلوبولین A آنتی بادیِ ترشحی روی سطوح مخاطی است. این ایمونوگلوبولین دارای دو شکل اصلی – IgA1 و IgA2 – می باشد که در نزدیکی مرکز، یا در ناحیه لولای زنجیره های سنگین ملکول با هم اختلاف دارند (فصل ۸ را ببینید). IgA1 در ناحیه لولا واجد یک سری از اسید های آمینه است که در IgA2 حضور ندارند. برخی از باکتری های مسبب بیماری آنزیم IgA1 پروتئاز را تولید می کنند که IgA1 را در پیوند های اختصاصی پرولین ـ ترئونین یا پرولین ـ سرین در ناحیه لولا می شکافد و این آنتی بادی را غیر فعال می سازد. IgA1 پروتئاز یک فاکتور ویرولانس مهم در پاتوژن های نیسریا گونوره، نیسریا منتژایتیدیس، هموفیلوس آنفولانزا و استرپتوکوکوس پنومونیه به حساب می آید، این آنزیم همچنین به وسیله سویه هایی از پروتلا ملانینوژنیکا، بعضی از استرپتوکوس های مرتبط با بیماری دندان و تعداد اندکی از دیگر گونه ها که گاهاً باعث ایجاد بیماری می شوند، تولید می گردد. گونه های غیر بیماری زای این جنس ها فاقد ژن های به رمز در آورنده این آنزیم بوده و آن را تولید نمی کنند. تولید IgA1 پروتئاز به پاتوژن ها اجازه غیر فعال نمودن آنتی بادی اولیه ی یافت شده روی سطوح مخاطی را می دهد و بنابراین توان حفاظتی میزبان به واسطه این آنتی‌بادی، را از بین می‌برد.

### فاکتور های ضد فاگوسیتیک

بسیاری از پاتوژن هـای باکتریایی پس از بلعیده شدن توسط سلول های پلی مورفونوکلئر یا ماکروفاژ ها، به سرعت کشته می شوند. بعضی از پاتوژن‌ها با جذب ترکیبات طبیعی میزبان به سطوح خود، از فاگوسیتوز یا مکانیسم های میکروب کشیِ گلبول های سفید می گریزند. برای مثال، استافیلوکوکوس اورئوس دارای پروتئین سطحی A بوده که به بخش Fcی IgG اتصال می یابد. سایر پاتوژن ها دارای فاکتور هایی سطحی اند که فاگوسیتوز را به تعویق می اندازد (مانند استرپتوکوکوس پنومونیه و نیسریا منتژایتیدیس)؛ تعداد زیادی از باکتـری هـای دیگر کپسول پلی ساکـاریدی دارنـد. استرپتوکوکوس پایوژنز (استرپتوکوکوس های گروه A) دارای پروتئین M است. نیسریا گونوره (گونوکوکوس ها) دارای پیلوس می باشد. اکثر این ساختار های سطحیِ ضد فاگوسیتیک تنوع یا ناهمگونی آنتی ژنیِ بالایی را نشان می دهند. برای مثال، بیش از ۹۰ نوع پلی ساکارید کپسولی در پنوموکوکوس ها و افزودن بر ۱۵۰ نوع پروتئین M در استرپتوکوکوس های گروه A وجود دارد. آنتی بادی هایی که علیه یک نوع فاکتور ضد فاگوسیتیک (نظیر پلی ساکارید کپسولی یا پروتئین M) به کار گرفته می شوند، از میزبان در برابر بیماری ناشی از باکتری های واجد آن نوع فاکتور ضدفاگوسیتیک محافظت می کنند، اما این محافظت را علیه باکتری هایی که دارای سایر انواع آنتی ژنیکِ همان فاکتور هستند، اعمال نمی نمایند.

تعداد اندکی از باکتری هـا (مانند گونه هـای کپنوسایتوفاژ و بوردتلا) فاکتور هـا یـا توکسین هـای محلول را تولید می کنند که شیمیوتاکسی گلبول های سفید را باز می دارند و بنابراین با مکانیسمی متفاوت از فاگوسیتوز اجتناب می ورزند.

### بیماری زایی درون سلولی

برخی باکتری هـا (نظیر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، گونه های بروسلا و گونه های لژیونلا) در محیط متخاصم درون سلول های پلی مورفونوکلئر، ماکروفاژ ها یا مونوسیت ها زندگی و رشد می کنند. این باکتری ها به واسطه چندین مکانیسم به این فتح نائل می شوند : آن‌ها ممکن است از ورود به فاگولیزوزوم ها دوری جسته و درون سیتوزول فاگوسیت بسر برند؛ آن‌ها ممکن است از ادغام فاگوزوم ـ لیزوزوم جلوگیری نموده و درون فاگوزوم زندگی کنند؛ یا آن‌ها ممکن است به آنزیم های لیزوزومی مقاوم باشند و درون فاگولیزوزوم بقا یابند.

بسیاری از باکتری ها می توانند درون سلول های غیر فاگوسیتیک زیست نمایند (پاراگراف های قبلی، تهاجم به سلول ها و بافت های میزبان را ببینید).

### ناهمگونی آنتی ژنی

ساختار های سطحی باکتری ها (و بسیاری از میکروارگانیسم های دیگر) از ناهمگونی آنتی ژنیِ قابل ملاحظه ای برخوردار اند. غالباً، این آنتی ژن ها

به عنوان بخشی از سیستم رده بندی سرولوژیکی برای باکتری ها مورد استفاده قرار می گیرند. رده بندی ۲۰۰۰ سالمونلای مختلف عمدتاً بر پایه انواع آنتی ژن های O (زنجیره جانبی LPS) و H (فلاژلی) صورت گرفته است. به طور مشابه، بیش از ۱۵۰ نوع O و افزودن بر ۱۰۰ نوع K (کپسولی) در اشریشیاکولی وجود دارد. نوع آنتی ژنیک باکتری ها ممکن است شاخصی برای ویرولانس بوده، با ماهیت کلونال پاتوژن ها مرتبط باشد. اگرچه ممکن است در عمل فاکتور (فاکتور های) ویرولانس نباشد. آنتی ژن O نوع ۱ و آنتی ژن O نوع ۱۳۹ ویبریوکلرا معمولاً توکسین وبا را تولید می کنند، اما تعداد بسیار اندکی از دیگر انواع O تولید کننده این توکسین هستند. تنها برخی از انواع پروتئین M استرپتوکوکوس های گروه A با بروز بالای التهاب گلومرول های کلیوی پس از بیماری استرپتوکوکی مرتبط اند. پلی ساکارید کپسولی نوع A و نوع C نیسریا منتژایتیدیس با منتژیت اپیدمیک ارتباط دارند. در نمونه های ذکر شده در بالا و در سایر سیستم های ساب تایپینگ (تعیین نوع) که در آن‌ها از آنتی ژن های سطحی در رده بندی سرولوژیکی بهره گرفته می شود، انواع آنتی ژنی برای یک جدا شده معین از یک گونه، در جریان عفونت و طی ساب کالچر (کشت مجدد از کشت قبلی) ثابت باقی می مانند.

بعضی از باکتری ها و دیگر میکروارگانیسم ها از توانایی ایجاد تغییرات پی در پی در شکل آنتی ژنیک ساختار هـای سطحی خود در شرایط آزمایشگاهی و احتمالاً در بدن موجود زنده برخوردار اند. یک نمونه ی به خوبی شناخته شده در این خصوص، بورلیا رِکورِنتیس است که سبب تب راجعه می گردد. نمونه ی بسیار مطالعه شده بعدی نیسریا گونوره است (فصل ۲۰ را ببینید). در سطح گونوکوکوس سه آنتی ژن نمایان است که اشکال آن در میزان های بسیار بالا از حدود یک در هر ۱۰۰۰ دچار تغییر می شوند : لیپو الیگوساکارید، ۸-۶ نوع؛ پیلوس، انواع بی شمار؛ و Opa، ۱۲-۱۰ نوع برای هر سویه، تعداد شکل های آنتی ژنی آنچنان زیاد است که هر سویه از نیسریا گونوره از لحاظ آنتی ژنی از سویه دیگر متمایز می گردد. تبدیل اشکال برای هر کدام از سه آنتی ژن ظاهراً تحت کنترل مکانیسم های ژنتیکیِ متفاوتی است. این احتمال می رود که تبدیل مکرر اشکال آنتی ژنیک به گونوکوکوس هـا اجازه گـریـز از سیستم ایمنی میزبـان را بدهد؛ گونوکوکوس هایی که توسط سیستم ایمنی مورد حمله قرار نمی گیرند، بقا یافته و بیماری ایجاد می نمایند.

**سیستم های ترشحی باکتریایی**

سیستم های ترشحی باکتریایی در بیماری زایی عفونت اهمیت داشته و جهت بر هم کنش باکتری هـا با سلول هـای یوکاریوتی میزبان حیاتی هستند. باکتری های گرم منفی دارای دیواره سلولیِ همراه با غشای سیتوپلاسمی و غشای خارجی اند؛ لایه نازکی از پپتیدوگلیکان حضور دارد. در باکتری های گرم مثبت، غشای سیتوپلاسمی و لایـه بسیار ضخیمی از پپتیدوگلیکان به چشم می خورد (فصل ۲ را ببینید). به علاوه، برخی از باکتری های گرم منفی و بعضی از باکتری های گرم مثبت از کپسول نیز برخوردار اند. پیچیدگی و استحکام ساختار های دیواره سلولی مکانیسم هایی را برای جـا بـه جـایی پروتئین ها از عرض غشا ها ایجاب می کند. این سیستم های ترشحی در عملکرد های سلولی نظیر ترابری پروتئین های سازنده پیلوس ها یا تاژک ها و تراوش آنزیم ها یا توکسین ها به محیط خارج سلولی درگیر اند. اختلافات در ساختار دیواره سلولی بین باکتری های گرم منفی و گرم مثبت به تفاوت هـایی در سیستم های ترشحی می انجامد. مکانیسم های پایه سیستم های ترشحیِ مختلف در باکتری ها در فصل ۲ بحث گردیده است. (توجه نمایید که سیستم های ترشحیِ اختصاصی باکتریایی در راستای کشف آن‌ها و نه بر مبنای مکانیسم های عمل شان نام گذاری شده اند).

هم باکتری های گرم منفی و هم باکتری های گرم مثبت دارای یک مسیر ترشحی عمومی (Sec) به عنوان مکانیسم اصلی برای ترشح پروتئین هستند. این مسیر در الحاق اکثر پروتئین های غشای باکتری درگیر است و مسیر اصلی عبور پروتئین ها از عرض غشای سیتوپلاسمیِ باکتریایی را فراهم می نماید. ارگانیسم های گرم منفی دارای شش مکانیسم دیگر برای ترشح پروتئین هستند؛ سیستم های ترشحی یا SS (secretion systems) ۶-۱ (گاهی اوقات به صورت I-VI مشخص می شوند). این سیستم ها را می توان در قالب های وابسته به Sec (انواع ۲ و ۵) و مستقل از Sec (انواع ۱، ۳، ۴، و ۶) بیشتر توصیف نمود. SS نوع ۲ از SS عمومی (general Sec) برای انتقال پروتئین ها به پری پلاسم و سپس ایجاد یک کانال غشاییِ ساخته شده به واسطه یک کمپلکس پروتئینیِ منفذ ساز بهره می برد. این SS نوع ۲ برای ترشح پروتئین های باکتریایی توکسین های نوع A B، نظیر کلرا توکسین، استفاده می شود. به طور مشابه، SS نوع ۵ Sec عمومی را برای صدور یک خود انتقال گر (autotransporter) به پری پلاسم استفاده می کند. یک مثال از این نوع SS، IgA پروتئاز های ترشح شونده توسط هموفیلوس آنفولانزا است. مسیر های مستقل از *sec* شامل سیستم ترشحی نوع ۱ یا سیستم ترشحی ABC (کاست متصل شونده به ATP) (ATP binding cassette) و سیستم ترشحی نوع ۳ هستند. مسیر های نوع ۱ و ۳ با پروتئین هایی که به واسطه سیستم Sec از عرض غشای سیتوپلاسمی انتقال یافته اند، بر هم کنش نمی کنند. به جای آن، این سیستم ها پروتئین ها را هم از عرض غشای سیتوپلاسمی و هم از عرض غشای خارجی جابه‌جا می نمایند. نوع ۳، که در تماس با سلول میزبان یوکاریوتی فعال می گردد، پروتئین ها را با استفاده از یک ساختار سوزن مانند مستقیماً از داخل باکتری به درون سلول میزبان انتقال می دهد. پروتئین های

انتقال یافته به سیتوپلاسم سلول میزبان می توانند عملکرد آن را مخدوش سازند. پسودوموناس آئروژینوزا دارای سیستم ترشحی نوع ۳ است و زمانی که بیان شود، ممکن است با بیماری شدید تر مرتبط باشد. مسیر ترشحی نوع ۴ مشتمل بر یک کمپلکس پروتئینی است که «تونل» ی را شکل می دهد که قادر است پروتئین ها یا DNA را مستقیماً انتقال دهد. SS ی که اخیراً کشف شده است، SS نوع ۶ می باشد. این SS در ترشح پروتئین های ویرولانس در ویبریو کلرا و پسودوموناس آئروژینوزا در میان سایر پاتوژن های گرم منفی نقش ایفا می نماید. SS هفتم در مایکوباکتریوم توبرکلوزیس توصیف شده است و به خوبی درک نگردیده است. به نظر می رسد عملکرد آن انتقال پروتئین هـا هم از میان عشای داخلی و هم از میان غشای خارجی باشد. نمونه هایی دیگری از سیستم های ترشحی و نقش های آن‌ها در بیماری زایی در جدول ۹-۶ ذکر گردیده اند. این مثال ها تنها نمونه کوچکی جهت توصیف نقش هـای گسترده سیـستم هـای ترشحی ملکولی هستند که باکتری‌ها از آن‌ها به منظور تأمین نوتریئنت ها و تسهیل در بیماری زایی خود سود می جویند.

جدول ۵-۹. مثال هایی از ملکول های جا به جا شونده توسط سیستم های ترشحی باکتریایی و ارتباط آنها با بیماری زایی

| سیستم ترشحی | جنس گونه | سوبسترا و نقش در بیماری زایی |
|---|---|---|
| نوع ۱ (مستقل از *Sec*) | اشریشیاکولی | آلفا همولیزین که در غشا های سلولی منفذ ایجاد می کند |
| | پروتئوس ولگاریس | همولیزین |
| | مورگانلا مورگانیئی | همولیزین |
| | بوردتلا پرتوسیس | آدنیلات سیکلاز که سنتز cAMP را کاتالیز می نماید |
| | پسودوموناس آئروژینوزا | آلکالین پروتئاز |
| | سراشیا مارسسنس | Zn پروتئاز که به سلول میزبان آسیب می رساند |
| نوع ۲ (وابسته به *Sec*) | پسودوموناس آئروژینوزا | الاستاز، اگزوتوکسین A، فسفو لیپاز C، و سایرین |
| | لژیونلا پنوموفیلا | اسید فسفاتاز، لیپاز، فسفولیپاز، پروتئاز، RNAse |
| | ویبریو کلرا | کلرا توکسین |
| | سراشیا مارسسنس | همولیزین |
| نوع ۳ (مستقل از *Sec*؛ وابسته به تماس) | گونه های یرسینیا | سیستم Ysc-Yop؛ توکسین هایی که فاگوسیتوز را بلوکه و آپوپتوز را القا می کنند |
| | پسودوموناس آئروژینوزا | سیتوتوکسین |
| | گونه های شیگلا | سیگنال دهی سلول میزبان، تهاجم به آن، و مرگ آن را کنترل می نماید |
| | سالمونلا انتریکا زیر گونه انتریکا سروتایپ (زیر نوع) های کلرا سوئیس، دوبلین، پارا تایفی، تایفی، تایفی موریوم، و غیره | اثرگذار ها از بخش های ویژه بیماری زایی ۱ و ۲ سالمونلا (SPI1 و SPI2)، که اتصال و تهاجم به سلول های میزبان را افزایش می دهند |
| | اشریشیاکولی | انتروهموراژیک (EHEC) و انتروپاتوژنیک (EPEC)؛ شکستن سد ها و اتصالات محکم اپیتلیال |
| | ویبریو پارا همولیتیکوس | سمیت سلولی مستقیم |
| نوع ۴ (وابسته به *Sec* و مستقل از *Sec*) | | |
| سوبسترا های پروتئینی | بوردتلا پرتوسیس | پرتوسیس توکسین |
| | هلیکوباکتر پایلوری | سیتوتوکسین |
| سوبسترا های DNA | نیسریا گونوره | سیستم صدور DNA |
| | هلیکوباکتر پایلوری | سیستم جذب و رها سازی DNA |
| نوع ۵ (وابسته به *Sec*) | نیسریا گونوره | IgA1 پروتئاز IgA1 را در ناحیه لولا شکسته و فعالیت آنتی بادی را از بین می برد (وابسته به *sec*) |
| | هموفیلوس آنفولانزا | IgA1 پروتئاز، ادهسین ها |

| | | |
|---|---|---|
| | اشریشیاکولی | سرین پروتئاز، ادهسین ها، پیلوس نوع ۱، پیلوس P– |
| | شیگلا فلکسنری | سرین پروتئاز |
| | سراشیا مارسسنس | پروتئاز ها |
| | گونه های بوردتلا | ادهسین ها |
| | بوردتلا پرتوسیس | هماگلوتینین رشته ای |
| | یرسینیا پستیس | آنتی ژن کپسولی |
| نوع ۶ (مستقل از *Sec*) | پسودوموناس آئروژینوزا | توکسین منفذ ساز **Hcp1** |
| | ویبریو کلرا | پروتئین های ویرولانس |
| نوع ۷ (وابسته به Sec) | مایکوباکتریوم توبرکلوزیس | **CFP-10**، هدف آنتی ژن **ESAT-6 T-cell** |

**نیازمندی به آهن**

آهن یک نوتریئنت ضروری برای رشد و متابولیسمِ تقریباً تمام میکروارگانیسم ها، و یک کوفاکتور ضروری در فرآیند های متعدد متابولیکی و آنزیمی است. میزان آهنی که در انسان ها در دسترس برای جذب میکروبی قرار می گیرد، محدود گشته است، زیرا آهن توسط پروتئین های متصل‌شونده به آهن که دارای خاصیت جذبی بالایی هستند (ترانسفِرین در سرم و لاکتوفِرین روی سطوح مخاطی) مصادره می شود. توانایی یک پاتوژن میکروبی در کسب مؤثر آهن از محیط میزبان برای توانایی آن در ایجاد بیماری حیاتی است. نیازمندی به آهن، چگونگی اکتساب آهن و متابولیسم باکتریایی آهن در فصل ۵ بحث گردیده است.

در دسترس بودن آهن بر ویرولانس بسیاری از پاتوژن ها تأثیر می نهد. برای مثال، آهن یک فاکتور ویرولانس ضروری در پسودوموناس آئروژینوزا است. استفاده از مدل های حیوانی در عفونت لیستریا مونوسایتوژنز اثبات نموده است که افزایش در میزان آهن به افزایش در میزان حساسیت به عفونت می انجامد، اما کاهش آهن بقا را به درازا می کشاند؛ مکمل درمانی آهن افزایش در عفونت های کشنده را ثمر می دهد.

همچنین، کاهش دسترسی به آهن می تواند در بیماری زایی حائز اهمیت باشد. برای مثال، ژن توکسین دیفتری روی یک باکتریوفاژ لیزوژنیک واقع شده است و تنها سویه هایی از کورینه باکتریوم دیفتریا که باکتریوفاژ لیزوژنیک را حمل می نمایند، توکسیژنیک هستند. در شرایط دسترسی پایین آهن، تولید توکسین دیفتری افزایش می یابد و بیماری وخیم تر می گردد. ویرولانس نیسریا مننژایتیدیس برای موش ها، هنگامی که باکتری های تحت شرایط محدودیت آهن رشد می کنند، به میزان ۱۰۰۰ بار یا بیشتر افزایش نشان می دهد.

همچنین، کمبود آهن در انسان در فرآیند عفونی نقش دارد. صد ها میلیون نفر در سراسر جهان دچار فقر آهن هستند. کمبود آهن می تواند بر سیستم ها و اندام های مختلفی در بدن تأثیر بگذارد. برای مثال، کمبود آهن می تواند به ایمنی با واسطه سلول آسیب رسانده و از عملکرد سلول های پلی مورفونوکلئر بکاهد. در جریان یک عفونت فعال، آهن درمانی باید به تأخیر انداخته شود، زیرا بسیاری از میکروارگانیسم های بیماری زا می توانند از مقادیر اندک آهن مکملی استفاده نموده، ویرولانس را افزایش دهند.

**نقش بیوفیلم های باکتریایی**

بیوفیلم تجمعی از باکتری های متصل به یک سطح جامد یا به یکدیگر، و پوشیده شده با یک ماتریکس اگزو پلی ساکاریدی (پلی ساکارید خارجی) است، که در بر هم کنش متقابل بسر می برند. بیوفیلم از اجتماعات باکتریایی پلانکتونی یا آزاد زی، که در آن‌ها بر هم کنش های میکروارگانیسم ها بدین نحو رخ نمی دهد، متمایز است. بیوفیلم ها پوشش لزجی را بر روی سطوح جامد تشکیل داده و در سرتاسر طبیعت وجود دارند. ممکن است یک گونه منفرد از باکتری ها در شکل گیری بیوفیلم درگیر باشد، یا آنکه ممکن است بیش از یک گونه در تجمع با یکدیگر آن را پدید آورند. قارچ ها، شامل مخمرها، نیز گاهی اوقات در پیدایش بیوفیلم درگیر می باشند. هرگاه بیوفیلم شکل گرفت، ملکول های درک حد نصابِ تولید شده توسط باکتری ها در بیوفیلم انباشته می شوند و فعالیت متابولیکیِ باکتری ها را تغییر می دهند. زیست شناسی پایه اگزو پلی ساکارید (گلیکوکالیکس) در فصل ۲، و ملکول های درک حد نصاب در فصل ۱ بحث گردیده است.

باکتری های موجود در ماتریکس اگزو پلی ساکاریدی ممکن است از دست مکانیسم های ایمنی میزبان محفوظ بمانند. این ماتریکس همچنین به عنوان سدی مانع از نفوذ برخی عوامل ضد میکروبی می شود، هرچند عوامل ضد میکروبیِ دیگری ممکن است به آن اتصال یابند. بعضی از باکتری های درون بیوفیلم در مقایسه با سویه های مشابهی که به طور آزاد زی در محیط مایع رشد می کنند، مقاومت مشخصی را نسبت به عوامل ضد میکروبی نشان می دهند، که به توضیح اینکه چرا درمان عفونت های همراه با بیوفیلم بسیار دشوار است، کمک می نمایند.

بیوفیلم ها در عفونت های انسانیِ پایدار که درمان آن‌ها دشوار است،

اهمیت دارند. چند مثال عبارتند از : عفونت های استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس اپیدرمایدیسِ مرتبط با سوند های وریدی، عفونت های چشم نظیر آنچه در ارتباط با لنز های تماسی و لنز های درون چشمی رخ می دهد، عفونت ها در پلاک دندان، و در عفونت های مفصل مصنوعی. شاید محسوس ترین مثال از یک بیوفیلم در عفونت انسانی، عفونت های مسیر هوایی در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس باشد.

**خلاصه فصل**

- حیوانات و انسان ها با میکروبیوتای فراوان (همسفره هایی طبیعی که بیماری ایجاد نکرده و از میزبان محافظت می نمایند) کلونیزه شده اند.
- باکتری های ویرولانت (بیماری زا) با ایجاد فاکتور هایی که چسبندگی، پایداری، تهاجم، و توکسیژنیسیته را تسهیل می کنند، موجب بیماری می شوند.
- ژن هایی که فاکتور های ویرولانس را به رمز در می آورند، ممکن است بر روی عناصر ژنتیکی متحرک، نظیر پلاسمید ها یا باکتریوفاژ ها حمل گردند، یا بر روی بخش های ویژه بیماری زایی در کروموزوم های باکتریایی یافت شوند.
- پیلوس ها و فیمبریه ها به ترتیب ساختار های میله مانند یا مو مانندی اند که اتصال به سلول های میزبان را تسهیل می نمایند.
- تهاجم به سلول های میزبان مکانیسم پیچیده ای است که مستلزم تولید پروتئین هایی می باشد که ورود را آسان می سازند.
- توکسین های باکتریایی ممکن است خارج سلولی (اگزوتوکسینها) یا جزئی از غشای سلولی باکتری (اندوتوکسین، LPS) باشند. آنها از جمله قدرتمند ترین سموم در طبیعت هستند (مانند توکسین بوتولینوم).
- سایر مکانیسم های مهم در بقا و ویرولانس باکتریایی عبارتند از : آنزیم های تجزیه کننده بافت، فاکتور های ضد فاگوسیتیک، IgA پروتئاز ها، ناهمگونی آنتی ژنی، و توانایی جذب آهن.
- دست کم هفت سیستم ترشحی باکتریاییِ شناخته شده وجود دارد. آنها کمپلکس های پروتئینی یا کانال هایی اند که انتقال پروتئین های ساختاری و توکسیژنیک را از میان سلول باکتریایی پس از ترجمه تضمین می نمایند.

**پرسش های مروری**

۱. یک زن ۲۲ ساله که در محل پرورش و فروش گل و گیاه کار می کند، با تاریخچه ۲ ماهه تب و سرفه به پزشک مراجعه نموده است. در این دوره ی زمانی، او kg ۵ از وزن خود را از دست داده است. در عکس قفسه سینه وی ترشح دو طرفه از لُب فوقانی همراه با حفره هایی مشاهده شد. رنگ آمیزی از خلط او باسیل های اسید فست را نشان داد. این بیمار احتمالاً از چه راهی عفونت را کسب کرده است؟

الف) فعالیت جنسی

ب) خوردن میکروارگانیسم ها توسط غذا

پ) با دست برداشتن نرده های آلوده

ت) کار با خاک گلدان

ث) استنشاق قطرات آلوده به میکروارگانیسم ها، که در هوا پراکنده شده‌اند

۲. در جریان پاندمی (جهان گیری) یک بیماریِ به خوبی شناخته شده، گروهی متشکل از ۱۷۵ مسافر هواپیمایی از لیما (پایتخت پرو) به لُس آنجلس پرواز کردند. ناهار در هواپیما شامل سالاد خرچنگ بود، که حدود دو سوم از مسافران آن را خوردند. پس از فرود در لس‌آنجلس، بسیاری از مسافران به مقصد کالیفرنیا و سایر ایالت های غربی پرواز کردند. در دو مسافری که در لس آنجلس ماندند، اسهال آبکی شدید به وجود آمد. وضعیت سایر مسافران مشخص نبود. عامل احتمالی اسهال در این دو مسافر کدام بود؟

الف) اشریشیاکولی O:۱۵۷ H۷ (آنتی ژن O ی لیپو پلی ساکاریدی ۱۵۷؛ آنتی ژن فلاژلی ۷)

ب) ویبریو کلرا O۱۳۹ (آنتی ژن O ی لیپو پلی ساکاریدی ۱۳۹)

پ) شیگلا دیسانتری نوع ۱

ت) کمپیلوباکتر ژِژونی

ث) انتاموئبا هیستولیتیکا

۳. یک زن ۶۵ ساله به مدت طولانی دارای سوند وریدی جهت درمان درون رگی است. در او تب ایجاد شد و کشت های متعدد از خون او برای استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس مثبت گردید. تمام جدا شده های استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس مورفولوژیِ کلنی یکسان داشتند و الگوی حساسیت ضد میکروبی پیشنهاد کرد که آن‌ها سویه یکسانی هستند. به نظر می رسید که در سوند، بیوفیلم استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس شکل گرفته است. کدام یک از گفته های زیر در مورد چنین عفونتی صحیح است؟

الف) بیوفیلمِ حاوی استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس احتمالاً از سوند شسته شده است.

ب) تولید یک پلی ساکارید خارج سلولی، رشد استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس را مهار، و عفونت را محدود ساخته است.

پ) استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس موجود در بیوفیلم احتمالاً نسبت به درمان ضد میکروبی حساس‌تر است، زیرا در این باکتری ها میزان متابولیسم کاهش می یابد.

ت) توانایی درک حد نصاب استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس به کاهش حساسیت آن نسبت به درمان ضد میکروبی می انجامد.

ث) بر هم کنش های ملکولیِ پیچیده درون بیوفیلم درمان ضد میکروبیِ مؤثر را با مشکل مواجه می سازند و به منظور معالجه عفونت، احتمالاً باید سوند را برداشت.

۴. نخستین ارگانیسمی که (در اواخر قرن نوزدهم) به اصول کخ پاسخ داد کدام است؟

الف) ترپونما پالیدوم

ب) استنوتروفوموناس مالتوفیلا

پ) مایکوباکتریوم لِپره

ت) باسیلوس آنتراسیس

ث) نیسریا مننژایتیدیس

۵. کدام یک از گفته های زیر درباره لیپو پلی ساکارید صحیح است؟

الف) با ماکروفاژ ها و مونوسیت ها بر هم کنش نموده، به آزاد سازی سایتوکاین ها می انجامد.

ب) جزء سمی آن زنجیره جانبی O است.

پ) منافذی را در غشای گلبول های قرمز ایجاد کرده، همولیز را نتیجه می دهد.

ت) موجب کم گرمایی (هیپوترمی) می شود.

ث) موجب فلج می شود.

۶. روی یک مرد ۲۷ ساله جراحی بینی انجام گرفت. برای کنترل خونریزی، یک تامپون در بینی او قرار داده شد. تقریباً ۴ ساعت بعد، در او سردرد، درد های عضلانی، و گرفتگی های شکمی همراه با اسهال پدید آمد. پس از آن، بر روی بیشتر بخش های بدن او، از جمله کف دست ها و پا ها، بثورات قرمز رنگ (شبیه به آفتاب سوختگی) نمایان گردید. فشار خون او ۸۰/۵۰mmHg بود. تامپون بینی در جای خود باقی ماند. آزمون های آنزیم کبد در او بالا بود، و مدرکی حاکی از نارسایی متوسط کلیوی وجود داشت. بیماری در این فرد احتمالاً توسط کدام مورد ایجاد شده است؟

الف) لیپو پلی ساکارید

ب) توکسینی که ابر آنتی ژن است.

پ) توکسینی که دارای زیر واحد های A و B می باشد.

ت) پپتیدوگلیکان

ث) لسیتیناز (آلفا توکسین)

۷. محتمل ترین ارگانیسم مسئول برای بیماری در فرد مربوط به سؤال ۶ کدام است؟

الف) اشریشیاکولی

ب) کورینه باکتریوم دیفتریا

پ) کلستریدیوم پرفرینجنس

ت) نیسریا مننژایتیدیس

ث) استافیلوکوکوس اورئوس

۸. کدام مورد زیر محتمل ترین موردی است که با تشکیل بیوفیلم باکتریایی همراه می باشد؟

الف) کلونیزاسیون راه هوایی در یک بیمار مبتلا به سیستیک فیبروزس توسط یک سویه موکوئیدی (تولید کننده آلژینات) پسودوموناس آئروژینوزا

ب) عفونت دستگاه ادراری توسط اشریشیاکولی

پ) مننژیت توسط نیسریا مننژایتیدیس

ت) کزاز

ث) زرد زخم ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس

۹. درباره سیستم های ترشحی نوع III باکتریایی، کدام یک از گفته های زیر صحیح است؟

الف) آن‌ها معمولاً در باکتری های همسفره ی گرم مثبت یافت می گردند.

ب) آن‌ها در بیماری زایی بیماری های ناشی از توکسین گونه های کلستریدیوم (کزاز، بوتولیسم، قانقاریای گازی، کولیت غشای کاذب) نقشی مهم ایفا می نمایند.

پ) آن‌ها موجب آزاد سازی اثر گذار های بیماری زایی به درون محیط خارج سلولی و پیش بردن کلونیزاسیون و تکثیر باکتریایی می شوند.

ت) آن‌ها پروتئین های باکتریایی را از عرض غشای باکتریایی و غشای سلولی میزبان مستقیماً به درون سلول های میزبان تزریق نموده، بیماری زایی عفونت ها را افزایش می دهند.

ث) جهش هایی که عملکرد سیستم ترشحی نوع III را مهار می‌کنند به افزایش در بیماری زایی منجر می گردند.

۱۰. کدام یک از گفته های زیر صحیح است؟

الف) لیپو پلی ساکارید بخشی از دیواره سلولی اشریشیاکولی است.

ب) کلرا توکسین به تاژک های ویبریو کلرا متصل شده است.

پ) لسیتیناز کلستریدیوم پرفرینجنس عامل اسهال است. استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس تولید می شود.

۱۱. یک دختر ۱۵ ساله بنگلادشی به اسهال آبکی شدید مبتلا شده است. مدفوع او منظره ای شبیه به «آب برنج» دارد، و حجیم (بیش از ۱ لیتر در ۹۰ دقیقه اخیر) می باشد. او تب ندارد و به جز اثرات مربوط به از دست رفتن آب و الکترولیت ها، از جهات دیگر سالم است. محتمل ترین عامل بیماری او کدام است؟

الف) انتروتوکسین کلستریدیوم دیفیسیل

ب) توکسینی با زیر واحد های A و B

پ) شیگلا دیسانتری نوع ۱ که شیگلا توکسین را تولید می کند.

ت) اشریشیاکولی انتروتوکسیژنیک که توکسین هـای حساس به حرارت و مقاوم به حرارت را تولید می نماید.

ث) انتروتوکسین A استافیلوکوکی

۱۲. مهم ترین کاری که می‌توان برای درمان بیمار مربوط به سؤال ۱۱ انجام داد کدام است؟

الف) دادن سیپروفلوکساسین به او

ب) دادن یک واکسن توکسوئید به او

پ) دادن آنتی توکسین مناسب به او

ت) درمان او با جایگزینی مایعات و الکترولیت

ث) کشت مدفوع او به منظور تشخیص صحیح، و سپس درمان اختصاصی

۱۳. یک زن ۲۳ ساله دارای سابقه عفونت هـای مکرر دستگاه ادراری، با حداقل یک رخداد پیِلونفریت [التهاب پارانشیم کلیه، کالیکس (بخش جام مانند کلیه)، و لگن] است. در تعیین گروه خونی او، آنتی ژن گروه خونی P مشاهده گردید. کدام مورد زیر احتمالاً عامل اصلی عفونت ها است؟

الف) اشریشیاکولی تولید کننده توکسین مقاوم به حرارت

ب) اشریشیاکولی واجد آنتی ژن K1 (کپسولی نوع ۱)

پ) اشریشیاکولی واجد پیلوس P- (فیمبریه)

ت) توکسین ـ۱ سندرم شوک سمی توسط سویـه هـای همولیتیکِ

ت) اشریشیاکولی O۱۳۹ (آنتی ژن O ی لیپو پلی ساکاریدی ۱۳۹)

ث) اشریشیاکولی O:۱۵۷ H۷ (آنتی ژن O ی لیپو پلی ساکاریدی ۱۵۷؛ آنتی ژن فلاژلی ۷)

۱۴. یک مرد ۵۵ ساله با کاهش تدریجی وزن، درد شکمی، اسهال، و درد مفاصل به پزشک مراجعه کرده است. در طی روند بررسی، از روده کوچک او بافت برداری (بیوپسی) انجام گرفت. پس از آماده سازی نمونه، در بررسی آن با میکروسکوپ نوری، انکلوزن های اسید - شیف (acid-schiff) مثبت متناوب در دیواره روده آشکار گردید. کدام آزمون زیر می تواند برای تأیید تشخیص بیماری ویپِل ناشی از تروفریما ویپلئی به کار رود؟

الف) کشت بر روی محیط های آگار

ب) تقویت یک قطعه مناسب از DNA توسط PCR و تعیین توالی آن

پ) کشت همزمان با اشریشیاکولی

ت) هیبریدیزاسیون در محل

ث) آزمون فلئورسنت آنتی بادی مستقیم

۱۵. کدام مورد زیر بهترین توصیف از مکانیسم عمل توکسین دیفتری است؟

الف) ایجاد منافذی در گلبول های قرمز و ایجاد همولیز

ب) تجزیه لسیتین در غشای سلول های یوکاریوتی

پ) آزاد سازی فاکتور نکروز دهنده تومور

ت) مهار فاکتور طویل سازی ۲

ث) افزایش در فعالیت آدنیلات سیکلاز

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ث | ۲- ب | ۳- ث |
| ۴- ت | ۵- الف | ۶- پ |
| ۷- ث | ۸- الف | ۹- ت |
| ۱۰- الف | ۱۱- ب | ۱۲- ت |
| ۱۳- ت | ۱۴- ب | ۱۵- ت |

# فصل ۱۰ میکروبیوتای نرمال انسان

## مقدمه

اصطلاح «فلور میکروبی نرمال» بیانگر جمعیتی از میکروارگانیسم ها است که بر روی پوست و غشا های مخاطی اشخاص سالم سکونت دارند. برآورد ها حاکی از آن است که میکروارگانیسم هایی که در بدن انسان ها یا روی آن بسر می برند (و اکنون تحت عنوان «میکروبیوتای نرمال» [normal microbiota] اشاره می شوند) از نظر تعداد ۱۰ برابر بیشتر از سلول های بدن اند. ژنوم های این همزیست های میکروبی مجموعاً تحت عنوان میکروبیوم تعریف می گردند. تحقیق نشان داد که میکروبیوتای نرمال خط مقدم دفاع علیه پاتوژن های میکروبی است، به هضم کمک می‌کند، در تخریب سم نقش ایفا می نماید، و در تکامل سیستم ایمنی دست دارد. تغییرات در میکروبیوتای نرمال (طبیعی) یا تحریک التهاب توسط این همسفرگان ممکن است به بیماری هایی همچون بیماری التهابی روده منجر گردد.

## پروژه میکروبیوم انسان

در کوششی وسیع برای درک نقشی که اکوسیستم های میکروبی مقیم در سلامتی و بیماری انسان ایفا می کنند، در سال ۲۰۰۷، انستیتو های ملی سلامت پروژه میکروبیوم انسان را به راه انداختند. یکی از اهداف اصلی این پروژه درک محدوده ی تنوع ژنتیکی و فیزیولوژیکی انسان، میکروبیوم، و عوامل اثر گذار بر توزیع و تکامل میکروارگانیسم های تشکیل دهنده می باشد. یک جنبه از این پروژه مستلزم داشتن چندین گروه تحقیق است که به طور همزمان با استفاده از تعیین توالی ژن RNA ریبوزومی (۱۶S) زیر واحد کوچک، اقدام به بررسی اجتماعات میکروبی روی پوست انسان و در نواحی مخاطی از قبیل دهان، مری، معده، روده، و واژن نمایند. از جمله پرسش های مربوط به این پروژه عبارتند از : چگونه میکروبیوتای یک فرد در طول روز و در جریان عمر ثابت و مقیم اند؟ چگونه میکروبیوم ها بین اعضای یک خانواده یا اعضای یک جامعه یا در میان جوامع در محیط های مختلف شباهت دارند؟ آیا تمام انسان ها یک میکروبیوم «مرکزی» قابل شناسایی دارند، و اگر چنین است، چگونه کسب و منتقل می گردد؟ چه عواملی بر تنوع ژنتیکی میکروبیوم اثر نهاده، و چگونه این تنوع روی سازگاری میکروارگانیسم ها و میزبان در دوره های بسیار متفاوت از حیات و وضعیت های گوناگون فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی تأثیر می گذارد؟ مشاهدات متعددی صورت پذیرفته است. برای مثال، معلوم شده است که بین اشخاص تفاوت های زیادی در تعداد و انواع گونه های میکروارگانیسم های ساکن در روده وجود دارد، و این که چاقی مفرط ممکن است با انواع میکروب های درگیر در مسیر های متابولیکیِ اختصاصی در دستگاه گوارش مرتبط باشد. خواننده باید بداند که این زمینه به سرعت در حال تکامل است، و درک ما از میکروبیوتای انسان، همچنان که اطلاعات بیشتری درباره جمعیت های میکروبی مقیم از طریق پروژه میکروبیوم انسان در دسترس قرار می گیرند، به ناچار تغییر خواهد کرد.

## نقش میکروبیوتای ساکن

پوست و غشا های مخاطی همیشه انواعی از میکروارگانیسم ها را در بر می گیرند که می‌توان آن‌ها را به دو گروه تقسیم کرد : ۱) میکروبیوتای مقیم (ساکن)، شامل انواع تقریباً ثابت میکروارگانیسم هایی که به طور منظم در یک ناحیه معین و در یک سن معین یافت می شوند. چنانچه آنها بر هم بریزند، بی درنگ دوباره مستقر خواهند شد. ۲) میکروبیوتای موقت (گذرا)، شامل میکروگرانیسم های غیر پاتوژن یا بالقوه پاتوژن که در پوست یا غشا های مخاطی برای ساعت ها، روز ها، یا هفته ها سکونت دارند. میکروبیوتای موقت از محیط نشأت گرفته و بیماری ایجاد نمی کنند، و به طور دائم روی سطح مستقر نمی گردند. مادامی که فلور ساکن دست نخورده باقی بماند، اعضای میکروبیوتای موقت معمولاً اهمیت چندانی ندارند. با این وجود، چنانچه میکروبیوتای ساکن بر هم بریزد، میکروارگانیسم های موقت ممکن است کلونیزه شده، تکثیر یابند، و به بیماری بیانجامند.

ارگانیسم هایی که غالباً در نمونه های به دست آمده از نواحی مختلف بدن انسان مشاهده می شوند ـ و میکروبیوتای نرمال لحاظ می گردند ـ در جدول ۱-۱۰ ذکر گردیده اند. رده بندی فلور باکتریایی نرمال بی هوازی در فصل ۲۱ به بحث گذاشته شده است.

احتمالاً میکروارگانیسم هایی که می توانند در آزمایشگاه کشت داده شوند، تنها بخشی از میکروبیوتای ساکن یا موقت را نشان می دهند. هنگامی که واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) در میزان وسیع جهت تقویت rDNAی ۱۶S به کار برده شد، بسیاری از باکتری هایی که پیشتر تعیین هویت نشده بودند، برای مثال در ترشحات بیماران مبتلا به واژینوزیس، پی برده شدند. تعداد گونه هایی که میکروبیوتای نرمال را می سازند، شاید بسیار بیشتر از آنهایی باشد که شناخته شده اند. بنابراین، درک ما از میکروبیوتای نرمال در حال گذار است. همچنان که در بالا اشاره شد، احتمالاً ارتباط

میکروارگانیسم های سابقاً ناشناخته، که بخشی از میکروبیوتای نرمال می باشند، با بیماری تغییر می کند.

میکروارگانیسم هایی که به طور ثابت روی سطوح بدن حضور دارند، ارگانیسم های همسفره (commensal) می باشند (یعنی، یک شریک سود می برد، در حالی که دیگری ممکن است تأثیری نپذیرد). هرچند، در بعضی از جایگاه ها (مانند روده)، همیاری (یعنی هر دو عضو سود می برند) ممکن است توصیف بهتری برای این رابطه باشد. تکثیر و شکوفایی آن‌ها در یک ناحیه معین به عوامل فیزیولوژیکی از قبیل حرارت، رطوبت، و حضور برخی نوترئینت ها و مواد مهاری بستگی دارد. وجود آن‌ها برای حیات ضرورتی ندارد، زیرا حیوانات «جِرم فِری» (عاری از میکروب) را می‌توان در فقدان کامل میکروبیوتای نرمال پرورش داد. با این همه، میکروبیوتای ساکن در برخی نواحی نقش آشکاری را در حفظ سلامتی و عملکرد طبیعی بدن ایفا می کنند. اعضای میکروبیوتای ساکن در روده ویتامین K را سنتز نموده و به جذب مواد غذایی کمک می نمایند. در روی غشا هـای مخاطی و پوست، فلور ساکن ممکن است به واسطه «تداخـل باکتریـایی» (bacterial interference) از کلونیزاسیون پاتوژن ها و بیماری احتمالی جلوگیری به عمل آورد. مکانیسم تداخل باکتریایی ممکن است رقابت برای گیرنده ها یا جایگاه های اتصالی روی سلول های میزان، رقابت برای مواد غذایی، مهار متقابل از طریق فرآورده های متابولیکی یا سمی، مهار متقابل به وسیله ترکیبات آنتی بیوتیکی یا باکتریوسین‌ها، یا سایر ساز و کار ها را در بر گیرد. سرکوب میکروبیوتای نرمال یک خلاء موضعی نسبی را ایجاد می کند که به پرشدن با ارگانیسم های محیطی یا ارگانیسم های دیگر بخش های بدن تمایل دارد. چنین ارگانیسم هایی به عنوان فرصت طلب (opportunist) رفتار کرده و ممکن است بیماری زا گردند.

از سوی دیگر، اعضای میکروبیوتای نرمال ممکن است خود تحت برخی شرایط، مسبب بیماری شوند. این ارگانیسم به حالت غیر مهاجم با محدوده ی محیطی خود سازش یافته اند. چنانچه آن‌ها از محدوده محیطی خود خارج و به طور مؤثر به جریان خون راه یابند، ممکن است همچون پاتوژن عمل نمایند. برای نمونه، استرپتوکوکوس های گروه ویریدانس که شایع ترین ارگانیسم های ساکن در دستگاه تنفسی فوقانی به شمار می روند، اگر به تعداد زیاد وارد گردش خون شوند (برای مثال، در پی کشیدن دندان یا جراحی دهان)، این امکان وجود دارد که روی دریچه های معیوب یا مصنوعی قلب بنشینند و اندوکاردیت عفونی را ایجاد کنند. تعداد اندکی از آن‌ها نیز می توانند به طور گذرا با یک ضربه کوچک (برای مثال، در طی مسواک زدن شدید) به جریان خون وارد گردند. گونه های باکتروئیدز شایع ترین باکتری های ساکن در روده بزرگ بوده و در جایگـاه خود کاملاً بی ضرر هستند. با این وجود، اگر آن‌ها در نتیجه ی ضربه همراه با سایر باکتری ها به حفره صفاق یا بافت لگن داخل شوند، به ایجاد چرک و باکتریمی منجر خواهند شد. مثال های متعدد دیگری نیز وجود دارد، اما نکته مهم آن است که میکروبیوتای نرمال ساکن بی ضرر بوده و ممکن است در مکان طبیعی خود در میزبان و در غیاب ناهنجاری های اتفاقی، سودمند باشد. چنانچه آن‌ها به تعداد زیاد وارد مکان های بیگانه شوند و چنانچه عوامل مستعد کننده مهیا باشند، ممکن است به بیماری بیانجامند.

### میکروبیوتای نرمال پوست

پوست بزرگترین اندام بدن است، که با ردیف متنوعی از میکروارگانیسم ها کلونیزه می شود، که اکثر آنها بی زیان بوده یا حتی برای میزبان سودمند اند. پوست به دلیل تماس ثابت با محیط به طور ویژه مستعد کسب میکروارگانیسم های گذرا است. با این همه، روی پوست یک فلور ساکنِ به خوبی مشخص وجود دارد، که در نواحی مختلف آناتومیکی بر اساس ترشحات، پوشیدن همیشگی لباس، یا مجاورت با غشا های مخاطی (دهان، بینی، و نواحی پرینئوم) متفاوت است (شکل ۱-۱۰).

میکروارگانیسم های ساکن غالب در پوست عبارتند از : باسیل های دیفتروئید هوازی و بی هوازی (مانند کورینه باکتریوم و پروپیونی باکتریوم)؛ استافیلوکوکوس های هوازی و بی هوازی غیر همولیتیک (استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس و گونه های پپتو استرپتوکوکوس)؛ باسیل های گرم مثبت هوازی و اسپور ساز که در هوا، آب و خاک حضور دارند؛ استرپتوکوکوس های آلفا همولیتیک (استرپتوکوکوس های ویریدانس) و انتروکوکوس ها (گونه‌های انتروکوکوس)؛ و باسیل های کولی فرم گرم منفی و اسِنیتوباکتر. قارچ ها و مخمرها نیز اغلب در چین‌خوردگی‌های پوست وجود دارند؛ مایکوباکتریوم‌های غیر بیماری زا و اسید – فست در نواحی غنی از ترشحات چربی (اندام تناسلی و گوش خارجی) یافت می شوند.

از جمله فاکتور هایی که ممکن است در زدودن میکروارگانیسم های غیر ساکن از پوست مهم باشند، عبارتند از : pH پایین، وجود اسید های چرب در ترشحات چربی و حضور لیزوزیم. تعریق شدید و استحمام نمی تواند فلور ساکن نرمال را حذف یا از میزان آن به نحو قابل توجهی بکاهد. تعداد میکروارگانیسم های سطحی ممکن است به واسطه شستشو و ضد عفونی کردن روزانه با صابون های حاوی هگزا کلروفِن یا دیگر ضد عفونی‌کننده ها تقلیل یابد، اما این فلور دوباره به سرعت از غدد چرب و عرق، حتی اگر از تماس با سایر نواحی پوست یا با محیط کاملاً اجتناب شود، جایگزین خواهد شد. قرارگیری یک پانسمان بسته روی پوست افزایش شدید در جمعیت میکروبی کل را به همراه داشته و ممکن است سبب تغییرات کیفی در فلور شود.

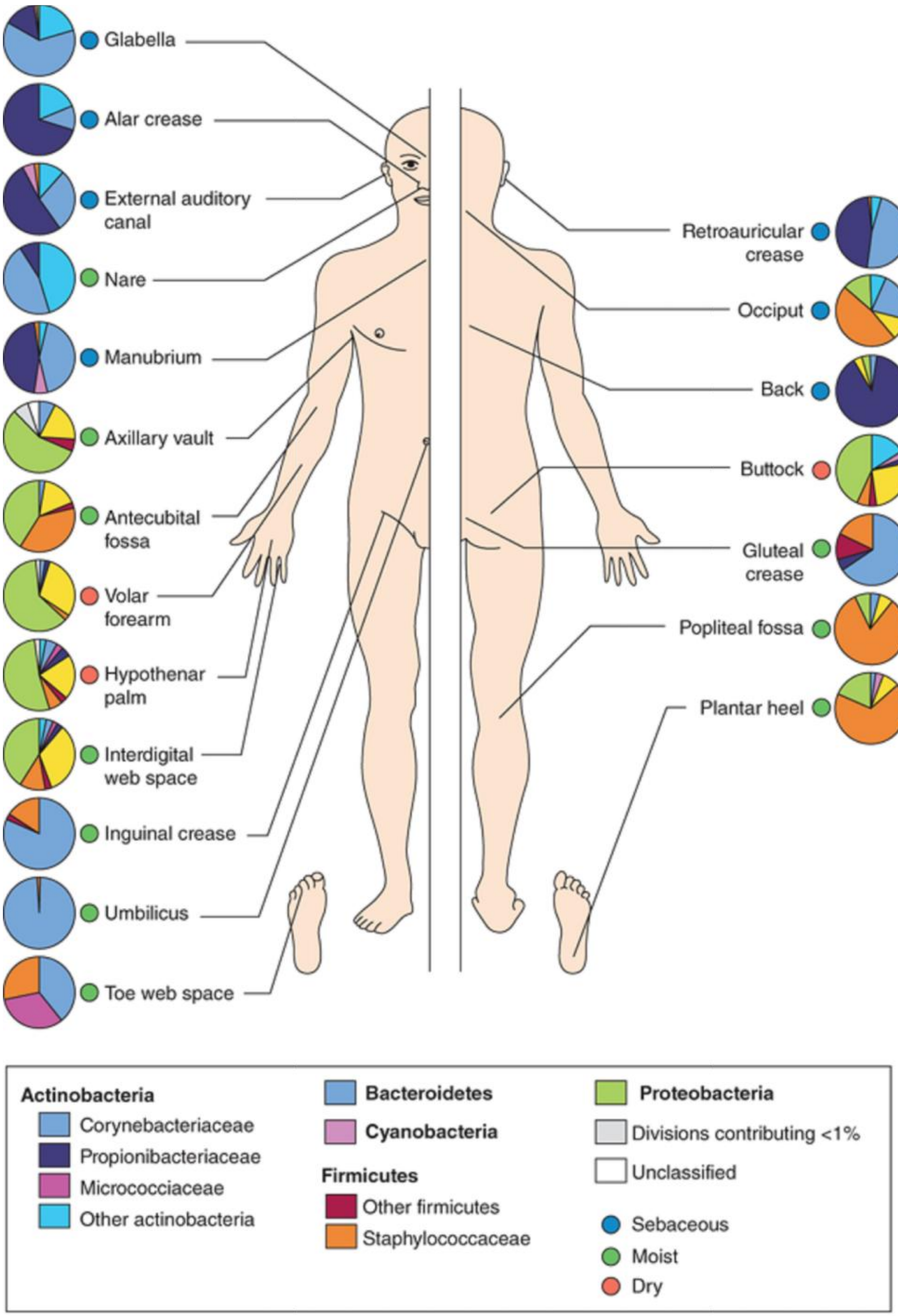
بی‌هوازی هـا و باکتری هـای هوازی اغلب دست به دست هم داده،

عفونت های سنرِژیسمی (همیارانه) پوست و بافت های نرم (قانقاریا، التهاب نکروز شونده ی لایه پوششی فیبری پوست و ماهیچه، و آماس چربی زیر پوست) را پدید می آورند. این باکتری ها غالباً بخشی از فلور میکروبی نرمال محسوب می گردند. معمولاً اشاره به یک ارگانیسم خاص به عنوان مسئول ضایعه پیش رونده دشوار است، چرا که به طور معمول مخلوطی از ارگانیسم‌ها درگیر هستند.

پوست، علاوه بر بودن به عنوان یک سد فیزیکی، یک سد ایمونولوژیک نیز می باشد. کراتینوسیت ها پیوسته میکروبیوتای کلونیزه کننده سطح پوست را از طریق گیرنده هـای شناسایی کننده الگو ( pattern recognition receptors) (مانند گیرنده های شبه Toll، گیرنده های مانوز، گیرنده هـای شبه NOD) بر می دارند. فعال سـازی گیرنده هـای شناسایی الگوییِ کراتینوسیت به واسطه الگو های ملکولی مرتبط با پاتوژن، پاسخ ایمنی ذاتی را آغاز نموده، به ترشح پپتید هـای ضد میکروبی، سایتوکاین ها و شیمیوکاین ها می انجامد. پوست، به رغم مواجهه پیوسته با تعداد زیاد میکروارگانیسم هـا، می تواند بین همسفره هـای بی ضرر و میکروارگانیسم های بیماری زای مضر فرق نهد. مکانیسم این انتخاب روشن نیست.

جدول ۱–۱۰. میکروبیوتای باکتریایی نرمال

| |
|---|
| **پوست** |
| استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس |
| استافیلوکوکوس اورئوس (به تعداد اندک) |
| گونه های میکروکوکوس |
| استرپتوکوکوس های آلفا همولیتیک و غیر همولیتیک (نظیر استرپتوکوکوس میتیس) |
| گونه های کورینه باکتریوم |
| گونه های پروپیونی باکتریوم |
| گونه های پپتو استرپتوکوکوس |
| تعداد اندکی از سایر ارگانیسم ها (گونه های کاندیدا، پسودوموناس آئروژینوزا، و غیره) |
| **نازوفارنکس** |
| مجموعه ای از: دیفتروئید ها، گونه های غیر بیماری نیسریا، استرپتوکوکوس های آلفا همولیتیک؛ استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس، استرپتوکوکوس های غیر همولیتیک، بی هوازی ها (تعداد زیادی گونه؛ گونه های پرِوُتلا، کوکوس های بی‌هوازی، گونه های فوزوباکتریوم، و غیره |
| مجموعه کمتری از ارگانیسم هایی که در همراهی با ارگانیسم های فوق قرار دارند : مخمر ها، گونه های هموفیلوس، پنوموکوکوس ها، استافیلوکوکوس اورئوس، باسیل های گرم منفی، نیسریا مننژایتیدیس |
| **دستگاه گوارش و رکتوم** |
| انواع انتروباکتریاسه ها به استثنای گونه های سالمونلا، شیگلا، یرسینیا، ویبریو، و کمپیلوباکتر |
| باسیل های گرم منفی غیر تخمیرکننده گلوکز |
| انتروکوکوس ها |
| استرپتوکوکوس های آلفا همولیتیک و غیر همولیتیک |
| دیفتروئید ها |
| استافیلوکوس (به تعداد اندک) |
| مخمر ها (به تعداد اندک) |
| بی هوازی ها (به تعداد زیاد) |
| **دستگاه تناسلی** |
| مجموعه‌ای از : گونه های کورینه باکتریوم، گونه ای لاکتوباسیلوس، استرپتوکوکوس های آلفا همولیتیک و غیر همولیتیک، گونه های غیربیماری زای نیسریا |
| میکروارگانیسم های مخلوط و غیر غالب: انتروکوکوس ها، انتروباکتریاسه ها و سایر باسیل های گرم منفی، استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس، کاندیدا آلبیکنس و سایر مخمر ها |
| انواع بی هوازی ها : گونه های پروتلا، کلستریدیوم، و پپتو استرپتوکوکوس |




شکل ۱-۱۰. توزیع باکتری های پوست بر روی نقشه. میکروبیوم پوست به میکرو محیطِ جایگاه نمونه برداری شده بسیار وابسته است. رده بندی باکتری های

*کلونیزه کننده یک شخص در سطح خانواده با شاخه ها به صورت حروف پر رنگ (**bold**) نشان داده شده است. جایگاه های انتخابی، آنهایی اند که برای عفونت های باکتریایی پوستی تمایل نشان داده و در قالب چرب (دایره های آبی)؛ مرطوب (معمولاً چین های پوست؛ دایره های سبز)؛ و خشک، سطوح صاف (دایره های قرمز) گروه بندی شده اند. جایگاه های چرب عبارتند از : برآمدگی پیشانی (میان دو ابرو)، چین های آلا ر (کنار مجرای بینی؛ کانال شنوایی خارجی [درون گوش])، چین های پشت گوش، پوست پس سر، داخل آرنج، فضای بین انگشتان دست، چین کشاله ران، چین باسن (بالاترین بخش تاخوردگی باسن)، فرو رفتگی زانو (پشت زانو)، پشت پاشنه پا، فضای بین انگشتان پا، و فرو رفتگی ناف. جایگاه های خشک عبارتند از : ساعد، کف دست یا کف پا، و باسن.*

## میکروبیوتای نرمال دهان و دستگاه تنفسی فوقانی

فلور بینی شامل کورینه باکتریوم هـای غالب، استافیلوکوکوس‌ها (استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس، استافیلوکوکوس اورئوس) و استرپتوکوکوس‌ها است.

نوزدان، در تماس مستقیم با جمعیت های میکروبیِ بسیار متمایزِ مادران خود، جمعیت های باکتریایی ای را نگه می دارند که صرف نظر از شیوه زایمان، در میان زیستگاه های گوناگون بدن، غیر متمایز اند. بنابراین، میکروبیوتای انسان در اولین مرحله توسعه جمعیت آن (کمتر از ۵ دقیقه پس از زایمان) در سرتاسر بدن توزیع هوموژن (یک دست) دارد. نوزادانی که از واژن متولد می شوند، حامل جمعیت های باکتریایی (در تمام زیستگاه های بدن) هستند که در ترکیب، به جمعیت های واژنی مادران بسیار شبیه است؛ نوزادان متولد شده از طریق سزارین فاقد باکتری های بر گرفته از جمعیت واژنی (مانند گونه های لاکتوباسیلوس، پِرِوُتِلا، آتوپوبیوم، و اِسنیتیا) می باشند. نوزادانی که از راه سزارین متولد می شوند، حامل جمعیت های باکتریایی (در تمام زیستگاه های بدن) می باشند که به جمعیت های باکتریایی پوست مادر (نظیر گونه های استافیلوکوکوس، کورینه باکتریوم، یا پروپیونی باکتریوم) بسیار شبیه است.

ظرف ۱۲-۴ ساعت پس از تولد، استرپتوکوکوس های ویریدانس به عنوان بارز ترین اعضای فلور ساکن استقرار یافته و تا پایان عمر باقی می مانند. این ارگانیسم ها احتمالاً از دستگاه تنفسی مادر و پرستاران منشأ می گیرند. دیری نخواهد پایید که استافیلوکوکوس های هوازی و بی هوازی، دیپلوکوکوس‌های گرم منفی (نیسریا، موراکسلا کاتارالیس)، دیفتروئید ها، و گاهی اوقات لاکتوباسیلوس ها افزوده می گردند. پس از رویش دندان ها، اسپیروکت های بی هوازی، گونه های پروتلا (به ویژه پروتلا ملانینوژنیکا)، گونه های فوزوباکتریوم، گونه های روتیا، و گونه های کپنوسایتوفاژ (ادامه را ببینید) خود را همراه با برخی ویبریو های بی هوازی و لاکتوباسیلوس ها مستقر می سازند. گونه های اکتینومایسس به طور معمول در بافت لوزه و روی لثه بالغین حضور دارند، و همچنین انواع پروتوزوئر ها ممکن است وجود داشته باشند. مخمر ها (گونه های کاندیدا) نیز در دهان یافت می شوند.

در حلق و نای، فلور مشابهی استقرار می یابد، در حالی که باکتری های اندکی در نایژه سالم پیدا می شوند. نایژه های کوچک و حبابچه ها به طور طبیعی استریل اند. ارگانیسم های غالب در دستگاه تنفسی فوقانی، خصوصاً حلق، استرپتوکوکوس های غیر همولیتیک و آلفا همولیتیک و نیسریا ها هستند. استافیلوکوکوس ها، دیفتروئید ها، هموفیلوس ها، پنوموکوکوس ها، مایکوپلاسما ها و پروتلا نیز دیده می شوند.

بیش از ۶۰۰ گونه مختلف از حفره دهان انسان توصیف شده اند، اما درباره میکروبیوتای طبیعی اشخاص سالم صرفاً اطلاعات محدودی در دسترس قرار دارد. میکروبیوم دهان انسان، که با عنوان میکروبیوم بزاق انسان نمایش داده می شود، اخیراً در نمونه های به دست آمده از ۱۲۰ فرد سالم از ۱۲ نقطه جهان، به واسطه تعیین توالی rRNA مشخص گشته است. در میکروبیوم بزاق، هم درون اشخاص و هم در میان اشخاص، تنوع قابل ملاحظه ای به چشم می خورد؛ اگرچه، این میکروبیوم در سرتاسر جهان تفاوت اساسی ندارد. توالی های rRNAی 16S را برای ۱۰۱ جنس باکتریایی معلوم به کار رفت، که از آن میان ۳۹ جنس پیش از این از حفره دهان انسان گزارش نشده بودند؛ آنالیز فیلوژنتیک پیشنهاد می دهد که ۶۴ جنس نامعلوم دیگر نیز حضور دارند.

عفونت های دهان و دستگاه تنفسی معمولاً با مخلوطی از فلور های حلق و بینی، از جمله بی هوازی ها، رخ می دهند. در عفونت های پیرامون دندان، سینوزیت و آماس استخوان پشت گوش ممکن است بیشتر پروتلا ملانینوژنیکا، فوزوباکتریوم ها و پپتو استرپتوکوکوس ها درگیر باشند. استنشاق بزاق (حاوی حدوداً $10^2$ عدد از این ارگانیسم ها و بی هوازی ها) ممکن است به پنومونی نکروز دهنده، آبسه ریوی، و آمپیِم (تجمع چرک در فضای پرده جنب) منجر گردد.

## نقش میکروبیوتای نرمال دهان در پلاک و کرم خوردگی دندان

پلاک دندان، که بیوفیلمی پیچیده است، می تواند به طور ساده به عنوان یک رسوب دندانی چسبنده که بر روی سطح دندان شکل می گیرد، تعریف شود که تماماً از باکتری های مشتق شده از فلور نرمال دهان ساخته شده است (شکل ۲-۱۰). پلاک دندان شایع ترین و متراکم ترین بیوفیلم در انسان ها است. مزیت هایی که برای میکروب های موجود در این بیوفیلم متصور است محفوظ ماندن از خطرات محیطی (مانند ترکیبات ضد میکروبی) و بهینه ساختن آرایشات فضایی به نحوی که انرژی حاصل از حرکت نوتریئنت ها به

حداکثر برسد، را شامل می شود. ارگانیسم های حاضر در این بیوفیلم در سطوح متعدد متابولیکی و ملکولی در بر هم کنشی پویا بسر می برند. نخست بیوفیلم در ارتباط با پوسته نازک (پلیکول) دندان (dental pllicle) که یک فیلم آلیِ نازکِ فیزیولوژیکِ پوشاننده ی سطح معدنی شده ی دندان، ساخته شده از پروتئین ها و گلیکوپروتئین های مشتق شده از بزاق و سایر ترشحات دهان است، شکل می گیرد (شکل ۲-۱۰ را ببینید). بنابراین، پلاک به هنگام تکامل با پلیکول و نه با خود دندان ارتباط دارد. تشکیل پلاک در مراحل و لایه هایی در دو سطح رخ می دهد. نخست، موقعیت آناتومیکیِ پلاک در خط لثه است؛ اولین پلاک مافوق لثه ای است، که ممکن است سپس به پلاک تحت لثه ای گسترش یابد. سطح دوم مربوط به لایه های درون پلاک، گونه های باکتریایی درگیر، و مکانیسم های متصل شونده ی باکتری ها – پلیکول و باکتری ها – باکتری های درگیر است. ارگانیسم های کلونیزه کننده عمدتاً باکتری های گرم مثبتی اند که از بر هم کنش های اختصاصیِ یونی و هیدروفوبی، به علاوه ساختار های سطحیِ شبه لکتین برای چسبیدن به پلیکول و به یکدیگر استفاده می نمایند. کلونیزه کننده ی اولیه استرپوکوکوس سانجیوس است، اما سایر استرپتوکوکوس ها (استرپتوکوکوس موتانس، استرپتوکوکوس میتیس، استرپتوکوکوس سالیواریوس، استرپتوکوکوس اورالیس، استرپتوکوکوس گوردونیئی)، لاکتوباسیلوس ها، و گونه های اکتینومایسس معمولاً حضور دارند. کلونیزه کننده های بعد می توانند ظرف ۴-۲ روز نمایان شوند و عمدتاً مشتمل بر بی هوازی های گرم منفی (مانند گونه های پروفیروموناس، پروتلا، فوزوباکتریوم، وِیلونلا) از جمله اسپیروکت های بی هوازی (مانند تِرِپونِما دِنتیکولا) و گونه های اکتینومایسسِ بیشتر هستند. این باکتری ها از مکانیسم های مشابهی برای اتصال به کلونیزه کننده های اولیه و به یکدیگر سود می جویند. پلیمر های گلوکانِ خارج سلولی با وزن ملکولی بالا سنتز می گردند، که به سان سیمان برای متصل ساختن بیوفیلم پلاک به هم عمل می نمایند. این پلیمر های کربوهیدرات (گلوکان ها) عمدتاً توسط استرپتوکوکوس ها (استرپتوکوکوس موتانس)، شاید در همراهی با گونه های اکتینومایسس تولید می شوند. در مجموع، گمان می رود ۴۰۰-۳۰۰ گونه ی باکتریایی در پلاک دندانی بالغ حضور داشته باشند.

کرم‌خوردگی، تجزیه دندان می باشد که از سطح آن شروع شده و به تدریج به درون آن پیشرفت می نماید. نخست مینا، که کاملاً غیر سلولی است، دِمینرالیزه (غیرمعدنی) می‌گردد. این عمل به تأثیر فرآورده های اسیدی حاصل از فعالیت متابولیکیِ گلیکولیتیک به هنگام مصرف سوبسترا توسط باکتری های پلاک نسبت داده می شود. به دنبال آن، عاج و ساروج دندان تجزیه گشته و سطح ریشه با هضم باکتریایی شبکه پروتئین مواجه خواهد شد. استرپتوکوکوس موتانس ارگانیسم غالب لحاظ می گردد؛ اگرچه، اعضای گوناگون بیوفیلم پلاک در تکامل ضایعات مشارکت دارند. این اعضا عبارتند از : سایر استرپتوکوکوس ها (استرپتوکوکوس سالیواریوس، استرپتوکوکوس سانجیوس، استرپتوکوکوس سوربینوس)،لاکتوباسیلوس ها (لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس کازئی)، و اکتینومایست ها (اکتینومایست ویسکوزیس، اکتینومایست نائسلوندیئی). مقادیر هنگفتی از فرآورده های اسیدی آلی به واسطه بر هم کنش های استرپتوکوکوس موتانس با این سایر گونه ها در پلاک، از کربوهیدرات ها تولید می شود که عامل زمینه ای برای کرم خوردگی است. تجمع این فرآورده های اسیدی موجب افت pH پلاک تا سطوح مناسب برای بر هم کنش با هیدروکسی آپاتیت مینا می شود که آن را به کلسیم محلول و یون های فسفات، غیر معدنی می کند. تولید اسید و کاهش pH حفظ می شود تا آن که سوبسترا به ته برسد؛ پس از آن، pH پلاک به سطح راکد خنثی تر بازگشت نموده و تا حدودی بهبودی رخ می دهد.

مونو ساکارید ها (مانند گلوکز و فروکتوز) و دی ساکارید ها (مانند سوکروز، لاکتوز، و مالتوز) مربوط به رژیم غذایی، سوبسترایی مناسب را برای گلیکولیز باکتریایی فراهم می سازند (فصل ۶ را ببینید) و تولید اسید باعث دِمینرالیزاسیون (غیر معدنی شدن) دندان می شود. غذا های برخوردار از محتوای بالای قند، خصوصاً سوکروز، که به دندان ها چسبیده و جهت برداشته شدن آنها زمان های طولانی صرف می شود، نسبت به مواد غذایی دیگر نظیر مایعات حاوی قند، بیشتر موجب کرم خوردگی می شوند. یک عامل برای استرپتوکوکوس موتانس توانایی آن در متابولیزه کردن سوکروز با کارآیی بالاتر نسبت به سایر باکتری های دهان می باشد. عامل دیگر آن است که سوکروز همچنین برای سنتز پلی گلیکان های خارج سلولی نظیر دِکستران ها و لِوان ها از طریق آنزیم های ترانسفراز موجود بر روی سطح این سلول باکتریایی به کار می رود. تولید پلی گلیکان ها در گرد هم آیی و تجمع استرپتوکوکوس موتانس روی سطح دندان دست دارد و ممکن است همچنین به عنوان یک شکل ذخیره شده ی خارج سلولی از سوبسترا برای سایر باکتری های پلاک به خدمت گرفته شود.

فرورفتگی های پیرامون دندانی در لثه به طور خاص مکان هایی غنی از ارگانیسم ها، شامل بی هوازی ها است که به ندرت در جای دیگری می توان آن‌ها را دید. بیماری پریودونتال (پیرامون دندان) ناشی از پلاک دو بیماری مجزا را شامل می شود : التهاب لثه (ژینژیوایتیس) و بیماری پیرامون دندان (پریودونتیت) مـزمن. هر دو شرایط در اثر باکتری های موجود در پلاک دندانیِ تحت لثه ای که در پشت لثه یا در شیار های اطراف دندان ها یافت می شوند، ایجاد می گردند. بیماری پیرامون دندان یک بیماری التهابی مزمن ناشی از بیوفیلم است که بر بافت های حمایت کننده دندان تأثیر می گذارد. با آن که بیوفیلم متصل به دندان نقشی حیاتی را در آغاز و پیشروی بیماری

پیرامون دندان ایفا می نماید، در درجه اول، این پاسخ التهابی میزبان است که مسئول آسیب دیدن پریودونتیوم بوده، در بعضی از موارد، به از دست رفتن دندالن منتهی می شود. فرضیه بر آن است که پورفیروموناس ژینژیوالیس به ایمنی ذاتی آسیب وارد نموده، به طریقی، رشد و نمو کل بیوفیلم را تغییر می دهد، و ماشه شکست در نقش متقابل میزبان – میکروبیوتا را می کشد. اگرچه این میکروارگانیسم ها می توانند در بیماری پیرامون دندان و تخریب بافت دخالت داشته باشند، اما باید توجه شود که آنها ممکن است در جای دیگر نیز کاشته شوند (برای مثال، آنها در میزبان مبتلا بـه گرانولوسیتوپنی [کاهش گرانولوسیت]، اندوکاردیت عفونی یا باکتریمی را پدید می آورند). مثال ها، گونه های کپنوسایتوفاژ و روتیا دِنتوکاریوزا هستند. گونه های کپنوسایتوفاژ بی هوازی های گرم منفی دوکی شکل و سُر خورنده انـد؛ گونه های روتیا باسیل های گرم مثبت چند شکلی و هوازی می باشند. این باکتری ها در آن دسته از بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی کـه گرانولوسیتوپنی دارند، می تـوانند بـه آسیب های فرصت طلب وخیم در سایر اندام ها منتج شوند.

کنترل کرم خوردگی مستلزم برداشت فیزیکی پلاک، محدود سازی مصرف سوکروز، تغذیه مناسب با مصرف پروتئین کافی، و کاهش تولید اسید در دهان با محدود سازی هیدرات کربن موجود و پاک نمودن مکرر می باشد. به کارگیری فلوراید برای دندان یا حل نمودن آن در آب به افزایش مقاومت مینا نسبت به اسید می انجامد. کنترل بیماری پیرامون دندان نیازمند برداشت رسوب دندان و رعایت بهداشت دهان است.

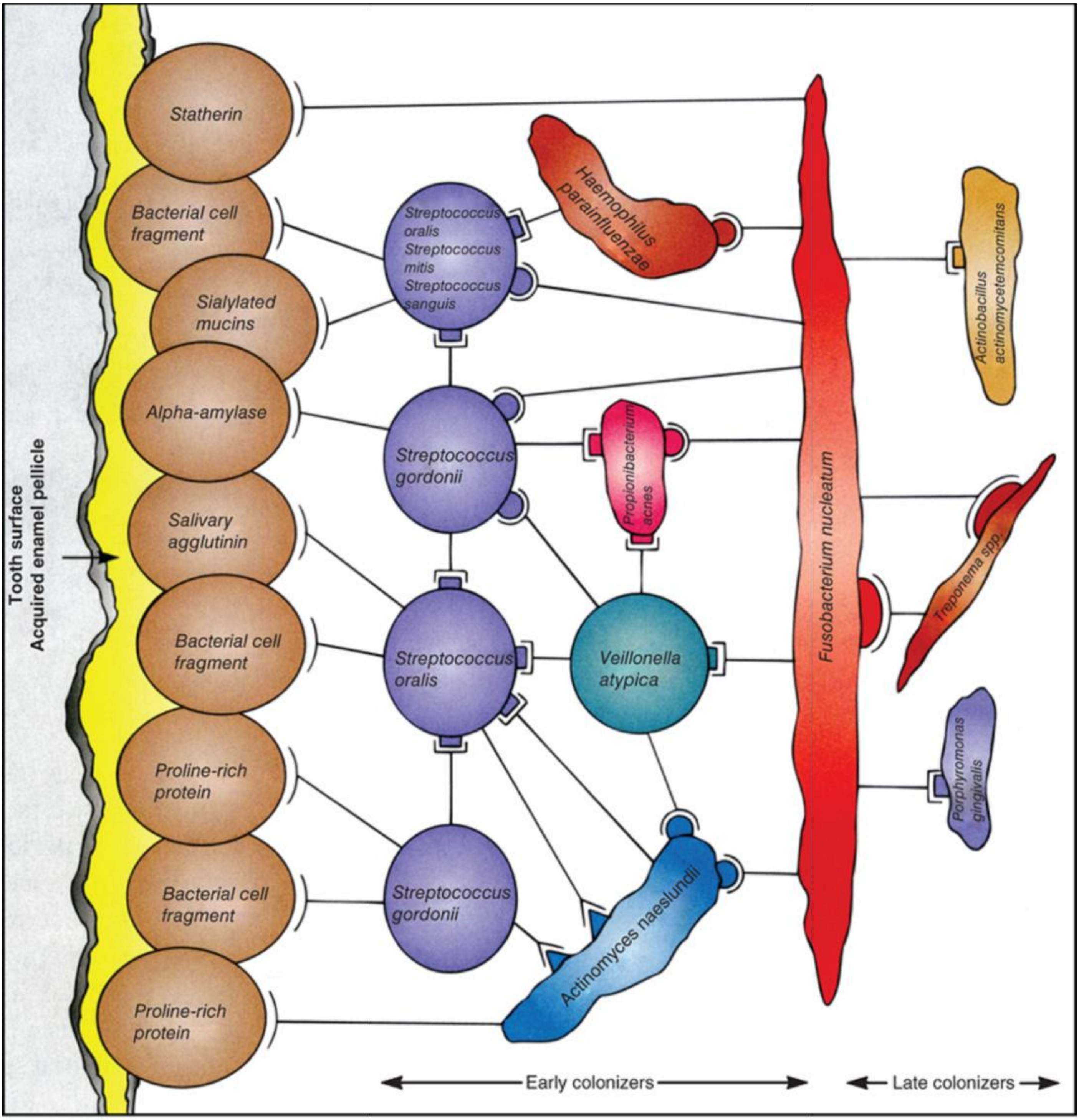
**میکروبیوتای نرمال دستگاه گوارش**

دستگاه گوارش انسان به بخش هایی تقسیم شده است تا اجازه هضم و جذب مواد غذایی را در ناحیه ای نزدیک، جهت مجزا بودن از جمعیت کلان میکروبی در روده بزرگ، بدهد. در هنگام تولد، روده استریل بوده اما طولی نمی کشد که میکروارگانیسم ها به همراه غذا وارد می شوند. محیط (برای مثال، واژن مادر، میکروبیوتای مدفوعی یا پوست) عامل اصلی در تعیین پروفایل (نمایه) میکروبیِ اولیه محسوب می شود. بسیاری از مطالعات گذشته گزارش داده اند که در میکروبیوتای روده ای کودکانی که از شیر مادر تغذیه می کنند، بیفیدوباکتریوم ها غالبیت دارند. هرچند، مطالعات اخیر که میکرواَرِی و PCR کمّی را به کار برده اند، پیشنهاد داده اند که در اکثر این نوزادان، بیفیدوباکتریوم ها تا چند ماه پس از تولد نمایان نگشته و پس از آن در جمعیتی حداقل پا بر جا می مانند. در کودکانی که از شیشه شیر استفاده می نمایند، فلور مخلوط بیشتری در روده وجود داشته و لاکتوباسیلوس ها کمتر به چشم می خورند. زمانی که عادت غذایی به سمت الگوی بلوغ پیش می رود، فلور روده نیز دستخوش تغییر می شود. در واقع، برنامه غذایی تأثیر برجسته ای روی ترکیب نسبی فلور روده ای و مدفوعی به جای می گذارد. برای مثال، افرادی که رژیم غذایی مبتنی بر گوشت را مصرف می کنند، افزایش در فراوانی میکروارگانیسم های مقاوم به صفرا (آلیستیپِس، بیلوفیلیا، و باکتروئیدز) و کاهش در سطوح فیرمیکوت های متابولیزه کننده ی پلی ساکارید های گیاهی (روسبوریا، یوباکتریوم رِکتال، و رومینوکوکوس برومیئی) را نشان می دهند. در بخش مراقبت از نوزادان، روده کودک با خانواده انتروباکتریاسه، مانند کلبسیلا، سیتروباکتر و انتروباکتر کلونیزه می گردد.

در یک فرد بالغ و سالم، مری حاوی میکروارگانیسم هایی است که از راه بزاق و مواد غذایی وارد می شوند. اسیدیته معده، تعداد میکروارگانیسم ها را در حد مینیمم ($۱۰^{۲}$–$۱۰^{۳}$ در هر میلی لیتر از محتویات) نگه می دارد، مگر آن که انسداد پایلور (دریچه معده) سبب ازدیاد کوکوس ها و باسیل های گرم مثبت گردد. از صد ها فیلوتایپ شناسایی شده در معده انسان، تنها هلیکوباکتر پایلوری در این محیط دوام می آورد. pH اسیدی معده به طور آشکار از میزبان در برابر عفونت های ناشی از برخی پاتوژن های روده ای (نظیر ویبریو کلرا) محافظت می نماید. تجویز آنتی اسید ها، آنتاگونیست های گیرنده $H_۲$، و مهارگر های پمپ پروتون برای بیماری زخم معده و بیماری رفلکس معده ـ مری به افزایش چشمگیر در فلور میکروبی معده، از جمله بسیاری از ارگانیسم هایی که معمولاً در مدفوع شایع هستند، منجر می گردد. از آنجایی که pH روده قلیایی می شود، فلور ساکن به تدریج افزایش می یابد. در دِئودِنوم (اثنی عشر) یک فرد بالغ، $۱۰^{۳}$–$۱۰^{۴}$ باکتری در هر میلی لیتر از محتویات؛ در ژِژُنوم (تهی روده) و ایلئوم (دراز روده)، $۱۰^{۴}$–$۱۰^{۵}$ باکتری در هر میلی لیتر؛ و در سِکوم (روده کور) و روده بزرگ سراسری، $۱۰^{۱۱}$–$۱۰^{۱۲}$ باکتری در هر میلی لیتر وجود دارد، که بالاترین میزان ثبت شده برای هر زیستگاه میکروبی است. در روده فوقانی، جمعیت باکتریاییِ مرتبط با مخاط، شاخه باکتروئیدت ها و اعضای کلستریدیالِس را شامل می شوند، و جمعیت مرتبط با لومِن (مجرا) می توانند اعضای انتروباکتریالس و انتروکوکوس ها را شامل گردند. در روده بزرگ سیگموئید (حلقوی) و رکتوم (راست روده) باکتری هـا ۶۰ درصد از توده مدفوعی را به خود اختصاص می دهند. بی هوازی ها از نظر شماره نسبت به ارگانیسم های اختیاری ۱۰۰۰ برابر بیشتر اند. در اسهال محتوای باکتریایی روده ممکن است به شدت تقلیل یابد، در حالی که در گرفتگی و کاهش حرکات روده، بر تعداد آن افزوده می شود.

در روده بزرگ یک فرد بالغ و سالم، ۹۹-۹۶ درصد از فلور باکتریایی ساکن شامل بی هوازی ها است. شش شاخه اصلی غالب اند؛ این شاخه ها عبارتند از : باکتروئیدِت ها، فیرمیکوت ها، اکتینوباکتریوم ها، وِروکومیکروبیوتا، فوزوباکتریوم ها، و پروتئوباکتریوم ها. بیش از ۱۰۰ نوع ارگانیسم متمایز که می توان آن‌ها را به طور معمول در آزمایشگاه کشت داد، دائماً در فلور نرمال

مدفوعی حضور دارند. تولید کننده متان، متانوبرِوی باکتر اِسمیتیئی، میکروارگانیسمی با فراوانی پایین که ممکن است در ثبات جمعیت های میکروبی روده نقش مهمی ایفا کند، عمدتاً نماینده آرکی ها است. شاید بیش از ۵۰۰ گونه باکتری در روده بزرگ، شامل تعداد زیادی که احتمالاً شناسایی نشده اند، وجود داشته باشد. علاوه بر باکتری ها و آرکی ها، سایر انواع میکروب ها، نظیر پروتوزوئر ها و قارچ ها، نیز حضور دارند، که عملکرد های آنها کمتر درک شده است. یک جراحت کوچک (برای مثال، در سیگموئیدوسکوپی یا تنقیه باریوم [barium enema]) ممکن است در حدود ۱۰ درصد از موارد به باکتریمیِ گذرا بیانجامد.




*شکل ۲–۱۰. بیوفیلم پلاک دندان. مراحل تشکیل بیوفیلم باکتریایی موسوم به پلاک نشان داده شده اند.کلونیزه کننده های اولیه به پلیکول، و کلونیزه کننده های بعدی به سایر باکتری ها اتصال می یابند.*

عملکرد های مهم میکروبیوتای روده را می توان به سه دسته اصلی تقسیم نمود. اولین آن‌ها، عملکرد های حفاظتی هستند که در طی آن، باکتری های مقیم به طور غیر مستقیم به واسطه رقابت برای نوتریئنت ها و گیرنده ها، یا به طور مستقیم از طریق تولید عوامل ضد میکروبی، نظیر باکتریوسین ها و اسید لاکتیک، پاتوژن های بالقوه را مهار می نمایند. دوم آن که، ارگانیسم های همسفره جهت توسعه سیستم ایمنی مخاطی و عملکرد آن اهمیت دارند. آن‌ها ترشح IgA را القا می کنند، بر توسعه سیستم ایمنی هومورال روده‌ای اثر می گذارند، و پاسخ های موضعی سلول T و پروفایل‌های سایتوکاین را سامان می بخشند. دسته سوم شامل طیف گسترده ای از عملکرد های متابولیکی است. چنانچه نیازمندی های اسید آمینه ای میزبان از رژیم غذایی او تأمین نگردند، میکروبیوتای روده کوچک می تواند آن را فراهم نماید. باکتری های روده ای با تولید اسید های چرب زنجیره کوتاه تمایز سلول اپیتلیال روده ای را کنترل می نمایند. آن‌ها ویتامین K، بیوتین، و فولات را سنتز می کنند و جذب آهن را افزایش می دهند. برخی باکتری ها کارسینوژن ها یا ترکیبات سرطان زای موجود در رژیم غذایی را متابولیزه می‌کنند و با تخمیر باقیمانده های غذایی غیر قابل هضم، یاری می رسانند. اکنون، مدرکی حاکی از آن است که باکتری های روده می توانند بر رسوب چربی تأثیر نهند و به چاقی مفرط میزبان منتهی گردند.

آرکی هـای متانوژنیک اجـزای اندکی از میکـروبیوتای روده به شمار می روند. هرچند توانایی آنها در احیای ترکیبات آلی کوچک ( مانند $CO_2$، اسید استیک، اسید فرمیک، و متانول) به متان در حضور $H_2$ پیامد های مهمی را به همراه دارد، زیرا برداشت هیدروژن اضافی از طریق متانوژنز، از مهار NADH دهیدروژناز باکتریایی جلوگیری می کند. این عمل، به نو به خود، به افزایش بازده ATP از متابولیسم باکتریایی منجر می شود (فصل ۶ را ببینید) و دِروی بیشتری از انرژی رژیم غذایی صورت می پذیرد.

دارو های ضد میکروبی خوراکی، در انسان ها، می توانند به طور موقت اجزای حساس به داروی فلور مدفوعی را سرکوب سازند. اثرات شدید درمان ضد میکروبی بر روی میکروبیوتای بومی روده از اسهال خود محدود شونده تا کولیت غشای کاذبِ مخاطره آمیز برای حیات متفاوت است. سرکوب عمدی فلور مدفوعی معمولاً با تجویز خوراکیِ دارو های نامحلول پیش از عمل جراحی انجام می شود. برای مثال، نئومایسین بعلاوه اریترومایسین می‌تواند در مدت ۲-۱ روز بخشی از فلور روده، به ویژه هوازی ها، را سرکوب کند. مترونیدازول این کار را بر روی بی هوازی ها انجام می‌دهد. چنانچه جراحی روده تحتانی در زمانی که شمار باکتری ها در پایین ترین میزان خود است انجام گیرد، تا حدودی علیه عفونت ناشی از ورود تصادفی فلور حفاظت فراهم می گردد. هرچند، به زودی پس از آن، تعداد فلور مدفوعی دوباره به حالت طبیعی یا بالاتر از سطوح طبیعی می رسد، به ویژه برای ارگانیسم های انتخاب شده ای که در برابر داروی به کار رفته مقاومت نسبی کسب کرده اند. میکروراگانیسم های حساس به دارو جای خود را به میکروراگانیسم های مقاوم به دارو، خصوصاً استافیلوکوکوس ها، انتروباکتر ها، انتروکوکوس ها، پروتئوس ها، پسودوموناد ها، کلستریدیوم دیفیسیل و مخمر ها می دهند. خوردن مقادیر زیادی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس ممکن است به استقرار موقتی این ارگـانیسم در روده و همزمان با آن، سرکوب جزئی سایـر میکروفلور های روده منتج شود.

پیونـد میکـروبیوتای مدفوعی یـا FMT ( fecal microbiota transplantation) کـه همچنین تحت عنوان پیونـد مدفوع ( stool transplant) شناخته می شود، فرآیند پیوند باکتری های مدفوعی از یک شخص سالم به یک دریافت کننده است. این شیوه به طور موفقیت آمیز برای درمان بیماران مبتلا به عفونت کلستریدیوم دیفیسیل (فصل ۱۱ را ببینید) استفاده شده است. فرضیه در پشت موفقیت FMT بر مفهوم تداخل باکتریایی، یعنی استفاده از باکتری های بی ضرر برای جایگزینی باکتری های پاتوژن تکیه می نماید. FMT میکروبیوتـای روده بـزرگ را با جایگزینی گونه های باکتروئیدت و فیرمیکوت، به حالت طبیعی آن باز می گرداند. هرچند، مطالعات اخیر پیشنهاد می دهند که فاکتور های دیگری ممکن است مهم باشند.

فلور بی هوازی روده بزرگ شامل باکتروئیدز فراژیلیس، کلستریدیوم ها و پپتو استرپتوکوکوس ها، در شکل گیری آبسه های ناشی از سوراخ شدن روده نقش اصلی را ایفا می کنند. پروتلا بیویا و پروتلا دیسیائنس در تشکیل آبسه های لگن نشأت گرفته از اندام تناسلی زنان اهمیت دارند. به سان باکتروئیدز فراژیلیس، این گونه ها نیز به پنی‌سیلین مقاوم اند؛ از این رو، داروی دیگری باید استفاده شود.

اگرچه میکروبیوتای روده ای معمولاً یک امتیاز برای میزبان به حساب می‌آید، در اشخاصی که به طور ژنتیکی حساس اند، بعضی از اعضای فلور می توانند بیماری ایجاد نمایند. برای مثال، به نظر می‌رسد، بیماری التهابی روده با نبود تحمل ایمنی نسبت به آنتی ژن های باکتریایی مرتبط باشد. این مسأله التهاب شدید در اثر یک پاسخ ایمنی انبوه را در پی دارد. مکانیسم های مشابهی ممکن است در غدد بدخیم روده، نظیر سرطان روده بزرگ، اهمیت داشته باشند.

## میکروبیوتای نرمال پیشابراه

پیشابراه قدامی در هر دو جنس حاوی تعداد کمی از همان انواع ارگانیسم‌های یافت شده روی پوست و پرینئوم است. این ارگانیسم ها مرتباً در ادرارِ دفع شده به تعداد $10^2$-$10^4$/mL حضور دارند.

### میکروبیوتای نرمال واژن

بلافاصله پس از تولد، لاکتوباسیلوس های هوازی در واژن ظاهر شده و تا زمانی که pH اسیدی است (چند هفته) حضور خواهند داشت. هنگامی که pH خنثی می گردد (و این وضعیت همچنان تا بلوغ باقی می ماند)، فلور مخلوطی از کوکوس ها و باسیلوس ها پدیدار خواهند گشت. در بلوغ، لاکتوباسیلوس های هوازی و بی هوازی دوباره به تعداد زیاد ظاهر می شوند و در حفظ pH اسیدی از طریق تولید اسید از هیدرات های کربن، به ویژه گلیکوژن، نقش ایفا می کنند. به نظر می رسد این یک ساز و کار مهم جهت جلوگیری از استقرار سایر میکروارگانیسم ها در واژن – که ممکن است پاتوژن باشند – است. چنانچه لاکتوباسیلوس ها به دنبال مصرف دارو های ضد میکروبی سرکوب گردند، مخمر ها یا باکتری های گوناگون به تعداد زیاد افزایش می یابند و موجبات تحریک و التهاب را فراهم خواهند نمود (واژینیت). واژینوز باکتریایی یک سندرم است که نشانه آن تغییرات واضح در انواع و نسبت های میکروبیوتای واژن می باشد که به دنبال تغییر اکوسیستم واژنی از حالت سلامت، با مشخصه حضور لاکتوباسیلوس ها، به حالت بیماری، با مشخصه حضور ارگانیسم های متعلق به فیلوتاکسون هایی نظیر اکتینوباکتریوم ها و گونه های باکتروئیدت روی می دهد. در یک مطالعه اخیر بر روی میکروبیوزوم واژن در ۳۹۶ زن بدون علامت در سن باروری، تنوع در pH واژنی و میکروبیوزوم واژنی در گروه های نژادی مختلف (یعنی، سفید، سیاه، اسپانیایی، و آسیایی) پی برده شد، که لزوم بررسی به طور نژادی، به عنوان یک فاکتور مهم در ارزیابی فلور نرمال و غیر نرمال، را پیشنهاد می داد.

پس از یائسگی، بار دیگر از تعداد لاکتوباسیلوس ها کاسته می شود و فلور مخلوط باز می گردد. در ۲۵ درصد از زنان در دوران بارداری، فلور نرمال واژن شامل استرپتوکوکوس های گروه B است. در جریان تولد، یک کودک می تواند استرپتوکوکوس های گروه B را کسب نماید، که متعاقباً ممکن است به سپتی سمی نوزادی و مننژیت دچار شود. اغلب، فلور نرمال واژن همچنین استرپتوکوکوس های آلفا همولیتیک، استرپتوکوکوس های بی‌هوازی (پپتو استرپتوکوکوس ها)، گونه های پروتلا، کلستریدیوم ها، گاردنرِلا واژینالیس، اوره‌آ پلاسما اوره‌آ لیتیکوم، و گاهی اوقات گونه های لیستریا یا موبیلینکوس را در بر می گیرد. مخاط گردن رحم فعالیت ضد باکتریایی داشته و حاوی لیزوزیم است. در برخی زنان، مدخل واژن دارای فلور سنگین شبیه به فلور نواحی پرینئوم و اطراف مقعد است. این حالت ممکن است عاملی مستعد کننده در عفونت های مکرر دستگاه ادراری باشد. ارگانیسم‌های واژنی حاضر در زمان زایمان (مانند استرپتوکوکوس های گروه B) ممکن است نوزاد را آلوده نمایند.

### میکروبیوتای نرمال ملتحمه چشم

ارگانیسم های غالب در ملتحمه چشم، دیفتروئید ها، استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس، و استرپتوکوکوس های غیر همولیتیک هستند. نیسریا ها و باسیل های گرم منفی همانند هموفیلوس ها (گونه های موراکسلا) نیز غالباً وجود دارند. فلور ملتحمه چشم به طور طبیعی به کمک جریان اشک که حاوی لیزوزیم ضد باکتریایی است، کنترل می شود.

### خلاصه فصل

- میکروبیوتای نرمال به جمعیتی از میکروارگانیسم ها اشاره دارد که بر روی پوست و غشا های مخاطی اشخاص سالم زیست می نمایند. میکروبیوتای نرمال خط مقدم دفاع علیه پاتوژن های میکروبی بوده، به هضم یاری می رساند، و در بلوغ سیستم ایمنی نقش آفرین است.
- پوست و غشا های مخاطی همواره در بر دارنده انواعی از میکروارگانیسم ها اند که می توان آنها را بدین صورت تقسیم نمود : (۱) میکروبیوتای مقیم (ساکن)، که انواع ثابتی از میکروارگانیسم ها بوده، به طور منظم در یک ناحیه معین یا در یک سن معین یافت می شوند. چنانچه آنها بر هم بریزند، بی درنگ خود را دوباره مستقر می سازند؛ (۲) میکروبیوتای موقت (گذرا)، که میکروارگانیسم های غیر پاتوژن یا بالقوه پاتوژن اند که ساعت ها، روز ها، یا هفته ها بر روی پوست یا غشا های مخاطی زیست می نمایند.
- جایگاه های متنوع روی پوست یا غشا های مخاطی محیط هایی منحصر به فرد با یک میکروبیوتای مشخص هستند.
- نتایج حاصل از پروژه میکروبیوم انسان آشکار می سازد که میکروبیوتا به مراتب پیچیده تر از آن است که پیش از این تصور می شد.
- پلاک دندان، یک بیوفیلم پیچیده است که از میکروبیوتای نرمال تشکیل می شود. متابولیسم هیدراتهای کربن توسط ارگانیسم های واقع در پلاک دندان، نظیر استرپتوکوکوس موتانس، مسئول آغاز کرم خوردگی دندان است.
- بیش از ۵۰۰ گونه باکتری در روده بزرگ شناسایی گردیده است. بی هوازی ها در روده بزرگ، از نظر شماره ۱۰۰۰ برابر بیشتر از ارگانیسم های اختیاری می باشند.

**پرسش های مروری**

۱. یک زن ۲۶ ساله به دلیل ترشح واژنیِ نامعمول به پزشک خود مراجعه کرده است. طی بررسی، ترشحات سفید – خاکستری همگن و رقیق مشاهده گردید که به دیواره واژن می چسبند. pH ترشح ۵/۵ بود (pH طبیعی ۴/۳> است). پس از رنگ آمیزی گرم، بسیای از سلول های اپیتلیالِ پوشیده با باسیل های گرم متغیر دیده شدند. تشخیص، واژینوز باکتریایی می باشد. کدام میکروارگانیسم فلور نرمال دستگاه تناسلی در واژینوز باکتریایی به شدت کاهش می‌یابد؟

الف) گونه های کورینه باکتریوم

ب) استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس

پ) گونه های پروتلا

ت) کاندیدا آلبیکنس

ث) گونه های لاکتوباسیلوس

۲. برخی میکروارگانیسم‌ها هیچگاه از اعضای فلور نرمال لحاظ نمی گردند. آنها همواره پاتوژن در نظر گرفته می شوند. کدام یک از ارگانیسم های زیر در این گروه جای می گیرد؟

الف) استرپتوکوکوس پنومونیه

ب) اشریشیاکولی

پ) مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

ت) استافیلوکوکس اورئوس

ث) نیسریا منژایتیدیس

۳. یک دختر ۹ ساله به تب و درد شدید در سمت راست گلو مبتلا می شود. طی بررسی، در نواحی راست اطراف لوزه قرمزی و تورم مشاهده گردید. تشخیص، آبسه پیرامون لوزه است. محتمل ترین ارگانیسمی که از این آبسه کشت می شود، کدام است؟

الف) استافیلوکوکوس اورئوس

ب) استرپتوکوکوس پنومونیه

پ) گونه های کورینه باکتریوم و پروتلا ملانینوژنیکا

ت) فلور نرمال دهان و بینی

ث) استرپتوکوکوس های ویریدانس و کاندیدا آلبیکنس

۴. یک مرد ۷۰ ساله با سابقه دیوِرتیکولوزیس روده بزرگ سیگموئید، یک حمله ناگهانی درد شکمی شدید را در ربع تحتانی چپ تجربه می کند. او تب دارد. درد شدید به تدریج فرو می نشیند و جای خود را به درد مداوم می دهد. تشخیص احتمالی، پارگی دیورتیکولوم است و بیمار به اتاق عمل برده می شود. تشخیص دیورتیکولوم پاره شده تأیید می گردد و یک آبسه در مجاورت روده بزرگ سیگموئید یافت می شود. محتمل ترین باکتری هایی که در آسیب حضور دارند، کدام هستند؟

الف) فلور نرمال مخلوط دستگاه گوارش

ب) باکتروئیدز فراژیلیس به تنهایی

پ) اشریشیاکولی به تنهایی

ت) کلستریدیوم پرفرینجنس به تنهایی

ث) گونه های انتروکوکوس به تنهایی

۵. درمان ضد میکروبی می تواند از مقدار فلور حساس روده بکاهد و اجازه تکثیر باکتری های نسبتاً مقاوم روده بزرگ را بدهد. کدام یک از گونه های زیر قادر به تکثیر و تولید یک توکسین مسبب اسهال است؟

الف) گونه های انتروکوکوس

ب) استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس

پ) پسودوموناس آئروژینوزا

ت) کلستریدیوم دیفیسیل

ث) باکتروئیدز فراژیلیس

۶. کدام یک از میکروارگانیسم های زیر می تواند بخشی از فلور نرمال واژن و عامل منتژیت در نوزادان باشد؟

الف) کاندیدا آلبیکنس

ب) گونه های کورینه باکتریوم

پ) استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس

ت) اوره‌آ پلاسما اوره‌آ لیتیکوم

ث) استرپتوکوکوس های گروه B

۷. پلاک دندان و بیماری پریودنتال می توانند از کدام فرآیند فیزیولوژیک ناشی شوند؟

الف) تشکیل بیوفیلم

ب) سالمندی طبیعی

پ)هضم غیر طبیعی

ت) پاسخ ایمنی بیش از حد

ث) جویدن آدامس

۸. کدام یک از میکروارگانیسم های زیر ارتباط تنگاتنگی با کرم خوردگی دندان دارد؟

الف) کاندیدا آلبیکنس

ب) استرپتوکوکوس موتانس

پ) پروتلا ملانینوژنیکا

ت) نیسریا ساب فلاوا

ث) استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس

۹. باکتری‌های بی‌هوازی نظیر باکتروئیدز فراژیلیس با غلظتی حدود $10^{11}/g$ از مدفوع در روده بزرگ سیگموئید حضور دارند. ارگانیسم های اختیاری نظیر اشریشیاکولی در چه غلظتی یافت می شوند؟

الف) $10^{11}/g$

ب) $10^{10}/g$

پ) $10^{9}/g$

ت) $10^{8}/g$

ث) $10^{7}/g$

۱۰. استرپتوکوکوس پنومونیه می تواند به عنوان بخشی از فلور نرمال ۴۰-۵ درصد از انسان ها وجود داشته باشد. این ارگانیسم در کدام جایگاه آناتومیکی می تواند یافت گردد؟

الف) ملتحمه چشم

ب) نازوفارنکس (حلق بینی)

پ) روده بزرگ

ت) پیشابراه

ث) واژن

۱۱. صد ها فیلوتایپ در معده انسان شناسایی شده است؛ با این وجود، تنها میکروارگانیسمی که پایداری نشان می دهد، کدام است؟

الف) لاکتوباسیلوس کازئی

ب) لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس

پ) اشریشیاکولی

ت) هلیکوباکتر پایلوری

ث) بیفیدوباکتریوم

۱۲. فلور مقیم معمولاً در کدام ناحیه یافت می شود؟

الف) کبد

ب) پیشابراه

پ) کلیه ها

ت) غدد بزاقی

ث) کیسه صفرا

۱۳. فلور مقیم در کدام ناحیه حضور ندارد؟

الف) حلق

ب) ریه ها

پ) روده کوچک

ت) مایع سینوویوم

ث) ملتحمه چشم

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ت | ۲- پ | ۳- ت |
| ۴- الف | ۵- ت | ۶- ث |
| ۷- الف | ۸- ب | ۹- ت |
| ۱۰- ب | ۱۱- ت | ۱۲- ب |
| ۱۳- ت | | |

# فصل ۱۱ باسیل های گرم مثبت اسپور ساز : گونه های باسیلوس و کلستریدیوم

**مقدمه**

باسیل های گرم مثبت اسپور ساز شامل گونه های باسیلوس و کلستریدیوم هستند. این باسیل ها در هر جایی حضور دارند، و به دلیل ایجاد اسپور قادرند سال های متمادی در محیط بقا داشته باشند. گونه های باسیلوس هوازی بوده، و گونه های کلستریدیوم بی هوازی اند (همچنین فصل ۲۱ را ببینید).

از میان گونه های متعدد باسیلوس و جنس های خویشاوند، اکثر آن‌ها بیماری ایجاد نمی کنند، و در میکروب شناسی به خوبی توصیف نشده اند. با این وجود، چند گونه، بیماری های مهمی را در انسان ها پدید می آورند. سیاه زخم (آنتراکس) – یک بیماری مهم در تاریخ میکروب شناسی – توسط باسیلوس آنتراسیس ایجاد می گردد. اکنون سیاه زخم همچنان به عنوان یک بیماری مهم در حیوانات و گهگاهی در انسان هـا پا بر جا مانده است، و باسیلوس آنتراسیس یکی از عوامل اصلی بیوتروریسم و جنگ بیولوژیک به شمار می‌رود. باسیلوس سرئوس و باسیلوس تورینژیئنسیس مسمومیت غذایی گاهی اوقات عفونت های چشم و سایر عفونت‌های موضعی را ایجاد می کنند.

جنس کلستریدیوم به شدت ناهمگون بوده و بیش از ۲۰۰ گونه برای آن توصیف شده است. فهرست ارگانیسم های بیماری زا، به علاوه گونه های جدیدِ جدا شده از مدفوع انسان که بیماری زا بودن آنها نامشخص باقی مانده است، همچنان رو به افزایش است. کلستریدیوم ها چند بیماریِ ایجاد شونده به واسطه توکسین را ایجاد می نمایند، که عبارتند از : کزاز یا تتانوس (کلستریدیوم تتانی)؛ بوتولیسم (کلستریدیوم بوتولینوم)؛ قانقاریای گازی (کلستریدیوم پرفرینجنس)؛ و کولیت با غشای کاذب (کلستریدیوم دیفیسیل). سایر کلستریدیوم ها نیز در عفونت های بی هوازی مخلوط در انسان ها یافت می‌شوند (فصل ۲۱ را ببینید).

**گونه های باسیلوس**

جنس باسیلوس شامل باسیل هـای بزرگ گرم مثبت و هوازی است کـه به صورت زنجیره ای وجود دارند. اعضای این جنس از نزدیک خویشاوند اند، اما هم به لحاظ فنوتیپی و هم از نظر بیماری زایـی متفاوت می باشند. اکثر اعضای این جنس (نظیر باسیلوس سوبتیلیس) ارگانیسم های ساپروفیت شایع در خاک، آب، هوا، و روی گیاهان می باشند. بعضی از آنها پاتوژن حشرات اند (نظیر باسیلوس تورینژیئنسیس). این ارگانیسم همچنین قادر به ایجاد بیماری در انسان ها است. باسیلوس سرئوس می تواند در مواد غذایی رشد کند و با تولید یک انتروتوکسین (ایجاد اسهال) یا یک سم استفراغ آور (ایجاد استفراغ) مسمومیت غذایی را پدید آورد. هم باسیلوس سرئوس و هم باسیلوس تورینژیئنسیس ممکن است گاهی اوقات در اشخاصی که سیستم ایمنی سرکوب شده دارند، به بیماری هایی همچون مننژیت، اندوکاردیت، التهاب بافت درونی چشم، التهاب ملتحمه چشم، یا التهاب حاد معده و روده (گاستروانتریت حاد) منجر گردند. باسیلوس آنتراسیس – که عامل سیاه زخم است – پاتوژن اصلی این جنس محسوب می شود.

**مورفولوژی و شناسایی**

**الف) مشخصه ارگانیسم ها**

این سلول ها به اندازه ۴-۳×۱ میکرومتر بوده، انتها های صاف دارند، و به صورت زنجیره های طویل آرایش می یابند؛ اسپور ها در مرکز باسیل های غیر متحرک واقع شده اند.

**ب) کشت**

کلنی های باسیلوس آنتراسیس کروی هستند و در نور عبوری منظره یک «بلور کریستال» (cut glass) را نشان می دهند. همولیز با باسیلوس آنتراسیس نامعمول است، اما با باسیل های ساپروفیت معمول می باشد. ژلاتین دارای سیالیت است، و این ارگانیسم در آن شبیه به یک درخت صنوبر وارونه رشد می کند.

**پ) خصوصیات رشد**

باسیل های ساپروفیت منابع ساده نیتروژن و کربن را برای تأمین انرژی و رشد خود مصرف می نمایند. اسپور ها نسبت به تغییرات محیطی مقاوم اند، و در برابر حرارت خشک و برخی گند زدا های شیمیایی برای مدتی، و در زمین خشک سال هـا پایدار می مانند. محصولات حیوانیِ آلوده به اسپور هـای سیاه زخم (مانند مو، پوست خام، پشم، و استخوان) را می توان به وسیله اتوکلاو استریل کرد.

**باسیلوس آنتراسیس**

**بیماری زایی**

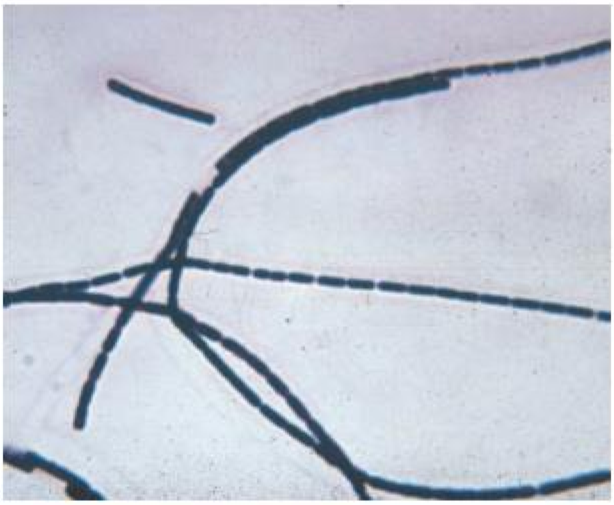
سیاه زخم در اصل بیماری علفخواران (بز، گوسفند، گاو، اسب، و غیره) است؛ سایر حیوانات (مانند موش صحرایی یا رَت) نسبتاً به این عفونت مقاوم اند.

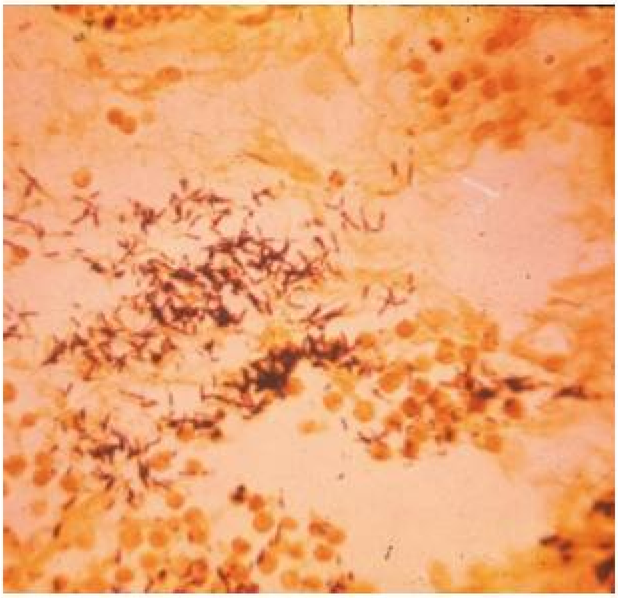
سیاه زخم در میان جوامع کشاورز در کشور های در حال توسعه در آفریقا، خاور میانه، و آمریکای مرکزی اندمیک (بومی) است. انسان ها بر حسب اتفاق و در پی تماس با حیوانات مبتلا یا محصولات آن‌ها، آلوده می گردند. در حیوانات، راه ورود دهان و دستگاه گوارش است. اسپور های موجود در خاک به همراه گیاه توسط حیوانات خورده می شوند. در انسان‌ها، عفونت معمولاً با ورود اسپور ها از طریق پوست جراحت یافته (سیاه زخم جلدی) [cutaneous anthrax] ، یا به ندرت از راه غشا های مخاطی (سیاه زخم گوارشی) [gastrointestinal anthrax]، یا با استنشاق اسپور ها به درون ریه (سیاه زخم تنفسی) [inhalation anthrax] حادث می شود. دسته چهارم از بیماری، سیاه زخم تزریقی [ injection anthrax]، در میان اشخاصی شیوع دارد که هروئین آلوده به اسپور های سیاه زخم را تزریق می کنند.

اسپور ها در بافت ناحیه ورود جوانه می زنند، و رشد ارگانیسم های رویشی به تشکیل یک اِدِم (ورم) ژلاتینی و انباشتگی بسته می انجامد. باسیل ها از راه لنف به جریان خون می رسند و آزادانه در خون و بافت ها، مدت کوتاهی قبل و بعد از مرگ حیوان به تکثیر می پردازند.

جدا شده های باسیلوس آنتراسیس (شکل ۱-۱۱)، در صورتی که نتوانند کپسول بسازند، ویرولانت نیستند و سیاه زخم را در حیوانات آزمایشگاهی ایجاد نمی کنند. کپسول پلی - γ -D- گلوتامیک اسید ضد فاگوسیتوز است. ژن کپسول بر روی یک پلاسمید (pXO2) استقرار دارد.

توکسین آنتراکس (سم سیاه زخم) از سه پروتئین ساخته شده است : آنتی ژن حفاظتی یا PA (protective antigen)، فاکتور ادم یا EF (edema factor)، و فاکتور کشنده یا LF (lethal factor). PA به گیرنده های سلولیِ اختصاصی متصل می گردد، و فعالیت پروتئولیتیک آن یک کانال غشایی را پدید می آورد که ورود EF و LF به درون سلول را میانجی گری می نماید. EF یک آدنیلات سیکلاز است؛ این پروتئین با PA، سمی موسوم به توکسین ادم را می سازد. LF به علاوه PA، توکسین کشنده را تولید می کند که فاکتور ویرولانس اصلی و عامل مرگ در حیوانات آلوده است. توکسین کشنده پس از تزریق به حیوانات آزمایشگاهی (مانند رت ها) می تواند با وارد ساختن آسیب به ایمنی ذاتی و انطباقی، و اجازه تکثیر ارگانیسم و مرگ سلولی، به سرعت آنها را بکشد. ژن های توکسین آنتراکس روی پلاسمید دیگری (pXO1) قرار دارند. در سیاه زخم تنفسی یا بیماری پشم ریسان (woolsorters' disease)، اسپور هایی که در گرد و غبار پشم، مو، یا پوست خام وجود دارند، استنشاق، و در ریه ها فاگوسیتوز می شوند، و به گره های لنفاوی میان پرده ای (مِدیاستین) انتقال می یابند، و در آن جا جوانه زنی رخ می دهد. این فرآیند با تولید توکسین و ایجاد التهاب خونریزی دهنده (هموراژیک) مدیاستین (مدیاستینیت) و سپتی سمی دنبال می شود، که معمولاً به سرعت کشنده است. در سپتی سمیِ سیاه زخم، تعداد ارگانیسم ها در خون درست پیش از مرگ، از $10^7$/mL فراتر می رود. در شیوع سیاه زخم تنفسی اِسوِردلُوْسک [نام شهر یِکاترینبورگ در روسیه از ۱۹۲۴ تا ۱۹۹۱] در سال ۱۹۷۹ و موارد بیوتروریسم تنفسی در آمریکا در سال ۲۰۰۱، بیماری زایی به سیاه زخم تنفسی حاصل از محصولات حیوانی شباهت داشت.

A


B


*شکل ۱-۱۱. A : باسیلوس آنتراسیس در کشت براث (۱۰۰۰× بزرگنمایی اصلی). B : در بافت (۴۰۰ × بزرگنمایی اصلی).*

**آسیب شناسی**

در حیوانات حساس و در انسان ها، ارگانیسم ها در جایگاه ورود تکثیر می یابند. کپسول ها دست نخورده باقی مانده، و ارگانیسم ها توسط مقدار زیادی از مایع پروتئینی حاوی تعداد اندکی گلبول های سفید احاطه می شوند، و به سرعت پخش شده، و به جریان خون می رسند.

در حیوانات مقاوم، ارگانیسم ها به مدت چند ساعت تکثیر پیدا می کنند، و در این زمان حجم بالایی از گلبول هـای سفید تجمع می یابد. کپسول هـا به تدریج متلاشی و ناپدید می گردند. ارگانیسم ها به صورت موضعی باقی می مانند.

**یافته های بالینی**

در انسان ها، تقریباً ۹۵٪ از موارد سیاه زخم، جلدی، و ۵٪ تنفسی است. سیاه‌زخم گوارشی بسیار نادر می باشد؛ این سیاه زخم از آفریقا، آسیا، و آمریکا در اثر خوردن گوشت حیوانات آلوده گزارش شده است.

وقایع بیوتروریسم در پاییز سال ۲۰۰۱ به ۲۲ مورد سیاه زخم (۱۱ مورد سیاه زخم تنفسی و ۱۱ مورد سیاه زخم جلدی) منتج گشت. پنج بیمار مبتلا به سیاه زخم تنفسی جان باختند. تمام بیماران دیگر زنده ماندند.

سیاه زخم جلدی معمولاً روی سطوح باز بازو ها یا دست ها، و با فراوانی کمتر، در صورت و گردن اتفاق می افتـد. یک پاپول (جوش نوک تیز) خارش‌دار ۷-۱ روز بعد از ورود ارگانیسم ها یا اسپور ها از طریق یک خراش به وجود می آید. این ضایعه در ابتدا به گزش یک حشره شباهت دارد. این پاپول سریعاً به یک وزیکول یا حلقه کوچکی از وزیکول های به هم آمیخته تغییر پیدا می کند، و یک زخم نکروزه شکل می گیرد. این ضایعات به طور معمول ۳-۱ سانتی متر قطر داشته و دارای یک خشک شدگی (اثر زخم یا اِسکار) مرکزی سیاه و مشخص هستند. ادم قابل ملاحظه ای رخ می دهد. لنفانژنیت (التهاب عروق لنفاوی) و لنف آدنوپاتی (آسیب غدد لنفاوی) و علایم منتشره و نشانه های تب، بی‌حالی و سردرد نیز ممکن است پدید آید. بعد از ۱۰-۷ روز، اثر زخم روی پوست به طور کامل توسعه پیدا خواهد کرد. این ضایعه سرانجام خشک شده، نرم و تجزیه می گردد؛ بهبود با زبرشدگی (ایجاد گرانول) و به جا گذاشتن یک جای زخم صورت می گیرد. ترمیم ضایعه و فروکش ادم ممکن است هفته ها زمان ببرد. درمان آنتی بیوتیکی برای تغییر پیشرفت طبیعی بیماری بعید به نظر می رسد اما از پخش شدن آن جلوگیری می کند. در ۲۰٪ از بیماران، سیاه زخم جلدی می تواند بـه سپتی سمی، پیامد های عفونت منتشره – مانند منثریت – و مرگ بیانجامد.

دوره کمون در سیاه زخم تنفسی ممکن است طولانی و تا ۶ هفته باشد. تظاهرات اولیه بالینی با نکروز خونریزی دهنده ی قابل توجه و ادم مدیاستین همراه است. درد تحت جناغی ممکن است غالب باشد، و در روی فیلم های پرتو X از قفسه سینه، منظره پهن شدگی چشمگیر مدیاستین مشاهده شود. تراوش هـای ریوی هموراژیک متعاقب درگیری ریه ها صورت می پذیرد؛ سرفه نسبت به اثرات بـه وجود آمده روی نای، تظاهری ثانویه است. سپتی سمی رخ داده، و ممکن است باکتری ها از راه خون تا دستگاه گوارش گسترده شده و زخم روده ایجاد گردد، یا تا مننژ رسیده، مننژیت هموراژیک را سبب شوند. میزان مرگ و میر در سیاه زخم تنفسی در زمان مواجهه معلوم بالا است؛ این میزان هنگامی که تشخیص در ابتدا مشکوک است بالاتر می باشد.

حیوانات سیاه زخم را به واسطه بلعیدن اسپور ها و گسترش ارگانیسم ها از راه دستگاه گوارش کسب می نمایند. این مسأله در انسان ها نادر بوده، و سیاه زخم گوارشی بسیار نامعمول است. درد شکمی، استفراغ، و اسهال خونی علایم بالینی محسوب می‌شوند.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

نمونه هـایی که مورد بررسی قرار می گیرند، عبارتند از : مایع یا چرک حاصل از یک ضایعه موضعی، خون، مایع جنب و مایع مغزی نخـاعی در سیاه زخم تنفسیِ همراه با سپتی سمی، و مدفوع یا سایر محتویات روده در مورد سیاه زخم گوارشی. اسمیر های رنگ آمیزی شده از ضایعه موضعی یا خون به دست آمده از حیوانات مرده، اغلب زنجیره هایی از باسیل هـای گرم مثبت بزرگ را نشان می دهند. سیاه زخم را می توان در اسمیر هـای خشک شده، به وسیله تکنیک های رنگ آمیزی ایمونوفلئورسنس شناسایی کرد.

ارگانیسم ها پس از رشد روی پلیت های بلاد آگار، کلنی های خاکستری تا سفید غیرهمولیتیک با بافت خشن را ایجاد می کنند. رشد های اضافی کاما شکل [سر ستاره دریایی (Medusa head)، موی فِر (curled hair)] ممکن است از کلنی بیرون بزنند. اثبات کپسول نیازمند رشد روی محیط بی کربنات دار در ۷-۵ درصد دی اکسید کربن می باشد. رنگ آمیزی گرم، باسیل های گرم مثبت بزرگ را نمایان می سازد. تخمیر هیدرات کربن مفید نیست. در محیط نیمه جامد، باسیل های سیاه زخم همیشه غیر متحرک اند، اما ارگانیسم های خویشاوند (مانند باسیلوس سرئوس) تحرک را به صورت «حرکت دسته جمعی» (سوآرمینگ) نشان می دهند. آزمایشگاه های بالینی پس از آن که باسیل های گرم مثبت بزرگ را از خون، مایع مغزی نخاعی، یا از ضایعات پوستیِ مشکوکی که به لحاظ فنوتیپی با توصیف داده شده در خصوص باسیلوس آنتراسیس سازگار اند، برداشت نمایند، باید بلافاصله با آزمایشگاه بهداشت عمومی تماس گرفته و ارگانیسم را برای تأیید بفرستند. تشخیص قطعی مستلزم لیز با باکتریوفاژ لامبدای اختصاصی به سیاه زخم، پی بردن بـه حضور کپسول بـه واسطه فلئورسنت آنتی بادی، یـا شناسایی ژن های توکسین به وسیله واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) است. این آزمون ها در اکثر آزمایشگاه های بهداشت عمومی در دسترس قرار دارند.

سنجش ایمنیِ مرتبط با آنزیم (الایزا) که مجموع آنتی بادیِ ضد PA را اندازه گیری می کند توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) به تأیید رسیده است، اما نتیجه این آزمون در اوایل بیماری مثبت نیست.

**مقاومت و ایمنی**

ایمونیزاسیون (ایمنی زایی) جهت پیشگیری از سیاه زخم بر پایه آزمایشات کلاسیک لوئی پاستور استوار است. در سال ۱۸۸۱، او اثبات نمود کشت هایی که به مدت چندین ماه در براث در دمای ۵۲°C-۴۲ رشد یافته اند، بخش اعظم ویرولانس خود را از دست می دهند و می توان آن‌ها را به طور زنده، بدون آن که بیماری ایجاد کنند، به گوسفند یا گاو تزریق کرد؛ متعاقباً اثبات شد که چنین حیواناتی ایمن شده اند. ایمنی فعال در برابر سیاه زخم را می‌توان به واسطه واکسیناسیون با باسیل های زنده ی ضعیف شده، سوسپانسیون های اسپور، یا با آنتی ژن های PA ی گرفته شده از کشت‌های از صافی گذشته، در حیوانات حساس القا کرد. حیواناتی که در مناطق مشخصِ آلوده به سیاه زخم به چرا می پردازند، باید سالانه نسبت به سیاه زخم ایمن گردند.

در آمریکا، واکسن فعلی (AVA BioThrax) به تأیید رسیده توسط FDA از ماده روییِ کشت عاری از سلول یک سویه بدون کپسول اما توکسیژنیک از باسیلوس آنتراسیس که حاوی PA ی جذب شده به هیدروکسی آلومینیوم می باشد، ایجاد شده است. برنامه دوز، تجویز ۰/۵ mL به طور داخل عضلانی در هفته های ۰ و ۴ و سپس در ماه های ۶، ۱۲، و ۱۸ و بوستر (یاد آور، کمک کننده) های سالانه است. این واکسن تنها در وزارت دفاع آمریکا و برای اشخاصی که در خطر مواجهه تکراری با باسیلوس آنتراسیس هستند، در دسترس قرار دارد. از آنجایی که واکسن فعلی باسیلوس آنتراسیس ایمنیِ کوتاه مدت ایجاد می کند و از این رو واکسیناسیون های مکرر لازم است، واکسن های PA ی نوترکیب یا rPA ( recombinant PA) توسعه پیدا کرده اند. این واکسن های جدید بسیار قابل تحمل (یعنی، حساسیت بسیار کم) و بسیار ایمونوژنیک نشان داده اند (بحث مرتبط با درمان را در ادامه ببینید).

سایر ایمونوتراپی (ایمنی درمانی) های در دسترس عبارتند از : ایمونوگلوبولین آنتراکس و آنتی بادی های مونوکلونال با تمایل بالا برای PA (مانند راکسیباکوماب). این ایمنی درمانی ها برای استفاده، در مشاوره با مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری در دسترس اند.

**درمان**

در انسان ها، آنتی بیوتیک های متعددی علیه سیاه زخم اثرگذار هستند، اما درمان باید بلافاصله شروع شود. سیپروفلوکساسین برای درمان توصیه می گردد؛ سایر عوامل دارای فعالیت عبارتند از : پنی سیلین G، دِاکسی سایکلین، اریترومایسین، و ونکومایسین.

در مواقعی که مواجهه بالقوه با باسیلوس آنتراسیس به عنوان عاملی از جنگ بیولوژیک وجود دارد، پیشگیری دارویی با سیپروفلوکساسین یا داکسی سایکلین باید برای ۶۰ روز داده شود و باید سه دوز از واکسن ( AVA BioThrax) تجویز گردد.

راکسی باکوماب (Raxibacumab)، یک آنتی بادی مونوکلونال انسانی نوترکیب، در اواخر سال ۲۰۱۲ برای درمان و پروفیلاکسی علیه سیاه زخم تنفسی، توسط FDA به تأیید رسید. مکانسیم عمل، جلوگیری از اتصال PA به گیرنده های آن در سلول های میزبان است. این دارو در ترکیب با عوامل ضد میکروبی مناسب استفاده می شود.

**اپیدمیولوژی، پیشگیری و کنترل**

خاک از طریق لاشه حیوانات مرده، به اسپور های سیاه زخم آلوده می گردد. این اسپورها برای چند دهه زنده می مانند. شاید اسپورها بتوانند در pH=۶/۵ و در دمای مناسب در خاک جوانه بزنند. حیوانات علفخوار از راه غشا های مخاطیِ آسیب دیده آلوده می شوند و به عنوان زنجیره عفونت عمل می نمایند. تماس با حیوانات آلوده، یا با پشم، مو، و پوست خام آن‌ها منبع عفونت در انسان ها است. معیار های کنترلی عبارتند از: (۱) سوزاندن لاشه حیوانات یا دفن آن‌ها در گودال های عمیق حاوی آهک؛ (۲) آلودگی زدایی محصولات حیوانی (معمولاً به وسیله اتوکلاو)، (۳) استفاده از لباس ها و دستکش های حفاظتی به هنگام کار با مواد بالقوه آلوده، و (۴) ایمنی زایی فعال حیوانات اهلی با واکسن های زنده ی ضعیف شده. اشخاصی که در خطر شغلی بالایی هستند، نیز باید ایمن شوند.

**باسیلوس سرئوس**

مسمومیت غذایی ناشی از باسیلوس سرئوس دو شکل متمایز دارد : نوع استفراغ آور (emetic type) مرتبط با برنج پخته شده، و نوع اسهالی (diarrheal type) در ارتباط با غذا های گوشتی و سُس ها. باسیلوس سرئوس با تولید توکسین های خود عامل بیماری ای محسوب می شود که بیشتر مسمومیت است تا آن که یک عفونتِ منتقل شونده توسط مواد غذایی باشد. شکل استفراغ آور بیماری با تهوع، استفراغ، گرفتگی های شدید شکمی و گهگاهی اسهال تظاهر نموده، خود محدود شونده است. بهبودی ظرف ۲۴ ساعت رخ می دهد. این بیماری ۵-۱ ساعت پس از خوردن پپتید حلقویِ کد شده توسط پلاسمید (توکسین استفراغ آور) که از قبل در مجصولات غذایی آلوده شکل گرفته است، آغاز می گردد. باسیلوس سرئوس یک ارگانیسم خاک است که معمولاً برنج را آلوده می سازد. هنگامی که مقادیر زیادی از برنج پخته شده و اجازه سرد شدن آهسته آن داده شود، اسپور های باسیلوس سرئوس جوانه می زنند، و سلول های رویشی در جریان رشد لگاریتمی یا در طی اسپور زایی توکسین را تولید می نمایند. شکل اسهالی از یک دوره کمون ۲۴-۱ ساعته برخوردار است و با اسهال فراوان همراه با درد و گرفتگی های

شکمی تظاهر پیدا می کند؛ تب و استفراغ نامعمول است. در این سندرم، اسپور های خورده شده ای که به سلول های رویشی باسیلوس سرئوس نمو می یابند، یکی از سه انتروتوکسین احتمالی ترشح می شود که تجمع مایع و سایر پاسخ های فیزیواوژیک در روده کوچک را القا می نماید. حضور باسیلوس سرئوس در مدفوع بیمار برای تشخیص بیماری حاصل از آن کافی نیست، زیرا این باکتری ممکن است در نمونه های طبیعی مدفوع نیز وجود داشته باشد؛ غلظت $۱۰^{۵}$ باکتری یا بیشتر در هر گرم از غذا ارزش تشخیصی دارد.

باسیلوس سرئوس یکی از عوامل مهم عفونت های چشمی، نظیر التهاب شدید قرینه، التهاب بافت درونی چشم، و التهاب سراسری بافت چشم است. معمولاً، ارگانیسم ها توسط اجسام خارجی، در ارتباط با ضربه، به درون چشم راه می یابند. باسیلوس سرئوس با عفونت های موضعی و عفونت های منتشره، شامل منژیت، اوستئومیلیت (التهاب موضعی و مخرب استخوان) و پنومونی نیز مرتبط است. حضور یک ابزار پزشکی یا استفاده از یک داروی داخل وریدی انسان را بـه چنین عفونت هـایی مستعد می سازد. شیوع های باکتریمی در مراکز مراقبت ویژه نوزادی و سایر واحد های بیمارستانی در جریان ساخت و ساز در مراکز بهداشتی گزارش شده اند. باسیلوس سرئوس بـه انواعی از عوامل ضد میکروبی از جمله پنی سیلین هـا و سفالوسپورین ها مقاوم است. عفونت های وخیمِ غیر منتقل شونده توسط غذا باید با ونکومایسین یا کلیندامایسین همراه یا یک آمینوگیکوزید یا بدون آن درمان گردند. سیپروفلوکساسین برای درمان عفونت های زخم سودمند است.

**بررسی مفهومی**

- گونه های باسیلوس متشکل از گروه بزرگی از ارگانیسم های هوازی، و اسپور ساز، و عمدتاً ساپروفیتیک اند که در هر جایی از خاک حضور دارند.
- پاتوژن اصلی در جنس باسیلوس، باسیلوس آنتراسیس است که یک ارگانیسم خطرناک و سمی با اهمیت تاریخی می باشد.
- انسان ها عفونت را از اسپور های تلقیح شده از راه تماس با حیوانات یا محصولات آنها، نظیر پوست خام کسب می کنند.
- باسیلوس آنتراسیس بر اساس راه ورود اسپور، چهار دسته بیماری را در انسان هـا ایجاد می کند : جلدی (۹۵٪)، تنفسی (۵٪)، و گوارشی (به ندرت)، و تزریقی
- PA با دو فاکتور – EF و LF – ترکیب گشته، توکسین هایی قدرتمند [به ترتیب، توکسین ادم و توکسین کشنده] را به وجـود می آورد، کـه هر دو اثـرات سایتوتوکسیک (سمی برای سلول) و ایمونومودولیتینگ (تعدیل کننده ایمنی) دارند. ایـن توکسین هـا مسؤل ادم، تخریب بافت، و مشخصه ی هموراژیک (خونریزی دهندگی) سیاه زخم هستند.
- باسیلوس سرئوس می تواند بر پایه مورفولوژی کلنی، β- همولیز، تحرک، و الگو های حساسیت ضد میکروبی از باسیلوس آنتراسیس متمایز گردد.

## گونه های کلستریدیوم

کلستریدیوم ها باسیل های گرم مثبت بزرگ، بی هوازی، و متحرک هستند. تعداد زیادی از آن‌ها باعث تجزیه پروتئین شده یا توکسین هایی را تولید می نمایند، و یا آن که هر دو کار را انجام می دهند. زیستگاه طبیعی آن‌ها خاک یا دستگاه گوارش حیوانات و انسان ها است، مکانی که در آنجا به صورت ساپروفیت بسر می برند. کشف گونه های جدید کلستریدیوم همچنان رو به افزایش است و گونه های متعددی تعین توالی شده اند. بر پایه تعیین توالی ژن rRNA ی ۱۶S، ۱۹ خوشه وجود دارد. اکثر گونه هایی که به لحاظ بالینی خویشاوند اند، در خوشه I می باشند. در میان پاتوژن های این جنس ارگانیسم های مسبب بوتولیسم، کزاز، قانقاریای گازی، و کولیت با غشای کاذب جای دارند.

### مورفولوژی و شناسایی

**الف) مشخصه ارگانیسم ها**

اسپور کلستریدیوم معمولاً عریض تر از قطر باسیلی است که در آن شکل می‌گیرد. در گونه های مختلف، اسپور ها به طور مرکزی، نزدیک به انتها، یا در انتها واقع شده اند. اکثر گونه های کلستریدیوم متحرک و دارای تاژک پیرامونی می باشند. رنگ آمیزی گرم از یک گونه کلستریدیوم، که اسپور انتهایی دارد، در شکل ۲-۱۱ نشان داده شده است.

**ب) کشت**

کلستریدیوم ها بی هوازی بوده و تحت شرایط بی هوازی رشد می نمایند؛ تعداد کمی از گونه ها تحمل کننده هوا هستند و در حضور هوا نیز رشد خواهند کرد. شرایط کشت بی هوازی در فصل ۲۱ بحث گردیده است. به طور کلی، کلستریدیوم هـا روی محیط های غنی شده با خون یا روی سایـر محیط های مورد استفاده برای کشت بی هوازی ها، به خوبی رشد می کنند.

**پ) اشکال کلنی**

بعضی از کلستریدیوم ها (مانند کلستریدیوم پرفرینجنس) کلنی های برجسته بزرگی را پدید می آورند؛ سایرین (نظیر کلستریدیوم تتانی) کلنی هـای کوچک تری را ایجاد می نمایند. برخی کلستریدیوم ها (نظیر کلستریدیوم

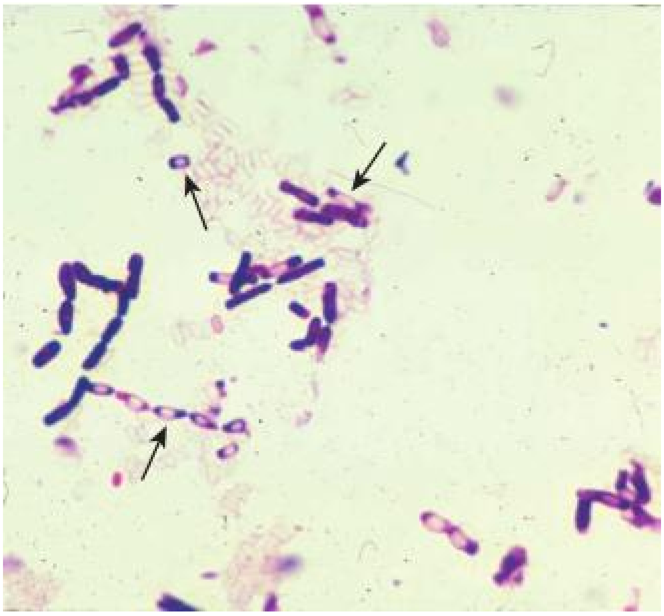
سِپتیکوم) کلنی هایی را تولید می کنند که روی سطح آگار پخش می شود. بسیاری از کلستریدیوم ها روی بلاد آگار هاله ای از بتا همولیز را نمایان می‌سازند. کلستریدیوم پرفرینجنس به طور ویژه به تولید یک هاله دو تایی از بتا همولیز در اطراف کلنی ها می پردازد.

**ت) خصوصیات رشد**

کلستریدیوم ها از توانایی تخمیر انواعی از قند ها بهره مند هستند (ساکارولیتیک)؛ و تعداد زیادی از آنها می توانند پروتئین ها را هضم نمایند (پروتئولیتیک). این خصوصیات متابولیکی برای تقسیم کلستریدیوم ها به گروه های ساکارولیتیک یا پروتئولیتیک به کار می روند. شیر توسط بعضی از این ارگانیسم ها اسیدی شده و به وسیله برخی دیگر هضم می گردد، و با گروهی دیگر (مانند کلستریدیوم پرفرینجنس) دستخوش «تخمیر طوفانی» (stormy fermentation) (یعنی لخته ی پاره شده توسط گاز) می شود. گونه های مختلف، آنزیم های متفاوتی را تولید می کنند. گونه های کلستریدیوم نسبت به سایر گونه های باکتری ها، توکسین های بیشتری را تولید می نمایند (ادامه را ببینید).

**ث) خصوصیات آنتی ژنی**

کلستریدیوم ها در برخی آنتی ژن ها مشترک اند، اما همچنین دارای آنتی ژن های اختصاصی محلولی هستند که اجازه گروه بندی آن‌ها را به واسطه آزمون های رسوب یا سایر سنجش ها می دهد.



*شکل ۲-۱۱. رنگ آمیزی گرم کلستریدیوم. باسیل های تکی گرم مثبت حضور دارند. بسیاری از باسیل ها به صورت زنجیره ای اند. برخی باسیل ها اسپور داشته، که به صورت اشکال کرویِ رنگ نگرفته یا روشن نمایان است.*

**کلستریدیوم بوتولینوم**

کلستریدیوم بوتولینوم (عامل بوتولیسم) در سراسر جهان پراکنش دارد؛ این ارگانیسم در خاک و گاه در مدفوع حیوانات یافت می گردد.

انواع کلستریدیوم بوتولینوم را می توان به واسطه نوع توکسین آنتی ژنیکِ تولیدی تشخیص داد. اسپور های ارگانیسم نسبت به حرارت بسیار مقاوم بوده، دمای ۱۰۰°C را چند ساعت تحمل می کنند. از مقاومت حرارتی در pH اسیدی و غلظت بالای نمک کاسته می شود.

**توکسین**

در جریان رشد کلستریدیوم بوتولینوم و در طی اتولیز باکتری ها، توکسین در محیط آزاد می گردد. هفت نوعِ آنتی ژنیک از توکسین (A-G) شناخته شده است. انواع A، B، و E، و F عوامل اصلی بیماری در انسان ها به شمار می روند. انواع A و B با غذا های گوناگون، و نوع E غالباً با محصولات ماهی مرتبط است. نوع C خمیدگی گردن را در پرندگان ایجاد می کند؛ نوع D عامل بوتولیسم در پستانداران می باشد. نوع G با بیماری مرتبط نیست. توکسین های بوتولیسم سه دومِیْن دارند. دو دومِیْن اتصال و ورود توکسین به سلول عصبی را تسهیل می نمایند. دومِیْن سوم، توکسین است که یک پروتئین ۱۵۰ کیلو دالتون (kDa) بوده، و به یک زنجیره سنگین (heavy) (H، ۱۰۰ kDa) و یک زنجیره سبک (light) (L، ۵۰ kDa) می شکافد که توسط یک پیوند دی سولفیدی به هم متصل اند. توکسین بوتولیسم از راه روده جذب می شود و به گیرنده های غشا های پیش سیناپسی نورون های حرکتی سیستم عصبی محیطی و اعصاب جمجمه ای اتصال می یابد. توکسین از سد خون – مغز نمی گذرد یا بر سیستم عصبی مرکزی تأثیر نمی گذارد. پروتئولیز پروتئین های SNARE ی هدف در نورون ها – به کمک زنجیره سبک توکسین بوتولینوم – رها سازی استیل کولین در سیناپس را باز داشته، عدم انقباض ماهیچه، و فلج را در پی دارد. پروتئین های SNARE ( soluble-N-ethyl maleimide-sensitive factor attachment protein) شامل سیناپتوبِرِوین، SNAP 25، و سین تاکسین هستند. توکسین های نوع A و E ی کلستریدیوم بوتولینوم باعث شکافتن SNAP 25 با وزن ملکولی ۲۵،۰۰۰ kDa می شوند. نوع C سین تاکسین را نیز می شکافد. توکسین های نوع B، D، و F تنها سیناپتوبروین را از هم می گسلند. توکسین های کلستریدیوم بوتولینوم در زمره سمی ترین مواد شناخته شده جای دارند : دوز کشنده آن برای انسان احتمالاً حدود ۱-۲ μg/kg است. توکسین ها با حرارت دادن در دمای ۱۰۰°C طرف ۲۰ دقیقه از بین می روند. سویه های نادری از کلستریدیوم بوتیریکوم و کلستریدیوم تتانی نیز تولید نوروتوکسین بوتولینوم و پیدایش بوتولیسم در انسان ها را نشان داده اند. سویه هایی که توکسین های A، B، یا F را تولید

می کنند، با بوتولیسم نوزادان ارتباط دارند.

**بیماری زایی**

ظهور مجدد بوتولیسم زخم، ناشی از انواع A یا B ی توکسین اخیراً در آمریکا، انگلیس، و آلمان با اِسکین – پاپینگ با استفاده از هروئین آلوده ی «بلَک تار» در ارتباط است [skin-popping : شیوه ای از مصرف مواد مخدر با تزریق یا قرار دادن ماده در زیر پوست. این روش، قرار دادن زیر جلدی یا داخل جلدی را می تواند شامل شود، اگرچه اخیراً به معنای تزریق داخل عضلانی نیز به کار رفته است. "black tar" heroin : ماده مخدرِ تشکیل شده از استیلاسیون ناقص مورفین]. هرچند، اکثر موارد بوتولیسم، مسمومیت ناشی از خوردن غذا هایی را نشان می دهند که در آنها کلستریدیوم بوتولینوم رشد و توکسین را تولید کرده است. شایع ترین این غذا ها شامل غذا های چاشنی زده یا دودیِ بسته بندی شده در خلاء یا غذا های نمکی کنسروی اند که بدون آن که پخته شوند مورد استفاده قرار می گیرند. در چنین غذا هایی اسپور های کلستریدیوم جوانه می زنند؛ تحت شرایط بی هوازی، اشکال رویشی رشد کرده و توکسین تولید می نمایند.

در بوتولیسم نوزادی، عسل شایع ترین ناقل عفونت است. بیماری زایی آن متفاوت از شیوه کسب عفونت توسط بالغین می باشد. پس از خورده شدن اسپور های کلستریدیوم بوتولینوم (یا کلستریدیوم بوتیریکوم یا کلستریدیوم باراتیئی) توسط کودک، آن‌ها درون دستگاه گوارش جوانه می زنند؛ آنگاه، نوروتوکسین جذب جریان خون می شود. در مواردی نادر، بالغین مبتلا به اختلالات آناتومیکی یا اختلالات عملکردیِ گوارشی ممکن است «بوتولیسم نوزادی» را توسعه دهند.

بوتولیسم زخمی نتیجه ی آلودگی بافت با اسپور ها است و عمدتاً در معتادان تزریقی دیده می شود. بسیار به ندرت، هنگامی که توکسین ها به دستگاه تنفسی راه یابند، بوتولیسم تنفسی رخ می دهد.

توکسین با مسدود ساختن رها سازی استیل کولین در سیناپس ها و اتصالات عصب – ماهیچه عمل می کند (بحث قبل را ببینید). پیامد آن فلج شُل (flaccid paralysis) است. آزمون های الکترومیوگرام و نیروی ادروفونیوم شاخص اند [edrophonium : مهار گرِ به آسانی برگشت پذیر استیل کولین اِستراز].

**یافته های بالینی**

علایم ۲۴–۱۸ ساعت پس از خوردن غذای سمی، با اختلالات بینایی (ناهماهنگی ماهیچه های چشم، دو بینی)، ناتوانی در بلع، و دشواری در تکلم آغاز می گردد؛ نشانه های فلج بصال النخاع به تدریج آشکار شده، و مرگ در اثر فلج تنفسی یا ایست قلبی رخ می دهد. علائم گوارشی آشکار نمی باشند. تب وجود ندارد. بیمار تا مدت کوتاهی پیش از مرگ کاملاً هشیار باقی می ماند. میزان مرگ و میر بالا است. بیمارانی که بهبود می یابند، آنتی‌توکسین را در خون به وجود نمی آورند.

در آمریکا، بوتولیسم نوزادی به اندازه شکل کلاسیک آن، یعنی بوتولیسم فلجی که ناشی از خوردن غذای آلوده به توکسین می باشد، یا بیشتر از آن معمول است. کودکان در ماه های نخست زندگی تغذیه ضعیف، ضعف، و نشانه های فلج [کودک شل (floppy baby)] را نشان می دهند. بوتولیسم نوزادی ممکن است یکی از موارد سندرم مرگ ناگهانی نوزاد ( sudden infant death syndrome) باشد. در این بوتولیسم، کلستریدیوم بوتولینوم و توکسین بوتولیسم را می توان در مدفوع یافت، اما آن‌ها در سرم مشاهده نمی شوند.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

پزشکانی که به مواردی از بوتولیسم مشکوک اند، باید پیش از ارسال نمونه ها به آزمایشگاه، با کارشناسان بهداشت عمومی تماس بگیرند. شناسایی توکسین و نه ارگانیسم، نیازمند تشخیص قطعی است. توکسین را می توان اغلب در سرم، ترشحات معده، یا مدفوع بیمار نشان داد، و همچنین ممکن است در خوراک پس مانده پیدا شود. سوآب های بالینی یا سایر نمونه های به دست آمده از بیماران باید با استفاده از محفظه های بی هوازی منتقل شوند. غذا های مشکوک باید در ظروف اصلی خود باقی بمانند. تزریق به درون حفره صفاق موش ها به سرعت آن‌ها را می کشد. نوع آنتی ژنیک توکسین را می توان به واسطه خنثی سازی با آنتی توکسین اختصاصی در موش ها شناسایی کرد. این بیوسنجش موش آزمون انتخابی برای تأیید بوتولیسم است. کلستریدیوم بوتولینوم ممکن است از باقیمانده های مواد غذایی رشد داده شود و جهت تولید توکسین مورد آزمون قرار گیرد، اما این عمل به ندرت انجام می پذیرد و اهمیت آن سوال برانگیز است. در بوتولیسم نوزادی، کلستریدیوم بوتولینوم و توکسین را می توان در محتویات روده — اما نه در سرم — آشکار ساخت. سایر شیوه های مورد استفاده جهت پی بردن به توکسین، الایزا و PCR هستند، اما مورد آخر ممکن است ارگانیسم هایی را بشناسد که ژن توکسین را حمل کرده اما توکسین را بیان نمی کنند.

**درمان**

مراقبت حمایتی، به ویژه مراقبت شدید، در مدیریت بیماران مبتلا به بوتولیسم کلیدی می باشد. هوا رسانی کافی — چنانچه لازم باشد — باید به کمک دستگاه تنفس مصنوعی صورت پذیرد. این اعمال میزان مرگ و میر را از ۶۵٪ تا زیر ۲۵٪ تقلیل می بخشند. آنتی توکسین های مؤثر علیه سه نوع از توکسین های بوتولینوم در اسب ها تهیه شده است. از آنجایی که نوع مسئول

در یک مورد خاص معمولاً ناشناخته است، آنتی توکسین سه ظرفیتی یا تری والان (A، B، E) را باید بی درنگ به طور درون رگی با پیش احتیاط های معمول به کار برد. آنتی توکسین فلج را معکوس نمی کند، اما چنانچه زودتر تجویز شود، می تواند از پیشرفت آن جلوگیری نماید.

اگرچه اکثر نوزادان مبتلا به بوتولیسم در اثر مراقبت به بهبودی می رسند، اما درمان با ایمونوگلوبولین بوتولیسم، برگرفته از انسان، یا BIG (human-derived botulinum immune globulin) توصیه می شود.

**اپیدمیولوژی، پیشگیری و کنترل**

به دلیل پراکنش وسیع اسپور های کلستریدیوم بوتولینوم در خاک، آن‌ها غالباً سبزیجات، میوه ها و سایر مواد را آلوده می سازند. یک شیوع بزرگ در یک رستوران با پیاز های تفت داده مرتبط بود. هنگامی که چنین غذا هایی کنسرو شده هستند، یا باید جهت اطمینان حاصل نمودن از تخریب اسپور ها به قدر کافی حرارت ببینند، و یا آن که به مدت ۲۰ دقیقه قبل از مصرف در آب جوشانده شوند. نظارت دقیق بر کنسرو سازی تجاری تا اندازه زیادی خطر شیوع های گسترده را برطرف خواهد ساخت، اما مواد غذاییِ آماده تجاری موارد مرگ و میر نیز به دنبال داشته اند. عامل اصلی خطر برای بوتولیسم، تهیه کنسرو هـای خـانگی، بـه ویـژه لوبیای سبز، غلات، فلفل، زیتون، نخود فرنگی، و ماهی دودی یا ماهی تازه ی بسته بندی شده در پاکت های پلاستیکی بدون هوا است. غذا های مسموم ممکن است فاسد و دارای بوی ناخوشایند شوند، و قوطی های کنسرو ممکن است «متورم» گردند، یا ظاهر آن‌ها ممکن است بی خطر جلوه کند. خطر غذا های کنسرو شده خانگی را می توان با جوشاندن آن‌ها قبل از مصرف به مدت بیش از ۲۰ دقیقه کاهش داد.

توکسین بوتولینوم یکی از عوامل اصلی بیوتروریسم و جنگ بیولوژیک لحاظ می گردد.

**کلستریدیوم تتانی**

کلستریدیوم تتانی (عامل کزاز) از پراکنش جهانی در خاک و مدفوع اسب ها و سایر حیوانات برخوردار است. چندین نوع از کلستریدیوم تتانی را می توان به واسطه آنتی ژن های فلاژلیِ اختصاصی تشخیص داد. همگی آن‌ها در یک آنتی ژن معمول O (سوماتیک یا بدنی) مشترک اند، که ممکن است پوشیده باشد، و تمام آن‌ها نوع آنتی ژنیک یکسانی از نوروتوکسین، به نام تتانو اسپاسمین را تولید می نمایند.

**توکسین**

سلول هـای رویشی کلستریدیوم تتانی توکسین تتانو اسپاسمین، کد شده توسط پلاسمید (۱۵۰ kDa) را تولید می کنند، که توسط پروتئاز باکتریایی به دو پپتید (۵۰ kDa و ۱۰۰ kDa) می شکافد، که به وسیله یک پیوند دی سولفیدی به یکدیگر اتصال دارند. پپتید بزرگتر در ابتدا به گیرنده هایی روی غشا های پیش سیناپسی نورون های حرکتی متصل می شود. سپس، از طریق سیستم انتقال آکسونیِ عقب رونده به اجسام سلولی این نورون ها تا نخاع و ساقه مغز مهاجرت می کند. توکسین به پایانه هـای سلول هـای مهارگر، شامل اینترنورون های گلایسینرژیک و نورون های ترشح کننده گاما آمینو بوتیریک اسیـد (GABA) از ساقه مغز انتشار می یابد. پپتید کوچکتر، سیناپتوبروین (که همچنین VAMP2 نامیده می شود؛ بحث مرتبط با کلستریدیوم بوتولینوم را ببینید) را تخریب می سازد. سیناپتوبروین پروتئینی است که برای پهلوگیری وزیکول های نوروترانسمیتر روی غشا های پیش سیناپسی لازم است. آزاد سازی گلایسین و GABA ی مهارگر، بلوکه می گردند، و نورون های حرکتی مهار نمی شونـد. پیامد این اعمال، عکس العمل های غیر ارادی مفرط (هایپر رفلکسی)، گرفتگی های عضلانی، و فلج اسپاسمی است. مقادیر بسیار اندک توکسین می تواند برای انسان کشنده باشد.

**بیماری زایی**

کلستریدیوم تتانی یک ارگانیسم تهاجمی نیست. عفونت با ورود اسپور ها در ناحیه بافتِ تضعیف شده (زخم، سوختگی، جراحت، بُن ناف، و بخیه) کاملاً موضعی باقی خواهد ماند. حجم بافتی که آلوده می شود کم است، و بیماری تقریباً بـه طور کامل مسمومیت خون می باشد. بـه جوانه زنی اسپور و نمو ارگانیسم هـای رویشیِ تولید کننده توکسین توسط (۱) بافت نکروزه، (۲) نمک های کلسیم، و (۳) عفونت های تب زای مرتبط، که همه آن‌ها به استقرار پتانسیل اکسیداسیون – احیای پایین کمک می نمایند، یاری رسانده می شود.

توکسین آزاد شده از سلول های رویشی با رسیدن به سیستم عصبی مرکزی سریعاً و به طور محکم به گیرنده هایی در نخاع و ساقه مغز اتصال می یابد و اعمالی را که پیشتر توصیف گردید، به کار می بندد.

**یافته های بالینی**

دوره کمون ممکن است از ۴ تا ۵ روز تا چندین هفته متغیر باشد. بیماری با انقباض کششی عضلات ارادی نمایـان می گردد. اغلب، گرفتگی هـای عضلانی، نخست ناحیه آسیب و عفونت، و سپس ماهیچه های فک را درگیر می کنـد (تشنج فک زیرین [trismus]، فک قفل شده [lockjaw]). انقباض به نحوی است که دهان قادر به باز شدن نیست. به تدریج، درگیری به سایر عضلات ارادی نیز رسیده و به گرفتگی های شدید کششی منتج

می شود. هر محرک خارجی ممکن است گرفتگی فراگیر ماهیچه را تسریع کند. بیمار کاملاً هشیار است، و درد ممکن است شدید باشد. مرگ معمولاً ماحصل تداخل با ساز و کار های تنفسی است. میزان مرگ در کزاز فراگیر یا عمومی (generalized tetanus) بسیار بالا است.

**تشخیص**

تشخیص به ظاهر بالینی و تاریخچه جراحت استوار است. هرچند تنها ۵۰٪ از بیماران مبتلا به کزاز دارای جراحتی هستند که از لحاظ پزشکی قابل توجه باشد. تشخیص افتراقیِ اولیه کزاز مسمومیت استریکنین است. کشت بی هوازی از بافت هـای به دست آمده از زخم هـای آلوده ممکن است کلستریدیوم تتانی را نتیجه دهد، اما استفاده از آنتی توکسین پیشگیرانه یا درمانی نباید در انتظار چنین اثباتی بماند. اثبات جدا سازی کلستریدیوم تتانی را باید بر پایه تولید توکسین و خنثی سازی آن با آنتی توکسین اختصاصی متکی کرد.

**پیشگیری و درمان**

نتایج درمان کزاز رضایت بخش نیست. از این رو، پیشگیری بسیار حائز اهمیت است. پیشگیری از کزاز به (۱) ایمنی زایی فعال با توکسوئید هـا، (۲) مراقبت صحیح از زخم های آلوده شده با خاک، (۳) پیشگیری دارویی با آنتی توکسین، و (۴) استفاده از پنی سیلین وابسته می باشد.

تـزریق داخل عضلانی ۵۰۰-۲۵۰ واحد از آنتی تـوکسین انسانی (ایمونوگلوبولین کزاز) حفاظت منتشره کـافی (۰/۰۱ واحد یـا بیشتر در هر میلی لیتر از سرم) را برای ۴-۲ هفته اعطا می کند. این آنتی توکسین توکسینی که به بافت عصبی متصل نشده است، را خنثی می سازد. ایمنی‌زایی فعال با توکسوئید کزاز باید با پیشگیری دارویی (پروفیلاکسی) با آنتی‌توکسین همراه گردد.

بیمارانی که علایم کزاز را توسعه داده اند به شُل کننده های عضلات، دارو های آرام بخش، و دستگاه تنفس مصنوعی نیاز دارند. گاهی اوقات به این افراد دوز های بسیار زیادی از آنتی توکسین ( ۱۰,۰۰۰-۳۰۰۰ واحد از ایمونوگلوبولین کزاز) بـه طور داخل وریدی در تلاش برای خنثی سـازی توکسینی کـه هنوز بـه بافت عصبی متصل نشده است، داده می شـود. با این همه، کارآیی آنتی توکسین برای درمان – مگر در کزاز نوزادی که ممکن است باعث نجات گردد – مورد تردید قرار دارد.

عمل جراحی بسیار مهم است، زیرا باعث برداشت بافت نکروزه، که برای تکثیر ارگانیسم ها ضروری است، خواهد شد. تأثیر گذاری اکسیژن با فشار بالا اثبات نشده است.

پنی سیلین قاطعانه رشد کلستریدیوم تتانی را باز داشته و تولید توکسین بیشتر را متوقف می نماید. آنتی بیوتیک هـا همچنین ممکن است عفونت تب زای همراه را کنترل کنند.

هنگامی که یک فردِ از قبل ایمن به زخمی بالقوه خطرناک دچار شود، تزریق دوز اضافی توکسوئید جهت تحریک مجدد تولید آنتی توکسین لازم است. این تزریق «یاد آور» توکسوئید ممکن است، چنانچه بیمار ایمنی زایی یا یاد آور های اخیر را نداشته باشد، یا آن که تاریخچه ایمنی زایی وی نامشخص باشد، با یک دوز از آنتی توکسین توأم گردد.

**کنترل**

کزاز یک بیماریِ کاملاً قابل پیشگیری است. ایمنی زایی فعال همگانی با توکسوئید کزاز باید اجباری باشد. تولید توکسوئید کزاز از طریق سمیت زدایی توکسین توسط فرمالین و سپس تغلیظ آن صورت می پذیرد. توکسوئید های جذب سطحی شده بـه نمک آلومینیوم مورد استفاده هستند. دوز آغازین ایمنی زایی را سه تزریق در بر می گیرد، که با دوز دیگری در حدود ۱ سال بعد دنبال می شود. ایمنی زایی اولیه را بایـد در طی سال نخست زندگی برای تمام کودکـان انجام داد. یک تزریق «یاد آور» توکسوئید در هنگام ورود به مدرسه داده می شود. پس از آن، یاد آور ها می توانند جهت حفظ سطوح سرمی آنتی توکسین به میزان بالاتر از ۰/۰۱ واحد در هر میلی لیتر، فواصل ۱۰ ساله داشته باشند. در کودکان خردسال، توکسوئید کزاز اغلب در ترکیب با توکسوئید دیفتری و واکسن غیر سلولی سیاه سرفه تجویز می گردد.

کنترل محیطی ارگانیسم، به دلیل پراکنش وسیع آن در خاک و بقای طولانی مدت اسپور ها، امکان پذیر نیست.

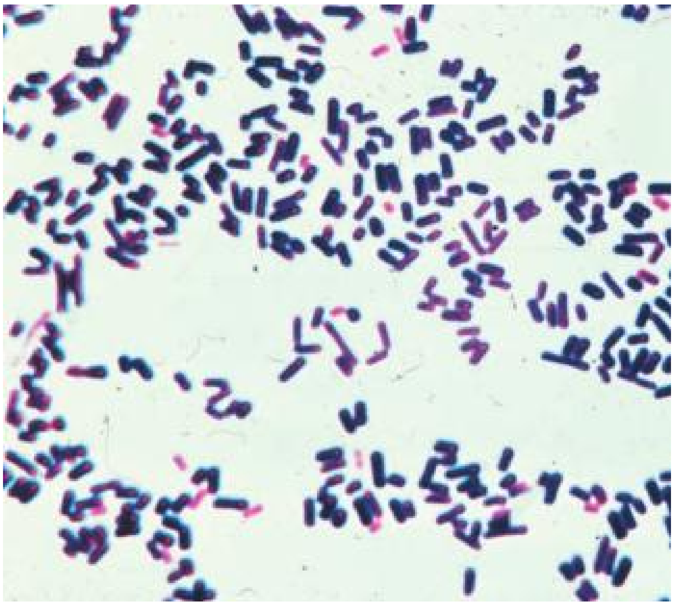
**کلستریدیوم های ایجاد کننده عفونت های تهاجمی**

بسیاری از کلستریدیوم هـای مختلف تولید کننده توکسین (کلستریدیوم پرفرینجنس و کلستریدیوم های خویشاونـد) (شکل ۳-۱۱) می تـوانند در صورت راه یـابی به بافت آسیب دیده، باعث ایجاد عفونت های تهاجمی (نظیر نکروز ماهیچه و قانقاریای گازی) شوند. حدود ۳۰ گونه از کلستریدیوم‌ها ممکن است چنین اثری را بر جای بگذارند، اما شایع ترین آن‌ها در بیماری تهاجمی کلستریدیوم پرفرینجنس (۹۰٪) است. انتروتوکسین کلستریدیوم پرفرینجنس یکی از عوامل رایج مسمومیت غذایی محسوب می گردد.

**توکسین ها**

کلستریدیوم های مهاجم انواع زیادی توکسین و آنزیم تولید می کنند که به عفونت گسترده شونده می انجامند. بسیاری از این توکسین ها دارای خصوصیات کشنده، نکروز دهنده و همولیتیک هستند. در برخی موارد، این

ویژگی هـای متفاوت ماحصل یک ماده واحد است؛ در سایر نمونه هـا، این ویژگی هـا نتیجه ی مواد شیمیایی مختلف می باشند. آلفا توکسین کلستریدیوم پرفرینجنس نوع A یک لسیتیناز است، و عملکرد کشنده آن با میزان شکافتن لسیتین (یک جزء تشکیلاتی مهم در غشا هـای سلولی) به فسفوریل کولین و دی گلیسرید تناسب دارد. آلفا توکسین همچنین پلاکت ها را تجمع داده، از این طریق موجب انسداد (ایجاد لخته) در عروق خونی کوچک می شود و به پیدایش بافت ضعیف شده و شرایط بی هوازی، موسوم به تخریب بافت زنده (قانقاریای گازی)، می انجامد. تتا توکسین اثرات همولیتیک و نکروز دهنده مشابهی داشته، اما لسیتیناز نیست. این توکسین عضوی از سیتولیـزین هـای وابسته به کلسترول است که با تشکیل منافذ در غشا هـای سلولی عمل می کند. اپسیلون توکسین، پروتئینی کـه ادم و خونریزی ایجاد می کند، بسیار قدرتمند است. DNA آز و هیالورونیداز، و یک کلاژناز، که کلاژنِ بافت زیر جلدی و ماهیچه را تجزیه می کند، نیز توسط این ارگانیسم تولید می گردند.



*شکل ۳-۱۱. باسیل های قانقاریای گازی. کلستریدیوم پرفرینجنس معمولاً به هنگام رشد در روی محیط های آزمایشگاهی، اسپور نمی سازد.*

بعضی از سویه های کلستریدیوم پرفرینجنس یک انتروتوکسین قدرتمند (انتروتوکسین کلستریدیوم پرفرینجنس یا CPE [ C perfringens enterotoxin]) را – به ویژه هنگام رشد در غذا های حاوی گوشت – تولید می نمایند. زمانی که بیش از $10^8$ سلول رویشی خورده شود و اسپور زایی در روده اتفاق افتد، انتروتوکسین شکل می گیرد. CPE یک پروتئین (۳۵ kDa) است که ممکن است یک جزء غیر ضروری از پوشش اسپور باشد؛ این توکسین از سایر توکسین های کلستریدیومی متمایز است. انتروتوکسین باعث ایجاد اسهال شدید در مدت ۳۰-۷ ساعت می شود. عمل انتروتوکسین کلستریدیوم پرفرینجنس به ترشح بیش از اندازه و چشمگیر در ژِژُنوم و ایلئوم، با از دست دادن مایعات و الکترولیت‌ها در اسهال می انجامد. علائمی که کمتر مشاهده می شوند، شامل تهوع، استفراغ و تب هستند. این بیماری به بیماری ناشی از باسیلوس سرئوس شباهت داشته و خود محدود شونده است. سویه های کلستریدیوم پرفرینجنسِ تولید کننده انتروتوکسین ممکن همچنین در اسهال مرتبط با آنتی بیوتیک و انتروکولیت های نکروز دهنده در نوزادان نقش ایفا کنند.

**بیماری زایی**

در عفونت هـای کلستریدیومی مهاجم، اسپور هـا در پی آلودگی زخم هـا (با خاک یا مدفوع) یا از طریق دستگاه گوارش به بافت می رسند. اسپور ها در پتانسیل اکسیداسیون – احیای پایین جوانه می زنند؛ سلول های رویشی تکثیر نموده، هیدرات های کربن موجود در بافت را تخمیر می کنند، و گاز تولید می شود. تورم بافت و اختلال در خون رسانی، همراه با ترشح توکسین نکروز دهنده، و هیالورونیداز، زمینه ای مساعد را جهت گسترش عفونت در اختیار می نهند. بـا توسعه نکروز بافت، فرصت مناسبی برای افزایش در رشد باکتریایی فراهم گشته، کم خونی همولیتیک، و سرانجام مسمومیت شدید خون و مرگ رخ می دهد.

در قانقاریای گازی (نکروز کلستریدیومی ماهیچه)، عفونت مخلوط یک قاعده است. علاوه بر کلستریدیوم های توکسیژنیک، معمولاً کلستریدیوم‌های پروتئولیتیک و انواع کوکوس ها و ارگانیسم های گرم منفی نیز حضور دارند. کلستریدیوم پرفرنجنس در دستگاه تناسلی ۵٪ از زنان وجود دارد. پیش از قانونی کردن سقط جنین در آمریکا، عفونت های کلستریدیومی رحم به دنبال سقط جنین های ابزاری پدید می آمد. کلستریدیوم سوردِلیئی بسیاری از خصوصیات کلستریدیوم پرفرینجنس را دارا است. گزارش شده است که کلستریدیوم سوردلیئی سندرم شوک سمی را پس از سقط جنین پزشکی با میفپرستون، و میزوپروستول درون واژنی پدید می‌آورد. کلستریدیوم سوردلیئی در عفونت درون رحمی دست دارد. باکتریمی کلستریدیومی یک رخداد شایع در بیماران مبتلا به نئوپلاسم (رشد نابهنجار بافت) است. در گینه نو، کلستریدیوم پرفرینجنس نوع C التهاب نکروز دهنده روده (پیگبِل) را ایجاد می کند، که می تواند در کودکـان بسیار کشنده باشد. به نظر می رسد ایمنی زایی با توکسوئید نوع C دارای ارزش پیشگیرانه است.

**یافته های بالینی**

عفونت از یک زخم آلوده (مانند شکستگی باز، رحم پس از زایمان) ظرف ۳-۱ روز گسترده شده، صدای خِش خِش در بافت زیر جلدی و ماهیچه، ترشح

بد بو، نکروزِ به سرعت پیشرونده، تب، همولیز، مسمومیت خون، شوک و مرگ رخ می دهد. درمان با جراحی زود هنگام (قطع عضو) و تجویز آنتی بیوتیک صورت می گیرد. تا پیش از پیدایش معالجه اختصاصی، قطع زود هنگام عضوتنها شیوه درمانی محسوب می گشت. برخی از اوقات، عفونت صرفاً به التهاب بی هوازی لایه پوششی فیبری پوست و ماهیچه یا التهاب چربی زیر پوست منتهی می گردد.

مسمومیت غذایی کلستریدیوم پرفرینجنس معمولاً متعاقب خوردن تعداد زیادی از کلستریدیوم های رشد یافته در غذا های گوشتی گرم شده اتفاق می افتد. توکسین در هنگام اسپور زایی ارگانیسم در روده، با شروع اسهال – معمولاً بدون استفراغ یا تب – ظرف ۳۰-۷ ساعت، تولید می شود. این بیماری فقط ۲-۱ روز تداوم دارد.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

نمونه ها شامل مواد به دست آمده از زخم ها، چرک، و بافت هستند. حضور باسیل های گرم مثبت بزرگ در اسمیر هـای رنگ آمیزی شده ی گرم، کلستریدیوم هـای مسبب قانقاریای گازی را پیشنهاد می نماید؛ اسپور هـا به طور دائم حضور ندارند.

نمونه ها در محیط گوشت خرد شده - گلوکز و محیط تایوگلیکولات و در پلیت های بلاد آگار تلقیح و بـه صورت بی هوازی انکوبه می گردند. پس از آن که کشت های خالص با انتخاب کلنی ها از پلیت های بلاد آگارِ به طور بی هوازی انکوبه شده به دست آیند، آن‌ها به کمک واکنش های بیوشیمیایی (قند های مختلف در تایوگلیکولات، عمل روی شیر)، همولیز و شکل کلنی مورد شناسایی قرار می گیرند. فعالیت لسیتیناز با رسوب ایجاد شده پیرامون کلنی هـا در روی محیط هـای حـاوی زرده تخم مرغ سنجیـده می شـود. طیـف سنجی جـرمی یونیـزاسیون / دفع لیـزری بـه کمک مـاتـریکس بـا زمـان پـرواز یـا MALDI-TOF MS ( matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectroscopy) شیوه ای سریع و حساس برای شناسایی گونه های تهاجمی کلستریدیوم برداشت شده از کشت است. کلستریدیوم پرفرینجنس به هنگام رشد روی آگار در آزمایشگاه، به ندرت اسپور می سازد.

**درمان**

مهم ترین جنبه درمانی برداشت وسیع و بی درنگ بافت غیر زنده در نواحی درگیر و برش تمام بافت های تضعیف شده ای که ارگانیسم ها جهت رشد به آن تمایل دارند، به وسیله جراحی است. همزمان با آن استفاده از دارو های ضد میکروبی، به ویژه پنی سیلین، آغاز می گردد. اکسیژن با فشار بالا ممکن است به کنترل پزشکی عفونت های کلستریدیومی بافت کمک نماید. گفته می شود که این عمل به سرعت سم را از بیماران می زداید.

آنتی توکسین هایی که علیه توکسین های کلستریدیوم پرفرینجنس، کلستریدیوم نوویئی، کلستریدیوم هیستولیتیکوم، و کلستریدیوم سِپتیکوم به کار می روند، معمولاً به شکل ایمونوگلوبولین های تغلیظ شده در دسترس قرار دارند. آنتی توکسین چند ظرفیتی یا پلی والان (محتوی آنتی بادی هایی علیه چند توکسین) استفاده شده است. هرچند چنین آنتی توکسینی گاهی اوقات برای اشخاصی که زخم های آلوده همراه با بافت بسیار تضعیف شده دارند تجویز می شود، اما هیچ مدرکی برای کارایی آن وجود ندارد. مسمومیت غذایی ناشی از انتروتوکسین کلستریدیوم پرفرینجنس معمولاً تنها نیازمند درمان علامتی است.

**پیشگیری و کنترل**

پاک نمودن به موقع و کافی زخم های آلوده و برداشت بافت غیر زنده، توأم بـا استفاده از دارو هـای ضد میکروبی مؤثر علیه کلستریدیوم هـا (مانند پنی‌سیلین) بهترین معیار های پیشگیریِ موجود به شمار می روند. نباید به آنتی‌توکسین ها اتکا کرد. اگرچه، توکسوئید ها برای ایمنی زایی فعال تهیه شده اند، اما آن‌ها دارای استفاده عملی نیستند.

**کلستریدیوم دیفیسیل و بیماری اسهالی**

**کولیت با غشای کاذب**

کولیت (التهاب روده بزرگ) با غشای کاذب را می توان با یافتن یکی یا هر دو توکسین کلستریدیوم دیفیسیل در مدفوع و به واسطه مشاهده اندوسکوپیک غشا هـای کاذب، یا ریز آبسه هـا در بیمارانی که به اسهال مبتلا شده و آنتی بیوتیک در یافت نموده اند، تشخیص داد. پلاک ها و آبسه های کوچک ممکن است در یک ناحیه از روده متمرکز گردند. اسهال ممکن است آبکی یـا خونی باشد، و بیمار غالباً به گرفتگی هـای شدید شکمی، افزایش تعداد گلبول هـای سفید، و تب دچار می شود. اگر چه بسیاری از آنتی بیوتیک ها با کولیت بـا غشای کاذب ارتباط دارند، امـا رایج ترین آن‌ها آمپی سیلین و کلیندامایسین، و اخیراً فلئوروکوئینولون ها هستند. این بیماری را می توان با دست کشیدن از مصرف آنتی‌بیوتیک خاطی و استفاده خوراکی از مترونیدازول، ونکومایسین، یا فیداکسومایسین درمان نمود. پیوند مدفوعی به شیوه ای موفق و روتین برای بیماری سرسخت و عود کننده تبدیل شده است. این روش معمولاً مستلزم وارد ساختن مدفوع از یک دهنده سالم خویشاوند، از طریق کولونوسکوپی، یا به طور کمتر معمول، از راه یک لوله نازوگاستریک، به درون دستگاه گوارش بیمار است.

استفاده از آنتی بیوتیک ها منجر به تکثیر کلستریدیوم دیفیسیل مقاوم به دارو می شود که دو توکسین را تولید می کند. توکسین A، یک انتروتوکسین

قدرتمند که همچنین دارای اندکی فعالیت سایتوتوکسیک است، به غشا های حاشیه پرز های روده در جایگاه های گیرنده اتصال می یابد. توکسین B یک سایتوتوکسین قدرتمند است. توکسین های کلستریدیوم دیفیسیل فعالیت گلیکوزیل ترانسفرازی داشته و با ایجاد تغییر در ملکول های سیگنالی دهی، که عملکرد های مختلف سلولی را در کنترل دارند، عمل می کنند. این رویداد به آپوپتوز، نشت مویرگی، تحریک سایتوکاین، و سایر پیامد های منجر به کولیت منتهی می شود. هر دو توکسین در مدفوع بیماران مبتلا به کولیت با غشا کاذب یافت می شوند. تمام سویه های کلستریدیوم دیفیسیل توکسین تولید نمی کنند، و ژن هـای توکسین بر روی یـک بخش ویژه بیماری زاییِ کروموزومیِ بـزرگ همـراه با سه ژن دیگر کـه بیان توکسیـن را تنظیـم می نمایند، یافت می شوند.

تشخیص به طور بالینی انجام می گیرد و با تأیید توکسین در مدفوع توسط انواعی از شیوه ها حمایت می شود، که این شیوه ها عبارتند از : کشت توکسیژنیک بی هوازی، آنزیم ایمونواَسِی، و آزمون های ملکولی که ژن های به رمز در آورنده توکسین های A یا B را می شناسند.

اعتقاد بر این است که تغییر در عفونت های کلستریدیوم دیفیسیل از شـروع قـرن ۲۱ ام، به ترکیبی از فاکتور های میزبان و ارگـانیسم مـرتبط می شود. فاکتور های میزبانیِ مسئول عبارتند از : سالمندی جمعیت، افزایش در بقای اشخاص حساسی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند، و افزایش در تجویز آنتی بیوتیک ها و عوامل سرکوب کننده اسید معده. فاکتور های ارگانیسمی عمدتاً با ظهور برخی انواع سویه ها مرتبط است که در نتیجه ی جهش ها در جایگاه بیماری زایی، ویرولانت تر شده اند.

## اسهال مرتبط با آنتی بیوتیک

استفاده از آنتی بیوتیک ها غالباً با ایجاد شکلی خفیف تا متوسط از اسهال، موسوم به اسهال مرتبط با آنتی بیوتیک منتهی می شود. شدت این بیماری عموماً از شکل کلاسیک کولیت با غشای کاذب کمتر است. ۲۵٪ از موارد اسهال مرتبط با آنتی بیوتیک ممکن است ناشی از عفونت کلستریدیوم دیفیسیل باشد. گونه های کلستریدیومیِ دیگر نظیر کلستریدیوم پرفرینجنس و کلستریدیوم سورلیئی نیز دست دارند. این دو گونه اخیر با کولیت با غشای کاذب مرتبط نیستند.

## بررسی مفهومی

- گونه های کلستریدیوم باسیل هایی گرم مثبت بزرگ، هوازی، و اسپور ساز هستند که در محیط و در دستگاه گوارش تعدادی زیادی از انسان ها و حیوانات حضور دارند.
- کلستریدیوم ها به واسطه توانایی شان در تخمیر هیدرات های کـربن و هضم پروتئین ها، به علاوه توکسیـن هایی کـه تولید می کنند، طبقه بندی می شوند.
- توکسین های تولید شده توسط کلستریدیوم های پاتوژن مسؤل انواعی از بیماری های وخیم شامل بوتولیسم، کزاز و قانقاریای گازی هستند.
- کلستریدیوم بوتولینوم توکسین بوتولیسم – یکی از قدرتمند ترین نوروتوکسین هـا در سیاره – را تولید می کند کـه مسؤل بوتولیسم (بیماریِ مشخص شونده با فلج شل) است.
- کلستریدیوم تتانی نیز یک نوروتوکسین – تتانواسپاسمین – را تولید می کند که آزاد سـازی نوروترانسمیتر های مهاری را بـاز داشته، به کزاز (بیماریِ مشخص شونده با فلج اسپاسمی) می انجامد.
- سایر گونه های کلستریدیوم عفونت های تهاجمی زخم (قانقاریا)، سپتی سمی ها، اسهال مرتبط با آنتی بیوتیک، و مسمومیت غذایی را ایجاد می کنند، که به شرایط اپیدمیولوژیک و انواع آنزیم ها و توکسین های ساخته شده بستگی دارد.

## پرسش های مروری

۱. یک زن خانه دار که در یک مزرعه کوچک کار می کند به دلیل عارضه دو بینی و دشواری در تکلم به اورژانس آورده شده است. در کمتر از ۲ ساعت قبل، او متوجه خشکی دهان و ضعف عمومی شد. شب گذشته، او کنسرو خانگی لوبیای سبز را به عنوان بخشی از شام خود صرف نمود. او لوبیا ها را پیش از آنکه بجوشاند، چشید. هیچ یک از دیگر اعضای خانواده او بیمار نشدند. طی بـررسی، فلج پایین رونده ی متقارن از اعصاب جمجمه ای، دست ها و بالاتنه وجود داشت. تشخیص صحیح کدام یک از موارد زیر است؟

الف) کزاز
ب) مسمومیت استریکنین
پ) بوتولیسم
ت) مصرف بیش از حد مورفین
ث) مسمومیت با ریسین

۲. کدام یک از موارد زیر مهم ترین فاکتور ویرولانس باسیلوس آنتراسیس است؟

الف) آنتی ژن حفاظتی
ب) لیپو پلی ساکارید
پ) پیلوس
ت) توکسینی که فاکتور طویل سازی EF-2 ی زنجیره پلی پپتیدی را مهار

می‌سازد

ث) لسیتیناز

۳. یک مرد جوان، پس از تصادف با موتورسیکلت، به جراحت بافت نرم و شکستگی باز در پای راست دچار شده است. یک روز بعد دمای بدن او به ۳۸°C رسید، ضربان قلب او افزایش پیدا کرد، و در او تعریق و بی قراری مشاهده گردید. طی بررسی، دیده شد که در پای او تورم، همراه با ترشح مایعات خون آلود تیره و رقیق از زخم ها، وجود دارد. پوست پا سرد، رنگ پریده، سفید و تابان بود. در پای بیمار صدای خش خش قابل شنیدن بود. هماتوکریت او ۲۰٪ (تقریباً ۵۰٪ از میزان طبیعی)، اما هموگلوبولینِ در گردش طبیعی بود. سرم بیمار هموگلوبولین آزاد را نشان داد. کدام یک از میکروارگانیسم های زیر محتمل ترین عامل این عفونت است؟

الف) کلستریدیوم تتانی

ب) استافیلوکوکوس اورئوس

پ) اشریشیاکولی

ت) باسیلوس آنتراسیس

ث) کلستریدیوم پرفرینجنس

۴. در بیمار توصیف شده در پرسش ۳، کدام یک از موارد زیر احتمالاً مسئول همولیز است؟

الف) EF

ب) تتانو اسپاسمین

پ) لسیتیناز

ت) استرپتولیزین O

ث) توکسین B

۵. دوره کمونِ گزارش شده برای سیاه زخم تنفسی می تواند تا چند روز باشد؟

الف) ۲ روز

ب) ۱۰ روز

پ) ۳ هفته

ت) ۶ هفته

ث) ۶ ماه

۶. غذایی که معمولاً با مسمومیت غذاییِ ناشی از باسیلوس سرئوس مرتبط می باشد، کدام است؟

الف) برنج پخته شده

ب) سیب زمینی پخته شده

پ) برنج بخار پز شده ی تازه و داغ

ت) لوبیای سبز

ث) عسل

۷. توکسین کزاز (تتانو اسپاسمین) با اتصال به پایانه های سلول های مهاری در نخاع و ساقه مغز، کدام یک از موارد زیر را بلوکه می نماید؟

الف) رها سازی استیل کولین

ب) شکافتن پروتئین های SNARE

پ) رها سازی گلایسین و اسید گاما آمینوبوتیریکِ مهاری

ت) رها سازی PA

ث) فعال سازی استیل کولین استراز

۸. یک مرد ۴۵ ساله به هنگام کار با ماشین چمن زنی، یک تکه چوب کوچک در بخش پایینی پای راست او فرو می رود. شش روز بعد، او متوجه گرفتگی هایی در عضلات پای راست خود می شود؛ روز هفتم، گرفتگی ها (اسپاسم ها) افزایش می یابد. امروز – روز هشتم – او اسپاسم های عضلانی فراگیر، که به ویژه در عضلات فک بارز است، را نشان داد. او قادر به گشودن دهان خود نبود و به اورژانس آورده شد. در بخش اورژانس، شما مردی را می بینید که هشیار است و آرام روی تخت استراحت می کند. درب راهرو به طور محکم و با صدا بسته می شود، و ناگهان در او اسپاسم عضلانی کلی به همراه قوسی شدن پشت پدیدار می گردد. تشخیص صحیح کدام یک از موارد زیر است؟

الف) بوتولیسم

ب) سیاه زخم

پ) قانقاریای گازی

ت) کزاز

ث) سندرم شوک سمی

۹. کدام یک از گفته های زیر درباره کزاز و توکسوئید کزاز صحیح است؟

الف) توکسین کزاز نورون ها را می کشد.

ب) ایمنی زایی با توکسوئید کزاز دارای عدم موفقیت ۱۰ درصدی است.

پ) میزان مرگ و میر کزاز فراگیر ۱٪ است.

ت) معمولاً نشانه اولیه کزاز دو بینی می باشد.

ث) توکسین کزاز بر روی سیناپس های مهاری اینترنورونی عمل می کند.

۱۰. یک مرد ۶۷ ساله به دلیل پارگی دیورِتیکولوم روده بزرگ سیگموئید که همراه با یک آبسه است، جراحی می شود. ترمیم انجام می گیرد و آبسه تخلیه می گردد. درمان او با جنتامایسین و آمپی سیلین به طور داخل وریدی

صورت می پذیرد. ده روز بعد و ۴ روز پس از ترخیص از بیمارستان، در بیمار بی حالی، تب، و درد شکمی بروز می یابد. او به رخداد های متعدد اسهال مبتلا می شود. مدفوع او برای خون نهفته در آن و حضور سلول های پلی مورفونوکلئر مثبت می گردد. در طی سیگموئیدوسکوپی، تعداد زیادی پلاک های برجسته سفید تا زرد کمرنگ با قطر ۸-۴ میلیمتر مشاهده می‌شود. کدام یک از موارد زیر عامل احتمالی این مشکل در بیمار است؟

الف) انتروتوکسین استافیلوکوکوس اورئوس

ب) توکسین باسیلوس سرئوس

پ) توکسین های کلستریدیوم دیفیسیل

ت) توکسین کلستریدیوم پرفرینجنس

ث) اشریشیاکولی انتروهموراژیک

۱۱. بوتولیسم نوزادی با تمام موارد زیر مرتبط است، مگر :

الف) کلستریدیوم باراتیئی

ب) کلستریدیوم سپتیکوم

پ) کلستریدیوم بوتیریکوم

ت) کلستریدیوم بوتولینوم

۱۲. کدام یک از اقلام غذایی زیر غالباً با بوتولیسم نوزادی در ارتباط است؟

الف) شربت ذرت

ب) شیر خشک

پ) مولتی ویتامین های مایع

ت) عسل

۱۳. تمام خصوصیات زیر از ویژگی های باسیلوس آنتراسیس است، مگر :

الف) تحرک روی لام مرطوب

ب) کلنی های سر ستاره دریایی

پ) کپسول پلی - d - گلوتامیک اسید

ت) حساسیت به پنی‌سیلین در شرایط آزمایشگاهی

ث) فقدان همولیز روی بلاد آگار ۵٪ گوسفند

۱۴. کدام یک از گفته های زیر درباره واکسیناسیون برای باسیلوس آنتراسیس صحیح است؟

الف) به طور روتین در دسترس تمام شهروندان قرار دارد.

ب) آزمایشات روی واکسن نوترکیب، امن بودن و کارآیی آن را خوب نشان می دهد.

پ) واکسن کنونی به خوبی تحمل می شود.

ت) یک دوز واحد به دنبال مواجه با اسپور ها کافی است.

ث) واکسیناسیون حیوانات بی فایده می باشد.

۱۵. تمام گفته های زیر درباره کلستریدیوم پرفرینجنس صحیح است، مگر :

الف) یک انتروتوکسین تولید می کند.

ب) هاله ای دو تایی از بتا همولیز را به هنگام رشد روی بلاد آگار ایجاد می نماید.

پ) برخی سویه ها تحمل کننده هوا هستند.

ت) شایع ترین عامل اسهال مرتبط با آنتی بیوتیک است.

ث) می تواند به همولیز درون رگی بیانجامد.

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- پ | ۲- الف | ۳- ث |
| ۴- پ | ۵- ت | ۶- الف |
| ۷- پ | ۸- ت | ۹- ث |
| ۱۰- پ | ۱۱- ب | ۱۲- ت |
| ۱۳- الف | ۱۴- ب | ۱۵- ت |

# فصل ۱۲ باسیل های گرم مثبت هوازی غیر اسپور ساز : کورینه باکتریوم، لیستریا، اریسیپلوتریکس، نوکاردیا، و پاتوژن های خویشاوند

**مقدمه**

باسیل های گرم مثبت غیر اسپور ساز گروهی متنوع از باکتری های هوازی و بی هوازی هستند. این فصل بر روی اعضای هوازی این گروه تمرکز دارد. باسیل های گرم مثبت بی هوازیِ غیر اسپور ساز، نظیر پروپیونی باکتریوم و گونه های اکتینومایسس در فصل ۲۱ (عفونت های بی هوازی) به بحث گذارده خواهند شد. جنس های خاصی از هر دو گروه، یعنی گونه های کورینه باکتریوم و گونه های پروپیونی باکتریوم، از اعضای میکروبیوتای نرمال پوست و غشا های مخاطی انسان ها به شمار می روند و، به این ترتیب، غالباً آلوده کننده های نمونه های بالینیِ ارائه شده برای سنجش تشخیصی محسوب می شوند. اگرچه، در میان اکتینومایست های هوازی، پاتوژن های مهمی مانند کورینه باکتریوم دیفتریه، ارگانیسمی که اگزوتوکسین قدرتمندِ مسبب دیفتری را تولید می کند، و مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، عامل سِل، جای دارند. لیستریا مونوسایتوژنز و اریسیپلوتریکس روسیوپاتیا عمدتاً در حیوانات یافت شده و گاه بیماری شدیدی را در انسان پدید می آورند. گونه های نوکاردیا و رودوکوکوس در خاک یافت شده و پاتوژن های مهمی هستند.

گونه های کورینه باکتریوم و باکتری های خویشاوند گرایش به گرز مانند بودن یا اشکال نامنظم دارند؛ اگرچه تمام جدا شده ها دارای اشکال نامنظم نیستند، اصطلاح باکتری های «کورینه فرم» یا «دیفتروئید» برای اشاره به اعضایی که در این گروه قرار دارند، مناسب است. این باکتری ها از محتوای گوانین به علاوه سیتوزین بالایی برخوردار بوده و شامل جنس های کورینه باکتریوم، آرکانوباکتریوم، بِرِوی‌باکتریوم، مایکوباکتریوم و سایرین می باشند (جدول ۱-۱۲). اکتینومایسس و پروپیونی باکتریوم در قالب بی هوازی ها رده‌بندی شده اند، اما برخی جدا شده ها به خوبی در شرایط هوازی رشد می کنند (تحمل کننده هوا)، و باید از باکتری های کورینه فرم هوازی متمایز گردند. دیگر باسیل های گرم مثبت غیر اسپور ساز اشکال منظم تر و محتوای گوانین به علاوه سیتوزین پایین تری دارند. این جنس ها شامل لیستریا و اریسیپلوتریکس اند؛ این باکتری ها با گونه های لاکتوباسیلوس بی هوازی، که گاهی اوقات به خوبی در هوا رشد می کنند، و با گونه های اسپور ساز باسیلوس و کلستریدیوم – و همچنین با کوکوس های گرم مثبت گونه های استافیلوکوکوس و استرپتوکوکوس – خویشاوندی نزدیک تری دارند تا با باکتری های کورینه‌فرم. جنس های باسیل های گرم مثبت هوازی مهم از نظر پزشکی در جدول ۱-۱۲ ذکر گردیده اند. باکتری های بی هوازی در فصل ۲۱ به بحث گذاشته شده اند.

هیچ روش واحدی برای شناسایی باسیل های گرم مثبت وجود ندارد. آزمایشگاه های معدودی برای سنجش محتوای گوانین به علاوه سیتوزین تجهیز شده اند. رشد تنها تحت شرایط بی هوازی به معنای آن است که جدا شده مورد نظر یک بی هوازی است، اما بسیاری از جدا شده های لاکتوباسیلوس، اکتینومایسس و گونه های پروپیونی باکتریوم و سایرین تحمل کننده هوا هستند. اکثر جدا شده های گونه های مایکوباکتریوم، نوکاردیا و رودوکوکوس اسید - فست اند و، بنابراین، به سهولت از باکتری های کورینه فرم باز شناخته می شوند. بسیاری از جنس های باسیلوس و کلستریدیوم، اما نه همه، اسپور تولید می کنند، و حضور اسپور ها به آسانی بین جدا شده و باکتری های کورینه فرم فرق می نهد. تعیین این که یک جدا شده لاکتوباسیلوس (یا پروپیونی باکتریوم) است ممکن است نیازمند کروماتوگرافی گاز ـ مایع برای سنجیدن فرآورده های متابولیکی اسید لاکتیک (یا اسید پروپیونیک) باشد، اما این کار به طور گسترده انجام نمی‌گیرد. سایر آزمون هایی که برای کمک به شناسایی یک جدا شده از باسیل های گرم مثبت غیر اسپور ساز به عنوان عضوی از یک جنس یا گونه، مورد استفاده قرار می گیرند شامل تولید کاتالاز، تولید اندول، احیای نترات، و تخمیر هیدرات کربن هستند. بسیاری از آزمایشگاه های بالینی از فناوری های پیشرفته ی تعیین توالی ژن rRNA ی 16S یا سایر اهداف ژنی جهت شناسایی تعداد زیادی از این ارگانیسم ها، خصوصاً گونه های مایکوباکتریوم و نوکاردیای به دست آمده از نمونه های بالینی، بهره مند می باشند. یک تکنیک نسبتاً جدید که اخیراً به آزمایشگاه های میکروبیولوژی راه یافته است، مستلزم استفاده از طیف سنجی جرمی یونیزاسیون / دفع لیزری به کمک ماتریکس با زمان پرواز یا MALDI-TOF MS (matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectroscopy) است که اجازه ارزیابی پروتئین های ریبوزومی ای را می دهد که الگو های طیفی در آنها برای شناسایی ارگانیسم ها حتی تا سطح گونه منحصر به فرد هستند. این فناوری برای باکتری های بی هوازی و سایر ارگانیسم ها به خوبی کار می کند، اگرچه در مورد اکتینومایست های هوازیِ پیچیده تر، نظیر گونه های مایکوباکتریوم، اطلاعات کمتری در دست است. این فناوری در فصل ۴۷ با جزئیات بیشتری بحث گردیده است.

جدول ۱-۱۲. برخی از باسیل های گرم مثبت هوازی شایع و ارتباطات بیماری آنها

| ارگانیسم | خصوصیات کلی | ارتباطات بیماری |
|---|---|---|
| کورینه باکتریوم | | |
| کورینه باکتریوم دیفتریه | باسیل های گرز مانند که گرانول های متاکروماتیک را شکل می دهند؛ کلنی های سیاه روی محیط های تلوریت | سویه های توکسیژنیک – دیفتری |
| کورینه باکتریوم اولسِرانس | | سویه های غیر توکسیژنیک – باکتریمی، اندوکاردیت |
| کورینه باکتریوم پسودوتوبرکلوزیس | کلنی های سفید مایل به خاکستری؛ اوره آز مثبت | سویه های توکسیژنیک ممکن است دیفتری ایجاد کنند. |
| کورینه باکتریوم اِستریاتوم | کلنی های سفید مایل به زرد؛ اوره آز مثبت | عفونت های کسب شونده از بیمارستان، به ویژه تنفسی تحتحانی |
| کورینه باکتریوم اوره آلیتیکوم | اوره تولید می کند؛ مقاوم به چند دارو | سیستیت (التهاب مثانه) و پیِیلیت (التهاب لگن) پوسته دار |
| کورینه باکتریوم جِیکیوم | کلنی های سفید مایل به خاکستری؛ مقاوم به چند دارو | باکتریمی و سایر عفونت ها در میزبانانی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند. |
| آرکانوباکتریوم همولیتیکوم | کوکوباسیل های کاتالاز مثبت؛ $\beta$- همولیتیک | فارنژیت (التهاب حلق)؛ عفونت های زخم؛ سپتی سمی |
| روتیا | | |
| روتیا دِنتوکاریوزا | فیلامنت های منشعب | آبسه ها؛ اندوکاردیت |
| روتیا موسیلازینوزا | مورفولوژی کوکسوئید؛ کلنی های مایل به سفید | باکتریمی، اندوکاردیت در معتادان تزریقی و بیمارانی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند. |
| لیستریا مونوسایتوژنز | باسیل های گرم مثبت کوتاه و نازک؛ کاتالاز مثبت؛ متحرک؛ غیر اسپور ساز؛ همولیز $\beta$ را نشان می دهند. | گاستروانتریت منتقل شونده در میزبانانی که سیستم ایمنی کارآمد دارند؛ سپتی سمی و مننژیت نوزادی؛ عفونت های پس از زایمان؛ مننگوانسفالیت، باکتریمی، سپتی سمی در بیمارانی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند. |
| اریسیپِلوتریکس روسیوپاتیا | منفرد به نظر می رسند، به سان زنجیره های کوتاه یا فیلامنت های منشعب؛ $\alpha$- همولیتیک روی بلاد آگار؛ $H_2S$ تولید می کنند. | اریسیپلوئید (بادسرخ)؛ باکتریمی؛ اندوکاردیت |
| نوکاردیا | | |
| نوکاردیا بِرازیلیئنسیس | باسیل های اسید – فست مثبت اصلاح شده نازک، منشعب، و مزین به دانه ها؛ کلنی های چروکیده مایل به زرد | ضایعات جلدی مرتبط با تروما (جراحت) از جمله مایسِتوما |
| نوکاردیا آبسِسوس | باسیل های اسید – فست مثبت اصلاح شده نازک، منشعب، و مزین به دانه ها | آبسه های ریوی و مغزی |
| کمپلکس نوکاردیا نووا | باسیل های اسید – فست مثبت اصلاح شده نازک، منشعب، و مزین به دانه ها | چند گونه در این کمپلکس با طیف گسترده ای از سندرم های بالینی مرتبط اند. |
| کمپلکس نوکاردیا تِرانسوالِنسیس | باسیل های اسید فست مثبت اصلاح شده نازک، منشعب، و مزین به دانه ها | آبسه های ریوی و مغزی |
| نوکاردیا فارسینیکا | باسیل های اسید – فست مثبت اصلاح شده نازک، منشعب، و مزین به دانه ها؛ کلنی های صاف که به نارنجی تبدیل می شوند. | در میان مقاوم ترین گونه های نوکاردیا، این پاتوژن بیماری منتشر را به ویژه در بیمارانی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند، ایجاد می کند. |

| | | |
|---|---|---|
| نوکاردیا آستروئیدِس | باسیل های اسید فست مثبت اصلاح شده نازک، منشعب، و مزین به دانه ها؛ کلنی های سفید گچی | عامل نادر عفونت ها |
| نوکاردیا سِریاسیژئورژیکا | باسیل های اسید – فست مثبت اصلاح شده نازک، منشعب، و مزین به دانه ها؛ کلنی های پودری با هیف های هوایی | شایع ترین گونه نوکاردیا در مواد بالینی؛ عفونت های تنفسی، زخم ها، آبسه های مغزی |
| رودوکوکوس ایکوئی | ارگانیسم های کوکسوئید که اسید – فست اصلاح شده مثبت اند؛ کلنی های صاف صورتی | پنومونی، اغلب با تشکیل حفره در بیمارانی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند. |
| اکتینومادورا | | |
| اکتینومادورا مادوره | فیلامنت های نازک، کوتاه، منشعب؛ به سان دانه ها در بافت به نظر می رسند؛ کلنی ها چروکیده بوده و ممکن است رنگ داشته باشند. | مایستوما (پای مادورا) |
| اکتینومادورا پیلیتیئری | فیلامنت های نازک، کوتاه، منشعب؛ به سان دانه ها در بافت به نظر می رسند؛ کلنی ها چروکیده بوده و ممکن است رنگ داشته باشند. | مایستوما |
| استرپتومایسس سومالیئنسیس | اسید – فست منفی؛ کلنی ها چروکیده با هیف های هوایی به نظر می رسند. | مایستوما |

## کورینه باکتریوم دیفتریه

### مورفولوژی و شناسایی

کورینه باکتریوم ها از ۱–۰/۵ میکرومتـر قطر و چندین میکرومتـر طول برخوردار اند. به طور ویژه، آنها در یک انتها دارای تورم نامنظم هستند، که منظره ای «گرز مانند» را به آنها اعطا می کند (شکل ۱–۱۲). گرانول هایی که به طور نامنظم درون باسیل (اغلب در نزدیکیِ قطب ها) توزیع شده اند، با رنگ های آنیلین به شدت رنگ می پذیرند (گرانول های متاکروماتیک)، که به باسیل نمای تسبیح مانند می بخشد. کورینه باکتریوم هـای منفرد در اسمیر های رنگ آمیزی شده تمایل دارند به وضعیت موازی یا در زوایای حاد (زاویه های تیز، زاویه های کمتر از ۹۰ درجه) نسبت به یکدیگر قرار گیرند. به ندرت در کشت ها انشعاب حقیقی دیده می شود.

در روی بلاد آگار، کلنی های کورینه باکتریوم دیفتریه کوچک، دانه دار (گرانولی)، و خاکستری بـا لبه هـای نامنظم بوده، و ممکن است دارای هاله هـای کوچکی از همولیز باشند. روی آگار حاوی تلوریت پتاسیم، کلنی ها قهوه ای تـا سیاه بـا یک هاله قهوه‌ای ـ سیاه انـد، کـه دلیل آن احیای درون سلولی تلوریت است (استافیلوکوکوس ها و استرپتوکوکوس ها نیز می توانند کلنی های سیاه رنگ را تولید نمایند). چهار بیوتایپ از کورینه باکتریوم دیفتریه به طور گسترده مورد شناسای قرار می گیرد : گراویس، میتیس، اینترمِدیوس و بِلفانتی. این واریانت ها بر مبنای خصوصیات رشد نظیر مورفولوژی کلنی، واکنش های بیوشیمیایی، و شدت بیماریِ ناشی از عفونت، رده بندی شده اند. تعداد بسیار کمی از آزمایشگاه هـای مرجع به شیوه هـایی برای دستیابی بـه ویژگی نماییِ قابل اعتماد بیوتایپ مجهز گشته اند. بروز دیفتری به طور چشمگیری کاهش پیدا کرده است و ارتباط شدت بیماری با بیووار برای کنترل موارد و شیوع ها اهمیتی ندارد. در زمان یک شیوع، چنانچه لازم باشد، می توان از شیوه های ایمونو شیمیایی و ملکولی برای تعیین نوع جدا شده های کورینه باکتریوم دیفتریه استفاده نمود.

کورینه باکتریوم دیفتریه و سایر کورینه باکتریوم ها به طور بی هوازی روی اکثر محیط های معمول آزمایشگاهی رشد می کنند. روی محیط سرم لوفلِر، کورینه باکتریوم ها بسیار سریع تر از سایر ارگانیسم های تنفسی رشد کرده، و مورفولوژی ارگانیسم ها در اسمیر های ایجاد شده از این کلنی ها شاخص است.

کورینه باکتریوم ها در مورفولوژی میکروسکوپی و کلنی به پلئومورفیسم (چند شکلی شدن) گرایش دارند. زمانی که بعضی از ارگانیسم های دیفتریِ غیر توکسیژنیک (غیر توکسین زا) با باکتریوفاژ برخی از باسیل های دیفتریِ توکسین زا آلوده گردند، باکتری های جدید لیزوژن و توکسین زا می شوند، و این صفت متعاقباً به ارث می رسد. هنگامی که باسیل های دیفتری توکسین‌زا بـه طور متوالی در آنتی سرم اختصاصی علیه فاژ ملایمی کـه آنها حمل می کنند، ساب کالچر (کشت مجدد از کشت قبلی) شوند، گرایش به غیر توکسیژن شدن دارند. بنابراین، کسب فاژ به توکسیژنیسیته (سم زایی) می انجامد (تبدیل لیزوژنی). تولید واقعی توکسین احتمالاً تنها هنگامی رخ می دهد که پروفاژ کورینه باکتریوم دیفتریه لیزوژن القا و سلول لیز گردد. در حالی که سم زایی تحـت کنترل ژن فـاژ قرار دارد، تهاجم تحـت کنترل ژن های باکتریایی است.

*شکل ۱-۱۲. کورینه باکتریوم دیفتریه رشد یافته در محیط پای که با متیلن بلو رنگ آمیزی شده است. این باکتری ها معمولاً $0/5-1 \times 3-4 \mu m$ هستند. انتهای بعضی از آنها گرز مانند است (×۱۰۰۰ بزرگنمایی اصلی).*

**بیماری زایی**

پاتوژن اصلی انسانی در جنس کورینه باکتریوم، کورینه باکتریوم دیفتریه است، که عامل مسبب دیفتری تنفسی یا جلدی می باشد. در طبیعت، کورینه باکتریوم دیفتریه در دستگاه تنفسی، در زخم ها، یا روی پوست اشخاص مبتلا یا ناقلین سالم وجود دارد. این ارگانیسم از راه قطرات کوچک یا تماس با افراد مستعد انتشار می یابد؛ سپس، باسیل ها روی غشا های مخاطی یا در خراش های پوست رشد می کنند و، آنهایی که توکسیژنیک اند، تولید توکسین را آغاز می نمایند.

تمامی کورینه باکتریوم های توکسیژن قادرند اگزوتوکسین مسبب بیماری را بسازند. در شرایط آزمایشگاهی، تولید توکسین عمدتاً به غلظت آهن وابسته است. تولید بهینه توکسین در حضور ۰/۱۴ µg آهن در هر میلی لیتر از محیط صورت می گیرد، اما در ۰/۵ µg/mL تقریباً سرکوب می گردد. سایر فاکتور هایی که در شرایط آزمایشگاهی بر بازده توکسین اثر می گذارند، عبارتند از : غلظت اسید آمینه، pH، و در دسترس بودن منابع مناسب کربن و نیتروژن. به فاکتور هایی که تولید توکسین را در بدن موجود زنده کنترل می کنند، به درستی پی برده نشده است.

توکسین دیفتری یک پلی پپتید حساس به حرارت، زنجیره منفرد، و با سه دومیْن (۶۲ kDa) است که می توانـد در دوز ۰/۱ µg/kg کشنده باشد. چنانچه پیوند های دی سولفیدی شکسته شوند، این ملکول می تواند به دو قطعه بشکافد. قطعه B (۳۸ kDa) که فاقد هرگونه فعالیت مستقلی است، از لحاظ عملکردی به یک دومیْن گیرنده و یک دومیْن جا به جایی تقسیم می شود. اتصال دومیْن گیرنده به پروتئین های CD-9 ی غشای سلول میزبان و فاکتور رشد اپیدرمیِ متصل شونده به هپارین یا HB-EGF (heparin-binding epidermal growth factor) ماشه ورود توکسین بـه درون سلول را از طریق اندوسیتوز بـا میانجی گری گیرنده می کشد. اسیدی شدن دومیْن جا به جایی درون یک اندوزومِ در حال نمو به ایجاد یک کانال پروتئینی منجر می گردد که حرکت قطعه A به درون سیتوپلاسم سلول میزبان را تسهیل می نماید. قطعه A به واسطه غیر فعال ساختن فاکتور طویل سازی EF-2، از طویل سازی زنجیره پلی پپتیدی – منوط به حضور نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید (NAD) – جلوگیری به عمل می آورد. این فاکتور برای جا به جایی پلی پپتیدیل ـ tRNA از پذیرنده به جایگاه دهنده روی ریبوزوم یوکاریوتی ضروری است. قطعه A ی توکسین EF-2 را غیر فعال می سازد. قطعه A این کار را با کاتالیز واکنشی که نیکوتین آمید آزاد به علاوه یک کمپلکس آدنوزین دی فسفات – ریبوز – EF-2 (ADP – ریبوزیلاسیون) را ثمر می دهد، به انجام می رساند. گمان می رود که توقف ناگهانی سنتز پروتئین مسؤل اثرات نکروز دهنده و نوروتوکسیک توکسین دیفتری باشد. یک اگزوتوکسین با شیوه عمل مشابه می تواند توسط سویه های پسودوموناس آئروژینوزا تولید شود.

**آسیب شناسی**

توکسین دیفتری به دورن غشا های مخاطی جذب می شود و باعث تخریب اپیتلیوم و یک پاسخ التهابی سطحی می گردد. اپیتلیومِ نکروزه، در فیبرین و گلبول هـای قرمز و سفید مترشحه احاطه می شود، به نحوی که یک «غشای کاذب» متمایل به خاکستری – معمولاً روی لوزه ها، حلق، یا حنجره – شکل می گیرد. هر تلاشی در جهت برداشتن غشای کاذب، مویرگ ها را آشکار ساخته و آنها را پـاره می کند و بنابراین بـه خونریزی می انجامد. گره های لنفاوی واقع در ناحیه گردن بزرگ شده و ممکن است ادم (ورم) مشخصی در تمام گردن، با ایجاد تغییر در راه هوایی رخ دهد، که به لحاظ بالینی اغلب تحت عنـوان «گردن گـاو» (bull neck) اشاره می شـود. باسیل هـای دیفتری درون این غشا فعالانه به تولید توکسین ادامه می دهند. این توکسین جذب و در فاصله ای دورتر آسیب هایی را پدید می آورد. این آسیب ها به ویژه شامل تخریب پارانشیم، تراوش چربی، و نکروز ماهیچه قلب (میوکاردیت)، کبد، کلیه ها (نکروز توبولار) و غدد فوق کلیوی، گاه توأم با خونریزی شدید، هستند. توکسین همچنین به عصب آسیب رسانده، اغلب به فلج نرمْ کام (بخش پشتی سقف دهان)، ماهیچه های چشم، یا اندام هـا منتج می شود.

دیفتریِ زخمی یا جلدی عمدتاً در نواحی گرمسیری اتفاق می افتد، اگرچه مواردی در اقلیم های معتدل در میان اشخاص الکلی و بی خانمان و سایر

گروه های فقیر شرح داده شده است. یک غشا ممکن است روی زخمی آلوده که بهبودی آن به طور ناقص صورت گرفته است، به وجود آید. اگرچه، جذب توکسین معمولاً ناچیز و اثرات منتشره اندک است. مقادیر کم توکسین که در جریان عفونت پوستی جذب شده است، توسعه آنتی بادی های آنتی توکسین را بر می انگیزد. «ویرولانس» باسیل های دیفتری به ظرفیت آنها برای ایجاد عفونت، رشد سریع و سپس ساخت سریع توکسینی نسبت داده می شود که به طور مؤثر جذب می گردد. کورینه باکتریوم دیفتریه به منظور ایجاد عفونت موضعی – برای مثال، در نازوفارنکس یا پوست – نیازی به توکسین زا بودن ندارد، اما سویه های غیر توکسین زا اثرات سمی موضعی یا منتشره را نتیجه نمی دهند. کورینه باکتریوم دیفتریه فاقد توانایی هجوم فعالانه به بافت های عمیق بوده و در عمل هیچگاه به جریان خون راه نمی یابد. اگرچه، به ویژه بیش از دو دهه اخیر، گزارش ها از عفونت های تهاجمی نظیر اندوکاردیت و سپتی سمیِ ناشی از کورینه باکتریوم دیفتریه غیـر توکسیژنیک افزایش داشته است.

**یافته های بالینی**

پس از شروع التهاب دیفتریایی در دستگاه تنفسی، معمولاً گلو درد و تب خفیف ایجاد می گردد. این حالت به زودی با درماندگی و تنگی نفس، به دلیل انسداد ناشی از غشا، دنبال می شود. چنانچه بی درنگ در مجرای تنفسی لوله گذاری یا تراکئوستومی (ایجاد سوراخ در نای) صورت نگیرد، انسداد حتی ممکن است خفگی فرد را در پی داشته باشد. ضربان هـای نامنظم قلبی بر آسیب وارده بـه قلب دلالت دارد. سرانجام، ممکن است اختلالاتی در بینایی، تکلم، بلع، یا حرکت دست ها یا پا ها به وجود آید. تمامی این تظاهرات به طور خود به خود فروکش می نمایند.

به طور کلی، بیووار گراویس نسبت به بیووار میتیس تمایل به ایجاد بیماری شدید تری دارد اما بیماری مشابهی می تواند توسط همه انواع ایجاد گردد.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

این آزمون ها برای تأیید علایم بالینی به خدمت گرفته می شوند و اهمیت اپیدمیولوژیک دارند. چنانچه تصویر بالینی قویاً پیشنهاد دهنده دیفتری باشد، در این صورت درمان اختصاصی هیچگاه نباید به خاطر گزارشات آزمایشگاهی به تأخیر افتد.

قبل از تجویز دارو های ضد میکروبی باید سوآب های داکرون از بینی، حلق، یا سایر آسیب های مشکوک گرفته شوند. سوآب ها باید از زیر هر غشای قابل رؤیت جمع آوری گردند. آنگاه، سوآب ها باید در محیط های انتقالیِ نیمه جامد نظیر آمیز قرار داده شوند. اسمیر های رنگ گرفته با آلکالین متیلن بلو یا اسمیر های حاصل از رنگ آمیزی گرم، در آرایش شاخص باسیل های تسبیح مانند دیده می شوند.

نمونه ها باید به یک پلیت بلاد آگار (جهت تفکیک از استرپتوکوکوس‌های همولیتیک)، یک اسلنت لوفلِر، و یک پلیت تلوریت (مانند سیستین ـ تِلوریت بلاد آگار [CTBA] یا محیط تینسدال اصلاح شده) تلقیح، و در دمای $37^{o}C$ در ۵ درصد $CO_2$ انکوبه گردند. پلیت ها باید ظرف ۲۴–۱۸ ساعت بررسی شوند. طی ۴۸–۳۶ ساعت، کلنی ها بر روی محیط تلوریت به اندازه کافی برای تشخیص کورینه باکتریوم دیفتریه معلوم می شوند. بر روی سیستئین تلوریت آگار، کلنی ها سیاه با هاله قهوه ای هستند.

جدا شده احتمالی کورینه باکتریوم دیفتریه باید هدف آزمون توکسین زایی قرار گیرد. چنین آزمون‌هایی را صرفاً آزمایشگاه های مرجع انجام می دهند. چند روش وجود دارد که عبارتند از :

۱. یک دیسک کاغذ صافی آغشته به آنتی توکسین (10 IU/disk) روی یک پلیت آگار قرار داده می شود. کشت های مورد آزمایش (دست کم ۱۰ کلنی باید انتخاب شود) برای توکسین زایی به طور نقطه ای در فواصل ۹–۷ mm به دور دیسک تلقیح می گردند. پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون، آنتی توکسین انتشار یافته از دیسک کاغذی، توکسین منتشر شده از کشت های توکسیژنیک را رسوب می دهد و نوار های رسوبی میان دیسک و رشد باکتریایی بر جای می ماند.
۲. روش های مبتنی بر واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) به منظور شنـاسـایی ژن تـوکسین دیفتری (*tox*) توصیف گریده انـد. سنجش هـای PCR برای *tox* را همچنین می تـوان به طور مستقیم روی نمونه های بیمار، پیش از در دسترس قرار گرفتن نتایج کشت، به کار برد. کشت مثبت، سنجش PCR مثبت را تأیید می کند. کشت منفی که به دنبال درمان آنتی بیوتیکی حاصل شده باشد، همراه با سنجش مثبت PCR، پیشنهاد می نماید که بیمار احتمالاً به دیفتری مبتلا است.
۳. سنجش های جاذب ایمنی مرتبط با آنزیم (الایزا) را می توان جهت شناسایی توکسین دیفتری از جدا شده های بالینی کورینه باکتریوم دیفتریه استفاده نمود.
۴. سنجش نوار ایمونوکروماتوگرافیک اجازه شناسایی توکسین دیفتری را در طی چند ساعت می دهد. این سنجش بسیار حساس می باشد.

دو سنجش اخیر به طور گسترده در دسترس قرار ندارند.

**مقاومت و ایمنی**

از آنجایی که دیفتری اصولاً ماحصل عمل توکسین است تا آن که نتیجه ی تهاجم ارگانیسم باشد، مقاومت در برابر بیماری عمدتاً به حضور آنتی توکسینِ اختصاصیِ خنثی کننده در جریان خون و بافت ها بستگی دارد. به طور کلی، واقعیت آن است کـه دیفتری تنها در کسانی روی می دهـد کـه فاقد آنتی بادی های آنتی توکسین هستند (یا آن که میزان آنتی توکسین، کمتر از ۰/۰۱ واحد بر mL است). برای هر بیمار، ارزیابی ایمنی نسبت به توکسین دیفتری را می توان، در صورت نیاز، با مرور ایمونیزاسیون های مستند با توکسوئید دیفتری و ایمونیزاسیون اولیه یا یادآور، در صورت لزوم، به بهترین وجه انجام داد.

**درمان**

درمان دیفتری عمدتاً به سرکوب سریع باکتری های تولید کننده توکسین با دارو های ضد میکروبی و تجویز به موقع آنتی توکسین اختصاصی علیه توکسین ساخته شده توسط ارگانیسم ها در جایگاه ورود و تکثیر آنها، وابسته است. آنتی توکسین دیفتری در حیوانـات مختلف (اسب، گوسفند، بز و خرگوش) به دنبال تزریق تکراری توکسوئید خالص و غلیظ شده، ایجاد می‌شود. زمانی که از نظر بالینی شک زیادی به بیماری دیفتری وجود داشته باشد، درمان با آنتی توکسین ضروری است. پس از در نظر گرفتن احتیاط‌های لازم (آزمون جلدی)، به منظور نفی ازدیاد حساسیت به سرم حیوانی، بین ۲۰,۰۰۰ تا ۱۲۰,۰۰۰ واحد، بر اساس مدت علائم و شدت بیماری، به طور داخل عضلانی یا داخل وریدی تزریق می گردد. آنتی توکسین باید در روزی داده شود کـه تشخیص بالینی صورت می گیـرد، و تکرار آن نیاز نیست. در موارد خفیف، ممکن است از تزریق دخل عضلانی استفاده شود. آنتی توکسین دیفتری فقط توکسین در گردشی را که به بافت متصل نشده است، خنثی می سازد.

دارو های ضد میکروبی (پنی سیلین، اریترومایسین) رشد باسیل های دیفتری را مهار می کنند. گرچه این دارو ها بر روی روند بیماری تقریباً اثری ندارند، اما تولید توکسین را متوقف می سازند و به کوشش های بهداشت عمومی یاری می رسانند. آنها همچنین به زدودن استرپتوکوکوس ها و کورینه باکتریوم دیفتریه همـزیست از دستگاه تنفسی بیماران یـا ناقلیـن کمک می نمایند. مقاومت ضد میکروبی به این عوامل نادر است.

**اپیدمیولوژی، پیشگیری و کنترل**

پیش از ایمونیزاسیون مصنوعی، دیفتری اساساً یک بیماری کودکان به شمار می رفت. عفونت به شکل بالینی یا تحت بالینی در اوایل سن رخ می داد و به تولید گسترده آنتی توکسین در جمعیت می انجامید. یک عفونت بدون علامت در جریان نوجوانی یا بلوغ به عنوان یک محرک برای نگاهداشت سطوح بالای آنتی توکسین به خدمت گرفته می شد. بنابراین، اکثر اعضای جمعیت، به استثنای کودکان، ایمن بودند.

در کشور های در حال توسعه، جایی که عفونت های پوستی با کورینه باکتریوم دیفتریه شایع است، تقریباً ۷۵٪ از کودکان، در سن ۸-۶ سالگی، واجد سطوح حفاظتیِ آنتی سرم خواهند بود. جذب مقادیر اندک توکسین دیفتری از راه عفونت پوستی احتمالاً محرکی آنتی ژنیک برای پاسخ ایمنی محسوب می شود؛ این مقدار از توکسین جذب شده بیماری ایجاد نمی نماید.

با رسیدن به پایان قرن ۲۰ ام، اکثر کشور های توسعه یافته ریشه کنی دیفتری را به عنوان نتیجه ای از راهکار های واکسیناسیون دوران کودکی، پیش بینی نمودند. هرچند، از ۱۹۹۰ تا ۱۹۹۸، تجدید حیات دیفتری اپیدمیک، عمدتاً در میان بالغین روسیه و ایالت های به تازگی مستقل شده از شوروی سابق رخ داد. این رویداد احتمالاً از کاهش پوشش واکسیناسیون، در میان دیگر عوامل اجتماعی، ناشی شده بود. این تجدید حیات به وضوح بر اهمیت حفظ ایمونیزاسیون جهانی تأکید می کند.

ایمونیزاسیون فعال بـا توکسوئید دیفتری در دوران کودکی سطوحی از آنتی‌توکسین را نتیجه می دهـد کـه معمولاً تـا دوران بلوغ کـافی است. در بسیاری از کشور های توسعه یافته، جوانان باید یادآور هایی از توکسوئید را دریافت نمایند، زیرا در این کشور ها باسیل های دیفتری توکسیژنیک بـه اندازه کافی شیوع ندارند تا بتوانند محرک عفونت تحت بالینی برای تحریک مقاومت را تأمین کنند. با گذر زمان، سطوح آنتی توکسین کاسته می‌شود و تعداد زیادی از افراد مسن تر دارای مقادیر ناکافی از آنتی توکسینِ در گردش جهت مصونیت از دیفتری هستند.

اهداف اصلی پیشگیری، محدود ساختن پراکنش باسیل های دیفتری توکسیژنیک در جمعیت و نگاهداشت سطح بالایی از ایمونیزاسیون فعال، تا آنجا که امکان دارد، است.

برای آن که تماس با باسیل های دیفتری به حداقل برسد، باید بیماران مبتلا به دیفتری جدا گردند. در غیاب درمان، درصد بالایی از افراد آلوده، هفته های یا ماه ها پس از بهبودی، به انتشار باسیل های دیفتری ادامه می دهند (ناقلین دوران نقاهت). این خطر ممکن است به واسطه درمان فعال و به هنگام با آنتی بیوتیک ها به طور چشمگیری کاهش یابد.

توکسوئید های دیفتری معمولاً با توکسوئید کزاز (Td) و با واکسن سیاه سرفه غیر سلولی (DaPT) ترکیب می شوند و به صورت یک تزریق واحد در ایمونیزاسیون اولیه کودکان مورد استفاده قرار می گیرند (سه دوز، در سال نخست زندگی، ۱۸-۱۵ ماهگی، و ۶-۴ سالگی). برای تزریق یادآور در بالغین، تنها از توکسوئید های Td یا توکسوئید های Td ی ترکیب شده با واکسن غیر سلولی سیاه سرفه (Tdap) (جهت تزریق تک مرحله ای برای افرادی

که واکسن سیاه سرفه سلولی کامل را در دوران کودکی دریافت نموده اند) استفاده می شود؛ در این ترکیبات، دوز کاملی از توکسوئید کزاز با یک دوز ۱۰ برابر کمتر از توکسوئید دیفتری ادغام می گردد تا احتمال واکنش های مضر کاهش پیدا کند.

تمامی کودکان باید یک دوره اولیه از ایمونیزاسیون ها و یادآور ها را دریافت نمایند. یادآور های منظم با Td برای بالغینی که به کشور های در حال توسعه مسافرت می کنند – جایی که ایمونیزاسیون همگانی نبوده و بروز بالینی دیفتری ممکن است ۱۰۰۰ بار بیشتر از کشور های توسعه یافته باشد – به طور ویژه حائز اهمیت است.

## سایر باکتری های کورینه فرم

بیش از ۸۸ گونه معتبر در جنس کورینه باکتریوم وجود دارد و ۵۳ گونه از آنها از عفونت های بالینی انسان برداشت شده اند. بسیاری از دیگر گونه های کورینه باکتریوم با بیماری در انسان ارتباط دارند. باکتری های کورینه فرم بر اساس افزایش رشد با افزودن لیپید به محیط، به غیر لیپوفیل (غیر لیپید دوست) و لیپوفیل (لیپید دوست) رده بندی می گردند. کورینه باکتریوم های لیپوفیل روی بلاد آگار رشدی آهسته داشته، بعد از ۲۴ ساعت انکوباسیون، کلنی هایی با قطر کمتر از ۰/۵ mm را به وجود می آورند. واکنش های کلیدی اضافی برای رده بندی باکتری های کورینه فرم شامل برخی آزمون ها است، که البته به این موارد محدود نمی شود : متابولیسم تخمیری یا اکسیداتیو، تولید کاتالاز، حرکت، احیای نیترات، تولید اوره آز، و هیدرولیز اِسکولین. گونه های کورینه باکتریوم معمولاً غیر متحرک و کاتالاز مثبت اند. باکتری های کورینه فرم ساکنین نرمال غشاهای مخاطی پوست، دستگاه تنفسی، دستگاه ادراری و ملتحمه چشم هستند.

## کورینه باکتریوم های غیر لیپوفیل

گروه کورینه باکتریوم های غیر لیپوفیل چند گونه را در بر دارد که می توان آن‌ها را بر پایه متابولیسم تخمیری یا اکسیداتیو، بیشتر متمایز ساخت. کورینه باکتریوم اولسِرانس و کورینه باکتریوم پسودوتوبرکلوزیس با کورینه باکتریوم دیفتریه از نزدیک خویشاوند بوده، ممکن است ژن *tox* دیفتری را حمل نمایند. در حالی که کورینه باکتریوم اولسرانس توکسیژنیک می تواند بیماری مشابه با دیفتری بالینی را ایجاد کند، کورینه باکتریوم پسودوتوبرکلوزیس به ندرت عامل بیماری در انسان ها است. اخیراً گزارشات تک گیر از حاملِ کورینه باکتریوم اولسرانس در حیوانات خانگی اهلی، موجب نگرانی در رابطه با پیدایش یک مخزن جدید بالقوه برای انتقال دیفتری به انسان ها شده است. سایر گونه ها در گروه تخمیری غیر لیپوفیل عبارتند از : کورینه باکتریوم زِروسیس، کورینه باکتریوم اِستریاتوم، کورینه باکتریوم مینوتیسیموم و کورینه باکتریوم آمیکولاتوم. این باکتری ها از شایع ترین باکتری های کورینه فرم جدا شده از مواد بالینی هستند. بسیاری از جدا شده هایی که سابقاً به عنوان کورینه باکتریوم زروسیس مورد شناسایی قرار گرفته اند ممکن است به اشتباه شناسایی شده باشند و در واقع کورینه باکتریوم آمیکولاتوم بوده باشند. موارد بیماری ناشی از کورینه باکتریوم مینوتیسیموم به تعداد اندک ثبت شده است، گرچه این ارگانیسم غالباً از نمونه های بالینی به دست می آید. از لحاظ تاریخی کورینه باکتریوم زروسیس و کورینه باکتریوم استریاتوم انواعی از عفونت ها را در انسان ها ایجاد نموده اند. کورینه باکتریوم استریاتوم با عفونت هـای تنفسیِ کسب شونده از بیمارستان و سایر عفونت هـا در ارتباط است.

کورینه باکتریوم های غیر تخمیری، کورینه باکتریوم پسودودیفتریتیکوم و کورینه باکتریوم گلوکورونولیتیکوم، به ترتیب با عفونت های دستگاه تنفسی و عفونت های دستگاه ادراری ارتباط دارند.

## کورینه باکتریوم های لیپوفیل

کورینه باکتریوم جِیکِیوم یکی از باکتری های کورینه فرم است که غالباً از بیماران دارای بیماری حاد جدا می شود. این میکروارگانیسم می تواند در بیمارانی که دچار نقص سیستم ایمنی اند، عامل بیماری باشد، و به دلیل ایجاد عفونت هایی نظیر باکتریمی که از میزان مرگ و میر بالایی برخوردار است و به دلیل مقاومت به بسیاری از دارو های ضد میکروبی رایج، اهمیت می یابد. کورینه باکتریوم اوره آ لیتیکوم یک گونه ی کند رشد بوده که واجد مقاومت چند گانه به آنتی بیوتیک ها است. همچنان که از نام آن مشخص است، این باکتری اوره آز مثبت می باشد. این باکتری با عفونت های پوسته دار حاد یا مزمـن دستگاه ادراری در بیماران مبتلا به فاکتور های مستعد کننده نظیـر سوند گـذاری طولانی مثانه، دستکاری هـای اورولوژیکی، و درمـان ضد میکروبی دنباله دار با عوامل وسیع الطیف، ارتباط دارد. به لحاظ بالینی، عفونت با pH قلیایی ادرار و تشکیل کریستال، اغلب با انسداد کلیه یا مثانه، بروز پیدا می کند. درمان، برداشت سنگ های مانع و آنتی بیوتیک هـای گلیکو پپتیدی را شامل می شود.

## سایر جنس های کورینه فرم

تعداد زیادی جنس و گونه های دیگر از باکتری های کورینه فرم وجود دارند. آرکانوباکتریوم همولیتیکوم بر روی بلاد آگار همولیز بتا ایجاد می کند. این باکتری گاه با التهاب حلق مرتبط است و می تواند در محیط های انتخابی برای استرپتوکوکوس ها رشد کند. آرکانوباکتریوم همولیتیکوم، به سان استرپتوکوکوس های گروه A، کاتالاز منفی بوده، و باید به واسطه مورفولوژی رنگ آمیزی گرم (باسیل ها در مقابل کوکوس ها) و خصوصیات بیوشیمیایی

باز شناخته شود. اکثر باکتری های کورینه فرم موجود در سایر جنس ها عوامل نادر بیماری هستند و معمولاً در آزمایشگاه بالینی مورد شناسایی قرار نمی گیرند.

روتیا دِنتوکاریوزا یک باسیل گرم مثبت است که رشته های منشعب را می سازد. این باکتری با آبسه ها و اندوکاردیت همراه بوده، احتمالاً از راه دهان وارد جریان خون می شود. کوکوس گرم مثبت استوماتوکوکوس موسیلاژینوسوس به جنس روتیا (روتیا موسیلاژینوزا) منتقل شده است. این ارگانیسم یک ساکن معمول در حفره دهان است و با باکتریمی در میزبان‌های ضعیف و اندوکاردیت در معتادان تزریقی ارتباط دارد.

**بررسی مفهومی**

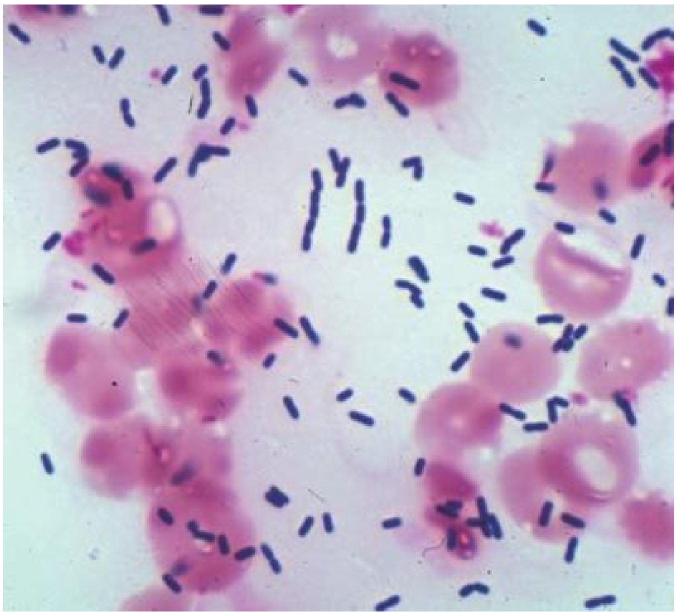
- گروه باسیل های گرم مثبت هوازی تعداد زیادی گونه را شامل می شود که از میکروبیوتای نرمال تا پاتوژن های بیماری زا متفاوت اند.
- جنس کورینه باکتریوم ارگانیسم پاتوژن کورینه باکتریوم دیفتریا را در بر دارد، که با ایجاد اگزوتوکسین قدرتمند دیفتریا توکسین، که سنتز پروتئین را مهار می سازد، موجب بیماری می شود.
- توکسین دیفتری (دیفتریا توکسین) روی یک باکتریوفاژ لیزوژنیک کد می شود و مسئول تضاهرات موضعی (معمولاً فارنژیت [گلو درد] غشایی) و تظاهرات منتشره ی بیماری، نظیر میوکاردیت و نارسایی کلیه، است.
- در کشور های توسعه یافته، به دلیل پیشگیری از طریق برنامه های پایدار اولیه و یادآور واکسیناسیون، دیفتری نادر می باشد؛ تجدید حیات در شکل اپیدمیک با خطا های واکسیناسیون اولیه دیده شده است.

**لیستریا مونوسایتوژنز**

در جنس لیستریا چندین گونه وجود دارد. از میان آن‌ها، لیستریا مونوسایتوژنز به عنوان عامل طیف وسیعی از بیماری ها در حیوانات و انسان ها حائز اهمیت است. لیستریا مونوسایتوژنز قادر است در محدوده گسترده ای از شرایط محیطی رشد و بقا داشته باشد. این باکتری می تواند در دمای یخچال (۴°C)، تحت شرایط pH پایین و شرایط نمکی بالا زنده بماند. از این رو، قادر است بر سد های نگهدارندگی مواد غذایی چیره گردد و به صورت پاتوژن مهمِ منتقل شونده توسط غذا در آید. داده های اخیر از مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری حاکی از آن است که لیستریوزِ منتقل شونده توسط غذا رو به کاهش است. هرچند، یکی از بزرگ ترین و مرگبار ترین شیوع های لیستریوز در آمریکا (۱۴۷ مورد ابتلا در ۲۸ ایالت و بیش از ۳۳ مورد مرگ) در سال ۲۰۱۱ رخ داد و تا طالبی آلوده از یک کارخانه بسته بندی در کلرادو ردیابی گردید. این شیوع بر ماهیت همه جا حاضر این ارگانیسم و توانایی آن در آلوده ساختن آسان انواع مواد غذایی در جریان هر مرحله از فرآیند کار با مواد غذایی تأکید می کرد.

**مورفولوژی و شناسایی**

لیستریا مونوسایتوژنز یک باسیل گرم مثبت کوتاه و غیر اسپور ساز است (شکل ۲-۱۲). این ارگانیسم کاتالاز مثبت بوده و در دمای ۲۸°C-۲۲ دارای حرکات نابسامان است، اما در دمای ۳۷°C فاقد حرکت می باشد؛ آزمون حرکت به سرعت لیستریا ها را از دیفتروئید هایی که اعضای میکروبیوتای نرمال پوست اند، متمایز می سازد.



*شکل ۲-۱۲. رنگ آمیزی گرم باسیل گرم مثبت لیستریا مونوسایتوژنز رشد یافته در یک کشت خون. بزرگنمایی اصلی ×۱۰۰۰. گلبول های قرمز در پس زمینه حضور دارند. لیستریا های جدا شده از نمونه های بالینی غالباً در طول و به علاوه در شکل متنوع هستند. آنها معمولاً μm ۰/۵-۰/۴ قطر و μm ۲-۰/۵ طول دارند.*

**کشت و خصوصیات رشد**

لیستریا به خوبی روی محیط هایی نظیر بلاد آگار رشد نموده، هاله کوچک مشخصی از همولیز را پیرامون کلنی ها و در زیر آن‌ها نشان می دهد. این ارگانیسم یک بی هوازی اختیاری است، و کاتالاز مثبت، هیدرولیز اسکولین مثبت، و متحرک می باشد. لیستریا با مصرف انواعی از هیدرات های کربن اسید تولید می کند، اما گاز ایجاد نمی نماید.

حرکت در درجه حرارت اتاق و تولید همولیزین یافته های اولیه ای هستند

که به تشخیص لیستریا ها از باکتری های کورینه فرم کمک می کنند.

**رده بندی آنتی ژنی**

رده بندی سرولوژیک تنها در آزمایشگاه های مرجع انجام می گیرد و عمدتاً برای مطالعات اپیدمیولوژیکی مورد استفاده است. بر پایه آنتی ژن های O (سوماتیک) و H (فلاژلی)، ۱۳ سروواړ شناخته شده وجود دارد. سروتایپ های ۱/۲a، ۱/۲b و ۴b بیش از ۹۵٪ از جدا شده های انسانی را به خود اختصاص می دهند. سروتایپ b ۴ عامل اکثر شیوع های منتقل شونده توسط غذا است. شیوه های فشرده مبتنی بر ژنومیک، با کار کمتر، توسعه پیدا کرده اند، اما سروتایپینگ، استاندارد طلایی باقی مانده است.

**بیماری زایی و ایمنی**

لیستریا مونوسایتوژنز به دنبال مصرف مواد غذایی آلوده مانند پنیر، میوه، یا سبزیجات، از راه دستگاه گوارش وارد بدن می شود. ارگانیسم چند پروتئین ادهسین (پروتئین های Ami، Fbp A و فلاژلین) دارد که اتصال باکتریایی به سلول های میزبان را تسهیل می کنند و در ویرولانس دست دارند. لیستریا مونوسایتوژنز واجد یک پروتئین سطحی دیواره سلولی به نام اینترنالین A است کـه بـا کادهرین E – گیرنده ای روی سلول هـای اپتیلیال – بر هم کنش کرده، بر فاگوسیتوز به درون سلول های اپیتلیال می افزاید. بعد از فاگوسیتوز، باکتری در یک فاگولیزوزوم محصور می گردد، و در آنجا، pH پایین به فعال شدن باکتری برای تولید لیستریولیزین O می انجامد. این آنزیم غشای فاگولیزوزوم را لیز می کند و اجازه فرار لیستریا ها به درون سیتوپلاسم سلول های اپیتلیال را می دهد. ارگانیسم ها تکثیر می یابند و ActA، پروتئین سطحی لیستریایی دیگر، پلیمریزاسیون اکتین سلول میزبان را القا می کند، کـه آن‌ها را به سمت غشای سلول بـه پیش می رانـد. در پی فشار به غشای سلول میزبان، آن‌ها زوائد طویلی موسوم به فیلوپود (پا رشته‌ای) را به وجود می آورند. این فیلوپود ها توسط سلول های اپیتلیال مجاور، ماکروفاژ ها و هپاتوسیت ها بلعیده شده، لیستریا ها آزاد می گردند، و چرخه دوبـاره از سر گرفته می شـود. لیستریا مونوسایتوژنز می تواند بدون رو به رو شدن با آنتی بادی ها، کمپلمان، یا سلول های پلی مورفونوکلئر، از سلولی به سلول دیگر حرکت نماید. شیگلا فِلِکسنِری و ریکتسیا ها نیز اکتین و سیستم انقباضی سلول میزبان را جهت گسترش عفونت های خود می ربایند.

آهن یک فاکتور ویرولانس مهم است. لیستریا ها با ایجاد سیدروفور ها قادر به کسب آهن از ترانسفرین هستند.

طبق موقعیت درون سلولی عفونت و بر اساس رابطه مشخص عفونت و شرایطی که در آن ایمنیِ با واسطه سلول دچار نقص می شود، نظیر بارداری، ایدز، لنفوم، و پیوند اندام، به اثبات رسیده است که ایمنی نسبت به لیستریا مونوسایتوژنز اصولاً با واسطه سلول است. ایمنی می تواند توسط لنفوسیتهای حساس شده، اما نه توسط آنتی بادی ها، انتقال یابد.

**یافته های بالینی**

دو شکل از لیستریوز انسانی نزدیک تولد وجود دارد. سندرم حمله زود هنگام [Early onset syndrome] (سپتی سمی نـوزادی گرانولوماتـوز) [granulomatosis infantiseptica] که نتیجه عفونت در رحم بوده و شکل منتشره بیماری است که با سپتی سمی نوزادی، ضایعات کورک دار (جوش های چرک دار)، و گرانولوم های حاوی لیستریا مونوسایتوژنز در اندام هـای متعدد مشخص می شود. مرگ ممکن است قبل و یا بعد از زایمان اتفاق افتد. سندرم حمله دیر هنگام باعث ایجاد منتژیت بین تولد و هفته سوم زندگی می گردد؛ این سندرم اغلب ناشی از سروتایپ ۴b است و میزان مرگ و میر بالایی دارد. اشخاص سالمی که با لیستریا مونوسایتوژنز در غذا مواجه می شوند، ممکن است به بیماری دچار گردند یا یک گاستروانتریت تب دارِ خود محدود شونده ی خفیف را توسعه دهند که ۳-۱ روز دوام می آورد. بیماری پس از یک دوره کمون ۴۸-۶ ساعته پدید می آید. علائم عبارتند از : تب، لرز، سردرد، درد عضلانی، درد شکمی، و اسهال. کسانی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند، مننگوانسفالیت لیستریا، باکتریمی، و (به ندرت) عفونت هـای کانونی را توسعه می دهند. لیستریا یکی از عوامل شایع تـر منتژیت در ایـن گـروه از بیمـاران است. بـروز بالینی منتژیت لیستریا از آهسته گسـتر تا بـرق آسا فرق می کند و غیـر اختصاصی می باشد. اکثـر آزمایشگاه های بالینی به طور معمول از نمونه های روتین مدفوع، برای لیستریا کشت انجام نمی دهند. تشخیص لیستریوز بر جدا سازی ارگانیسم در کشت های خون و مایع نخاعی متکی است.

در بسیاری از حیوانات اهلی و وحشی، عفونت خود به خودی رخ می دهد. در نشخوار کنندگان (مانند گوسفند) لیستریا ممکن است سبب مننگوانسفالیت، همراه با باکتریمی یا بدون آن، شود. در حیوانات کوچک تر (مانند خرگوش و مرغ)، سپتی سمی همراه بـا آبسه هـای موضعی در کبد و ماهیچه قلب و مونوسیتوز مشخص ایجاد می گردد.

بسیاری از دارو هـای ضد میکروبی لیستریا را در شرایط آزمایشگاهی مهار می کنند. بهبود بالینی با آمپی سیلین، اریترومایسین، یا تری متوپریم – سولفامتوکسازول داخـل وریدی بـه دست می آیـد. سفالوسپورین هـا و فلئوروکوئینولون هـا علیه لیستریا مونوسایتوژنز فعال نیستند. آمپی سیلین به علاوه جنتامایسین اغلب جهت درمان توصیه می شود، اما جنتامایسین وارد سلول های میزبان نشده و ممکن است به درمان عفونت لیستریایی کمک ننماید. تری متوپریم – سولفامتوکسازول داروی انتخابی برای عفونت های

سیستم عصبیِ مرکزی در بیمارانی است که نسبت بـه پنی سیلین آلرژی دارند.

### اریسیپلوتریکس روسیوپاتیا

اریسیپلوتریکس روسیوپاتیا یک باسیل گرم مثبت است که کلنی های کوچک، شفاف و درخشان را تولید می نماید. این باکتری ممکن است بر روی بلاد آگار، آلفا همولیتیک باشد. در رنگ آمیزی گرم گاهی اوقات گرم منفی به نظر می رسد، زیرا به سهولت رنگ را از دست می دهد. این باکتری ها ممکن است به صورت منفرد، در زنجیره هـای کوتاه، در آرایشات تصادفی، یا در رشته هـای طویل غیر منشعب نمایان گردند. مورفولوژی کلنی و نمای ارگانیسم ها در رنگ آمیزی گرم بـر اساس محیط رشد، درجه حرارت انکوباسیون، و pH تفاوت دارد. اریسیپلوتریکس کاتالاز منفی، اکسیداز منفی و اندول منفی است. زمانی که اریسیپلوتریکس در تریپل شوگر آیرون (TSI) آگار رشد کند، سولفید هیدروژن ($H_2S$) تولید، و قسمت پایین لوله TSI سیاه می شود.

اریسیپلوتریکس روسیوپاتیا باید از لیستریا مونوسایتوژنز، آرکانوباکتریوم پایوژنز و آرکانوباکتریوم همولیتیکوم متمایز گردد؛ این سه گونه بتا همولیتیک هستند و به هنگام رشد در محیط TSI، سولفید هیدروژن را تولید نمی نمایند. تفکیک اریسیپلوتریکس روسیوپاتیا از لاکتوباسیل های تحمل کننده هوا دشوار تر است؛ هر دو آلفا همولیتیک می باشند. آن‌ها کاتالاز منفی و مقاوم بـه ونکومایسین (۸۰٪ لاکتوباسیلوس هـا) هستند. به علاوه، برخی از سویه های لاکتوباسیلوس، به سان اریسیپلوتریکس روسیوپاتیا، $H_2S$ تولید می کنند.

اریسیپلوتریکس روسیوپاتیا از پراکنش جهانی در حیوانات خشکی زی و دریا زی، شامل انواعی از مهره داران و بی مهرگان، برخوردار است. این باکتری در خوک، بوقلمون، اردک و گوسفند بیماری ایجاد می کند. بارز ترین اثر آن در خوک است، که باعث ایجاد باد سرخ (erysipelas) می شود. در انسان ها، باد سرخ توسط استرپتوکوکوس های بتاهمولیتیک گروه A ایجاد می گردد و از باد سرخ در خوک ها بسیار متفاوت است. انسان ها به واسطه تلقیح مستقیم از حیوانات یا فرآورده های حیوانی، عفونت اریسیپلوتریکس رسیوپاتیا را کسب می نمایند. اشخاصی که در خطر بیشتری قرار دارند، عبارتند از : ماهی گیـران، پرورش دهندگـان ماهی، کـارگران کشتارگـاه، قصاب ها، و سایر کسانی که در تماس با محصولات حیوانی هستند.

شایع ترین عفونت اریسیپلوتریکس روسیوپاتیا در انسان ها اریسیپلوئید نام دارد. این بیماری معمولاً بر روی انگشتان در پی تلقیح مستقیم در مکان یک بریدگی یا خراش ایجاد می شود (و به «انگشت فوک» [seal finger] و «انگشت وال» [whale finger] موسوم است). بعد از دوره کمون ۷-۲ روز، درد – که می تواند شدید باشد – و تورم رخ می دهد. ضایعه برجسته شده و رنگ بنفش به خود می گیرد. معمولاً در جایگاه عفونت چرک حضور ندارد که این موضوع به تمایز آن از عفونت های پوستی استافیلوکوکی و استرپتوکوکی کمک می نماید. اریسیپلوئید می تواند پس از ۴-۳ هفته، یا در اثر درمان آنتی بیوتیکی با سرعت بیشتر، برطرف گردد. دیگر اشکال بالینی عفونت (که نادر هستند)، شکل جلدی منتشر و باکتریمی همراه با اندوکاردیت می باشند. اریسیپلوتریکس به پنی‌سیلین G، داروی انتخابی برای عفونت‌های وخیم، بسیار حساس است. این ارگانیسم به طور ذاتی به ونکومایسین مقاوم است.

### بررسی مفهومی

- لیستریا مونوسایتوژنز و اریسیپلوتریکس روسیوپاتیا، هر دو، در طبیعت پراکنش وسیعی داشته، می توانند بیماری های مهمی را در انسان ها ایجاد نمایند.
- لیستریا مونوسایتوژنز معمولاً با خوردن غذا های فرآوری شده ی آلوده، نظیر گوشت های اغذیه فروشی یا از سبزیجات و میوه ها، انتقال می یابد.
- ارگانیسم، پس از خورده شدن، فاگوسیتوز خود توسط انواع سلولها را مهندسی نموده، و قادر به بقای درون سلولی و گشترش منتشره است، که به باکتریمی و مننژیت در بیمارانی می انجامد که در آنها ایمنی با واسطه سلول، تغییر یافته است.
- اریسیپلوتریکس معمولاً با تلقیح مستقیم از یک منبع آلوده نظیر پولک ماهی کسب گردیده، اریسیپلوئید – نوع ندولار (گره دار) از سلولیت (التهاب بافت همبند) – را به وجود می آورد.
- اریسیپلوتریکس روسیوپاتیا، به دلیل تولید $H_2S$ در اِسلَنت TSI، در میان باسیل های گرم مثبت منحصر به فرد است.
- هر دو پاتوژن به پنی سیلین – درمان انتخابی برای آن – حساس می باشند.

### اکتینومایست های بی هوازی پیچیده

اکتینومایست های هوازی (با جنس اکتینومایسس اشتباه گرفته نشود) گروه بزرگ و متنوعی از باسیل های گرم مثبت با گرایش به تشکیل زنجیره ها یا رشته ها هستند. آنها عبارتند از : کورینه باکتریوم ها که در پیشتر در این فصل بحث گردیدند و چند جنس پیچیده تر نظیر استرپتومایسس ساپروفیـت و مایکوباکتریـوم مهم به لحـاظ بالینی. همـزمان که باسیل هـا به رشد می پردازند، سلول ها بعد از تقسیم در کنار هم باقی می مانند و زنجیره طویلی از باکتری هـا (به عـرض ۱ μm) را بـا انشعابات گهگاهی شکل

می دهند. وسعت این فرآیند در تاکسون های متفاوت تغییر می کند. در برخی از اکتینومایست ها، میزان این فرآیند اندک است. در این دسته، زنجیره ها کوتاه هستند و پس از تشکیل می شکنند و از هم جدا می شوند؛ سایرین رشته های وسیع لایه ای یا هوایی (یا هر دو) را توسعه می دهند؛ یا به اشکال کوکوباسیلی می گسلند. اعضای اکتینومایست های هوازی را می توان بر پایه رنگ آمیزی اسید – فست طبقه بندی نمود. مایکوباکتریوم ها به راستی ارگانیسم هایی اسید – فست مثبت اند؛ جنس های به طور ضعیف مثبت شامل نوکاردیا، رودوکوکوس، و تعداد کمی از دیگر جنس های با اهمیت از نظر بالینی می باشند. استرپتومایسس و اکتینومادورا، دو عاملی که سبب مایسِتومای اکتینومایکوتیک می شوند، در رنگ آمیزی اسید – فست، منفی اند.

رودوکوکوس ایکوئی ممکن است بعد از چند ساعت انکوباسیون در براث، یک باسیل به نظر آید، اما با انکوباسیون بیشتر به شکل کوکوس تبدیل می شود. این گونه از رودوکوکوس همچنین غالباً پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون، کلنی های پیگمان داری را می سازد که رنگ آن‌ها از سرخ زرد فام تا قرمز متغیر است. این ارگانیسم ها هنگامی که با شیوه اصلاح شده کینیون رنگ شوند، عموماً به طور ضعیف اسید – فست خواهند شد. رودوکوکوس ایکوئی گاه در بیمارانی که سیستم ایمنی آن‌ها سرکوب گشته است یا ایمنی با واسطه سلول در آن‌ها غیر طبیعی است (مانند مبتلایان به HIV)، عفونت هایی همچون پنومونی نکروز دهنده را پدید می آورد. رودوکوکوس ایکوئی در خاک و در کود حیوانات علفخوار حضور دارد. این ارگانیسم عامل اتفاقیِ بیماری در گاو، گوسفند و خوک است و می تواند عفونت های ریوی وخیمی را در کره های اسب ایجاد کند. دیگر گونه های جنس متنوع رودوکوکوس در محیط حضور داشته، اما ندرتاً باعث ایجاد بیماری در انسان ها می شوند.

## نوکاردیوز

رده بندی مجدد تاکسونومیک جنس نوکاردیا همچنان ادامه دارد. شناسایی گونه های جدید ادامه داشته و دست کم ۳۰ گونه از آنها از عوامل عفونت‌های انسانی محسوب می گردند.

شایع ترین گونه های مرتبط با اکثر قریب به اتفاق عفونت های انسانی در جدول ۱–۱۲ ذکر گردیده اند. هر یک از این گونه ها مسؤل طیف وسیعی از بیماری ها بوده و هر گونه یا مجموعه واجد الگو های منحصر به فرد حساسیت دارویی است. نوکاردیا های بیماری زا، به سان بسیاری از گونه های غیر بیماری زای نوکاردیا، در آب و خاک سراسر جهان یافت می شوند. نوکاردیوز به دنبال استنشاق این باکتری ها آغاز می گردد. تظاهر معمول در قالب یک عفونت ریوی تحت حاد تا مزمن است که امکان دارد به سایر اندام ها، معمولاً مغز یا پوست، گسترش پیدا می کند. نوکاردیا ها از شخصی به شخص دیگر سرایت نمی یابند.

### مورفولوژی و شناسایی

گونه های نوکاردیا هوازی هستند و بر روی محیط های گوناگون رشد می نمایند. نوکاردیا ها در نمونه های بالینی، از لحاظ میکروسکوپی به صورت ارگانیسم های رشته ای (فیلامنتوس) با انشعابات هیف مانند به نظر می رسند. بر روی محیط های استاندارد آزمایشگاهی، پس از انکوباسیون در دمای $35-37\ ^\circ C$ برای چند روز، آنها کلنی هایی توده ای، نامنظم و موم مانند را می سازند. سویه ها در پیگمانتاسیون خود از سفید تا نارنجی و قرمز متغیر اند. این باکتری ها باسیل هایی گرم مثبت و کاتالاز مثبت بوده و اوره آز تولید می کنند. نوکاردیا ها لایه های انشعابی و رشته های هواییِ وسیعی را شکل می دهند که سپس قطعه قطعه گردیده، به سلول های کوکوباسیل می شکنند. دیواره سلولی آن‌ها دارای اسید های مایکولیک است که نسبت به اسید های مایکولیک مایکوباکتریوم ها زنجیره کوتاه تری دارند. آن‌ها به طور ضعیف اسید – فست در نظر گرفته می شوند، یعنی با شناساگر معمول اسید – فست (کربول – فوشین) رنگ بگیرند، اما هنگامی که رنگ بری به جای رنگ بر قویِ اسید – الکل، با اسید سولفوریک ۴–۱ درصد انجام شود، این رنگ را نگه می دارند. جهت شناسایی گونه های نوکاردیا، عمدتاً از شیوه های ملکولی، مانند تعیین توالی ژن rRNA ی 16S و آنالیز پلی مورفیسم طول قطعه تحدیدی یا RFLP ( restriction fragment length polymorphism) قطعات ژنیِ تقویت شده نظیر *hsp* یا *secA* استفاده می گردد.

### بیماری زایی و یافته های بالینی

در اکثر موارد، نوکاردیوز یک عفونت فرصت طلب است که با چند فاکتور خطر، که بیشتر آن‌ها به پاسخ های ایمنی با واسطه سلول آسیب می رسانند، همراه است. این فاکتور ها عبارتند از : درمان کورتیکو استروئیدی، سرکوب ایمنی، پیوند اندام، ایدز، سل و اعتیاد به الکل. نوکاردیوز به شکل پنومونیِ مزمن لُب ریه شروع می شود، و انواعی از علایم شامل تب، کاهش وزن و درد قفسه سینه ممکن است رخ دهد. تظاهرات بالینی متمایز نبوده و به سل و سایر عفونت ها شباهت دارد. ممکن است یکپارچگی ریوی ایجاد گردد، اما تشکیل گرانولوم و حالت پنیری شدن نادر است. فرآیند معمول آسیب شناسی، تشکیل آبسه (التهاب نوتروفیلیک) است. گسترش از ریه اغلب سیستم عصبی مرکزی را درگیر می کند، و آبسه هایی را در مغز به وجود می آورد، و به انواعی از تظاهرات بالینی می انجامد. در بعضی از بیماران، درگیری ریوی تحت بالینی بوده و ضایعات مغزی بارز است. همچنین، ممکن است گسترش

تا پوست، کلیه، چشم، یا دیگر نقاط، رخ دهد.

نوکاردیا برازیلیئنسیس با اکثر عفونت های اولیه ای که معمولاً از یک تروما (جراحت) ناشی می شوند، همراه است. این عفونت ها به ندرت منتشره می گردند.

### آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی

نمونه ها شامل خلط، چرک، مایع نخاعی و مواد برداشت شده از بافت هستند. اسمیر های رنگ آمیزی شده گرم باسیل های گرم مثبت، سلول های کوکوباسیل و رشته های منشعب (شاخه دار) را آشکار می سازند. با رنگ آمیزی اسید – فست اصلاح شده، اکثر جدا شده ها اسید – فست خواهند بود. گونه های نوکاردیا روی بیشتر محیط های آزمایشگاهی رشد می کنند. آزمون های سرولوژیکی سودمند نیستند. برای شناسایی در سطح گونه (ضروری جهت مقاصد اپیدمیولوژیک و درمانی) شیوه های ملکولی لازم اند.

### درمان

درمان انتخابی تری متوپریم – سولفامتوکسازول است. چنانچه بیماران به این درمان پاسخ ندهند، تعداد دیگری از آنتی بیوتیک ها، نظیر آمیکاسین، ایمیپنم، مِروپنم، فلئوروکوئینولون ها، مینوسایکلین، لینزولید و سفوتاکسیم تأثیر گذار اند. با این همه، از آنجایی که الگوهای حساسیت بر اساس گونه فرق دارند، به منظور کمک به رویکرد های درمانی، آزمون حساسیت باید انجام شود. علاوه بر درمان ضد میکروبیِ غالباً طولانی مدت، تخلیه یا بخش برداری به کمک جراحی ممکن است لازم باشد.

### بررسی مفهومی

- چند عضو از گروه بزرگ اکتینومایست های هوازی اسید – فست اصلاح شده مثبت، عمدتاً نوکاردیا و رودوکوکوس ایکوئی هستند.
- گونه های نوکاردیا باسیل های گرم مثبت منشعب و دانه تسبیح مانند می باشند که در خاک و سایر منابع محیطی یافت شده، بیماری منتشره را، عمدتاً در بیماران مبتلا به ضعف سیستم ایمنی، ایجاد می نمایند.
- گونه های نوکاردیا پس از برداشت روی محیط های روتین، با استفاده از شیوه های ملکولی، نظیر تعیین توالی ژن rRNA ی ۱۶S یا سایر ژن های هدف، به بهترین وجه شناسایی می شوند.
- تری متوپریم – سولفامتوکسازول داروی انتخابی برای درمان عفونت های نوکاردیا است. استفاده از عوامل دیگر باید بر اساس نتایج آزمون حساسیت تجویز گردد.

### اکتینومایستوما

مایسِتوما (پای مادورا) یک عفونت مزمن موضعی و به آهستگی پیشرونده است که در بافت زیر جلدی آغاز، و به بافت های مجاور گسترش می یابد. این بیماری عفونتی مخرب و اغلب فاقد درد می باشد. در بسیاری از موارد، عامل آن یک قارچ خاک (یومایستوما) است که به دنبال یک جراحت کوچک در بافت زیر پوست کاشته می شود. این شکل از مایستوما در فصل ۴۵ به بحث گذارده شده است. اکتینومایستوما مایستومای ناشی از باکتری های رشته ای منشعب است. گرانول اکتینومایستوما متشکل از عناصر بافت و باسیل های گرم مثبت و زنجیره ها یا رشته های باسیلی (به قطر ۱ μm) می باشد. شایع ترین عوامل اکتینومایستوما، اکتینومادورا مادورا، استرپتومایسس سومالیئنسیس، اکتینومایسس پلتیئری، نوکاردیا آستروئیدس، و نوکاردیا برازیلیئنسیس هستند. نوکاردیا برازیلیئنسیس ممکن است اسید – فست باشد. این ارگانیسم ها و سایر اکتینومایست های بیماری زا به واسطه آزمون های بیوشیمیایی، آنالیز کروماتوگرافیِ اجزای دیواره سلولی، و تکنیکهای ملکولی متمایز می شوند. اکتینومایستوما ها به ترکیب شدن های مختلف استرپتومایسین، تری متوپریم – سولفامتوکسازول، و داپسون، چنانچه درمان زود هنگام و پیش از آسیب فراگیر انجام شود، به خوبی پاسخ می دهند. در بیماری پیشرفته، قطع عضو ممکن است لازم باشد.

اغلب اوقات، دانشجویان اصطلاحات «اکتینومایست ها» و «اکتینومایکوز» را با هم اشتباه می گیرند. مورد نخست در پاراگراف های گذشته توصیف شد؛ مورد دوم عفونتی است که توسط اعضای بی هوازی جنس گرم مثبت اکتینومایسس ایجاد می گردد. گونه های اکتینومایسس و بیماری اکتینومایکوز در فصل ۲۱ با جزئیات بیشتری شرح داده شده اند.

### پرسش های مروری

۱. سه ماه قبل، یک زن ۵۳ ساله به خاطر سرطان سینه جراحی و شیمی درمانی گردید. چهار هفته قبل، او شروع به سرفه کردن نمود، که سرفه های او گهگاهی با تولید خلط چرک دار همراه بود. حدود دو هفته قبل، او متوجه ضعف ناچیز اما پیشرونده در باز و پای چپ خود شد. طی بررسی از قفسه سینه، روی پشت، در قسمت فوقانی چپ، هنگامی که بیمار نفس عمیق می کشید، صدای خس خس شنیده می شد. طی بررسی عصبی، ضعف بازو و پای چپ به تأیید رسید. عکس از قفسه سینه، ترشح لُب فوقانی چپ ریه را نشان داد. در پرتونگاری مقطعی (توموگرافی) رایانه ای [ computed tomography یا CT اسکن]، دو ضایعه در نیمکره سمت راست مغز مشاهده گردید. در رنگ آمیزی گرم از نمونه خلط چرک دار، باسیل های گرم مثبت شاخه دار که به طور جزئی اسید – فست بودند، دیده شد. کدام یک از ارگانیسم های زیر عامل بیماری فعلی این شخص است؟

الف) اکتینومایسس اسرائیلی
ب) کورینه باکتریوم پسودودیفتریتیکوم
پ) آسپرژیلوس فومیگاتوس
ت) نوکاردیا آستروئیدس
ث) اریسیپلوتریکس روسیوپاتیا

۲. داروی انتخابی برای درمان عفونت بیمار سؤال ۱ کدام است؟
الف) پنی سیلین G
ب) تری متوپریم – سولفامتوکسازول
پ) جنتامایسین
ت) آمفوتریسین B
ث) یک سفالوسپوین نسل سوم

۳. متمایز ساختن اریسیپلوتریکس روسیوپاتیا از کدام یک از ارگانیسم‌های زیر به طور ویژه دشوار است؟
الف) کورینه باکتریوم دیفتریه
ب) باسیلوس سرئوس
پ) اکتینومایسس اسرائیلی
ت) نوکاردیا آستروئیدس
ث) گونه های لاکتوباسیلوس

۴. حرکت لیستریا مونوسایتوژنز به درون سلول میزبان از کدام مورد ناشی می شود؟
الف) القا پلیمریزاسیون اکتین سلول میزبان
ب) تشکیل پیلوس (فیمبریه) روی سطح لیستریا
پ) ایجاد پای کاذب
ت) حرکت تاژک های لیستریا
ث) حرکت نابسامان

۵. یک پسر ۸ ساله به گلو درد شدید مبتلا می شود. طی معاینه، ترشحات متمایل به خاکستری (غشای کاذب) روی لوزه ها و حلق مشاهده می گردد. تشخیص افتراقی فارنژیت (التهاب حلق) شدید نظیر این مورد، شامل عفونت استرپتوکوکی گروه A، عفونت اپستین – بار ویروس (EBV)، فارنژیت نیسریا گونوره، و دیفتری می باشد. محتمل ترین عامل فارنژیت این پسر کدام است؟
الف) یک باسیل گرم منفی
ب) یک ویروس دارای RNA ی تک رشته ای مثبت
پ) یک کوکوس گرم مثبت و کاتالاز مثبت که به صورت خوشه ای رشد می کند
ت) یک باسیل گرم مثبت گرز مانند
ث) یک ویروس دارای RNA ی دو رشته ای

۶. مکانیسم اصلی در بیماری زایی بیماری پسر مربوط به پرسش ۵ کدام است؟
الف) افزایش ویژه در آدنوزین مونو فسفات حلقویِ درون سلولی
ب) عمل اگزوتوکسین تب زا (یک ابر آنتی ژن)
پ) غیر فعال سازی استیل‌کولین استراز
ت) عمل انتروتوکسین A
ث) غیر فعال ساختن فاکتور ۲ طویل سازی

۷. کدام خصوصیت زیر مربوط به کورینه باکتریوم جیکیوم است؟
الف) کاتالاز منفی
ب) گرم منفی
پ) اغلب مقاوم در برابر آنتی بیوتیک های رایج
ت) متحرک
ث) شایع اما از نظر بالینی بی اهمیت

۸. کدام یک از باسیل های گرم مثبت هوازی زیر اسید – فست اصلاح شده مثبت است؟
الف) نوکاردیا برازیلیئنسیس
ب) لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس
پ) اریسیپلوتریکس روسیوپاتیا
ت) لیستریا مونوسایتوژنز

۹. دیفتری پوستی (جلدی) در کودکان نواحی گرمسیری رخ می دهد. این بیماری معمولاً :
الف) در کودکانی که با توکسوئید دیفتری ایمن گشته اند، رخ نمی دهد.
ب) از نظر بالینی از عفونت های پوستی (عفونت چرکی پوست، زرد زخم) ناشی از استرپتوکوکوس پایوژنز و استافیلوکوکوس اورئوس متمایز است.
پ) در عرض های جغرافیایی شمالی نیز شایع می باشد.
ت) سطوح آنتی‌توکسین حفاظتی را در اکثر کودکان تا سن ۸–۶ سالگی به وجود می آورد.
ث) کاردیو میوپاتی (آسیب عضله قلب) با واسطه توکسین را ایجاد می کند.

۱۰. در انگشت اشاره دست راست یک ماهی‌گیر ۴۵ ساله قلاب ماهی‌گیری

فرو می رود. او آن را بیرون می کشد و برای درمان پزشکی فوری اقدام نمی نماید. پنج روز بعد، دچار تب می شود، و بر روی انگشت او درد شدید، و تورم گره دار ایجـاد می گردد. او در پی درمـان پزشکی می رود. تخلیه گره بنفش رنگ صورت می پذیرد و پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون، کلنی‌های یک باسیل گرم مثبت نمایان می شوند که آگار را به رنگ مایع به سبز تغییر می دهند و در براث رشته های طویلی را می سازند. محتمل ترین عامل این عفونت کدام است؟

الف) لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس

ب) اریسیپلوتریکس روسیوپاتیا

پ) لیستریا مونوسایتوژنز

ت) رودوکوکوس ایکوئی

ث) نوکاردیا برازیلیئنسیس

۱۱. کدام واکنش بیوشیمیایی در شناسایی عامل مسبب عفونت پرسش ۱۰ سودمند است؟

الف) مثبت بودن آزمون کاتالاز

ب) اسید فست بودن با استفاده از رنگ آمیزی کینیون اصلاح شده

پ) هیدرولیز اِسکولین

ت) حرکت نابسامان

ث) تولید $H_2S$

۱۲. لیستریا مونوسایتوژنز غالباً یک پاتوژن منتقل شونده توسط غذا است، زیرا :

الف) می تواند در دمای $4^{\circ}C$ بقا داشته باشد.

ب) تحت شرایط pH پایین بقا دارد.

پ) در حضور غلظت های بالای نمک بقا دارد.

ت) همه موارد

۱۳. اکتینومایست هـای هوازی، پس از برداشت روی محیط هـای آزمایشگاهی، با استفاده از کدام مورد به بهترین وجه شناسایی می شونـد؟

الف) یک سیستم اتوماتیکِ مورد استفاده در آزمایشگاه

ب) مواد بیوشیمیایی کلاسیک

پ) آزمون های شناسایی آنتی ژن، نظیر الایزا

ت) شیوه های ملکولی، نظیر تعیین توالی ژن rRNA ی ۱۶ S

۱۴. کدام یک از گفته های زیر درباره رودوکوکوس ایکوئی صحیح است؟

الف) از شخصی به شخص دیگر منتقل می شود.

ب) سل را در گاو ها ایجاد می کند.

پ) عامل نادر عفونت ریوی در انسان ها است.

ت) بر روی بلاد آگار پیگمان سیاه تولید می کند.

۱۵. یک بیمار بستری در بیمارستان که یک سوند ادراری دارد، به تب، لرز، درد سوپراپوبیک (بالای ناحیه تناسلی) و مشکل دفع ادرار ۴۸ ساعت پس برداشت سوند، دچار گردید. مثانه او مسدود به نظر می رسید، و او در آنالیز ادرار، گلبول های سفید و باکتری ها را نشان داد. سیستوسکوپی (بررسی مثانه با استفاده از سیستوسکوپ) یک سنگ مثانه بزرگ را آشکار ساخت، و کشت ادرار بیش از ۱۰,۰۰۰ CFU/mL باسیل گرم مثبت کوتاهِ نامنظم را رشد داد. محتمل ترین ارگانیسم مسبب این عفونت کدام است؟

الف) کورینه باکتریوم اوره آ لیتیکوم

ب) نوکاردیا برازیلیئنسیس

پ) اکتینومادورا

ت) اریسیپلوتریکس

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ت | ۲- ب | ۳- ث |
| ۴- الف | ۵- ت | ۶- ث |
| ۷- پ | ۸- الف | ۹- ت |
| ۱۰- ب | ۱۱- ث | ۱۲- ت |
| ۱۳- ت | ۱۴- پ | ۱۵- الف |

# فصل ۱۳ استافیلوکوکوس ها

**مقدمه**

استافیلوکوکوس ها سلول هایی کروی و گرم مثبت هستند، که معمولاً به صورت خوشه های نامنظم انگور مانند آرایش می یابند. آن‌ها بر روی انواع زیادی از محیط ها به سرعت رشد کرده و از لحاظ متابولیکی فعال اند، هیدرات های کربن را تخمیر می کنند و پیگمان هایی را تولید می نمایند که از سفید تا زرد پر رنگ متغیر است. بعضی از آن‌ها از اعضای میکروبیوتای نرمال پوست و غشا های مخاطی انسان ها محسوب می گردند؛ سایرین ترشح چرک ، تشکیل آبسه، انواعی از عفونت های تب زا، و حتی سپتی سمی های کشنده را به وجود می آورند. استافیلوکوکوس‌های بیماری زا اغلب توانایی همولیز خون، لخته (کوآگوله) نمودن پلاسما و تولید انواع مختلفی از آنزیم ها و توکسین های خارج سلولی را دارا هستند. شایع ترین نوع از مسمومیت غذایی به وسیله یک انتروتوکسین استافیلوکوکیِ مقاوم به حرارت ایجاد می گردد. استافیلوکوکوس ها نسبت به بسیاری از عوامل ضد میکروبی مقاومت را توسعه می دهند که متعاقباً مشکلات درمانی سختی را به ارمغان می آورند.

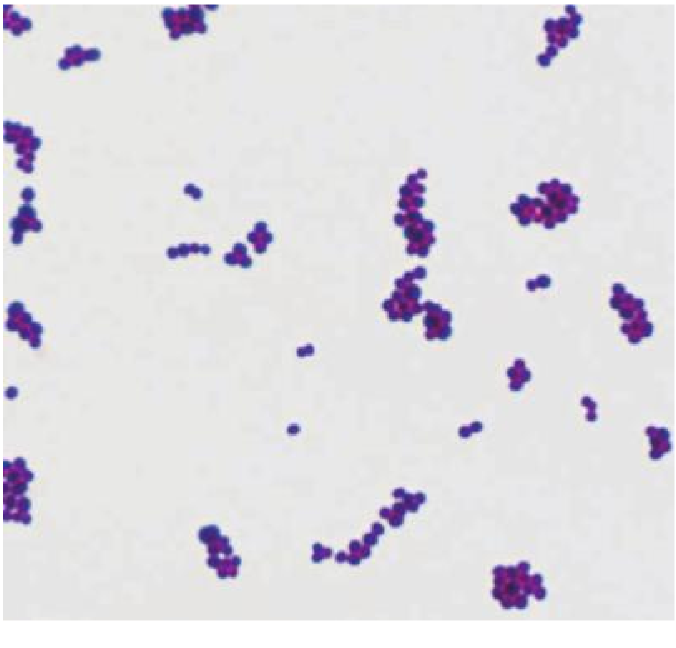
جنس استافیلوکوکوس دست کم دارای ۴۵ گونه است. چهار گونه با اهمیت بالینی که اغلب با آن روبه رو می شویم، عبارتند از : استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس، استافیلوکوکوس لوگدونِنسیس، و استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس. استافیلوکوکوس اورئوس کوآگولاز مثبت است، که سبب تمایز آن از گونه های دیگر می شود. این ارگانیسم یک پاتوژن مهم برای انسان به شمار می رود. تقریباً هر شخصی در طول زندگی خود با نوع خاصی از عفونت استافیلوکوکوس اورئوس مواجه خواهد شد، که شدت آن از مسمومیت غذایی یا عفونت های محدود پوستی تا عفونت های وخیم خطر آفرین برای حیات تغییر می کند. استافیلوکوکوس های کوآگولاز منفی یا CoNS (coagulase-negative staphylococci) از اعضای میکروبیوتای نرمال انسان انـد و گاهی اوقات – غالباً در ارتباط بـا کار گذاشتن وسایل در بدن، نظیر مفاصل مصنوعی و سوند های داخل وریدی، به ویژه در کودکان، سالمندان و بیماران دارای نقص سیستم ایمنی – به عفونت می انجامند. تقریباً ۷۵٪ از عفونت های ایجاد شده توسط استافیلوکوکوس های کوآگولاز منفی در اثر استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس پـدیـد می آیند؛ عفونت هـای شکل گرفتـه بـه واسطه استافیلوکوکوس لوگدوننسیس، استافیلوکوکوس وارنِری، استافیلوکوکوس هومینیس و سایر گونه هـا کمتر معمول اند. استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس یکی از عوامل نسبتاً متداول عفونت هـای دستگاه ادراری در زنان جوان است، اگرچه در بیماران بستری شده به ندرت باعث ایجاد عفونت می شود. گونه های دیگر در دامپزشکی حائز اهمیت هستند.

**مورفولوژی و شناسایی**

**الف) مشخصه ارگانیسم ها**

استافیلوکوکوس هـا سلول هایی کروی با قطری حدود ۱ µm بوده که به صورت خوشه های نامنظم آرایش می یابند (شکل ۱-۱۳). این ارگانیسم‌ها در کشت های مایع همچنین به شکل کوکوس های منفرد، جفت، تتراد (چهارتایی) و زنجیره ای دیده می شوند. کوکوس های حاصل از کشت های تازه قویاً گرم مثبت رنگ می گیرند؛ بسیاری از سلول هـای حاصل از کشت های کهنه به صورت گرم منفی نمایان می گردند. استافیلوکوکوس ها تحرک نداشته و اسپور نمی سازند. این ارگانیسم ها تحت تأثیر دارو هایی نظیر پنی سیلین لیز می شوند.

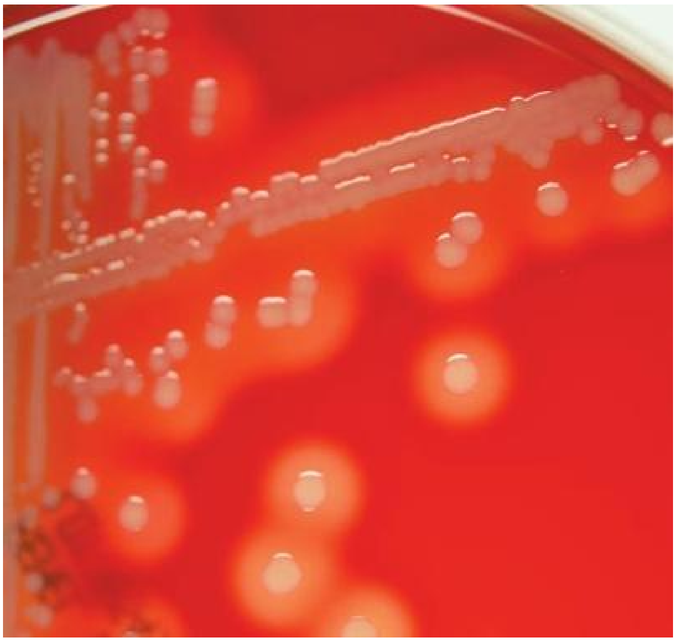
گونه های میکروکوکوس غالباً به استافیلوکوکوس ها شباهت دارند. آنها در محیط آزاد زی اند و دسته های منظم کوکوس های چهار (تتراد) یا هشت تایی را تشکیل می دهند. کلنی های آن‌ها می تواند قرمز یا نارنجی باشد. میکروکوکوس ها به ندرت با بیماری ارتباط دارند.



*شکل ۱-۱۳. رنگ آمیزی گرم استافیلوکوکوس اورئوس کوکوس های گرم مثبت را در آرایش های جفت، تتراد و خوشه ای نشان می دهد.*

**ب) کشت**

استافیلوکوکوس ها تحت شرایط هوازی یا میکرو آئروفیلیک، به سرعت بر روی اکثر محیط های باکتریولوژیک رشد می کنند. رشد سریع آن‌ها در دمای $37^{\circ}C$ صورت می گیرد، اما دمای مناسب برای تولید پیگمان، دمای اتاق ($20-25^{\circ}C$) است. بر روی محیط های جامد، کلنی های کروی، صاف، برجسته و براق را تشکیل می دهند (شکل ۲-۱۳). استافیلوکوکوس اورئوس معمولاً کلنی های خاکستری تا زرد طلاییِ سیر را می سازد. رنگ کلنی های استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس در جدا سازی اولیه، معمولاً خاکستری تا سفید است؛ بسیاری از کلنی ها تنها با طولانی شدن زمان انکوباسیون پیگمان زایی می کنند. در محیط براث یا در شرایط بی هوازی، هیچ پیگمانی ساخته نمی شود. درجات متفاوتی از همولیز توسط استافیلوکوکوس اورئوس و گهگاهی به وسیله سایر گونه ها پدید می آید. گونه های پپتو استرپتوکوکوس و پپتو نیفیلوس که کوکوس های بی هوازی اند، غالباً از لحاظ مورفولوژی به استافیلوکوکوس ها شباهت دارند. جنس استافیلوکوکوس دارای دو گونه، استافیلوکوکوس ساکارولیتیکوس و استافیلوکوکوس اورئوس زیر گونه آنائروبیوس، است که در ابتدا تنها تحت شرایط بی هوازی رشد می کنند اما طی ساب‌کالچر تحمل کننده هوا می شوند. این ویژگی ممکن است در مواردی نادر با بعضی از سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس نیز دیده شود.



*شکل ۲-۱۳. کلنی های استافیلوکوکوس اورئوس روی پلیت بلاد آگار پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون. کلنی های خاکستری - زرد با قطر 3-4mm بر روی یک پلیت 10 cm نمایان هستند. پیرامون کلنی ها را هاله ای از همولیز با قطری حدود 1 cm فرا گرفته است.*

**پ) خصوصیات رشد**

استافیلوکوکوس‌ها با تولید کاتالاز از استرپتوکوکوس‌ها متمایز می‌گردند. آنها بسیاری از هیدرات های کربن را به آهستگی تخمیر نموده، اسید لاکتیک تولید می کنند اما گاز تولید نمی نمایند. فعالیت پروتئولیتیکی آنها از سویه ای به سویه دیگر به طور چشمگیری تغییر می یابد. استافیلوکوکوس های پاتوژن مواد خارج سلولی متعددی را ایجاد می کنند، که در ادامه توضیح داده می شود.

استافیلوکوکوس ها به خشکی، حرارت (پایداری در حرارت $50^{\circ}C$ به مدت ۳۰ دقیقه) و کلرید سدیم ۱۰٪ نسبتاً مقاوم بوده، اما رشد آن‌ها توسط برخی مواد شیمیایی (نظیر هگزا کلروفن ۳٪) به سرعت متوقف می شود.

استافیلوکوکوس ها نسبت به تعداد زیادی از دارو های ضد میکروبی دارای حساسیت های گوناگونی هستند. مقاومت به واسطه چند مکانیسم به وجود می آید :

۱. تولید بتا لاکتاماز که شایع است، و تحت کنترل پلاسمید قرار دارد، و به ارگانیسم مقاومت در برابر بسیاری از پنی‌سیلین‌ها (پنی سیلین G، آمپی سیلین، تیکارسیلین، پیپراسیلین و دارو های مشابه) را اعطا می نماید. انتقال پلاسمید ها به واسطه فرآیند ترانسداکسیون و به علاوه شاید از طریق کانجوگاسیون صورت می پذیرد.

۲. مقاومت به نافسیلین (و متی سیلین و اُگزا سیلین) مستقل از تولید بتا لاکتاماز است. مقاومت در برابر نافسیلین توسط یک توالی از ژن ها که در ناحیه ای از کروموزوم موسوم به کروموزوم کاست استافیلوکوکی *mec* یا *SCCmec* ( staphylococcal cassette chromosome mec) یافت می شود، به نظم در آمده و تنظیم می گردد. به طور ویژه، ژن *mecA* روی این لوکوس یک پروتئین متصل شونده به پنی سیلین ( penicillin binding protein) به نام PBP2a با تمایل اندک را کد می‌کند که مسئول مقاومت است. انواع متفاوتی از *SCCmec* وجود دارد. انواع I، II، III، VI، و VIII با عفونت های کسب شده از بیمارستان (hospital-acquired infections) (HA-MRSA) مرتبط بوده و ممکن است حاوی ژن های به رمز در آورنده مقاومت به سایر عوامل ضد میکروبی نیز باشند. *SCCmec* نوع IV اصولاً در سویه های MRSA کسب شده از جامعه یا CA-MRSA ( community-acquired methicillin-resistant *S aureus*) یافت می گردد. این سویه ها مقاومت کمتری داشته، قابل سرایت تر هستند، و مسئول شیوع های دهه اخیر در آمریکا و بعضی از کشور های اروپایی بوده اند. انواع IX و X با حیوانات مرتبط اند (MRSA مرتبط با

دام [livestock-associated MRSA] یا LA-MRSA) که نوع IX دارای *mecC* است. سایر انواع به موقعیت های جغرافیایی مختلف در سراسر جهان محدود می گردند.

۳. در آمـریکا، استافیلوکوکوس اورئـوس و استـافیلوکوکوس لوگدوننسیس حساس به ونکومایسین در نظر گرفته می شوند، چنانچه حداقل غلظت مهاری یا MIC ( minimum inhibitory concentration) ۲ میکروگرم بر میلی لیتر یا کمتر باشد؛ در صورتی که MIC برابر با μg/mL ۸–۴ باشد، دارای حساسیت بینابینی؛ و اگر برابر با μg/mL ۱۶ یا بیشتر باشد، مقاوم لحاظ می گردند. سویه های استافیلوکوکوس با حساسیت بینابینی (متوسط) نسبت به ونکومایسین در ژاپن، آمریکا و چند کشور دیگر جدا شده اند. این سویه های اغلب تحت عنوان استافیلوکوکوس اورئوس با حساسیت متوسط به ونکومایسین یا VISA (vancomycin-intermediate *S aureus*) شناخته می شوند. آنها عموماً از بیماران مبتلا به عفونت های مخلوط که به مدت طولانی ونکومایسین دریافت نموده اند، جدا می گردند. غالباً درمان با ونکومایسین ناقص بوده است. ساز و کار مقاومت در نتیجه حضور ژن های *van* که در انتروکوکوس ها یافت می شود نبوده بلکه ماحصل افزایش در سنتز دیواره سلولی است. سویه های استافیلوکوکوس اورئوسِ واجد حساسیت متوسط به ونکومایسین معمولاً در برابر نافسیلین مقاومت می کنند، اما عموماً به اگزا زولیدینون ها و کوئینو پریستین – دالفو پریستین حساس اند.

۴. از سال ۲۰۰۲ تاکنون، چندین استافیلوکوکوس مقاوم بـه ونکومایسین یـا VRSA ( vancomycin-resistant *S aureus*) (MIC برابر با μg/mL ۱۶ یا بیشتر) از بیماران در آمریکا بـه دست آمده است. این جدا شده ها دارای ژن مقاومت به ونکومایسین، *vanA*، از انتروکوکوس هـا (فصل ۱۴ را ببینید) و ژن مقاومت به نافسیلین، *mecA*، (قبل را ببینید) هستند. این سویه ها، هر دو، در آغاز به سایر آنتی بیوتیک ها حساس بودند. امروزه مقاومت استافیلوکوکوس بـه ونکومایسین یک نگرانی عمده محسوب می گردد.

۵. مقاومت میانجی گری شده با پلاسمید نسبت به تتراسایکلین ها، اریترومایسین هـا، آمینوگلیکوزید هـا و سایر دارو هـا در استافیلوکوکوس هـا شایع است.

۶. تحمل (تولرانس) بیانگر آن است که استافیلوکوکوس ها توسط یک دارو مهار می گردند، اما کشته نمی شوند، به عبارت دیگر، بین حداقل غلظت مهاری و حداقل غلظت کشندگی ( minimal lethal concentration) یک داروی ضد میکروبی اختلاف زیادی وجود دارد. بیماران مبتلا به اندوکاردیتِ ناشی از استافیلوکوکوس اورئوسِ تولرانت (تحمل کننده) ممکن است در مقایسه با بیمارانی که دارای اندوکاردیت ایجاد شده توسط استافیلوکوکوس اورئوس کاملاً حساس هستند، دوره بالینیِ طولانی تری را طی نمایند. تولرانس گاهی می تواند به دلیل عدم فعال سازی آنزیم های اتولیتیک در دیواره سلولی باشد.

### ت) تنوع

یک کشت از استافیلوکوکوس ها دارای برخی باکتری ها است که در میان انبوه جمعیت باکتریایی، از نظر بیان خصوصیات کلنی (اندازه کلنی، پیگمان و همولیز)، ساخت آنزیم، مقاومت دارویی و بیماری زایی متفاوت اند. در شرایط آزمایشگاهی، بیان چنین خصوصیاتی متأثر از شرایط رشد می باشد : هنگامی که استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به نافیسلین در دمای ۳۷°C بر روی بلاد آگار انکوبه گردد، یک ارگانیسم در $۱۰^۷$ ارگانیسم مقاومت به نافسیلین را ابراز می دارد؛ زمانی که انکوباسیون در دمای ۳۰°C روی آگار حاوی ۵–۲ درصد کلرید سدیم انجام گیرد، میزان این مقاومت بـه، یک ارگانیسم در $۱۰^۳$ ارگانیسم می رسد. بعضی از جدا شده ها ممکن است تغییراتی را در فنوتیپ، مانند اندازه کوچکتر (کلنی های نقطه ای) و از دست رفتن همولیز، را توسعه دهند. این جدا شده ها تحت عنوان واریانت های کلنی کوچک یا SCV ها (small colony variants) اشاره می شوند و تنوع در خصوصیات فنوتیپی بقای بهتر در شرایط درون سلولی را قادر ساخته، پایداری را تسهیل می نماید، و به عفونت های مزمن می انجامد.

### ساختار آنتی ژنی

استافیلوکوکوس اورئوس ظرفیت تطبیقی شگفت انگیزی دارد. تعیین توالی کامل ژنوم از جدا شده های متعدد تکامل ساختار های مختلف، توکسین ها، و آنزیم هایی که این ارگانیسم در طی زمان توسعه داده است، را روشن نموده است. استافیلوکوکوس اورئوس تعداد زیادی عناصر ژنتیکی متحرک (برای مثال، توالی های الحاقی، ترانسپوزون ها، و غیره) را به دست می آورد که هم بیماری زایـی و هم مقاومت ضد میکروبی را تعیین می نمایند (تنظیـم شاخصه های ویرولانس را ببینید).

استافیلوکوکوس هـا دارای پلی‌ساکارید هـا و پروتئین هـای آنتی ژنیک به علاوه مواد مهم دیگری در ساختار دیواره سلولی خود هستند. پپتیدوگلیکان – یک پلیمرِ ساختاری ضخیم حاوی زیر واحد های متصل به هم — اسکلت سخت خارجی دیواره سلولی را می سازد و ادهسین هـا را لنگر می کند (ادامه

را ببینید). این ترکیب به وسیله اسید قوی یا مواجهه با لیزوزیم تخریب می گردد. پپتیدوگلیکان در بیماری زایی عفونت اهمیت دارد : این ماده تولید اینترلوکین ۱ (تب زای درونی) و آنتی بادی های اپسونیزه کننده به وسیله مونوسیت ها را بر می انگیزد، و می تواند یک جاذب شیمیایی برای گلبول های سفید پلی مورفونوکلئر باشد. همچنین دارای فعالیت شبه اندوتوکسینی است، و کمپلمان را فعال می کند. سر هم شدن پپتیدوگلیکان هدفی برای عوامل ضد میکروبی β- لاکتام و گلیکوپپتیدی است.

اسید تیکوئیک های – که پلیمر هایی از پلی ریبیتول فسفات هستند – با پیوند عرضی بـه پپتیدوگلیکان متصل بوده و می توانند آنتی ژنیک باشند. آنها در متابولیسم دیواره سلولی اهمیت دارند. آنتی بادی های ضد اسید تیکوئیک، که از راه انتشار در ژل قابل شناسایی اند، ممکن است در بیماران مبتلا به اندوکاردیتِ فعال ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس یافت شوند.

پروتئین A جزئی از دیواره سلولی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس و یک پروتئین سطحی باکتریایی است که در میان گروهی از ادهسین ها موسوم به ملکول های ماتریکس چسبنده اجزای سطح میکروبی شناسایی کننده یا MSCRAMM ها ( microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules) متمایز است. اتصال باکتریایی به سلول میزبان با میانجیگری MSCRAMM ها صورت می پذیرد، و این ادهسین ها فاکتور های ویرولانس مهمی به شمار می روند. پروتئین A بـه بخش Fc ملکول های IgG به استثنای IgG3 اتصال می یابد. بخش Fab در IgG ی اتصال یافته به پروتئین A آزاد است تا با یک آنتی ژن اختصاصی ترکیب شود. پروتئین A یک شناساگر مهم در فناوری آزمایشگاه تشخیصی و ایمونولوژی محسوب می گردد؛ برای مثال، پروتئین A در اتصال با ملکول های IgG علیه یک آنتی ژن باکتریایی اختصاصی راهبردی گردیده، باکتری هایی را که واجد آن آنتی ژن هستند، آگلوتینه خواهد کرد (کوآگلوتیناسیون) . MSCRAMM مهم دیگر، فاکتور توده کننده (clumping factor) روی سطح دیواره سلولی است؛ فاکتور توده کننده به طور غیر آنزیمی به فیبرینوژن و پلاکت ها متصل گشته، تجمع باکتری ها را ثمر می دهد. بقیه MSCRAMM ها، که تعداد آنها بیش از حدی است که در اینجا ذکر گردند، نقش مهمی را در برقراری کلونیزاسیون و تهاجم استافیلوکوکوس اورئوس ایفا می نمایند.

اکثر سویه های استافیلوکوکوس اورئوس دارای کپسول هستند که از فاگوسیتوز شدن آن‌ها توسط گلبول های سفید پلی مورفونکلئر جلوگیری می‌کند، مگر آن که آنتی بادی های اختصاصی حضور داشته باشند. دست کم ۱۱ سروتایپ شناسایی شده است، که انواع ۵ و ۸ مسئول اکثر عفونت ها هستند. این انواع کپسولی اهدافی برای یک واکسن کونژوگه محسوب می شوند. آزمون های سرولوژیک در شناسایی استافیلوکوکوس ها سودمندی اندکی دارند.

**آنزیم ها و توکسین ها**

استافیلوکوکوس ها می توانند هم از طریق توانایی تکثیر و گسترش وسیع خود در بافت ها و هم به واسطه تولید تعداد زیادی ماده خارج سلولی موجبات پیدایش بیماری را فراهم آورند. برخی از این مواد آنزیم اند؛ سایر آن‌ها به عنوان توکسین لحاظ می شوند، گرچه آن‌ها ممکن است همچون آنزیم عمل نمایند. بسیاری از توکسین ها تحت کنترل ژنتیکی پلاسمید ها قرار دارند؛ تعدادی از آن‌ها ممکن است هم تحت کنترل کروموزومی و هم تحت کنترل خارج کروموزومی قرار داشته باشند؛ و برای برخی دیگر مکانیسم کنترل ژنتیکی به خوبی تعریف نگردیده است.

**الف) کاتالاز**

استافیلوکوکوس ها با تولید کاتالاز، پراکسید هیدروژن (آب اکسیژنه) را به آب و اکسیژن تبدیل می کنند. آزمون کاتالاز بین استافیلوکوکوس ها، که کاتالاز مثبت اند، و استرپتوکوکوس ها، که کاتالاز منفی می باشند، فرق می نهد.

**ب) کوآگولاز و فاکتور توده کننده**

استافیلوکوکوس اورئوس کوآگولاز تولید می کند که یک پروتئین شبه آنزیمی است و باعث لخته شدن پلاسمای اُگزالاته یا سیتراته می شود. کوآگولاز به پروترومبین اتصال می یابد؛ ترکیب این دو با هم سبب فعال گشتن آنها از لحاظ آنزیمی و شروع پلیمریزاسیون فیبرین می گردد. کوآگولاز ممکن است فیبرین را روی سطح استافیلوکوکوس ها رسوب دهد، که شاید در بلع آن‌ها توسط سلول های فاگوسیتی یا تخریب شان درون چنین سلول هایی اختلال ایجاد نماید. تولید کوآگولاز با توانایی بیماری زایی تهاجمی باکتری مترادف است.

فاکتور توده کننده مثالی دیگر از یک MSCRAMM است (قبل را ببینید) که مسئولیت چسباندن ارگانیسم ها به فیبرینوژن و فیبرین را بر عهده دارد. هنگامی که این فاکتور با پلاسما مخلوط شود، استافیلوکوکوس اورئوس توده هایی را شکل می دهد. فاکتور توده کننده متفاوت از کوآگولاز است. از آنجایی که فاکتور توده کننده یک پاسخ ایمونولوژیکیِ قوی را در میزبان القا می سازد، کوشش ها برای واکسن اخیر روی آن متمرکز شده است. هرچند، علیه این فاکتور، تا به امروز واکسن انسانی وجود ندارد.

**پ) سایر آنزیم ها**

سایر آنزیم هایی که توسط استافیلوکوکوس ها تولید می گردند، عبارتند از: هیالورونیداز، یا فاکتور گسترش دهنده؛ استافیلوکیناز، که موجب فیبرینولیز (لیز

فیبرین) می شود، اما نسبت به استرپتوکیناز بسیار آهسته تر عمل می کند؛ پرتئیناز ها؛ لیپاز ها؛ و بتا لاکتاماز.

**ت) همولیزین ها**

استافیلوکوکوس اورئوس دارای چهار همولیزین است که توسط agr تنظیم می شود (تنظیم شاخصه های ویرولانس را ببینید). α– همولیزین یک پروتئین ناهمگون است کـه بر روی طیـف وسیعی از غشا هـای سلولی یوکاریوتی عمل می کند. β– توکسین اسفنگومیلین را تجزیه نموده و از ایـن رو برای انواع متعددی از سلول هـا از جمله گلبول هـای قرمز انسان سمی می باشد. δ– توکسیـن یک پروتئین نـاهمگون است و در شوینده هـای غیر یونی به زیر واحد های خود تفکیک می شود. این توکسین غشا هـای بیولوژیکی را بر هم می ریزد و ممکن است در بیماری های اسهالی ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس نقش ایفا نمایـد. γ– همولیزین یک لکوسیدین است کـه گلبول های سفید را لیز می نماید و از دو پروتئین، بـه نام هـای S و F تشکیل شده است. γ– همولیزین می تواند با دو پروتئین سازنده لکوسیدین پنتون – والنتین (PVL؛ [panton-valentine leukocidin] ادامه را ببینید) بر هم کنش کند و شش توکسین دو قسمتی (دو جزئی) را تشکیل دهد. تمام این شش توکسین پروتئینی با ایجاد منفذ در غشا های سلولی و در نتیجه، افزایش در تراوایی کاتیون قادر به لیز مؤثر گلبول های سفید هستند. این مسأله بـه آزاد سازی حجم زیادی از میانجی گر های التهابی نظیر IL-8، لکوترین و هیستامین می انجامد که مسئول نکروز و التهاب شدید می باشند.

**ث) لکوسیدین پنتون – والنتین**

این توکسین استافیلوکوکوس اورئوس از دو جزء تشکیل شده است، و برخلاف همولیزین های بالا که به طور کروموزومی کد می شوند، PVL بر روی یک فاژ متحرک به رمز در می آید. لکوسیدین پنتون ـ والنتین می تواند سبب مرگ گلبول های سفید انسان و خرگوش شود. دو جزء توکسین با عنوان S و F از هم باز می شوند و همچنان که در بالا برای γ توکسین توصیف گردید، به صورت سینرژیستیک (همیارانه) روی غشای گلبول سفید عمل می کنند. این توکسین یک فاکتور ویرولانس مهم در عفونت های CA-MRSA است. هر دو گروه از همولیزین ها توسط agr تنظیم می شوند (مبحث بیماری زایی را در ادامه ببینید).

**ج) اکسفولیاتیو توکسین ها**

این توکسین های اپیدرمولیتیک در استافیلوکوکوس اورئوس دو پروتئین مجزا با وزن ملکولی مشابه هستند. اِکسفولیاتیو توکسین A محصول یک ژن کروموزومی و مقاوم به حرارت است (در آب جوش به مدت ۲۰ دقیقه پایدار می ماند). اکسفولیاتیو توکسین B یک توکسین وابسته به پلاسمید و حساس به حرارت می باشد. این اِکسفولیاتیو توکسین ها موجب فلسی شدن فراگیر پوست در سندرم پوست تاول زده استافیلوکوکی ( staphylococcal scalded skin syndrome) در پی تجـزیه ی ماتـریکس موکو پلی ساکاریـدی اپیدرم می شوند. این توکسین هـا ابر آنتی ژن انـد (فصل ۸ را ببینید).

**چ) توکسین سندرم شوک سمی**

اکثر سویه های استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از بیماران مبتلا به سندرم شوک سمی، توکسینی با نام توکسین سندرم شوک سمی ـ۱ یا TSST-1 (toxic shock syndrome toxin-1) کـه مشابه انتروتوکسین F است، را تولید می کنند. TSST-1 یک ابر آنتی ژن است (فصل ۹ را ببینید). TSST-1 به ملکول های MHC کلاس II متصل شده و باعث تحریک سلول T می گردد، که تظاهرات بی ثبات سندرم شوک سمی را گسترش می دهد. این توکسین با تب، شوک و درگیری چند سیستم بدن و ایجاد بثورات جلدیِ فلسی (پوسته پوسته) شونده همراه است. ژن TSST-1 حدوداً در ۲۰٪ از جدا شده های استافیلوکوکوس اورئوس، از جمله MRSA، دیده می شود.

**ح) انتروتوکسین ها**

پانـزده انتروتوکسیـن (A-E، G-P) وجـود دارد کـه بـه سان TSST-1 ابر آنتی ژن اند. تقریباً ۵۰٪ از سویه های استافیلوکوکوس اورئوس می توانند یک یا تعداد بیشتری از این توکسین ها را تولید کنند. آنها در برابر حرارت و آنزیم هـای روده ای مقاوم می باشند. از عوامل مهم مسمومیت غذایی، انتروتوکسین های تولید شده به هنگام رشد استافیلوکوکوس اورئوس در مواد غذایی پروتئینی و کربوهیدراتی هستند. خوردن ۲۵ μg از انتروتوکسیـن B به اسهال و استفراغ منتهی می گردد. اثـر استفراغ آور توکسیـن احتمالاً در نتیجه ی تحریک سیستم عصبی مرکزی (مرکز تهوع) پس از عمل توکسین بر روی گیرنده های عصبی در روده است.

ژن های اکسفولیتاتیو توکسین ها، TSST-1، و انتروتوکسین روی یک عنصر کروموزومی به نام بخش ویژه بیماری زایی قرار دارند. این ناحیه با عناصر ژنتیکی اضافی – باکتریوفاژ ها – برای ساخت توکسین ها برهم‌کنش می نماید.

**بیماری زایی**

استافیلوکوکوس هـا – خصوصـاً استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس – از اعضای میکروبیوتای نرمال پوست و دستگاه تنفسی و گوارش انسان به شمار می‌روند.

استافیلوکوکوس اورئوس در بینی ۲۵-۲۰ درصد از انسان ها وجود دارد. علاوه بر آن، این ارگانیسم به طور دائم بر روی لباس ها، تخت خواب و سایر اشیای محیطِ پیرامون انسان یافت می شود.

ظرفیت بیماری زایی یک سویه معین از استافیلوکوکوس اورئوس به اثر ترکیبی فاکتور های خارج سلولی و توکسین ها همراه با ویژگی های تهاجمی آن سویه مربوط است. در یک انتها از طیف بیماری، مسمومیت غذایی استافیلوکوکی قرار دارد که صرفاً به خوردن انتروتوکسینِ از پیش ساخته شده نسبت داده می شود؛ و در انتهای دیگر، باکتریمی استافیلوکوکی و آبسه های منتشره در تمام اندام ها به چشم می‌خورد.

استافیلوکوکوس اورئوس پاتوژن و مهاجم، کوآگولاز و پیگمان زرد تولید نموده و همولیتیک است. استافیلوکوکوس های غیر پاتوژن و غیر مهاجم مانند استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس، کوآگولاز منفی و غیر همولیتیک اند. چنین میکروارگانیسم هایی به ندرت چرک ایجاد می نمایند، اما ممکن است وسایل مصنوعی ارتوپدی و جایگزین های مصنوعی قلبی – عروقی را آلوده سازند، یا در اشخاصی که سیستم ایمنی آنها سرکوب شده است، به بیماری بیانجامند. آن‌ها ممکن است به دلیل تشکیل بیوفیلم، در برابر درمان سرسخت باشند. استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس معمولاً پیگمان تولید نمی کند، مقاوم به نووُبیوسین، و غیر همولیتیک است؛ این ارگانیسم باعث ایجاد عفونت های دستگاه ادراری در زنان جوان می شود.

**تنظیم شاخصه های ویرولانس**

بیان شاخصه‌های ویرولانس استافیلوکوکی از راه چند سیستم که سیگنال‌های محیطی را درک کرده و به آنها پاسخ می دهند، تنظیم می گردد. نخستین مورد از این سیستم ها مشتکل از دو پروتئین است (سیستم های دو جزئی [two-component systems])، که یک نمونه از آنها تنظیم گر کمکی ژن یا agr (accessory gene regulator) می باشد. دو سیستم دیگر، به ترتیب شامل پروتئین های متصل شونده به DNA (برای مثال، پروتئین هـای Sar) و RNA هـای تنظیمی کوچک (برای مثال، RNAIII) هستند، که مورد آخر نقش هـای عمده ای در تنظیم بیان ژن دارد. اتصال حسگر ها به لیگاند های خارج سلولیِ اختصاصی، یا یک گیرنده، یک آبشار فسفریلاسیون را پدید می آورد، که به اتصال تنظیم گر به توالی های ویـژه ی DNA منتج می گـردد. ایـن موضوع سرانجـام به فعال سـازی عملکرد های نظم دهنده رونویسی ختم می شود. چند سیستم تنظیمی دو جزئیِ به خوبی توصیف شده در استافیلوکوکوس اورئوس وجود دارد. این سیستم هـا شامل *agr*، که بهتر از همه توصیف شده است، *saeRS*، *srrAB*، *arlSR* و *lytRS* هستند. خلاصه ای از چگونگی بر هم کنش این سیستم ها در زیر شرح داده شده است.

تنظیم گـر کمکی ژن (*agr*) در کنترل درک حـد نصاب بیـان ژن حیاتی است. این سیستم بیان ترجیحی ادهسین های سطحی (پروتئین A، کوآگولاز و پروتئین متصل شونده به فیبرونکتین) و تولید پروتئین‌های خارجی یا اگزوپروتئین ها (توکسین هایی از قبیل TSST-1) را بر اساس مرحله رشد (و بنابراین چگالی باکتری) عهده دار است.

در چگالی سلولی کم، پروموتر P2 خاموش بوده و رونویسی از پروتئین سرتاسری غشا، AgrB، پیش‌ساز پپتید، AgrD، حسگر سرتاسری غشا، AgrC، و تنظیم گر رونویسی، AgrA، در سطوح پایینی قرار دارد. هنگامی که تراکم سلولی در جریان مرحله سکون رشد افزایش می یابد، حسگر AgrC تنظیم گر AgrA را فعال می سازد. AgrA یک پروتئین متصل شونده به DNA است که پروموتر P2 و پروموتر P3 را فعال می نماید. پروموتر P3 رونویسی از δ- همولیزین و یک اثر گذار موسوم به RNAIII را شروع می کند، که تنظیم رو به پایین ادهسین های سطحی را انجام می دهد و سبب فعال شدن تراوش اگزوپروتئین ها در هر دو سطح رونویسی و ترجمه می شود. *agr* همچنین به طور مثبت توسط یک پروتئین متصل شونده بـه DNA بـه نـام SarA (بـه رمز در آمده توسط *sar*) و احتمالاً توسط سیستم های تنظیمی دیگری کنترل می گردد.

نشان داده شده است کـه دست کم ۱۰ سیستم تنظیـمی دو جزئی بر بیان ژن ویـرولانس تأثیـر می نهند و همچـنین در کنتـرل متابولیکی درگیـر اند. آنهایی که در ویرولانس درگیر می باشند، عبارتند از : *sae* (اگزوپروتئین‌های استافیلوکوکوس اورئوس) [*S aureus* exoproteins]؛ *srrAB* (پـاسخ تنفسی استافیلوکوکی) [staphylococcal respiratory response]؛ *arlSR* (حسگر لوکوس مرتبط با اتولیز) [autolysis-related locus sensor]؛ و *lytRS*. *sae* بیـان ژن را در سطح رونویسی تنظیم نموده و برای تولید α- توکسین، β- همولیزین ها و کوآگولاز ضروری است فعالیت آن مستقل از *agr* می باشد. *srrAB* در تنظیم بیان فاکتور ویرولانسی که متأثر از محیط است، اهمیت دارد. لوکوس *arlSR* برای کنترل اتولیز مهم بوده و از فعالیت لوکوس *agr* می کاهد. لوکوس *lytRS* نیز در اتولیز درگیر است.

**آسیب شناسی**

نوع اولیه ی ضایعه استافیلوکوکی جوش یا دیگر آبسه های موضعی است. گروه های استافیلوکوکوس اورئوسِ استقرار یافته در پیاز مو، نکروز بافت را به وجود می آورند (فاکتور درمونکروتیک). با تولید کوآگولاز، فیبرین اطراف ضایعه و درون لنف لخته شده و به تشکیل دیواره ای می انجامد که فرآیند را محدود می کند. این عمل با تجمع سلول های التهابی تقویت می شود و، در نهایت فیبروز (فیبری شدن) بافت صورت می پذیرد. درون مرکز ضایعه،

آبگونه سازی بافت نکروز شده رخ می دهد (که با ازدیاد حساسیت تأخیری افزایش می یابد)، و آبسه ها به کمترین مقاومت می رسند. زه‌کشی مرکز مایعِ بافت نکروزه به واسطه پر شدن آهسته حفره با بافت گرانوله دنبال می شود و سرانجام بهبودی حاصل می گردد.

ایجاد چرک کانونی (آبسه) مشخصه عفونت استافیلوکوکی است. از هر کدام از این کانون ها ممکن است ارگانیسم از راه لنف یا گردش خون به سایر بخش های بدن گسترش پیدا کند. چرک درون سیاهرگ ها و ارتباط آن با ترومبوز (لخته شدگی خون در عروق) یک ویژگی شایع از چنین گسترشی است. در اوستئومیلیت (التهاب موضعی و مخرب استخوان)، کانون اولیه رشد استافیلوکوکوس اورئوس معمولاً یک رگ خونی انتهایی در بخشی از یک استخوان دراز می باشد، که به نکروز استخوان و چرک شدگی مزمن منتج می شود. استافیلوکوکوس اورئوس ممکن است پنومونی، مننژیت، تجمع چرک در پرده جنب، اندوکاردیت، یا عفونتِ همراه با چرک در هر اندامی را ایجاد کند. استافیلوکوکوس های کمتر مهاجم در تعداد زیادی از عفونت های پوستی (همچون آکنه، پایودرما [هر عفونت چرک زای پوست]، یا زرد زخم) درگیر هستند. کوکوس های بی هوازی (پپتو استرپتوکوکوس) در عفونت های بی هوازی مخلوط سهیم اند.

استافیلوکوکوس ها همچنین از طریق رها سازی توکسین ها، بدون ایجاد عفونت تهاجمی آشکار، به بیماری می انجامند. لایه برداری تاولی (bullous exfoliation) – سندرم پوست تاول زده – از اکسفولیاتیو توکسین ها ناشی می شود. سندرم شوک سمی با TSST-2 مرتبط است.

**یافته های بالینی**

عفونت موضعی استافیلوکوکی به صورت یک «جوش»، عفونت پیاز مو، یا آبسه نمایان می گردد. معمولاً یک واکنش التهابی، دردناک، موضعی و شدید، همراه با چرک مرکزی وجود دارد که به سرعت در پی تخلیه بهبود می یابد. دیواره فیبری و سلول های پیرامون مرکز آبسه از گسترش ارگانیسم ها جلوگیری می نماید و نباید به واسطه دستکاری یا ضربه تخریب شوند.

عفونت استافیلوکوکوس اورئوس همچنین می تواند در نتیجه ی آلودگی مستقیم از یک زخم، نظیر عفونت زخم استافیلوکوکی پس از عمل جراحی، یا عفونت به دنبال ضربه (اوستئومیلیت مزمن متعاقب شکستگی باز استخوان، و مننژیت، در پی شکسته شدن جمجمه) به وجود آید.

چنانچه استافیلوکوکوس اورئوس گسترش یابد و باکتریمی ایجاد گردد، اندوکاردیت، اوستئومیلیت حاد هماتوژن [به وسیله خون به وجود آمده]، مننژیت، یا عفونت ریوی را می تواند نتیجه دهد. تظاهرات بالینی به تظاهرات سایر عفونت های گردش خون شباهت دارند. استقرار ثانویه درون یک اندام یا سیستم با علائم و نشانه های نقص در عملکرد آن اندام و چرک کانونی شدید همراه است.

مسمومیت غذاییِ ناشی از انتروتوکسین استافیلوکوکی با یک دوره کمون کوتاه (۸-۱ ساعت)؛ حالت تهوع بسیار شدید، استفراغ، و اسهال؛ و نقاهت سریع مشخص می گردد. تب مشاهده نمی شود.

سندرم شوک سمی با شروع ناگهانیِ تب بالا، استفراغ، اسهال، درد های عضلانی، بثورات مخملک فرم، و در شدید ترین موارد آن، کاهش فشار خون به همراه نارسایی های قلبی و کلیوی بروز پیدا می کند. این سندرم در زنان جوانی که از تامپون استفاده می کنند، اغلب ظرف ۵ روز پس از شروع قاعدگی رخ می دهد، اما در کودکان یا در مردانی که عفونت های زخم استافیلوکوکی دارند نیز اتفاق می افتد. این سندرم می تواند بار دیگر عود نماید. استافیلوکوکوس اورئوسِ مرتبط با سندرم شوک سمی را می توان در واژن، روی تامپون، در زخم ها، یا سایر عفونت های موضعی، یا در حلق یافت، اما تقریباً هیچگاه در خون وجود ندارد.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

**الف) نمونه ها**

سوآب سطحی چرک یا مکش از یک آبسه، خون، مکش از نای، یا مایع نخاعی برای کشت، بر اساس موضعی شدن فرآیند، همگی نمونه های مناسبی برای آزمایش می باشند. در مجاری بینی سوآب کشیده می شود و برای مقاصد اپیدمیولوژیک، کلونیزاسیون در آنها به واسطه کشت یا آزمون های تقویت اسید نوکلئیک تعیین می گردد.

**ب) اسمیر ها**

در اسمیر های رنگ آمیزی گرم از چرک یا خلط، استافیلوکوکوس ها به صورت کوکوس های خوشه ای گرم مثبت دیده می شوند. تشخیص ارگانیسم‌های غیراورئوس (استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس) از استافیلوکوکوس اورئوس پاتوژن بر روی اسمیر های ممکن نیست.

**پ) کشت**

نمونه ها بر روی پلیت های بلاد آگار کشت داده می شوند و پس از ۱۸ ساعت قرار گیری در دمای ۳۷°C، کلنی های مشخصی به دست می آیند، اما همولیز و تولید پیگمان ممکن است رخ ندهد، مگر پس از چند روز بودن در دمای اتاق. استافیلوکوکوس اورئوس – اما نه سایر استافیلوکوکوس ها – مانیتول را تخمیر می کند. نمونه های آلوده شده با میکروبیوتای مخلوط را می توان بر روی محیط های حاوی ۷/۵ درصد NaCl کشت داد؛ نمک از رشد اکثر میکروبیوتای نرمال دیگر جلوگیری می نماید، اما مانع از رشد استافیلوکوکوس اورئوس نمی شود. از مانیتول سالت آگار یا محیط های

کروموژنیک (رنگ زا) که به طور تجاری در دسترس هستند، می توان برای غربالگری افراد ناقل استافیلوکوکوس اورئوس در بینی و برداشت استافیلوکوکوس اورئوس از نمونه های تنفسی بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس استفاده نمود.

**ت) آزمون کاتالاز**

این آزمون برای پی بردن به حضور آنزیم های سیتوکروم اکسیداز به کار می رود. پس از گذاشتن یک قطره از محلول پراکسید هیدروژن ۳٪ روی لام، مقدار کمی از رشد باکتریایی در محلول قرار داده می شود. تشکیل حباب (آزاد سازی اکسیژن) بیانگر یک آزمون مثبت است.

**ث) آزمون کوآگولاز**

پلاسمای سیتراته خرگوش (یا انسان) که به نسبت ۱:۵ رقیق شده است با حجمی مساوی از کشت براث یا رشد گرفته شده از کلنی های روی آگار، مخلوط و در دمای ۳۷°C انکوبه می گردد. یک لوله از پلاسمای مخلوط شده با براث استریل نیز به عنوان کنترل انکوبه می گردد. چنانچه در طی ۴- ۱ ساعت لخته به وجود آید، آزمون مثبت است. سنجش های لاتکس سریع و آگلوتیناسیون به لحاظ زمانی سریع تر و در بعضی از موارد، در تمایز بین استافیلوکوکوس اورئوس و CoNS حساس تر اند. این سنجش ها پروتئین A و فاکتور توده کننده را شناسایی می کنند، و بعضی دارای آنتی بادی های مونوکلونال علیه پلی ساکارید های کپسولی می باشند.

استافیلوکوکوس های کوآگولاز مثبت برای انسان بیماری زا لحاظ می گردند؛ اگرچه، استافیلوکوکوس های کوآگولاز مثبت سگ ها (استافیلوکوکوس اینترمِدیوس) و دلفین ها (استافیلوکوکوس دِلفینی) ندرتاً در انسان بیماری ایجاد می کنند. عفونت های ابزار های مصنوعی کار گذاشته شده در بدن می توانند توسط استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس کوآگولاز منفی ایجاد گردند.

**ج) آزمون حساسیت**

آزمایشگاه های بالینی شیوه های توصیه شده توسط انستیتوی استاندارد های بالینی و آزمایشگاهی (CLSI) [ Clinical and Laboratory Standards Institute] کمیته اروپایی درباره آزمون حساسیت (EUCAST) [ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing] را برای انجام آزمون حساسیت استافیلوکوکوس ها را می پذیرند. آزمون های حساسیت ریز رقت براث یا انتشار دیسک را باید به طور روتین برای جدا شده های استافیلوکوکی حاصل از عفونت های مهم بالینی انجام داد. مقاومت نسبت به پنی سیلین G را می توان با آزمون مثبت برای β- لاکتاماز پیش بینی نمود؛ تقریباً ۹۰٪ از استافیلوکوکوس اورئوس ها تولید کننده β- لاکتاماز هستند. مقاومت به نافسیلین (و اگزاسیلین و متی سیلین) حدوداً در ۶۵٪ از جدا شده های استافیلوکوکوس اورئوس و تقریباً در ۷۵٪ از جدا شده های استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس دیده می شود. مقاومت در برابر نافسیلین با حضور *mecA* یا *mecC*، ژن هایی که پروتئین متصل شونده به پنی سیلین (PBP2a) را کد می کنند، ارتباط دارد. به حضور این ژن ها می توان به کمک واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) یا دیگر آزمون تقویت اسید نوکلئیک پی برد. چند سیستم توضیح داده شده توسط FDA شناسایی و تشخیص نشانگر مقاومت mecA مستقیماً از کشت های مثبت خون، را ادغام می نمایند. سنجش Verigene و سنجش BioFire FilmArray BCID دو مثال از این آزمونها هستند، اما بسیاری دیگر در حال توسعه می باشند. روش دیگر، سنجش محصول ژن *mecA*، PBP2a، است که به طور تجاری در دسترس بوده و بسیار سریع تر از PCR برای *mecA* یا سریع تر از آزمون مقاومت با استفاده از روش های سنتی فنوتیپی می باشد.

در زمان استفاده از انتشار دیسک جهت تشخیص مقاومت نافسیلین، آزمون دیسک سِفتوکسیتین برای آزمون استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلو کوکوس لوگدونِنسیس، و استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس توصیه می شود. اندازه هاله بیشتر از ۲۲ mm بیانگر مقاومت است. در زمان استفاده از میکرو رقت براث، برای تشخیص مقاومت به اوکساسیلین، ممکن است از اوکساسیلین یا سفتوکسیتین استفاده شود. چنانچه داروی آخر مورد آزمایش قرار گیرد، آنگاه NaCl ۲٪ به محیط ها اضافه شده و آنها باید به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۵ °C انکوبه شوند.

ارگانیسمی که *mecA* یا *mecC* مثبت است یا به لحاظ فنوتیپی مقاوم به نافسیلین، اوکساسیلین، یا متی سیلین می باشد، به تمام پنی سیلین های وسیع الطیف، کارباپنم ها، و سفالوسپورین ها، به استثنای سفتارولین، سفالوسپورین جدیدی با فعالیت علیه MRSA، نیز مقاوم است.

**چ) آزمون های سرولوژیک و تایپینگ**

آزمون های سرولوژیکی برای تشخیص عفونت های استافیلوکوکوس اورئوس از ارزش عملی اندکی برخوردار اند.

الگو های حساسیت آنتی بیوتیکی در ردیابی عفونت های استافیلوکوکوس اورئوس و در تعیین این که آیا جدا شده های متعدد استافیلوکوکوس اورئوس در کشت های خون همان سویه های سرچشمه گرفته از یک مرکز عفونت هستند که باکتریمی را پدید آورده اند یا خیر، سودمند است.

تکنیک های تایپینگ ملکولی برای اثبات انتشار کلون های اپیدمیک استافیلوکوکوس اورئوسِ ایجاد کننده بیماری استفاده شده اند. ژل الکتروفوز

با میدان پالس دار و تایپینگ توالی چند لوکوسی قابلیت تشخیصی بالایی دارند.

**درمان**

اکثر اشخاص استافیلوکوکوس ها را روی پوست و در بینی یا حلق خود پناه داده اند. حتی اگر پوست از استافیلوکوکوس ها محو گردد (برای مثال در اِگزما)، عفونت دوباره به واسطه قطرات کوچک، تقریباً بلافاصله رخ خواهد داد. از آنجایی که ارگانیسم های پاتوژن معمولاً از یک ضایعه (برای مثال، یک جوش [فورانکل])، به وسیله انگشتان یا لباس به سایر نواحی پوست انتقال می یابند، ضد عفونی کردن دقیق موضع در کنترل فورانکلوزیس (تجمع چند جوش) مجدد اهمیت دارد.

عفونت های پوستی چند گانه ی شدید (آکنه، فورانکلوزیس) غالباً در نوجوانان ایجاد می گردند. عفونت های پوستی مشابهی را می توان در بیمارانی که دوره هایی طولانی کورتیکو استروئید ها را دریافت کرده اند، مشاهده نمود. در آکنه، لیپاز های استافیلوکوکوس ها و کورینه باکتریوم ها اسید های چرب را از لیپید ها آزاد ساخته و بنابراین به تحریک و التهاب بافت می انجامند. از تتراسایکلین ها برای درمان طولانی مدت استفاده می شود.

آبسه ها و دیگر ضایعات چرکیِ بسته با تخلیه آنها — که ضرورت دارد — و درمان ضد میکروبی بهبود می یابند. تعداد زیادی از دارو های ضد میکروبی در شرایط آزمایشگاهی روی استافیلوکوکوس ها تأثیر چشمگیری بر جای می گذارند. با این وجود، ریشه کنی استافیلوکوکوس های پاتوژن از اشخاص آلوده دشوار می باشد، زیرا این ارگانیسم ها به سرعت مقاومت خود را در برابر بسیاری از دارو های ضد میکروبی توسعه می بخشند و این دارو ها نمی توانند در بخش نکروزه ی مرکزیِ یک ضایعه چرکی تأثیر نهند.

ریشه کن نمودن حالت ناقلیِ استافیلوکوکوس اورئوس نیز مشکل است. موفقیت هایی در ارتباط با درمان اشخاص کلونیزه شده، با موپیروسین داخل بینی گزارش شده است. موفقیت در کاهش عفونت های زخم و پیشگیری از باکتریمی، به هنگام درمان بیماران بستری شده ی مورد شناسایی قرار گرفته، با ۵ روز موپیروسین همراه با استحمام با استفاده از کلرهگزیدین (یک ضد عفونی کننده موضعی) یا بدون آن، به اثبات رسیده است.

اوستئومیلیت خونی حاد به خوبی به دارو های ضد میکروبی پاسخ می دهد. در اوستئومیلیت مزمن و عود یافته، تخلیه و برداشت استخوان مرده به کمک جراحی، همراه با تجویز طولانی مدت دارو های مناسب انجام می گیرد، اما ریشه کنی استافیلوکوکوس های آلوده کننده سخت است. اکسیژن با فشار بالا و به کار گیری پرده های پوستی عضلانی رگ دار (vascularized myocutaneous flaps) به بهبود اوستئومیلیت مزمن کمک می کند.

باکتریمی، اندوکاردیت، پنومونی، و سایر عفونت های وخیم ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس نیازمند درمان داخل وریدی طولانی مدت با پنی سیلین مقاوم به β- لاکتاماز هستند. ونکومایسین اغلب برای استافیلوکوکوس های مقاوم به نافسیلین اختصاص داده می شود. در سال های اخیر، افزایش در MIC ها نسبت به ونکومایسین در میان بسیاری از سویه های MRSA ی برداشت شده از بیماران بستری در بیمارستان، پزشکان را به جستجوی درمان های جایگزین سوق داد. عوامل جایگزین در درمان باکتریمی و اندوکاردیت ناشی از MRSA شامل آنتی بیوتیک های جدید تر نظیر داپتومایسین، لینِزولید، و کوئینو پریستین – دالفو پریستین (فصل ۲۸ را ببینید) می باشند. همچنین، این عوامل ممکن است باکتری سیدال باشند و هنگامی که آلرژی ها مانع استفاده از سایر ترکیبات شوند، پیشنهاد گردند. با این همه، برای استفاده از این عوامل باید با پزشکان بیماری های عفونی یا دارو سازان مشورت نمود، زیرا اثرات جانبی و سینتیک دارویی برای هر عامل کاملاً منحصر به فرد است. اخیراً، یک سفالوسپورین جدید به نام سفتارولین، که دارای فعالیت علیه MRSA و سایر باکتری های گرم مثبت و گرم منفی می باشد، برای درمان عفونت های پوست و بافت نرم و پنومونیِ کسب شونده از جامعه به تأیید رسیده است. چنانچه عفونت در نتیجه ی استافیلوکوکوس اورئوس غیر تولید کننده β- لاکتاماز پدید آید، پنی سیلین G داروی انتخابی می باشد، اما به ندرت با چنین سویه هایی از استافیلوکوکوس اورئوس مواجه می شویم.

درمان عفونت های استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس دشوار است، زیرا آنها در ابزار های مصنوعیِ کار گذاشته شده در بدن رخ می دهند، جایی که باکتری ها می توانند خود را در یک بیوفیلم پنهان سازند. استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس نسبت به استافیلوکوکوس اورئوس غالباً از مقاومت بیشتری در برابر دارو های ضد میکروبی برخوردار است؛ تقریباً ۷۵٪ از سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس به نافسیلین مقاوم اند. چند عامل جدیدتر که دارای فعالیت علیه CoNS و MSSA و MRSA هستند، اخیراً توسط FDA برای درمان عفونت های پوست و ساختار پوست توصیف شده اند. این عوامل عبارتند از : دالباوانسین، یک لیپو گلیکو پپتید داخل وریدی با عمل طولانی؛ تِدیزولید فسفات، یک اوکسازولیدینون داخل وریدی و خوراکی شبیه به لینِزولید؛ و اوریتاوانسین، یک گلیکو پپتید نیمه مصنوعی.

به دلیل فراوانی سویه های مقاوم به دارو، جدا شده های استافیلوکوکی معنی دار باید برای حساسیت ضد میکروبی مورد آزمایش قرار گیرند تا به انتخاب دارو های منتشره (سیستمیک) کمک شود. مقاومت در برابر دارو های گروه اریترومایسین به سرعت پدیدار می گردد، بنابراین این دارو ها نباید به تنهایی برای درمان عفونت مزمن به کار گرفته شوند. مقاومت دارویِ ایجاد شده به واسطه پلاسمید ها (در برابر پنی سیلین ها، تتراسایکلین ها،

آمینوگلیکوزید ها، اریترومایسین ها و غیره) می تواند توسط ترانسداکسیون و شاید کانجوگاسیون میان استافیلوکوکوس ها انتقال پیدا کند.

سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به پنی‌سیلین G، به دست آمده از عفونت های بالینی، همواره پنی سیلیناز را تولید می نمایند. این سویه ها بیش از ۹۵٪ از جدا شده های استافیلوکوکوس اورئوس را در آمریکا شامل می شوند. آن‌ها اغلب به پنی سیلین های مقاوم به β- لاکتاماز، سفالوسپورین ها، یا ونکومایسین حساس هستند. مقاومت به نافسیلین مستقل از تولید β- لاکتاماز بوده و بروز بالینی آن تا اندازه زیادی در کشور های مختلف و در زمان های متفاوت تغییر می کند. در تنگنا قرار گرفتن انتخاب (فشار انتخابی) برای دارو های ضد میکروبی ممکن است به تنهایی تعیین کننده مقاومت به این دارو ها نباشد: برای مثال، در دانمارک، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به نافسیلین در سال ۱۹۷۰، ۴۰٪ و در سال ۱۹۸۰، تنها ۱۰٪ از جدا شده ها را به خود اختصاص می داد، در حالی که تغییرات قابل ملاحظه ای در استفاده از نافسیلین یا دارو های مشابه صورت نگرفته بود. در آمریکا، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به نافسیلین تنها ۰/۱٪ از جدا شده ها را در سال ۱۹۷۰ شامل می شد، اما همین مقدار در دهه ۱۹۹۰ به میزان ۳۰-۲۰ درصد از جدا شده های حاصل از عفونت ها در برخی بیمارستان ها رسید. در حال حاضر، ۶۰٪ از استافیلوکوکوس اورئوس های بیمارستانی در بین بیماران بخش مراقبت های ویژه، به نافسیلین مقاوم بودند. خوشبختانه، سویه های استافیلوکوکوس اورئوس با حساسیت متوسط به ونکومایسین نسبتاً کمیاب بوده و جدا سازی سویه های مقاوم به ونکومایسین نیز به ندرت اتفاق می افتد.

## اپیدمیولوژی و کنترل

استافیلوکوکوس ها پاتوژن های انسانیِ همه جا حاضر هستند. منابع اصلی عفونت عبارتند از : زخم های انسان، وسایل آلوده شده با چنین زخم هایی، و دستگاه تنفسی و پوست انسان. انتشار تماسی عفونت در بیمارستان ها را نیز باید به این موارد افزود. مورد اخیر بسیار اهمیت دارد، چرا که تعداد زیادی از کارکنان بیمارستان و بیماران، استافیلوکوکوس های مقاوم به آنتی بیوتیک را در بینی یا روی پوست خود حمل می کنند. اگرچه، پاکیزگی، بهداشت و ضد عفونی کردن زخم ها می تواند انتشار استافیلوکوکوس ها را از زخم ها کنترل نماید، اما شیوه های معدودی برای جلوگیری از انتشار وسیع استافیلوکوکوس ها از ناقلین در دست است. آئروسُل ها یاذرات ریز پراکنده شونده در هوا (مانند گلیلول ها) و تابش فرابنفش هوا تأثیر اندکی دارند.

در بیمارستان ها، مکان هایی که در بالاترین خطر برای عفونت های شدید استافیلوکوکی قرار دارند، عبارتند از : بخش نوزادان، بخش مراقبت های ویژه (ICU)، اتاق عمل، و بخش شیمی درمانی سرطان. ورود بیش از اندازه استافیلوکوکوس اورئوس‌های بیماری زای همه گیر به این نواحی ممکن است به بیماری های بالینی جدی بیانجامد. از وارد شدن کارکنان دارای زخم های استافیلوکوکوس اورئوس، و ناقلین، به این مکان ها ممکن است جلوگیری شود. در چنین افرادی، کاربرد ضد عفونی کننده های موضعی نظیر موپیروسین برای بینی یا جایگاه های حمل پرینئومی ممکن است از ریزش ارگانیسم های خطرناک بکاهد. ریفامپین به همراه یک داروی خوراکیِ ضد استافیلوکوکی دیگر گاهی اوقات باعث سرکوب طولانی مدت استافیلوکوکوس اورئوس و احتمالاً درمان حالت ناقلی در بینی می گردد؛ این شکل از درمان معمولاً برای مشکلات اساسیِ حالت ناقلی استافیلوکوکی نگه داشته می‌شود، زیرا استافیلوکوکوس ها می‌توانند سریعاً مقاومت به ریفامپین را توسعه بخشند.

به منظور کاهش سرایت در بیمارستان ها، بیمارانِ در معرض خطر — از قبیل آن‌هایی که در بخش مراقبت های ویژه هستند و بیماران منتقل شونده از اتاق های ویژه بیماری های مزمن، جایی که شیوع بالایی وجود دارد — غالباً برای کلونیزاسیون مجاری قدامی بینی با دقت مورد بررسی قرار می گیرند. تماس کارکنان مراقبت های بهداشتی با بیمارانی که در آزمون کشت یا PCR مثبت گزارش شده اند، باید با احتیاط صورت گیرد تا انتشار باکتری ها بر روی دست آن‌ها به کمترین مقدار خود برسد. کارکنان مراقبت های بهداشتی باید از دستکش استفاده کنند و دست های خود را قبل و بعد از تماس با بیمار شستشو دهند.

تا نسبتا به تازگی، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین محدود به نواحی بیمارستانی بود. انتشار جهانی تعداد کمی از کلون های مشخص CA-MRSA، افزایش در میزان عفونت های پوست و بافت نرم و پنومونیِ نکروز دهنده، عمدتاً در بیماران جوان تر، بدون آن که فاکتور های خطر شناخته شده ای برای کسب MRSA داشته باشند، را نتیجه داده است. به نظر می رسد این سویه ها ویرولانت تر هستند. جدا شده های CA-MRSA با حضور PVL و حضور کروموزوم کاست استافیلوکوکی *mec* نوع IV مشخص می گردند، که ممکن است افزایش حساسیت به سایر عوامل ضد میکروبی را در مقایسه با سویه های MRSA ی مرتبط با مراقبت های بهداشتی را شرح دهد.

## خلاصه فصل

- استافیلوکوکوس ها ارگانیسم هایی کاتالاز مثبت، و گرم مثبت اند که به صورت خوشه ای رشد کرده و ساکنین شایع پوست و غشا های مخاطی انسان ها و حیوانات می باشند.
- استافیلوکوکوس های پاتوژن، مهم تر از همه، استافیلوکوکوس اورئوس، خون را همولیز و پلاسما را کوآگوله می کنند، و انواعی از

آنزیم های خارج سلولی و توکسین ها را تولید می نمایند که آنها را بیماری زا می سازد.

- استافیلوکوکوس اورئوس از سیستم هـای تنظیمیِ پیچیده ای برخوردار است که بـه محرک هـای محیطی پاسخ داده، بیان ژن هـای گوناگون ویرولانس آن را که بر روی بخش های ویژه بیماری زایی کد می شوند، کنترل می کند.
- استافیلوکوکوس اورئوس طیف وسیعی از بیماری های تهاجمی و توکسیژنیک را موجب می گردد؛ استافیلوکوکوس هـای کوآگولاز منفی کمتر بیماری زا بوده و غالباً با عفونت هـای فرصت طلب (استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس) یـا سندرم هـای اختصاصی، نظیر عفونت هـای استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس و عفونت هـای دستگاه ادراری ارتباط دارند.
- مقاومت ضد میکروبی در میان استافیلوکوکوس ها می تواند کاملاً وسیع باشد، و توسط انواعی از مکانیسم هـا، نظیر تولید β– لاکتاماز، و *mecA* و *mecC* کروموزومی، و سایر شاخصه های مقاومت کد شود.

**پرسش های مروری**

۱. در شانه راست یک زن ۵۴ ساله، آبسه ای در اثر یک سویه از استافیلوکوکوس اورئوسِ مقاوم به نافسیلین پدید آمد. او یک دوره ۲ هفته ای درمان داخل وریدی با ونکومایسین را پشت سر گذراند و به بهبودی دست یافت. سه هفته بعد (هفته ۵ ام) عفونت او عود نمود و ۲ هفته دیگر به او ونکومایسین به طور داخل وریدی داده شد و او بار دیگر به بهبودی رسید. چهار هفته بعد (هفته ۱۱ ام) عفونت بازگشت و بیمار دوباره درمان داخل وریدی با ونکومایسین را از سر گرفت. MIC هـا برای ونکومایسین، برای جدا شده هـای استافیلوکوکوس اورئوس بدین قرار بود : جدا شده اولیـه (روز ۱)، μg/mL ۱؛ هفته ۵، μg/mL ۲؛ هفته ۱۱، μg/mL ۸. درمان بیمار با دور سوم از ونکومایسین با شکست مواجه شد و از درمان جایگزین استفاده گردید. کدام مکانیسم، مقاومت نسبی سویه استافیلوکوکوس اورئوس را نسبت به ونکومایسین در این بیمار بهتر توجیه می نماید؟

الف) کسب ژن *vanA* از میکروارگانیسم دیگر

ب) انتقال فعال ونکومایسین به خارج از سلول استافیلوکوکوس اورئوس

پ) عمل β– لاکتاماز

ت) افزایش در سنتز دیواره سلولی و تغییرات در ساختار آن

ث) فسفریلاسیون و غیر فعال سازی متعاقب ونکومایسین

۲. یک پسر ۱۱ ساله به تب خفیف و درد در بازو دچار می شود. در عکس پرتو X از بازو، یک ضایعه لیتیک (تحلیل) در بخش فوقانی استخوان بازو به همراه برجستگی پوشش استخوان در ناحیه ضایعه مشاهده می گردد. بیمار به اتاق عمل انتقال می یابد و، در آنجا، برداشت ضایعه (استخوان مرده و چرک) صورت می پذیرد. نتیجه ی کشت از این ضایعه، کوکوس های گرم مثبت است. آزمون نشان می دهد که ارگانیسم استافیلوکوکوس است نه استرپتوکوکوس. بر اساس این اطلاعات، کدام مورد زیر در خصوص این ارگانیسم صحیح است؟

الف) حساس به نافسیلین

ب) β– لاکتاماز مثبت

پ) تولید کننده پروتئین A

ت) کپسول دار

ث) کاتالاز مثبت

۳. یک مرد ۳۶ ساله دارای آبسه ای ناشی از یک سویه استافیلوکوکوس اورئوس β– لاکتاماز مثبت است. این موضوع بیانگر مقاومت ارگانیسم به کدام یک از آنتی بیوتیک های زیر می باشد؟

الف) پنی سیلین G، آمپی سیلین و پیپراسیلین

ب) تری متوپریم – سولفامتوکسازول

پ) اریترومایسین، کلاریترومایسین و آزیترومایسین

ت) ونکومایسین

ث) سفازولین و سفتریاکسون

۴. هفت روز قبل، یک دانشجوی پزشکی ۲۷ ساله از آمریکای مرکزی بازگشت، جایی که او تابستان را با کار در یک کلینیک سپری کرده بود. چهار روز قبل، در او یک بثور جلدی قرمز رنگ، شبیه به آفتاب سوختگی پدید آمد. او همچنین سر درد، درد های عضلانی، و گرفتگی های شکمی همراه با اسهال داشت. فشار خون او ۷۰/۴۰mmHg بود. طی معاینه لگن، دوره قاعدگی همراه با تامپون در محل مشاهده گردید؛ غیر از این، لگن حالت طبیعی را نشان می داد. آزمون های عملکردی کلیه (نیتروژن اوره سرم و کراتینین) غیر طبیعی و حاکی از نارسایی خفیف کلیوی بودند. اسمیر خون برای مالاریا منفی بود. بیماری او احتمالاً توسط کدام یک از موارد زیر ایجاد شده است؟

الف) توکسینی که به افزایش چشمگیر در سطوح آدنوزین مونو فسفات حلقوی (cAMP) درون سلولی می انجامد.

ب) توکسینی که اسفنگومیلین را تجزیه می کند.

پ) توکسینی که به کمپلکس اصلی سازگاری بافتی (MHC) کلاس II ی یک سلول عرضه کننده آنتی ژن و ناحیه Vβ ی یک سلول T اتصال

می یابد.

ت) توکسینی دو جزئی که منافذی را در گلبول های سفید پدید آورده و بر تراوایی کاتیون می افزاید.

ث) توکسینی که فاکتور ۲ طویل سازی (EF2) را مهار می سازد.

۵. طی یک دوره ۳ هفته ای، در تمام پنج نوزاد تازه متولد شده، در بخش نگهداری نوزادان، عفونت های استافیلوکوکوس اورئوس همراه با باکتریمی ایجاد گردید. همه جدا شده های استافیلوکوکوس اورئوس مورفولوژی کلنی و خصوصیات همولیتیک مشابه داشتند و الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی آن‌ها یکسان بود، که پیشنهاد می کرد این جدا شده ها یکی هستند (شیوه های ملکولی بعدی یکسان بودن جدا شده ها را نشان دادند). اکنون، کدام یک از اعمال زیر باید انجام گیرد؟

الف) پیشگیری دارویی تمام نوزادان با ونکومایسین داخل وریدی

ب) جدا سازی حفاظتی تمام نوزادان

پ) بستن بخش نگهداری نوزادان و ارجاع زنان بار دار به بیمارستانی دیگر

ت) استخدام کارکنان جدید برای بخش نوزادان

ث) کشت از مجاری قدامی پزشکان، پرستاران، و سایر کسانی که از کودکان مبتلا مراقبت می کنند، روی مانیتول سالت آگار

۶. اکسفولیاتیو توکسین ها، TSST-1 و انتروتوکسین ها همگی ابر آنتی ژن هستند. ژن های کد کننده این توکسین ها در کجا استقرار یافته اند؟

الف) در تمام سویه های استافیلوکوکوس اورئوس حضور دارند.

ب) به طور گسترده روی کروموزوم استافیلوکوکی توزیع شدها ند.

پ) هم روی کروموزوم استافیلوکوکی (TSST-1 و اکسفولیاتیو توکسین ها) و هم روی پلاسمید ها (انتروتوکسین ها) قرار دارند.

ت) روی کروموزوم استافیلوکوکی در بخش ویژه بیماری زایی مستقر هستند.

ث) روی پلاسمید ها واقع شده اند.

۷. در یک بیمار ۱۶ ساله که روی آن پیوند مغز استخوان صورت گرفته است، یک لوله وریدیِ مرکزی به مدت ۲ هفته کار گذاشته شده است. او همچنین دارای یک سوند دستگاه ادراری می باشد، که آن نیز به مدت ۲ هفته وصل شده است. او بـه تب دچار می شود و همزمان شمار گلبول هـای سفید او بسیار پایین است. از خون او سه کشت انجـام می گیـرد، و در هر سه مورد، استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس رشد می کند، کدام یک از گفته های زیر صحیح است؟

الف) ارگانیسم های استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس احتمالاً به پنی‌سیلین G حساس اند.

ب) ارگانیسم های استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس احتمالاً از سطح سوند دستگاه دستگاه ادراری کسب شده اند.

پ) ارگانیسم های استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس احتمالاً به ونکومایسین مقاوم اند.

ت) ارگانیسم های استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس احتمالاً از سطح پوست کسب شده اند.

ث) ارگانیسم‌های استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس احتمالاً از یک بیوفیلم روی سطح سوند وریدی مرکزی کسب شده اند.

۸. آبسه ای بر روی پشت گردن یک مرد ۶۵ ساله شکل می گیرد. کشت، استافیلوکوکوس اورئوس را نتیجه می‌دهد. این جدا شده مورد آزمون واقع می شود و برای ژن *mecA* مثبت می گردد، که به معنای آن است که :

الف) جدا شده حساس به ونکومایسین است.

ب) جدا شده مقاوم به ونکومایسین است.

پ) جدا شده حساس به نافسیلین است.

ت) جدا شده مقاوم به نافسیلین است.

ث) جدا شده حساس به کلیندامایسین است.

ج) جدا شده مقاوم به کلینداماسین است.

۹. مقاومت ضد میکروبی تبدیل به یک مسأله مهم گشته است. کدام یک از موارد زیر از نگرانی های اصلی در جهان (در خصوص مقاومت ضد میکروبی) به شمار می رود؟

الف) مقاومت به نافسیلین در استافیلوکوکوس اورئوس

ب) مقاومت به پنی سیلین در استرپتوکوکوس پنومونیه

پ) مقاومت به پنی سیلین در نیسریا گونوره

ت) مقاومت به ونکومایسین در استافیلوکوکوس اورئوس

ث) مقاومت به توبرامایسین در اشریشیاکولی

۱۰. گروهی شش نفره از کودکان زیر ۸ سال در یک کشور نیمه گرمسیری زندگی می نمایند. هر یک از این کودکان مبتلا به چندین ضایعه جلدی پوسته شونده از زرد زخم (پایودِرما) هستند. ضایعات غالباً بر روی بازوها و صورت وجود دارند. کدام یک از میکروارگانیسم های زیر احتمالاً عامل این ضایعات است؟

الف) اشریشیاکولی

ب) کلامیدیا تراکوماتیس

پ) استافیلوکوکوس اورئوس

ت) استرپتوکوکوس پنومونیه

ث) باسیلوس آنتراسیس

۱۱. کدام یک از گفته هـای زیر درباره نقش پروتئین A در بیماری زایی عفونت های ناشی از استافیلوکوکوس صحیح است؟

الف) پروتئین A مسؤل بثورات جلدی در سندرم شوک سمی است.

ب) پروتئین A پراکسید هیدروژن را به آب و اکسیژن تبدیل می کند.

پ) پروتئین A انتروتوکسین قدرتمندی است.

ت) پروتئین A مسؤل مستقیم لیز نوتروفیل ها می باشد.

ث) پروتئین A یک پروتئین سطحیِ باکتریایی است که به بخش Fc ی IgG1 اتصال می یابد.

۱۲. کدام یک از ارگانیسم های استافیلوکوکی زیر کوآگولاز تولید می کند و در عفونت های حاصل از گاز گرفتگی سگ درگیر است؟

الف) استافیلوکوکوس اینترمدیوس

ب) استافیلوکووکوس اپیدرمایدیس

پ) استافیلوکوکوکوس ساپروفیتیکوس

ت) استافیلوکوکوس هومینیس

ث) استافیلوکوکوس هومولیتیکوس

۱۳. تمام گفته‌های زیر درباره لکوسیدین پنتون – والنتین صحیح است، مگر :

الف) یک توکسین دو جزئی است.

ب) معمولاً توسط سویه های MRSA ی مرتبط با جامعه تولید می شود.

پ) یک فاکتور ویرولانس مهم محسوب می گردد.

ت) همانند با یکی از انتروتوکسین های استافیلوکوکی است.

ث) منافذی را در غشای گلبول های سفید پدید می آورد.

۱۴. کدام یک از گفته های زیر بهترین توصیف درباره عملکرد تنظیم گر کمکی ژن در استافیلوکوکوس اورئوس است؟

الف) تولید $\beta$- لاکتاماز را تنظیم می نماید.

ب) متأثر از اکسیژن محیطی است.

پ) بیان ترجیحیِ ادهسین های سطحی را در کنترل دارد.

ت) در کنترل اتولیز مهم می باشد.

۱۵. تمام موارد زیر از راهکار های مهم کنترل عفونت در جلوگیری از انتشار MRSA در بیمارستان ها به حساب می آیند، مگر :

الف) بهداشت دست ها

ب) نظارت روتین برای کلونیزاسیون بینی در افراد در معرض خطر

پ) جدا سازی تماس برای بیمارانی که با MRSA کلونیزه یا آلوده شده اند.

ت) پروفیلاکسی (پیشگیریِ دارویی) ضد میکروبیِ روتین برای تمام بیماران بستری شده در بیمارستان به مدت بیش از ۴۸ ساعت

ث) مدیریت ضایعات پوستی با مواد ضد عفونی کننده

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ت | ۲- ث | ۳- الف |
| ۴- پ | ۵- ث | ۶- ت |
| ۷- ث | ۸- ت | ۹- ت |
| ۱۰- پ | ۱۱- ث | ۱۲- الف |
| ۱۳- ت | ۱۴- پ | ۱۵- ت |

# فصل ۱۴ استرپتوکوکوس ها، انتروکوکوس ها، و جنس های خویشاوند

**مقدمه**

استرپتوکوکوس ها باکتری های گرم مثبت کروی اند که در طی رشد، به طور ویژه اشکال جفت یا زنجیره ای را پدید می آورند. آن‌ها در طبیعت پراکنش وسیعی دارند. برخی از آنها از اعضاء میکروبیوتای نرمال انسان محسوب می شوند؛ سایرین با بیماری‌های مهم انسانی در ارتباط هستند. این بیماری‌ها به اثرات مستقیم عفونت با استرپتوکوکوس ها یا در سایر موارد به پاسخ ایمونولوژیک نسبت به آنها بر می گردد. استرپتوکوکوس‌ها انواعی از مواد و آنزیم های خارج سلولی را رها می سازند.

استروپتوکوکوس‌ها گروه ناهمگون و بزرگی از باکتری ها بوده و یک سیستم برای رده بندی آن‌ها کفایت نمی کند. درک رده بندی کلید درک اهمیت پزشکی آن‌ها است.

**رده بندی استرپتوکوکوس ها**

رده بندی استرپتوکوکوس ها در قالب طبقه های اصلی سالیان متمادی بر اساس یک سری از مشاهدات انجام می گرفت : (۱) مورفولوژی کلنی و واکنش های همولیتیک روی بلاد آگار؛ (۲) اختصاصیت سرولوژیکیِ ماده خاص دیواره سلولی در هر گروه و سایر آنتی ژن های کپسولی یا دیواره سلولی؛ (۳) واکنش های بیوشیمیایی و مقاومت نسبت به عوامل فیزیکی و شیمیایی؛ و (۴) ویژگی های اکولوژیکی. اخیراً، ژنتیک ملکولی جایگزین شیوه های فنوتیپی در انتساب تاکسونومیک این ارگانیسم ها شده اند. رده بندی استرپتوکوکوس های مهم از نظر پزشکی در جدول ۱-۱۴ خلاصه گردیده است.

**الف) همولیز**

بسیاری از استرپتوکوکوس ها قادر به همولیز گلبول های قرمز، در شرایط آزمایشگاهی، به درجات متفاوت، هستند. تخریب کامل گلبول های قرمز که با شفاف شدن خون در اطراف رشد باکتریایی همراه است، همولیز بتا نامیده می شود. لیز ناکامل گلبول های قرمز، با احیای هموگلوبین و تشکیل پیگمان سبز، همولیز آلفا نام دارد. سایر استرپتوکوکوس ها غیر هممولیتیک اند، که گاه گاما همولیتیک نام می گیرند.

الگو های همولیز استرپتوکوکوس های مهم برای انسان ها از به لحاظ پزشکی، در جدول ۱-۱۴ نشان داده شده است. رده بندی بر پایه الگو های همولیتیک عمدتاً برای استرپتوکوکوس های مسبب بیماری که معمولاً انواعی از همولیزین ها را تولید می کنند، مورد استفاده قرار گرفته است.

**ب) ماده اختصاصی گروه (رده بندی لنسفیلد)**

این هیدرات کربن در دیواره سلولی بسیاری از استرپتوکوکوس ها وجود دارد و مبنای گروه بندی سرولوژیکی در قالب گروه های لَنسفیلد A-H و K-U را شکل می دهد. اختصاصیت سرولوژیکیِ هیدرات کربن اختصاصی گروه با یک قند آمینو تعیین می شود. برای استرپتوکوکوس های گروه A، این قند، رامنوز ـ *N* ـ استیل گلوکز آمین؛ برای گروه B، پلی ساکارید رامنوز ـ گلوکز آمین؛ برای گروه C، رامنوز ـ *N* ـ استیل گالاکتوز آمین؛ برای گروه D، گلیسرول تِیکوئیک اسید دارای d ـ آلانین و گلوکز؛ و برای گروه F، گلوکو پیرانوزیل ـ *N* ـ استیل گالاکتوز آمین می باشد.

استخراج آنتی‌ژن‌های اختصاصی گروه، جهت گروه‌بندی استرپتوکوکوس‌ها با روش های مختلفی صورت می پذیرد : استخراج از کشت سانتریفیوژ شده ی مواجهه گشته با اسید هیدروکلریک گَرم، اسید نیترو، یا فرم آلدهید؛ به واسطه لیز آنزیمی سلول های استرپتوکوکی (برای نمونه، با پپسین یا تریپسین)؛ یا به وسیله اتوکلاو کردن سوسپانسیون های سلولی. این عصاره‌ها در بردارنده ماده کربوهیدراتیِ اختصاصی گروه هستند که با آنتی سرم های اختصاصی واکنش های رسوبی می دهند. این عمل اجازه استقرار تعداد زیادی از استرپتوکوکوس ها را در گروه های A-H و K-U فراهم می نماید. تایپینگ (تعیین نوع) عموماً تنها برای گروه های A، B، C، F، و G انجام می گیرد (جدول ۱-۱۴ را ببینید) که باعث ایجاد بیماری در انسان‌ها می‌شوند، و برای آنها شناساگرهایی وجود دارد که تایپینگ را با استفاده از آگلوتیناسیون ساده یا واکنش های رنگی ممکن می سازد.

**پ) پلی ساکارید های کپسولی**

اختصاصیت آنتی‌ژنیک پلی‌ساکاریدهای کپسولی در رده بندی استرپتوکوکوس پنومونیه در قالب بیش از ۹۰ نوع و تایپینگ استرپتوکوکوس‌های گروه B (استرپتوکوکوس آگالاکتیه) استفاده شده است.

**ت) واکنش های بیوشیمیایی**

آزمون های بیوشیمیایی عبارتند از : واکنش های تخمیر قند، آزمون هایی برای حضور آنزیم ها، و آزمون هایی برای حساسیت یا مقاومت نسبت به برخی عوامل شیمیایی. آزمون های بیوشیمیایی غالباً پس از مشاهده

خصوصیات رشد کلنی و ویژگی هـای همولیتیکی، بـرای رده بندی استرپتوکوکوس ها استفاده می شوند. آزمون‌های بیوشیمیایی معمولاً برای گونه هایی مورد استفاده اند که به طور معمول با آنتی بادیِ تهیه شده برای ماده اختصاصی گروه – گروه های A، B، C، F، و G – واکنش نمی دهند. برای مثال، استرپتوکوکوس های ویریدانس، α- همولیتیک یا غیر همولیتیک بوده و با آنتی بادی هـایی که معمولاً برای رده بندی لنسفیلد استفاده می گردند، واکنشی ندارند. مشخص سازی استرپتوکوکوس های ویریدانس مستلزم انجام یک سلسله از آزمون های بیوشیمیایی است. جدول ۱-۱۴ را ببینید. هرچند، از آنجـایی که واکنش هـای بیوشیمیـایی نیازمند کار فشرده بوده و اغلب غیر قابل اعتماد هستند، آزمایشگاه هایی که از توانایی انجام تکنیک هـای ملکولی، نظیر تعیین توالی ژن یا اجـرای طیف سنجی برای شناسایی ارگانیسم (طیف سنجی جرمی یونیزاسیون / دفع لیزری به کمک ماتریکس با زمان پرواز [MALDI-TOF MS]) برخوردار اند، این شیوه ها را جایگزین آزمون های فنوتیپی نموده اند.

جدول ۱-۱۴. خصوصیات استرپتوکوکوس های مهم از نظر پزشکی

| نام | ماده اختصاصی گروه[a] | همولیز[b] | زیستگاه | معیار های مهم آزمایشگاهی | بیماری های شایع و مهم |
|---|---|---|---|---|---|
| **استرپتوکوکوس های پایوژنیک** | | | | | |
| استرپتوکوکوس پایوژنز | A | β | حلق، پوست | کلنی های بزرگ (>۰/۵mm)، آزمون PYR[c] مثبت، مهار توسط باسیتراسین | فارنژیت، زرد زخم، تب روماتیسمی، گلومرولونفریت، شوک سمی |
| استرپتوکوکوس آگالاکتیه | B | β | دستگاه ادراری تناسلی، دستگاه GI تحتحانی | هیدرولیز هیپورات، CAMP[d] مثبت | سپتی‌سمی و مننژیت نوزادی، باکتریمی، UTI[e]، مننژیت در بالغین |
| استرپتوکوکوس دیسگالاکتیه زیرگونه ایکوئی سمیلیس؛ سایرین | C، G | β (عفونت های انسانی)، α، غیرهمولتیک | حلق | کلنی های بزرگ (>۰/۵mm) | فارنژیت، عفونت های تب زا مشابه استرپتوکوکوس های گروه A |
| **استرپتوکوکوس های ویریدانس** | | | | | |
| گروه استرپتوکوکوس بوویس[f] | D | غیرهمولیتیک | روده بزرگ، شجره صفراوی | رشد در حضور صفرا، هیدرولیز اسکولین، عدم رشد در ۶/۵ درصد NaCl، تجزیه نشاسته | اندوکاردیت، جدا شده خونی شایع در سرطان روده بزرگ، بیماری صفراوی |
| گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس (استرپتوکوکوس آنژینوسوس، استرپتوکوکوس اینترمدیوس، استرپتوکوکوس کونستِلاتوس) | F (A، C، G) و غیرقابل تایپینگ | α، β، غیر همولیتیک | حلق، روده بزرگ، دستگاه تناسلی زنان | واریانت های کلنی کوچک (<۰/۵mm) از گونه های β-همولیتیک؛ گروه A مقاوم به باسیتراسین و PYR منفی است؛ الگو های تخمیر هیدرات کربن؛ آرژینین، اسکولین، VP[g] مثبت | عفونت های تب زا شامل آبسه های مغزی |
| گروه موتانس | معمولاً تایپینگ نشده | α، غیر همولیتیک | حفره دهان | الگو های تخمیر هیدرات کربن؛ اسکولین، VP مثبت | کرم خوردگی دندان (استرپتوکوکوس موتانس)، اندوکاردین؛ آبسه ها (با بسیاری از گونه های باکتریایی دیگر) |
| گروه میتیس – سانجیوس | | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| استرپتوکوکوس پنومونیه | ندارد | α | نازوفارنکس | حساس به اوپتوچین؛ کلنی های محلول در صفرا؛ واکنش کوئلانگ مثبت | پنومونی، اندوکاردیت، اوتیت، سینوزیت |
| استرپتوکوکوس میتیس | ندارد | A، غیر همولیتیک | حفره دهان | VP منفی[g]، الگو های تخمیر کربوهیدرات | اندوکاردیت، باکتریمی، سپتی سمی در بیماران واجد سیستم ایمنیِ به خطر افتاده؛ مقاومت سطح بالا به پنی سیلین |
| گروه سالیواریوس | ندارد | α، غیر همولیتیک | حفره دهان | VP مثبت، الگو های تخمیر کربوهیدرات | باکتریمی، اندوکاردیت، مننژیت |

a. رده بندی لنسفیلد.

b. همولیز مشاهده شده روی بلاد آگار پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون.

c. هیدرولیز L– پیرولیدونیل – β – نفتیل آمید (PYR).

CAMP .d، کریستی، آتکینس، مانچ – پترسون (Christie, Atkins, Munch-Peterson).

UTI .e، عفونت دستگاه ادراری (urinary tract infection).

f. شامل گونه های انسانی : استرپتوکوکوس گالولیتیکوس زیر گونه گالولیتیکوس؛ استرپتوکوکوس گالولیتیکوس زیر گونه ماسِدونیکوس؛ استرپتوکوکوس گالولیتیکوس زیر گونه پاستوریانوس؛ استرپتوکوکوس اینفانتاریوس زیر گونه اینفانتاریوس.

VP .g، ووگِس پروسکوئر (Voges Proskauer)؛ تمام استرپتوکوکوس های گروه ویریدانس VP مثبت هستند، به استثنای گروه میتیس.

GI، گوارشی (gastrointestinal).

## استرپتوکوکوس های ویژه از دید پزشکی

استرپتوکوکوس ها و انترکوکوس های زیر از منظر پزشکی اهمیت ویژه ای دارند.

## استرپتوکوکوس پایوژنز

اکثر استرپتوکوکوس های واجد آنتی ژن گروه A، استرپتوکوکوس پایوژنز هستند. این ارگانیسم یک پاتوژن انسانی مهم محسوب می شود. در این‌جا، از آن برای توصیف ویژگی های کلی استرپتوکوکوس‌ها و ویژگی‌های اختصاصی این‌گونه سود می جوییم. استرپتوکوکوس پایوژنز پاتوژن انسانی اصلی مرتبط با تهاجم موضعی یا منتشره، و اختلالات ایمونولوژیکِ پس از استرپتوکوکی است. استرپتوکوکوس پایوژنز معمولاً هاله های بزرگی از همولیز β به قطر ۱ cm) را پیرامون کلنی هایی با قطر بیش از ۰/۵mm ایجاد می کند. آنها PYR مثبت (هیدرولیز L – پیرولیدونیل – β - نفتیل آمید) و معمولاً حساس به باسیتراسین می باشند.

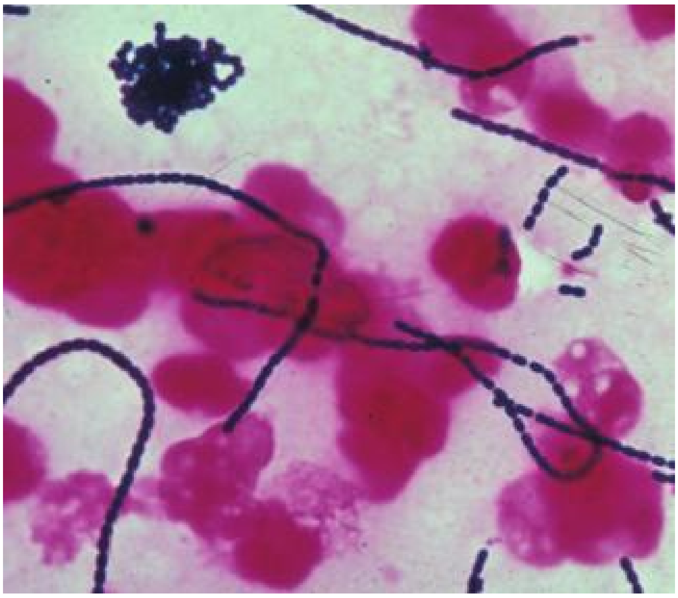
### مورفولوژی و شناسایی

#### الف) مشخصه ارگانیسم ها

کوکوس های تکی به شکل کروی یا بیضی بوده، به صورت زنجیره ای آرایش می یابند (شکل ۱–۱۴). کوکوس ها در یک صفحه عمود بر محور طولیِ زنجیره تقسیم می شوند. اعضای زنجیره اغلب نمای دیپلوکوکیِ مشخص داشته، و اشکال میله مانند نیز گاهی مشاهده می گردند. طول زنجیره ها بر اساس عوامل محیطی تفاوت چشمگیری نشان می دهد. استرپتوکوکوس ها گرم مثبت اند؛ اگرچه، همچنان که از مدت کشت می‌گذرد و باکتری ها می میرند، خاصیت گرم مثبت بودن آن‌ها از دست می رود و می توانند گرم منفی به نظر برسند؛ برای برخی از استرپتوکوکوس ها، این حالت می تواند پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون پیش آید.

اکثر سویه های گروه A (جدول ۱–۱۴ را ببینید) کپسول هایی از اسید هیالورونیک می سازند. کپسول ها در کشت های بسیار تازه قابل توجه تر اند. آن‌ها فاگوسیتوز را به تعویق می اندازند. کپسول اسید هیالورونیک احتمالاً نقش بیشتری در ویرولانس دارد و اعتقاد بر این است که همراه با پروتئین M، فاکتور مهمی در بازگشت تب روماتیسمی یا RF ( rheumatic fever) در آمریکا، در دهه هـای ۱۹۸۰ و ۱۹۹۰ بوده است. کپسول بـه پروتئین متصل شونده به اسید هیالورونیک، CD44، موجود روی سلول های اپیتلیال انسان متصل می شود. متصل شدن، اتصالات درون سلولی را بر هم

می ریزد و به ارگانیسم اجازه می دهد خارج سلولی باقی بماند تا به اپیتلیوم نفوذ نماید. کپسول سایر استرپتوکوکوس ها (مانند استرپتوکوکوس آگالاکتیه و استرپتوکوکوس پنومونیه) متفاوت است. دیواره سلولی استرپتوکوکوس پایوژنز دارای پروتئین ها (آنتی ژن های M، T، و R)، هیدرات های کربن (اختصاصی به گروه) و پپتیدوگلیکان ها می باشد. پیلوس های مو مانند از کپسول استرپتوکوکوس های گروه A بیرون می زنند. پیلوس ها تا اندازه ای متشکل از پروتئین M بوده و با اسید لیپو تیکوئیک پوشیده شده اند. ماده اخیر در اتصال استرپتوکوکوس ها به سلول های اپیتلیال اهمیت دارد.



*شکل ۱-۱۴. استرپتوکوکوس های رشد یافته در کشت بلاد که کوکوس های گرم مثبت را در قالب زنجیره نشان می دهند. بزرگنمایی اصلی × ۱۰۰۰.*

**ب) کشت**

اکثر استرپتوکوکوس ها در روی محیط های جامد بـه صورت کلنی های دیسک مانند، معمولاً با قطر mm ۲-۱ رشد می کنند. استرپتوکوکوس پایوژنز β- همولیتیک است (شکل ۲-۱۴)؛ دیگر گونه ها از خصوصیات همولیتیکی متغیر برخوردار اند (جدول ۱-۱۴ را ببینید).

**پ) خصوصیات رشد**

انرژی اصولاً از مصرف گلوکز همراه با تولید اسید لاکتیک به عنوان محصول نهایی به دست می آید. استرپتوکوکوس ها بر روی محیط های جامد یا براث، رشد اندکی دارند، مگر آن که این محیط ها با خون یا مایعات بافتی غنی گردند. نیازمندی های تغذیه ای در میان گونه های مختلف، بسیار متفاوت می باشد. سخت گیر ترین آن ها پاتوژن های انسانی اند، که به انواعی از فاکتورهای رشد نیاز دارند. به رشد و همولیز با انکوباسیون در ۱۰ درصد $CO_2$ یاری رسانده می شود. اکثر استرپتوکوکوس های همولیتیک بیماری زا بهترین رشد را در دمای ۳۷°C نشان می دهند. بیشتر استرپتوکوکوس‌ها بی هوازی اختیاری اند و رشد آن‌ها تحت شرایط هوازی و بی هوازی صورت می گیرد.

*شکل ۲-۱۴. استرپتوکوکوس های β- همولیتیک گروه A (استرپتوکوکوس پایوژنز) رشد یافته به مدت یک شب بر روی یک پلیت بلاد آگار ۱۰ سانتیمتری. کلنی های سفید کوچک (به قطر mm ۱-۰/۵) که با هاله هایی منتشر از β- همولیز به قطر mm ۱۰-۷.*

**ت) تنوع**

انواع یا واریانت‌های یک سویه از استرپتوکوکوس ممکن است اشکال متفاوتی از کلنی ها را ارائه نمایند. این مسأله به ویژه در سویه های استرپتوکوکوس پایوژنز بارز است، که کلنی های مات یا براق را به وجود می آورند. کلنی های مات در بر دارنده ارگانیسم هایی است که مقدار زیادی پروتئین M تولید می کنند و معمولاً ویرولانت هستند؛ استرپتوکوکوس پاتوژنز هایـی که کلنی هـای براق را می سازنـد، پروتئین M کمتری تولید کرده و اغلب غیر ویرولانت انـد.

**ساختار آنتی ژنی**

**پروتئین M**

این ماده فاکتور ویرولانس اصلی در استرپتوکوکوس پایوژنز است. پروتئین M به صورت زوائد مو مانند در دیواره سلولی استرپتوکوکی به نظر می رسد. هنگامی که پروتئین M وجود دارد، استرپتوکوکوس هـا ویرولانت اند، و در غیاب آنتی بـادی هـای اختصاصی علیه پروتئین M، قادرند در برابر فاگوسیتوز توسط گلبول های سفید پلی مورفونوکلئر، با مهار فعال سازی مسیر ثانوی کمپلمان، پایداری نمایند. استرپتوکوکوس پایوژنـزِ فاقد پروتئین M ویرولانت نیست. ایمنی نسبت به عفونت های استرپتوکوکی گروه A با حضور آنتی بادی هـای اختصاصی بـه نوع علیه پروتئین M مرتبط می بـاشد.

از آنجـایی که انواع زیادی پروتئین M، شاید ۱۵۰ نوع، وجـود دارد، یک شخص ممکن است عفونت های تکراری با استرپتوکوکوس پایوژنز از انواع متفاوت M را نشان دهد. هم گروه C و هم گروه G استرپتوکوکوس‌ها دارای ژن هـای هومولوگ (مشابه) با ژن هـای پروتئین M گروه A هستند، و پروتئین های M شبیه به پروتئین های M گروه A در استرپتوکوکوس های گروه C و G یافت شده اند.

ملکول پروتئین M ساختار مارپیچیِ میله مانندی دارد که دومیْن های عملکردی را مجزا می کند. این ساختار، همزمان با حفظ کارآیی، اجازه تعداد زیادی تغییرات توالی را می دهد، و بنابراین شاخصه های ایمونولوژیکی پروتئین M می تواند به سهولت تغییر نماید. دو کلاس ساختاری اصلی از پروتئین M، کلاس I و II، وجود دارد.

به نظر می آید پروتئین M و شاید سایر آنتی ژن های دیواره سلولی استرپتوکوکی در بیماری زایی تب روماتیسمی دارای نقش باشند. غشا های خالص گردیده ی دیواره سلولی استرپتوکوکی، آنتی‌بادی‌هایی را که با ماهیچه قلب انسان واکنش می دهند، بر می انگیزانند؛ خصوصیات این آنتی ژن های واکنش پذیرِ متقاطع روشن نیست. جزئی از دیواره سلولی از انواع انتخابی M، آنتی‌بادی‌های واکنش‌دهنده با بافت ماهیچه قلب را القا می کند. دومیْن‌های حفظ شده ی آنتی ژنیک روی پروتئین M کلاس I با ماهیچه قلب انسان واکنش متقاطع دارند، و از این رو پروتئین M کلاس I ممکن است یک شاخص ویرولانس برای تب روماتیسمی باشد.

**توکسین ها و آنزیم ها**

بیش از ۲۰ محصول خارج سولیِ آنتی ژنیک به وسیله استرپتوکوکوس پایوژنز تولید می شود. تعدادی از این موارد در زیر ذکر گردیده اند.

**الف) استرپتوکیناز (فیبرینولیزین)**

استرپتوکیناز توسط سویه های متعددی از استرپتوکوکوس‌های β- همولیتیک گروه A تولید می شـود. این ماده، پلاسمینوژن پلاسمای انسان را بـه پلاسمین – یک آنزیم پروتئولیتیک فعال که فیبرین و سایر پروتئین ها را هضم نموده، و اجازه گریز باکتری ها از لخته های خونی را می دهد – تبدیل می کند. روند هضم پروتئین ممکن است توسط مهارگر های غیر اختصاصی سرم و به وسیله یک آنتی بادی اختصاصی (آنتی استرپتوکیناز) مختل گردد. استرپتوکیناز به صورت داخل وریدی برای درمان انسداد عروق ریوی (آمبولی ریوی)، انسداد عروق کرونر (سرخرگ های قلب) و ترومبوز (لخته شدگی) سیاهرگ به کار می رود.

**ب) داکسی ریبونوکلئاز ها**

دِاکسی ریبونوکلئاز های استرپتوکوکی A، B، C، و D باعث تجزیه DNA می شوند (DNases) و به سان استرپتوکیناز ها گسترش استرپتوکوکوس ها را در بافت با آبگونه کردن چرک تسهیل می نمایند. این فعالیت آنزیمی را می توان با کاهش در ویسکوزیته (چسبناکی) محلول های مشخص DNA سنجید. ویسکوزیته ترشحات چرکی اساساً مرهون داکسی ریبونوکلئو پروتئین است. مخلوط استرپتودورناز و استرپتوکیناز در "برداشت آنزیمی بافت غیر زنده" مورد استفاده قرار می گیرد. این مخلوط به مایع شدن ترشحات چرکی کمک نموده و برداشت چرک و بافت نکروزه را تسهیل می نماید؛ بنابراین، دارو های ضد میکروبی بهتر به موضع می رسند، و سطوح آلوده با سرعت بیشتری بهبود می یابند. پس از عفونت های استرپتوکوکی، به ویژه بعد از عفونت های پوستی، علیه DNA آز آنتی بادی (حد طبیعی، ۱۰۰ واحد) پدید می آید.

**پ) هیالورونیداز**

هیالورونیداز اسید هیالورونیک – یک جزء مهم از ماده زمینه ای بافت پیوندی – را می شکافد. بنابراین، هیالورونیداز بـه گسترش میکروارگانیسم هـای عفونت زا یاری می رساند (فاکتور گسترش دهنده). هیالورونیداز ها آنتی ژنیک بوده و برای هر منبع باکتریایی یا بافتی اختصاصی هستند. به دنبال عفونت با ارگانیسم هـای تولیدکننده هیالورونیداز، در سرم، آنتی بادی هـای اختصاصی یافت می شوند.

**ت) اگزوتوکسین های تب زا (توکسین اریتروژنیک)**

استرپتوکوکوس پایوژنز اگزوتوکسین هـای تب زا (پایروژنیک) را می سازد. از لحاظ آنتی ژنی، سه اگزوتوکسین تب زای استرپتوکوکی یا Spe (streptococcal pyrogenic exotoxins) متمایز وجود دارد. A، B، و C. Spe ی A بیش از همه مورد مطالعه قرار گرفته است. این توکسین توسط استرپتوکوکوس هـای گروه A ای ساخته می شود کـه یک فاژ لیزوژنیک را حمل می نمایند. اگزوتوکسین هـای پایروژنیک استرپتوکوکی بـا سندرم شوک سمی استرپتوکوکی (streptococcal toxic shock syndrome) و مخملک (scarlet fever) مرتبط انـد. اکثـر سویه های استرپتوکوکوس های گروه A جدا شده از بیماران مبتلا به سندرم شوک سمی استرپتوکوکی، اگزوتولسین A تب زای استرپتوکوکی را تولید کرده یا آن‌که ژن به رمز در آورنده آن را دارند؛ در مقابل، تنها حدود ۱۵٪ از استرپتوکوکوس های گروه A جدا شده از سایر بیماران، دارای این ژن هستند. Spe ی C، که همچنین توسط یک فاژ کد می شود، ممکن است در ایـن سندرم دست داشته باشد. Spe ی B یک پروتئـاز قدرتمند است، که در فاگوسیتوز مداخله می نماید. استرپتوکوکوس های گروه A مرتبط با سندرم شوک سمی عمدتاً از انواع ۱ و ۳ پروتئین M هستند.

اگزوتوکسین های تب زا به عنوان ابر آنتی ژن رفتار نموده، با اتصال به کمپلکس اصلی سازگاری بافتی کلاس II در ناحیه $V_\beta$ ی گیرنده سلول T، سلول های T را تحریک می کنند. سلول های T ی فعال شده، با رها سازی سایتوکاین هـا، شوک و آسیب بافتی را میانجی گری می نمایند. به نظر می رسد مکانیسم عمل آن‌ها مشابه مکانیسم حاصل از توکسین -۱ سندرم شوک سمی استافیلوکوکی باشد.

**ث) همولیزین ها**

استرپتوکوکوس پایوژنزِ β- همولیتیک گروه A دو همولیزین (استرپتولیزین) می سازد، که نه تنها غشای گلبول های قرمز را لیز می کنند، بلکه همچنین به انواعی از سلول هـای دیگر آسیب می زنند. استرپتولیزین O، پروتئینی (با وزن ملکولی ۶۰,۰۰۰) است که از لحاظ همولیتیکی در حالت احیا شده (گروه های SH- در دسترس) فعال است، اما در حضور اکسیژن به سرعت غیر فعال می گردد. استرپتولیزین O مسئول همولیزی است که در برش های عمیق درون پلیت های بلاد آگار در طی رشد دیده می شود. این ماده از نظر کمّی با آنتی استرپتولیزین O (ASO) ترکیب می گردد. ASO آنتی بادی ای است که به دنبال عفونت با هر استرپتوکوکوسِ تولید کننده استرپتولیزین O در انسان ها به وجود می آید. این آنتی بادی مانع از همولیز ناشی از استرپتولیزین O خواهد شد. این پدیده مبنای یک آزمون کمّی برای آنتی‌بادی را شکل می دهد. یک تیتر سرمیِ ASO بالاتر از ۲۰۰-۱۶۰ واحد، به طور غیر طبیعی بالا لحاظ شده و عفونت اخیر با استرپتوکوکوس پایوژنز یا سطوح بالا و پایدار آنتی بادی در نتیجه ی پاسخ ایمنی بیش از حد به مواجهه پیشین در شخصی با ازدیاد حساسیت را پیشنهاد می نماید. استرپتولیزین S مسئول پیدایش هاله هـای همولیتیک پیرامون کلنی هـای رشد یافته روی سطح پلیت های بلاد آگار می باشد. این ماده در حضور سرم ساخته می شـود، از این رو استرپتولیزین S نام دارد. استرپتولیزین S آنتی ژنیک نیست. اکثر جدا شده های استرپتوکوکوس پایوژنز هر دو همولیزین را تولید می کنند. حدود ۱۰٪ ممکن است فقط یکی را تولید نمایند.

**بیماری زایی و یافته های بالینی**

انواعی از روند های متفاوت بیماری با عفونت های استرپتوکوکوس پایوژنز ارتباط دارند. این عفونت ها می توانند به چند دسته تقسیم شوند.

**الف) بیمـاری هـای منتسب به تهـاجم با استـرپتوکوکوس پایـوژنز، استـرپتوکوکوس های β- همولیتیک گروه A**

راه ورود ارگانیسم شکل بالینی اصلی را تعیین می کند. با این حال، در هر مورد، یک عفونت منتشر و به سرعت گسترده شونده وجود دارد که بافت ها را درگیر نموده و در امتداد مسیر های لنفاوی، با اندک چرک موضعی، توسعه پیدا می کند. عفونت می تواند از لنف به جریان خون تعمیم داده شود.

**۱. بادسرخ** – چنانچه راه ورود ارگانیسم پوست باشد، بادسرخ (erysipelas) ایجاد می گردد. ضایعات برآمده شده و به طور مشخص قرمز می شوند. ادم عضلانی حجیم و به سرعت پیشرفت کننده با حاشیه مشخص شده ای از عفونت وجود دارد.

**۲. سلولیت** – سلولیت (التهاب چربی زیر پوست) استرپتوکوکی یک عفونت حاد و بـه سرعت گسترده شونده پوست و بافت هـای زیر جلدی است. این بیماری در پی جراحات خفیف، سوختگی هـا، زخم هـا، و برش هـای جراحی رخ می دهد. درد، حساس شدن پوست، تورم و قرمز شدگی اتفاق می افتد. سلولیت بر اساس دو یافته بالینی از بادسرخ متمایز می گردد : در سلولیت ضایعه برآمده نبوده، و مرز بین بافت درگیر و غیر درگیر نامشخص است.

**۳. فشیئیت نکروز دهنده (قانقاریای استرپتوکوکی)** – نکروز وسیع و به سرعت گسترده شونده پوست، بافت هـا، و فَشیا (لایه پوششیِ فیبری پوست و ماهیچه) به وجود می آید. علاوه بر استرپتوکوکوس پاتوژنز، باکتری های دیگری نیز فَشیئیت نکروز دهنده را ایجاد می کنند. استرپتوکوکوس های گروه A که عامل فشیئیت نکروز دهنده هستند، گاه باکتری های گوشتخوار (flesh-eating bacteria) نام می گیرند.

**۴. تب زایمان** – چنانچه استرپتوکوکوس ها پس از وضع حمل به درون رحم راه یابند، تب زایمان (puerperal fever) پدید می آید، که اساساً سپتی سمیِ نشأت گرفته از زخم آلوده (التهاب درون رحمی یا اندومِتریت) است.

**۵. باکتریمی یا سپتی سمی** – عفونی شدن زخم هـای ناشی از جراحت و زخم های حاصل از جراحی با استرپتوکوکوس ها به باکتریمی منتج خواهد شد، کـه می توانـد بـه سرعت باعث مرگ شود. باکتریمی حاصل از استرپتوکوکوس پایوژنز همچنین ممکن است متعاقب عفونت های پوستی نظیر سلولیت، و ندرتاً فارنژیت (التهاب حلق) رخ دهد.

**ب) بیماری های منتسب به عفونت موضعی با استرپتوکوکوس پایوژنز و پیامد های آن ها**

**۱. گلو درد استرپتوکوکی** – شایع ترین عفونت ناشی از استرپتوکوکوس پایوژنز β- همولیتیک، گلو درد (sore throat) یا فارنژیت (التهاب حلق، pharyngitis) است. استرپتوکوکوس پایوژنز از طریق پیلوس های سطحیِ

پوشیده شده با اسید لیپو تیکوئیک، و همچنین از طریق اسید هیالورونیک در سویه های کپسول دار، به اپیتلیوم حلق می چسبد. گلیکو پروتئین فیبرونکتین (با وزن ملکولی ۴۴۰,۰۰۰) روی سلول های اپیتلیال احتمالاً به عنوان لیگاند اسید لیپو تیکوئیک به خدمت گرفته می شود. در نوزادان و کودکان، گلو درد به صورت نازوفارنژیت (التهاب حلق بینی) تحت حاد همراه با ترشح آبکی رقیق و اندکی تب به وقوع می پیوندد، اما عفونت به گسترش تا گوش میانی و استخوان پشت گوش تمایل دارد. معمولاً گره های لنفاوی گردن بزرگ می شوند. بیماری ممکن است هفته ها پایدار بماند. در نوجوانان و بالغین، بیماری حاد تر بوده و با نازوفارنژیت شدید، التهاب لوزه ها و قرمزی شدید و ادم غشا های مخاطی، همراه با ترشح چرک، بزرگ و حساس شدن گره های لنفاوی گردن، و (معمولاً) تب بالا مشخص می گردد. ۲۰٪ از عفونت ها بدون علامت هستند. شکل بالینیِ مشابهی نیز می تواند با مونونوکلئوز عفونی، دیفتری، عفونت گونوکوکی و عفونت آدنوویروس رخ دهد.

عفونت دستگاه تنفسی فوقانی توسط استرپتوکوکوس پایوژنز معمولاً ریه ها را درگیر نمی سازد. پنومونی – زمانی که اتفاق افتد – به سرعت پیشرفت نموده و شدت می یابد، و بیشتر یک پیامد ناشی از عفونت های ویروسی، مانند آنفولانزا و سرخک است، که به نظر می رسد بر تمایل به عفونت ثانویه با این پاتوژن ها و سایر پاتوژن ها، نظیر استرپتوکوکوس پنومونیه به طور چشمگیری بیافزایند.

**۲. عفونت چرک زای پوست (پیودرما) استرپتوکوکی –** عفونت موضعی لایه های سطحی پوست، به ویژه در کودکان، زرد زخم (impetigo) نام دارد. در این عفونت، وزیکول هایی سطحی ایجاد گردیده، می شکنند و نواحیِ فرسایش یافته ای که سطح آن‌ها بدون پوشش است مملوء از چرک و سپس پوشش دار می شوند. بیماری به طور پیوسته گسترش پیدا می کند و، خصوصاً در اقلیم های گرم و مرطوب، بسیار مسری است. عفونت گسترده تر در پوستِ دچار زخم یا اگزما، یا در سوختگی ها رخ داده و ممکن است تا سلولیت پیش رود. عفونت های پوستیِ استرپتوکوکی گروه A اغلب به انواع ۴۹، ۵۷ و ۶۱-۵۹ پروتئین M نسبت داده می شوند، که ممکن است قبل از گلومرولونفریت (GN، التهاب گلومرول های کلیوی) مشاهده گردند، اما غالباً به تب روماتیسمی منتج نخواهند شد.

یک عفونت مشابه از لحاظ بالینی، می تواند توسط استافیلوکوکوس اورئوس ایجاد شود. گاهی اوقات هم استافیلوکوکوس اورئوس و هم استرپتوکوکوس پایوژنز حضور دارند.

**پ) عفونت های تهاجمی استرپتوکوکی گروه A، سندرم شوک سمی استرپتوکوکی و مخملک**

عفونت های تهاجمی و برق آسای استرپتوکوکوس پایوژنز با سندرم شوک سمی استرپتوکوکی، توسط شوک، باکتریمی، نارسایی تنفسی و نارسایی چند اندامی مشخص می گردند. تقریباً در میان ۳۰٪ از بیماران رخداد مرگ حادث می شود. عفونت ها به دنبال جراحتی خفیف در افرادی که از دیگر جهات سالم هستند، همراه با تظاهرات عفونت بافت نرم روی می دهند. این تظاهرات عبارتند از : فشیئیت نکروزدهنده، میوزیت (التهاب ماهیچه)، و عفونت در سایر بافت های نرم؛ باکتریمی نیز غالباً اتفاق می افتد. در بعضی از بیماران، به ویژه کسانی که با استرپتوکوکوس های گروه A از انواع M ۱ یا ۳ آلوده شده اند، بیماری به صورت عفونت کانونی بافت نرم همراه با تب و شوکِ سریعاً پیشرونده و نارسایی چند اندام بروز می نماید. قرمزی (اریتما) و پوسته ریزی نیز ممکن است به وجود آید. استرپتوکوکوس پایوژنز های انواع M ۱ و ۳ (و انواع ۱۲ و ۲۸) که اگزوتوکسین تب زای A و B را می سازند، با عفونت های شدید مرتبط اند.

اگزوتوکسین های تب‌زای A-C همچنین مخملک را در ارتباط با فارنژیت یا در ارتباط با عفونت پوست یا بافت نرم ناشی از استرپتوکوکوس پایوژنز ایجاد می کنند. فارنژیت ممکن است شدید باشد. پس از گذشت ۲۴ ساعت از شروع بیماری، بثورات جلدی بر روی بالاتنه پدیدار شده، گسترش می یابد، و اندام ها را درگیر می کند. سندرم شوک سمی استرپتوکوکی و تب مخملک، از لحاظ بالینی بیماری هایی اند که با یکدیگر هم‌پوشانی (همزمانی) دارند.

**ت) بیماری های بعد از استرپتوکوکی (تب روماتیسمی و گلومرولونفریت)**

به دنبال یک عفونت حاد استرپتوکوکوس پایوژنز، یک دوره کمون ۴-۱ هفته ای وجود دارد؛ پس از آن، گاهی نفریت (التهاب کلیه) یا تب روماتیسمی توسعه پیدا می کند. دوره کمون پیشنهاد می نماید که این بیماری های بعد از استرپتوکوکی (poststreptococcal diseases) به اثر مستقیم باکتری های منتشر شده مربوط نبوده، بلکه بیانگر پاسخ ازدیاد حساسیت می باشند. نفریت غالباً پس از عفونت پوست؛ و تب روماتیسمی معمولاً بعد از عفونت دستگاه تنفسی ایجاد می شود.

**۱. گلومرولونفریت حاد –** این بیماری گاهی اوقات ۴-۱ هفته (به طور میانگین، ۷ روز) بعد از عفونت پوستی استرپتوکوکوس پایوژنز (پیودرما، زرد زخم) توسعه می یابد. به ویژه برخی سویه ها – عمدتاً انواع M ۲، ۴۲، ۴۹، ۵۶، ۵۷، و ۶۰ (پوست) – نفریتوژنیک (نفریت زا) هستند. سایر انواع M مرتبط با عفونت های گلومرولونفریت، ۱، ۴، ۱۲، و ۲۵ می باشند. پس از عفونت های پوستیِ تصادفیِ استرپتوکوکی، بروز نفریت کمتر از ۰/۵ درصد است.

گلومرولونفریت ممکن است با کمپلکس های آنتی ژن - آنتی بادی روی غشای پایه گلومرولی آغاز شود. گمان می رود مهم ترین آنتی ژن ها SpeB

و گیرنده پلاسمین مرتبط با نفریت باشند. در گلومرولونفریت حاد، پروتئین و خون در ادرار، ادم، فشار خون بالا و احتباس نیتروژن اوره به چشم می خورد؛ سطوح کمپلمان سرم نیز پایین است. تعداد کمی از بیماران می میرند؛ برخی، گلومرولونفریت مزمن و در نهایت نارسایی کلیه را توسعه می دهند؛ اکثر بیماران به بهبودی کامل می رسند.

**۲. تب روماتیسمی** — این بیماری جدی ترین عارضه عفونت استرپتوکوکوس پایوژنز است، زیرا به آسیب ماهیچه قلب و دریچه های آن منتهی می گردد. برخی سویه های استرپتوکوکی گروه A دارای آنتی ژن های غشای سلولی هستند که با آنتی ژن های بافت قلب انسان واکنش متقاطع دارند. سرم بیماران مبتلا به تب روماتیسمی حاوی آنتی بادی های ضد این آنتی ژن ها است.

اغلب ۴-۱ هفته (به طور میانگین، ۱۹ روز) پس از عفونت استرپتوکوکوس پایوژنز، تب روماتیسمی حاد یا ARF (acute rheumatic fever) آغاز می شود، اگرچه این عفونت ممکن است ملایم یا ناآشکار باشد. به طور کلی، بیماران مبتلا به گلو درد استرپتوکوکیِ شدید تر شانس بیشتری در پیدایش تب روماتیسمی خواهند داشت. تب روماتیسمی با عفونت های استرپتوکوکیِ جلدی ارتباط ندارد. در دهـه ۱۹۵۰، عفونت هـای استرپتوکوکیِ درمان نشده در ۳ درصد از کارکنان نظامی و ۰/۳ درصد از کودکان به تب روماتیسمی منجر گردید. در دهه ۱۹۸۰ تا سال ۲۰۰۰، تجدید حیاتی از ARF در آمریکا رخ داد. انـواع ۱، ۳، ۵، ۶، و ۱۸ از M فـراوان ترین انـواع درگیر بودند. در کشور هـای گرمسیری تا ۱۰۰ برابر بیشتر روی می دهد و مهم ترین عامل بیماری قلبی در جوانان در کشور های در حال توسعه به شمار می رود.

علائم و نشانه های شاخص تب رماتیسمی عبارتند از : تب، بی قراری، پلی آرتریت غیر چرکی کوچگرانه، و شواهدی از التهاب تمامی بخش های قلب (اندوکاردیوم، میوکاردیوم، و پریکاردیوم). کاردیت به طور مشخص به دریچه های ضخیم و تغییر شکل یافته قلب و گرانولومای پیرامون عروقی در میوکاردیوم (اجسام آشاف [Aschoff bodies]) می انجامد که در نهایت جای خود را به بافت اِسکار (اثر زخم) می دهند. بیماران ممکن است نارسایی قلبی شدید و تراکمیِ پیشرونده را توسعه دهند. تشنج سیدنهام (Sydenham's chorea) تظاهر دیگری از ARF است و با حرکات غیر ارادی و ناهماهنگ و ضعف عضلانی همراه مشخص می گردد. فرضیه آن است که انواع دیگری از شرایط عصبی رفتاری نیز ممکن است عفونت های استرپتوکوکی را دنبال کنند. این شرایط تحت عنوان PANDAS (اختلالات روانی عصبی، خود ایمنی پس از استرپتوکوکیِ مرتبط با استرپتوکوکوس ها) [post-streptococcal autoimmune, neuropsychiatric disorders associated with streptococci] اشـاره می شونـد. به منظور برقراری ارتباطی قطعی با عفونت های استرپتوکوکوس پایوژنز به تحقیقات بیشتری نیاز است.

میزان رسوب گلبول قرمز، سطوح ترانسْ آمیناز سرم، الکتروکاردیوگرام ها، و آزمون هایی دیگر، جهت برآورد فعالیت روماتیسمی به کار می روند.

در حالی که تب روماتیسمی به دوباره فعال شدن در پی تکرار عفونت های استرپتوکوکی تمایل قابل ملاحظه ای دارد، نفریت این‌گونه نیست. نخستین حمله تب روماتیسمی معمولاً تنها آسیب قلبی ناچیزی ایجاد می کند، که، هرچند، با هر حمله بعدی افزایش می یابد. بنابراین، حفاظت چنین بیمارانی از عود عفونت هـای استرپتوکوکوس پایوژنز، بـه واسطه تجویـز پیشگیرانه ی پنی‌سیلین مهم می باشد.

### آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی

#### الف) نمونه ها

نمونه ها بر اساس ماهیت استرپتوکوکی به دست می آیند. برای کشت، از نمونه سوآب گلو، چرک، یا خون استفاده می شود. سرم برای تعیین آنتی بادی گرفته می شود.

#### ب) اسمیر ها

اسمیرهای تهیه شده از چرک اغلب به جای زنجیره‌های مشخص، کوکوس‌ها یا جفت ها را نمایان می سازند. گاهاً کوکوس هـا گرم منفی اند، زیرا این ارگانیسم ها به مدت طولانی بقا نداشته و توانایی خود را در نگاه‌داشت رنگ آبی (کریستال ویوله) و خصوصیت گرم مثبت بودن از دست می دهند. چنانچه اسمیر های چرک استرپتوکوکوس ها را نشان دهند اما کشت ها منفی باشند، باید به ارگانیسم های بی هوازی مشکوک شد. اسمیر های حاصل از سوآب گلو به ندرت کمک کننده هستند، چرا که استرپتوکوکوس های ویریدانس همیشه حضور داشته و نمای آن‌ها در اسمیر های رنگ آمیزی شده با استرپتوکوکوس های گروه A یکسان است.

#### پ) کشت

نمونه های مشکوک به دارا بودن استرپتوکوکوس ها، بر روی پلیت های بلاد آگار کشت داده می شوند. چنانچه بی هوازی ها مورد ظن باشند، محیط های بی هوازی مناسب نیز باید تلقیح گردند. انکوباسیون در ۱۰ درصد $CO_2$ اغلب به همولیز سرعت می بخشد. تلقیح عمقی درون بلاد آگار از اثر مشابهی برخوردار است، زیرا اکسیژن نمی‌تواند به آسانی از میان محیط به عمق آن، مکانی که ارگانیسم ها جای گرفته اند، انتشار یابد، و این اکسیژن است که استرپتولیزین O را غیر فعال می نماید.

کشت های خون استرپتوکوکوس های گروه A (برای مثال در سپتی‌سمی)

را طی چند ساعت تا چند روز رشد خواهند داد. برخی استرپتوکوکوس های α- همولیتیک و انتروکوکوس ها ممکن است به کندی رشد کنند، بنابراین کشت های خون در موارد مشکوک به اندوکاردیت گاه تا چند روز مثبت نمی شوند.

درجه و نوع همولیز (و ظاهر کلنی) ممکن است به قرارگیری ارگانیسم در یک گروه معین کمک نماید. توسط آزمون های سریع اختصاصی برای حضور آنتی ژن اختصاصی گروه A و به واسطه آزمون PYR می تـوان استرپتوکوکوس پایوژنز را شناسایی کرد. تشخیص احتمالیِ استرپتوکوکوسهای متعلق به گروه A ممکن است به واسطه مهار رشد توسط باسیتراسین صورت پذیرد، اما این شیوه را باید صرفاً هنگامی به کار برد که آزمون های قطعی در دسترس نباشند.

**ت) آزمون های شناسایی آنتی ژن**

چندین کیت تجاری برای شناسایی سریع آنتی ژن استرپتوکوکی گروه A از سوآب های گلو وجود دارد. این کیت ها با استفاده از روش های آنزیمی یـا شیمیایی، آنتی ژن را از سوآب استخراج نموده، سپس بـا استفاده از آنزیم ایمونواَسِی (EIA) یا آزمون های آگلوتیناسیون، حضور آنتی ژن را اثبات می کنند. این آزمون ها را می توان چند دقیقه یا چند ساعت پس از به دست آوردن نمونه به پایان رساند. چنین آزمون هایی، بر اساس شیوع بیماری در جمعیت، ۹۰-۶۰ درصد حساس اند، و در مقایسه با روش های کشت، ۹۹-۹۸ درصد اختصاصی می باشند. سنجش های حساس تر که از پروب های DNA یا تکنیک های تقویت اسید نوکلئیک استفاده می کنند، اکنون در دسترس اند و جایگزین آزمون های قبلی شناسایی آنتی ژن شده اند، اگرچه آنها پر هزینه تر می باشند.

**ث) آزمون های سرولوژیک**

افزایش در تیتر آنتی بادی ها علیه بسیاری از آنتی ژن های استرپتوکوکی می توانـد برآورد شود. این قبیل آنتی بادی هـا عبارتند از : ASO، به ویژه در بیماری هـای تنفسی؛ آنتی DNA آز و آنتی هیالورونیداز، به ویژه در عفونت های پوستی؛ آنتی استرپتوکیناز؛ آنتی بادی های اختصاصی نوع آنتی M؛ و سایرین. از این میان، تیتر آنتی ASO بیشترین کاربرد را دارد.

**ایمنی**

مقاومت علیه بیماری های استرپتوکوکی اختصاصی نوع M است. بنابراین، میزبانی که از عفونت با یک نوع M استرپتوکوکی بهبود یافته است، در برابر عفونت مجدد با همان نوع نسبتاً ایمن می باشد، اما به عفونت با نوع دیگری از M کاملاً حساس است. آنتی بادی های اختصاصی آنتی نوع M را می تـوان در یک آزمون، با بهره گیری از این واقعیت که استرپتوکوکوس ها به سرعت پس از فاگوسیتوز کشته می‌شوند، اثبات ساخت. پروتئین M با فاگوسیتوز تداخل می نماید، اما در حضور آنتی بادی اختصاصی علیه پروتئین M، استرپتوکوکوس ها توسط گلبول های سفید انسان کشته خواهند شد.

متعاقب عفونت، علیه استرپتولیزین O آنتی بادی پدید می آید؛ این آنتی بادی همولیز توسط استرپتولیزین O را مهار می سازد، اما بیانگر مصونیت نیست. تیتر های بالا (بیشتر از ۲۵۰ واحد) نشان دهنده عفونت های اخیر یا تکراری بوده و عمدتاً در افراد مبتلا به رماتیسم مشاهده می گردد تا در اشخاص دچار عفونت های ساده استرپتوکوکی.

**درمان**

تمام استرپتوکوکوس پایوژنز ها نسبت به پنی سیلین G حساس هستند. ماکرولید ها، نظیر اریترومایسین و کلیندامایسین، اغلب برای بیمارانی که به پنی سیلین آلرژی دارند و برای بیماران مبتلا به فشیئیت نکروز دهنده توصیه می شوند. اگرچه، مقاومت به آنتی بیوتیک های ماکرولید در اروپا و آمریکا افزایش پیدا کرده است. برخی به تتراسایکلین هـا مقاوم انـد. دارو هـای ضد میکروبی اثری روی گلومرولونفریـت و تب روماتیسمیِ مستقر ندارند. با این حال، در عفونت های استرپتوکوکی حاد، نباید از هیچ کوششی جهت ریشه کنی سریع استرپتوکوکوس ها از بیمار، زدودن محرک آنتی ژنی (قبل از روز هشتم)، و بنابراین جلوگیری از بیماریِ پس از استرپتوکوکی دریغ نمود. دوز هایی از پنی‌سیلین یا اریترومایسین که به سطوح مؤثر بافتی برای ۱۰ روز می انجامند، معمولاً این مقصود را برآورده می سازند. دارو های ضد میکروبی همچنین در پیشگیری از عفونت مجدد بـا استرپتوکوکوس هـای گروه β- همولیتیک در بیماران مبتلا به تب روماتیسمی بسیار سودمند هستند.

**اپیدمیولوژی، پیشگیری و کنترل**

اگرچه انسان هـا می توانند حاملین بدون علامت استرپتوکوکوس پایوژنز در نازوفارنکس یـا پرینئوم باشند، چنانچه این ارگانیسم توسط کشت یـا سایـر روش هـا آشکار گردد، باید بـا اهمیت لحـاظ شود. منبع نهایی استرپتوکوکوس های گروه A شخصی است که این ارگانیسم ها را حمل می کند. این شخص ممکن است عفونت بالینی یا تحت بالینی داشته باشد، یا ممکن است حاملِ توزیع کننده استرپتوکوکوس ها مستقیماً به دیگران از راه قطرات تنفسی، یـا پوست باشد. ترشحات بینی فردی کـه حامل استرپتوکوکوس پایوژنز است خطرناک ترین منبع انتشار این ارگانیسم ها به شمار می رود.

بسیاری از استرپتوکوکوس های دیگر (مانند استرپتوکوکوس های ویریدانس، انتروکوکوس ها و غیره) از اعضای میکروبیوتای نرمال بدن انسان

به حساب می آیند. آن‌ها صرفاً هنگامی به بیماری منتهی می شوند که در بخش هایی از بدن که به طور طبیعی (نرمال) در آن‌جا حضور ندارند (مانند دریچه های قلب) استقرار یابند. برای اجتناب از چنین حوادثی، به ویژه در طی فرآیند های جراحی روی دستگاه تنفسی، گوارشی و ادراری، که به باکتریمی موقت منجر می گردند، غالباً عوامل ضد میکروبی به صورت پیشگیرانه به افرادی که دریچه قلب تغییر شکل یافته دارند و نیز کسانی که از دریچه ها و مفاصل مصنوعی استفاده می کنند، تجویز می شوند.

فرآیند هـای کنترلی کـه عمدتـاً در منشاء انسانی بـه اجـرا در می آیند عبارتند از :

۱. یافتن و درمان ضد میکروبیِ زود هنگامِ عفونت های تنفسی و پوستیِ ناشی از استرپتوکوکوس ها گروه A. ریشه کنی سریع استرپتوکوکوس ها از عفونت اولیه می تواند به طور مؤثر از توسعه بیماری پس از استرپتوکوکی جلوگیری کند. این کار مستلزم حفظ سطوح کافی پنی سیلین در بافت ها به مدت ۱۰ روز (برای مثال، یک بار تزریق داخل عضلانی بنزاتین پنی‌سیلین G) می باشد. اریترومایسین یک داروی جایگزین است، هرچند بسیاری از استرپتوکوکوس پایوژنز ها اکنون به آن مقاوم اند.

۲. پیشگیری دارویی ضد استرپتوکوکی در کسانی که به حمله تب روماتیسمی دچار گشته اند. برای این منظور از یک تزریق داخل عضلانی بِنزاتین پنی‌سیلین G، هر ۴-۳ هفته، یا مصرف خوراکی پنی‌سیلین یـا سولفانامید، بـه صورت روزانـه، استفاده می شـود. حمله اول تب روماتیسمی به ندرت سبب آسیب عمده قلبی خواهد شد؛ اگرچـه، چنین اشخاصی نسبت بـه عفونت مجدد بـا استرپتوکوکوس هایی که عود هـای فعالیت روماتیسمی را به جلو انداخته و آسیب قلبی را ایجاد می کنند، فوق العاده حساس هستند. پیشگیری دارویی در این افراد، خصوصاً در کودکان، باید سال ها تداوم یابـد. در گلومرولونفریت، پیشگیری دارویی مورد استفاده نیست، زیرا تعداد انواع استرپتوکوکوس های نفریتوژنیک اندک است. یک استثنا ممکن است خانواده هایی باشند که میزان بالایی از نفریت بعد از استرپتوکوکی را نشان می دهند.

۳. ریشه کنی استرپتوکوکوس پاتوژنز از حاملین. این موضوع به ویژه هنگامی کـه حاملین در نواحی ای همچون اتاق هـای زایمان، اتـاق هـای عمل، کلاس هـای درس، یـا مهد هـای کودک حضور دارند، اهمیت پیدا می کند. متأسفانه، غالباً ریشه کنی استرپتوکوکوس های β- همولیتیک از حاملین دائمی دشوار است، و این اشخاص ممکن است برای مدتی دور از نواحی "حساس" نگه داشته شوند.

**بررسی مفهومی**

- استرپتوکوکوس ها گروه بزرگی از ارگانیسم های گرم مثبت هستند کـه کاتالاز منفی بـوده و بـه رشد در قالب جفت و زنجیره های طویل گرایش دارند.
- سیستمی که به درستی تمام استرپتوکوکوس ها را رده بندی کند وجود ندارد، و تاکسونومی آنها همچنان رو بـه تکامل است. رده بندی هـای اصلی عبارتند از : نوع همولیز (α، β، یـا غیر همولیز [γ])، شرایط برای رشد، و ظرفیت ایجاد بیماری.
- استرپتوکوکوس ها بر روی بلاد آگار و سایر محیط هایی که از رشد کوکوس های گرم مثبت حمایت می کند، رشد خواهند کرد.
- استرپتوکوکوس پایوژنز (استرپتوکوکوس β- همولیتیک گروه A) ویرولانت ترین پاتوژن در خانواده استرپتوکوکوس است. این ارگانیسم پروتئین هـای متعددی – همولیزین هـا، آنزیم هـا، و توکسین ها – را می سازد، که مسئول طیف وسیعی از بیماریهای چرکی (مانند سلولیت) و بیماری های ایمونولوژیک (مانند GN پس از استرپتوکوکی، و RF) هستند.

## استرپتوکوکوس آگالاکتیه

این میکروارگانیسم ها استرپتوکوکوس های گروه B هستند. آن‌ها معمولاً β- همولیتیک بوده و هاله هایی از همولیز را پدید می آورند که تنها اندکی بزرگتر از کلنی ها است (با قطر mm ۲-۱). استرپتوکوکوس های گروه B هیپورات سدیم را هیدرولیز می نمایند و در آزمونی که به اصطلاح CAMP (کریستی، آتکینس، مانچ ـ پتِرسون) نامیده می‌شود، پاسخ مثبت دارند.

استرپتوکوکوس های گروه B بخشی از فلور نرمال واژن و دستگاه گوارش تحتانی را در ۲۵-۵ درصد از زنان شامل می شوند. عفونت استرپتوکوکی گروه B در طی ماه نخست زندگی ممکن است به صورت سپتی سمیِ برق آسا، مننژیت، یا سندرم تنگی نفس ظاهر گردد. پس از توصیه های سال ۱۹۹۶ برای غربالگری زنان باردار در هفته های ۳۷-۳۵ از بارداری، کاهش قابل توجهی در بروز عفونت های نوزادیِ زودرسِ استرپتوکوکی گروه B مشاهده گردید. این غربالگری با استفاده از کشت براث غنی شده یا شیوه های ملکولی بر روی سوآب هـای رکتوم یـا واژن انجام پذیرفت. آمپی سیلین به طور داخل وریدی به مادرانی که حامل استرپتوکوکوس های گروه B و در حال زایمان اند داده می شود تا از کلونیزاسیون ارگانیسم ها در نوزادان آنها و بیماری هـای استرپتوکوکی گروه B پیشگیری شود. عفونت هـای استرپتوکوکی گروه B در میان بالغین غیر باردار افزایش می یابد. دو جمعیت وسیع، یعنی میزبانان سالخورده و افراد دچار نقص ایمنی، در بالا ترین خطر برای بیماری تهاجمی قرار دارند. عوامل مستعد کننده عبارتند از : دیابت،

کهولت سن، سیروز کبد، کورتیکو استروئید درمانی، HIV، و سایر وضعیت های پدید آورنده نقص سیستم ایمنی. باکتریمی، عفونت های پوست و بافت نرم، به ترتیب در فراوانی کمتر، از جمله تظاهرات بالینی اصلی هستند.

## گروه های C و G

این استرپتوکوکوس ها گاهی اوقات در نازوفارنکس وجود داشته و ممکن است فارنژیت، سینوزیت، باکتریمی، یا اندوکاردیت را ایجاد کنند. آن‌ها روی بلاد آگار، اغلب همانند استرپتوکوکوس پایوژنز گروه A به نظر رسیده و β- همولیتیک اند. این ارگانیسم ها به واسطه واکنش با آنتی سرم های اختصاصی برای گروه های C یا G شناسایی می شوند. استرپتوکوکوس های گروه C و G دارای همولیزین هستند و ممکن است واجد پروتئین های M مشابه با پروتئین های M استرپتوکوکوس پایوژنز گروه A باشند. عوارض پس از استرپتوکوکیِ گلومرولونفریت حاد یا AGN (acute glomerulonephritis) و RF به ندرت گزارش می شوند.

## استرپتوکوکوس های گروه D

استرپتوکوکوس های گروه D متحمل تغییرات تاکسونومیک اخیر شده اند. هشت گونه در این گروه جای دارد، که بسیاری از آن‌ها عامل عفونت در انسان ها نیستند. مهم‌ترین آن‌ها برای بیماری انسانی استرپتوکوکوس بوویس می باشد و در دو بیوتایپ تحت رده بندی بیشتری قرار گرفته است (رده بندی قدیمی) که از لحاظ اپیدمیولوژی حائز اهمیت بوده، و اخیراً در چهار خوشه DNA رده بندی شده است. گونه های حیوانی در گروه بوویس به گونه استرپتوکوکوس ایکوئینوس تخصیص داده شده‌اند. جداشده های بیوتایپ I (در خوشه II ی DNA) مانیتول را تخمیر می کنند و اکنون به عنوان استرپتوکوکوس گالولیتیکوس زیرگونه گالولیتیکوس در نظر گرفته شده اند. این ارگانیسم سبب اندوکاردیت انسانی گشته و اغلب از لحاظ اپیدمیولوژی با سرطان روده بزرگ مرتبط است. خوشه II ی DNA نیز مشتمل بر استرپتوکوکوس گالولیتیکوس زیرگونه پاستِئوریانوس (سابقاً استرپتوکوکوس بوویس بیوتایپ II.2) و استرپتوکوکوس گالولیتیکوس زیرگونه ماسِدونیوس است. بیوتایپ II.1 اکنون در خوشه III ی DNA قرار داشته و دارای گونه ای به نام استرپتوکوکوس اینفانتاریوس است، که دو زیر گونه (زیر گونه اینفانتاریوس و زیرگونه کولی) دارد. باکتریمی های بیوتایپ II اغلب با منشاء صفراوی و کمتر با اندوکاردیت مرتبط می باشند. در نهایت، خوشه DNA IV از یک گونه به نام استرپتوکوکوس آلاکتولیتیکوس برخوردار است. به دلیل تاکسونومیِ گیج کننده و عدم تواناییِ اکثر سیستم های خودکار و کیت در تمایز تا سطح زیر گونه، اکثر آزمایشگاه های میکروبیولوژی تشخیصی احتمالاً همچنان این ارگانیسم ها را با عنوان گروه استرپتوکوکوس بوویس یا غیر انتروکوکوس های گروه D اشاره خواهند نمود. تمامی استرپتوکوکوسهای گروه D غیر همولیتیک و PYR منفی اند. آن‌ها در حضور صفرا رشد کرده و اسکولین را هیدرولیز می نمایند (صفرا – اسکولین مثبت)، اما در ۶/۵ درصد NaCl قادر به رشد نیستند. آن‌ها بخشی از میکروبیوتای نرمال روده ای انسان ها و حیوانات محسوب می گردند.

## گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس

سایر گونه های معروف در گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس استرپتوکوکوس کونْسْتِلاتوس و استرپتوکوکوس اینترمدیوس هستند. آن‌ها در برخی موارد، به عنوان گروه استرپتوکوکوس میلِری اشاره می گردند. این استرپتوکوکوس‌ها بخشی از میکروبیوتای نرمال را در بر می گیرند. آن‌ها ممکن است β-، α-، یا غیر همولیتیک باشند. گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس شامل استرپتوکوکوس های β- همولیتیکی است که کلنی های کوچکی (با قطر کمتر از ۰/۵ mm) را می سازند و با آنتی سرم های گروه های A، C، یا G و تمام استرپتوکوکوس های β- همولیتیک گروه F واکنش می دهند. آن دسته که گروه A هستند، PYR منفی اند. استرپتوکوکوس آنژینوسوس در آزمون ووگِس پِروسکوئر، مثبت است. آن‌ها ممکن است به عنوان استرپتوکوکوس های ویریدانس رده بندی شوند. این ارگانیسم ها غالباً با عفونت های وخیم نظیر آبسه های مغز، ریه، و کبد ارتباط دارند. آنها را می توان در آزمایشگاه به واسطه مشخصه ی باتِراِسکاتچ یا بوی کارامِل شناسایی نمود [butterscotch، تافی، شکلات شکر زرد و عصاره ذرت؛ caramel، قند سوخته، یک جور شیرینی مرکب از قند و شیره و میوه].

## استرپتوکوکوس های گروه E، F، G، H، و K-U

این استرپتوکوکوس ها عمدتاً در حیوانات وجود دارند. یکی از گونه های متعدد استرپتوکوکوس های گروه G – استرپتوکوکوس کنیس – می تواند به عفونت های پوستی در سگ‌ها بیانجامد، اما در عفونت‌های انسانی غیرمعمول است؛ سایر گونه ها در استرپتوکوکوس های گروه G انسان ها را آلوده می‌سازند.

### بررسی مفهومی

- استرپتوکوکوس ها که دارای آنتی ژن های لَنسفیلد اند، به غیر از گروه A، گرو متنوعی از ارگانیسم ها می باشند که عبارتند از : سایر استرپتوکوکوس های پایوژنیک (گروه های B، C، و G)، استرپتوکوکوس هایی که عمدتاً در حیوانات وجود دارند (E، H، و K-U)، و گروه استرپتوکوکوس بوویس (گروه D) و اعضای

واریانت کلنی کوچک (small colony variant) از گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس (عمدتاً گروه F).

- استرپتوکوکوس آگالاکتیه (استرپتوکوکوسهای گروه B) پاتوژنهای مهمی در زنان باردار و نوزادان آنها به شمار می روند. غربالگریِ رکتومی و واژنی در هفته های ۳۷-۳۵ از بارداری و درمان مادران کلونیزه شده، در طی زایمان با پنی سیلین، به طور معنی داری از بروز عفونت های زودرسِ نوزادیِ استرپتوکوکیِ گروه B می کاهد.
- استرپتوکوکوس های گروه های C و G عفونت هایی مشابه با عفونت های ناشی از استرپتوکوکوس های گروه A را ایجاد می کنند، از جمله گزارش های نادری از عوارض پس از استرپتوکوکی نظیر AGN و RF وجود دارد.
- گروه استرپتوکوکوس بوویس (غیر انتروکوکوس های گروه D) متحمل رده بندی تاکسونومیک مجددِ عمده ای شده است. این ارگانیسم ها PYR منفی و بایل اِسکولین مثبت هستند اما در ۶/۵ درصد NaCl رشد نمی کنند. آنها با باکتریمی و اندوکاردیت در مبتلایان به بیماریِ قابل ملاحظه ی دستگاه صفراوی یا آسیب روده بزرگ، از جمله کارسینوم، ارتباط دارند.
- اعضای گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس (همچنین شامل استرپتوکوکوس اینترمدیوس، و استرپتوکوکوس کونستلاتوس ممکن است β- همولیتیک بوده، می توانند واجد آنتی ژن های لنسفیلد A، C، F، و G باشند؛ آنها تمایل به بودن به صورت واریانت های کلنی کوچک (کمتر از ۰/۵ mm) دارند؛ و با آبسه های مغز، ریه، و کبد مرتبط اند.

**استرپتوکوکوس های ویریدانس**

بسیاری از گونه های استرپتوکوکوس های ویریدانس در قالب گروه ها رده بندی شده اند و شامل گروه استرپتوکوکوس میتیس، گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس (قبل را ببینید)، گروه استرپتوکوکوس موتانس، گروه استرپتوکوکوس سالیواریوس، و گروه استرپتوکوکوس بوویس (قبل را ببینید) هستند. معمولاً آنها α- همولیتیک اند، اما ممکن است غیر همولیتیک نیز باشند. همچنان که پیشتر بحث گردید، اعضای گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس می توانند β- باشند. رشد آن ها توسط اوپتوچین مهار نمی گردد، و کلنی ها در صفرا (دِاکسی کولات) محلول نیستند. استرپتوکوکوس های ویریدانس شایع ترین اعضای میکروبیوتای نرمال دستگاه تنفسی فوقانی بوده و نقش به سزایی در سلامت غشا های مخاطی آن ناحیه ایفا می کنند. آنها ممکن است در اثر صدمه دیدن مخاط به جریان خون برسند و عامل اصلی اندوکاردیت روی دریچه های غیر طبیعی قلب شوند. بعضی از استرپتوکوکوس های ویریدانس (همچون استرپتوکوکوس موتانس) پلی ساکارید های بزرگی نظیر دِکستران ها یا لِوان ها را از سوکروز سنتز نموده، و در پیدایش کرم خوردگی دندان نقش مهمی را بر عهده دارند.

در جریان باکتریمی، استرپتوکوکوس های ویریدانس، پنوموکوکوس ها، یا انتروکوکوس ها ممکن است روی دریچه های قلبی طبیعی یا دریچه های از قبل تغییر یافته بنشینند و اندوکاردیت حاد را ایجاد نمایند. تخریب سریع دریچه ها غالباً به نارسایی کشنده قلبی در طی چند روز یا چند هفته منجر می گردد، مگر آن که در جریان درمان ضد میکروبی، یک دریچه مصنوعی را بتوان کار گذاشت. غالباً، استرپتوکوکوس های ویریدانس با یک دوره تحت حاد همراه اند.

اندوکاردیت تحت حاد اغلب دریچه های غیر طبیعی (تغییر شکل های مادر زادی و آسیب های ناشی از روماتیسم یا تصلب شرایین) را درگیر می سازد. اگرچه هر ارگانیسم رسیده به جریان خون ممکن است خود را روی ضایعات ترومبوتیک (لخته شدگی)، که روی اندوتلیوم جراحت یافته در نتیجه ی فشار های جریان خون ایجاد شده اند، استقرار دهد، اما اندوکاردیت تحت حاد در اثر اعضای میکروبیوتای نرمال دستگاه تنفسی یا روده ای که به طور اتفاقی به جریان خون می رسند، بیشترین فراوانی را به خود اختصاص می دهد. پس از کشیدن دندان، دست کم ۳۰٪ از بیماران به باکتریمی استرپتوکوکی ویریدانس مبتلا خواهند شد. این استرپتوکوکوس ها – معمولاً شایع ترین اعضای فلور دستگاه تنفسی – نیز رایج ترین عامل اندوکاردیت باکتریایی تحت حاد به شمار می روند. همچنین، استرپتوکوکوس های گروه D (انتروکوکوس ها و استرپتوکوکوس بوویس) از عوامل معمول اندوکاردیت به حساب می آیند. حدود ۱۰-۵ درصد از موارد اندوکاردیت ماحصل انتروکوکوس های نشأت گرفته از روده یا دستگاه ادراری است. ضایعه به آهستگی پیشرفت می کند، و میزان معینی از بهبودی توأم با التهاب فعال وجود دارد؛ مجموعه ای مشتمل بر فیبرین، پلاکت ها، سلول های خونی و باکتری ها به برگه های دریچه می چسبد. دوره بالینی این وضعیت تدریجی است، اما بیماری در موارد درمان نشده به طور حتم کشنده خواهد بود. شکل بالینی معمول عبارت است از: تب، کم خونی، ضعف، مورمور قلبی، پدیده های انسداد عروق، بزرگ شدن طحال و آسیب های کلیوی.

استرپتوکوکوس‌های α- همولیتیک و انتروکوکوس ها در حساسیت نسبت به عوامل ضد میکروبی متفاوت اند. خصوصاً در اندوکاردیت باکتریایی، آزمون های حساسیت آنتی بیوتیکی برای تعیین این که کدام دارو ها می توانند برای درمان مؤثر به کار روند، سودمند واقع می شوند. آمینوگلیکوزید ها اغلب میزان عمل باکتری سیدالی پنی سیلین را روی استرپتوکوکوس ها، به ویژه انتروکوکوس ها ارتقا می بخشد.

**استرپتوکوکوس های متفاوت از نظر نوتریئنت**

استرپتوکوکوس های متفاوت از نظر نوتریئنت یا NVS ( nutritionally variant streptococci)، اکنون در جنس آبیوتروفیا (آبیوتروفیا دِفکتیوا گونه ای تنها است) و جنس گرانولیکاتِلا (دو گونه گرانولیکاتلا و آدیاسِنس و گرانولیکاتلا اِلگانس) رده بندی می گردند. آنها همچنین به عنوان "استرپتوکوکوس های ناقص از نظر نوتریئنت" ( nutritionally deficient streptococci) و "استرپتوکوکوس های وابسته به پیریدوکسال" (pyridoxal-dependent streptococci) شناخته می شوند. آنها جهت رشد روی بلاد آگار به پیریدوکسال یا سیستئین نیاز دارند، یا آن که به صورت کلنی های اقماری پیرامون کلنی های استافیلوکوکوس ها و سایر باکتری ها رشد می نمایند. افزودن پیریدوکسال به محیط بلاد آگار اجازه برداشت این ارگانیسم ها را می دهد. نشان داده شده است که MALDI-TOF MS به طور قابل اعتماد آنها را از استرپتوکوکوس ها و سایر کوکوس های گرم مثبت کاتالاز منفی متمایز می سازد. NVS ها معمولاً α- همولیتیک اند، اما ممکن است غیر همولیتیک نیز باشند. آنها بخشی از میکروبیوتای نرمال بوده و گهگاهی باکتریمی یا اندوکاردیت ایجاد می کنند و می توانند در آبسه های مغزی یا سایر عفونت ها یافت شوند. از لحاظ بالینی، آن ها به استرپتوکوکوس های ویریدانس بسیار شبیه هستند.

**پپتو استرپتوکوکوس و جنس های خویشاوند**

این استرپتوکوکوس ها تنها تحت شرایط بی هوازی یا میکرو آئروفیل رشد نموده و به طور متغیر همولیزین ها را تولید می کنند. آنها بخشی از میکروبیوتای دهان، دستگاه تنفسی فوقانی، روده، و دستگاه تناسلی زنان به شمار می روند. پپتو استرپتوکوکوس ها اغلب به همراه تعداد زیادی از سایر گونه های باکتریایی در عفونت های بی هوازی مخلوط شرکت می نمایند (فصل ۲۱ را ببینید). چنین عفونت هایی ممکن است در زخم ها، در سینه، در التهاب درون رحمی پس از زایمان، به دنبال پارگی احشا شکمی، در مغز، یا در چرک کردگی مزمن ریه اتفاق افتند. چرک معمولاً بوی ناخوشایندی دارد.

**استرپتوکوکوس پنومونیه**

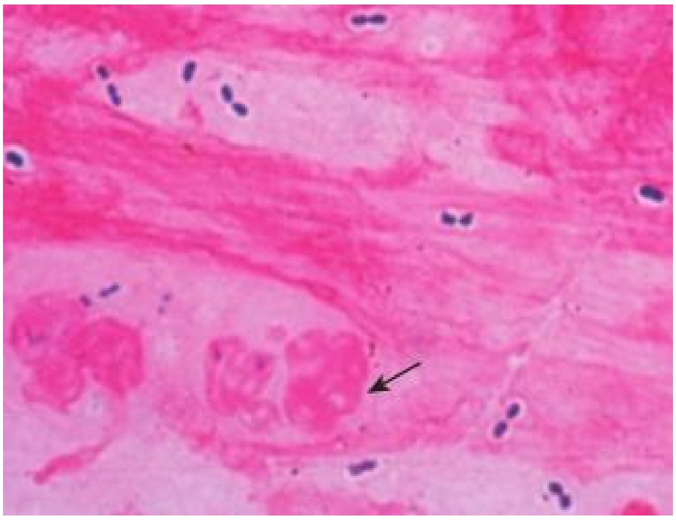
استرپتوکوکوس پنومونیه (پنوموکوکوس ها) عضوی از گروه استرپتوکوکوس میتیس (جدول ۱-۱۴ را ببینید) است و بر پایه rRNA ی ۱۶S از آنها متمایز می شود. پنوموکوکوس ها دیپلوکوکوس هایی گرم مثبت، غالباً نیزه مانند یا با آرایش زنجیره ای بوده، برخوردار از کپسولی پلی ساکاریدی اند که اجازه تایپینگ با آنتی سرم های اختصاصی را می دهد. پنوموکوکوس ها توسط عوامل فعال سطحی – که احتمالاً مهارگر های اتولیزین های دیواره سلولی را حذف یا غیر فعال می سازند – به سهولت لیز می شوند. این ارگانیسمها ساکنین نرمال دستگاه تنفسی فوقانی در ۴۰-۵ درصد از انسان ها هستند و می توانند به پنومونی، سینوزیت، اوتیت، برونشیت، باکتریمی، مننژیت، پریتونیت، و سایر فرآیند های عفونی بیانجامند.

**مورفولوژی و شناسایی**

**الف) مشخصه ارگانیسم ها**

دیپلوکوکوس های گرم مثبت نیزه مانند اغلب در نمونه های حاصل از کشت های تازه دیده می شوند (شکل ۳-۱۴). در خلط یا چرک، کوکوسهای منفرد یا زنجیره ای را نیز می توان دید. با گذشت زمان، ارگانیسم ها به سرعت گرم منفی شده و به لیز خود به خودی گرایش پیدا می کنند. به وسیله عوامل سطحیِ فعال، اتولیز پنوموکوکوس ها به طور چشمگیری افزایش می یابد. هنگامی که صفرای گاو (۱۰٪) یا داکسی کولات سدیم (۲٪) به یک کشت براث یا سوسپانسیونی از ارگانیسم ها در pH خنثی افزوده شود، لیز پنوموکوکوس ها در ظرف چند دقیقه رخ می دهد. استرپتوکوکوس های ویریدانس با این روش لیز نگشته و بنابراین به آسانی از پنوموکوکوس ها متمایز می گردند. بر روی محیط های جامد، رشد پنوموکووس ها پیرامون یک دیسک اوپتوچین باز داشته می شود؛ استرپتوکوکوس های ویریدانس توسط اوپتوچین مهار نمی گردند (شکل ۴-۱۴).

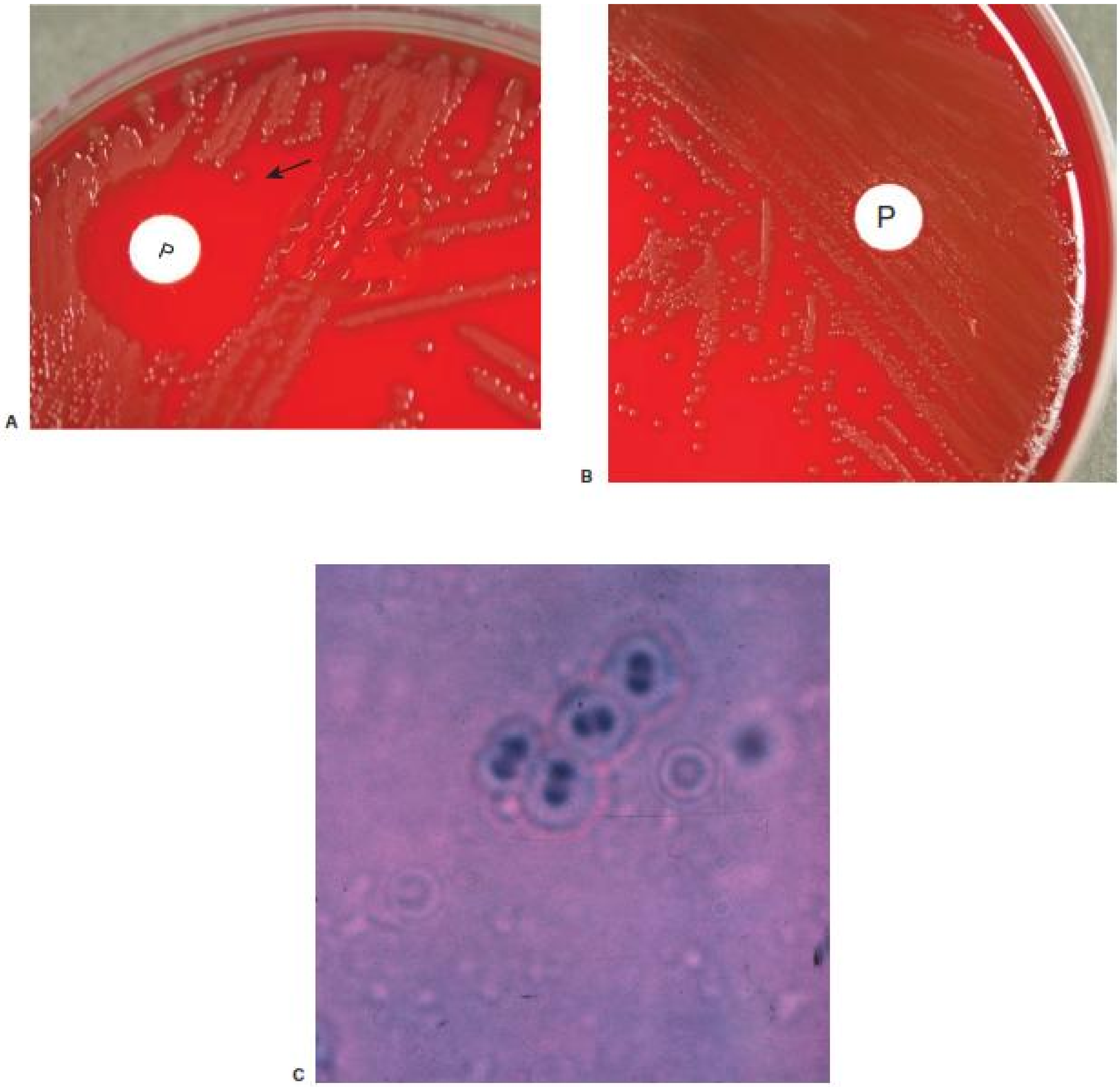
سایر نکات تشخیصی شامل ویرولانسِ تقریباً یکسان برای موش ها به هنگام تزریق درون پرینئوم و "آزمون تورم کپسول" یا "واکنش کوائلانگ" (ادامه را ببینید) است.



*شکل ۳-۱۴. استرپتوکوکوس پنومونیه در خلط به صورت دیپلوکوکوس های گرم مثبت نیزه مانند دیده می‌شود. هسته‌های در حال از بین رفتن سلول‌های پلی مورفونوکلئر اشکال نامنظم بزرگ و قرمز تیره تر هستند (پیکان). مخاط و بقایای بی شکل در پس زمینه حضور دارند. بزرگ نمایی اصلی X ۱۰۰۰.*

**ب) کشت**

پنوموکوکوس ها کلنی های کروی کوچکی را پدید می آورند، که در ابتدا گنبدی شکل بوده و سپس یک فرو رفتگیِ مرکزی با حاشیه برآمده ایجاد می شود. سایر کلنی ها ممکن است به دلیل تولید پلی ساکارید کپسولی، درخشان به نظر برسند. پنوموکوکوس ها روی بلاد آگار α- همولیتیک اند. رشد آن ها در حضور ۱۰-۵ درصد $CO_2$ افزایش می یابد.



*شکل ۴-۱۴. A : مهار اوپتوچین، و حل پذیری در صفرا برای استرپتوکوکوس پنومونیه. استرپتوکوکوس پنومونیه به مدت یک شب روی بلاد آگار رشد یافت. اوپتوچین (اتیل هیدروکوپرین HCL) یا دیسک P به هنگام انکوباسیون پلیت روی آن قرار گرفت. پنوموکوکوس ها با سبزنمودن آگار در اطراف کلنی ها، α- همولیتیک اند. هاله مهاری پیرامون دیسک P بیشتر از ۱۴ mm بیانگر آن است که ارگانیسم ها به جای استرپتوکوکوس های ویرایدانس، پنوموکوکوس ها هستند. یک قطره از محلول داکسی‌کولات (صفرا) بر روی رشد یک شبه، درست در سمت راست ناحیه دیسک P چکانده می شود (پیکان)؛ پس از حدود ۲۰ دقیقه در دمای اتاق، کلنی های پنوموکوکوس حل می گردند (حل پذیری صفرا). B : رشد استرپتوکوکوس های ویریدانس مشابه رشد پنوموکوکوس ها به نظر می رسد، اما رشد استرپتوکوکوس های ویریدانس توسط اوپتوچین مهار نمی گردد. C : واکنش کوالانگ در استرپتوکوکوس پنومونیه : مقدار اندکی از رشد با محلول نمک، آنتی سرم های ضد پلی ساکارید کپسولی و رنگ متیلن بلو مخلوط می شود. بعد از گذشت ۱ ساعت در دمای اتاق، واکنش کوئلانگ در زیر میکروسکوپ مشاهده می گردد. ارگانیسم ها برون نمای آبی روشن دارند. واکنش مثبت به دلیل اتصال عرضیِ آنتی بادی ها و پنوموکوکوس ها، توده شدگی را نشان می دهد. اثر هاله ای پیرامون پنوموکوکوس ها تورم کپسولی را نمایان می سازد. کنترل منفی، توده شدگی یا تورم کپسولی را نشان نمی دهد.*

**پ) خصوصیات رشد**

بیشترین انرژی از تخمیر گلوکز به دست می آید؛ این فرایند با تولید سریع اسید لاکتیک همراه است، که رشد را باز می دارد. خنثی سازی کشت های براث با مواد قلیایی در فواصل زمانی به افزایش رشد می انجامد.

**ت) تنوع**

جدا شده هـای پنوموکوکی که مقادیر زیادی از کپسول هـا را می سازنـد، کلنی‌های مخاطی (موکوئیدی) بزرگی را ایجاد می نمایند. تولید کپسول جهت رشد روی محیط آگار ضروری نیست، و از این رو، پس از تعداد اندکی ساب کالچر از دست می رود. با این وجود، چنانچه پنوموکوکوس ها به موش تزریق گردند، کپسول دوباره تولید خواهد شد و ویرلانس افزایش پیدا خواهد کرد.

**ساختار آنتی ژنی**

**الف) ساختار های تشکیل دهنده**

دیواره سلولیِ پنوموکوکی، به سان استرپتوکوکوس ها، دارای پپتیدوگلیکان و اسید تیکوئیک است. پلی ساکارید کپسولی به طور کووالان به پپتیدوگلیکان و به پلی ساکارید دیواره سلولی اتصال دارد. پلی ساکارید کپسولی از لحاظ ایمونولوژیکی، برای هر یک از بیش از ۹۱ نوع پنوموکوکوس متمایز می باشد. پلی ساکارید C کـه در دیواره سلولیِ تمام استرپتوکوکوس پنومونیه هـا یافت می شـود، می توانـد در ادرار و مایع مغزی نخاعی یـا CSF (cerebrospinal fluid)، در قالب آزمون های تشخیصیِ سودمند برای عفونت های پنوموکوکی، شناسایی شود.

**ب) واکنش کوئلانگ**

هنگامی که پنوموکوکوس ها از یک نوع معین با سرم آنتی پلی ساکاریدی اختصاصی همان نوع – یا با آنتی سرم چند ظرفیتی (پلی والان) – روی لام میکروسکوپ مخلوط گردند، کپسول به طور مشخص متورم گشته، و ارگانیسم ها به واسطه اتصال عرضی آنتی بادی ها آگلوتینه (به هم چسبیده) می شوند (شکل ۴-۱۴، C). این واکنش برای شناسایی سریع و جهت تایپینگ ارگانیسم هـا، در خلط یـا کشت هـا، سودمند است. آنتی سرم چند ظرفیتی که در بر دارنده آنتی بادی علیه تمام انواع پنوموکوکوس ها است (سرم جـامع، omniserum) یک شناساگـر خوب برای تشخیص میکروسکوپیک سریع وجود پنوموکوکوس ها در خلط تازه می باشد. این آزمون به دلیل هزینه های بالای شناساگر و تخصص لازم در انجام و تفسیر سنجش، به ندرت استفاده می شود.

**بیماری زایی**

**الف) انواع پنوموکوکوس ها**

در بالغین انواع ۸-۱ مسئول تقریباً ۷۵٪ از موارد پنوموکوکی و مسئول بیش از نیمی از تمام مرگ و میر ها در باکتریمیِ پنوموکوکی هستند؛ در کودکان، انواع ۶، ۱۴، ۱۹، و ۲۳ عوامل غالب محسوب می گردند.

**ب) ایجاد بیماری**

پنوموکوکوس هـا از طریق توانایی تکثیر خود در بافت هـا بیماری ایجاد می کنند. آن‌ها توکسین های با اهمیتی را تولید نمی نمایند. ویرولانس ارگانیسم ماحصل کپسول است، که بلعیده شدن توسط فاگوسیت ها را مهار ساخته یا به تأخیر می اندازد. سرمی که حاوی آنتی بادی ها علیه پلی ساکارید اختصاصی نوع است، فرد را در برابر عفونت حفظ می کند. چنانچه سرم با پلی ساکارید اختصاصی نوع جذب شود، توان حفاظتی خود را از دست خواهد داد. حیوانات یا انسان‌های ایمن شده با نوع معلومی از پلی‌ساکارید پنوموکوکی متعاقباً به آن نوع از پنوموکوکوس مصون می شوند و دارای آنتی بادی های رسوب دهنده و اُپسونیزه کننده برای آن نوع پلی ساکارید خواهند بود.

**پ) از دست رفتن مقاومت طبیعی**

از آنجایی که ۷۰-۴۰ درصد از انسان ها مدتی حامل پنوموکوکوس های ویرولانت هستند، مخاط تنفسی سالم باید مقاومت طبیعی زیادی نسبت به پنوموکوکوس‌ها داشته باشد. از میان عواملی که احتمالاً این مقاومت را کاسته و بنابراین شخص را به عفونت پنوموکوکی مستعد می سازند، می توان به موارد زیر اشاره نمود :

۱. عفونت های ویروسی و سایر عفونت های دستگاه تنفسی که به سلول های سطحی آسیب می رسانند؛ تجمع غیر طبیعی مخاط (برای مثال در آلرژی)، که پنوموکوکوس‌ها را از فاگوسیتوز در امان نگه می دارد؛ انسداد نایژه (برای مثال در آتِلکتازی)؛ و آسیب دستگاه تنفسی در نتیجه ی عوامل حساسیت زایی که در عملکرد سیستم مخاطی مژه ای اختلال ایجاد می کنند.
۲. مسمومیت دارویـی یـا مسمومیت در اثـر الکل، کـه فعالیت فاگوسیتیک و رفلکس سرفه را سرکوب ساخته، و مکش مواد خارجی را تسهیل می کند.
۳. پویایی غیر طبیعی جریان خون (برای مثال، انباشتگی ریوی یا تجمع خون و خلط در ریه، و نارسایی قلبی).
۴. سایر مکانیسم ها، مانند سوء تغذیه، ضعف عمومی، کم خونیِ داسی شکل، کم کاری طحال، التهاب کلیه، یا نقص کمپلمان.

**آسیب شناسی**

عفونت پنوموکوکی باعث بـرون ریـزی مایع فیبرینی ادم، و به دنبال آن

گلبول های سفید و قرمز به درون حبابچه (آلوئول) های ریوی گردیده، که یکپارچگی (ادغام) بخش هایی از ریه را در پی دارد. پنوموکوکوس های زیادی در این ترشحات وجود داشته و ممکن است از راه تخلیه لنفی ریه ها به جریان خون راه پیدا کنند. دیواره های حبابچه ای معمولاً در جریان عفونت دست نخورده باقی می مانند. سپس، سلول های مونونوکلئر فعالانه بقایای ترشحات را فاگوسیتوز نموده و این مایع بـه تدریج بازجذب می شود. پنوموکوکوس ها به وسیله فاگوسیت ها برداشته شده و به طور درون سلولی هضم می گردند.

**یافته های بالینی**

شروع پنومونی پنوموکوکی معمولاً ناگهانی بوده، با تب، لرز، و درد شدید پرده جنب همراه است. خلط به ترشحات حبابچه ای شباهت دارد و به طور مشخص خون آلود یا به رنگ قهوه ایِ مایل به قرمز می باشد. در مراحل اولیه بیماری، هنگامی که تب بالا است، در ۲۰–۱۰ درصد از موارد، باکتریمی ایجاد می گردد. با استفاده از درمان ضد میکروبی، بیماری معمولاً به سرعت پایان می پذیرد؛ چنانچه دارو ها در مراحل اولیه داده شوند، از ایجاد یکپارچگی ریه جلوگیری به عمل می آید.

پنومونی پنوموکوکی را باید از آنفارکتوس ریوی، آتلکتازی، نئوپلاسم، نارسایی انسدادی قلبی، و پنومونی ایجاد شده توسط بسیاری از باکتری های دیگر تمیز داد. آمپیِم (تجمع چرک در فضای پرده جنب) یک عارضه مهم بوده و نیازمند مکش و تخلیه است.

پنوموکوکوس ها ممکن است از دستگاه تنفسی به سایر نقاط برسند. سینوس ها و گوش میانی شایع ترین نواحی درگیر هستند. گاهی اوقات عفونت از استخوان پشت گوش به مننژ ها توسعه پیدا می کند. باکتریمیِ ناشی از پنومونی دارای سه عارضه وخیم است : مننژیت، اندوکاردیت، و آرتریت عفونی. با استفاده ی زود هنگام از شیمی درمانی، اندوکاردیت و آرتریت پنوموکوکی حاد نادر می باشند.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

خون برای انجام کشت گرفته می‌شود؛ CSF برای اثبات وجود پنوموکوکوسها به کمک اسمیر و کشت، جمع آوری می گردد. CSF و ادرار را می توان برای یافتن پلی ساکـارید C پنوموکوکی بـه واسطه سنجش هـای غشای ایمونوکروماتوگرافیک استفاده نمود. آزمون های آنتی بادی سرم غیر عملی‌اند. تمام نمونه ها پس از جمع آوری باید در اسرع وقت به آزمایشگاه میکروبیولوژی فرستاده شوند، زیرا پنوموکوکوس ها به اتولیز گرایش داشته و تأخیر، در برداشت آنها به وسیله کشت به طور معنی داری تأثیر می گذارد. خلط ممکن است در چند شیوه مورد بررسی قرار گیرد.

**الف) اسمیر های رنگ آمیزی شده**

یک لام رنگ آمیزی شده گرم از خلط قهوه ایِ مایل به قرمز، ارگانیسم های شاخص، تعداد زیادی نوتروفیل پلی مورفونوکلئر، و گلبول های قرمز متعدد را نشان می دهد.

**ب) آزمون های تورم کپسول**

مخلوط نمودن خلط تازه امولسیون شده با آنتی سرم منجر به تورم کپسول (واکنش کوئلانگ) خواهد شد، که برای شناسایی پنوموکوکوس ها به کار می رود.

**پ) کشت**

کشت خلط با تلقیح روی بلاد آگار و انکوباسیـون پلیت در $CO_2$ در دمـای ۳۷ °C ایجاد می گردد. کشت خون نیز معمولاً انجام می گیرد.

**ت) آزمون های تقویت اسید نوکلئیک**

چنـد شرکت تولیـد کننده در بر دارنده استـرپتوکوکوس پنومونیه بـر روی پنل هایی برای شناسایی شیشه های کشت خون مثبت هستند و تعدادی از این سنجش هـا توسط FDA توصیف شده اند. همچنین، آزمون هـای پنل برای مننژیت و پنل هـای ملکولی ملکولی مجـزا برای شناسایی مستقیـم استـرپتوکوکوس پنومونیـه در نمونه هـای تنفسیِ به دست آمده از بیماران مشکوک به پنومونی کسب شونده از جامعه یا مرتبط با بیمارستان در توسعه می باشند.

**ث) ایمنی**

ایمنی نسبت به عفونت با پنوموکوکوس ها اختصاصی نوع بوده و هم به آنتی بادی های ضد پلی ساکارید و هم به عملکرد طبیعی فاگوسیتیک وابسته است. واکسن ها می توانند تولید آنتی بادی های ضد پلی ساکارید های کپسولی را القا کنند (ادامه بحث را ببینید).

**درمان**

طی چند دهه گذشته، پنوموکوکوس ها به طور فزاینده به طیف گسترده ای از عوامل ضد میکروبی مقاوم شده اند. دیگر نمی توان پنی سیلیـن G را عامل تجـربی انتخـابی لحـاظ نمود. حـدود ۱۵٪ از پنوموکوکوس هـا مقاوم بـه پنی سیلیـن هستند (حـداقل غلظت مهـاری [MIC] بیشتـر یـا مساوی بـا ۸ μg/mL) به نظر می رسد پنی سیلین با دوز بالا برای درمان پنومونیِ ناشی از پنوموکوکوس ها با MIC پایین تر از ۸ μg/mL (نقطه انفصال مقاومت) کارآمد باشد، اما در درمان مننژیت ناشی از همان سویه ها مؤثر

نیست. برخی سویه های مقاوم به پنی سیلین به سفوتاکسیم نیز مقاومت نشان می دهند. همچنین، مقاومت بـه تتراسـایکلین و اریترومـایسین دیده شده است. پنوموکوکوس ها نسبت به ونکومایسین حساس باقی مانده اند. از آنجایی که پروفایل های مقاومت قابل پیش بینی نیستند، آزمون حساسیت روتین با استفاده از روشی که می تواند ارزش های MIC را برای جدا شده ها از جایگاه های استریل تعیین نماید، باید برای تمام عفونت های پنوموکوکی انجام شود.

## اپیدمیولوژی، پیشگیری و کنترل

پنومونی پنوموکوکی حدود ۶۰٪ از تمام پنومونی های باکتریایی را به خود اختصاص می دهد. در توسعه بیماری، عوامل مستعد کننده (بحث قبل را ببینید) نسبت به مواجهه با عامل عفونت زا اهمیت بیشتری دارند، و حامل سالم نسبت به فرد بیمار، در انتشار پنوموکوکوس ها مهم تر است.

ایمنی زایی افراد با پلی ساکارید های اختصاصی نوع امکان پذیر می باشد. چنین واکسن هایی احتمالاً تا ۹۰٪ می توانند علیه پنومونیِ همراه با باکتریمی حفاظت ایجاد کنند. یک واکسن پلی ساکاریدی محتوی ۲۳ نوع (PPSV-23) در آمریکا مجاز دانسته شده است. یک واکسن کونژوگه پنوموکوکی حاوی پلی ساکارید های کونژوگه شده به پروتئین $CRM_{197}$ دیفتری می باشد. واکسن کونژوگه فعلی یک واکسن ۱۳ ظرفیتی (PCV13) است. PCV13 کونژوگه های پلی ساکاریدی از سروتایپ های یافت شونده در واکسن PCV7 (۴، 6B، 9V، ۱۴، 18C، 19F، 23F) بعلاوه سروتایپهای ۱، ۳، ۵، 6A، 7F، و 19A را در بـر دارد. این واکسن برای تمام کودکان به صورت سری های چهار دوز در ماه های ۲، ۴، ۶، و ۱۵–۱۲ از سن کودک توصیه می شود. کودکان زیر ۲۴ ماه که واکسیناسیون آنها با PCV-7 شروع شده است و یک یا چند دوز را دریافت نموده اند، می توانند سری ها را با PCV-13 تکمیل کنند. کودکان بزرگتر و افرادی با شرایط پزشکی زمینه ای که با PCV-7 کاملاً واکسینه شده اند، باید یک دوز واحد از PCV-13 را دریافت نمایند.

بالغین ۱۹ ساله یا بالاتر که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند، باید هر هم واکسن PPSV23 و هم واکسن PCV13 را دریافت کنند. برنامه برای تجویز واکسن به زمان و نوع واکسیناسیون قبلی بستگی دارد. خواننده برای دستورالعمل ها و بر نامه های فعلی به آخرین توصیه های انتشار یافته توسط مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری، ارجـاع داده می شود (http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf). در سال ۲۰۱۴، علاوه بر توصیه های موجود برای دریافت PPSV23، اشخاص بالاتر از ۶۵ سال باید اکنون همچنین یک دوز از PCV13 را دریافت نمایند. برای کسب اطلاعات کامل، دستورالعمل های ذکر شده در بالا را ببینید.

## انتروکوکوس ها

انتروکوکوس ها دارای ماده اختصاصی گروه D بوده و سابقاً تحت عنوان استرپتوکوکوس های گروه D رده بندی می شدند. از آنجایی که آنتی ژن اختصاصی دیواره سلولی گروه D یک اسید تیکوئیک است، از لحاظ آنتی ژنی شاخص خوبی نیست؛ انتروکوکوس ها معمولاً به واسطه خصوصیات خود به غیر از واکنش ایمونولوژیک با آنتی سرم های اختصاصی گروه، شناسایی می شوند. آن‌ها بخشی از میکروبیوتای نرمال روده هستند. این ارگانیسم ها معمولاً غیرهمولیتیک و گاهاً α– همولیتیک اند. انتروکوکوس ها PYR مثبت می باشند. در حضور صفرا رشد نموده و اسکولین را هیدرولیز می‌کنند (صفرا – اسکولین مثبت). انتروکوکوس ها در ۶/۵ درصد NaCl رشد می نمایند. در حالی که انتروکوکوس ها در دمای بین ۱۰°C و ۴۵°C از رشد خوبی برخوردار اند، رشد استرپتوکوکوس هـا بـه طور کلی در طیف دمایی بسیار باریک تری صورت می پذیرد. انتروکوکوس ها نسبت به استرپتوکوکوس ها مقاومت بیشتری به پنی سیلین G دارند، و جدا شده های نادری دارای پلاسمید هایی اند که β– لاکتاماز را به رمز در می آورند. تعداد زیادی از جدا شده ها مقاوم به ونکومایسین هستند.

دست کم ۴۷ گونه انتروکوکوس وجود دارد، اما کمتر از یک سوم از آنها با بیماری در انسان ها ارتباط دارند. انتروکوکوس فکالیس شایع ترین گونه و عامل ۹۰–۸۵ درصد از عفونت های انتروکوکی است؛ انتروکوکوس فِسیوم عامل ۱۰–۵ درصد از این قبیل عفونت ها می باشد. انتروکوکوس ها در زمره رایج ترین علل عفونت های بیمارستانی – خصوصاً در بخش مراقبت های ویژه – به شمار می روند، و به واسطه درمان با سفالوسپورین ها و سایر آنتی بیوتیک هـایی که این ارگانیسم هـا به آنها مقاوم گشته انـد، انتخابی شده اند. انتروکوکوس هـا اصولاً از طریق دست هـای کارکنان بیمارستان، که بعضی از آنها ممکن است انتروکوکوس ها را در دستگاه گوارش خود داشته باشند، از بیماری به بیمار دیگر انتقال می یابند. این میکروارگانیسم ها گاهی اوقات به واسطه ابزار هـای پزشکی منتقل می گردند. در بیماران، شایع ترین جایگاه هـای عفونت شامل دستگاه ادراری، زخم هـا، دستگاه صفراوی، و خون است. انتروکوکوس ها ممکن است در نوزادان باعث ایجاد مننژیت و باکتریمی شوند. در بالغین، آن ها می توانند اندوکاردیت را ایجاد کنند. اگرچه، در عفونت های درون شکمی، زخم، ادرار، و سایر عفونت ها، انتروکوکوس ها معمولاً همراه با دیگر گونه های باکتریایی کشت می شوند، و این مسأله تعیین نقش بیماری زایی آنها را در وضعیت های بالینی دشوار می سازد.

**مقاومت آنتی بیوتیکی**

مشکل اصلی در مواجهه با انتروکوکوس ها آن است که این ارگانیسم ها می توانند به آنتی بیوتیک ها بسیار مقاوم شوند. انتروکوکوس فسیوم معمولاً نسبت به انتروکوکوس فکالیس، مقاومت بیشتری به آنتی بیوتیک دارد.

**الف) مقاومت ذاتی**

انتروکوکوس ها به طور ذاتی به سفالوسپورین ها، پنی سیلین های مقاوم به پنی سیلیناز و مونوباکتام ها مقاوم هستند. آنها واجد مقاومت ذاتی سطح پائین به بسیاری از آمینوگلیکوزید ها، و دارای حساسیت متوسط یا مقاومت به فلئوروکوئینولون ها می باشند، و همچنین نسبت به استرپتوکوکوس ها، به پنی سیلین و آمپی سیلین (۱۰ تا ۱۰۰۰ برابر) حساسیت کمتری دارند. β- لاکتام ها (مانند آمپی سیلین) انتروکوکوس ها را مهار می کنند، اما عموماً آنها را نمی کشند. مقاومت سطح بالا به پنی سیلین و آمپی سیلین عمدتاً ناشی از پروتئین های تغییر یافته ی متصل شونده به پنی سیلین است؛ سویه های تولید کننده β- لاکتاماز به ندرت شناسایی می شوند.

**ب) مقاومت در برابر آمینوگلیکوزید ها**

درمان با ترکیبی از یک آنتی بیوتیک فعال علیه دیواره سلولی (پنی سیلین یا ونکومایسین) به علاوه یک آمینوگلیکوزید (استرپتومایسین یا جنتامایسین) برای عفونت های انتروکوکیِ شدید، نظیر اندوکاردیت ضروری است. هرچند انتروکوکوس ها در برابر آمینوگلیکوزید ها مقاومت ذاتی سطح پائین دارند (MIC های کمتر از ۵۰۰ μg/mL)، هنگامی که یک آنتی بیوتیک فعال علیه دیواره سلولی به طور سینرژیستیک (همیارانه) با یک آمینوگلیکوزید برای درمان به کار رود، انتروکوکوس ها حساسیت نشان می دهند. با این حال، بعضی از انتروکوکوس ها در برابر آمینوگلیکوزید ها مقاومت سطح بالا داشته (MIC های بیشتر از ۵۰۰ μg/mL) و به طور سینرژیسم (همیاری) نیز حساس نیستند. این مقاومت سطح بالا در برابر آمینوگلیکوزید ها ماحصل آنزیم های انتروکوکیِ تغییر دهنده آمینوگلیکوزید است. ژن های کد کننده اکثر این آنزیم ها معمولاً روی پلاسمید های قابل کانجوگاسیون یا ترانسپوزون ها استقرار یافته اند. فعالیت این آنزیم ها علیه آمینوگلیکوزید ها متفاوت است. مقاومت به جنتامایسین، مقاومت به سایر آمینوگلیکوزید ها را پیش‌بینی می کند (حساسیت به جنتامایسین پیش بینی کننده حساسیت به سایر آمینوگلیکوزید ها نیست). مقاومت به استرپتومایسین مقاومت به سایر آمینوگلیکوزید ها را پیش بینی نمی نماید. نتیجه آن است که احتمالاً تنها استرپتومایسین یا جنتامایسین (هر دو یا هیچکدام) فعالیت سینرژیسمی را در برابر انتروکوکوس ها با یک آنتی بیوتیک فعال علیه دیواره سلولی نشان می دهند. در مورد انتروکوکوس های جدا شده از عفونت های شدید، باید آزمون های حساسیت برای مقاومت سطح بالا در برابر آمینوگلیکوزید (MIC های بیشتر از ۵۰۰ μg/mL برای جنتامایسین و بیشتر از ۱۰۰ μg/mL برای استرپتومایسین در محیط های براث) را انجام داد تا اثردرمانی پیش بینی گردد.

**پ) مقاومت در برابر ونکومایسین**

ونکومایسینِ گلیکو پپتیدی داروی اصلیِ جایگزینِ پنی سیلین (به علاوه یک آمینوگلیکوزید) برای درمان عفونت های انتروکوکی است. در آمریکا، فراوانی انتروکوکوس های مقاوم به ونکومایسین افزایش پیدا کرده است. این انترکوکوس ها از لحاظ سینرژیستیک به ونکومایسین به علاوه یک آمینوگلیکوزید حساس نیستند. مقاومت به ونکومایسین در انتروکوکوس فسیوم شایع‌تر است، اما در سویه‌های انتروکوکوس فکالیس نیز یافت می‌شود.

چند فنوتیپ مقاوم به ونکومایسین وجود دارد. فنوتیپ VanA با مقاومت سطح بالای القا پذیر نسبت به ونکومایسین و تِیکوپلانین بروز می یابد. فنوتیپ های VanB در برابر ونکومایسین مقاومت القا پذیر دارند، اما به تیکوپلانین حساس هستند. مقاومت سویه های VanC به ونکومایسین متوسط است. VanC در گونه های کمتر جداشونده – انتروکوکوس گالیناروم (VanC-1) و انتروکوکوس کاسِلیفلاووس (VanC-2/VanC-3) – مشاهده می گردد. فنوتیپ VanD با مقاومت متوسط به ونکومایسین و مقاومت سطح پایین یا حساسیت به تیکوپلانین تظاهر پیدا می کند. فنوتیپ VanE از مقاومت متوسط به ونکومایسین برخوردار بوده و حساس به تِیکوپلانین می باشد. جدا شده های VanG و VanL (معمولاً انتروکوکوس فکالیس) در برابر ونکومایسین مقاومت سطح پایین داشته و به تیکوپلانین حساس اند.

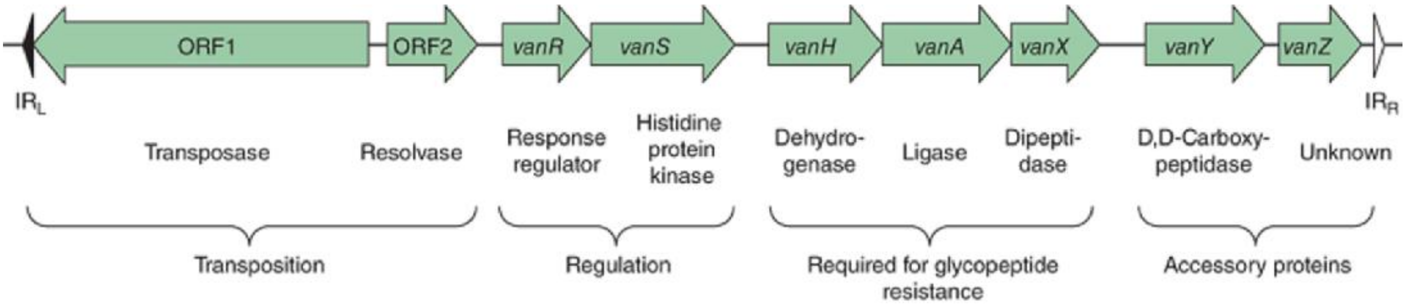
تیکوپلانین یک گلیکوپپتید با شباهت های بسیاری به ونکومایسین است. این آنتی بیوتیک در اروپا در دسترس بیماران قرار دارد، اما در آمریکا چنین نیست. تیکوپلانین در بررسیِ فنوتیپ مقاومت به ونکومایسین در انتروکوکوس ها حائز اهمیت است.

ونکومایسین و تیکوپلانین به واسطه بر هم کنش با گروه d- آلانین -d- آلانین (d-Ala-d-Ala) زنجیره های پنتا پپتیدِ پیش ساز های پپتیدوگلیکان، در سنتز دیواره سلولی باکتری های گرم مثبت اختلال ایجاد می نمایند. بهتر مطالعه شده ترین شاخص مقاومت به ونکومایسین اپران VanA است. این اپران سیستمی از ژن های بسته بندی شده در یک پلاسمید خود قابل انتقال می باشد که واجد یک ترانسپوزونِ از نزدیک خویشاوند با Tn*1546* است (شکل ۵-۱۴). دو قالب باز خواندن وجود دارد که ترانسپوزاز و رِزولواز را کد می نمایند؛ هفت ژن باقی مانده کد کننده مقاومت به ونکومایسین و پروتئین های فرعی هستند. ژن های *VanR* و

*VanS* یک سیستم تنظیمیِ دو جزئیِ حساس به حضور ونکومایسین یا تیکوپلانین در محیط هستند. *VanH*، *VanA* و *VanX* برای مقاومت به ونکومایسین مورد نیاز انـد. *VanH* و *VanA* پروتئین هـایی را به رمز در می آورند که در نهایت به جای پپتید طبیعی (d-Ala-d-Ala) باعث به وجود آمدن دپِسی پپتید (d-Ala-d-lactate) می شوند. دپسی پپتید، هنگامی که به UDP – مورامیل – تری پپتید متصل گردد، یک پیش ساز پنتا پپتید را می سازد که ونکومایسین و تیکوپلانین به آن اتصال پیدا نخواهند کرد. *VanX* یک دی پپتیداز را کد می کند که محیط را از هر دی پپتید طبیعی d-Ala-d-Ala تخلیه می نماید. *VanY* و *VanZ* جهت مقاومت به ونکومایسین ضروری نیستند. *VanY* با به رمز در آوردن یک کربوکسی پپتیداز، d-Ala ی انتهایی را از پنتا پپتید جدا نموده، محیط را از هر پنتا پپتیدِ عملکردی، که ممکن است به واسطه روند ساختمانی طبیعی دیواره سلولی ساخته شود، خالی می کند. عملکرد *VanZ* روشن نیست.

به سان *vanA*، *vanB* و *vanD*، d-Ala-d-Lac را کد می کنند، اما *vanC* و *vanE* به رمز در آورنده d-Ala-d-Ser هستند.

از آنجایی که انتروکوکوس های مقاوم به ونکومایسین غالباً پلاسمیدهایی را حمل می کنند که مقاومت به آمپی سیلین و آمینوگلیکوزید ها را اعطا می نمایند، عوامل جدید تر نظیر داپتومایسن، لینِزولید، کوئینو پریستین – دالفو پریستین، و تیگِسایکلین (در میان سایرین) برای درمان عفونت های ناشی از انتروکوکوس های مقاوم به ونکومایسین یا VRE (vancomycin-resistant enterococci) به کار می روند (فصل ۲۸ را ببینید).




*شکل ۵-۱۴. نقشه کلی ترانسپوزون Tn1546 انتروکوکوس فسیوم که مقاومت به ونکومایسین را کد می نماید. $IR_L$ و $IR_R$ به ترتیب بیانگر تکرار هـای معکوس سمت چپ (left inverted repeats) و تکرار هـای معکوس سمت راست (right inverted repeats) ترانسپوزون می باشند. ORF قالب باز خواندن (open reading frame) است.*

**ت) مقاومت در برابر تری متوپریم – سولفامتوکسازول**

در آزمون های آزمایشگاهی، انتروکوکوس ها غالباً نسبت به تری متوپرویم – سولفامتوکسازول حساسیت نشان می دهند، اما این دارو ها در درمان عفونتها کارآمد نیستند. این تناقض از آنجا ناشی می شود که انتروکوکوس ها قادرند فولات های در دسترس در بدن موجود زنده با منشأ بیرونی را مصرف نمایند، و بنابراین از مهار توسط این دارو ها بگریزند.

## سایر کوکوس های گرم مثبت کاتالاز منفی

کوکوس ها یا کوکوباسیل های گرم مثبت غیر استرپتوکوکی هم وجود دارند که به بیماری منتهی می گردند (جدول ۲-۱۴). این ارگانیسم هـا از لحـاظ خصوصیـات رشد و مورفولوژی بـه استرپتوکوکوس هـای ویریدانس بسیار شبیه اند. آنها ممکن است α– همولیتیک یا غیر همولیتیک باشند. اکثر آنها کاتالاز منفی هستند؛ سایرین ممکن است به طور ضعیف کاتالاز مثبت باشند. پِدیوکوکوس و لِکونوستوک جنس هـایی انـد که اعضای آنها نسبت بـه ونکومایسین مقاومت نشان می دهند. لاکتوباسیلوس ها، بی هوازی هایی که می توانند تحمل کننده هـوا باشند، برخی مواقـع اشکال کوکوباسیلی شبیـه به استرپتوکوکوس های ویریدانس را می سازند. بیشتر لاکتوباسیلوس هـا (۹۰–۸۰ درصد) مقاوم به ونکومایسین اند. ارگانیسم های دیگری کـه گـاه بیماری ایجاد می کنند و باید از استرپتوکوکوس هـا و انتروکوکوس ها تمیز داده شوند، عبارتند از: لاکتوکوکوس، آئروکوکوس و جِمِلا، جنس هـایی که معمولاً حساس بـه ونکومایسین هستند. روتیـا موسیلاژینوسوس سابقاً به عنوان استافیلوکوکوس در نظر گرفته می شد، اما این ارگانیسم کاتالاز منفی است؛ کلنی های آن چسبندگی واضحی را به آگار نشان می دهند.

جدول ۲-۱۴. کوکوس ها و کوکوباسیل های گرم مثبت کاتالاز منفی غیر استرپتوکوکی دارای بیشترین فراوانی برخورد

| جنس[a] | کاتالاز | رنگ آمیزی گرم | حساسیت به ونکومایسین | توضیحات |
|---|---|---|---|---|
| آبیوتروفیا[b] (استرپتوکوکوس متفاوت از نظر نوتریئنت) | منفی | کوکوس ها در قالب جفت، زنجیره های کوتاه | حساس | فلور نرمال حفره دهان؛ جدا شده از موارد اندوکاردیت |
| آئروکوکوس | منفی تا مثبت ضعیف | کوکوس ها در قالب چهارتایی و خوشه ای | حساس | ارگانیسم های محیطی، گاه از خون، ادرار، یا جایگاه های استریل جدا می شوند. |
| انتروکوکوس فکالیس (و سایر انتروکوکوس ها) | D | ندارد، $\alpha$ به ندرت $\beta$ | برخی مقاوم اند، عمدتاً انتروکوکوس فسیوم | آبسه شکمی، عفونت دستگاه ادراری، اندوکاردیت |
| جملا | منفی | کوکوس ها در قالب جفت، چهارتایی، خوشه ای و زنجیره های کوتاه | حساس | رنگ را به سهولت از دست داده و ممکن است گرم منفی به نظر برسند؛ به آهستگی رشد می کنند (۴۸ ساعت)؛ بخشی از فلور نرمال؛ گاه از خون و جایگاه های استریل جدا می شوند. |
| گرانولیکاتلا [b] (استرپتوکوکوس متفاوت از نظر نوتریئنت) | منفی | کوکوس ها در قالب زنجیره‌ای، خوشه ای | حساس | فلور نرمال حفره دهان، جدا شده از موارد اندوکاردیت |
| لکونوستوک | منفی | کوکوس ها در قالب زنجیره‌ای؛ کوکوباسیل، باسیل | مقاوم | ارگانیسم های محیطی، روی بلاد آگار به سان انتروکوکوس ها به نظر می رسند؛ جدا شده از انواع وسیعی از عفونت ها |
| پدیوکوکوس | منفی | کوکوس‌ها در قالب جفت، چهارتایی و خوشه ای | مقاوم | حاضر در فرآورده‌های غذایی و مدفوع انسان ها؛ گاه از خون و آبسه ها جدا می شوند. |
| لاکتوباسیلوس | منفی | کوکوباسیل، باسیل ها در قالب جفت و خوشه ای | مقاوم (۹۰٪) | بی هوازی های تحمل کننده هوا عموماً به عنوان باسیل رده بندی می‌شوند؛ فلور نرمال واژن، گاه در عفونت های عمقی یافت می گردند. |

a. سایر جنس هـایی که از انسان هـا جدا می شوند، نادر یـا نامعمول بوده، و عبارتند از : دولوسیکوکوس، دولوسیگرانولوم، فاکلامیا، گلوبیکاتِلا، هِلکوکوکوس، ایگناویگرانوم، لاکتوکوکوس، تتراژنوکوکوس، واژوکوکوس، و وِیسِلا.

b. نیازمند پیریدوکسال برای رشد.

**بررسی مفهومی**

- استرپتوکوکوس های ویریدانس و انتروکوکوس ها بخشی از میکروبیوتای نرمال دهان و دستگاه گوارش انسان هستند، اما تحت برخی شرایط می توانند با عفونت های وخیم، نظیر باکتریمی و اندوکاردیت مرتبط باشند.
- استرپتوکوکوس پنومونیه $\alpha$- همولیتیک، حساس به اوپتوچین، و تا حد زیادی به دلیل کپسول پلی ساکاریدی آن، که فاگوسیتوز را باز می دارد، ویرولانت است.
- استرپتوکوکوس پنومونیه عامل اصلیِ پنومونیِ کسب شونده از جامعه است، اما همچنین می تواند از راه جریان خون به سیستم عصبی مرکزی انتشار یابد. بیماری تهاجمی از طریق واکسیناسیون با استفاده از واکسن پلی ساکاریدیِ ۲۳ ظرفیتی (بالغین) یا واکسن کونژوگه ۱۳ ظرفیتی (کودکان) قابل پیشگیری می باشد. مقاومت دارویی در برخی نواحی جغرافیایی به یک مسأله تبدیل شده است.
- انتروکوکوس ها برای تکامل انواع شاخصه های مقاومت شامل عوامل $\beta$- لاکتام، گلیکوپپتید ها، و آمینوگلیکوزید ها، در میان سایرین، قابل توجه اند. عوامل جدید تر نظیر لینِزولید برای درمان عفونت های VRE استفاده می شوند. این ارگانیسم ها نقش بارزی را در عفونت های بیمارستانی ایفا می نمایند.

**پرسش های مروری**

۱. یک مرد ۴۸ ساله به علت گیجی به بیمارستان مراجعه نموده است. او فردی بی خانمان است و به همراه سایر بی خانمان ها در یک اردوگاه زندگی می‌کند. بیمار حجم بالایی از الکل را مصرف کرده و در دو شب گذشته مست بوده است. دمای بدن او ۳۸/۵°C و فشار خون او ۱۲۵/۸۰mmHg است. او به هنگام تلاش جهت بیدار نگه داشتن اش شاکی می شود. نشانه های کرینگ و برودزینسکی در او مثبت می باشند، که پیشنهاد بر آماس مننژ می نماید. طی معاینه پزشکی و بررسی عکس پرتو X از قفسه سینه، مدرکی حاکی از یکپارچگی لُب تحتانی سمت چپ ریه مشاهده می گردد. مکش از درون نای، خلط قهوه ای مایل به قرمز را ثمر می دهد. در بررسی اسمیر رنگ آمیزی شده گرم از خلط، سلول های متعدد پلی مورفونوکلئر و تعداد زیادی دیپلوکوکوس گرم مثبتِ نیزه مانند دیده می شود. مایع مغزی نخاعیِ کشیده شده از ناحیه کمر، کدر است و شمار گلبول های سفید آن ۵۷۰/μL با ۹۵٪ سلول‌های پلی‌مورفونوکلئر می باشد؛ رنگ‌آمیزی گرم، دیپلوکوکوس‌های گرم مثبت متعددی را نمایان می سازد. بر پایه این اطلاعات، تشخیص احتمالی کدام است؟

الف) پنومونی و مننژیت در نتیجه ی استافیلوکوکوس اورئوس

ب) پنومونی و مننژیت در نتیجه ی استرپتوکوکوس پایوژنز

پ) پنومونی و مننژیت در نتیجه ی استرپتوکوکوس پنومونیه

ت) پنومونی و مننژیت در نتیجه ی انتروکوکوس فکالیس

ث) پنومونی و مننژیت در نتیجه ی نیسریا مننژایتیدیس

۲. بیمار پرسش ۱ درمان آنتی بیوتیکی را علیه تعداد بسیار زیاد میکروارگانیسم های احتمالی آغاز می کند. متعاقباً کشت از خلط و مایع مغزی نخاعی دیپلوکوکوس های گرم مثبت با حداقل غلظت مهاری نسبت به پنی‌سیلین G بیشتر از ۲ μg/mL را نتیجه می دهد. داروی انتخابی برای این بیمار، تا این‌که آزمون حساسیت انجام گیرد، کدام است؟

الف) پنی‌سیلین G

ب) نافسیلین

پ) تری متوپریم – سولفامتوکسازول

ت) جنتامایسین

ث)ونکومایسین

۳. توسط کدام مورد زیر می‌توان این عفونت (پرسش ۱) را پیشگیری نمود؟

الف) پیشگیری دارویی با بنزاتین پنی سیلین هر سه هفته به طور داخل عضلانی

ب) واکسن ۲۳ ظرفیتی پلی ساکارید کپسولی

پ) واکسنی علیه پلی ساکارید های کپسولی سروگروه های A، C، Y و W135

ت) واکسن پلی ساکارید کپسولی پلی ریبوزیل ریبیتولِ به طور کواوالان پیوند شده با یک پروتئین

ث) پنی سیلین V خوراکی به صورت روزانه

۴. بیماری زایی ارگانیسم مسبب این عفونت (پرسش ۱) شامل کدام مورد زیر است؟

الف) تهاجم به سلول های آستر حبابچه ها و ورود به جریان وریدیِ ریه

ب) مقاومت در برابر فاگوسیتوز با واسطه پروتئین های M

پ) مهاجرت به گره های لنفاوی میان پرده ای، جایی که خونریزی رخ می دهد.

ت) لیز واکوئل فاگوسیتیک و رها سازی به جریان خون

ث) مهار فاگوسیتوز به واسطه کپسول پلی ساکاریدی

۵. واکسن کونژوگه ۱۳ ظرفیتی پروتئین – پلی ساکارید کپسولی علیه پاتوژن پرسش ۱ برای کدام مورد توصیه می گردد؟

الف) برای کودکان تا سن ۱۸ سال و بالغین انتخابی

ب) تنها به هنگام مواجهه با بیمار مبتلا به بیماری ناشی از این ارگانیسم

پ) برای کودکان ۲۳-۲ ماهه به علاوه کودکان انتخابی تا ۵۹ ماهه

ت) برای کودکان ۷۲-۲۴ ماهه

ث) برای تمام گروه های سنی بالای ۲ ماه

۶. یک پسر ۸ ساله به گلو درد شدیدی دچار می شود. طی معاینه، بر روی لوزه ها و حلق، ترشح سفید مایل به خاکستری مشاهده می گردد. تشخیص افتراقی شامل عفونت استرپتوکوکی گروه A، عفونت اپستین – بار ویروس، عفونت شدید آدنوویروس، و دیفتری می باشد. محتمل ترین عامل فارنژیت این بیمار کدام است؟

الف) یک کوکوس گرم مثبت کاتالاز منفی که در قالب زنجیره ای رشد می کند.

ب) یک ویروس دارای RNA ی تک رشته ای پُلاریته مثبت

پ) یک کوکوس گرم مثبت کاتالاز مثبت که در قالب خوشه ای رشد می کند.

ت) یک باسیلوس گرم مثبت کاتالاز منفی

ث) یک ویروس دارای RNA ی دو رشته ای

۷. مکانیسم اصلی مسئول در بیماری زایی پرسش ۶ کدام است؟

الف) افزایش ویژه در آدنوزین مونو فسفات حلقویِ درون سلولی
ب) عمل پروتئین M
پ) عمل IgA1 پروتئاز
ت) عمل انتروتوکسین A
ث) غیر فعال سازی فاکتور ۲ طویل سازی

۸. یک زن ۴۰ ساله به سردرد شدید و تب دچار می شود. معاینه عصبی او طبیعی است. اسکن مغز یک ضایعه حلقوی را در نیمکره چپ نشان می دهد. در جراحی، یک آبسه مغزی یافت می شود. کشت از مایع آبسه یک باسیل گرم منفی بی هوازی (باکتروئیدز فراژیلیس) و یک کوکوس گرم مثبت کاتالاز منفی، که در رنگ آمیزی گرم در قالب جفت و خوشه ای دیده می شود، را رشد می دهد. این ارگانیسم β- همولیتیک است و کلنی هایی بسیار کوچک (با قطر کمتر از ۰/۵mm) را می سازد. کلنی ها بویی شبیه به باتراسکاتچ دارند. آن‌ها توسط آنتی‌سرم های گروه F آگلوتینه می شوند. محتمل ترین ارگانیسم کدم است؟
الف) استرپتوکوکوس پایوژنز (گروه A)
ب) استرپتوکوکوس فکالیس (گروه D)
پ) استرپتوکوکوس آگالاکتیه (گروه B)
ت) گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس
ث) استافیلوکوکوس اورئوس

۹. مهم ترین روش رده بندی استرپتوکوکوس ها کدام است؟
الف) آگلوتیناسیون با استفاده از آنتی سرم های ضد ماده اختصاصی گروه در دیواره سلولی
ب) آزمون های بیوشیمیایی
پ) ویژگی های همولیتیک (آلفا، بتا، غیر همولیتیک)
ت) واکنش تورم کپسول (کوالانگ)
ث) هیچکدام

۱۰. یک دختر ۸ ساله به تشنج سیدنهام (رقص سنت ویتوس) [Sydenham’s chorea (“St. Vitus dance”)] همراه با تیک‌های ناهماهنگ صورت و حرکات غیر ارادی بی هدف دست ها و پا ها مبتلا شده است، که قویاً بر تب روماتیسمی حاد پیشنهاد می نماید. سایر تظاهرات اصلی تب روماتیسمی (کاردیت، آرتریت، گرهک های تحت جلدی و بثورات پوستی) دیده نمی شوند. کشت از حلق بیمار برای استرپتوکوکوس پایوژنز (استرپتوکوکوس های گروه A) منفی است. هرچند، بیمار، برادر و مادر او همگی ۲ ماه قبل گلو درد داشته اند. کدام آزمون، چنانچه مثبت گردد، می‌تواند بیانگر عفونت اخیر استرپتوکوکوس پایوژنز باشد؟
الف) تیتر آنتی بادی آنتی استرپتولیزین S
ب) واکنش زنجیره ای پلیمراز برای آنتی بادی های ضد پروتئین M
پ) تیتر آنتی بادی ASO
ت) هیدرولیز اسکولین
ث) تیتر آنتی بادی آنتی هیالورونیک اسید

۱۱. تمام گفته های زیر درباره کپسول اسید هیالورونیک استرپتوکوکوس پایوژنز صحیح است، مگر :
الف) ضد فاگوسیتی است.
ب) به CD44 روی سلول های اپیتلیال انسان اتصال می یابد.
پ) یک فاکتور ویرولانس مهم محسوب می گردد.
ت) مسئول نمای موکوئیدی کلنی ها در شرایط آزمایشگاهی است.
ث) در حال حاضر علیه این کپسول یک واکسن در دسترس قرار دارد.

۱۲. بر پایه کدام یک از خصوصیات زیر می توان انتروکوکوس ها را استرپتوکوکوس های غیر انتروکوکی گروه D متمایز ساخت؟
الف) همولیز گاما
ب) هیدرولیز اسکولین
پ) رشد در ۶/۵ درصد NaCl
ت) رشد در حضور صفرا
ث) مورفولوژی رنگ آمیزی گرم

۱۳. کدام یک از گفته های زیر درباره گروه استرپتوکوکوس بوویس صحیح است؟
الف) دارای آنتی ژن گروه D لنسفیلد است.
ب) بعضی سویه ها به ونکومایسین مقاوم اند.
پ) عفونت ناشی از این ارگانیسم ها خوش خیم می باشد.
ت) تمام زیرگونه ها PYR مثبت هستند.
ث) تمام زیرگونه ها بتا همولیتیک اند.

۱۴. کدام یک از جنس های زیر جهت رشد به پیریدوکسال نیازمند است؟
الف) آئروکوکوس
ب) گرانولیکاتلا
پ) انتروکوکوس
ت) لکونوستوک
ث) پدیوکوکوس

۱۵. کدام یک از جنس های زیر معمولاً به ونکومایسین مقاوم است؟

الف) آئروکوکوس

ب) جملا

پ) پدیوکوکوس

ت) استرپتوکوکوس

ث) آبیوتروفیا

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- پ | ۲- ث | ۳- ب |
| ۴- ث | ۵- پ | ۶- الف |
| ۷- ب | ۸- ت | ۹- ث |
| ۱۰- پ | ۱۱- ث | ۱۲- پ |
| ۱۳- الف | ۱۴- ب | ۱۵- پ |

# فصل ۱۵ باسیل های گرم منفی روده ای (انتروباکتریاسه ها)

**مقدمه**

انتروباکتریاسه ها گروهی بزرگ و ناهمگون از باسیل های گرم منفی اند که زیستگاه طبیعی آن‌ها دستگاه روده ای انسان ها و حیوانات است. این خانواده جنس های متعددی (اشریشیا، شیگلا، سالمونلا، انتروباکتر، کلبسیلا، سراشیا، پروتئوس، و سایرین) را در بر می گیرد. بعضی از ارگانیسم های روده ای، نظیر اشریشیاکولی، بخشی از میکروبیوتای نرمال به حساب آمده و به طور اتفاقی بیماری ایجاد می کنند، اما سایرین – سالمونلا و شیگلا – مرتباً برای انسان ها بیماری زا هستند. انتروباکتریاسه ها بی هوازی اختیاری یا هوازی بوده، طیف وسیعی از هیدرات های کربن را تخمیر می نمایند. آن‌ها ساختار آنتی ژنی پیچیده ای دارند و انواعی از توکسین ها و دیگر فاکتور های ویرولانس را تولید می کنند. انتروباکتریاسه ها باسیل های گرم منفی روده ای اند و باکتری های اِنتریک (روده ای) اصطلاح مورد استفاده در این فصل است، اما این باکتری ها ممکن است کولی فرم نیز نامیده شوند.

**رده بندی**

انتروباکتریاسه ها رایج ترین گروه از باسیل های گرم منفی کشت شونده در آزمایشگاه های بالینی اند و همراه با استافیلوکوکوس ها و استرپتوکوکوس ها در زمره شایع ترین باکتری های مسبب بیماری جای دارند. تاکسونومی انتروباکتریاسه ها پیچیده بوده و از زمان ارائه تکنیک هایی که فاصله تکاملی را می سنجند، نظیر هیبریدیزاسیون اسید نوکلئیک و تعیین توالی اسید نوکلئیک، به سرعت تغییر می یابند. بر طبق کتابخانه ملی پایگاه داده های تاکسونومی پزشکی روی اینترنت (به نشانی www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy//Browser/wwwtax.cgl?id=543)، ۵۲ جنس تعریف گردیده است؛ هرچند، انتروباکتریاسه های مهم از نظر پزشکی مشتمل بر ۲۵-۲۰ گونه است و با سایر گونه ها به ندرت برخورد می شود. در این فصل، اصطلاحات تاکسونومیک حداقل خواهند بود و نام هایی که معمولاً در مقالات پزشکی به کار گرفته می شوند، عموماً مورد استفاده قرار خواهند گرفت.

خصوصیات اعضای خانواده انتروباکتریاسه عبارت است از : باسیل هایی گرم منفی، و متحرک به واسطه تاژک های پری تریش، یا غیر متحرک می باشند؛ بر روی محیط های پپتون یا عصاره گوشت بدون افزودن کلرید سدیم یا سایر مکمل ها رشد می کنند؛ بر روی محیط مک کانکی آگار رشد خوبی دارند؛ به طور هوازی یا بی هوازی رشد می نمایند (بی هوازی های اختیاری هستند)؛ گلوکز را به جای آن‌که اکسید کنند، مورد تخمیر قرار می دهند، که اغلب با تولید گاز همراه است؛ کاتالاز مثبت و اکسیداز منفی اند (به استثنای پِلِسیوموناس) و نیترات را به نیتریت احیا می سازند؛ و دارای محتوای ۵۹-۳۹ درصد G+C در DNA می باشند. آنها می توانند توسط ردیف گسترده ای از آزمون های بیوشیمیایی تا سطح گونه متمایز گردند. در آمریکا، کیت های آماده تجاری یا سیستم های اتوماتیک تا حد زیادی برای این منظور استفاده می شوند. هرچند، آنها عمدتاً جای خود را به سایر شیوه ها داده اند. انجام طیف سنجی جرمی یونیزاسیون/دفع لیزری به کمک ماتریکس با زمان پرواز (MALDI-TOF MS) برای شناسایی جدا شده های کشت ممکن است به زودی جایگزین روش های قدیمی تر بیوشیمیایی شود که فعلاً در اکثر آزمایشگاه های میکروبیولوژی بالینی مورد استفاده اند. به نظر می رسد این فناوری جدید برای شناسایی اکثر انتروباکتریاسه هایی که در مواد بالینی با آن رو به رو می شویم، به استثنای گونه های شیگلا، کاملاً درست کار کند. این فناوری قادر به متمایز ساختن شیگلا از اشریشیاکولی نیست. گروه های اصلی انتروباکتریاسه ها به طور خلاصه در پاراگراف های زیر توصیف و مورد بحث قرار گرفته اند. خصوصیات اختصاصی سالمونلا ها، شیگلا ها و سایر باسیل های گرم منفی روده ای مهم از لحاظ پزشکی و بیماری های ناشی از آن ها به طور جداگانه در ادامه این فصل به بحث گذاشته شده است.

**مورفولوژی و شناسایی**

**الف) مشخصه ارگانیسم ها**

انتروباکتریاسه‌ها باسیل‌هایی گرم منفی و کوتاه هستند (شکل ۱-۱۵، A). مورفولوژی شاخص آن‌ها در رشد روی محیط‌های جامد آزمایشگاهی دیده می‌شود، اما در نمونه‌های بالینی، مورفولوژی به شدت متغیر است. کپسول در گونه های کلبسیئلا بزرگ و منظم، در گونه های انتروباکتر کوچک، و در سایر گونه‌ها نامعمول است.

**ب) کشت**

اشریشیاکولی و اکثر باکتری های انتریکِ دیگر کلنی های صاف، محدب و دایره ای با لبه های مشخص را ایجاد می کنند. کلنی های انتروباکتر، مشابه اما تا اندازه‌ای مخاطی است. کلنی های کلبسیئلا بزرگ و بسیار مخاطی بوده و با انکوباسیون طولانی مدت، گرایش به ادغام شدن دارند. سالمونلا ها و شیگلا ها کلنی هایی شبیه به اشریشیاکولی تولید می کنند، اما آن‌ها تخمیر کننده لاکتوز نیستند. برخی از سویه های اشریشیاکولی بر روی بلاد

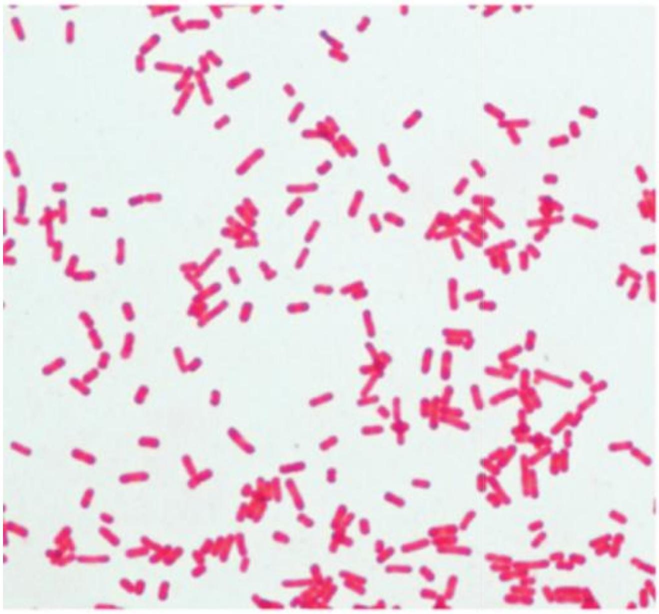
آگار همولیز ایجاد می نمایند.

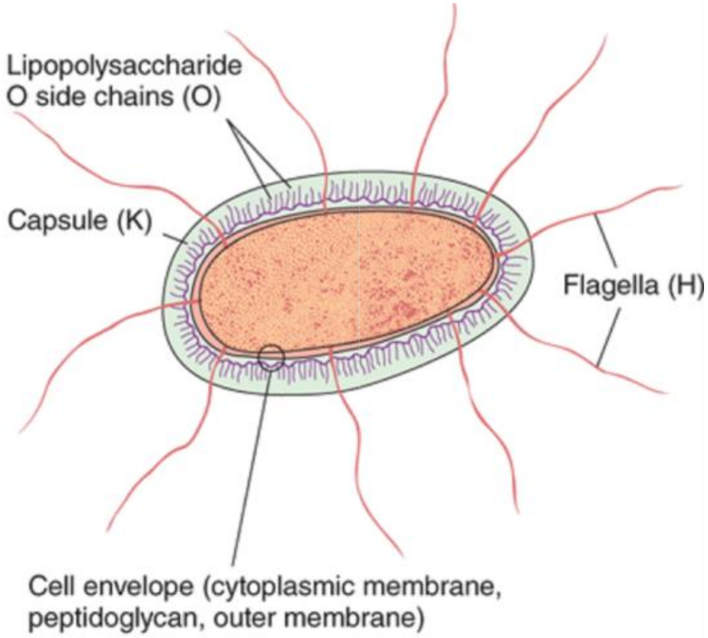
### پ) خصوصیات رشد

الگو های تخمیر هیدرات کربن و فعالیت دکربوکسیلاز های اسید آمینه و دیگر آنزیم ها در تشخیص بیوشیمیایی به کار می روند. برخی آزمون ها، نظیر تولید اندول از تریپتوفان، معمولاً در سیستم هـای شناسایی سریـع استفاده می شوند، اما سایرین، واکنش ووگس – پروسکوئر (تولید استیل متیل کربینول از دکستـروز)، کمتـر مورد استفاده قـرار می گیـرند. کشت روی محیط های "افتراقی" که حاوی رنگ های ویژه و هیدرات های کربن هستند (از قبیل ائوزین – متیلن بلو [EMB]، محیط مک کانکی یا محیط داکسی کولات) کلنی هـای تخمیر کننده لاکتوز (رنگی) را از کلنی هـای غیر تخمیر کننده لاکتوز (بدون رنگدانه) متمایز ساخته و ممکن است اجازه شناسایی سریع و احتمالی باکتری های انتریک را بدهد (جدول ۱-۱۵).

محیط های پیچیده متعددی در راستای کمک به شناسایی باکتری های انتریک ابداع شده اند. یکی از این محیط ها تریپل شوگر آیرون (TSI) آگار است که اغلب به منظور تفکیک سالمونلا ها و شیگل اها از سایر باسیل های انتریک گرم منفی در کشت های مدفوع استفاده می شود. این محیط دارای ۰/۱٪ گلوکز، ۱٪ سوکروز، ۱٪ لاکتوز، سولفات آهن (جهت پی بردن به تولید $H_2S$)، عصاره های بافت (سوبسترای پروتئینی رشد) و یک شناساگر pH (فِنُل رِد) می باشد. محیط به درون یک لوله آزمایش ریخته می شود تا یک اِسلَنت (شیب) با یک انتهای عمیق تولید گردد. رشد باکتریایی توسط یک تلقیح کننده سوزنی شکل در عمق این محیط تلقیح می شود. چنانچه تنها تخمیر گلوکز صورت گیرد، شیب و عمق در ابتدا در اثر مقدار اندک اسید تولید شده به رنگ زرد در می آیند؛ هنگامی که محصولات تخمیر متعاقباً به $CO_2$ و $H_2O$ اکسید و از اسلنت آزاد شوند، و زمانی که دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو پروتئین ها با تشکیل آمین ها ادامه پیدا کند، اسلنت قلیایی (قرمز) می گردد. اگر تخمیر لاکتوز یا سوکروز رخ دهد، حجم بالایی اسید تولید می شود و اسلنت و عمق اسیدی (زرد) باقی می مانند. سالمونلاها و شیگلاها معمولاً یک اسلنت قلیایی و یک عمق اسیدی را به جای می گذارند. اگرچه پروتئوس، پروویدنسیا و مورگانلا یک اسلنت قلیایی و عمق اسیدی را تولید می نمایند، اما آن‌ها را می توان به واسطه تشکیل سریع رنگ قرمز در محیط اوره کریستِنسِن شناسایی کرد. ارگانیسم های تولیدکننده اسید روی اسلنت و تولید کننده اسید و گاز (حباب) در عمق از دیگر باکتری های انتریک به شمار می روند.

۱. **اشریشیا** – اشریشیاکوکی معمولاً برای آزمون های اندول، لیزین دکربوکسیلاز، تخمیر مانتیول و تولید گاز از گلوکز، نتایج مثبت ایجاد می کند. یک جدا شده از نمونه ادرار می تواند به سرعت بر اساس همولیز آن روی بلاد آگار، مورفولوژی شاخص کلنی با یک جلای رنگین کمانی روی محیط هایی همچون EMB آگار، و تست نقطه ای ایندول مثبت، به عنوان اشریشیاکولی شناسایی شود. بیش از ۹۰٪ از جدا شده های اشریشیاکوکی برای β– گلوکورونیداز با استفاده از سوبسترای ۴– متیل اومبلیفِریل β– گلوکورونید (MUG)، مثبت هستند. جدا شده های جایگاه های آناتومیکی غیر از ادرار، با ویژگی های مشخص (مطرح شده در بالا، به علاوه آزمون اکسیداز منفی) اغلب می توانند با یک آزمون MUG مثبت به عنوان اشریشیاکوکی تأیید گردند.


A



B

*شکل ۱-۱۵. A: رنگ آمیزی گرم اشریشیاکولی. بزرگ نمایی اصلی ×۱۰۰۰. B: ساختار آنتی ژنی انتروباکتریاسه ها.*

جدول ۱-۱۵. شناسایی سریع و احتمالی باکتری های گرم منفی انتریک

| |
|---|
| **تخمیر کنندگان سریع لاکتوز** |
| اشریشیاکولی : جلای فلزی روی محیط های افتراقی؛ متحرک؛ کلنی های مسطح و غیر لزج |
| انتروباکتر آئروژنز: کلنی های برجسته، فاقد جلای فلزی؛ غالباً متحرک؛ رشد لزج |
| انتروباکتر کلوآسه : مشابه انتروباکتر آئروژنز |
| کلبسیئلا پنومونیه : رشد مخاطی و بسیار لزج؛ غیر متحرک |
| **تخمیر کنندگان آهسته لاکتوز** |
| اِدوارد سیئلا، سراشیا، سیتروباکتر، آریزونا، پرووید‌نسیا، اِروینیا |
| **غیر تخمیر کنندگان لاکتوز** |
| گونه های شیگلا : غیر متحرک، عدم تولید گاز از دکستروز |
| گونه های سالمونلا : متحرک؛ تولید اسید و معمولاً گاز از دکستروز |
| گونه های پروتئوس : سوآرمینگ روی آگار؛ هیدرولیز سریع اوره (بوی آمونیاک) |
| گونه های پسودوموناس (فصل ۱۶ را ببینید) : پیگمان های محلول، سبز – آبی و فلئورسنس؛ بوی مطبوع |

**۲. گروه کلبسیئلا – انتروباکتر – سراشیا –** گونه های کلبسیئلا رشد مخاطی، کپسول پلی ساکاریدی بزرگ و فقدان حرکت را نشان می دهند. آن‌ها معمولاً آزمون های مورد استفاده برای لیزین دکربوکسیلاز و سیترات را مثبت می سازند. اکثر گونه های انتروباکتر برای حرکت، سیترات، اورنیتین دکربوکسیلاز و تولید گاز از گلوکز دارای آزمون مثبت می باشند. انتروباکتر آئروژنز کپسول کوچکی دارد. بعضی از گونه های انتروباکتر به جنس کرونوباکتر منتقل شده اند. سراشیا DNA آز، لیپاز و ژلاتیناز را تولید می کند. کلبسیلا، انتروباکتر و سراشیا معمولاً واکنش مثبت ووگس پروسکوئر را ابراز می دارند.

**۳. گروه پروتئوس – مورگانلا – پرووید‌نسیا –** اعضای این گروه فنیل آلانین را دآمینه کرده، متحرک اند، روی محیط سیانید پتاسیم (KCN) رشد می کنند، و گزیلوز را تخمیر می نمایند. گونه های پروتئوس فعالانه از طریق تاژک های پری تریش به حرکت می پردازند، روی محیط های جامد پدیده سوآرمینگ (حرکت دسته جمعی) را نشان می دهند، مگر آن‌که سوآرمینگ توسط مواد شیمیایی نظیر فنیل اتیل الکل یا محیط CLED (سیتوزین – لاکتوز – الکترولیت دفیشِنت [ناکافی]) بازداشته شود. در حالی که گونه های پروتئوس و مورگانلا موگانیئی اوره‌آز مثبت اند، گونه های پرووید‌نسیا معمولاً اوره‌آز منفی می باشند. گروه پروتئوس – پرووید‌نسیا لاکتوز را بسیار آهسته تخمیر نموده یا اصلاً تخمیر نمی کنند.

**۴. سیتروباکتر –** این باکتری ها معمولاً سیترات مثبت بوده و، در این‌که لیزین را دکربوکسیله نمی کنند، از سالمونلا ها متفاوت اند. آن‌ها لاکتوز را بسیار آهسته تخمیر نموده یا اصلاً تخمیر نمی نمایند.

**۵. شیگلا –** شیگلا ها غیر متحرک می باشند و معمولاً لاکتوز را تخمیر نمی کنند، اما سایر هیدرات های کربن را تخمیر نموده، اسید و نه گاز ایجاد می کنند. آن‌ها $H_2S$ را به وجود نمی آورند. چهار گونه شیگلا از نزدیک با اشریشیاکولی خویشاوند هستند. آن‌ها آنتی ژن های مشترکی با یکدیگر و با سایر باکتری های انتریک (مانند هافنیا آلوِئی و پِلسیوموناس شیگلوئیدز) دارند.

**۶. سالمونلا –** سالمونلا ها باسیل هایی متحرک اند که به طور مشخص گلوکز و مانوز را بدون تولید گاز تخمیر کرده، اما لاکتوز یا سوکروز را تخمیر نمی نمایند. اکثر سالمونلا ها $H_2S$ تولید می کنند. آن‌ها اغلب، هنگامی که خورده شوند، برای انسان ها و حیوانات بیماری زا هستند. ارگانیسم هایی که در اصل در جنس آریزونا توصیف شده اند، به عنوان زیرگونه هایی در گروه سالمونلا لحاظ می شوند.

**۷. سایر انتروباکتریاسه ها –** گونه های یرسینیا در فصل ۱۹ مورد بحث قرار گرفته اند. سایر جنس ها، که گاهاً در عفونت های انسانی حضور دارند، شامل کِرونوباکتر، اِدوارد سیئلا، اِوینگِلا، هافنیا، سِدِسِه، پِلیسیوموناس ، و کلویْورا می باشند.

### ساختار آنتی ژنی

انتروباکتریاسه ها از یک ساختار آنتی ژنی پیچیده برخوردار اند. آن‌ها بر پایه بیش از ۱۵۰ آنتی ژن O سوماتیک (لیپو پلی ساکارید) مقاوم به حرارت، بیش از ۱۰۰ آنتی ژن K (کپسولی) حساس به حرارت، و افزودن بر ۵۰ آنتی ژن H (فلاژلی)، رده بندی گشته اند (شکل ۱-۱۵، B). در سالمونلا

تایفی، آنتی ژن های کپسولی آنتی ژن های Vi نامیده می شوند. رده بندی آنتی ژنیک انتروباکتریاسه اغلب بیانگر حضور هر آنتی ژن اختصاصی است؛ برای مثال، فرمول آنتی ژنیک اشریشیاکولی ممکن است O55:K5:H21 باشد.

آنتی ژن های O خارجی ترین بخش لیپو پلی ساکارید دیواره سلولی و متشکل از واحد های تکراری پلی‌ساکاریدی هستند. بعضی از پلی‌ساکاریدهای اختصاصی O قند هـای منحصر به فردی دارند. آنتی ژن هـای O در برابر حرارت و الکل مقاوم‌اند و معمولاً به واسطه آگلوتیناسیون باکتریایی می توان به حضور آن‌ها پی برد. آنتی بادی های ضد آنتی ژن های O غالباً از کلاس IgM می باشند.

اگرچه هر جنس از انتروباکتریاسه با گروه های اختصاصی O ارتباط دارد، یک ارگانیسم منفرد ممکن است چندین آنتی ژن O را حمل کند. بنابراین، اکثر شیگلا ها یک یا تعداد بیشتری آنتی ژن O مشترک با اشریشیاکولی دارند. اشریشیاکولی ممکن است با برخی گونه های پروویدنسیا، کلبسیلا، و سالمونلا واکنش متقاطع دهد. گاهی اوقات، امکان دارد آنتی ژن های O با بیماری های انسانی خاصی مرتبط باشند (برای مثال، انواع O اختصاصی اشریشیاکولی که در اسهال و عفونت های دستگاه ادراری یافت می شوند).

آنتی ژن‌های K روی برخی از انتروباکتریاسه، اما نه همه آن‌ها، و خارجی‌تر از آنتی ژن O قرار دارند. بعضی از آن‌ها پلی ساکاریدی اند، مانند آنتی‌ژن‌های K اشریشیاکولی؛ سایرین پروتئینی هستند. آنتی ژن های K ممکن است در آگلوتیناسیون توسط آنتی سرم های O تداخل ایجاد کنند، و آن‌ها ممکن است با ویرولانس ارتباط داشته باشند (برای مثال، سویه های اشریشیاکولیِ سازنده آنتی ژن K1 در منتژیت نوزادی بارز اند، و آنتی ژن های K اشریشیاکولی سبب اتصال باکتری ها به سلول های اپیتلیال پیش از تهاجم به دستگاه گوارش یا دستگاه ادراری می شوند).

کلبسیئلا ها کپسول بزرگی متشکل از پلی ساکارید ها (آنتی ژن های K) را ایجـاد می کنند که آنتی ژن هـای سوماتیک (O یا H) را می پوشاند و می تواند بـه وسیله آزمون تورم کپسول بـا استفاده از آنتی سرم اختصاصی شناسایی گردد. عفونت های انسانیِ دستگاه تنفسی به طور ویژه از انواع کپسولی ۱ و ۲ ناشی می شوند؛ آن دسته که عفونت های دستگاه ادراری را پدید می آورند انواع ۸، ۹، ۱۰، و ۲۴ هستند.

آنتی ژن های H روی تاژک ها واقع گشته اند و به واسطه حرارت یا الکل تغییر ماهیت داده یا برداشته می شوند. آن‌ها در پی مواجهه واریانت های باکتریایی متحرک با فرمالین، حفظ شده باقی می‌مانند. این قبیل آنتی‌ژن‌های H با آنتی بادی های ضد H، عمدتاً IgG، آگلوتینه می گردند. شاخصه ها در آنتی ژن هـای H تابع توالی اسید آمینه ای در پروتئین فلاژلی (فلاژلین) می باشند. درون یک سروتایپ واحد، آنتی ژن های فلاژلی ممکن است در یکی از دو فرم یا هر دو آن‌ها، موسوم به فاز ۱ (که به طور توافقی با حروف کوچک مشخص می شود) و فاز ۲ (که به طور توافقی با اعداد معین می‌گردد) وجود داشته باشند، همچنان که در جدول ۳-۱۵ نشان داده شده است. ارگانیسم به تغییر از فازی به فاز دیگر متمایل است که این موضوع تنوع فازی (phase variation) نام دارد. آنتی ژن هـای H مستقر بـر روی سطح باکتریایی ممکن است آگلوتیناسیون با آنتی بادی های ضد O را مختل سازند.

مثال‌های متعددی از ساختارهای آنتی‌ژنی هم‌پوشان میان انتروباکتریاسه‌ها و سایر باکتری ها وجود دارد. اکثر انتروباکتریاسه ها از آنتی ژن O14 مشترک با اشریشیاکولی برخوردار اند. پلی ساکارید کپسولی نوع ۲ کلبسیئلا به پلی ساکارید نوع ۲ پنوموکوکوس ها شبیه است. برخی آنتی ژن های K با پلی ساکارید کپسولی هموفیلوس آنفولانزا یا نیسریا منتژایتیدیس واکنش متقاطع می دهند. از این رو، اشریشیاکولی O75:K100:H5 می‌تواند تولید آنتی بادی های واکنش دهنده با هموفیلوس آنفولانزای نوع b را القا نماید.

### توکسین ها و آنزیم ها

اکثر باکتری‌های گرم منفی در دیواره سلولی خود واجد لیپو پلی ساکارید های پیچیده ای هستند. این مواد – اندوتوکسین های پوشش سلول (غشای سیتوپلاسمی، پپتیدوگلیکان، غشای خـارجی) – دارای انـواعی از اثـرات پاتوفیزیولوژیک می باشند که در فصل ۹ به اختصار ذکر گردیده است. تعداد زیادی از باکتری های گرم منفی انتریک همچنین اگزوتوکسین های مهم بالینی را تولید می کنند. برخی از توکسین های اختصاصی در بخش های بعدی مورد بحث قرار گرفته است.

### بیماری های ناشی از انتروباکتریاسه هایی به غیر از سالمونلا و شیگلا

#### ارگانیسم های مسبب

اشریشیاکولی عضوی از میکروبیوتای نرمال روده است (فصل ۱۰ را ببینید). سایـر باکتری هـای انتریک (گونه های پروتئوس، انتروباکتر، کلبسیئلا، مورگانلا، پروویدنسیا، سیتروباکتر، و سراشیا) نیز به عنوان اعضای میکروبیوتای نرمال روده یافت می شوند، اما نسبت به اشریشیاکولی به طور چشمگیری کمتر شایع اند. باکتری های انتریک گاهی اوقات به تعداد اندک به عنوان بخشی از میکروبیوتای نرمال دستگاه تنفسی فوقانی و دستگاه تناسلی حضور دارند. باکتری های انتریک عموماً بیماری ایجاد نکرده و در روده، آن‌ها ممکن است در عملکرد طبیعی و تغذیه دست داشته باشند. هنگامی که عفونت های مهم از لحاظ بالینی رخ دهد، آن‌ها معمولاً توسط اشریشیاکولی ایجاد شده اند، اما سایر باکتری های انتریک عفونت های کسب شده از بیمارستان و گهگاه عفونت هـای کسب شده از جامعه را سبب

می شوند. این باکتری ها تنها زمانی بیماری زا خواهند شد که به بافت هایی خارج از جایگاه روده ای طبیعی خود یا سایر جایگاه هایی که میکروبیوتای نرمال کمتر معمول است برسند. عمده ترین جایگاه ها برای عفونت بالینی مهم شامل دستگاه ادراری، دستگاه صفراوی و سایر مکان‌ها در حفره شکمی است، اما هر مکان آناتومیکی (مانند جریان خون، غده پروستات، ریه، استخوان و مننژ) می تواند جایگاهی برای بیماری باشد. بعضی از باکتری های انتریک (نظیر سراشیا مارسسنس، و انتروباکتر آئروژنز) پاتوژن هایی فرصت طلب محسوب می گردند. هنگامی که دفاع های طبیعی میزبان ناکافی است – خصوصاً در سن کودکی یا کهن‌سالی، در مراحل پایانی سایر بیماری ها، پس از سرکوب سیستم ایمنی، یا در اثر قرار دادن سوند های وریدی یا پیشابراهی – عفونت های موضعی مهم از نظر بالینی می توانند ایجاد شوند، و این باکتری ها ممکن است به جریان خون برسند و سپتی‌سمی پدید آید.

**بیماری زایی و یافته های بالینی**

تظاهرات بالینی عفونت های حاصل از اشریشیاکولی و سایر باکتری های انتریک به جایگاه عفونت بستگی دارند و نمی توان آنها را به واسطه علایم و نشانه ها از عفونت های ناشی از دیگر باکتری ها تشخیص داد.

**الف) اشریشیاکولی**

**۱. عفونت دستگاه ادراری –** اشریشیاکولی شایع ترین عامل عفونت دستگاه ادراری است و تقریباً ۹۰٪ از عفونت های اولیه دستگاه ادراری در زنان جوان را به خود اختصاص می دهند (فصل ۴۸ را ببینید). علائم و نشان ها شامل تکرر ادرار، سوزش ادرار، و حضور خون و چرک در ادرار می باشند. همراه با عفونت دستگاه ادراری فوقانی درد پهلو وجود دارد. هیچ‌یک از علائم یا نشانه ها مختص عفونت اشریشیاکولی نیست. عفونت دستگاه ادراری می‌تواند به باکتریمی یا نشانه های بالینی سپتی سمی بیانجامد.

اکثر عفونت های دستگاه ادراری که مثانه یا کلیه را در یک میزبان، که از جهات دیگر سالم است، درگیر می کنند توسط شمار اندکی از انواع آنتی ژنی O اشریشیاکولی ایجاد شده اند که به طور اختصاصی فاکتور های ویرولانسی دارند که سبب تسهیل کلونیزاسیون و عفونت‌های بالینی متعاقب آن می‌شوند. این ارگانیسم ها به عنوان اشریشیاکولی اوروپاتوژنیک مطرح اند. معمولاً، این ارگانیسم ها همولیزین تولید می کنند که سایتوتوکسیک است و تهاجم به بافت را آسان می نماید. سویه های ایجاد کننده پیلونفریت آنتی ژن K را بیان نموده و یک نوع اختصاصی از پیلوس – فیمبریه P – را می سازند که به آنتی ژن گروه خونی P اتصال می یابد.

طی دهه گذشته، یک کلون پاندمیک، اشریشیاکولی O25b/ST131، به عنوان یک پاتوژن مهم ظهور پیدا کرد. موفقیت این ارگانیسم تا اندازه زیادی در نتیجه ی کسب فاکتور های مقاومت با واسطه پلاسمید بوده است که مقاومت به آنتی بیوتیک های β- لاکتام، فلئوروکوئینولون ها، و آمینو گلیکوزید ها را کد می نماید.

**۲. بیماری های اسهالیِ مرتبط با اشریشیاکولی –** اشریشیاکولی های مسبب اسهال در سراسر جهان پخش شده است. این اشریشیاکولی ها بر مبنای مشخصات ویرولانس خود رده بندی می شوند (ادامه بحث را ببینید)، و هر گروه با مکانیسمی متفاوت باعث بیماری می گردند، که دست کم شش مکانیسم از آنها مشخص شده است. ویژگی های چسبندگی به سلول اپیتلیال روده کوچک یا بزرگ توسط ژن های واقع روی پلاسمید به رمز در می آیند. به طور مشابه، توکسین ها نیز اغلب با پلاسمید یا فاژ میانجی گری می شوند. برخی از جنبه های بالینی بیماری های اسهالی در فصل ۴۸ مورد بحث قرار گرفته اند.

اشریشیاکولیِ انتروپاتوژنیک (EPEC) عامل مهم اسهال در نوزادان، به ویژه در کشور های در حال توسعه، محسوب می شود. EPEC سابقاً با شیوع های اسهال در مهد های کودک در کشور های توسعه یافته همراه بوده است. EPEC به سلول های مخاطی روده کوچک می چسبد. بیماری زایی نیازمند دو فاکتور مهم است : پیلوس دسته کننده ( bundle forming pilus) کد شده توسط پلاسمید فاکتور چسبندگی EPEC [EPEC adherence factor (EAF)] و لوکوس کروموزومیِ بخش ویژه بیماری زاییِ تخریب انتروسیت (سلول روده ای) [(LEE) [chromosomal locus of enterocyte effacement که ماشه مشخصه ی چسبندگی EPEC (اتصال و تخریب [ attachment and effacement]) را می کشد. پس از اتصال (attachment)، میکروویلی ها از دست می روند (effacement)؛ ساختار های پایه مانند یا شبه فنجانیِ اکتین رشته ای شکل می گیرند؛ و گاه ورود EPEC به درون سلول های مخاطی رخ می دهد. ضایعات مشخص را می توان بر روی ریزنگار های الکترونی از بیوپسی (برداشت بافت) ضایعات روده کوچک مشاهده نمود. ماحصل عفونت EPEC، اسهال آبکی؛ استفراغ؛ و تب است، که معمولاً خود محدود شونده بوده، اما می تواند مزمن باشد. اسهال EPEC با چندین سروتایپ اختصاصی از اشریشیاکولی ارتباط دارد؛ سویه ها بر مبنای تایپینگ آنتی ژن O و گاهی آنتی ژن H مورد شناسایی قرار می گیرند. یک مدل عفونت دو مرحله ای با استفاده از سلول های HEp-۲ یا HeLa نیز می تواند انجام پذیرد. آزمون ها جهت شناسایی EPEC در آزمایشگاه های مرجع انجام می شوند. به واسطه درمان آنتی بیوتیکی می توان از دوره اسهال EPEC کاست و اسهال مزمن را درمان نمود.

اشریشیاکولیِ انتروتوکسیژنیک (ETEC) عامل شایع "اسهال مسافرتی" و یک عامل بسیار مهم اسهال در کودکان کمتر از ۲ سال در کشور های در حال توسعه می باشد. فاکتور های کلونیزاسیون ETEC – موسوم به آنتی ژن های فاکتور کلونیزاسیون یا CFA ها ( colonization factor antigens) – که در انسان ها اختصاصی اند، چسبندگی ETEC به سلول های اپیتلیال روده کوچک را ارتقا می بخشد. برخی از سویه های ETEC یک اگزوتوکسین حساس به حرارت یا LT ( heat-labile exotoxin) (با وزن ملکولی ۸۰,۰۰۰) را تولید می نمایند که تحت کنترل ژنتیکی یک پلاسمید قرار دارد. زیر واحد B این اگزوتوکسین به گانگلیوزید GM1 در غشای آپیکال (مربوط به رأس) انتروسیت ها اتصال می یابد و سبب تسهیل در ورود زیر واحد A (با وزن ملکولی ۲۶,۰۰۰) به درون سلول می گردد، و در آنجا، این زیر واحد متعاقباً آدنیلیل سیکلاز را فعال می سازد. این عمل بر غلظت موضعی آدنوزین مونو فسفات حلقوی (cAMP)، پس از یک آبشار کمپلکس با درگیریِ تنظیم گر هدایت سرتاسری غشایی سیستیک فیبروزیس ( cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)، به طور چشمگیری می افزاید. نتیجه ی نهایی، ترشح بیش از حد و طولانی‌مدت آب و کلرید ها و مهار بازجذب سدیم است. مجرای روده در اثر مایعات متورم گشته، حرکات بیش از اندازه روده و پیامد اسهال برای چند روز باقی می ماند. LT آنتی ژنیک است و با انتروتوکسین ویبریو کلرا (که از همان مکانیسم عمل برخوردار است) واکنش متقاطع می دهد. LT تولید آنتی بادی های خنثی کننده را در سرم (و شاید روی سطح روده) اشخاصی که سابقاً با اشریشیاکوکی انتروتوکسیژنیک آلوده شده اند، تحریک می نماید. افراد مقیم در نواحی ای که چنین ارگانیسم هایی در آنجا از شیوع بالایی برخوردار اند (نظیر بعضی از کشور های در حال توسعه) احتمالاً واجد آنتی بادی ها بوده و به پیدایش اسهال در پی مواجهه مجدد با اشریشیاکوکی تولید کننده LT کمتر مستعد هستند. سنجش ها برای LT عبارتند از: (۱) تجمع مایع در روده حیوانات آزمایشگاهی، (۲) تغییرات سیتولوژیکیِ شاخص در سلول های کشت شده تخمدان هامستر چینی یا سایر رده های سلولی، (۳) تحریک تولید استروئید در سلول های کشت شده تومور غده فوق کلیوی، (۴) اتصال و سنجش های ایمونولوژیک با آنتی سرم های استاندارد شده علیه LT، و (۵) یافتن ژن های کد کننده این توکسین ها. این سنجش‌ها تنها در آزمایشگاه های مرجع به اجرا در می آیند.

برخی از سویه های ETEC یک انتروتوکسین مقاوم به حرارت یا STa (heat-stable enterotoxin) (با وزن ملکولی ۴۰۰۰–۱۵۰۰) را تولید می کنند که تحت کنترل ژنتیکی گروه ناهمگونی از پلاسمید ها قرار دارد. STa گوانیلیل سیکلاز را در سلول های اپیتلیال روده فعال ساخته و تراوش مایعات را تحریک می نماید. بسیاری از سویه های STa مثبت LT را نیز تولید می کنند. سویه هایی که دارای هر دو توکسین هستند، به اسهال شدید تری منجر می گردند.

پلاسمید هایی که ژن های انتروتوکسین ها (LT، ST) را حمل می کنند، همچنین ممکن است حامل ژن های فاکتور های کلونیزاسیون باشند که اتصال سویه های اشریشیاکولی به اپیتلیوم روده را تسهیل می سازند. در بعضی از سروتایپ ها، فاکتور های کلونیزاسیون مشخص با فراوانی خاص وجود دارد. سروتایپ های معینی از ETEC در سرتاسر جهان یافت می شوند؛ سایرین دارای توزیع مشخص محدود هستند. احتمال کسب یک پلاسمید جهت به رمز در آوردن انتروتوکسین ها کمابیش توسط هر اشریشیاکولی وجود دارد. ارتباط قطعی میان ETEC و سویه های EPEC مسبب اسهال در کودکان دیده نمی شود. همچنین ارتباطی بین سویه های انتروتوکسیژنیک و آن‌هایی که قادرند به سلول های اپیتلیال روده هجوم ببرند، وجود ندارد.

دقت در انتخاب و مصرف مواد غذاییِ بالقوه آلوده با ETEC برای کمک به پیشگیری از اسهال مسافرتی کاملاً توصیه می شود. پیشگیری دارویی می تواند کارا باشد، اما ممکن است افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی را در این باکتری ها در پی داشته باشد و احتمالاً نباید به طور یکنواخت توصیه گردد. به هنگام بروز اسهال، درمان آنتی بیوتیکی به طور مؤثری از دوره بیماری می کاهد.

اشریشیاکولیِ تولید کننده شیگا توکسین (STEC) به دلیل تولید توکسین های سایتوتوکسیک این نام را می گیرد. دست کم دو شکل آنتی ژنیک از توکسین با عناوین توکسین شبه شیگا ۱ و توکسین شبه شیگا ۲ وجود دارد. STEC با کولیت هموراژیک (التهاب خونریزی‌دهنده روده بزرگ)، یک شکل وخیم از اسهال، و سندرم ادرار خونی – یک بیماری منتج به نارسایی حاد کلیوی – و کم خونی همولیتیک میکرو آنژیوپاتیک (تخریب گلبول‌های قرمز)، و ترومبوسیتوپنی (کاهش پلاکت ها) مرتبط است. توکسین شبه شیگای ۱ همانند شیگا توکسین شیگلا دیسانتری نوع ۱ است، و توکسین شبه شیگای ۲ نیز در بسیاری از ویژگی ها به شیگا توکسین شباهت دارد. اگرچه، این دو توکسین هم به لحاظ آنتی ژنیک و هم به لحاظ ژنتیک از یکدیگر متفاوت اند. دوز عفونت زای پایین (کمتر از ۲۰۰ CFU) با عفونت ارتباط دارد. از میان بیش از ۱۵۰ سروتایپ اشریشیاکولی تولید کننده توکسین شیگا، O۱۵۷:H۷ شایع ترین آنها و موردی است که می تواند در نمونه های بالینی شناسایی شود. STEC O۱۵۷:H۷، برخلاف دیگر اشریشیاکولی ها، از سوربیتول استفاده نمی کند، و روی محیط سوربیتول مک‌کانکی آگار (که در آن از سوربیتول به جای لاکتوز بهره گرفته شده است) منفی است؛ سویه های O۱۵۷:H۷ همچنین در آزمون های MUG (بحث قبل را ببینید) منفی اند. تعداد زیادی از سروتایپ های غیر O۱۵۷:H۷ ممکن

است، به هنگام رشد در محیط کشت، سوربیتول مثبت باشند. برای شناسایی سویه های O۱۵۷:H۷ آنتی‌سرم های اختصاصی به کار می روند. آزمون ها برای شناسایی هر دو شیگا توکسین با استفاده از آنزیم ایمونواَسِی های به طور تجاری در دسترس در بسیاری از آزمایشگاه ها انجام می گیرند. سایر آزمون های حساس شامل آزمون سایتوتوکسین کشت سلولی با استفاده از سلول‌های وِرو و واکنش زنجیره ای پلیمراز برای شناسایی مستقیم ژن های توکسین مستقیماً از نمونه های مدفوعی می باشد. بسیاری از موارد کولیت هموراژیک و عوارض مربوط به آن را می توان با پختن کامل گوشت و پرهیز از مصرف فرآورده های پاستوریزه نشده نظیر آب سیب پیشگیری نمود. در سال ۲۰۱۱، بزرگ ترین شیوع از کولیت هموراژیک منتسب به سروتایپ غیر O157 – به نام اشریشیاکولی O104:H4 – با مصرف جوانه های آلوده در آلمان مرتبط بود. این ارگانیسم از ویرولانس افزایش یافته برخوردار است که با چسبندگی افزایش یافته به علاوه تولید توکسین های شبه شیگا مشخص می گردد.

اشریشیاکولیِ انترواینوازیو (EIEC) بیماری ای بسیار شبیه به شیگلوز را ایجاد می کند. این بیماری غالباً در کودکان و در کشور های در حال توسعه اتفاق می افتد. به سان شیگلا، سویه های EIEC نیز غیر تخمیرکننده لاکتوز یا تخمیر کنندگان تأخیری لاکتوز و غیر متحرک هستند. EIEC بیماری را به واسطه تهاجم به سلول های اپیتلیال مخاط روده پدید می آورد.

اشریشیاکولیِ انترواگرِگیتیو (EAEC) اسهال حاد و مزمن را (با دوره بیش از ۱۴ روز) در کشور های در حال توسعه ایجاد می نماید. این ارگانیسم ها همچنین عامل بیماری های منتقل شونده توسط غذا در کشور های صنعتی هستند و با اسهال مسافرتی (traveler’s diarrhea) و اسهال مزمن در مبتلایان بـه ایدز ارتباط دارند. آن‌ها بر مبنای الگو هـای اختصاصی خود در چسبندگی به سلول هـای انسان مشخص می گردنـد. این گروه از اشریشیاکولی های ایجاد کننده اسهال کاملاً ناهمگن بوده، و مکانیسم های دقیق بیماری زایی آنها هنوز به طور کامل توضیح داده نشده است. بعضی از سویه های EAEC توکسین شبه ST (بحث قبل درباره اشریشیاکولی O104:H11 را ببینیـد) را تولیـد می کنند؛ سایـرین یک انتروتوکسیـن کد شونده توسط پلاسمید را تولید می نمایند که آسیب سلولی را به همراه دارد؛ و همچنین، برخی دیگر یک همولیزین را تولید می کنند. تشخیص می تواند به لحاظ بالینی مشکوک، بلکه نیازمند تأیید از طریق سنجشهای چسبندگی به کشت بافت باشد، که در اکثر آزمایشگاه های بالینی به سهولت در دسترس قرار ندارند.

**۳. سپتی سمی** – زمانی که دفاع های میزبانی ناکافی باشند، ممکن است اشریشیاکولی به جریان خون برسد و باعث ایجاد سپتی سمی شود. از آنجایی که نوزادان فاقد آنتی بادی های IgM اند، ممکن است نسبت به سپتی سمی اشریشیاکولی به شدت حساس باشند. سپتی سمی ممکن است پس از عفونت دستگاه ادراری رخ دهد و اغلب کلون اصلی مرتبط با تهاجم، اشریشیاکولی O25b/ST131 است.

**۴. مننژیت** – اشریشیاکولی و استرپتوکوکوس های گروه B عوامل اصلی مننژیت در نوزادان به شمار می رونـد. تقریباً ۸۰٪ از اشریشیاکولی هـای جـدا شده از مـوارد مننژیـت از آنتی ژن K برخوردار انـد. ایـن آنتی ژن با پلی ساکاریـد کپسولی گروه B ی نیسریـا مننژایتیدیس واکنش متقاطـع می دهد.

**ب) کلبسیئلا – انتروباکتر – سراشیا؛ پروتئوس – مورگانلا – پرووِیدنسیا؛ و سیتروباکتر**

بیماری زایی بیماری های ایجاد شده توسط این گروه های باسیل های گرم منفی انتریک مشابه بیماری زایی فاکتور های غیر اختصاصی در بیماری ایجاد شده به وسیله اشریشیاکولی است.

**۱. کلبسیئلا** – کلبسیئلا پنومونیه در دستگاه تنفسی و مدفوع حدود ۵٪ از افراد سالم حضور دارد. این میکروارگانیسم عامل نسبت اندکی (حدود ۱٪) از پنومونی هـای باکتریایی است. کلبسیئلا پنومونیه می توانـد یکپارچگی نکروز دهنده توأم با خونریزی را در ریه ایجاد کند. این باکتری سبب عفونت دستگاه ادراری و باکتریمی همراه با آسیب های موضعی در بیماران ضعیف می شود. سایر باکتری هـای انتریک نیز ممکن است به پنومونی منجر گردند. اخیراً یک کلون خاص از کلبسیئلا پنومونیه به عنوان عامل آبسه پایوژنیک کبد، کسب شونده از جامعه، ظهور پیدا کرده است که عمدتاً در میان مردان آسیایی دیده می شود. این سویه کپسول دار K1 به هنگام رشد در کشت، از لحـاظ فنوتیپی مخـاطی – لزج به نظر می رسد. رتبه گونه هـای کلبسیئلا در میـان ۱۰ پـاتوژن باکتریایی اول مسئول برای عفونت هـای کسب شونـده از بیمارستـان قـرار دارد. تایپینگ تعیین توالی چنـد جایگاهی، ظهور جهـانی دو کلونِ بـه طور ویـژه مهم را مشخـص نموده است. تـوالی نـوع ۱۶ β- لاکتاماز های وسیع الطیف را می سازد که به مقاومت در برابر ردیف گسترده ای از پنی سیلین هـا و سفالوسپورین هـا ( اما نه آنتی بیوتیک هـای کارباپنم) منجر می گردد. ST 258 یک سویه مقاوم به چند دارو، موسوم به «تولید کننده کارباپنماز» است، زیـرا بـه تمام آنتی بیوتیک هـای β- لاکتام، از جمله عوامل کارباپنمِ وسیع الطیـف مقاوم می باشد. ایـن سویـه معمولاً در نتیجـه ی کسب پلاسمید هـایی کـه ژن هـای متعدد مقاومت را حمل می کنند، به سایر عوامل ضد میکروبی مقاوم است. دو کلبسیئلای دیگر با

شرایط التهابی دستگاه تنفسی فوقانی مرتبط هستند : کلبسیئلا پنومونیه زیرگونه اوزائنه که از مخاط بینی در بیماری اوزِنا (تحلیل پیش رونده و متعفن غشا های مخاطی) جدا گردیده است؛ کلبسیئلا پنومونیه زیرگونه رینواسکلروماتیس که از رینواسکلروما (یک گرانولوم مخرب بینی و حلق) به دست آمده است. کلبسیئلا گرانولوماتیس (سابقاً کالیماتوباکتریوم گرانولوماتیس) یک بیماری مزمن زخم تناسلی – موسوم به گرانولوما اینگوئینال – را ایجاد می کند، که یک بیماری غیر شایعِ منتقل شونده جنسی است. این ارگانیسم با دشواری بر روی محیط های حاوی زرده تخم مرغ رشد می نماید [granuloma inguinale، ایجاد بافت گرانوله ی ملتهب در کشاله ران].

**۲. انتروباکتر** – سه گونه از انتروباکتر، به نام های انتروباکتر کلوآسه، انتروباکتر آئروژنز و انتروباکتر ساکازاکیئی (اکنون در جنس کرونوباکتر) عامل اکثر عفونت های انتروباکتر هستند. این باکتری‌ها لاکتوز را تخمیر می نمایند، ممکن است دارای کپسول تولیدکننده کلنی‌های مخاطی باشند، و متحرک‌اند. این ارگانیسم ها باعث به وجود آمدن طیف وسیعی از عفونت های کسب شونده از بیمارستان، نظیر پنومونی، عفونت‌های دستگاه ادراری، و عفونت‌های مرتبط با زخم و ابزارهای پزشکی می شوند. بیشتر سویه ها واجد یک β- لاکتاماز کروموزومی موسوم به *ampC* بوده که آن‌ها را به طور ذاتی به آمپی سیلین و سفالوسپورین های نسل اول و دوم مقاوم می سازد. به جهش یافته ها ممکن است به واسطه تولید بیش از اندازه β- لاکتاماز، مقاومت در برابر سفالوسپورین های نسل سوم نیز اعطا گردد. به سان کلبسیئلا پنومونیه، بعضی از سویه های کسب شونده از بیمارستان دارای پلاسمید هایی اند که آنها را به چند دارو، از جمله کلاس کارباپنم از عوامل ضد میکروبی، مقاوم می سازد.

**۳. سراشیا** – سراشیا مارسِسِنس یک پاتوژن فرصت طلب شایع در بیماران بستری شده در بیمارستان به شمار می رود. سراشیا (معمولاً نوع بدون پیگمان آن) سبب پنومونی، باکتریمی و اندوکاردیت، به ویژه در معتادان به مواد مخدر و بیماران بستری شده در بیمارستان می شود. تنها در حدود ۱۰٪ از جدا شده ها شکل دهنده پیگمان قرمز (پرودیژیوسین) اند، که مدت ها سراشیا مارسسنس را مشخص می ساخت. سراشیا مارسسنس اغلب دارای مقاومت چند گانه نسبت به آمینوگلیکوزید ها و پنی سیلین ها است؛ با استفاده از سفالوسپورین های نسل سوم می توان به درمان عفونت ها پرداخت.

**۴. پروتئوس** – گونه های پروتئوس صرفاً مادامی در انسان ها عفونت ایجاد می کنند که دستگاه روده ای را ترک گویند. آنها در عفونت های دستگاه ادراری پیدا می شوند، و به باکتریمی، پنومونی و آسیب های موضعی در بیماران ضعیف یا افرادی که تزریق داخل وریدی را دریافت داشته اند، منتهی می گردند. پروتئوس میرابیلیس عامل عفونت های دستگاه ادراری و گاه عفونت های دیگر است. پروتئوس وُلگاریس و مورگانلا مورگانیئی پاتوژن های مهم بیمارستانی محسوب می شوند.

گونه های پروتئوس با تولید اوره آز اوره را به سرعت هیدرولیز نموده، آمونیاک آزاد می کنند. بنابراین، در عفونت های دستگاه ادراری ناشی از پروتئوس، ادرار قلیایی گشته، احتمال تشکیل سنگ می رود و اسیدی شدن تقریباً ناممکن می گردد. تحرک سریع پروتئوس ممکن است در تهاجم آن به دستگاه ادراری نقش آفرین باشد.

سویه های پروتئوس حساسیت آنتی بیوتیکی قابل ملاحظه ای دارند. پروتئوس میرابیلیس غالباً توسط پنی سیلین مهار می شود؛ فعال ترین آنتی بیوتیک ها برای سایر اعضای این گروه آمینوگلیکوزید ها و سفالوسپورین ها هستند.

**۵. پرووایدنسیا** – گونه های پرووایدنسیا (پرووایدنسیا رِتگِری، پرووایدنسیا آلکالیفِشنس و پرووایدنسیا اِستوآرتیئی) از اعضای میکروبیوتای نرمال روده می باشند. تمامی آنها سبب عفونتهای دستگاه ادراری و گاهی سایر عفونت ها می شوند و اغلب در برابر درمان ضد میکروبی مقاومت نشان می دهند.

**۶. سیتروباکتر** – سیتروباکتر می تواند باعث ایجاد عفونت های دستگاه ادراری و سپتی سمی، عمدتاً در میان بیماران بستری شده ی ضعیف، گردد. به علاوه، سیتروباکتر کوزِری با مننژیت در نوزادان کمتر از ۲ ماه مرتبط بوده است.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

**الف) نمونه ها**

نمونه ها بر اساس موقعیت بیماری عبارتند از : ادرار، خون، چرک، مایع نخاعی، خلط، یا سایر مواد.

**ب) اسمیر ها**

انتروباکتریاسه ها از لحاظ مورفولوژی به یکدیگر شباهت دارند. حضور کپسول های بزرگ پیشنهاد دهنده کلبسیئلا است.

**پ) کشت**

نمونه ها هم روی بلاد آگار و هم بر روی محیط های افتراقی کشت داده

می شوند. با بهره گیری از محیط های افتراقی، غالباً شناسایی سریع اولیه باکتری های گرم منفی انتریک امکان پذیر است (فصل ۴۷ را ببینید).

### ت) آزمون های تقویت اسید نوکلئیک یا NAAT ها (Nucleic Acid Amplification Tests)

انواعی از NAAT چند تـایی (مولتی پِلکس) که برای شناسایی شایـع ترین پاتوژن های مسئول برای سندرم های خاص طراحی شده اند، در حال حاضر در دسترس بوده و بسیاری دیگر، آزمایشات بالینی خود را می گذرانند. این آزمون های پنل اعضای انتروباکتریاسه را در نمونه ها نظیر کشت های مثبت خون، مایع مغزی نخاعی، نمونه های تنفسی، و مدفوع می شناسند.

### ایمنی

توسعه آنتی بادی های اختصاصی در عفونت های منتشره صورت می گیرد، اما این که آن ها ایمنی معنی داری را علیه ارگانیسم ها به همراه داشته باشند، نامعلوم است.

### درمان

هیچ درمان اختصاصیِ واحدی در دسترس نیست. سولفانامید ها، آمپی سیلین، سفالوسپورین ها، فلئوروکوئینولون ها و آمینوگلیکوزید ها اثرات ضد میکروبی برجسته ای علیه باکتری های انتریک دارند، اما تنوع زیادی در حساسیت به چشم می خورد و انجـام آزمون هـای آزمایشگاهی برای حساسیت آنتی بیوتیکی ضروری است. مقاومت چند دارویی رواج داشته و تحت کنترل پلاسمید های قابل انتقال قرار دارد.

بعضی از شرایط مستعد برای عفونت توسط این ارگانیسم ها به واسطه جراحی برطرف می گردند، برای مثال، ترمیم انسداد دستگاه ادراری، بستن سوراخ شدگی در یک اندام شکمی، یا برش بخشی از نایژه که دچار اتساع غیر قابل برگشت شده است.

درمان باکتریمی گرم منفی و شوک سپتیک مستلزم اجرای سریع درمان ضد میکروبی، بازگردانی توازن مایع و الکترولیت، و درمان انعقاد درون رگی منتشر می باشد.

راه های گوناگونی به منظور پیشگیری از اسهال مسافرتی پیشنهاد گردیده است، از جمله مصرف روزانه سوسپانسیون بیسموت ساب سالیسیلات (بیسموت ساب سالسیلات می تواند انتروتوکسین اشریشیاکولی را در شرایط آزمایشگاهی غیر فعال سازد) و استفاده از دوز های منظم تتراسایکلین ها یا سایر دارو های ضد میکروبی برای دوره های محدود. از آنجایی که هیچ کدام از این روش هـا کاملاً موفقیت آمیز یا بدون اثرات نامطلوب نبوده است، توصیه اکید می گردد که جنبه هـای احتیاطی در ارتباط با مواد غذایی و آشامیدنی در نواحی نامناسب از لحاظ بهداشتی در نظر گرفته شود، و درمان زود هنگام و مختصر (برای نمونه با استفاده از سیپروفلوکسیاسین یا تری متوپریم – سولفامتوکسازول) جایگزین پیشگیری دارویی گردد.

### اپیدمیولوژی، پیشگیری و کنترل

باکتری های انتریک خود را ظرف چند روز بعد از تولد، در دستگاه روده ای سالم مستقر ساخته و از آن پس بخش مهمی از فلور میکروبیِ نرمال هوازی (بی هوازی اختیاری) را تشکیل می دهند. اشریشیاکولی گونه اصلی است. باکتری های انتریک حاضر در آب یا شیر به عنوان مدرکی حاکی از آلودگی مدفوعی ناشی از فاضلاب یا سایر منابع پذیرفته می شوند.

معیار هـای کنترلی عملی نیستند، مگر آن که فلور نرمال درونی نیز لحاظ گردد. سروتایپ های اشریشیاکولی انتروپاتوژنیک باید به سان سالمونلا هـا کنترل شوند (ادامه را ببینید). بـرخی از انتریک هـا یک مسألـه اصلی در عفونت های بیمارستانی به حساب می آیند. این مسأله به ویژه زمانی اهمیت می یابد که تشخیص بسیاری از باکتری های انتریک "فرصت طلب" مورد نظر باشد، که در پی ورود به بیماران ضعیف سبب بیماری می شوند. در بیمارستان ها یا دیگر مراکز درمانی، این باکتری ها عموماً توسط کارکنان، ابزار ها، یا دارو های تزریقی انتقال پیدا می کنند. کنترل آنها منوط به شستشوی دست ها، ضد عفونی دقیق، استریلیزاسیون تجهیزات، گند زدایی، محدود ساختن درمان داخل وریدی، و اقدامات احتیاطی سخت در استریل نگه داشتن دستگاه ادراری است. برای کنترل پاتوژن های مقاوم به چند دارو، به ویژه تولید کنندگان کارباپنماز، نظارت بر بیماران بستری شده با اجرای سریع احتیاط های تماس برای بیمارانی که ارگانیسم در آنها کلونیزه شده است، اغلب به کار می رود.

## شیگلا ها

زیستگاه طبیعی شیگلا ها به دستگاه روده ای انسان ها و نخستی ها محدود می شود، جایی که قادر به ایجاد دیسانتری (اسهال خونی) باسیلی اند.

### مورفولوژی و شناسایی

#### الف) مشخصه ارگانیسم ها

شیگلا هـا باسیل هـای باریک گرم منفی هستند؛ اشکال کوکوباسیل در کشت های تازه یافت می شوند.

#### ب) کشت

شیگلا ها بی هوازی اختیاری بوده، اما بهترین رشد آنها به طور هوازی است. آنها دارای کلنی های محدب، دایره ای، و شفاف با لبه های کامل می باشند

و طی ۲۴ ساعت به قطری حدود ۲ mm می رسند.

### پ) خصوصیات رشد

تمامی شیگلا ها گلوکز را تخمیر می نمایند. به استثنای شیگلا سونئی، آن‌ها قـادر بـه تخمیر لاکتوز نیستند. عدم توانایی تخمیر لاکتوز موجب تمایـز شیگلا ها بر روی محیط های افتراقی می گردد. شیگلا ها از هیدرات های کربن اسید به وجود می آورند، اما به ندرت گاز تولید می کنند. آن‌ها ممکن است همچنین به دو دسته تخمیر کننده مانیتول و غیر تخمیرکننده مانیتول تقسیم شوند (جدول ۲-۱۵).

جدول ۲-۱۵. گونه های بیماری زای شیگلا

| نام فعلی | گروه و نوع | مانیتول | اورنیتین دکربوکسیلاز |
|---|---|---|---|
| شیگلا دیسانتری | A | - | - |
| شیگلا فلکسنری | B | + | - |
| شیگلا بویدیئی | C | + | - |
| شیگلا سونئی | D | + | + |

### ساختار آنتی ژنی

شیگلا ها الگوی آنتی ژنی پیچیده ای دارند. در رفتار سرولوژیکی گونه های مختلف همپوشانی زیادی وجود داشته، و اکثر آن‌ها دارای آنتی ژن های O مشترک با سایر باسیل های انتریک هستند.

آنتی ژن های O سوماتیک شیگلا ها لیپو پلی ساکاریدی اند. اختصاصیت سرولوژیکی آن‌ها به پلی‌ساکارید وابسته است. بیش از ۴۰ سروتایپ وجود دارد. رده بندی شیگلا ها به خصوصیات بیوشیمیایی و آنتی ژنی آنها متکی است. گونه های پاتوژن عبارتند از : شیگلا سونئی، شیگلا فلکسنری، شیگلا دیسانتری، و شیگلا بویدیئی (جدول ۲-۱۵).

### بیماری زایی و آسیب شناسی

عفونت‌های شیگلا تقریباً همیشه به دستگاه گوارش محدود می گردند؛ تهاجم به جریان خون بسیارنادر است. شیگلاها بسیار مسری‌اند؛ دوز عفونی در حدود $۱۰^{۳}$ است (این دوز برای سالمونلا ها و ویبریو ها معمولاً $۱۰^{۵}$-$۱۰^{۸}$ می باشد). روند پاتولوژیکِ لازم شامل تهاجم به سلول های اپیتلیال مخاطی (مانند سلول های M) است که با القا فاگوسیتوز، گریز از واکوئل فاگوسیتیک، تکثیر و گسترش درون سیتوپلاسم سلول اپیتلیال، و مهاجرت به سلول های مجاور صورت می پذیرد. ریز آبسه ها در دیواره روده بزرگ و ایلئوم انتهایی به نکروز غشا های مخاطی، زخم سطحی، خونریزی، و شکل گیری یک "غشای کاذب" بر روی ناحیه زخمی می انجامند. این غشاء از فیبرین، گلبول هـای سفید، بقایای سلولی، یک غشای مخاطی نکروزه، و باکتری هـا تشکیل گردیده است. همزمان که این فرایند فروکش می نماید، بافت گرانوله زخم ها را پر می‌کند و بافت اِسکار (جای زخم) شکل می گیرد.

### توکسین ها

### الف) اندوتوکسین

تمام شیگلا ها، به محض اتولیز، لیپو پلی‌ساکارید سمی خود را آزاد می سازند. این اندوتوکسین احتمالاً در تحریک دیواره روده دست دارد.

### ب) اگزوتوکسین شیگلا دیسانتری

شیگلا دیسانتری نوع ۱ (باسیل شیگا) یک اگزوتوکسین حساس به حرارت را تولید می نمایـد که هم بر روی روده و هم بر سیستم عصبی مرکزی اثر می‌نهد. این اگزوتوکسین، پروتئینی آنتی ژنیک است (تولید آنتی توکسین را القا می کند) و بـرای حیوانات آزمایشگاهی کشنده می باشد. به عنوان انتروتوکسین عمل کرده، همچون توکسین شبه شیگای اشریشیاکوکی، شاید با همان مکانیسم، سبب اسهال می شود. در انسان ها، این اگزوتوکسین همچنین جذب قند و اسید آمینه را در روده کوچک باز می دارد. به عنوان یک نوروتوکسین عمل نموده، ممکن است در وخامت بیش از حد و ماهیت مرگبار عفونت های شیگلا دیسانتری و واکنش های سیستم عصبی مرکزیِ مشاهده شده در آن‌ها (یعنی مننژیسموس و کما) دست داشته باشد. بیماران مبتلا به عفونت هـای شیگلا فلکسنری یا شیگلا سونئی آنتی توکسین را توسعه می‌دهند که اگزوتوکسین شیگلا دیسانتری را در شرایط آزمایشگـاهی خنثی می کند. فعالیت سمی متمایز از ویژگی تهاجمی شیگلا در دیسانتری است. این دو ممکن است به طور متوالی عمل کنند؛ توکسین منجر به اسهال اولیه حجیم و غیر خونی می گردد، و تهاجم به روده بزرگ دیسانتری دوم همراه با خون و حضور چرک در مدفوع را به دنبال دارد.

### یافته های بالینی

پس از یک دوره کمون کوتاه (۲-۱ روزه)، حمله ناگهانی درد شکمی، تب و اسهال آبکی رخ می دهد. یک روز یا اندکی بعد، همچنان که عفونت، ایلئوم و روده بزرگ را درگیر می سازد، بر تعداد دفع مدفوع افزوده می شود؛ از حالت مایع بودن مدفوع کاسته می شود، اما غالباً حاوی مخاط و خون است. هر حرکت روده ای با فشار و اسپاسم راست روده همراه است که حاصل آن درد شکمی تحتانی است. در بیش از نیمی از موارد ایجاد شده در بالغین، تب و اسهال به خودی خود ظرف ۵-۲ روز فروکش می نماید. هرچند، در کودکان و افراد سالخورده، از دست رفتن آب و الکترولیت ها ممکن است به دهیدراتاسیون، اسیدوز، و حتی مرگ منتهی شود. بیماری ناشی از شیگلا دیسانتری ممکن است به طور ویژه شدید باشد.

پس از بهبودی، اکثر اشخاص صرفاً برای دوره کوتاهی باسیل های دیسانتری را دفـع می کنند. متعاقب بهبودی از عفونت، اکثـر افراد آنتی بادی هـای در گردش علیه شیگلا ها را توسعه می دهند، اما این حالت به حفاظت علیه عفونت مجدد نمی انجامد.

## آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی

### الف) نمونه ها

نمونه ها شامل مدفوع تازه، رگه های مخاط، و سوآب های راست روده برای کشت هستند. غالباً، شمار زیادی گلبول سفید و تعدادی گلبول قرمز به طور میکروسکوپی در مدفوع مشاهده می گردند.

### ب) کشت

مواد بر روی محیط های افتراقی (نظیر مک کانکی یا EMB آگار) و روی محیط های انتخابی (نظیر هِکتون انتریک آگار یا گزیلوز – لایزین – داکسی کولات آگار) کشت خطی داده می شوند، که رشد سایر انتروباکتریاسه ها و ارگانیسم های گرم مثبت را باز می دارند. کلنی های بی رنگ (لاکتاز منفی) به درون TSI آگار تلقیح می گردند. ارگانیسم هایی که توانایی تولید $H_2S$ را نداشته، در عمق لوله اسید اما نه گاز تولید می کنند و یک اسلنت قلیایی را در TSI آگار پدید می آورند، و غیر متحرک هستند را باید هدف آگلوتیناسیون روی لام با استفاده از آنتی سرم های اختصاصی شیگلا قرار داد. شیگلا و اشریشیاکولی را نمی توان توسط MALDI-ToF MS از یکدیگر متمایز ساخت.

### پ) سرولوژی

در اشخاص سالم، اغلب، آگلوتینین هایی علیه چند گونه شیگلا وجود دارد. تعیین متوالی تیتر هـای آنتی بادی ممکن است افزایش در آنتی بادی اختصاصی را نشان دهد. سرولوژی جهت تشخیص عفونت های شیگلا مورد استفاده نیست.

### ت) آزمون های تقویت اسید نوکلئیک

چند NAAT ی تجاری وجود دارد که مستقیماً شیگلا را در نمونه های مدفوعی، همراه با بعضی دیگر از پاتوژن های اصلی روده ای، می شناسند.

## ایمنی

عفونت با یک پاسخ آنتی بادی اختصاصی به نوع دنبال می گردد. تزریق شیگلا های کشته شده تولید آنتی بادی ها را در سرم بر می انگیزاند اما در حفاظت انسان‌ها علیه عفونت با شکست مواجه می شود. آنتی بادی های IgA در روده ممکن است در محدود ساختن عفونت مجدد حائز اهمیت باشند؛ این آنتی بادی ها ممکن است توسط سویه های زنده ی ضعیف شده که به صورت خوراکی، به عنوان واکسن های آزمایشی، تجویز می شوند، تحریک گردند. آنتی بادی های سرمی ضد آنتی‌ژن های سوماتیک شیگلا از کلاس IgM هستند.

## درمان

سیپروفلوکساسین، آمپی سیلین، داکسی سایکلین، و تـری متوپریم – سولفامتوکسازول رایج ترین مهارگر ها برای جدا شده های شیگلا بوده و می توانند حملات بالینی حاد دیسانتری را سرکوب نمایند و از دوره علائم بکاهند. آن‌ها ممکن است در ریشه کنی ارگانیسم ها از دستگاه روده ای ناموفق باشند. مقاومت دارویی چندگانه می تواند به واسطه پلاسمید ها انتقال یابد، و عفونت های مقاوم شایع شوند. بسیاری از موارد خود محدود شونده اند. در دیسانتری شیگلا باید از مصرف مواد مخدر پرهیز نمود.

## اپیدمیولوژی، پیشگیری و کنترل

انتقال شیگلا ها از شخصی به شخص دیگر از راه «مواد غذایی، انگشتان، مدفوع، و مگس ها» صورت می گیرد. اکثر موارد عفونت شیگلا در کودکان زیر ۱۰ سال اتفاق می افتد. شیگلوز (عمدتاً ناشی از شیگلا سونئی) در آمریکا به یک مسأله اصلی در مهد های کودک تبدیل شده است. شیگلا دیسانتری می توانـد به طور گسترده منتشر شود. از آنجایی که انسان میزبان شناخته شده اصلی برای شیگلا های پاتوژن است، تلاش های کنترلی را باید به زدودن ارگانیسم ها از این مخزن معطوف ساخت. این تلاش هـا عبارتند از : (۱) کنترل بهداشتی آب، مواد غذایی و شیر؛ دفع صحیح فاضلاب؛ و کنترل مگس ها؛ جدا سازی بیمـاران و گند زدایی فضولات؛ (۳) یافتن موارد تحت بالینی و حامل، خصوصاً در میان اشخاصی که مواد غذایی را آماده می کنند؛ و (۴) درمان آنتی بیوتیکیِ افراد آلوده.

## سالمونلا

سالمونلا ها هنگامی که از راه دهان کسب شوند، غالباً برای انسان ها و حیوانات بیماری زا هستند. آنها از حیوانات و فرآورده های حیوانی به انسان‌ها سرایت می یابند، و انتریت (التهاب روده)، عفونت منتشره، و تب روده ای را ایجاد می کنند.

### مورفولوژی و شناسایی

طول سالمونلا هـا متفاوت است. اکثر جـدا شده هـا به کمک تاژک هـای پیرامونی دارای تحرک اند. سالمونلا ها بر روی محیط های ساده به آسانی

رشد می کنند، اما تقریباً هیچگاه لاکتوز یا سوکروز را تخمیر نمی سازند. آن‌ها از گلوکز و مانوز، اسید و گاهی اوقات گاز تولید می کنند. معمولا $H_2S$ ایجاد می نمایند. برای مدت هـای طولانی در دمای انجماد آب زنده می مانند. سالمونلا ها به برخی ترکیبات شیمیایی (مانند بریلیانت گرین، تترا تیونات سدیم و داکسی‌کولات سدیم) که سایر باکتری های انتریک را مهار می کنند، مقاوم اند؛ از این رو، چنین ترکیباتی برای وارد کردن در محیط های کشت جهت جدا سازی سالمونلا ها از نمونه های مدفوعی سودمند واقع می شوند.

**رده بندی**

رده‌بندی سالمونلا ها پیچیده است، زیرا این ارگانیسم ها به جای این‌که گونه‌ای تعریف شده باشند، سری های مرتبط هستند. اعضای جنس سالمونلا در اصل بر مبنای اپیدمیولوژی، طیف میزبانی، واکنش های بیوشیمیایی، و ساختار آنتی ژن های O، H، و Vi (در صورت حضور) رده بندی گردیده اند. نام ها (برای مثال سالمونلا تایفی، سالمونلا تایفی موریوم) به نحوی نوشته شده اند که گویا آن‌ها جنس و گونه هستند؛ این شکل از نام گذاری به طور فراگیـر پـابـرجـا مانده است، اما کـاربرد آن ناصحیح است. مطالعـات هیبریدیزاسیون DNA-DNA وجود هفت گروه تکاملی را اثبات ساخته است. در حال حاضر، جنس سالمونلا به دو گونه، هر یک با چندین زیرگونه و سروتایپ، تقسیم گشته است. این دو گونه، سالمونلا انتریکا و سالمونلا بونگوری (سابقاً زیرگونه V) می باشند. سالمونلا انتریکا دارای پنج زیرگونه است، که عبارتند از : زیرگونه انتریکا (زیرگونه I)؛ زیرگونه سالامِه (زیرگونه II)؛ زیرگونه آریزونِه (زیرگونه IIIa)؛ زیرگونه دی آریزونِه (زیرگونه IIIb)؛ زیرگونه هوتِنِه (زیرگونه IV)؛ و زیرگونه ایندیکـا (زیرگونه VI). اکثـر بیماری های انسانی توسط سویه های زیرگونه I – که به صورت سالمونلا انتریکا زیرگونه انتریکا نوشته می شود – ایجاد می گردند. ندرتاً عفونت های انسانی ممکن است از زیرگونه های IIIa و IIIb یا سایر زیرگونه ها که در حیوانات خونسرد یافت می شوند، پدید آیند. غالباً، این عفونت ها با حیوانات خانگی عجیب نظیر خزندگان ارتباط دارند. به نظر می رسد نام گذاری ای که احتمالاً به طور عموم بـرای رده بندی مورد پذیرش قرار گیـرد، بدین نحو باشد : سالمونلا انتریکا زیرگونه انتریکا سروتایپ تایفی موریوم، که می توان آن را به صورت *سالمونلا* تایفی موریوم خلاصه نمود، که در آن نام جنس با حروف ایتالیک (کج) و نام سروتایپ با حروف رومی (معمولی) نگارش می شود. آزمایشگاه های ملی و بین المللی مرجع از فرمول های آنتی ژنی به دنبال نام زیرگونه استفاده می کنند، زیرا آن‌ها اطلاعات دقیق تری را درباره جدا شده ها در اختیار می گذارند (جدول ۳–۱۵).

افزون بر ۲۵۰۰ سروتایپ از سالمونلا، شامل بیش از ۱۴۰۰ مورد آن در گروه ۱ هیبریدیزاسیون DNA وجود دارد، که قادرند انسان را آلوده کنند. چهار سروتایپ سالمونلا که سبب بیماری های روده ای می شوند، می توانند در آزمایشگاه های بالینی به کمک آزمون های بیوشیمیایی و سرولوژی مورد شناسایی قرار گیرند. این سروتایپ ها را باید به دلیل اهمیت بالینی شان به طور روتین شناسایی کرد. آن‌ها عبارتند از : سالمونلا پارا تایفی A (سروگروه A)، سالمونلا پارا تایفی B (سروگروه B)، سالمونلا کلراسوئیس (سروگروه C1)، و سالمونلا تایفی (سروگروه D). سروتایپ های انتریتایدیس و تایفی موریوم دو سروتایپ شایع تر هستند. بیش از ۱۴۰۰ سالمونلای دیگر که در آزمایشگاه های بالینی جدا می گردند، بر اساس آنتی ژن های O خود با عناوین A، B، $C_1$، $C_2$، D، و E از لحاظ سرولوژیکی گروه بندی شده اند؛ بعضی از سالمونلا هـا بـا این سری از آنتی‌سرم هـا تایپینگ نمی شونـد. از این رو، این جدا شده ها به منظور شناسایی قطعی به آزمایشگاه های مرجع ارسال می گردند. این کار به کارشناسان مراکز بهداشت عمومی اجـازه بررسی و برآورد اپیدمیولوژی عفونت های سالمونلا را در سطح کشور یا بخشی از آن می دهد.

جدول ۳–۱۵. فرمول های آنتی ژنیِ نمونه سالمونلا ها

| گروه O | سروتایپ | فرمول آنتی ژنی[a] |
|---|---|---|
| D | سالمونلا تایفی | **9, 12** (Vi):d:— |
| A | سالمونلا پارا تایفی A | **1, 2, 12**:a:— |
| $C_1$ | سالمونلا کلرائیس | **6, 7**:c: 1, 5 |
| B | سالمونلا تایفی موریوم | **1, 4, 5,12**:i:1, 2 |
| D | سالمونلا انتریتایدیس | **1, 9, 12**:g, m:— |

a. آنتی ژن های O: اعدادی که برجسته و پر رنگ تر هستند.

(Vi) : آنتی ژن Vi چنانچه وجود داشته باشد.

آنتی‌ژن H فاز ۱ : حروف کوچک.

آنتی‌ژن H فاز ۲ : اعداد.

**تنوع**

ارگانیسم ها ممکن است آنتی ژن های H را از دست بدهند و غیر متحرک شوند. از دست رفتن آنتی ژن O با تغییر شکل کلنی از صاف به خشن همراه است. آنتی ژن Vi ممکن است بـه طور جزئی یا کـامل از دست بـرود. آنتی ژن ها ممکن است در فرآیند ترانسداکسیون کسب شوند (یا از دست بروند).

**بیماری زایی و یافته های بالینی**

سالمونلا تایفی، سالمونلا کلراسوئیس، و شاید سالمونلا پارا تایفی A و سالمونلا پارا تایفی B، عمدتاً برای انسان ها عفونت زا هستند، و عفونت با

این ارگانیسم ها بر اکتساب از یک منبع انسانی دلالت دارد. اگرچه، اکثر قریب به اتفاق سالمونلا ها عمدتاً در حیواناتی که مخزن عفونت انسانی را تشکیل می دهند، بیماری زا می باشند. این حیوانات عبارتند از : طیور، خوک، جوندگان، گاو، حیوانات خانگی (از کبوتر گرفته تا طوطی ها) و بسیاری دیگر.

ارگانیسم ها تقریباً همیشه از راه دهان، معمولاً به دنبال مصرف مواد غذایی یا آشامیدنیِ آلوده وارد بدن می شوند. دوز عفونت زا برای ایجاد عفونت بالینی یا تحت بالینی در انسان ها $۱۰^۵$–$۱۰^۸$ سالمونلا است (اما شاید برای سالمونلا تایفی کمتر، $۱۰^۳$ ارگانیسم باشد). اسیدیته معده، میکروبیوتای روده ای نرمال و ایمنی موضعی روده از جمله عوامل مؤثر میزبانی در مقاومت نسبت به عفونت سالمونلا ها محسوب می گردند (ادامه را ببینید).

سالمونلا ها سه نوع اصلی از بیماری را ایجاد می کنند، اما اشکال ترکیبی نیز شایع اند (جدول ۴–۱۵).

**الف) «تب های روده ای» (تب تیفوئید)**

این سندرم تنها توسط تعداد کمی از سالمونلا ها ایجاد می گردد، که سالمونلا تایفی (تب تیفوئید یا حصبه) مهم ترین آن‌ها است. سالمونلا های خورده شده به روده کوچک رسیده، از آنجا به لنف و سپس به جریان خون راه می یابند. آن‌ها توسط خون به بسیاری از اندام هـا، از جمله روده برده می شونـد. ارگانیسم هـا در بافت لنفاوی روده تکثیر پیدا می کنند و از طریق مدفوع دفع می گردند.

پس از دوره کمون ۱۴–۱۰ روز، تب، بی حالی، سردرد، یبوست، کاهش ضربان قلب و درد عضلانی رخ می دهد. تب بالا رفته، به اوج خود می رسد، و طحال و کبد بزرگ می شوند. در موارد نادری، لکه های سرخ رنگ معمولاً روی پوست شکم یا قفسه سینه مشاهده می گردند. شمار گلبول های سفید به حالت طبیعی یا پایین است. در دوران پیش از کشف آنتی بیوتیک، عوارض اصلی تب روده ای خونریزی و سوراخ شدگی روده، و میزان مرگ و میر ۱۵–۱۰ درصد بود. درمان با آنتی بیوتیک ها میزان مرگ و میر را به کمتر از ۱٪ تقلیل داد.

آسیب های اصلی شامل افزایش تعداد سلول‌ها یا پریاختگی (هایپر پلازی) و نکروز بافت لنفوئیدی (مانند پلاک های پییِر)؛ هپاتیت؛ نکروز موضعی کبد؛ و التهاب کیسه صفرا، پوشش استخوان، ریه ها و سایر اندام ها است.

**ب) باکتریمی همراه با آسیب های موضعی**

باکتریمی معمولاً با سالمونلا کلرا سوئیس ارتباط دارد، اما ممکن است توسط هر سروتایپی از سالمونلا ها ایجاد گردد. در پی عفونت دهانی، تهاجم اولیه به جریان خون (با آسیب های موضعی احتمالی در ریه ها، استخوان ها، مننژ ها، و غیره) صورت می گیرد، اما غالباً تظاهرات روده ای به چشم نمی خورد. کشت های خون مثبت می باشند.

**پ) انتروکولیت**

انتروکولیت شایع ترین تظاهر عفونت با سالمونلا است. در آمریکا، سالمونلا تایفی موریوم و سالمونلا انتریتایدیس غالب هستند، اما انتروکولیت می تواند توسط هریک از بیش از ۱۴۰۰ سروتایپ گروه I سالمونلاها ایجاد شود. هشت تا ۴۸ ساعت پس از خوردن سالمونلا ها، تهوع، سردرد، استفراغ و اسهالِ شدید به همراه حضور تعداد اندکی گلبول سفید در مدفوع بروز پیدا می کند. تب خفیف شایع است، اما بیماری معمولاً ظرف ۳–۲ روز برطرف می شود. آسیب های التهابی روده کوچک و بزرگ نیز ره‌آورد این مسأله اند. باکتریمی، مگر در اشخاص مبتلا بـه نقص سیستم ایمنی، نـادر (۴–۲ درصد) است. کشت هـای خون برای سالمونلا ها منفی اند، اما کشت های مدفوعی مثبت بوده، ممکن است برای چندین هفته پس از بهبودی بالینی، مثبت باقی بمانند.

جدول ۵–۱۵. بیماری های بالینی ایجاد شده توسط سالمونلا ها

| | تب های روده ای | سپتی سمی ها | انتروکولیت |
|---|---|---|---|
| دوره کمون | ۲۰–۷ روز | متغیر | ۴۸–۸ ساعت |
| شروع | تدریجی | ناگهانی | ناگهانی |
| تب | تدریجی، سپس به اوج با حالت "تیفوئیدی" | به سرعت بالا؛ سپس به دمای "سپتیک" | معمولاً پایین |
| دوره بیماری | چند هفته | متغیر | ۵–۲ روز |
| علائم گوارشی | غالباً در ابتدا یبوست، سپس اسهال خونی | غالباً بدون علائم گوارشی | تهوع، استفراغ، اسهال در حمله بیماری |
| کشت های خون | مثبت در هفته اول تا دوم بیماری | مثبت به هنگام تب بالا | منفی |
| کشت های مدفوع | مثبت از هفته دوم، منفی در ابتدای بیماری | ندرتاً مثبت | مثبت اندکی بعد از شروع بیماری |

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

**الف) نمونه ها**

خون برای کشت باید مکرراً گرفته شود. در تب های روده ای و سپتی‌سمی‌ها، کشت های خون اغلب در هفته نخست بیماری مثبت هستند. کشت های مغز استخوان نیز ممکن است مفید واقع گردند. بعد از هفته دوم، ممکن است کشت های ادرار مثبت شوند.

نمونه هـای مدفوع نیز باید مکرراً گرفته شوند. در تب هـای روده ای، مدفوع ها از هفته دوم یا سوم به بعد، و در انتروکولیت در جریان هفته اول به نتیجه مثبت می رسند. یک کشت مثبت از ترشحات اثنی عشر، حضور سالمونلا ها در دستگاه صفراوی را اثبات می نماید.

**ب) روش های باکتریولوژیکی برای جدا سازی سالمونلا ها**

**۱. کشت در محیط های افتراقی –** EMB، مک‌کانکی، یا محیط داکسی کولات اجازه شناسایی سریع غیر تخمیر کنندگان لاکتوز (نه تنها سالمونلا ها و شیگلا هـا، بلکه همچنین پروتئوس، سراشیـا، پسودوموناس و غیره) را می دهند. رشد ارگانیسم های گرم مثبت تا اندازه ای باز داشته می شود. محیط بیسموت سولفیت اجازه شناسایی سریع سالمونلا ها را داده و، به دلیل تولید $H_2S$، کلنی های سیاه را به وجود می آورد. بسیاری سالمونلا ها $H_2S$ تولید می کنند.

**۲. کشت در محیط های انتخابی –** نمونه ها بر روی پلیت سالمونلا – شیگلا (SS) آگار، هکتون انتریک آگار، گزیلوز – لایزین دکربوکسیلاز (XLD) آگار، یـا داکسی کولات – سیترات آگـار کشت داده می شوند، کـه بـرای رشد سالمونلا هـا و شیگلا هـا در برابر دیگر انتروباکتریاسه هـا مطلوب هستند. آگار های کروموژنیکِ اختصاصی برای برداشت سالمونلا نیز در دسترس اند.

**۳. کشت های غنی –** نمونه (معمولاً مدفوع) همچنین درون سلِنیت F براث یا تترا تیونات براث، که هر دو تکثیر باکتری های نرمال روده ای را مهار نموده و به سالمونلا ها اجازه تکثیر می دهند، برده می شود. پس از ۲-۱ روز انکوباسیون، این کشت به محیط های افتراقی و انتخابی منتقل می گردد.

**۴. شناسایی نهایی –** کلنی های مشکوکِ رشد یافته در محیط های جامد به واسطه الگو های واکنش بیوشیمیایی و آزمون های آگلوتیناسیون روی لام توسط سرم های اختصاصی، مورد شناسایی قرار می گیرند.

**پ) روش های سرولوژی**

تکنیک‌های سرولوژیک جهت شناسایی کشت‌های نامعلوم به کمک سرم‌های معلوم به کار گرفته می شوند (ادامه بحث را ببینید) و ممکن است همچنین برای تعیین تیتر های آنتی بادی در بیماران مبتلا به بیماری نامعلوم کاربرد داشته باشند، هرچند مورد اخیر در تشخیص عفونت های سالمونلا چندان سودمند نیست.

**۱. آزمون آگلوتیناسیون –** در این آزمون، سرم های معلوم و کشت نامعلوم روی یک لام بـا هم مخلوط می شونـد. توده شدگی، زمـانی کـه رخ دهد، می تواند ظرف چند دقیقه قابل مشاهده باشد. این آزمون مخصوصاً برای شناسایی اولیه سریع کشت ها مفید است. کیت های تجاری جهت آگلوتینه نمودن و گروه‌بندی سالمونلا ها از لحاظ سرولوژیکی به واسطه آنتی ژن های O آن‌ها: A، B، $C_1$، $C_2$، D و E، در دسترس قرار دارند.

**۲. آزمون های آگلوتیناسیون رقت لوله (تست ویدال) –** آگلوتینین های سرمی در طی هفته های دوم و سوم عفونت سالمونلا تایفی به سرعت بالا می روند. تست ویدال به منظور پی بردن به این آنتی‌بادی های ضد آنتی ژن های O و H چند دهه است که مورد استفاده است. دست کم دو نمونه سرمی، که در فواصل ۱۰-۷ روز گرفته شده باشند، برای اثبات بالارفتن تیتر آنتی بادی لازم است. رقت های متوالی سرم های نامعلوم علیه آنتی ژن های سالمونلا ها مورد آزمون قرار می گیرند. نتایج مثبت کاذب و منفی کاذب رخ می دهند. معیار های تفسیری زمانی که نمونه های سرمی واحد آزمایش شوند متغیر هستند، اما یک تیتر علیه آنتی ژن O بیشتر از ۱:۳۲۰ و علیه آنتی ژن H بیشتر از ۱:۶۴۰ مثبت لحاظ می گردد. تیتر بالای آنتی بادی ضد آنتی ژن Vi در برخی از ناقلین وجود دارد. جایگزین ها برای تست ویدال، روش‌های سریع رنگ سنجی و آنزیم ایمونواسی (EIA) هستند. در مقالات، گزارشاتی مغایر در خصوص برتری این روش ها بر تست ویدال دیده می شود. نتایج آزمون های سرولوژیک بـرای عفونت سالمونلا نمی توانند جهت اثبات یک تشخیص قطعی از تب تیفوئید قابل اطمینان باشند، و اغلب در نواحی فقیر جهان که کشت های خون به آسانی در دسترس نیستند مورد استفاده قرار می گیرند.

**ت) آزمون های تقویت اسید نوکلئیک**

همچنان که در بالا برای شیگلا اشاره شد، چند NAAT ی تجاری برای شناسایی برای شناسایی مستقیم سالمونلا در نمونه های مدفوعی بیماران مبتلا به اسهال حاد در دسترس است. از آنجایی که این سنجش ها جدید اند، ویژگی های عملکردی این سنجش ها و تأثیر آنها بر نظارت بهداشت عمومی هنوز در دست بررسی هستند.

**ایمنی**

عفونت با سالمونلا تایفی یا سالمونلا پارا تایفی معمولاً درجه معینی از ایمنی را اعطا می نماید. امکان رخ دادن عفونت مجدد وجود دارد، اما غالباً ملایم تر از عفونت نخست می باشد. آنتی بادی هـای در گردش علیه O و Vi با مقاومت نسبت به عفونت و بیماری مرتبط هستند. با این همه، ممکن است عود بیماری ۳-۲ هفته پس از بهبودی، به رغم حضور آنتی بادی هـا، اتفاق افتد. آنتی بادی هـای IgA ترشحی ممکن است از اتصال سالمونلا هـا به

اپیتلیوم روده ممانعت به عمل آورند.

افرادِ دارای هموگلوبین S/S (بیماری سلول داسی شکل) به عفونت های سالمونلا، به ویژه اوستئومیلیت (التهاب موضعی و مخرب استخوان) فوق‌العاده حساس اند. کسانی که هموگلوبین A/S (صفت سلول داسی شکل) دارند، ممکن است از اشخاص سالم (آن‌هایی که از هموگلوبین A/A برخوردار اند) حساس تر باشند.

**درمان**

اگرچه تب های روده ای و باکتریمی‌های همراه با آسیب های موضعی نیازمند درمان ضد میکروبی هستند، اما اکثر قریب به اتفاق موارد انتروکولیت به درمان نیاز ندارند. درمان ضد میکروبی انتریت سالمونلا در نوزادان دارای اهمیت است. در انتروکولیت، علائم بالینی و دفع سالمونلا ها ممکن است در پی درمان ضد میکروبی طولانی شود. در اسهال شدید، جایگزینی مایعات و الکترولیت ها ضروری است.

درمان ضد میکروبی عفونت های تهاجمی سالمونلا با استفاده از آمپی سیلین، تری متوپریم – سولفا متوکسازول، یا سفالوسپورین های نسل سوم انجام می پذیرد. مقاومت دارویی چندگانه، که به طور ژنتیکی توسط پلاسمید ها در میان باکتری های روده‌ای انتقال می یابد، یک مسأله در عفونت های سالمونلایی به شمار می رود. آزمون حساسیت روشی مهم برای کمک به انتخاب یک آنتی بیوتیک مناسب است.

در اکثر حاملین، ارگانیسم ها در کیسه صفرا (مخصوصاً اگر سنگ های صفرا وجود داشته باشند) و در دستگاه صفراوی پابرجا می مانند. بعضی از حاملین مزمن با استفاده از آمپی سیلین، به تنهایی، بهبود می یابند، اما در اکثر موارد برداشت کیسه صفرا باید با درمان دارویی توأم شود.

**اپیدمیولوژی**

مدفوع اشخاصی که دارای بیماری تحت بالینی غیر مشکوک اند یا حامل هستند، منبع مهم تری از آلودگی است تا موارد بالینی آشکاری که بی درنگ جدا می شوند؛ خصوصاً هنگامی حاملین حائز اهمیت اند که با مواد غذایی سر و کار داشته و در این حال ارگانیسم ها را دفع می کنند. بسیاری از حیوانات، از قبیل گاو، جوندگان، و پرندگان به طور طبیعی با انواعی از سالمونلا ها آلوده گشته، و باکتری ها را در بافت ها (گوشت)، فضولات، یا تخم های خود جای می دهند. بروز بالای سالمونلا ها در مرغ های آماده تجاری در بسیاری از موارد به اطلاع عموم می رسد. از بروز تب تیفوئید کاسته شده است، اما بروز عفونت های سالمونلا به طور چشمگیری در آمریکا افزایش داشته است. این مسأله احتمالاً به دنبال استفاده گسترده از علوفه و غذای حیوانات که حاوی دارو های ضد میکروبی بوده اند، تشدید شده است، چرا که این غذا ها تکثیر سالمونلا های مقاوم به دارو و سرایت آنها به انسان ها را نتیجه داده اند.

**الف) حاملین**

پس از تظاهر بیماری یا عفونت تحت بالینی، برخی افراد به حمل سالمونلا ها برای مدت های متغیری از زمان درون بافت های خود ادامه می دهند (یعنی، حاملین دوره نقاهت یا حاملین دائمی سالم). سه درصد از نجات یافتگان از حصبه به حاملین دائمی تبدیل شده، ارگانیسم ها را در کیسه صفرا، دستگاه صفراوی، یا، به ندرت، در روده یا دستگاه ادراری نگه می دارند.

**ب) منابع عفونت**

منابع عفونت شامل مواد غذایی و آشامیدنیِ آلوده به سالمونلا ها هستند. منابع زیر از اهمیت بیشتری برخوردار اند :

۱. **آب** – آلودگی با مدفوع اغلب به اپیدمی های انفجاری می انجامد.

۲. **شیر و سایر فرآورده های لبنی (بستنی، پنیر)** – آلودگی با مدفوع و پاستوریزاسیون ناکافی یا نگهداری نامناسب. بعضی از شیوع ها تا منبع عرضه کننده قابل ردیابی اند.

۳. **سخت پوستان** – از آب آلوده.

۴. **تخم مرغ** – از پرندگان مبتلا یا آلودگی در جریان فرآوری.

۵. **گوشت و فرآورده های گوشتی** – از حیوانات مبتلا (طیور) یا آلودگی در اثر مدفوع جوندگان یا انسان.

۶. **مواد مخدر** – ماری جوآنا و سایر مواد مخدر.

۷. **رنگ های حیوانی** – رنگ های مورد استفاده در دارو ها، غذا ها، لوزام آرایشی، برای مثال، کارمین (رنگ ارغوانی).

۸. **حیوانات خانگی** – کبوتر، سگ، گربه، حیوانات خانگی نامتعارف نظیر خزندگان، و غیره.

**پیشگیری و کنترل**

به منظور پیشگیری از آلودگی آب و مواد غذایی توسط جوندگان و سایر

حیواناتی که سالمونلا ها را دفع می کنند، باید معیار های بهداشتی را به کار گرفت. مرغ، گوشت و تخم مرغ های آلوده باید کاملاً پخته شوند. به حاملین نباید اجازه داد به عنوان به عمل آورندگان مواد غذای کار نمایند و احتیاط‌های بهداشتی سخت گیرانه را باید لحاظ نمود.

در حال حاضر، دو واکسن حصبه در دسترس است : یکی واکسن زنده ی ضعیف شده ی خوراکی (Ty 21a)، و دیگری واکسن پلی ساکاریدی Vi (Vi CPS) برای تزریق داخل عضلانی. واکسیناسیون برای مسافرانی توصیه می شود که به نواحی اندمیک سفر می‌کنند، به ویژه چنانچه مسافر از نواحی روستایی یا دهکده‌های کوچک، جایی که محدودیت انتخاب مواد غذایی وجود دارد، بازدید می نماید. کارآیی هر دو واکسن ۸۰–۵۰ درصد است. زمان لازم جهت واکسیناسیون اولیه و محدوده سنی برای هر واکسن متفاوت می باشد.

## خلاصه فصل

- اعضای انتروباکتریاسه باسیل های گرم منفی کوتاهی اند که به سرعت بر روی محیط های استاندارد آزمایشگاهی رشد می کنند.
- اعضای این گروه کاتالاز مثبت، نیترات مثبت و، به استثنای پلسیوموناس، سیتوکروم اکسیداز منفی هستند. ارگانیسم ها می توانند به واسطه تخمیر لاکتوز بر روی مک کانکی و به واسطه سایر واکنش هـای بیوشیمیایی یا فناوری هـای جدید تر نظیر MALDI-TOF MS به سهولت شناسایی شوند.
- انتروباکتریاسه ها انواعی از آنتی ژن ها را بیان می نمایند، که عبارتند از : آنتی ژن های سوماتیک یا O (لیپو پلی ساکارید دیواره سلولی)، آنتی ژن های کپسولی یا K، آنتی ژن های فلاژلی یا H. سالمونلا آنتی ژن هـای Vi را بیان می کنـد. این آنتی ژن هـا فاکتور هـای ویرولانس انـد و می توانند برای تعیین سروتایپ ارگانیسم هایی که آنها را دارا هستند، به کار گرفته شوند.
- انتروباکتریـاسه هـا انـواعی از عفونت هـای انسانی را موجب می گردند که می تـوان آنها را در قالب بیماری هـای روده ای، یا عفونت هـای خارج روده ای نظیر عفونت هـای دستگاه ادراری، باکتریمی، و منـنژیت تقسیم کرد.
- جنس های مرتبط با بیماری های روده ای عبارتند از : سالمونلا، شیگلا، و اشریشیاکولیِ ایجاد کننده اسهال، که از آن بر پایه مکانیسم بیماری (برای مثال توکسین زایی، تهاجم، یا هر دو) شش نوع وجود دارد.
- شایـع ترین عفونت خـارج روده ای ناشی از این ارگانیسم هـا عفونت دستگاه ادراری می باشد. اشریشیاکولی غالبیت دارد، اما ارگانیسم هـای اوره مثبت نظیر گونه هـای پروتئوس می توانند سنگ های مثانه یا کلیه را ایجاد کنند.
- انتروباکتریاسه های کسب شونده از محیط بیمارستان اغلب در برابر بسیاری از عوامل ضد میکروبی مقاوم اند، و شاخصه های مقاومت در آنها توسط پلاسمید کد می شود.

## پرسش های مروری

۱. یک زن ۲۷ ساله به دلیل تب، بی اشتهایی شدید (آنورکسی)، سر درد، ضعف، و تغییر در وضعیت ذهنی از دو روز گذشته، به پزشک مراجعه کرده است. او به عنوان مهماندار هواپیما برای یک خط هوایی کار می کند، که میان شبه قاره هند و سایر مکان ها در جنوب شرقی آسیا و ساحل غربی آمریکا پرواز می نماید. ده روز قبل از مراجعه به پزشک، او به بیماری اسهالی مبتلا می گردد و این بیماری به مدت ۳۶ ساعت تداوم پیدا می کند. بیمار در سه روز گذشته یبوست داشته است. دمای بدن او ۳۹°C، تعداد ضربان قلب ۶۸ در دقیقه، فشار خون ۱۲۰/۸۰mmHg، و تعداد تنفس ۱۸ در دقیقه است. او خود و مکانی را که در آن قرار دارد می شناسد، اما تاریخ را به یاد نمی‌آورد. بیمار در تخت بستری شده است. بر روی تنه او لکه های قرمز رنگی دیده می شوند. او در دیگر معاینات پزشکی، طبیعی است. کشت خون انجام می‌گیرد و یک سوند داخل وریدی کار گذاشته می شود. محتمل ترین عامل بیماری او کدام است؟

الف) اشرشیاکولی انتروتوکسیژنیک (ETEC)

ب) شیگلا سونئی

پ) سالمونلا انتریکا زیرگونه انتریکا سروتایپ تایفی موریوم (سالمونلا تایفی موریوم)

ت) سالمونلا انتریکا زیرگونه انتریکا سروتایپ تایفی (سالمونلا تایفی)

ث) اشریشیاکولی انتروانوازیو (EIEC)

۲. کشت های خون گرفته شده از بیمار پرسش ۱، یک باسیل گرم منفیِ غیر تخمیر کننده لاکتوز را رشد می دهند. کدام مورد زیر احتمالاً جزئی از این ارگانیسم است؟

الف) آنتی ژن O۱۵۷، آنتی ژن H۷ (O۱۵۷ :H۷)

ب) آنتی ژن Vi (کپسول؛ آنتی ژن ویرولانس)

پ) آنتی ژن O۱۳۹

ت) اوره آز

ث) K۱ (نوع ۱ کپسولی)

۳. یک زن ۳۷ ساله با سابقه عفونت دستگاه ادراری به اورژانس مراجعه

می‌کند. او به سوزش ادرار به همراه تکرر ادرار و فوریت برای آن دچار شده است. این بیمار می گوید که ادرار او بویی شبیه به آمونیاک می دهد. احتمالاً عامل عفونت دستگاه ادراری او کدام است؟

الف) انتروباکتر آئروژنز

ب) پروتئوس میرابیلیس

پ) سیتروباکتر فروندیئی

ت) اشریشیاکولی

ث) سراشیا مارسسنس

۴. یک دانشجوی ۱۸ ساله به گرفتگی های شکمی و اسهال مبتلا می شود. یک پلیت مک کانکی آگار تلقیح می گردد و باسیل های گرم منفی رشد می کنند. تریپل شوگر آیرون (TSI) آگـار جهت غربالگری جداشده هـا به منظور سالمونلا و شیگلا مورد استفاده قرار می گیرد. کدام نتیجه زیر یکی از این دو پاتوژن را پیشنهاد می نماید؟

الف) تولید اوره آز

ب) تحرک در محیط

پ) عدم توانایی تخمیر لاکتوز و سوکروز

ت) تخمیر گلوکز

ث) تولید گاز در محیط

۵. در پای یک مرد ۴۳ ساله مبتلا به دیابت، زخمی به اندازه ۴cm ایجاد شده است که بهبود نمی یابد. کشت از زخم، استافیلوکوکوس اورئوس، باکتروئیدز فراژیلیس و یک باسیل گرم منفی را ثمر می دهد. این باسیل بر روی پلیت بلاد آگار دارای سوآرمینگ (حرکت دسته جمعی) است و پس از گذشت ۳۶ ساعت، تمام سطح آگار را می پوشاند. این باسیل گرم منفی عضوی از کدام جنس است؟

الف) اشریشیا

ب) انتروباکتر

پ) سراشیا

ت) سالمونلا

ث) پروتئوس

۶. یک پسر ۴ ساله که مدتی است حضور در مهد کودک را آغاز نموده است، پس از مهد، به علت یک بیماری اسهالی که مشخصه آن تب ۳۸/۲°C، درد شدید در ناحیه تحتانی شکم، و اسهال آبکی اولیه می باشد، نزد پزشک برده می شود. مادر کودک نگران است، زیرا پس از ۲۴ ساعت، در مدفوع فرزندش نشانه خفیفی از خون دیده می شود و کودک او کاملاً بیمار به نظر می رسد. این مادر می گوید که دو فرزند دیگر وی که به همان مهد می روند، اخیراً یک بیماری اسهالی را پشت سر گذرانده اند، که یکی از آن‌ها نیز مدفوع خونی داشته است. کدام یک از موارد زیر محتمل ترین پاتوژن مسبب بیماری در این کودکان است؟

الف) یک سویه انتروتوکسیژنیک از اشریشیاکولی

ب) سالمونلا انتریکا زیرگونه انتریکا سروتایپ تایفی (سالمونلا تایفی)

پ) شیگلا سونئی

ت) ادواردسیئلا تاردا

ث) کلبسیئلا اوکسیتوکا

۷. یک دختر ۵ ساله در یک جشن تولد حضور پیدا می کند. در حدود ۴۸ ساعت بعد، به درد و گرفتگی شکمی، تب خفیف، و پنج مرحله اسهال خونی دچار می گردد. شب بعد، او به اورژانس برده می شود، زیرا اسهال در او همچنـان ادامه دارد و چهره او رنگ پریده و بی حال به نظر می رسد. در معاینه، دمای بدن او ۳۸°C است، و همچنین کاهش فشار خون و تپش قلب دارد. در بررسی شکمی، حساسیت در ربع‌های تحتانی شکم مشاهده می شود. کار آزمایشگاهی برای کراتینین سرم از ۲mg/dL، هموگلوبین سرم از ۸mg/dL، کاهش پلاکت ها، و وجود همولیز چشمگیر است. محتمل ترین پاتوژن مسبب بیماری این کودک کدام است؟

الف) اشریشیاکولی O۱۵۷ :H۷

ب) سالمونلا انتریکا زیرگونه انتریکا سروتایپ تایفی موریوم

پ) اشریشیاکولی انتروپاتوژنیک

ت) ادواردسیئلا تاردا

ث) پلسیوموناس شیگلوئیدز

۸. کدام یک از گفته های زیر درباره آنتی ژن O صحیح است؟

الف) تمام انتروباکتریاسه ها دارای آنتی‌ژن O یکسانی هستند.

ب) آن‌ها در کپسول های پلی‌ساکاریدی باکتری های انتریک یافت می شوند.

پ) آنها به طور کووالان به مرکز پلی‌ساکاریدی اتصال دارند.

ت) آن‌ها پاسخ ایمنی را در میزبان بر نمی انگیزند.

ث) آن‌ها در بیماری‌زایی عفونت ناشی از باکتری‌های انتریک مهم نمی باشند.

۹. کدام یک از روش های زیر جهت تشخیص کولیت ناشی از اشریشیاکولیِ تولید کننده شیگا توکسین کمترین حساسیت را دارا است؟

الف) کشت بر روی سوربیتول مک کانکی آگار

ب) سنجش توکسین با استفاده از آنزیم ایمونواسی

پ) سنجش سایتوتوکسین کشت سلولی با استفاده از سلول های وِرو

ت) واکنش زنجیره ای پلیمراز برای پی بردن به ژن های به رمز در آورنده شیگا توکسین

۱۰. یک مرد HIV مثبت اخیراً برای یک تعطیلات ۲ هفته ای به جزایر کارائیب سفر کرده است. او در جریان هفته دوم از تعطیلات خود، به اسهال آبکی حاد و درد شکمی، بدون تب، دچار می گردد. سه هفته بعد، او به دلیل علائم مزمن، در بیمارستان بستری می شود. این بیمار نگران است، زیرا شروع به از دست دادن وزن می کند. با توجه به این تاریخچه، شما به کدام ارگانیسم مشکوک هستید؟

الف) اشریشیاکولی انترواینوازیو

ب) سالمونلا تایفی

پ) اشریشیاکولی انتروپاتوژنیک

ت) شیگلا فلکسنری

ث) اشریشیاکولی انترواگریگاتیو

۱۱. توکسین حساس به حرارت ETEC با کدام مکانیسم زیر عمل می نماید؟

الف) اتصال و تخریب

ب) فعال سازی آدنیلیل سیکلاز

پ) چسبندگی اگریگاتیو (تجمعی)

ت) نارسایی ریبوزومی

ث) هیچکدام

۱۲. زن جوانی عفونت های راجعه دستگاه ادراری ناشی از یک سویه از پروتئوس میرابیلیس را بروز می دهد. نگرانی اصلی کدام است؟

الف) او دارو مصرف نکرده است.

ب) او باردار است، زیرا بیماران باردار به عفونت های دستگاه ادراری حساس تر اند.

پ) او سنگ مثانه یا سنگ کلیه دارد.

ت) همسر او آلوده است.

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ت | ۲- ب | ۳- ب |
| ۴- پ | ۵- ث | ۶- پ |
| ۷- الف | ۸- پ | ۹- الف |
| ۱۰- ث | ۱۱- ب | ۱۲- پ |

# فصل ۱۶ پسودوموناد ها و اسینتوباکتر

## مقدمه

پسودوموناد ها و گونه های اسینتوباکتر در آب و خاک پراکنش وسیعی دارند. پسودوموناس آئروژینوزا گاهی اوقات در انسان ها کلونیزه شده و پاتوژن اصلی پسودوموناد ها به شمار می رود. این ارگانیسم تهاجمی و توکسیژنیک است و در بیماران واجد سیستم ایمنی غیر طبیعی عفونت ایجاد می کند، و یک پاتوژن مهم بیمارستانی می باشد. از میان گونه های اسینتوباکتر، اسینتوباکتر بائومانیئی مسئول اکثر عفونت های انسانی است. این ارگانیسم یک پاتوژن بیمارستانی مهم، به ویژه در واحد های مراقبت های ویژه، بوده و غالباً در برابر آنتی بیوتیک های متعددی مقاوم است.

## گروه پسودوموناد

پسودوموناد ها باسیل هایی گرم منفی، متحرک و هوازی اند که برخی از آنها پیگمان های محلول در آب را تولید می نمایند. این ارگانیسم ها به طور گسترده در خاک، آب، گیاهان و حیوانات توزیع شده اند. پسودوموناس آئروژینوزا غالباً به تعداد اندک در فلور نرمال روده و روی پوست انسان وجود دارد و پاتوژن اصلی این گروه محسوب می گردد. سایر پسودوموناد ها ندرتاً به بیماری می انجامند. رده بندی پسودوموناد ها بر پایه هومولوژی (همسانی) rRNA/DNA و خصوصیات معمول کشت صورت می‌گیرد.

## پسودوموناس آئروژینوزا

پسودوموناس آئروژینوزا از پراکنش وسیعی در طبیعت برخوردار بوده و معمولاً در محیط های مرطوب بیمارستان حضور دارد. این ارگانیسم در اشخاص سالم به صورت ساپروفیت کلونیزه می شود، اما در افراد واجد دفاع های میزبانی غیر طبیعی به بیماری منتج می گردد.

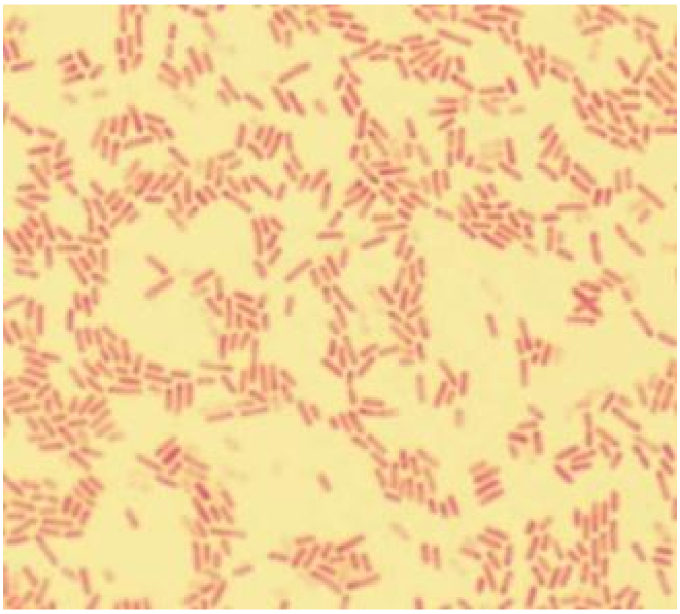
### مورفولوژی و شناسایی

### الف) مشخصه ارگانیسم ها

پسودوموناس آئروژینوزا ارگانیسمی میله مانند و متحرک است که اندازه ای در حدود ۰/۶-۲ µm دارد (شکل ۱-۱۶). این ارگانیسم گرم منفی است و در قالب باکتری های منفرد، جفت، و گاه زنجیره های کوتاه وجود دارد.

### ب) کشت

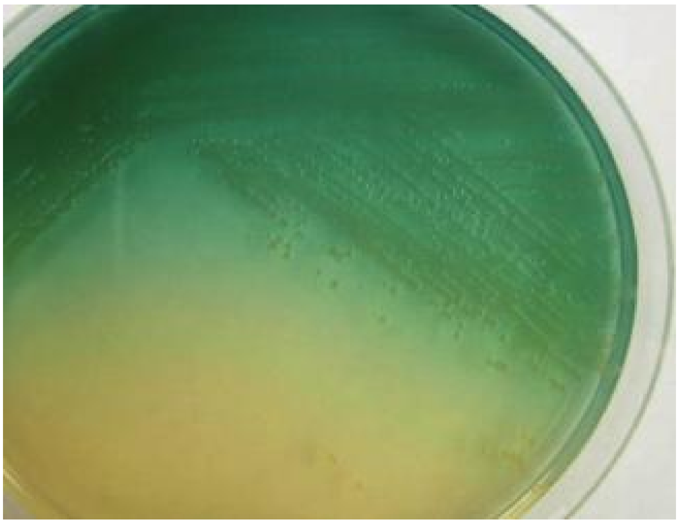
پسودوموناس آئروژینوزا یک هوازی اجباری است که به سرعت بر روی انواع زیادی از محیط های کشت رشد می کند. گاهی رایحه ای خوشایند شبیه به بوی انگور یا شبیه به نان ذرت را پدید می آورد. بعضی از سویه ها خون را همولیز می کنند. پسودوموناس آئروژینوزا کلنی های کروی صاف با رنگ نسبتاً سبز فلئورسنت را شکل می دهد. غالباً پیگمان (رنگدانه) پیوسیانین متمایل به آبی و غیر فلئورسنت را تولید نموده که درون آگار انتشار می یابد. سایر گونه های پسودوموناس قادر به تولید پیوسیانین نیستند. همچنین تعداد زیادی از سویه های پسودوموناس آئروژینوزا پیگمان فلئورسنت پیووردین را می سازند که به آگار، رنگی متمایل به سبز می بخشد (شکل ۲-۱۶). بعضی از سویه ها نیز پیگمان قرمز تیره پیوروبین یا پیگمان سیاه پیوملانین را تولید می نمایند.



*شکل ۱-۱۶. رنگ آمیزی گرم پسودوموناس آئروژینوزا، که اندازه ای در حدود ۰/۶-۲ µm دارد. بزرگ نمایی اصلی ×۱۰۰۰.*

پسودوموناس آئروژینوزا در یک کشت می تواند انواع گوناگونی از کلنی ها را به وجود آورد (شکل ۳-۱۶). پسودوموناس آئروژینوزا از انواع متفاوت کلنی ممکن است همچنین فعالیت های بیوشیمیایی و آنزیمی متفاوتی داشته باشد و الگو های حساسیت ضد میکروبیِ متفاوتی را نشان دهد. گاهی اوقات از روی ظاهر کلنی ها واضح نیست که آیا انواع کلنی ها ارائه دهنده سویه های مختلفی از پسودوموناس آئروژینوزا اند یا آن‌که واریانت هایی از یک سویه هستند. کشت های حاصل از بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس (CF) اغلب ارگانیسم های پسودوموناس آئروژینوزایی را ثمر می دهند که کلنی‌های

موکوئیدی (مخاطی) را در نتیجه ی تولید بیش از اندازه آلژینات – یک پلی ساکارید خارجی – ایجاد می کنند. در بیماران CF، به نظر می رسد اگزو پلی ساکارید تامین کننده ماتریکسی برای ارگانیسم ها جهت زنده ماندن در یک بیوفیلم باشد (فصل های ۲ و ۹ را ببینید).



*شکل ۲-۱۶. پسودوموناس آئروژینوزا بر روی یک پلیت مولر هینتون آگار به قطر ۱۰ cm. کلنی های تکی ۴-۳ mm قطر دارند. ارگانیسم، پیوسیانین، که آبی است، و پیووردین، که سبز می باشد، را تولید می کند. این دو پیگمان به همراه هم، رنگ آبی سبز را ایجاد می نمایند که در آگار، پیرامون رشد پسودوموناس مشاهده می شود.*

**پ) خصوصیات رشد**

پسودوموناس آئروژینوزا به خوبی در دمای ۳۷–۴۲°C رشد می نماید؛ رشد در دمـای ۴۲°C به متمایـز ساختن آن از دیگر گونه هـای پسودوموناس که پیگمان فلئورسنت، تولید می کنند، کمک می نماید. این ارگانیسم اکسیداز مثبت است. قادر به تخمیر هیدرات های کربن نیست، اما بسیاری از سویه ها گلوکز را اکسید می کنند. شناسایی ارگانیسم معمولاً بـر پایـه مورفولوژی کلنی، اکسیداز مثبت بودن، حضور پیگمان هـای ویـژه و رشد در دمـای ۴۲°C استوار است. تمایـز پسودوموناس آئروژینوزا از دیگر پسودوموناد ها بر اساس فعالیت بیوشیمیایی مستلزم انجام آزمایش با دسته ای از سوبسترا ها می باشد.

**ساختار آنتی ژنی و توکسین ها**

پیلوس هـا (فیمبریه هـا) از سطح سلول بیرون می زنند و باعث اتصال به سلول های اپیتلیال میزبان می شوند. یک اگزو پلی ساکارید (آلژینات) مسئول ایجاد کلنی‌های مخاطی است، کـه در کشت های حاصل از بیماران CF مشاهده می گردنـد. لیپو پلی ساکاریـد، که در ایمونوتایپ هـای متعددی وجـود دارد، مسئول بسیاری از ویـژگی هـای اندوتوکسیک ارگانیسم است. پسودوموناس آئروژینوزا را می توان بر اساس ایمونوتایپ لیپو پلی ساکارید و به واسطه حساسیت به پیوسین (باکتریوسین) تایپینگ کرد. اکثر پسودوموناس آئروژینوزا هـای جدا شده از عفونت های بالینی، آنزیم های خارج سلولی شامل الاستاز ها، پروتئاز ها، و دو همولیزین (یک فسفو لیپاز C حساس به حرارت و یک گلیکو پپتید مقاوم به حرارت) را تولید می نمایند.

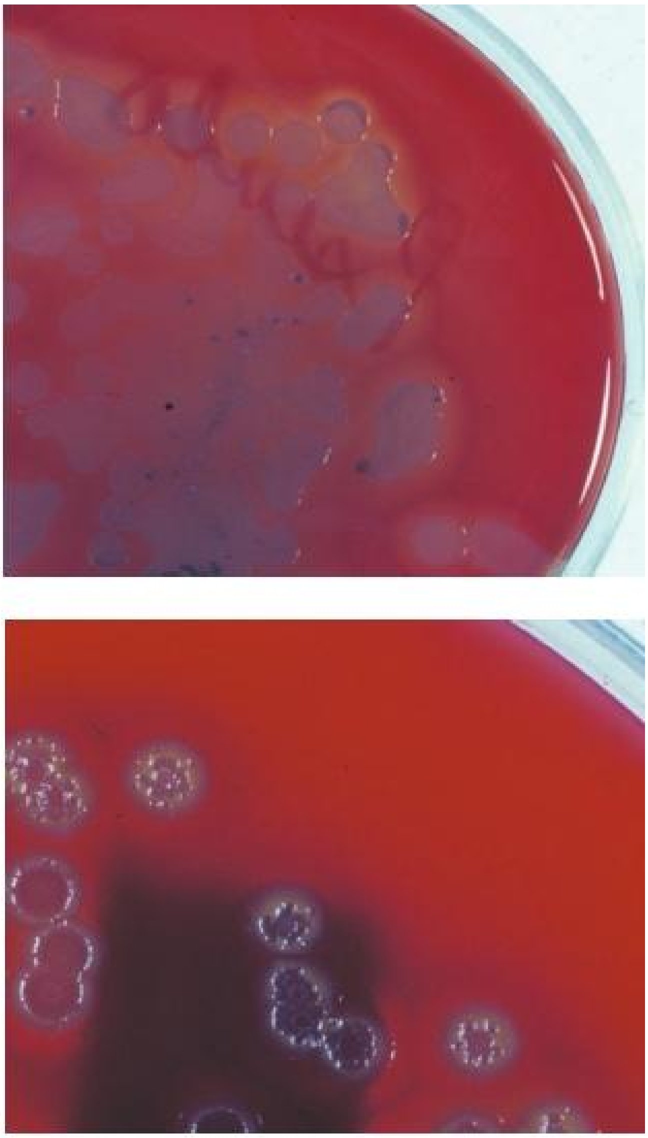
بسیاری از سویه هـای پسودوموناس آئـروژینوزا اگزوتوکسیـن A را تولیـد می کنند، که عامل نکروز بافت است، و در صورت تزریق فرم خالص شده ی آن به حیوانات، مرگ را در پی دارد. این توکسین سنتز پروتئین را از طریق مکانیسم عملی همانند با مکانیسم عمل توکسین دیفتری باز می دارد، اگرچه ساختار این دو توکسین یکسان نیست. آنتی‌توکسین های ضد اگزوتوکسین A در سرم بعضی از انسان ها، از جمله آن دسته از بیمارانی که از عفونت های شدید پسودوموناس آئروژینوزا بهبود پیدا کرده اند، یافت می گردند.

پسودوموناس آئروژینوزا چهار نوع توکسین مترشحه نوع III تولید می کند که عامل مرگ سلولی و تداخل در پاسخ ایمنی میزبان به عفونت هستند. اگزوآنزیم S و اگزوآنزیم T آنزیم هـایی دو عملکـردی با فعالیت GTP آز و ADP- ریبوزیل ترانسفراز می باشند؛ اگزوآنزیم U یک فسفولیپاز است، و اگزوآنزیم Y یک آدنیلیل سیکلاز می باشد.

**بیماری زایی**

پسودوموناس آئروژینوزا تنها زمانی بیماری زا است که به نواحی ای راه یابد که از دفاع های طبیعی دور بماند. برای مثال، هنگامی که غشا های مخاطی و پوست به واسطه آسیب مستقیم بافتی تخریب گردند؛ و در پی استفاده از سوند های داخل وریدی یا ادراری؛ یا با کاهش نوتروفیل ها به دنبال شیمی درمانی سرطان، این ارگانیسم می توانـد حالت پاتوژنی داشته باشد. باکتری پس از اتصال به غشا هـای مخاطی یا پوست و کلونیزه شدن روی آن‌ها، به طور موضعی هجوم می بـرد و بیماری منتشره را ایجـاد می کند. ایـن فرآیند هـا توسط پیلوس‌ها، آنزیم ها، و توکسین هایی که در بالا ذکر شد، پیش می روند. لیپو پلی ساکارید نقش مستقیمی را در پیدایش تب، شوک، کاهش ادرار (اولیگوری)، افزایش گلبول های سفید (لکوسیتوز) و کاهش گلبول های سفید (لکوپنی)، انعقاد درون رگی منتشر، و سندرم تنگی نفس بالغین بر عهده دارد. گرایش به تشکیل بیوفیلم توسط پسودوموناس آئروژینوزا در مجرای سوند ها و در ریه بیماران CF تا حد زیادی در ویرولانس این ارگانیسم دست دارد.

پسودوموناس آئروژینوزا و سایر پسودوموناد ها نسبت به عوامل ضد میکروبی متعددی مقاوم اند، و از این رو زمانی که باکتری هـای حساس تر میکروبیوتای نرمال سرکوب گردند، غالب شده و اهمیت پیدا می کنند.



شکل ۳-۱۶. تنوع در مورفولوژی کلنی پسودوموناس آئروژینوزا. A: کلنی‌های سبز – خاکستری با قطر mm ۸-۶ بر روی یک پلیت بلاد آگار به قطر cm ۱۰؛ خون (بلاد) در آگـارِ اطراف کلنی هـا همولیز را نشان می دهـد. B: کلنی های خشک نقره ای رنگ روی یک پلیت بلاد آگار مشابه؛ همولیز وجود ندارد.

**یافته های بالینی**

پسودوموناس آئروژینوزا عامل عفونت زخم ها و سوختگی ها، و به وجود آمدن چرک سبز – آبی در آن‌ها؛ عامل مننژیت به هنگام برداشت مایع نخاعی از ناحیه کمر؛ و عامل عفونت دستگـاه ادراری در اثر ورود از راه سوند هـا و ابزار ها یا محلول های شستشو، است. درگیری سیستم تنفسی، خصوصاً از راه دستگاه هـای آلوده تنفس مصنوعی، به پنومونی نکروز دهنـده می انجـامد. در بیماران CF، پسودوموناس آئروژینوزا پنومونی مزمی را ایجاد می کند، که عامل مهم بیماری و مرگ و میر در این جمعیت است. این باکتری اغلب در عفونت خفیف گوش خارجی در شناگران یافت می شود، و در بیماران دیابتی ممکن است عفونت تهاجمی (بدخیم) گوش خارجی را ایجاد نماید. عفونت چشم – که ممکن است به تخریب سریع آن منتج شود – غالباً پس از آسیب یا جـراحی چشم پدید می آیـد. در کودکان و افراد ضعیف، پسودوموناس آئروژینوزا ممکن است به گردش خون هجوم ببرد و سپتی‌سمی کشنده را به وجود آورد. این حالت معمولاً در بیمارانی که دچار سرطان خون (لوکمی) یا لنفوم بوده و دارو های آنتی نئوپلاستیک (ضد سرطان) را دریافت کرده انـد یـا اشعه درمـانی (رادیـو تـراپی) شده انـد و در بیماران مبتلا بـه سوختگی هـای شدید رخ می دهد. در اکثـر عفونت هـای پسودوموناس آئروژینوزا، علائم و نشانه ها غیراختصاصی هستند و به اندام درگیر مرتبط اند. گهگاهی می توان در زخم ها، سوختگی ها، یا در ادرار، به حضور وِردوگلوبین (محصولی از شکسته شدن هموگلوبین) یا پیگمان فلئورسنت به واسطه فلئورسنت فرابنفش پی برد. نکروز هموراژیک (خونریزی دهنده) پوست اغلب در سپتی سمیِ ناشی از پسودوموناس آئروژینوزا اتفاق می افتد؛ این آسیب اکتیما گانگرِنوزوم نام داشته که پیرامون آن را اریتما (قرمزی) در بر می گیرد و غالباً بدون چرک است. پسودوموناس آئروژینوزا را می توان در نمونه های رنگ آمیـزی شده گرم تهیه شده از آسیب هـای اکتیما مشاهده نمود، و کشت ها مثبت هستند. اکتیما گانگرنوزوم در باکتریمی ناشی از ارگانیسم ها نامعمول است، مگر در باکتریمی حاصل از پسودوموناس آئروژینوزا. شکلی از فولیکولیت (التهاب فولیکول های مو) مرتبط با آب گرمِ به طور ضعیف کلر زده شده و استخر های شنا می تواند در اشخاصی که از دیگر جهات سالم اند، دیده شود.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

**الف) نمونه ها**

نمونه ها بر اساس نوع عفونت، از آسیب های پوستی، چرک، ادرار، خون، مایع نخاعی، خلط، و سایر مواد به دست می آیند.

**ب) اسمیر ها**

باسیل های گرم منفی اغلب در اسمیر ها دیده می شوند. خصوصیات مورفولوژیکی خاصی پسودوموناد ها را در نمونه ها از باسیل های انتریک یا سایر باسیل های گرم منفی متمایز نمی سازد.

**پ) کشت**

نمونه ها بر روی بلاد آگار و محیط های افتراقی رایج برای رشد باسیل های گرم منفی انتریک، کشت داده می شوند. پسودوموناد ها به سهولت روی اکثر این محیط ها رشد می کنند، اما آنها ممکن است نسبت به باکتری های

انتریک رشد آهسته تری داشته باشند. پسودوموناس آئروژینوزا فاقد توانایی تخمیر لاکتوز است و به آسانی از باکتری های تخمیرکننده لاکتوز متمایز می گردد. کشت، آزمونی اختصاصی برای تشخیص عفونت پسودوموناس آئروژینوزا است.

**درمان**

عفونت های مهم ناشی از پسودوموناس آئروژینوزا را نباید با یک داروی واحد درمان نمود، زیرا میزان موفقیت با چنین درمانی پایین می باشد، و به علاوه باکتری ها به هنگام استفاده از یک داروی واحد، قادرند سریعاً مقاومت به آن دارو را توسعه بخشند. یک پنی‌سیلین وسیع الطیف نظیر پیپِراسیلین فعال علیه پسودوموناس آئروژینوزا در ترکیب با یک آمینوگلیکوزید، معمولاً توبرامایسین، مورد استفاده قرار می گیرد. سایر دارو های فعال علیه پسودوموناس آئروژینوزا عبارتند از: آزترِئونام، کارباپنم‌ها نظیر ایمیپنم یا مِروپنم، و فلئوروکوئینولون ها، از جمله سیپروفلوکساسین. از میان سفالوسپورین های جدید تر، سفتازیدیم و سفوپِرازون علیه پسودوموناس آئروژینوزا فعال هستند؛ سفتازیدیم اغلب همراه با یک آمینوگلیکوزید در درمان اولیه عفونت های پسودوموناس آئروژینوزا، بـه ویـژه در بیماران مبتلا به نوتروپنی (کاهش در تعداد نوتروفیل ها) کاربرد دارد. الگو های حساسیت پسودوموناس آئروژینوزا از لحاظ جغرافیایی متفاوت است، و برای انتخاب درمان ضد میکروبی باید از آزمون های حساسیت بهره گرفت. به دلیل اکتساب β- لاکتاماز های کروموزومی، β- لاکتاماز های وسیع الطیـف، جهش هـای کانال پـوریـن، و پمپ هـای بـرون ریـز (انتشار بـه خـارج)، مقاومت چند دارویی بـه موضوعی اصلی در مدیریت عفونت هـای کسب شونـده از بیمارستان، ناشی از پسودوموناس آئروژینوزا تبدیل شده است.

**اپیدمیولوژی و کنترل**

پسودوموناس آئروژینوزا اصولاً یک پاتوژن بیمارستانی است، و روش هـای کنترل عفونت در آن به شیوه های کنترل دیگر پاتوژن هـای بیمارستانی شباهت دارد. از آنجایی که پسودوموناد هـا در محیط هـای مرطوب رشد می کنند، باید توجهی ویژه به روشوئی هـا، حمام ها و سایر نواحی نمناک داشت. بـرای مقاصد اپیدمیولوژیک، سویه هـا را می تـوان بـا استفاده از تکنیک های تایپینگ ملکولی تعیین تیپ نمود.

**بورخولدریا پسودومالئی**

بورخولدریا پسودومالئی یک باسیل گرم منفی هوازی، کوچک، متحرک، و اکسیداز مثبت است. بر روی محیط های باکتریولوژیکی استاندارد رشد کرده و کلنی هایی را شکل می دهد که از حالت مخاطی و صاف تا خشن و چروکیده و در رنگ از کرم تا نارنجی متغیر انـد. این ارگانیسم در دمـای ۴۲°C رشد می کند و گلوکز، لاکتوز، و انـواع دیگری از هیدرات هـای کربن را اکسید می نماید. بورخولدریا پسودومالئی عمدتاً در جنوب شرقی آسیا و شمال استرالیا باعث ایجـاد مِلیوئیدوز (یا بیماری وایتمور [Whitmore’s disease]) می شود. این ارگانیسم یک ساپروفیت طبیعی است که کشت آن از خاک، آب شیرین، شالیزار برنج، و سبزیجات صورت می پذیرد. عفونت انسانی احتمالاً از این منابع در پی آلوده گشتن خراشیدگی‌های روی پوست و شاید از راه خوردن یا استنشاق نشأت می گیرد. عفونت اپیدمیک بورخولدریا پسودومالئی در حیوانـات، در گوسفندان، بز ها، خوک ها، اسب هـا، و سایر حیوانـات، رخ می دهد، هرچند به نظر می رسد حیوانات مخزن اولیه این ارگانیسم نباشند. بورخولدریا پسودومالئی توسط مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری ها در آمریکا، به عنوان عامل طبقه B از بیوتروریسم در نظر گرفته می شود، زیرا این باکتری، چنانچه در جنگ افزار قرار گیرد، نسبتاً آسان انتشار یافته، به میزان متوسطی از بیماری و میزان پایینی از مرگ و میر می انجامد.

ملیوئیدوز ممکن است به صورت عفونت حاد، تحت حاد، یا مزمن تظاهر پیدا کند. دوره کمون می تواند کوتاه و به مدت ۳-۲ روز باشد، اما دوره های نهفته چند ماهه یـا چند ساله نیز اتفاق می افتند. عفونت چـرکی موضعی می تواند در جایگاه تلقیح – مکانی که یک خراش پوستی وجود دارد – ایجاد گردد. عفونت موضعی ممکن است به شکل سپتی سمی حاد همراه با درگیر نمودن اندام هـای متعدد، در آید. علائم و نشانه هـا به جایگاه های اصلی درگیر مرتبط انـد. شایع تـرین شکل ملیوئیدوز عفونت ریه است، کـه ممکن است یک پنومونیت اولیه (با انتقال بورخولدریا پسودومالئی از میان راه هوایی یا نازوفارنکس) باشد یا پس از عفونت چرکی موضعی و باکتریمی ایجاد شود. بیمار ممکن است به تب و افزایش گلبول های سفید، همراه با یکپارچگی لُب های فوقانی ریه دچار گردد. در ادامه، تب، برطرف شده، در حالی که حفراتی در لب فوقانی توسعه می یابد، که در عکس از قفسه سینه، منظره ای شبیه بـه آنچه که از سل مشاهده می گردد، را بـه جـای می گذارد. بعضی از بیماران، عفونت چرکی مزمن همراه با آبسه هـایی در پوست، مغز، ریه، میوکارد، کبد، استخوان، و سایر مکان ها را توسعه می دهند. بیماران مبتلا به عفونت هـای چرکی مزمن ممکن است بدون تب بـوده و دچـار سستی و بی حالی باشند. سرکوب سیستم ایمنی گاهی اوقات می تواند موجبات فعال شدن عفونت پنهانی را فراهم نماید.

برای یک بیمار از یک ناحیه اندمیک کـه بیماری بـرق آسای لب فوقانی ریه یـا بیماری منتشره ی غیـر قابل توضیح دارد، باید تشخیص ملیوئیدوز را لحـاظ نمود. رنگ آمیزی گرم از یک نمونه مناسب، باسیل هـای گرم منفی کوچک را نشان خواهد داد؛ در رنگ آمیزی رایت یا رنگ آمیزی متیلن بلو، باسیل به صورت دو قطبی (منظره سنجاق قفلی) نمایان می گردد.

یک کشت مثبت ارزش تشخیصی دارد. نتیجه ی آزمون سرولوژیکی مثبت، از نظر تشخیصی سودمند بوده و مدرکی را برای عفونت قبلی در اختیار می نهد.

چنانچه ملیوئیدوز درمان نگردد، میزان مرگ و میر بالایی خواهد داشت. تخلیه عفونت موضعی به کمک جراحی ممکن است ضروری باشد. بورخولدریا پسودومالئی معمولاً به سفتازیدیم، ایمیپنم، مروپنم، و آموکسی سیلین – کلاوولانیک اسید (همچنین سفتریاکسیون و سفوتاکسیم) حساس است. این ارگانیسم معمولاً به پنی‌سیلین، سفالوسپورین های نسل اول و دوم، و جنتامایسین و توبرامایسین مقاوم می باشد. درمان اولیه قوی باید دست کم ۱۴-۱۰ روز با سفتازیدیم، ایمیپنم، یا مروپنم انجام گیرد؛ سولفامتوکسازول – تری‌متوپریم می تواند برای بیمارانی که آلرژی بالایی به عوامل ضد میکروبیِ β- لاکتامی دارند، در نظر گرفته شود. درمان ریشه کن با سولفامتوکسازول – تری متوپریم یا داکسی سایکلین باید درمان اولیه قوی را دنبال کند و برای حداقل ۳ ماه تداوم یابد. عود بیماری به دلیل نقص ریشه کنی می تواند به چند دلیل رخ دهد، اما مهم ترین آن ها سرباز زدن از درمان ریشه کن طولانی مدت است.

## کمپلکس بورخولدریا سپاسیا

گونه ی اصلی بورخولدریا سپاسیا و ۱۷ دیگر کمپلکس بورخولدریا سپاسیا را می سازند. رده بندی این باکتری ها پیچیده می باشد؛ شناسایی اختصاصی آنها دشوار است. این ارگانیسم ها محیطی بوده، می توانند در آب، خاک، گیاهان، حیوانات، و مواد گیاهیِ در حال فساد رشد کنند. در بیمارستان ها، بورخولدریا سپاسیا از منابع مختلف آب و محیط جدا می گردد که از این منابع می تواند به بیماران انتقال پیدا کند. افراد مبتلا به CF، به طور ویژه، و اشخاص مبتلا به بیماری گرانولوماتوس مزمن نسبت به عفونت با باکتریهای کمپلکس بورخولدریا سپاسیا آسیب پذیر هستند. احتمال می رود که بورخولدریا سپاسیا بتواند به واسطه تماس نزدیک از یک بیمار CF به دیگری سرایت یابد. این قبیل بیماران ممکن است حاملین بدون علامت بوده، طی چند ماه به تدریج بیماری شان رو به وخامت نهد، یا به سرعت همراه با پنومونیِ نکروز دهنده و باکتریمی پیشرفت کند. با آن که درصد نسبتاً اندکی از بیماران CF به بورخولدریا سپاسیا آلوده می شوند، اما ارتباط آن با بیماری پیشرونده، کمپلکس بورخولدریا سپاسیا را به یک نگرانی عمده برای این بیماران مبدل ساخته است. تشخیص عفونت بورخولدریا سپاسیا در یک بیمار CF ممکن است به طور قابل معنی داری زندگی آن بیمار را تغییر دهد، زیرا ممکن است او اجازه ارتباط با سایر بیماران CF را نداشته باشد و ممکن است از واجد شرایط‌بودن برای پیوند ریه حذف گردند.

بورخولدریا سپاسیا بر روی اکثر محیط های مورد استفاده جهت کشت دادن باکتری های گرم منفی، رشد می کند. همچنین محیط های انتخابی حاوی کولیستین (مانند محیط انتخابیِ بورخولدریا سپاسیا آگار) را می توان به کار برد، و این محیط ها به هنگام کشت از خلط بیماران مبتلا به CF توصیه می شوند. بورخولدریا سپاسیا نسبت به باسیل های گرم منفی انتریک، رشد آهسته تری داشته و ممکن است ۳ روز زمان صرف شود تا کلنی ها نمایان گردند. بورخولدریا سپاسیا اکسیداز مثبت و لیزین دکربوکسیلاز مثبت است، و از گلوکز اسید تولید می کند، اما تمایز بورخولدریا سپاسیا از سایر پسودوموناد ها از جمله استنوتروفوموناس مالتوفیلیا مستلزم انجام یک سلسله از آزمون های بیوشیمایی است و می تواند دشوار باشد. ارائه جدا شده ها به آزمایشگاه های مرجع به دلیل پیامد های پیش آگهی کلونیزاسیون در مبتلایان به CF توصیه می شود. آزمایشگاه مرجع از شیوه های فنوتیپی و ژنوتیپی برای شناسایی ارگانیسم ها درون کمپلکس بورخولدریا سپاسیا سود می جوید. بر روی جدا شده های کمپلکس بورخولدریا سپاسیا باید آزمون های حساسیت انجام گیرد، اگرچه رشد آهسته این ارگانیسم ها ممکن است انجام آزمایشات روتین را با دشواری رو به رو سازد. جدا شده های بورخولدریا سپاسیای به دست آمده از بیماران CF غالباً مقاومت دارویی چند گانه دارند. تری متوپریم – سولفامتوکسازول، مروپنم، و سیپروفلوکساسین، یا به طور جایگزین، مینوسایکلین، دارو های مؤثر هستند.

## استنوتروفوموناس مالتوفیلیا

استنوتروفوموناس مالتوفیلیا یک باسیل گرم منفی آزاد زی است که از پراکنش وسیعی در طبیعت برخوردار می باشد. کلنی ها بر روی بلاد آگار، دارای رنگ سبز ارغوانی، یا خاکستری هستند. این ارگانیسم معمولاً اکسیداز منفی، مثبت برای لیزین دکربوکسیلاز، DNA آز، و اکسیداسیون گلوکز و مالتوز (و از این رو نام «مالتوفیلیا») است.

استنوتروفوموناس مالتوفیلیا یکی از عوامل مهم عفونت های کسب شونده از بیمارستان در بیمارانی که تحت درمان ضد میکروبی قرار گرفته اند و نیز در بیماران واجد نقص سیستم ایمنی به شمار می رود. این ارگانیسم از بسیاری از جایگاه های آناتومیکی شامل ترشحات دستگاه تنفسی، ادرار، زخم های پوستی، و خون جدا گشته است. جدا شده ها اغلب بخشی از فلور مخلوط حاضر در نمونه ها هستند. مثبت بودن کشت های خون معمولاً به استفاده از سوند های پلاستیکی داخل وریدی ارتباط دارد.

استنوتروفوموناس مالتوفیلیا معمولاً به تری متوپریم – سولفامتوکسازول و تیکارسیلین – کلاوولانیک اسید حساس بوده و به دیگر آنتی بیوتیک هایی که به طور رایج مورد استفاده قرار می گیرند، از قبیل سفالوسپورین ها، آمینوگلیکوزید ها، ایمیپنم، و کوئینولون ها مقاوم است. استفاده گسترده از دارو هایی که استنوتروفوموناس مالتوفیلیا در برابر آن‌ها مقاوم می باشد، نقش

مهمی را در فراوانی فزاینده بیماری های ناشی از این ارگانیسم ایفا می نماید.

**اسینتوباکتر**

گونه های اسینتوباکتر، باکتری هـای گرم منفی هوازی هستند که به طور وسیعی در خاک و آب پراکنش یافته اند و گاهاً از پوست، غشا های مخاطی، ترشحات، و محیط بیمارستان کشت داده می شوند. اسینتوباکتر بائومانیئی شایع ترین گونه جدا شده است. اسینتوباکتر لووفیئی و گونه های دیگر نیز گهگاهی جدا می گردند. به گونه بعضی از جدا شده ها هنوز نامی اعطا نشده است. اسینتوباکتر ها معمولاً ظاهر کوکوس یا کوکوباسیل دارند؛ آنها در روی اسمیر ها مشابه نیسریا ها هستند، زیرا در مایعات بدنی و بر روی محیط جامد عمدتاً به شکل دیپلوکوکوس می باشند. اشکال باسیل مانند نیز به چشم می‌خورند، و گـاهی باکتری هـا گرم مثبت به نظر می رسند. اسینتوباکتر به خوبی بر روی اکثر محیط های مورد استفاده برای کشت نمونه های گرفته شده از بیمـاران رشد می نمایـد. اسینتوباکترِ بـرداشت شده از مننژیت و سپتی سمی به اشتباه نیسریا مننژایتیدیس تصور گردیده است؛ به طور مشابه، اسینتوباکتر جدا شده از دستگاه تناسلی زنان با نیسریا گونوره اشتباه گرفته شده است.

اسینتوباکتر هـا غالباً به صورت همسفره می باشند، اما گـاهی می توانند باعث ایجاد عفونت بیمارستانی شوند. اسینتوباکتر بائومانیئی از خون، خلط، پوست، مایع پرده جنب، و ادرار، معمولاً در عفونت هـای مرتبط با ابزار هـای پزشکی جدا شده است. اسینتوباکتر های درگیر در پنومونی های بیمارستانی اغلب از آب دستگاه هـای رطوبت افـزا یا بخـار ساز اتاق منشاء می گیـرند. در بیمارانی که دچـار سوختگی گردیده اند، و یا از سیستـم ایمنی ناکارآمد برخوردار اند، اسینتوباکتر ها به عنوان پاتوژن های فرصت‌طلب عمل نموده و می توانند به سپتی سمی منتج شوند. سویه های اسینتوباکتر اغلب مقاومت دارویی چندگانه دارند، و درمان عفونت می تواند دشوار باشد. در بسیاری از موارد، تنها عامل فعال ممکن است کولیستین باشد. این قبیل سویه های مقاوم به چند دارو عامل شایع عفونت های زخمیِ وخیم در میان سربـازان مجروح در عراق هستند. به منظور انتخـاب بهترین داروی ضد میکروبی بـرای درمـان، باید از آزمون هـای حساسیت کمک گرفت. سویه هـای اسینتوباکتر در اکثر مواقع به جنتامایسین، آمیکاسین، یا توبرامایسین و به پنی سیلین ها و سفالوسپورین های جدید تر پاسخ می دهند.

**خلاصه فصل**

- پسودوموناس آئروژینوزا یک باسیل گرم منفی، اکسیداز مثبت، غیر تخمیر کننده لاکتوز، و غالباً پیگمان دار، است و آنزیم هایی نظیر الاستاز، و سایر فاکتور های ویرولانس را تولید می نماید که باعث پیشبرد بیماری می شوند. این ارگانیسم طیف گسترده ای از عفونت ها، از بیماری های سطحیِ پوستی، نظیر فولیکولیت آب گرم، تا سپتی سمیِ گرم منفی و اِکتیما گانگرِنوزوم در بیماران نوتروپنیک (مبتلا بـه کاهش در تعداد نوتروفیل هـا)، را موجب می شود.
- کمپلکس بورخولدریـا سپاسیا گروهی از ارگانیسم هـای محیطیِ از نزدیک خویشاوند است که پس از پسودوموناس آئروژینوزا، دومین عامل بیماری و مرگ در بیماران CF هستند.
- گونه اسینتوباکتر، و استنوتروفوموناس مالتوفیلیا دو ارگانیسمی اند که غالباً با عفونت های بسیار مقاوم به دارویی که از بیمارستان کسب می شوند، مرتبط اند. در بعضی از موارد، تنها عامل فعال برای اسینتوباکتر مقاوم به چند دارو، کولیستین است.

**پرسش های مروری**

۱. کشت خلط از یک بیمار سیستیک فیبروزیس، پسودوموناس آئروژینوزا را با کلنی های بسیار مخاطی رشد می دهد. معنای این مشاهده کدام یک از موارد زیر است؟

الف) پسودوموناس آئروژینوزا به توبرامایسین ضد میکروبی آمینوگلیکوزیدی بسیار حساس است.

ب) پسودوموناس آئروژینوزا با پیوسین (یک باکتریوسین) آلوده گشته است.

پ) کلنی هـا مخاطی اند زیـرا آنها دارای کپسول پلی ساکاآریدیِ اسید هیالورونیک می باشند.

ت) ژن اگزوتوکسین A از کار افتاده است و پسودوموناس آئروژینوزا دیگر قادر نیست سنتز پروتئین سلول میزبان را باز دارد.

ث) پسودوموناس آئروژینوزا در مسیر هوایی بیمار بیوفیلم شکل داده است.

۲. یک باسیل گرم منفی محیطی که به سفالوسپورین ها، آمینوگلیکوزید ها و کوئینولون ها مقاوم می باشد، به یک پاتوژن بیمارستانی بسیار مهم تبدیل شده است. علت آن تا اندازه زیادی به دلیل استفاده از آنتی بیوتیک هـای فوق است که به انتخاب ارگانیسم منجر گردیده است. این باسیل گرم منفی می تواند با صرف ۳-۲ روز زمان، رشد نماید و باید از بورخولدریا سپاسیا متمایز شود. این باکتری کدام مورد زیر است؟

الف) پسودوموناس آئروژینوزا

ب) اسینتوباکتر بائومانیئی

پ) آلکالیژنز گزیلوز اکسیدانس

ت) کلبسیئلا پنومونیه

ث) استنوتروفوموناس مالتوفیلیا

۳. باسیل گرم منفی ای که اکسیداز مثبت بوده، هیدرات های کربن را تخمیر نمی کند، و غالباً در عفونت های حاصل از گاز گرفتگی انسان یافت می شود، کدام است؟

الف) اشرشیاکولی

ب) نیسریا مننژایتیدیس

پ) کروموباکتریوم ویولاسئوم

ت) ایکنلا کورودنس

ث) پروتئوس میرابیلیس

۴. در یک دختر ۱۷ ساله مبتلا به سیستیک فیبروزیس، افزایش ناچیزی در میزان سرفه همیشگی و تولید خلط مخاطی مشاهده می گردد. نمونه خلط او به دست می آید و روی محیط های روتین کشت برده می شود. رشد های غالب، باسیل هایی گرم منفی هستند که پس از گذشت ۴۸ ساعت از انکوباسیون، کلنی‌هایی بسیار مخاطی را می‌سازند. این باسیل‌ها اکسیداز مثبت بوده، در دمای ۴۲°C رشد می کنند، و رایحه ای شبیه به انگور دارند. این باسیل های گرم منفی کدام یک از موارد زیر می باشند؟

الف) کلبسیئلا پنومونیه

ب) پسودوموناس آئروژینوزا

پ) استافیلوکوکوس اورئوس

ت) استرپتوکوکوس پنومونیه

ث) بورخولدریا سپاسیا

۵. خلط گرفته شده از بیمار ۱۷ ساله مبتلا به سیستیک فیبروزیس (پرسش ۴) همچنین بر روی مانیتول سالت آگار کشت داده می شود، که باعث می گردد محیط در نواحی رشد کلنی های سفید کوکوس های گرم مثبت (از رنگ صورتی نخست) به رنگ زرد در آید؛ این کوکوس ها کاتاز مثبت و کوآگولاز مثبت هستند. میکروارگانیسم های رشد یافته روی مانیتول سالت‌آگار کدام مورد می باشند؟

الف) بورخولدریا سپاسیا

ب) استرپتوکوکوس پنومونیه

پ) استنوتروفوموناس مالتوفیلیا

ت) استافیلوکوکوس اورئوس

ث) استرپتوکوکوس پایوژنز

۶. خلط گرفته شده از بیمار ۱۷ ساله مبتلا به سیستیک فیبروزیس (پرسش ۴) همچنین بر روی آگار حاوی کولیستین کشت داده می شود. پس از گذشت ۷۲ ساعت از انکوباسیون، آگار حاوی کولیستین، باسیل هایی گرم منفی ای را رشد می دهد که اکسیداز مثبت‌اند اما، غیر از این، شناسایی آن‌ها دشوار است. این میکروارگانیسم یک نگرانی اصلی است. به یک آزمایشگاه مرجع فرستاده می شود تا در آنجا شیوه های ملکولی برای شناسایی یا نفی کردن کدام مورد زیر به کار روند؟

الف) پسودوموناس آئروژینوزا

ب) بورخولدریا سپاسیا

پ) هموفیلوس آنفولانزا

ت) پسودوموناس پوتیدا

ث) بورخولدریا پسودومالئی

۷. هنگامی که یک ارگانیسم کمپلکس بورخولدریا سپاسیا از یک بیمار مبتلا به سیستیک فیبروزیس جدا گردد، برای کدام یک از دلایل زیر باید در شناسایی ارگانیسم دقت زیادی نمود؟

الف) بورخولدریا سپاسیا معمولاً به پنی سیلین G حساس است، اما سایر باسیل های گرم منفیِ مشابه این‌چنین نیستند.

ب) حضور کمپلکس بورخولدریا سپاسیا در مسیر هوایی یک بیمار CF پیامد های مهمی برای پیش آگهی طولانی مدت و انتخاب های درمانی به همراه دارد.

پ) تنها بورخولدریا سپاسیا بیوفیلم تشکیل می دهد.

ت) کمپلکس بورخولدریا سپاسیا یک آنزیم – اسپوتولیزاز (لیزکننده خلط) – را تولید می کند که خلط را به حالت مایع در آورده، سرفه و تمیز نمودن راه هوایی را برای بیمار آسان‌تر می نماید.

ث) محیط های انتخابی برای پسودوموناس آئروژینوزا که معمولاً برای کشت خلط بیماران CF مورد استفاده قرار می گیرند، معمولاً ارگانیسم های کمپلکس بورخولدریا سپاسیا را مهار نموده، شناسایی آن‌ها را دشوار می سازند.

۸. کدام یک از گفته های زیر درباره گونه های اسینتوباکتر صحیح است (هستند)؟

الف) آن‌ها در طبیعت و در محیط بیمارستان شایع اند.

ب) آن‌ها معمولاً برای اشخاص سالم غیر بیماری زا می باشند.

پ) آن‌ها ممکن است به صورت کوکوس های گرم مثبت به نظر برسند.

ت) آن‌ها می توانند در رنگ آمیزی گرم از ترشحات گردن رحم جهت تشخیص سوزاک در زنان، مورفولوژی گونه های نیسریا را به خود گیرند.

ث) آن‌ها ممکن است عامل مهم پنومونی مرتبط با دستگاه های تهویه در بیماران بخش مراقبت های ویژه باشند.

ج) همه موارد

۹. یک آتش نشان ۳۷ ساله که دود استنشاق نموده است، به منظور رساندن هوای تازه، در بیمارستان بستری می شود. او سرفه شدیدی می کند و خلط چرکی بیرون می دهد. رنگ آمیزی گرم از نمونه خلط او سلول هـای متعدد پلی مورفونوکلئر و باسیل های گرم منفی متعدد را نمایان می سـازد. کشت خلط باسیل های گرم منفی متعددی را که اکسیداز مثبت اند، رشد می دهد. آن‌ها به خوبی در دمای ۴۲°C رشد می کنند. بر روی محیط روشن بلاد آگار، رنگ سبز ایجاد می نمایند. نواحی سبز رنگ به هنگام مواجهه با نور فرابنفش، فلئورسنت هستند. ارگانیسم مسبب عفونت بیمار کدام است؟

الف) پسودوموناس آئروژینوزا

ب) کلبسیئلا پنومونیه

پ) اشریشیاکولی

ت) بورخولدریا سپاسیا

ث) بورخولدریا پسودومالئی

۱۰. پیگمان تولید شده توسط میکروارگانیسم پرسش ۹ کدام است؟

الف) سبز کبود فام (آکوآمارین)

ب) آئروباکتین

پ) انتروچِلین

ت) پیووردین

ث) پرودیگیوزین

۱۱. بورخولدریا سپاسیا در کدام مورد به ندرت یافت می شود؟

الف) استخر های شنا

ب) خاک

پ) تالاب ها

ت) گیاهان

۱۲. کدام یک از گفته های زیر درباره پسودوموناس آئروژینوزا صحیح است؟

الف) پسودوموناس آئروژینوزا معمولاً به پنی سیلین G حساس است.

ب) پسودوموناس آئروژینوزا به سهولت در کشت های بی هوازی بلاد رشد می کند.

پ) پسودوموناس آئروژینوزا قادر است به واسطه آزاد سازی آنزیم اینوازین، در پوست سالم انسان نفوذ نماید.

ت) پسودوموناس آئروژینوزا دارای فیمبریه است، کـه باعث اتصال آن بـه سلول های اپیتلیال می شود.

۱۳. مکانیسم عمل اگزوتوکسین A پسودوموناس آئروژینوزا کدام است؟

الف) فعال سازی استیل کولین استراز

ب) بلوکه نمودن فاکتور طویل سازی ۲ (EF2)

پ) ایجاد منافذی در گلبول های سفید و افزایش تراوایی کاتیون

ت) افزایش آدنوزین مونو فسفات حلقویِ درون سلولی

ث) شکافتن لسیتین به فسفوریل کولین و دی اسیل گلیسرول

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ث | ۲- ث | ۳- ت |
| ۴- ب | ۵- ت | ۶- ب |
| ۷- ب | ۸- ج | ۹- الف |
| ۱۰- ت | ۱۱- الف | ۱۲- ث |
| ۱۳- ب | | |

# فصل ۱۷ ویبریو، کمپیلوباکتر، و هلیکوباکتر

## مقدمه

گونه های ویبریـو، کمپیلوباکتر، و هلیکوباکتر باسیل هایی گرم منفی اند که از پراکنش وسیعی در طبیعت برخوردار اند. کمپیلوباکتر ها در بسیاری از حیوانات، شامل تعداد زیادی از حیوانات اهلی، به سر می برند. ویبریو کلرا یک انتروتوکسین تولید می کند که عامل وبا، اسهال آبکی حجیم که می تواند به سرعت از دست رفتن آب و مرگ را در پی داشته باشد، است. کمپیلوباکتر ژژونی یکی از عوامل شایع انتریت (التهاب روده) در انسانها است. هلیکوباکتر پایلوری با بیماری گاستریت (التهاب معده) و زخم اثنی‌عشر ارتباط دارد.

## ویبریو ها

ویبریو ها در زمره شایع ترین باکتری ها در آب های سطحی جهان جای دارند. آنها باسیل های هوازی انحنادار می باشند که به واسطه داشتن یک تاژک قطبی متحرک اند. سروگروه های ویبریو کلرا O۱ و O۱۳۹ عامل وبا در انسان بوده، و سایر ویبریو ها ممکن است عفونت های پوست و بافت نرم، سپتی سمی، و انتریت را ایجاد نمایند. ویبریو های مهم از لحاظ پزشکی در جدول ۱– ۱۷ ذکر گردیده اند.

جدول ۱–۱۷. ویبریو های مهم از لحاظ پزشکی

| ارگانیسم | بیماری انسانی |
|---|---|
| ویبریو کلرا سروگروه های O۱ و O۱۳۹ | وبای اپیدمیک و پاندمیک |
| ویبریو کلرا سروگروه های غیر O۱ / غیر O۱۳۹ | اسهال شبه وبا؛ اسهال خفیف؛ ندرتاً، عفونت خارج روده ای |
| ویبریو پارا همولیتیکوس | عفونت های زخم، سپتی سمی |
| ویبریو وولنیفیکوس | گاستروانتریت، عفونت های زخم، سپتی سمی |

## ویبریو کلرا

اپیدمیولوژی وبا دقیقاً با شناسایی نحوه سرایت ویبریو کلرا از آب و توسعه سیستم های بهداشتی آب هم راستا است.

### مورفولوژی و شناسایی

#### الف) مشخصه ارگانیسم ها

ویبریو کلرا، در جدا سازی نخست، یک باسیل انحنا دارِ کاما شکل (ویرگول مانند) به طول ۴-۲ μm است (شکل ۱–۱۷). این ارگانیسم فعالانه از طریق یک تاژک قطبی به شنا می پردازد. در کشت های طولانی مدت، ویبریو ها ممکن است به شکل باسیل های مستقیم در آیند و به باکتری‌های گرم منفی انتریک شبیه شوند.

#### ب) کشت

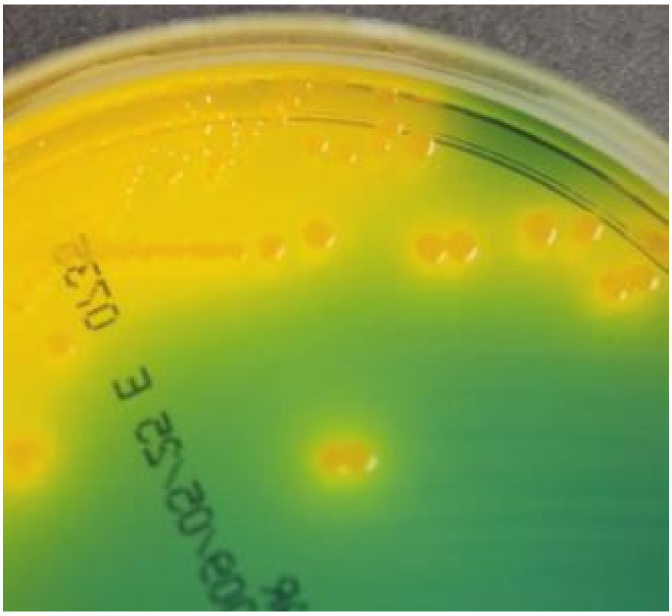
ویبریو کلرا کلنی هـای محدب، صاف و کروی را پدید می آورد کـه در نور عبوری مات و دانه دار به نظر می رسند. ویبریو کلرا و اکثر ویبریو های دیگر به خوبی در دمای ۳۷°C روی انـواعی از محیط هـا، از قبیل محیط هـای تعریف شده حاوی نمک های معدنی و آسپاراژین به عنوان منابع کربن و نیتروژن، رشد می کنند. ویبریو کلرا بر روی تیوسولفات – سیترات – بایل – سوکروز (TCBS) آگار (یک محیط انتخابی برای ویبریو هـا) به خوبی رشد نموده، روی آن کلنی هایی زرد رنگ (تخمیر سوکروز) را شکل می دهد که در مقابل پس زمینه سبز تیره آگار به سهولت نمایان هستند (شکل ۲–۱۷). ویبریو ها اکسیداز مثبت اند، که آن‌ها را از باکتری های گرم منفی انتریک متمایز می سازد. به طور مشخص، ویبریو ها در pH بسیار بالا (۹/۵–۸/۵) رشد کرده و توسط اسید به سرعت از بین می رونـد. از ایـن رو، کشت هـای حاوی هیدرات های کربن قابل تخمیر سریعاً استریل می گردند.

در مناطقی که وبا اندمیک (بومی) است، کشت مستقیم مدفوع بر روی محیط های انتخابی، نظیر TCBS، و کشت های غنی در آلکالین پپتون واتر مناسب می باشند، اما در نواحی ای که وبا نادر است، کشت روتین مدفوع روی محیط های نظیر TCBS ضرورتی نداشته یا مقرون به صرفه نیست.

#### پ) خصوصیات رشد

ویبریو کلرا سوکروز و مانـوز را تخمیر می کند اما قـادر بـه تخمیر آرابینوز نمی باشد. نتیجه مثبت آزمون اکسیداز گامی کلیدی در شناسایی ویبریو کلرا از سایر ویبریو ها به حساب می آید. اکثر گونه های ویبریو هالوتولرانت (تحمل کننده نمک) بوده، و NaCl اغلب رشد آن‌ها را تحریک می کند. بعضی از ویبریو ها هالوفیل (نمک دوست) اند، و حضور نمک برای رشد آنها لازم است.

*شکل ۱-۱۷. رنگ آمیزی ویبریو کلرا. آن‌ها اغلب کاما شکل یا تا اندازه ای انحنا دار (پیکان‌ها) هستند، و $\mu m$ ۴-۲×۱ قطر دارند. بزرگ نمایی اصلی ۱۰۰۰×.*



*شکل ۲-۱۷. کلنی های ویبریو کلرای رشد یافته روی تیوسولفات، سیترات، نمک های صفرا (بایل)، و سوکروز [TCBS] آگار. کلنی های زرد درخشان ۳-۲ mm قطر دارند و با رنگ زرد منتشره شناساگر در آگار تا قطر ۱ cm احاطه گشته اند. قطر پلیت ۱۰ cm است.*

**ساختار آنتی ژنی و رده بندی بیولوژیک**

بسیاری از ویبریو ها در یک آنتی ژن H فلاژلی حساس به حرارت منفرد اشتراک دارند. آنتی بادی های ضد آنتی ژن H احتمالاً در حفاظت از میزبان های حساس نقشی ندارند.

ویبریو کلرا دارای لیپو پلی ساکارید های O است که به آن اختصاصیت سرولوژیکی اعطا می کند. دست کم ۲۰۶ گروه آنتی ژنی O وجود دارد.

سویه های ویبریو کلرا گروه O۱ و O۱۳۹ منجر به وبای کلاسیک می شوند؛ گاهی اوقات، ویبریو های غیر O۱ / غیر O۱۳۹ بیماری شبه وبا را ایجاد می کنند. آنتی بادی های ضد آنتی ژن O به حیوانات آزمایشگاهی در برابر عفونت با ویبریو کلرا مصونیت می بخشند.

ویبریو کلرا سروگروه آنتی ژن O۱ شاخصه هایی دارد که امکان تایپینگ بیشتر آن را فراهم می سازد؛ سروتایپ ها اوگاوا، اینابا، و هیکوجیما هستند. دو بیوتایپ اپیدمیک (همه گیر) ویبریو کلرا مشخص گشته است : کلاسیک و التور (El Tor). بیوتایپ التور یک همولیزین تولید می کند، در آزمون ووگس پروسکوئر به نتایج مثبت می رسد، و به پلی میکسین B مقاوم است. از تکنیک های ملکولی نیز می توان برای تایپینگ ویبریو کلرا بهره گرفت. تایپینگ جهت مطالعات اپیدمیولوژی کاربرد دارد، و آزمون ها عموماً تنها در آزمایشگاه های مرجع انجام می گیرند.

ویبریو کلرای O۱۳۹ بسیار شبیه به ویبریو کلرای O۱ بیوتایپ التور است. ویبریو کلرای O۱۳۹ لیپوپلی ساکارید O۱ را تولید نمی کند و تمام ژن های مورد نیاز برای ساخت این آنتی ژن را ندارد. ویبریو کلرا O۱۳۹ به سان سایر سویه های ویبریو کلرا غیر O۱ یک کپسول پلی ساکاریدی را می سازد، اما ویبریو کلرا O۱ فاقد کپسول است.

**انتروتوکسین ویبریو کلرا**

ویبریو کلرا یک انتروتوکسین حساس به حرارت با وزن ملکولی تقریباً ۸۴,۰۰۰ تولید می نماید، که از زیر واحد های A (با وزن ملکولی ۲۸,۰۰۰) و B تشکیل شده است (فصل ۹ را ببینید). گانگلیوزید GM1 به عنوان گیرنده مخاطی زیر واحد B به خدمت گرفته شده، که ورود زیر واحد A را به درون سلول به پیش می برد. فعال سازی زیر واحد A1 افزایش در سطوح آدنوزین مونو فسفات حلقوی (cAMP) درون سلولی را ثمر می دهد و به تراوش بیش از اندازه و طولانی مدت آب و الکترولیت ها می انجامد. ترشح کلر وابسته به سدیم افزایش می یابد و جذب سدیم و کلر باز داشته می شود. اسهال مملو از الکترولیت به میزان زیاد تا ۳۰-۲۰ لیتر در روز رخ می دهد، و از دست رفتن آب (دهیدراسیون)، شوک، اسیدوز، و مرگ حادث می شود. ژن های انتروتوکسین ویبریو کلرا روی کروموزوم باکتریایی واقع گردیده اند. انتروتوکسین وبا از لحاظ آنتی ژنی به LT اشریشیاکولی شباهت دارد و می تواند تولید آنتی بادی های خنثی کننده را تحریک نماید. روی هم رفته، نقش دقیق آنتی بادی های ضد باکتریایی و ضد توکسین در حفاظت علیه وبا روشن نیست.

**بیماری زایی و آسیب شناسی**

تحت شرایط طبیعی، ویبریو کلرا صرفاً برای انسان ها بیماری زا می باشد.

شخصی که اسیدیته معده او در حالت عادی است، ممکن است با خوردن $10^{10}$ ویبریو کلرا یا بیشتر، زمانی که آب ناقل ارگانیسم است، به وبا مبتلا گردد، زیرا ارگانیسم ها به اسید حساس اند. هنگامی که ناقل غذا می باشد، به دلیل ظرفیت بافری غذا، تعداد کمتر $10^{2}-10^{4}$ ارگانیسم به منظور ایجاد بیماری کفایت می کند. هر دارو یا وضعیتی که از اسیدیته معده بکاهد، شخص را به عفونت با ویبر کلرا مستعد تر می سازد.

وبا یک عفونت تهاجمی نیست. ارگانیسم به گردش خون نمی رسد، بلکه در روده باقی می ماند. ارگانیسم های ویرولانت ویبریو کلرا به میکرو ویلی های حاشیه پرزدار سلول های اپیتلیال متصل می شوند. در آن‌جا، آنها تکثیر نموده و توکسین وبا و شاید موسیناز ها و اندوتوکسین را آزاد می کنند.

**یافته های بالینی**

حدود ۵۰٪ از عفونت های ناشی از ویبریو کلرای کلاسیک، و همچنین حدود ۷۵٪ از عفونت های حاصل از بیوتایپ التور بدون علامت هستند. افرادی که علائم بیماری را توسعه می دهند، دوره کمون ۱۲ ساعت تا ۳ روز را سپری کرده اند، و این مدت عمدتاً به تعداد باکتری های خورده شده بستگی دارد. حمله ناگهانی تهوع و استفراغ و اسهال حجیم توأم با درد های شکمی پیش می آید. مدفوع – که به «آب برنج» (rice water) شباهت دارد – حاوی مخاط، سلول های اپیتلیال، و شمار زیادی ویبریو است. از دست دادن سریع مایعات و الکترولیت سبب دهیدراسیون شدید، افت جریان خون و قطع ادرار (آنوری) می شود. در صورت عدم درمان، میزان مرگ و میر بین ۲۵ و ۵۰ درصد است. تشخیص یک مورد کامل از وبا در زمان یک اپیدمی دشوار نیست. هرچند، موارد اسپورادیک (تک گیر) یا خفیف به آسانی از سایر بیماری های اسهالی باز شناخته نمی شوند. بیوتایپ التور نسبت به بیوتایپ کلاسیک به ایجاد بیماری ملایم تری گرایش دارد.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

**الف) نمونه ها**

نمونه ها جهت کشت شامل رگه های مخاط برداشت شده از مدفوع هستند.

**ب) اسمیر ها**

نمای میکروسکوپی اسمیر های تهیه شده از نمونه های مدفوع مشخص‌کننده نیست. میکروسکوپ های زمینه تاریک یا اختلاف فاز ممکن است ویبریوهای بسیار متحرک را نشان دهند.

**پ) کشت**

رشد در پپتون آگار، روی بلاد آگار با pH نزدیک به ۹، یا روی TCBS آگار، سریع بوده، و کلنی های شاخص را می توان ظرف ۱۸ ساعت برداشت نمود. برای غنی سازی، قطرات کمی از مدفوع را می توان به مدت ۸–۶ ساعت در تائوروکولات پپتون براث (pH=۸–۹) انکوبه کرد؛ ارگانیسم های به دست آمده از این کشت می توانند رنگ آمیزی یا ساب کالچر شوند. شناسایی دقیق ویبریو ها، از جمله ویبریو کلرا، با استفاده از سیستم های تجاری و سنجش های کیت کاملاً متغیر است.

**ت) آزمون های اختصاصی**

ارگانیسم های ویبریو کلرا به واسطه آزمون های آگلوتیناسیون روی لام با استفاده از آنتی سرم های ضد گروه O1 یا ضد گروه O139 و الگو های واکنش بیوشیمیایی مورد شناسایی قرار می گیرند. گزارش شده است که تحت شرایط میدانی، تشخیص وبا از طریق یک آزمون ایمونوکروماتوگرافیکِ حساس و اختصاصی تسهیل می شود.

**ایمنی**

اسید معده تا حدودی در برابر ویبریو کلراها حفاظت فراهم می‌نماید.

یک حمله وبا ایمنی در برابر عفونت بعدی را به همراه خواهد داشت، اما دوره و میزان این ایمنی مشخص نیست. در حیوانات آزمایشگاهی، آنتی‌بادی‌های اختصاصی IgA در مجرای روده پدیدار می‌شوند. آنتی‌بادی‌های مشابهی در سرم پس از عفونت به وجود می آیند، اما تنها چند ماه پا بر جا می مانند. آنتی‌بادی‌های ویبریوسیدال در سرم (تیتر ۱:۲۰ یا بیشتر) با حفاظت در برابر کلونیزاسیون و بیماری مرتبط اند. حضور آنتی بادی های ضدتوکسین ارتباطی با حفاظت ندارد.

**درمان**

مهم ترین بخش درمان شامل جایگزینی آب و الکترولیت برای جبران دهیدراسیون شدید و کاهش نمک می باشد. عوامل ضد میکروبی متعددی روی ویبریو کلرا اثر می گذارند. مصرف خوراکی تتراسایکلین و داکسی سایکلین از میزان دفع مدفوع در بیماری وبا کاسته و دوره دفع ویبریو ها را کوتاه می کند. در بعضی از نواحی اندمیک، مقاومت به تتراسایکلین در ویبریو کلرا ظهور پیدا کرده است؛ ژن های مقاومت توسط پلاسمید های قابل انتقال حمل می شوند. در کودکان و زنان باردار، جایگزین های تتراسایکلین، اریترومایسین و فورازولیدین هستند.

**اپیدمیولوژی، پیشگیری و کنترل**

شش پاندمی (جهانگیری یا اپیدمی های جهانی) وبا بین سال های ۱۸۱۷ و ۱۹۲۳ به وقوع پیوست، که به احتمال زیاد توسط ویبریو کلرا O1 بیوتایپ

کلاسیک ایجاد گردید و منشاء آن عمدتاً آسیا، معمولاً شبه قاره هند بود. پاندمی هفتم در سال ۱۹۶۱ در جزایر سِلِبِس در اندونزی آغاز شد و به آسیا، خاورمیانه، و آفریقا انتشار یافت. این پاندمی توسط بیوتایپ التور شکل گرفت. در سال ۱۹۹۱، هفتمین پاندمی به پرو و سپس سایر کشور های آمریکای جنوبی و آمریکای مرکزی گسترش پیدا کرد. مواردی نیز در افریقا رخ داد. میلیون ها انسان در این پاندمی به وبا دچار گشتند. برخی وبای ناشی از سویه سروتایپ O۱۳۹ را پاندمی هشتم در نظر می گیرند که در سال های ۱۹۹۳-۱۹۹۲ در شبه قاره هندوستان شروع و به آسیا منتشر شده است. بیماری از اواسط دهه ۱۸۰۰ در آمریکای شمالی نادر بوده است، اما یک کانون اندمیک در کرانه خلیج لوئیزیانا و تگزاس وجود دارد.

وبا در هندوستان و جنوب شرقی آسیا اندمیک است. انتقال از این مراکز، از طریق راه های دریایی، راه های بازرگانی و راه های مهاجرت مسافران صورت می پذیرد. بیماری به واسطه تماس با اشخاص مبتلا، و به واسطه آب، غذا، و مگس ها انتشار می یابد. در بسیاری از موارد، تنها ۵-۱ درصد از افراد مستعد، پس از مواجهه، بیماری را بروز می دهند. حالت حاملی به ندرت از ۴-۳ هفته فراتر می رود، و اهمیت حاملین در سرایت مبهم است. ویبربو ها تا ۳ هفته در آب دوام می آورند.

در سال ۲۰۱۰، هائیتی زلزله ای به بزرگی ۷/۰ را تجربه نمود که زیرساخت های این کشور را ویران کرد. نیرو های حافظ صلح سازمان ملل به هائیتی دعوت شدند تا به ارائه پشتیبانی بپردازند. برخی از افراد دعوت شده از کشور های جنوب شرقی آسیا با خود ویبریو کلرای O1، سروتایپ اوگاوا، بیوتایپ التور را با خود آوردند که به آبراه های محلیِ مورد استفاده توسط مردم به عنوان منبع آب برای مصارف شرب، پخت و پز، و استحمام راه یافت. در نتیجه، صد ها هزار نفر از مردم هائیتی آلوده شدند و وبا در حال حاضر در این کشور منطقه کاراییب اندمیک است.

ویبریو کلرا ها در محیط های آبی به سر می برند، و چنین محیط های مخزن طبیعی آن‌ها محسوب می گردد. این باکتری در اتصال با جلبک ها، کوپه پاد ها، و پوسته سخت پوستان زندگی می کند. ویبریو کلرا می تواند برای سال ها زنده بماند و به رشد خود ادامه دهد، اما هنگامی که شرایط برای رشد آن مساعد نباشد می تواند به حالت خوابیده در آید.

کنترل بیماری به بهبود شرایط بهداشتی، به ویژه در مورد آب و غذا، متکی است. بیماران باید جدا شوند، مدفوع آن‌ها ضد عفونی گردد، و تماس ها مورد پیگرد قرار گیرد. پیشگیری دارویی با عوامل ضد میکروبی ممکن است دارای ارزش باشد. تزریق مکرر واکسن حاوی پلی ساکارید های استخراج شده از ویبریو ها یا سوسپانسیون های غلیظ ویبریو می تواند برای کسانی که مواجهه شدیدی داشته اند (برای مثال، در تماس های خانوادگی) حفاظتی محدود را فراهم نماید، اما به عنوان یک اقدام جهت کنترل یک اپیدمی کارآمد نیست.

### ویبریو پارا همولیتیکوس و ویبریو وولنیفیکوس

ویبریو پارا همولیتیکوس یک باکتری هالوفیل است که به دنبال خوردن غذا های دریایی آلوده نظیر ماهی یا سخت پوستان خام، گاستروانتریت حاد را ایجاد می کند. پس از دوره کمون ۲۴-۱۲ ساعت، تهوع و استفراغ، درد های شکمی، تب، و اسهال آبکی تا خونی رخ می دهد. غالباً در مدفوع گلبول های سفید مشاهده می شود. انتریت ظرف ۴-۱ روز بدون هیچ درمانی غیر از بازگردانی توازن آب و الکترولیت، به طور خود به خود فروکش می نماید. هنوز انتروتوکسینی از این ارگانیسم جدا نشده است. بیماری در سراسر جهان وجود دارد، اما بالا ترین میزان بروز آن در آسیا و دیگر مناطقی به چشم می خورد که در آن‌جا مردم غذا های دریایی را به صورت خام مصرف می کنند. ویبریو پارا همولیتیکوس روی برخی محیط های افتراقیِ مورد استفاده برای رشد سالمونلا و شیگلا رشد خوبی ندارد، اما بر روی بلاد آگار از رشد مناسبی برخوردار است. این میکروارگانیسم همچنین روی TCBS به خوبی رشد نموده، کلنی هایی سبز رنگ (سوکروز را تخمیر نمی کنند) را به جای می‌نهد. ویبریو پارا همولیتیکوس معمولاً با رشد اکسیداز مثبت خود روی بلاد آگار شناسایی می شود.

ویبریو وولنیفیکوس می تواند عفونت های زخمی شدید، باکتریمی، و احتمالاً گاستروانتریت را ایجاد کند. این ارگانیسم یک باکتری آزاد زی در دهانه رود ها است که در آمریکا، در سواحل اقیانوس اطلس و اقیانوس آرام، یافت می گردد. به علاوه، عفونت هایی از کره گزارش شده است، و ارگانیسم ممکن است پراکنش جهانی داشته باشد. ویبریو وولنیفیکوس خصوصاً در صدف های خوراکی، به ویژه در ماه های گرم سال، یافت می شود. باکتریمی، بدون کانون عفونت، در اشخاصی که صدف های آلوده را خورده اند و کسانی که الکل مصرف می کنند یا بیماری کبدی دارند، اتفاق می افتد. در اشخاص سالم یا دچار نقص سیستم ایمنی، زخم ها ممکن است پس از تماس با آب حاوی باکتری آلوده گردند. روند پیشرفت عفونت سریع بوده، با ایجاد بیماری شدید همراه است. در حدود ۵۰٪ از بیماران مبتلا به باکتریمی جان خود را از دست می دهند. عفونت های زخمی ممکن است خفیف باشند، اما اغلب (ظرف چند ساعت) با توسعه ضایعات پوستیِ تاولی، سلولیت (التهاب بافت پیوندی زیر پوست)، و میوزیت (التهاب ماهیچه) همراه با نکروز به سرعت پیش می روند. چندین مورد مرگ در لوئیزیانا و تگزاس به دنبال تند باد دریایی کاترینا، ناشی از ویبریو وولنیفیکوس بود. به دلیل پیشرفت سریع عفونت، غالباً پیش از آن‌که تأیید عامل بیماری به واسطه کشت حاصل شود، درمان با آنتی بیوتیک های مناسب ضروری است. تشخیص از راه کشت ارگانیسم روی محیط های آزمایشگاهی استاندارد انجام می گیرد؛ جهت کشت مدفوع، محیط TCBS ارجح می باشد، که در آن اکثر سویه ها کلنی های (سوکروز منفی) سبز - آبی را پدید می آورند.

به نظر می رسد تتراسایکلین داروی انتخابی برای عفونت ویبریو وولنیفیکوس باشد؛ همچنین، بر اساس فعالیت در شرایط آزمایشگاهی، سیپروفلوکساسین ممکن است نتیجه دهد.

**بررسی مفهومی**

- گونه های ویبریو باسیل هایی گرم منفی، هالوفیل، اکسیداز مثبت، متحرک، و انحنا دار هستند که در آب های سطحیِ سرتاسر جهان یافت می شوند.
- بسیاری از گونه های ویبریو برای انسان ها بیماری زا اند، اما ویبریو کلرا گونه ای با اهمیت جهانی و مسئول پاندمی های وبا است. با آن که بیش از ۲۰۰ سروتایپ از ویبریو کلرا وجود دارد، سروتایپ های O1 و O139 با وبا مرتبط اند.
- ویبریو کلرای O1 می تواند به بیوتایپ های کلاسیک و التور، بیشتر رده بندی شود؛ بیوتایپ های کلاسیک مسئول اکثر پاندمی های اصلی بوده و با احتمال بیشتری عفونت بدون علامت را ایجاد می کنند. التور آخرین پاندمی را به وجود آورده است.
- به دنبال خوردن تعداد زیادی از ویبریو کلرا در آب یا غذای آلوده، این ارگانیسم از طریق یک انتروتوکسین حساس به حرارت، که از ساختار کلاسیک توکسین A-B برخوردار است، موجب اسهال آبکی حاد می شود. قطعه B به گیرنده های گانگلیوزید GM1 اتصال می یابد، و زیر واحد A باعث القای cAMP می شود، که ترشح کلرید سدیم را در پی دارد در حالی که همزمان از باز جذب توسط میکرو ویلی ها جلوگیری می نماید.
- تشخیص، بر پایه کشت مدفوع بر روی محیطی انتخابی نظیر TCBS یا آلکالین پپتون براث است. درمان مستلزم هیدراسیون مجدد (بازگردانی دوباره آب) و ثانیاً تجویز تتراسایکلین یا دِاکسی سایکلین می باشد.
- سایر گونه های مهم ویبریو عبارتند از : ویبریو پارا همولیتیکوس، مهم ترین عامل گاستروانتریتِ منتقل شونده از طریق غذا در آسیا، و ویبریو وولنیفیکوس، عامل عفونت های زخم و سپتی سمیِ شدید در مبتلایان به سیروز.

**کمپیلوباکتر**

کمپیلوباکتر هم عامل اسهال و هم عامل عفونت های منتشره است و در زمره شایع ترین عوامل عفونت در جهان جای دارد. عفونت کمپیلوباکتر در حیوانات اهلی نیز رایج است. رده بندی باکتری ها درون خانواده کمپیلوباکتریاسه پی در پی تغییر یافته است. کمپیلوباکتر ژژونی ارگانیسم در این گروه و عامل بسیار شایع اسهال در انسان ها می باشد.

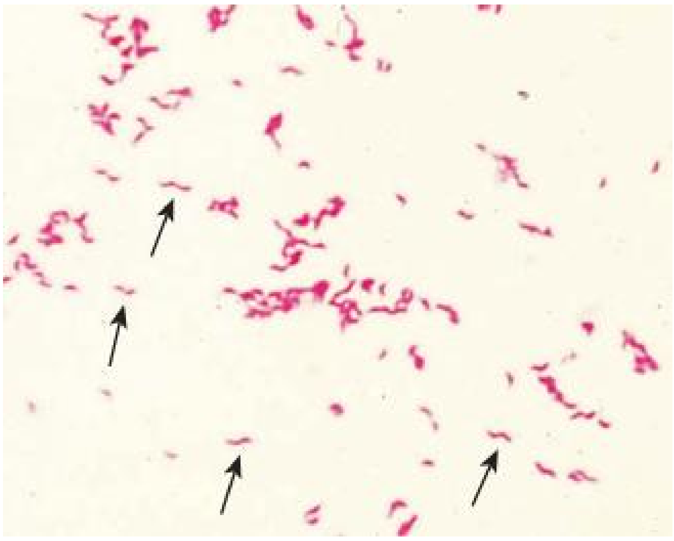
**کمپیلوباکتر ژژونی**

کمپیلوباکتر ژِژونی به عنوان پاتوژن شایع انسانی پا به عرصه ظهور نهاده، عمدتاً سبب انتریت و گهگاهی عفونت منتشره می شود. این باکتری دست کم به اندازه سالمونلا ها و شیگلا ها شایع بوده، به سان آنها عامل اسهال است، و تخمین زده می شود که سالانه ۲ میلیون مورد اسهال را در آمریکا ایجاد نماید.

**مورفولوژی و شناسایی**

**الف) مشخصه ارگانیسم ها**

کمپیلوباکتر ژژونی ها باسیلی گرم منفی با اشکال کاما، S، یا «بال پرنده دریایی» (gull wing) است (شکل ۳-۱۷). این ارگانیسم به کمک یک تاژک قطبیِ منفرد تحرک داشته، و اسپور نمی سازد.



*شکل ۳-۱۷. رنگ آمیزی گرم کمپیلوباکتر ژژونی که باسیل های گرم منفی "کاما" شکل یا "بال پرنده دریایی" مانند را نشان می دهد (پیکان ها). کمپیلوباکتر ها به طور ضعیف رنگ می گیرند و نمایان ساختن آن‌ها می تواند دشوار باشد. بزرگنمایی اصلی ×۱۰۰۰.*

**ب) کشت**

خصوصیات کشت در جدا سازی و شناسایی کمپیلوباکتر ژژونی و دیگر کمپیلوباکتر ها بیش از همه حائز اهمیت است. برای این منظور، محیط های انتخابی مورد نیاز اند، و انکوباسیون باید در یک اتمسفر با کاهش $O_2$ (۵ درصد $O_2$) و افزایش $CO_2$ (۱۰ درصد $CO_2$) انجام شود. یک راه نسبتاً ساده جهت تولید اتمسفر انکوباسیون، قراردادن پلیت ها در یک محفظه انکوباسیون بی هوازی بدون کاتالیزور و تولید گاز با استفاده از یک ابزار تولید کننده گاز که به طور تجاری در دسترس است، یا به واسطه مبادله گاز

می باشد. انکوباسیون پلیت های اولیه برای جدا سازی کمپیلوباکتر ژژونی باید در دمای ۴۲°C صورت گیرد. اگرچه کمپیلوباکتر ژژونی در حرارت ۳۷°C-۳۶ به خوبی رشد می کند، اما انکوباسیون در دمای ۴۲°C مانع از رشد اکثر باکتری هـای حاضر در مدفوع گردیده، از این رو تشخیص کمپیلوباکتر ژژونی را آسان می نماید. چند محیطی انتخابی کاربردی گسترده دارند. محیط اِسکیرو حاوی ونکومایسین، پلی میکسین B، و تری متوپریم است که از رشد سایـر باکتری هـا جلوگیری می کند، امـا این محیط ممکن است نسبت بـه سایـر محصولات تجـاری که حـاوی چارکول، دیگـر ترکیبات مهاری، و آنتی بیوتیک هـای سفالوسپورین هستند، کمتر حساس باشد. محیط های انتخابی برای جـدا سـازی کمپیلوباکتر ژژونی در دمای ۴۲°C مناسب انـد؛ هنگامی که این محیط هـا بدون حضور آنتی بیوتیک ها در حرارت ۳۷°C-۳۶ انکوبه گردنـد، ممکن است سایـر کمپیلوباکتر هـا جدا شوند. کلنی هـا بی رنگ یا خاکستری می باشند. آنها ممکن است آبدار و پهن یا کروی و محدب باشند، و هر دو نوع کلنی ممکن است روی یک پلیت ظاهر شوند.

**پ) خصوصیات رشد**

به دلیل محیط هـای انتخابی و شرایط انکوباسیون بـرای رشد، مجموعه مختصری از آزمون ها معمولاً جهت شناسایی لازم است. کمپیلوباکتر ژژونی و سایر کمپیلوباکتر های بیماری زا برای انسان ها، اکسیداز مثبت و کاتالاز مثبت اند. کمپیلوباکتر ها هیدرات های کربن را اکسید یا تخمیر نمی کنند. اسمیر هـای رنگ آمیزی شده گرم مورفولوژی شاخص را نشان می دهند. احیای نیترات، تولید سولفید هیدروژن، آزمون های هیپورات، و حساسیت های ضد میکروبی را می توان برای شناسایی بهتر گونه ها به کار گرفت.

**ساختار آنتی ژنی و توکسین ها**

کمپیلوباکتر ها دارای لیپو پلی ساکارید ها با فعالیت اندوتوکسیک هستند. توکسین های سایتوپاتیک خارج سلولی و انتروتوکسین ها یافت شده اند، اما اهمیت این توکسین ها در بیماری انسانی به خوبی تعریف نگردیده است.

**بیماری زایی و آسیب شناسی**

عفونت از راه دهان با مصرف مواد غذایی و آشامیدنی، یا تماس با حیوانات مبتلا یا فرآورده هـای حیوانی، به ویژه طیور، کسب می شود. کمپیلوباکتر ژژونی بـه اسید معده حساس است، و معمولاً جهت شکل گیـری عفونت، خوردن $10^4$ ارگانیسم ضرورت دارد. این تعداد مشابه تعداد ارگانیسم های لازم برای عفونت سالمونلا و شیگلا است، اما کمتر از تعداد مورد نیاز برای عفونت ویبریو می باشد. ارگانیسم ها در روده کوچک تکثیر یافته، به اپیتلیوم هجوم می برند، و التهاب را ایجاد می کنند که به پیدایش گلبول های قرمز و سفید در مدفوع می انجامد. گاهی اوقات، جریان خون مورد هجوم واقع می شود و تصویر بالینی تب روده ای بروز می کند. به نظر می رسد تهاجم موضعی به بافت توأم با فعالیت سمی، مسئول انتریت است.

**یافته های بالینی**

تظاهرات بالینی عبارتند از : حمله حـاد درد و گرفتگی های شکمی، اسهال حجیم که ممکن است خونی باشد، سر درد، بی حالی، و تب. معمولاً بیماری ظرف ۸-۵ روز خـود محـدود شونده است، اما گـاه بیشتر طول می کشد. جدا شده هـای کمپیلوباکتر ژژونی معمولاً به اریترومایسین حساس انـد، و درمان با آن دوره دفع مدفوعی باکتری هـا را می کـاهد. اکثـر موارد ابتلا بدون درمـان ضد میکروبی برطرف می گردنـد؛ هرچند، حدوداً در ۱۰-۵ درصد از بیماران، علائم ممکن است عود نمایند. بـرخی سروتایپ هـای کمپیلوباکتر ژژونی با سندرم پس از اسهال گوئیلاین - بار (Guillain-Barré syndrome)، شکلی از بیماریِ فلجیِ بالا رونده، ارتباط دارند. آرتریت برگشت کننده (reactive arthritis) و سندرم رِیتِر ( Reiter's syndrome) نیز ممکن است به دنبال اسهال حاد کمپیلوباکتر روی دهند.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

**الف) نمونه ها**

نمونه معمول، مدفوع اسهالی است. کمپیلوباکتر ژژونی ممکن است گاه از کشت های خون معمولاً از بیماران سالمند یا دچـار ضعف سیستم ایمنی برداشت می شود. سایـر عفونت هـای خارج روده ای غیر شایع اند.

**ب) اسمیر ها**

اسمیر های رنگ آمیزی شده گـرم به دست آمده از مدفوع ممکن است باسیل های شاخص "بال پرنده دریایی" شکل را نشان دهند. با استفاده از میکروسکوپ زمینه تاریک یا اختلاف فاز ممکن است حرکت شاخص دارتینگ (مثل تیر از جا پریدن) ارگانیسم ها دیده شود.

**پ) کشت**

کشت بر روی محیط های انتخابی که پیشتر توصیف گردید، آزمونی قطعی برای تشخیص انتریت کمپیلوباکتر ژژونی است. چنانچه گونه دیگری از کمپیلوباکتر مشکوک باشد، باید محیط فاقد سفالوسپورین استفاده، و در دمای ۳۷°C- ۳۶ انکوبه گردد.

**اپیدمیولوژی و کنترل**

انتریت ناشی از کمپیلوباکتر به سایر اسهال های حاد باکتریایی - خصوصاً

دیسانتری شیگلا – شباهت دارد. منبع عفونت ممکن است غذا (برای مثال، شیر، گوشت مرغ نیم پز) یا تماس با حیوانات یا انسان های آلوده و فضولات آن‌ها باشد. شیوع های ناشی از یک منبع مشترک، برای مثال شیر پاستوریزه نشده، ممکن است نیازمند اقدامات کنترل بهداشت عمومی باشند.

## هلیکوباکتر پایلوری

هلیکوباکتر پایلوری یک باسیل گرم منفی مارپیچی شکل است. این ارگانیسم با گاستریت، بیماری زخم اثنی عشر، زخم های معده، و سرطان غده ای (آدینوکارسینوم) معده و لنفوم بافت لنفوئیدیِ وابسته به غشای مخاطی یا MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) ارتباط دارد.

### مورفولوژی و شناسایی

**الف) مشخصه ارگانیسم ها**

هلیکوباکتر پایلوری در بسیاری از خصوصیات خود با کمپیلوباکتر ها مشترک است. این ارگانیسم دارای چندین تاژک در یک قطب خود بوده و فعالانه به تحرک می پردازد.

**ب) کشت**

حساسیت کشت می‌تواند با درمان قبلی، آلودگی با دیگر باکتری‌های مخاطی، و سایر عوامل محدود گردد. هلیکوباکتر پایلوری، به سان کمپیلوباکتر ژژونی، به هنگام انکوباسیون در دمای ۳۷°C در یک محیط میکروآئروفیل، طی ۶–۳ روز رشد خواهد کرد. محیط ها برای جدا سازی اولیه شامل محیط اسکیرو حاوی ونکومایسین، پلی میکسین B و تری متوپریم، محیط شکلات آگار، و سایر محیط های انتخابیِ در بردارنده آنتی بیوتیک ها (مانند ونکومایسین، نالیدیکسیک اسید، و آمفوتریسین) هستند. کلنی ها نیمه شفاف اند و قطر آنها ۲–۱ mm است.

**پ) خصوصیات رشد**

هلیکوباکتر پایلوری اکسیداز مثبت بوده، مورفولوژی مشخصی دارد. این ارگانیسم متحرک است، و یک تولید کننده قدرتمند اوره آز می باشد.

### بیماری زایی و آسیب شناسی

pH بهینه برای رشد هلیکوباکتر پایلوری ۷–۶ است و pH درون معده این ارگانیسم را می کشد یا مانع از رشد آن می شود. مخاط معده نسبتاً در برابر اسید ناتراوا بوده و ظرفیت بافری قوی ای دارد. در لبه مخاطیِ جدار معده، pH پایین (۲–۱) است؛ در سمت اپیتلیال pH ی حدود ۷/۴ حکمفرما است. هلیکوباکتر پایلوری در عمق لایه مخاطی، نزدیک به سطح اپتیلیال یافت می شود، جایی که pH فیزیولوژیک وجود دارد. هلیکوباکتر پایلوری همچنین یک پروتئاز تولید می کند که مخاط معده را تغییر داده و توانایی اسید برای نفوذ به درون مخاط را تقلیل می دهد. این ارگانیسم فعالیت قدرتمند اوره آزی داشته، تولید آمونیاک و بافری بیشتر اسید را به همراه دارد. هلیکوباکتر پایلوری، حتی در مخاط، کاملاً متحرک است و قادر است راه خود را به سطح اپیتلیال بیابد. هلیکوباکتر پایلوری بر روی سلول های اپیتلیال نوع معده ای و نه سلول های اپیتلیال نوع روده ای قرار می گیرد.

در داوطلبان انسانی، خوردن هلیکوباکتر پایلوری به توسعه گاستریت و کاهش اسید هیدروکلریک در معده (هیپوکلریدی) منجر می شود. رابطه تنگاتنگی میان حضور عفونت هلیکوباکتر پایلوری و زخم اثنی‌عشر وجود دارد. درمان ضد میکروبی زدودن هلیکوباکتر پایلوری و بهبود گاستریت و بیماری زخم اثنی‌عشر را در پی خواهد داشت.

ساز و کار هایی که هلیکوباکتر پایلوری به کمک آن‌ها سبب التهاب و آسیب مخاط می شود، کاملاً مشخص نگردیده اند، اما احتمالاً هم فاکتورهای باکتریایی و هم فاکتور های میزبانی دست دارند. باکتری ها به طور محدود به سطح اپیتلیال هجوم می برند. توکسین ها و لیپو پلی ساکارید ها ممکن است به سلول های مخاطی آسیب وارد نمایند، و آمونیاک حاصل از فعالیت اوره آز نیز ممکن است مستقیماً به سلول ها صدمه بزند.

از لحاظ بافت شناسی، گاستریت با التهاب حاد و مزمن مشخص می گردد. سلول های پلی مورفونوکلئر و مونوکلئر درون اپیتلیوم و لامینا پروپریا دیده می شوند. واکوئل ها در داخل سلول ها اغلب مشخص اند. تخریب اپیتلیوم معمول می باشد، و آتروفی گلاندولار (تحلیل رفتن غده ای) ممکن است رخ دهد. بنابراین، هلیکوباکتر پایلوری ممکن است عامل خطر اصلی برای سرطان معده محسوب گردد.

### یافته های بالینی

عفونت حاد می تواند بیماری بیماری دستگاه گوارش فوقانی همراه با تهوع و درد را به بار آورد؛ استفراغ و تب نیز ممکن است پیش آیند. علائم حاد ممکن است برای کمتر از ۱ هفته یا به مدت ۲ هفته باقی بمانند. هلیکوباکتر پایلوری، پس از کلونیزاسیون، سال ها و شاید دهه ها یا حتی تمام عمر پابرجا خواهد بود. تقریباً ۹۰ درصد از بیماران مبتلا به زخم اثنی عشر و ۸۰–۵۰ درصد از کسانی که زخم معده دارند، به عفونت هلیکوباکتر پایلوری دچار شده اند. مطالعات اخیر تأیید نموده اند که هلیکوباکتر پایلوری همچنین یک فاکتور خطر برای کارسینوم و لنفوم معده است.

### آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی

#### الف) نمونه ها

نمونه هـای بیوپسی (بافت بـرداری) از معده را می تـوان برای آزمون بافت شناسی به کار برد یا آن‌که آن‌ها را در آب نمک خرد کرده و برای کشت مورد استفاده قرار داد. خون جهت تعیین آنتی بادی های سرم جمع آوری می شود. نمونه های مدفوع ممکن است برای شناسایی آنتی ژن هلیکوباکتر پایلوری جمع آوری گردند.

#### ب) اسمیر ها

تشخیص گاستریت و عفونت هلیکوباکتر پایلوری می تواند از راه بافت شناسی صورت پذیرد. فرآیند گاستروسکوپی (اندوسکوپی معده) همراه با بیوپسی لازم است. رنگ آمیزی های معمول، گاستریت را اثبات می نماید، و رنگ آمیزی گیمسا یا رنگ آمیزی اختصاصی نقره می تواند ارگانیسم های مارپیچی یا انحنا دار را آشکار سازد.

#### پ) کشت

به نحوی که در بالا شرح آن گذشت. کشت هنگامی انجام می پذیرد که بیماران به درمان پاسخ ندهند، و لزوم برآورد الگو های حساسیت برود.

#### ت) آنتی بادی ها

سنجش های چندی به منظور پی بردن به آنتی بادی های سرمیِ اختصاصی برای هلیکوباکتر پایلوری ابداع گردیده اند. آنتی بادی های سرم، حتی اگر عفونت هلیکوباکتر پایلوری ریشه کن شود، پایدار می مانند، و از این رو نقش آزمون های آنتی بادی در تشخیص عفونت فعال یا متعاقب درمان کمرنگ می گردد.

#### ث) آزمون های اختصاصی

آزمون های سریع برای یافتن فعالیت اوره آز به طور گسترده جهت شناسایی احتمالی هلیکوباکتر پایلوری در نمونه ها به کار می روند. مواد به دست آمده از بیوپسی معده را می توان درون محیط اوره دار حاوی یک شناساگر رنگی قرار داد. چنانچه هلیکوباکتر پایلوری حضور داشته باشد، اوره آز به سرعت (ظرف ۲-۱ ساعت) اوره را می شکند و تغییر حاصله در pH به تغییر رنگ در محیط منتهی می شود. آزمایشات مربوط به فعالیت اوره آزی را در بدن نیز می توان انجام داد. در آزمون های تنفس اوره، اوره نشان دار شده با $^{13}C$ یا $^{14}C$ توسط بیمار خورده می شود. در صورت وجود هلیکوباکتر پایلوری، فعالیت اوره آزی منجر به تولید $CO_2$ نشان دار خواهد شد، که می توان آن را در بازدم بیمار مشخص نمود.

شناسایی آنتی ژن هلیکوباکتر پایلوری در نمونه های مدفوعی به منظور ارزیابی وضعیت درمانی بیماران مبتلا به عفونت معلوم هلیکوباکتر پایلوری، که مورد درمان واقع شده اند، مناسب است.

### ایمنی

بیماران آلوده به هلیکوباکتر پایلوری پاسخ آنتی بادی IgM را به عفونت توسعه می دهند. متعاقباً، IgG و IgA نیز به وجود آمده، و این آنتی بادی ها هم به صورت منتشره و هم در مخاط، در تیتر بالا در اشخاصی که دچار عفونت مزمن هستند، باقی خواهند ماند. درمان ضدمیکروبی زود هنگامِ عفونت هلیکوباکتر پایلوری پاسخ آنتی بادی را کند می نماید؛ تصور می شود چنین بیمارانی در معرض عفونت مجدد باشند.

### درمان

درمـان سه گـانه با مترونیدازول و یا بیسموت ساب سالیسیلات یا بیسموت ساب سیترات بـه علاوه آموکسی سیلین یا تتراسایکلین به مدت ۱۴ روز، عفونت هلیکوباکتر پایلوری را در ۹۵-۷۰ درصد از بیماران ریشه کن خواهد نمود. یک عامل باز دارنده اسید کـه برای ۶-۴ هفته تجویـز می شـود، التیام زخـم را سرعت می بخشد. مهارگر هـای پمپ پروتون یـا PPI هـا (proton pump inhibitors) مستقیماً هلیکوباکتـر پایلوری را مهار ساخته و به نظر می رسد مهار کننده هـای قدرتمند اوره آز باشند. درمان ترجیحی اولیه، ۷-۱ روز PPI به علاوه آموکسی سیلین و کلاریترومایسین یا رژیم چهار گـانه PPI، مترونیدازول، تتراسایکلین، و بیسموت برای ۱۰ روز است.

### اپیدمیولوژی و کنترل

هلیکوباکتر پایلوری روی مخاط معده ی کمتر از ۲۰٪ از افراد جوان تر از ۳۰ سال حضور دارد، اما در افراد ۶۰ سال، شامل کسانی که بدون علامت هستند، این میزان به ۶۰-۴۰ درصد از افزایش می یابد. در کشور های در حال توسعه، شیوع عفونت در بالغین ممکن است ۸۰٪ یا بالاتر باشد. انتقال شخص به شخص هلیکوباکتر پایلوری محتمل است، زیرا دستجات درون خانوادگی عفونت نیز به چشم می خورد. اپیدمی های حاد گاستریت یک منبع مشترک برای هلیکوباکتر پایلوری را پیشنهاد می نمایند.

### بررسی مفهومی

- کمپیلوباکتر ها ارگانیسم های مارپیچی یا انحنا دار، و اکسیداز مثبت هستند که گاه نمای «بال پرنده دریایی» دارند. کمپیلوباکتر ژژونی پاتوژن اصلی بوده و عمدتاً با اسهال تب دار که ممکن است

خونی باشد مرتبط است. غذای آلوده، عمدتاً طیور، ناقل اصلی برای عفونت می باشد.

- کمپیلوباکتر ژژونی در دمای ۴۲°C در یک محیط میکروآئروفیلیک با ۵٪ اکسیژن و ۱۰٪ $CO_2$ به خوبی رشد می نمایند. محیط های انتخابی که حاوی آنتی بیوتیک هـا اند، معمولاً به منظور برداشت ارگانیسم ها ازمدفوع به کار می روند.
- گونه هـای هلیکوباکتر نیز پاتوژن هـایی انحنا دار یا مارپیچ مانند هستند. هلیکوباکتر پایلوری با بیماری هـای گاستروانتریت فوقانی نظیر زخم هـای معده و اثنی عشر، آدینوکارسینوم معده، و لنفوم MALT ارتباط دارد. این ارگانیسم اوره آز مثبت است، که آن را از اسید معده حفظ می کند. تشخیص، بر پایه انواعی از شیوه ها نظیر بیوپسی، آزمون هـای تنفس اوره، و آنتی ژن مدفوع صورت می پذیرد. رژیم هـای سه گـانه و چهار گـانه آنتی بیوتیکی که شامل PPI ها اند، برای درمان موفقیت آمیز ضروری می باشند.

**پرسش های مروری**

۱. پس از عفونت گوارشی با کدام یک از گونه های زیر به احتمال زیاد فرد حامل و دفع کننده طولانی مدت ارگانیسم خواهد بود؟

الف) اشریشیاکولی O157:H7

ب) شیگلا دیسانتری

پ) ویبریو کلرا

ت) کمپیلوباکتر ژژونی

ث) سالمونلا تایفی

۲. یک پسر ۱۰ ساله به هنگام بازی در یک جریان آهسته آب، پای خود را با یک شیئ تیز می برد. سه روز بعد، او به دلیل درد و تورم در جایگاه زخم و خروج چرک از آن، به اورژانس برده می شود. محتمل تـرین عامل عفونت کدام است؟

الف) ویبریو وولنیفیکوس

ب) اشریشیاکولی

پ) آئروموناس هیدروفیلا

ت) پروتئوس میرابیلیس

ث) سالمونلا تایفی موریوم

۳. یک خانواده چهار نفره یک وعده غذایی که شامل مرغ نیم پز است را مصرف می نماید. در کمتر از ۳ روز، سه عضو این خانواده به یک بیماری با مشخصات تب، سر درد، درد عضلانی و بی حالی دچار می شوند. دو بیمار همزمان اسهال و درد شکمی نیز دارند. شخص سوم پس از برطرف شدن علائم، به اسهال مبتلا می گردد. کشت های مدفوع کمپیلوباکتر ژژونی را رشد می دهند. کدام یک از شرایط کشت به احتمال زیاد به منظور جدا سازی کمپیلوباکتر ژژونی استفاده شده است؟

الف) محیط تیوسولفات – سیترات – بایل – سوکروز، انکوبه شده در دمای ۳۷°C در ۵ درصد اکسیژن و ۱۰ درصد $CO_2$

ب) محیط انتخابی سالمونلا – شیگلا، انکوبه شده در دمای ۳۷°C در هوای محیط

پ) مک‌کانکی آگار و هکتون انتریک آگار، انکوبه شده در دمای ۳۷°C در ۵ درصد اکسیژن و ۱۰ درصد $CO_2$

ت) بلاد آگار، انکوبه شده در دمای ۳۷°C در هوای محیط

ث) محیط حاوی ونکومایسین، پلی میکسین B و تری متوپریم، انکوبه شده در دمای ۴۲°C در ۵ درصد اکسیژن و ۱۰ درصد $CO_2$

۴. باکتریمی مرتبط با عفونت گوارشی به احتمال زیاد توسط کدام یک از موارد زیر رخ می دهد؟

الف) سالمونلا تایفی

ب) ویبریو کلرا

پ) شیگلا بویدیئی

ت) ویبریو پارا همولیتیکوس

ث) کمپیلوباکتر ژژونی

۵. یک زن ۱۸ ساله در یک منطقه روستایی در بنگلادش به اسهال شدید (۸ لیتر در روز) مبتلا می شود. او به غیـر از اسهال و تظاهرات از دست رفتن مایعات و الکترولیت ها، علائم دیگری ندارد. محتمل ترین عامل اسهال او کدام است؟

الف) کمپیلوباکتر ژژونی

ب) اشریشیاکولی انتروتوکسیژنیک

پ) سالمونلا تایفی موریوم

ت) ویبریو کلرا

ث) شیگلا دیسانتری

۶. در ویبریو کلرا، فاکتور مسئول اسهال توکسینی است که

الف) EF-2 را بلوکه می‌کند.

ب) منجر به افزایش سطوح cAMP درون سلولی می شود.

پ) SNARE را می شکافد.

ت) اتصال وابسته به EF-1 آمینو اسیل tRNA را به ریبوزوم ها باز می دارد.

ث) VAMP را می شکند.

۷. در سپتامبر ۱۸۵۴، یک اپیدمی شدید وبا در ناحیه سوهو/ گولدن اسکوئر لندن به وقوع پیوست. دکتر جان اِسنو، پدر اپیدمیولوژی، به مطالعه این اپیدمی پرداخت. او با کدام یک از اعمال زیر به توقف آن کمک نمود؟

الف) منع فروش سیب در بازار های محلی

ب) برداشتن هندل پمپ آب برئود استریت

پ) توقف فروش سخت پوستان دریایی وارداتی از نور ماندی (ناحیه ای در شمال غربی فرانسه)

ت) پاستوریزه نمودن شیر

۸. یک مرد ۴۵ ساله به زخم معده دچار شده است که می توان آن را در فیلم اشعه X نشان داد. از مخاط معده او در جایگاه زخم بیوپسی گرفته می شود. تلقیح نمونه روی کدام یک از محیط های زیر، تشخیص احتمالی را با سرعت بیشتری به دست می دهد؟

الف) محیط مورد استفاده جهت پی بردن به اوره آز، انکوبه شده در دمای ۳۷°C

ب) محیط حاوی ونکومایسین، پلی میکسین B و تری متوپریم، انکوبه شده در دمای ۴۲°C

پ) محیط مک‌کانکی آگار، انکوبه شده در دمای ۳۷°C

ت) محیط تیوسولفات – سیترات – بایل – سوکروز، انکوبه شده در دمای ۴۲°C

ث) محیط بلاد آگار، انکوبه شده در دمای ۳۷°C

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ث | ۲- پ | ۳- ث |
| ۴- الف | ۵- ت | ۶- ب |
| ۷- ب | ۸- الف | ۹- الف |

# فصل ۱۸ هموفیلوس، بوردتلا، بروسلا، و فرانسیسلا

**گونه های هموفیلوس**

این ارگانیسم ها گروهی از باکتری های گرم منفی کوچک و پلئومورفیک (چند شکلی) اند، که به منظور جدا سازی آن‌ها به محیط های غنی شده، معمولاً حاوی خون یا مشتقات آن نیاز است. هموفیلوس آنفولانزا یک پاتوژن مهم انسانی است؛ هموفیلوس دوکریئی یک پاتوژن منتقل شونده از راه جنسی و عامل شانکروئید (شبه شانکر) می باشد؛ شش گونه ی دیگر هموفیلوس در زمره میکروبیوتای نرمال غشا های مخاطی بوده و تنها گاهی بیماری ایجاد می کنند. هموفیلوس آفروفیلوس و هموفیلوس پارآفروفیلوس به گونه منفرد اگرگاتی باکتر آفروفیلوس ادغام شده اند؛ به علاوه، هموفیلوس سِگنیس اکنون عضوی از جنس اگرگاتی باکتر است. (جدول ۱–۱۸).

جدول ۱–۱۸. خصوصیات و نیازمندی های رشد در گونه های هموفیلوس و اگرِگاتی باکتر مهم برای انسان ها

| گونه | نیازمندی | | همولیز |
|---|---|---|---|
| | X | V | |
| هموفیلوس آنفولانزا (هموفیلوس ایجیپتیوس) | + | + | – |
| هموفیلوس پارا آنفلونزا | – | + | – |
| هموفیلوس دوکریئی | + | – | – |
| هموفیلوس همولیتیکوس | + | + | + |
| اگرگاتی باکتر آفروفیلوس [a] | – | –/+ | – |
| هموفیلوس پارآفروفمولیتیکوس | – | + | + |
| اگرگاتی باکتر سِگنیس [b] | – | + | – |

a. سابقاً هموفیلوس آفروفیلوس و هموفیلوس پارآفروفیلوس.

b. سابقاً هموفیلوس سِگنیس.

X، هِم؛ V، نیکوتین آمید – آدنین دی نوکلئوتید.

**هموفیلوس آنفولانزا**

هموفیلوس آنفولانزا روی غشا هـای مخاطی دستگاه تنفسی در انسان هـا یافت می شود. این باکتری عامل مهم مننژیت در کودکان است و گاهاً سبب عفونت های دستگاه تنفسی در کودکان و بالغین می گردد.

**مورفولوژی و شناسایی**

**الف) مشخصه ارگانیسم ها**

در نمونه های به دست آمده از عفونت های حاد، ارگانیسم ها به صورت کوکوباسیل های کوتاه (۱/۵ μm)، و گاهی اوقات با آرایش جفت یا در قالب زنجیره های کوتاه وجود دارند. در کشت ها، مورفولوژی آن‌ها هم به سن کشت و هم به نوع محیط بستگی دارد. طی ۸-۶ ساعت، در محیط غنی، اشکال کوکوباسیلیِ کوچک غالب اند. آن‌گاه، باسیل ها طویل تر گشته ، باکتری ها لیز می شوند و شکل های بسیار پلئومورفیک پدید می آیند.

برخی از ارگانیسم ها در کشت های تازه (۱۸–۱۶ ساعت) روی محیط غنی شده، دارای یک کپسول مشخص هستند. کپسول آنتی‌ژن مورد استفاده در تایپینگ هموفیلوس آنفولانزا است (ادامه بحث را ببینید).

**ب) کشت**

روی محیط شکلات آگار، پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون، کلنی های قهوه ای متمایل به خاکستری با قطر ۲-۱ mm آشکار می شوند. حضور ایزوویتالکس (IsoVitaleX) در محیط ها رشد را ارتقا می بخشد. هموفیلوس آنفولانزا بر روی بلاد آگار، مگر پیرامون کلنی های استافیلوکوکوس، رشد نخواهد کرد (پدیده اقماری [satellite phenomenon]). هموفیلوس همولیتیکوس و هموفیلوس پارا همولیتیکوس به ترتیب واریانت های همولیتیک هموفیلوس آنفولانزا و هموفیلوس پارا آنفولانزا هستند.

**پ) خصوصیات رشد**

شناسایی ارگانیسم های گروه هموفیلوس تا اندازه ای به اثبات نیاز برای فاکتور های رشد خاصی موسوم به X و V وابسته است. فاکتور X از لحاظ فیزیولوژیکی به عنوان هِمین عمل می کند؛ فاکتور V می تواند با نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید (NAD) یا سایر آنزیم ها جایگزین شود. کلنی های استافیلوکوکوس روی بلاد آگار NAD را آزاد ساخته، پدیده رشد اقماری را ثمر می دهند. نیازمندی به فاکتورهای X و V گونه های مختلف هموفیلوس در جدول ۱–۱۸ ذکر گردیده است. تخمیر هیدرات های کربن در شناسایی گونه سودمنـد است، همچنـان که حضور یـا عدم حضور همولیـز سودمنـد می باشد.

علاوه بر سروتایپینگ بر پایه پلی ساکارید های کپسولی (ادامه بحث را ببینید)، هموفیلوس آنفولانزا و هموفیلوس پارا آنفولانزا را می توان بر مبنای تولید اندول، اورنیتین دکربوکسیلاز و اوره آز بیوتایپینگ نمود. اکثر عفونتهای تهاجمی از هموفیلوس آنفولانزای متعلق بـه بیوتایپ هـای I و II ناشی می شوند (در مجموع هشت بیوتایپ وجود دارد).

**ساختار آنتی ژنی**

هموفیلوس آنفولانـزای کپسول دار واجـد یکی از شش نـوع (a-f) از پلی ساکارید های کپسولی (با وزن ملکولی بیش از ۱۵۰،۰۰۰) است. آنتی ژن کپسولی نوع b یک پلی ریبیتول ریبوز فسفات (PRP) می باشد. هموفیلوس آنفولانزای کپسول دار می توانـد بـه واسطه آگلوتیناسیون روی لام، کوآگلوتیناسیون با استافیلوکوکوس ها، یا آگلوتیناسیون ذرات لاتکس پوشیده شده با آنتی بادی های اختصاصی نوع، تایپینگ (تعیین نوع) شود. آزمون تورم کپسول با آنتی سرم اختصاصی به آزمون کوالانگ برای پنوموکوکوس ها شباهت دارد. اکثـر ارگـانیسم هـای هموفیلوس آنفولانـزای حاضر در میکروبیوتای نرمال دستگاه تنفسی بدون کپسول اند، و به غیر قابل تایپ یا NT Hi (nontypeable) اشاره می شوند.

آنتی ژن هـای سوماتیک هموفیلوس آنفولانزا مشتمل بر پروتئین هـای غشای خارجی هستند. لیپو الیگو ساکارید ها (اندوتوکسین ها) در بسیاری از ساختار های خود با لیپو الیگو ساکارید های نیسریا ها اشتراک دارند.

**بیماری زایی**

هموفیلوس آنفولانزا هیچ اگزوتوکسینی تولید نمی کند. ارگانیسمِ فاقد کپسول عضو منظمی از میکروبیوتای نرمال دستگاه تنفسی انسان‌ها به شمار می رود. کپسول در غیاب آنتی بادی های ضد کپسولی اختصاصی، ضد فاگوسیتوز است. کپسول پلی ریبوز فسفات هموفیلوس آنفولانزای نوع b فاکتور اصلی ویرولانس محسوب می شود.

میزان حاملی در دستگاه تنفسی فوقانی برای هموفیلوس آنفولانزای نوع b در دوره پیش از واکسن ۵-۲ درصد بود و اکنون کمتر از ۱٪ است. میزان حاملی برای NT Hi ۸۰-۵۰ درصد یا بالاتر می باشد. هموفیلوس آنفولانزای نوع b عامل مننژیت، پنومونی و آمپیم (تجمع چرک در فضای پرده جنب)، اپی‌گلوتیت (التهاب دریچه نای)، سلولیت (التهاب بافت همبند زیر پوست)، آرتریت (ورم مفاصل) عفونی، و گاهی سایـر اشکال عفونت تهاجمی است. NT Hi به ایجاد برونشیت مزمن، اوتیت (عفونت گوش میانی)، سینوزیت، و التهاب ملتحمه چشم، به دنبال شکستن مکانیسم های دفاع طبیعی میزبان، تمایل دارد. میزان حاملی برای انواع کپسول دار a و c تا f پایین (۲-۱ درصد) است و این انواع کپسولی به ندرت سبب بیماری می‌شوند. گرچه نوع b می تواند منجر به برونشیت مزمن، اوتیت، سینوزیت و التهاب ملتحمه چشم گردد، اما این نوع نسبت به NT Hi شیوع بسیار کمتری دارد. به طور مشابه، NT Hi تنها گاهی مـواقع (۵٪ ~ از موارد) سبب بیماری تهاجمی می شود.

**یافته های بالینی**

هموفیلوس آنفولانزای نوع b از دستگاه تنفسی وارد می شود. ممکن است گسترش موضعی با درگیری سینوس ها و گوش میانی وجود داشته باشد. هموفیلوس آنفولانزا، عمدتاً غیر قابل تایپ، و پنوموکوکوس ها دو عامل بسیار شایعِ مسبب اوتیت باکتریایی و سینوزیت حاد هستند. عفونت های دستگاه تنفسی تحتحانی نظیر برونشیت و پنومونی ممکن است در بیماران مبتلا به شرایطی که در آن زدایش مخاطی مژه ای کاهش می یابد، دیده شوند. ارگانیسم های کپسول دار ممکن است به جریان خون برسند و تا مننژ ها حمل گردند یا، به طور کمتر معمول، ممکن است خود را در مفاصل مستقر سازند، و آرتریت‌های عفونی را ایجاد نمایند. پیش از استفاده از واکسن کونژوگه، هموفیلوس آنفولانزای نوع b شایع ترین عامل مننژیت باکتریایی در کودکان ۵ ماهه تا ۵ ساله در آمریکا به شمار می رفت. از لحاظ بالینی، این مننژیت مشابه دیگر اشکال مننژیت دوران کودکی بوده، و تشخیص آن به اثبات باکتریولوژیکی ارگانیسم متکی است.

گاهی، لارینگوتراکئیت (التهاب حنجره و نای) انسدادی برق آسا همراه با اپی‌گلوتیت متورم و به رنگ قرمز روشن در نوزادان بروز می یابد و مستلزم تراکئوستومی یا لوله گذاری سریع به عنوان شیوه ای برای حفظ حیات است. پنومونیت (التهاب بافت ریوی) و اپی‌گلوتیت ناشی از هموفیلوس آنفولانزا ممکن است متعاقب عفونت های دستگاه تنفسی فوقانی در کودکان یا سالمندان یا اشخاص ضعیف اتفاق بیافتند. بالغین ممکن است به برونشیت یا پنومونی حاصل از هموفیلوس آنفولانزا دچار گردند.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

**الف) نمونه ها**

نمونه هـا شامل خلط خارج شده از حلق و سایـر انواع نمونه هـای تنفسی، چرک، خون، و مایع نخاعی برای اسمیر و کشت بر اساس منبع عفونت هستند.

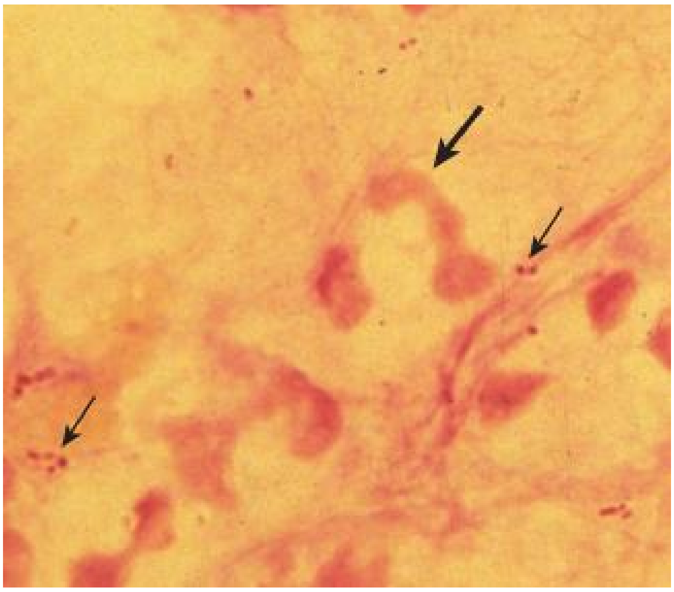
**ب) شناسایی مستقیم**

کیت های تجاری به منظور شناسایی ایمونولوژیکی آنتی ژن های هموفیلوس آنفولانزا در مایع نخاعی در دسترس قرار دارند. این آزمون هـای شناسایی آنتی ژن عموماً از رنگ آمیزی گرم حساس تر نیستند و از این رو، به ویژه به دلیل بروز پایین مننژیت هموفیلوس آنفولانزا، کاربرد گسترده ای ندارند. یک رنگ آمیزی گرم از هموفیلوس آنفولانزا در خلط در شکل ۱-۱۸ نشان شده است. شیوه های تقویت اسید نوکلئیک توسط برخی آزمایشگاه ها توسعه پیدا کرده اند و ممکن است به زودی برای شناسایی از مایع مغزی نخاعی یا عفونت های دستگاه تنفسی تحتحانی، به طور تجاری در دسترس قرار گیرند.

**پ) کشت**

نمونه ها روی شکلات آگار غنی شده با ایزو ویتالکس رشد کرده، کلنی های

شاخص را ایجاد می کنند. (قبل را ببینید). هموفیلوس آنفولانزا به واسطه نیازمندی خود به فاکتور X و V و عدم همولیز روی بلاد آگار از باسیل های گرم منفی خویشاوند باز شناخته می شود (جدول ۱-۱۸ را ببینید).



*شکل ۱-۱۸. رنگ آمیزی گرم هموفیلوس آنفولانزا در خلط. ارگانیسم ها کوکوباسیل‌هایی گرم منفی و بسیار کوچک (۰/۳×۱ μm) هستند (پیکان‌های کوچک). اشیاء بزرگی که به شکل نامنظم دیده می شوند (پیکان بزرگ) هسته های سلول های پلی مورفونوکلئر اند. مخاط در پس زمینه، به طور ضعیف به رنگ صورتی درآمده است.*

آزمون ها جهت پی بردن به نیازمندی برای فاکتور X (هِم) و فاکتور V (نیکوتین آمید - آدنین دی نوکلئوتید) به چند طریق می توانند انجام گیرند. گونه های هموفیلوس آنفولانزایی که به فاکتور V نیاز دارند، پیرامون نوار ها یا دیسک های کاغذی آغشته به فاکتور V رشد می نمایند. این نوار ها یا دیسک ها باید روی سطح آگاری که پیش از افزودن خون اتوکلاو شده است قرار داده شوند (فاکتور V حساس به حرارت است). همچنین، یک نوار آغشته به فاکتور X می تواند موازی با یک نوار آغشته به فاکتور V بر روی آگاری که فاقد این نوتریئنت ها است، گذاشته شود. رشد هموفیلوس آنفولانزا در ناحیه بین نوار ها بیانگر نیازمندی به هر دو فاکتور است. یک آزمون بهتر برای دریافت به نیازمندی فاکتور X بر پایه توانایی هموفیلوس آنفولانزا (و تعداد اندکی از دیگر گونه های هموفیلوس) جهت سنتز هِم از اسید δ- آمینولوولینیک استوار است. تلقیح با اسید δ- آمینولوولینیک انکوبه می شود. آن دسته از ارگانیسم های هموفیلوس که به فاکتور X نیاز ندارند، پورفوبیلینوژن، پورفیرین ها، پروتوپروفیرین IX، و هِم را سنتز خواهند نمود. حضور فلئورسنس قرمز زیر نور فرابنفش (~ ۳۶۰nm) گواه حضور پورفیرین ها و نتیجه ای از آزمون مثبت می باشد. گونه های هموفیلوسی که پورفیرین ها (و بنابراین هِم) را سنتز می کنند، هموفیلوس آنفولانزا نیستند (جدول ۱-۱۸ را ببینید).

## ایمنی

نوزادان زیر ۳ ماه ممکن است واجد آنتی بادی های سرمی انتقال یافته از مادر باشند. در طی این زمان، عفونت هموفیلوس آنفولانزا نادر است، اما پس از مدتی، آنتی‌بادی‌ها از دست می روند. غالباً کودکان عفونت هموفیلوس آنفولانزا را کسب می کنند، که معمولاً بدون علامت است، اما ممکن است در شکل بیماری تنفسی یا مننژیت بروز پیدا کند. تا اوایل دهه ۱۹۹۰ که واکسن های کونژوگه در دسترس شدند، هموفیلوس آنفولانزا شایع ترین عامل مننژیت باکتریایی در کودکان ۵ ماهه تا ۵ ساله بود (ادامه بحث را ببینید). در سنین ۵-۳ سال، بسیاری از کودکان غیر ایمن به طور طبیعی آنتی بادی های ضد PRP را به دست می آورند، که کشتار باکتری سیدالیِ وابسته به کمپلمان و فاگوسیتوز را ارتقا می بخشند. ایمونیزاسیون کودکان با واکسن کونژوگه هموفیلوس آنفولانزای نوع b همان آنتی بادی ها را القا می سازد.

میان حضور آنتی‌بادی‌های باکتری سیدال و مقاومت نسبت به عفونت‌های اصلی هموفیلوس آنفولانزای نوع b ارتباط وجود دارد. با این همه، روشن نیست که آیا این آنتی بادی ها به تنهایی توجیه کننده ایمنی هستند یا خیر. به رغم حضور چنین آنتی بادی هایی، پنومونی یا آرتریت ناشی از هموفیلوس آنفولانزا می تواند در بالغین پدید آید.

## درمان

میزان مرگ و میر اشخاص مبتلا به مننژیت درمان نشده هموفیلوس آنفولانزا ممکن است به ۹۰٪ برسد. بسیاری از سویه های هموفیلوس آنفولانزای نوع b به آمپی سیلین حساس هستند، اما تا ۲۵٪ از آن‌ها β- لاکتاماز را تحت کنترل یک پلاسمید انتقال پذیر تولید نموده و مقاوم اند. تمام سویه ها ذاتاً به سفالوسپورین های نسل سوم حساس می باشند. تجویز سفوتاکسیم به طور داخل وریدی نتایج بسیار خوبی را به همراه دارد. تشخیص فوری و درمان ضد میکروبی بی درنگ برای به حداقل رساندن آسیب های عصبی و ذهنی متعاقب ضروری است. از جمله عوارض برجسته متعاقب در مننژیت هموفیلوس آنفولانزای نوع b پیدایش یک تجمع موضعی از مایعات در زیر سخت شامه است که تخلیه آن به کمک جراحی لازم می باشد. تا ۲۷٪ از NTHi در آمریکا β-لاکتالاز را نیز تولید می کنند.

## اپیدمیولوژی، پیشگیری و کنترل

هموفیلوس آنفولانزای نوع b ی کپسول دار از راه تنفسی از شخصی به

شخص دیگر سرایت می یابد. در کودکان، بیماری هموفیلوس آنفولانزای نوع b را می توان با تجویز واکسن کونژوگه هموفیلوس b پیشگیری نمود. در حال حاضر، سه واکسن کونژوگه مونووالانت پروتئین – پلی ساکارید PRP (پلی ساکارید متصل به کمپلکس پروتئین غشای خارجی) [ polysaccharide linked to outer membrane protein complex]، برای استفاده در آمریکا در دسترس هستند : PRP-OMP، (PedvaxHIB, Merck and Co., Inc.)، PRP-T ( ActHIB, Sanofi Pasteur, Inc.) و PRP-T ( Hiberix, Glaxo Smith Kline). در PRP-OMP، کمپلکس پروتئین غشای خارجی نیسریا مننژایتیدیس سروگروه B پروتئین کونژوگه است، در حالی که در PRP-T، کونژوگه توکسوئید کزاز می باشد. همچنین سه واکسن ترکیبی وجود دارد که دارای واکسن کونژوگه هموفیلوس آنفولانزای نوع b هستند. این واکسن ها عبارتند از : PRP-OMP-HepB (Merck and Co., Inc.)، DTaP-IPV/PRP-T (دیفتری، پرتوسیس غیر سلولی و پولیو غیر فعال شده به PRP-T افزوده شده اند) (Sanofi Pasteur)، و MenCY/PRP-T (واکسن C و Y مننگوکوکی به PRP-T افزوده شده اند) (GlaxoSmithKline). تمامی کودکان باید با یکی از این واکسنهای کونژوگه، با شروع آن در ۲ ماهگی، ایمن شوند. بر اساس آن‌که کدام محصول واکسن انتخاب گردد، سری ها متشکل از سه دوز در سنین ۲، ۴، و ۶ ماهگی یا دو دوز در ۲ و ۴ ماهگی داده می شوند. یک دوز اضافی یاد آور گاهی اوقات در میان ۱۲ و ۱۵ ماهگی داده می شود. واکسن های کونژوگه تک ظرفیتی می توانند در زمان تجویز سایر واکسن ها، از قبیل DTaP (دیفتری؛ کزاز، و سیاه سرفه غیر سلولی) [ diphtheria, tetanus, and acellular pertussis] داده شوند. کاربرد گسترده واکسن هموفیلوس آنفولانزای نوع b بروز مننژیت حاصل از آن را در کودکان به میزان بیش از ۹۵٪ کاهش داده است. واکسن از میزان حاملِ هموفیلوس آنفولانزای نوع b می کاهد.

تماس با بیمارانی که به عفونت بالینی هموفیلوس آنفولانزای نوع b دچار اند، برای بالغین خطر چندانی ندارد، اما یک خطر مسلم را برای برادران یا خواهران غیر ایمن بیمار یا سایر کودکان غی رایمن زیر ۴ سال که تماس‌های نزدیکی با بیمار برقرار می کنند، به همراه دارد. برای چنین کودکانی، پیشگیری دارویی با ریفامپین توصیه شده است.

## هموفیلوس ایجیپتیوس

این ارگانیسم سابقاً باسیل کخ – ویکس (Koch-Weeks bacilus) نامیده می شد و با شکل بسیار مسریِ کونژکتیویت (التهاب ملتحمه چشم) در کودکان ارتباط دارد. هموفیلوس ایجیپتیوس با بیوتایپ III هموفیلوس آنفولانزا – عامل مسبب تب پورپورایی برزیلی – از نزدیک خویشاوند است. تب پورپورایی برزیلی یک بیماری کودکان بوده، با تب، پورپورا (لکه های خونی زیر پوست)، شوک، و مرگ مشخص می‌شود. در گذشته، این عفونت به اشتباه به هموفیلوس ایجیپتیوس منتسب می شد.

## اگرگاتی باکتر آفروفیلوس

ارگانیسم های متعلق به گونه های هموفیلوس آفروفیلوس و هموفیلوس پارآفروفیلوس در یک گونه ادغام گشته و این نام به اگرگاتی باکتر آفروفیلوس تغییر پیدا کرده است. اکتینوباسیلوس اکتینومایسِتِمکومیتانس نیز به این جنس افزوده شده است. با جدا شده های اگرگاتی باکتر آفروفیلوس اغلب به عنوان عوامل اندوکاردیت عفونی و پنومونی مواجه می شویم. این ارگانیسم ها به عنوان بخشی از میکروبیوتای نرمال تنفسی در حفره دهان همراه با سایر اعضای گروه HACEK (گونه های هموفیلوس، گونه های اکتینوباسیلوس / اگرگاتی باکتر،کاردیوباکتریوم هومینیس، ایکنلا کورودنس، و کینگلا کینگه) هستند (فصل ۱۶ را ببینید).

## هموفیلوس دوکریئی

هموفیلوس دوکریئی عامل شانکروئید (شانکر نرم)، یک بیماریِ منتقله جنسی است. شانکروئید شامل یک زخم پاره شده روی اندام تناسلی است که با تورم مشخص و حساس شدن آن ناحیه همراه می باشد. گره های لنفاوی ناحیه ای بزرگ و دردناک می شوند. این بیماری باید از سفلیس، عفونت هرپس سیمپلکس (تب‌خال) و لنفوگرانولوم وِنِرِئوم (تورم مقاربتی غدد لنفاوی) متمایز گردد.

باسیل های گرم منفی کوچک به صورت رشته هایی در ضایعات، معمولاً همراه با سایر میکروارگانیسم های تبزا وجود دارند. هموفیلوس دوکریئی نیازمند فاکتور X اما نه فاکتور V است. چنانچه باکتری از خراشیدگی های پایه زخم بر روی محیط شکلات آگار حاوی ۱٪ ایزو ویتالکس، و ونکومایسین، ۳ μg/mL، برده شود، و انکوباسیون در ۱۰ درصد $CO_2$ در دمای ۳۳°C انجام گیرد، بهترین رشد را خواهد داشت. به دنبال عفونت شانکروئید، ایمنی دائمی وجود ندارد. درمانِ توصیه شده توسط مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری مصرف خوراکی ۱ g از آزیترومایسین است. سایر رژیم های درمانی شامل سِفتریاکسون داخل عضلانی، سیپروفلوکساسین خوراکی، یا اریترومایسین خوراکی می باشند؛ بهبودی طی ۲ هفته حاصل می شود.

## سایر گونه‌های هموفیلوس

هموفیلوس همولیتیکوس بارز ترین ارگانیسم همولیتیک گروه در شرایط

آزمایشگاهی است؛ این باکتری هم در نازوفارنکس سالم و هم در ارتباط با عفونت های نادر و ملایم دستگاه تنفسی در دوران کودکی، وجود دارد. هموفیلوس پارا آنفولانزا مشابه هموفیلوس آنفولانزا بوده و یک ساکن نرمال دستگاه تنفسی انسان می باشد؛ این ارگانیسم گاه در اندوکاردیت عفونی و التهاب پیشابراه دیده می شود.

**بررسی مفهومی**

- گونه های هموفیلوس باسیل هـای گرم منفی پلئومورفیک اند که برای رشد به فاکتور X (هِمین) یا V (NAD) یا هر دو نیاز دارند. اکثر گونه ها در این جنس کلونیزه کنندگان دستگاه تنفسی فوقانی انسان ها هستند.
- هموفیلوس آنفولانزا پاتوژن اصلی در این گروه است، و سویه هایی که کپسول دارند، به ویژه سروتایپ b، ویرولانت تر بوده، بیماری تهاجمی، از جمله باکتریمی و مننژیت، را در افراد غیر ایمن ایجاد می کنند.
- هموفیلوس آنفولانزای نوع b، که زمانی یک عامل مهم بیماری و مـرگ و میـر در دوران کودکی به شمار می رفت، اکنون در کشور های صنعتی، به دلیل واکسیناسیون روتین کودکان با یکی از سه واکسن کونژوگه ی در دسترس، نادر است.
- هموفیلوس آفروفیلوس و هموفیلوس پاراَفروفیلوس در یک جنس و گونـه جدیدی، موسوم بـه اگرگاتی باکتر آفروفیلوس ادغـام گشته انـد. سایـر اعضای جنس اگرگاتی باکتر، اگرگاتی باکتر اکتینومایستمکومیتانس و اگرگاتی باکتر سِگنیس هستند. ایـن ارگانیسم ها با انواعی از عفونت های مختلف، از جمله اندوکاردیت، ارتباط دارند.
- هموفیلوس دوکریئی با بیماری منتقل شونده جنسیِ شانکروئید مرتبط است.

**بوردتلا**

چند گونه از بوردتلا وجود دارد. بوردتلا پرتوسیس یک پاتوژن مهم و بسیار مسری انسان ها است که منجر به سیاه سرفه (پرتوسیس) می شود. بوردتلا پارا پرتوسیس می تواند بیماری مشابهی را پدید آورد. بوردتلا برونشیسپتیکا (بوردتلا برونشیکنیس) عامل بیماری هایی در حیوانات نظیر سرفه لانه سگ (kennel cough) در سگ هـا و خس خس بینی (snuffles) در خرگوش هـا می باشد، و صرفاً گاهی مواقع سبب بیماری تنفسی و باکتریمی می شود. گونه های جدید تر و بیماری های مرتبط با آنها عبارتند از : بوردتلا هینزیئی (باکتریمی و بیماری تنفسی)، بوردتلا هولمِسیئی (باکتریمی در میان بیمارانی که سیستـم ایمنی سرکوب شده دارند، آرتریت)، و بوردتلا تِرِماتوم (عفونت هـای زخـم و عفونـت گوش میـانی). بوردتلا پرتوسیس، بوردتلا پارا پرتوسیس، و بوردتلا برونشیسپتیکا، با ۹۴-۷۲ درصد هومولوژی (همسانی) DNA و اختلافات محدودی در آنالیز آنزیمی چند لوکوسی، از نزدیک خویشاوند هستند؛ این سه گونه ممکن است سه زیرگونه درون یک گونه در نظر گرفته شوند.

**بوردتلا پرتوسیس**

**مورفولوژی و شناسایی**

**الف) مشخصه ارگانیسم ها**

ارگانیسم ها کوکوباسیل های گرم منفیِ کوچکی شبیه به هموفیلوس آنفولانزا می باشند.

**ب) کشت**

جدا سازی اولیه بوردتلا پرتوسیس نیازمند محیط های غنی شده است. از محیط بوردِت ـ ژِنگو (Bordet-Gengou) (سیب زمینی – خون – گلیسرول آگار)، که حاوی ۰/۵ µg/mL پنی سیلین G است، می توان استفاده نمود؛ هرچند، یک محیط واجد ذغال چوب (چارکول) که با خون اسب مکمل شده است (رِگان لُ؛ Regan Lowe) به دلیل عمر مفید طولانی تر ارجحیت دارد. پلیت ها در دمای ۳۷°C-۳۵ برای مدت ۷-۳ روز در یک محیط مرطوب (نظیر یک کیسه پلاستیکی مهر و موم شده) انکوبه می‌گردند. با رنگ آمیزی ایمونو فلئورسنس، باسیل های گرم منفی کوچک، که به طور ضعیف رنگ گرفته اند، شناسایی می شوند. بوردتلا پرتوسیس متحرک نیست.

**پ) خصوصیات رشد**

این ارگانیسم اکیداً هوازی بوده و اکسیداز و کاتالاز مثبت اما نیترت، سیترات، و اوره منفی است، نتایجی که برای تمایز در میان سایر گونه های بوردتلا سودمند هستند. بوردتلا پرتوسیس برای ساب کالچر به فاکتور های X و V نیاز ندارد.

**ساختار آنتی ژنی، بیماری زایی و آسیب شناسی**

بوردتلا پرتوسیس تعدادی فاکتور تولید می کند که در بیماری زایی درگیر هستند. یک لوکوس روی کروموزوم بوردتلا پرتوسیس به عنوان تنظیم گر مرکزی ژن های ویرولانس رفتار می نماید. این جایگاه دو اپران بوردتلا پرتوسیس، *bvgA* و *bvgS*، را در خـود جـای داده است. محصولات لوکوس هـای A و S به محصولات سیستم های تنظیمی دو جزئیِ شناخته شده شباهت دارند. *bvgS* به سیگنال‌های محیطی پاسخ می گوید، و *bvgA*

یک فعال گر رونویسی از ژن های ویرولانس می باشد. هماگلوتینین رشته ای چسبندگی به سلول های اپیتلیال مژه دار را میانجی گری می کند و برای کلونیزاسیون نای ضروری است. پرتوسیس توکسین (یک توکسین با ساختار کلاسیک A/B) ازدیاد لنفوسیت ها (لنفوسیتوز)، و حساسیت به هیستامین را موجب گردیده، افزایش در ترشح انسولین را از طریق فعالیت ریبوزیله کنندگی آدنوزین مونو فسفات به همراه دارد که عملکرد هدایت سیگنال را در بسیاری از انواع سلول ها مختل می سازد. هماگلوتینین رشته ای و پرتوسیس توکسین پروتئین هایی ترشحی بوده و در خارج از سلول های بوردتلا پرتوسیس یافت می گردند. توکسین آدنیلات سیکلاز (ACT)، توکسین دِرمونکروتیک (DNT)، و همولیزین نیز توسط سیستم *bvg* به نظم در می آیند. ACT یک فاکتور ویرولانس مهم است که عملکرد فاگوسیتوز را مهار می نماید، اما نقش DNT روشن نیست. سایتوتوکسین تِراکئال (وابسته به نای) به وسیله *bvg* تنظیم نمی شود و سلول های اپیتلیال تنفسی را در شرایط آزمایشگاهی می کشد. لیپو پلی ساکارید حاضر در دیواره سلولی نیز ممکن است در آسیب وارد ساختن به سلول های اپیتلیال دستگاه تنفسی فوقانی پر اهمیت باشد.

در بیرون از میزبان انسانی، بوردتلا پرتوسیس فقط برای دوره کوتاهی زنده می ماند. ناقلی وجود ندارد. انتقال به واسطه راه تنفسی و احتمالاً از طریق حاملین انسانی صورت می گیرد. ارگانیسم به سطح اپیتلیال نای و نایژه چسبیده و بر روی آن به سرعت تکثیر می یابد و در عملکرد مژه ای تداخل ایجاد می کند. خون مورد هجوم واقع نمی شود. باکتری ها با آزاد نمودن توکسین ها و موادی سبب تحریک سلول های سطحی شده، سرفه و افزایش چشمگیر لنفوسیت ها را نتیجه می دهند. پس از آن، ممکن است نکروز بخش هایی از اپیتلیوم و تراوش سلول های پلی مورفونوکلئر، همراه با التهاب پیرامون نایژه ای و پنومونی بینابینی وجود داشته باشد. مهاجمین ثانویه مانند استافیلوکوکوس ها یا هموفیلوس آنفولانزا ممکن است موجب پنومونی باکتریایی شوند. انسداد نایژه های کوچک تر توسط قطعات (درپوش های) مخاطی به آتِلِکتازی (از کار افتادن ریه ها) و کاهش اکسیژن رسانی به خون می انجامد. این مسأله احتمالاً در تکرار تشنج در نوزادان مبتلا به سیاه سرفه اثر دارد.

### یافته های بالینی

بعد از دوره کمون تقریباً ۲ هفته ای «مرحله زکامی» (catarrhal stage) با سرفه و عطسه خفیف بروز پیدا می کند. در طی این مرحله، شمار زیادی از ارگانیسم ها به همراه قطرات کوچک تنفسی به بیرون پاشیده می شوند، و شخص به شدت عفونت زا است، اما چندان بیمار نمی باشد. در جریان «مرحله حمله ای» (paroxysmal stage)، سرفه ویژگی انفجاری خود و صدای مشخص خس خس (whoop) در پایان آن را نمایان می سازد. این حالت، درماندگی سریع را در پی داشته و ممکن است با استفراغ، سیانوز (زردی)، و تشنج همراه گردد. صدای خس خس در پایان سرفه ها و عوارض عمده به طور غالب در نوزادان رخ می دهد؛ سرفه حمله ای در کودکان بزرگتر و بالغین غالب می باشد. میزان گلبول های سفید، با لنفوسیتوز مشخص، بالا (۱۶,۰۰۰–۳۰,۰۰۰/μL) است. دوره نقاهت زمان گیر می باشد. بوردتلا پرتوسیس عامل شایع سرفه طولانی مدت (۶-۴ هفته ای) در بالغین محسوب می شود. ندرتاً، سیاه سرفه پیامد وخیم و بالقوه مرگ بار را به دنبال دارد. چند نوع آدنوویروس، و کلامیدیا پنومونیه می توانند تصویر بالینیِ مشابه با شکل بالینی بوردتلا پرتوسیس را به وجود آورند.

### آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی

#### الف) نمونه ها

سوآب های نازوفارنکس (NP) یا مکش ها از NP با استفاده از محلول نمک، نمونه های ارجح شمرده می شوند. نوک سوآب ها باید از داکرون و یا رایون و نه آلژینات کلسیم یا کتان باشد، زیرا آلژینات کلسیم واکنش زنجیره ای پلیمراز را باز می دارد، و کتان نیز ارگانیسم ها را می کشد. برای بالغین، قطرات سرفه ای پاشیده شده روی «پلیت سرفه» که به هنگام حمله در مقابل دهان بیمار نگه داشته شده می شود، روشی کمتر مطلوب برای جمع آوری نمونه است.

#### ب) آزمون فلئورسنت آنتی بادی مستقیم

شناساگر فلئورسنت آنتی بادی (FA) می تواند به منظور بررسی نمونه های سوآب نازوفارنکس مورد استفاده قرار گیرد. اگرچه، نتایج مثبت کاذب و منفی کاذب ممکن است رخ دهند؛ حساسیت این شیوه حدود ۵۰٪ است. آزمون FA، بعد از عمل کشت روی محیط های جامد، سودمند ترین آزمون در شناسایی بوردتلا پرتوسیس لحاظ می گردد.

#### پ) کشت

مکش از NP یا سوآب NP بر روی محیط آگار جامد کشت داده می شود (بحث قبلی را ببینید). آنتی بیوتیک های حاضر در محیط، فلور های تنفسی را مهار کرده، اما اجازه رشد بوردتلا پرتوسیس را می دهند. ارگانیسم ها با رنگ آمیزی ایمونو فلئورسنس یا آگلوتیناسیون روی لام توسط آنتی سرم اختصاصی شناسایی می شوند.

#### ت) واکنش زنجیره ای پلیمراز

PCR و سایر شیوه های تقویت اسید نوکلئیک حساس ترین روش ها در تشخیص سیاه سرفه هستند. پرایمر ها را هم برای بوردتلا پرتوسیس و هم

بـرای بوردتلا پارا پرتوسیس باید گنجاند. در صورت در دسترس بودن PCR، این آزمون را باید جایگزین آزمون های FA مستقیم ساخت. اهداف موجود پرایمر ممکن است با سایر گونه های بوردتلا واکنش متقاطع بدهند.

**ث) سرولوژی**

تولید آنتی بادی‌های IgG ،IgA، و IgM پس از مواجهه با بوردتلا پرتوسیس رخ می دهد و این آنتی بادی های می توانند به واسطه آنزیم ایمونوآسی هـا شناسایی شوند. آزمون هـای سرولوژیک روی بیمـاران راهنمای تشخیصی کم اهمیتی هستند، چرا که افزایش در آنتی بادی های آگلوتینه کننده یا رسوب دهنده تا هفته سوم بیماری رخ نخواهد داد. سرولوژی ممکن است بین ۲ و ۴ هفته از بیماری، در ارزیابی بیماران سودمند باشد. یک سرم واحد با تیتر بالای IgG ی anti-PT ممکن است به تشخیص علت یک سرفه طولانی مدت، یا بیش از ۴ هفته ای، کمک نماید.

**ایمنی**

بهبودی از سیـاه سرفه یا ایمونیزاسیـون به مصونیت منجـر می شود، کـه مادام العمر نیست. عفونت‌های ثانویه ممکن است به وقوع بپیوندند، اما این عفونت هـا خفیف انـد؛ عفونت های مجـدد که سال هـا بعد در بالغیـن رخ می دهند، ممکن است شدید باشند. احتمالاً جبهه دفاعی نخست در برابر عفونت بوردتلا پرتوسیس آنتی بادی ای است که اتصال باکتری هـا را بـه مژه هـای اپیتلیوم تنفسی بـاز می دارد. آنتی بادی هـای ضد PT بسیار ایمونوژنیک اند.

**درمان**

بوردتلا پرتوسیس در شرایط آزمایشگاهی به چند داروی ضد میکروبی حساس است. تجویز اریترومایسین در جریان مرحله زکامیِ بیماری زدودن ارگانیسم‌ها را سبب گشته و ممکن است ارزش پروفیلاکتیک (پیشگیری کنندگی دارویی) داشته باشد. درمان پس از شروع مرحله حمله ای به ندرت روند بالینی را تغییر می دهد. استنشاق اکسیژن و درمان با آرام بخش ممکن است از وارد آمدن آسیب به مغز در اثر کاهش اکسیژن جلوگیری نماید.

**پیشگیری**

هر نوزادی باید سه تزریق از واکسن سیاه سرفه را در جریان سال نخست زندگی خود دریافت دارد، که با سری های یاد آور، در مجموع پنج دوز، دنبال می شوند. چند واکسن بدون سلول (غیر سلولی) سیاه سرفه در آمریکا و دیگر نقاط مجاز دانسته شده اند. به کارگیری این واکسن ها توصیه شده است. واکسن های غیر سلولی دست کم واجد دو آنتی ژن از میان آنتی ژن های پرتوسیس توکسین غیر فعال شده، هماگلوتینین رشته ای، پروتئین های فیمبریه ای، و پرتاکتین هستند.

از آنجایی که واکسن های مختلف آنتی ژن های متفاوتی دارند، باید محصول یکسانی در سراسر یک سری از ایمونیزاسیون مورد استفاده قرار گیرد. معمولاً واکسن سیاه سرفه در ترکیب با توکسوئید های دیفتری و کزاز (DTaP) داده می شود. پنج دوز از واکسن سیاه سرفه پیش از ورود به مدرسه توصیه شده است. جدول زمانی معمول شامل دوز ها در ۲، ۴، ۶، و ۱۸-۱۵ ماهگی و یک دوز یاد آور در ۶-۴ سالگی است. در سال ۲۰۰۵، توسط کمیته مشورتی شیوه های ایمونیزاسیون توصیه گردید که تمامی نوجوانان و بالغین یک دوز یاد آور واحد از کزاز – دیفتری – سیاه سرفه غیر سلولی یا TdaP را به جای فقط دوز یاد آور توکسوئید های کزاز و دیفتری (Td) دریافت کنند. یک راهکار برای کنترل بیماری در نوزادان کمتر از ۶ ماه، واکسیناسیون زنان باردار با Tdap است.

تجویز پروفیلاکتیک ارتیرومایسین به مدت ۵ روز نیز ممکن است برای نوزادان غیر ایمن یا بالغینی که به شدت در معرض قرار گرفته اند، مفید باشد.

**اپیدمیولوژی و کنترل**

سیاه سرفه در اکثر نواحی پر تراکم جهان به صور اندمیک وجود داشته و به علاوه به تناوب در شکل اپیدمی ظاهر می شود. منبع عفونت معمولاً فردِ بیماری است که در ابتدای مرحله زکامی به سر می برد. سرایت آن بالا بوده، از ۹۰-۳۰ درصد متغیر می باشد. بیشترین موارد در کودکان زیر ۵ سال رخ می دهد؛ عمدتاً مرگ در سال نخست زندگی اتفاق می افتد.

طی دو دهه گذشته، کاهش کلی در موارد سیاه سرفه در آمریکا شروع به معکوس شدن نمود و در اواخر دهه ۱۹۹۰ تا اوایل دهه ۲۰۰۰، بروز بیماری در نوجوانان به طور معنی داری افزایش یافت. این مسأله در سال ۲۰۰۵، به توصیه برای Tdap در سنین ۱۱ و ۱۲ سالگی (قبل را ببینید) و پوشش افراد واکسینه نشده ی ۱۷-۱۳ ساله منجر گردید. بیماری در میان نوجوانان کاهش پیدا کرد. هرچند، اپیدمی های ۲۰۱۰ و ۲۰۱۲ از بیماری در کودکان (۱۰-۷ ساله) کاملاً واکسینه شده (DTaP) مشاهده شد. چند فرضیه برای این عدم پاسخ پایدار وجود دارد که عبارتند از : کاسته شدن از حفاظت پس از گذشت ۳ سال از واکسیناسیون کامل و احتمالاً تغییرات در آنتی ژن های بوردتلا پرتوسیس و خصوصیات ژنوتیپی. برای روشن شدن این روند ها به تحقیقات بیشتری نیاز است.

به رغم روند های بالا، کنترل سیاه سرفه عمدتاً به ایمونیزاسیون فعال و کافی همه نوزادان آن دسته از کودکان و بالغینی که با آنها تماس نزدیک داشته اند، متکی است.

**بوردتلا پارا پرتوسیس**

این ارگانیسم ممکن است بیماری ای شبیه به سیاه سرفه، اما با شدت کمتر، را ایجاد کند. عفونت اغلب تحت بالینی می ماند. بوردتلا پارا پرتوسیس سریع تر از بوردتلا پرتوسیس رشد نموده و کلنی های بزرگ تری را تولید می کند. همچنین روی بلاد آگار رشد می نماید. بوردتلا پارا پرتوسیس یک کپی خاموش از ژن پرتوسیس توکسین را با خود دارد.

**بوردتلا برونشیسپتیکا**

بوردتلا برونشیسپتیکا یک باسیل گرم منفی کوچک است که در دستگاه تنفسی سگ ها سکنی می گزیند، و ممکن است "سرفه لانه سگ" و پنومونیت را موجب شود. همچنین به خس خس بینی در خرگوش ها و التهاب آتروفیک (تحلیل‌کننده) مخاط بینی در خوک ها منجر می گردد. این ارگانیسم غالباً مسئول عفونت های مزمن دستگاه تنفسی – عمدتاً در افراد دچار بیماری های زمینه ای – است. این باکتری روی محیط بلاد آگار رشد می نماید. بوردتلا برونشیسپتیکا دارای یک کپی خاموش از ژن پرتوسیس توکسین می باشد. این ارگانیسم دارای β- لاکتاماز است کـه مقاومت بـه پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها را اعطا می نماید.

**بررسی مفهومی**

- گونه های بوردتلا کوکوباسیل هـای گرم منفی انـد. این جنس مشتمل بر گونه هایی است که از مشکل پسند (fastidious) تا پاتوژن ویرولانت بوردتلا پرتوسیس، عامل سیـاه سرفه، تا گونه هایی که عمدتاً در حیوانات یافت می شوند، متفاوت است.
- بوردتلا پرتوسیس فاکتور های ویرولانس متعددی را می سازد که مسئول بیماری زایی انـد : فیمبریه و هماگلوتینین رشته ای چسبندگی را به پیش می برند؛ انواعی از توکسین ها، نظیر پرتوسیس توکسین، تراکئال سایتوتوکسین، همولیزین، و DNT علائم تنفسی شدید، لنفوسیتوز (افزایش گلبول های سفید)، و یک دوره طولانی را میانجی گری می کنند.
- بوردتلا پرتوسیس مشکل پسند و آهسته رشد است؛ محیط های تخصصی شده نظیر رِگان لُ آگار و انکوباسیون در شرایط محدود در دمای ۳۷-۳۵ برای تا ۷ روز به مظور دستیابی به نتایج بهینه ضرورت دارد.
- آزمون های تقویت اسید نوکلئیک در ترکیب با کشت، شیوه های تشخیصی انتخابی اند.
- سیاه سرفه بـا مرحله زکـامی آغاز گشته، بـا مرحله سرفـه ایِ حمله ایِ مشخص دنبال می شود که چند هفته دوام داشته و به مرحله نقاهت ختم می گردد.
- درمان مستلزم مراقبت حمایتی است؛ اریترومایسین برای کاستن از عفونت زایی تجویز می شود، اما این آنتی بیوتیک دوره بیماری را تغییر نمی دهد. بیماری بـه واسطه واکسیناسیون بـا واکسن غیر سلولی قابل پیشگیری می باشد.
- سایر گونه های بوردتلا ممکن است عفونت های تنفسی را ایجاد کنند اما قادر به ایجاد سیاه سرفه کلاسیک نیستند.

**بروسلا ها**

بروسلا هـا انگل هـای اجباری حیوانات و انسان هـا بوده، مشخصاً درون سلولی اند. آنها از لحاظ متابولیکی نسبتاً غیر فعال هستند. بروسلا ملیتنسیس معمولاً بز ها؛ بروسلا سوئیس، خوک؛ بروسلا آبورتوس، گاو؛ و بروسلا کنیس، سگ ها را آلوده می سازد. سایر گونه ها صرفاً در حیوانات یافت می شوند. اگرچه آن‌ها به عنوان گونه نام گذاری شده اند، اما مطالعاتِ خویشاوندی DNA نشان داده است کـه تنها یک گونه – بروسلا ملیتنسیس – در این جنس، با بیووار هـای متعدد وجود دارد. بیماری در انسان هـا، بروسلوز (تب مواج، تب مالت)، با یک مرحله باکتریمی حاد مشخص می گردد که با مرحله ای مزمن که ممکن است سال های زیادی به طول بیانجامد و ممکن است بسیاری از بافت ها را درگیر نماید، دنبال می شود.

**مورفولوژی و شناسایی**

**الف) مشخصه ارگانیسم ها**

نمای ارگانیسم ها در کشت های تازه از کوکوس تا باسیل هایی به اندازه ۱/۲ µm، با غالبیت اشکال کوکوباسیل کوتاه، فرق می کند. آن‌ها گرم منفی اند، اما اغلب به طور نامنظم رنگ می گیرند؛ و هوازی، غیر متحرک، و غیر اسپورساز می باشند.

**ب) کشت**

در روی محیط های غنی شده، ظرف ۵-۲ روز، کلنی هایی کوچک، محدب، و صاف پدیدار می شوند.

**پ) خصوصیات رشد**

بروسلا ها با زیستگاه درون سلولی وفق یافته اند، و نیازمندی های تغذیه ای آن‌ها پیچیده است. برخی سویه هـا بر روی محیط های تعریف شده حاوی اسید هـای آمینه، ویتامین هـا، نمک هـا، و گلوکز کشت داده شده انـد. نمونه های تازه با منشاء حیوانی یا انسانی معمولاً روی محیط های تریپتیکیز – سوی آگار یا کشت خون تلقیح می شوند. در حالی که بروسلا آبورتوس

برای رشد خود به ۱۰-۵ درصد $CO_2$ نیاز دارد، سه گونه دیگر در هوا رشد می کنند.

بروسلا ها هیدرات های کربن را مورد مصرف قرار می دهند، اما نه گاز و نه اسید را در مقادیری که برای رده بندی بسنده باشد، تولید نمی نمایند. کاتالاز و اکسیداز توسط چهار گونه ای که انسان ها را مبتلا می کنند، تولید می شود. سولفید هیدروژن به وسیله بسیاری از سویه ها تولید گشته، و نیترات ها به نیتریت ها احیا می گردند.

بروسلا ها نسبت به حرارت و اسید حساسیت بینابینی دارند. چنانچه در شیر حضور داشته باشند، به واسطه پاستوریزاسیون کشته خواهند شد.

## ساختار آنتی ژنی

تمایز میان گونه ها یا بیووار های بروسلا به واسطه حساسیت ویژه آن‌ها به رنگ ها و تولید $H_2S$ توسط آن‌ها، امکان پذیر است. آزمایشگاه های محدودی از شیوه هایی برای این آزمون ها برخوردار اند، و بروسلاها ندرتاً در گونه های رسمی خود گنجانده می شوند. از آنجایی که کار با بروسلا ها در آزمایشگاه مخاطره آمیز است، آزمون های مرتبط با رده بندی آن‌ها را باید صرفاً در آزمایشگاه های مرجع، و با احتیاط های زیست ایمنی، انجام داد.

## بیماری زایی و آسیب شناسی

با آن‌که هرگونه از بروسلا میزبان به خصوصی را می پسندد، اما تمام آن‌ها می توانند به آلودگی انواع وسیعی از حیوانات، و همچنین انسان ها منتج شوند.

راه های معمول عفونت در انسان ها عبارتند از : دستگاه گوارش (خوردن شیر آلوده)، غشا های مخاطی (قطرات کوچک)، و پوست (تماس با بافت های آلوده حیوانات). پنیر تهیه شده از شیر غیر پاستوریزه بز، خصوصاً، یک ناقل شایع است. ارگانیسم‌ها از طریق کانال‌های لنفاوی و گره های لنفی ناحیه ای، از راه ورود خود به سمت مجرای قفسه سینه و جریان خون پیش می روند، و سپس جریان خون آن‌ها را تا اندام های پارانشیمی توزیع می نماید. گره های گرانولوماتوس ممکن است به شکل آبسه هایی در بافت لنفی، کبد، طحال، مغز استخوان، و دیگر بخش های سیستم رتیکلو اندوتلیال توسعه یابند. در چنین ضایعاتی، بروسلا ها عمدتاً درون سلولی می باشند.

اوستئومیلیت (التهاب موضعی و مخرب استخوان)، مننژیت (التهاب مننژ) و کوله سیستیت (التهاب کیسه صفرا) نیز ممکن است روی دهد. واکنش اصلی بافت شناسی در بروسلوز مشتمل بر ازدیاد سلول های مونو نوکلئر، ترشح فیبرین، نکروز انعقادی، و فیبروز است. گرانولوم ها از سلول های اپیتلیوئید و سلول های غول آسا تشکیل شده اند، و دارای نکروز مرکزی و فیبروز پیرامونی اند.

بروسلا هایی که انسان‌ها را آلوده می سازند، در بیماری زایی خود تفاوت آشکاری دارند. بروسلا آبورتوس بیماری خفیف بدون عوارض چرکی را ایجاد می کند؛ گرانولوم های غیر پنیری شکل در سیستم رتیکلو اندوتلیال یافت می شوند؛ بروسلا کنیس نیز بیماری خفیفی را موجی می گردد. عفونت بروسلا سوئیس به مزمن شدن توأم با ضایعات چرکی تمایل دارد؛ گرانولوم های پنیری شکل ممکن است حضور داشته باشند. عفونت بروسلا ملیتنسیس حاد تر و وخیم تر است.

اشخاص مبتلا به بروسلوز فعال نسبت به اشخاص سالم در برابر اندوتوکسین بروسلا به طور بارز تری (با تب، درد عضلانی) پاسخ می دهند. بنابراین حساسیت به اندوتوکسین ممکن است نقشی را در بیماری زایی بر دوش بکشد.

جفت و غشای جنین گاو، خوک، گوسفند، و بز دارای اریتریتول — یک فاکتور رشد برای بروسلا — است. تکثیر ارگانیسم ها در حیوانات باردار به پلاسِنتیت (التهاب جفت) و سقط جنین در آن‌ها می انجامد. در جفت انسانی اریتریتول وجود ندارد، و سقط جنین بخشی از عفونت بروسلا در انسان ها نیست.

## یافته های بالینی

دوره کمون از ۴-۱ هفته متغیر است. شروع بیماری، تدریجی، و با بی حالی، تب، ضعف، درد، و تعریق است. تب معمولاً به هنگام عصر بالا می رود. افت آن در جریان شب با تعریقِ کاملاً خیس‌کننده همراه است. ممکن است علائم گوارشی و عصبی وجود داشته باشند. گره های لنفاوی بزرگ می شوند، و طحال قابل لمس می گردد. هپاتیت (التهاب کبد) ممکن است با زردی توأم شود. درد شدید و اختلال در حرکت، به ویژه در استخوان های مهره، بر اوستئومیلیت پیشنهاد می نماید. این علائم از عفونت فراگیر بروسلا عموماً طی چند هفته یا چند ماه فرو می نشینند، اگرچه آسیب ها و علائم موضعی ممکن است ادامه یابند.

به دنبال عفونت اولیه، ممکن است مرحله مزمن شکل گیرد، که با ضعف، درد، تب خفیف، حالت عصبی، و سایر تظاهرات غیر اختصاصیِ سازگار با نشانه های مرتبط با روان مشخص می‌شود. در این مرحله نمی‌توان بروسلاها را از بیمار جدا نمود، اما تیتر آگلوتینین ممکن است بالا باشد. تشخیص قطعی «بروسلوز مزمن» دشوار است، مگر آن که آسیب های موضعی به چشم آیند.

## آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی

### الف) نمونه ها

خون و ماده بیوپسی (گره های لنفاوی، استخوان، و غیره) برای کشت، و سرم

برای آزمون های سرولوژیک باید گرفته شوند.

**ب) کشت**

بروسلا آگار به طور اختصاصی به منظور کشت دادن باکتری‌های گونه بروسلا ابداع گردیده است. این محیط بسیار غنی بوده و – در شکل احیا شده – عمدتاً برای کشت دادن باکتری های بی هوازی به کار گرفته می شود. این محیط، در شکل اکسیژن دار، باکتری های گونه بروسلا را بسیار خوب رشد می دهد. با این همه، زمانی که کشت از نمونه های بیمار وضع گردد، غالباً عفونت با گونه های بروسلا مورد ظن نیست، و بروسلا آگار به ندرت به طور هوازی انکوبه می شود. باکتری های گونه بروسلا بر روی محیط های رایج، از قبیل محیط تریپتیکیز – سوی حاوی ۵٪ خون گوسفند یا بدون آن، محیط بِرِین هارت اینفیوژن، و محیط شکلات آگار رشد می کنند. در محیط های کشت خون (ادامه را ببینید)، باکتری هـای گونه بروسلا بـه سهولت رشد می نمایند. محیط مایع مورد استفاده جهت کشت دادن مایکوباکتریـوم توبرکلوزیس نیز دست کم از رشد بعضی از سویه ها پشتیبانی می نماید. تمام کشت هـا باید در حضور ۱۰–۸ درصد $CO_2$ و در دمای ۳۵–۳۷°C انکوبه گردند، و پیش از آن‌که به عنوان منفی دور انداخته شوند، باید برای ۳ هفته مشاهده آن‌ها صورت گیـرد؛ در جریـان ایـن مدت، باید کشت حاصل در محیط‌های مایع را برحسب تصادف ساب‌کالچر نمود.

مغز استخوان و خون نمونه هایی اند که جدا سازی بروسلا ها غالباً از آنها انجام می پذیرد. شیوه انتخابی برای مغز استخوان به کارگیری لوله های جدا ساز در پزشکی کودکان است، که به سانتریفیوژ نیاز نداشته، با تلقیح محتویات کامل لوله به درون محیط های جامد قابل اجرا است. محیط های مورد استفاده در سیستم های نیمه اتوماتیک و اتوماتیک کشت خون به آسانی بروسلا ها را، معمولاً در کمتر از ۱ هفته، رشد می دهند. هرچند، نگهداری کشت ها برای ۳ هفته توصیه شده است. نتایج منفی کشت بروسلا احتمال بیماری را نفی نمی نمایند، زیرا بروسلا ها تنها در طی مرحله حاد بیماری یا در جریان عود فعالیت می توانند کشت شوند.

پس از چند روز انکوباسیون روی محیط های آگار، بروسلا ها کلنی هایی، با قطر کمتر از ۱ mm، را در خطوط اولیه کشت ایجاد می کنند. آن‌ها غیر همولیتیک اند. مشاهده کوکوباسیل های گرم منفی بسیار کوچک که کاتالاز مثبت و اکسیداز مثبت می باشند، خبر از گونه های بروسلا می دهد. به هر کار اضافی روی چنین کشتی باید در هود بیولوژیکی پرداخت. یک اسلنت اوره کریستِنسِن باید تلقیح شود و پی در پی مورد بازبینی قرار گیرد. نتیجه ی مثبت آزمون اوره از مشخص کننده گونه های بروسلا است. بروسلا سوئیس و برخی از سویه های بروسلا ملیتنسیس می توانند پس از تلقیح به اسلنت، در کمتر از ۵ دقیقه یک آزمون مثبت را ثمر دهند؛ سایر سویه ها چند ساعت تا ۲۴ ساعت زمان را سپری می کنند. باکتری هایی که این معیار ها را برآورده می سازند، باید به منظور شناسایی احتمالی، سریعاً به آزمایشگاه مرجع ارسال گردند. گونه هـای بروسلا در لیست عامل انتخابی قرار دارند. بـرای به سرعت فرق گذاشتن بین بیووار های گوناگون، شیوه های ملکولی توسعه پیدا نموده اند.

**پ) سرولوژی**

سطوح آنتی بادیِ ایمونوگلوبولین M (IgM) در طی هفته نخست از بیماری حاد بالا می رود و ظرف ۳ ماه به اوج خود می رسد، و ممکن است در جریان بیماری مزمـن پایـدار بمانـد. در نسبت انـدکی از بیمـاران، حتـی بـه رغم آنتی بیوتیک درمانی مناسب، سطوح بالای IgM ممکن است تا ۲ سال بقا داشته باشد. سطوح IgG حدوداً ۳ هفته پس از آغاز بیماری حاد فزونی یافته، بیشینه آن در هفته ۸–۶ است، و در جریان بیماری مزمن بالا می ماند. سطوح IgA با سطوح IgG همسان است. آزمون های معمول سرولوژیک ممکن است برای پی بردن به عفونت ناشی از بروسلا کنیس با شکست مواجه شوند، زیرا آنتی ژن های مورد استفاده ممکن است آبورتوس یا بروسلا ملیتنسیس باشند. ترکیبی از آزمـون های سرولوژیک (معمولاً آزمـون های آگلوتیناسیون با سنجـش های غیـر آگلوتینه کنندگی) برای تشخیص قطعی بروسلوز استفاده می شود.

**۱. آزمون آگلوتیناسیون –** به جهت اطمینان، آزمون های آگلوتیناسیون سرم باید با آنتی ژن های استاندارد شده بروسلا از نوع کلنی صاف، که با حرارت کشته شده و در مجاورت فنل قرار گرفته است، انجام شوند. تیتر های آگلوتینین IgG بالاتر از ۱:۸۰ حاکی از عفونت فعال است. افرادی که واکسن وبا را دریافت کرده اند، ممکن است در آن‌ها تیتر های آگلوتیناسیون با بروسلا توسعه یابد. چنانچه آزمون آگلوتیناسیون سرم در بیماری با مدرک بالینی قوی که بیانگر عفونت با بروسلا است، منفی گردد، آزمون ها باید برای حضور آنتی بادی هـای «بلوکه‌کننده» اجرایی شوند. این آنتی بادی هـا می توانند با افزودن گلوبولین آنتی انسانی به مخلوط آنتی ژن – سرم پی برده شوند. آگلوتینین های بروسلوز با آگلوتینین های تولارمی واکنش متقاطع می دهند، و برای هر دو بیماری، آزمون ها را باید روی سرم های مثبت انجام داد؛ معمولاً تیتر برای یک بیماری به مراتب بالاتر از تیتر برای دیگری خواهد بود.

**۲. آنتی بادی های بلوکه‌کننده –** آن‌ها آنتی بادی های IgA هستند که در آگلوتیناسیون با IgG و IgM تداخل ایجاد نموده و آزمون سرولوژیک را در رقت های سرمی پایین منفی می سازند (پروزون)، اگرچه آزمون سرولوژیک در رقت های بالاتر مثبت می ماند. این آنتی بادی ها در جریان مرحله تحت

حاد عفونت ظاهر گشته، به پا بر جا ماندن برای سال های متمادی، مستقل از فعالیت عفونت، گرایش دارند، و شناسایی آن‌ها به کمک شیوه آنتی گلوبولین کومبْس صورت می گیرد.

**۳. بروسلاکاپْت (ویرسِل، گِرانْدا، اسپانیا) –** این شیوه یک روش آگلوتیناسیون ایمونوکاپچر (به دام اندازنده ایمنی) سریع مبتنی بر آزمون کومبز است که آنتی بادی های غیر آگلوتینه کننده IgG و IgA را شناسایی می کند. این روش به سهولت انجام می پذیرد و حساسیت و اختصاصیت بالایی دارد.

**۴. سنجش‌های الایزا –** آنتی بادی های IgG، IgA و IgM ممکن است با استفاده از سنجش های الایزا، که در آن‌ها پروتئین های سیتوپلاسمی به عنوان آنتی ژن به کار می روند، مورد شناسایی واقع شوند. این سنجش ها از آزمون آگلوتیناسیون حساس تر و اختصاصی تر اند.

**ایمنی**

به دنبال عفونت، پاسخ آنتی بادی وجود خواهد داشت، و قادر خواهد بود اندک مقاومتی را در برابر حملات بعدی اعطا کند. بخش‌های ایمونوژنیک (ایمنی‌زا) دیواره سلولی بروسلا دارای محتوای فسفو لیپیدی بالایی هستند؛ در میان هشت اسید آمینه، لایزین فراوان تر می باشد؛ و هپتوز وجود ندارد (بنابراین از اندوتوکسین باز شناخته می شود).

**درمان**

بروسلا ها ممکن است به تتراسایکلین ها ریفامپین، تری متوپریم – سولفامتوکسازول، آمینوگلیکوزید ها، و بعضی از کوئینولون ها حساس باشند. ظرف چند روز پس از شروع درمان با این دارو ها، ممکن است نشانه های بیماری فرو بنشینند. هرچند، ارگانیسم ها، به دلیل موقعیت درون سلولی خود، به آسانی و به طور کامل از میزبان ریشه کن نمی شوند. برای حصول به بهترین نتایج، درمان باید طولانی مدت باشد. درمان ترکیبی با یک تتراسایکلین (نظیر داکسی سایکلین) و استرپتومایسین برای ۳-۲ هفته یا ریفامپین برای ۸-۶ هفته توصیه شده است. در بیمارانی که به اندوکاردیت مبتلا هستند یا مدرکی از بیماری نورولوژیک دارند، درمان سه گانه با داکسی سایکلین، ریفامپین، و یک آمینوگلیکوزید پیشنهاد می شود.

**اپیدمیولوژی، پیشگیری و کنترل**

بروسلا ها پاتوژن های حیوانات بوده که در پی تماس تصادفی با فضولات، ادرار، شیر، یا بافت های حیوانی آلوده به انسان ها منتقل می گردند. منابع شایع عفونت برای انسان ها شیر غیر پاستوریزه، فرآورده های شیر، و پنیر، و به علاوه تماس شغلی با حیوانات مبتلا (برای نمونه، در کشاورزان، دامپزشکان و کارگران کشتارگاه) است.

پنیر تهیه شده از شیر غیر پاستوریزه بز، خصوصاً، یک ناقل شایع برای بروسلوز محسوب می شود. گاهی اوقات، راه هوایی (منتقله از طریق هوا) ممکن است اهمیت یابد. به دلیل تماس شغلی، عفونت بروسلا در مردان بسیار بیشتر است. اکثر عفونت ها بدون علامت (نهفته) باقی می مانند.

نسبت های عفونت با حیوانات مختلف و در کشور های متفاوت به طور چشمگیری تغییر می کند. ریشه کنی بروسلوز در گاو ها می‌تواند به واسطه بررسی و کشتن حیوانات آلوده، و ایمونیزاسیون فعال گوساله های ماده با سویه ۱۹ زنده ی غیر ویرولانت انجام شود. گاو ها از طریق آزمون های آگلوتیناسیون بررسی می گردند.

ایمونیزاسیون فعال انسان ها در برابر عفونت بروسلا در دست آزمایش است. کنترل بروسلوز به محدود سازی انتشار آن، و ریشه‌کنی عفونت حیوانی، پاستوریزاسیون شیر و محصولات شیر، و کاهش خطرات شغلی، تا آن‌جا که امکان دارد، متکی است.

**بررسی مفهومی**

- گونه های بروسلا پاتوژن های درون سلولی اجباری اند که در حیوانات یافت می شوند؛ بیماری در انسان ها – بروسلوز – که به واسطه انواعی از علائم، نظیر تب مالت (Malta fever)، تب مواج (undulant fever)، و غیره شناخته می شود، عمدتاً از تماس با حیوانات یا فرآورده های حیوانی، به ویژه شیر یا پنیر پاستوریزه نشده، ناشی می شود.
- دوره کمون از ۴-۱ هفته متغیر است؛ عفونت ممکن است به طور ناگهانی با تب، لرز، تعریق، و بی حالی شروع شود و تا بیماریِ چند سیستمی با اِسپِلِنومگالی (بزرگ شدن طحال)، لنف آدنوپاتی (آسیب غدد لنفاوی)، و اوستئومیلیت (التهاب موضعی و مخرب استخوان) پیشرفت نماید؛ عفونت مزمن ممکن است سال ها پا بر جا بماند.
- تشخیص ممکن است دشوار باشد و در بسیاری از موارد به سرولوژی متکی است، زیرا کشت این ارگانیسم مشکل پسند حتی بر روی محیط های انتخابی با استفاده از انکوباسیون طولانی مدت می تواند دشوار باشد.
- درمان، مصرف طولانی مدت عوامل ضد میکروبی مؤثر علیه پاتوژن های درون سلولی نظیر ریفامپین، تری متوپریم – سولفامتوکسازول، فلئوروکوئینولون ها، آمینوگلیکوزید ها و تتراسایکلین ها را شامل می شود.

**فرانسیسلا تولارنسیس و تولارمی**

گونه های فرانسیسلا به طور گسترده در مخازن حیوانی و محیط های آبی یافت می شوند. تاکسونومی این جنس در خلال سال ها متحمل تغییرات زیادی شده است. در این جنس، هفت گونه وجود دارد، که مهم ترین آنها فرانسیسلا تولارنسیس است. سه زیرگونه از فرانسیسلا تولارنسیس شناخته شده اند : تولارنسیس (نوع A)، هولارْکتیکا (نوع B)، مِدیاسیاتیکا. زیرگونه تولارنسیس (نوع A) ویـرولانت ترین زیرگونه در میـان ایـن گـروه و پاتوژن ترین آنها برای انسان‌ها می باشد. این زیرگونه با خرگوش ها، کنه ها، و خرمگس ها همراه است. سویه های زیرگونه هولارکتیکا عفونت ملایم‌تری را ایجـاد نموده، و همراه با خرگوش های صحـرایی، کنه ها، پشه ها، و خرمگس ها می باشند. فرانسیسلا تولارنسیس به واسطه گزش بندپایان و مگس ها، تماس مستقیم با بافت حیوان مبتلا، استنشاق ذرات پراکنده در هوا، یا خوردن غذا یا آب آلوده، به انسان ها سرایت پیدا می کند. تظاهرات بالینی به راه عفونت بستگی دارند : شش سندرم اصلی شرح داده شده است (بیماری زایی و یافته های بالینی را ببینید).

دو گونه دیگر از فرانسیسلا، فرانسیسلا فیلومیراژیا و فرانسیسلا نوویسیدا، با بیماری انسانی ارتباط دارند. این ارگانیسم ها به بحث گذارده نخواهند شد.

**مورفولوژی و شناسایی**

**الف) مشخصه ارگانیسم ها**

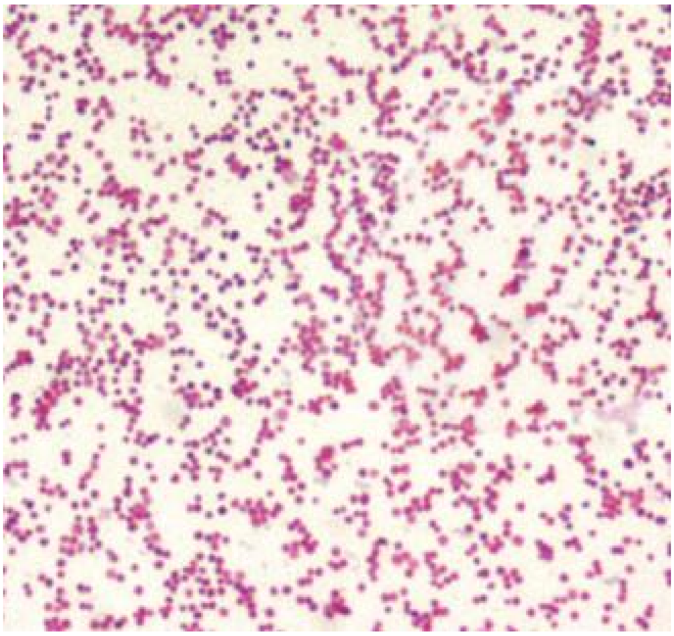
فرانسیسلا تولارنسیس یک کوکوباسیل گـرم منفی کوچک است. ایـن ارگانیسم ندرتاً در اسمیر های تهیه شده از بافت دیده می شود (شکل ۲-۱۸).

**ب) نمونه ها**

خون برای آزمون های سرولوژیک گرفته می شود. ارگانیسم ممکن است در کشت حاصل از مکش گره لنفی، مغز استخوان، خون محیطی، بافت عمقی و بیوپسی های زخم به دست آید.

**پ) کشت**

رشد به محیط های غنی شده حاوی سیستئین نیاز دارد. در گذشته، گلوکز – سیستئین بلاد آگار ترجیح داده می شد، اما فرانسیسلا تولارنسیس روی محیط های واجد هِمین، که به طور تجاری در دسترس اند، نظیر شکلات آگار، تایر – مارتین آگار اصلاح شده، و بافِرد چارکول ایست اکستراکت (BCYE) آگـارِ مورد استفاده برای گونه هـای لژیونلا، رشد خواهد کـرد. محیط ها باید در حضور $CO_2$ و دمای ۳۵–۳۷°C برای ۵–۲ روز انکوبه شوند. احتیاط : به منظور جلوگیری از عفونت های کسب شونده از آزمایشگاه، اعمال زیست ایمنی سطح سه یا BSL III (biosafety level three) به هنگـام کار با کشت هـای زنـده ی مشکوک بـه فرانسیسلا تولارنسیس ضروری است. نمونه های بالینی نیازمند امکانات و اعمال BSL II اند.



*شکل ۲-۱۸. رنگ آمیـزی گـرم فرانسیسلا تولارنسیس. ایـن باکتری هـا کوکوباسیل هـای گرم منفی بسیار کوچک، تقریباً ۰/۲–۰/۷ µm، هستند. بزرگنمایی اصلی ۱۰۰۰x.*

**ت) سرولوژی**

جدا شده ها همگی از لحاظ سرولوژیک همانند بوده، دارای یک آنتی ژن پلی ساکاریدی و یک یا تعداد بیشتری آنتی ژن واکنش پذیر متقاطع با بروسلا ها می باشند. با این حال، دو بیوگروه اصلی از سویه ها، موسوم به جِلیسون نوع A و نوع B، وجود دارد. نوع A تنها در آمریکای شمالی یافت می شود، برای خرگوش ها کشنده است، در انسان ها بیماری شدیدی ایجاد می کند، گلیسرول را تخمیر می نماید، و حاوی سیترولین اوره ایداز است. نوع B فاقد این ویژگی های بیوشیمیایی بوده، خرگوش ها را نمی کشد، بیماری ملایم تری را سبب می گردد، و اغلب از جوندگان یا از آب در اروپا، آسیا، و آمریکای شمالی جدا می شود. سایر بیوگروه ها بیماری زایی اندکی دارند.

پاسخ معمول آنتی بادی متشکل از آگلوتینین هایی است که ۱۰-۷ روز بعد از شروع بیماری توسعه می یابند.

**بیماری زایی و یافته های بالینی**

فرانسیسلا تولارنسیس به شدت عفونت زا است : نفوذ ۵۰ ارگانیسم از راه پوست یـا غشا هـای مخاطی، یـا استنشاق این تعداد می توانـد بـه عفونت بیانجامد. اکثر مواقع، ارگانیسم ها از میان خراش های پوست وارد می شوند. ظرف ۶-۲ روز، یک پاپول (جوش نوک تیز) التهابی و زخمی پدید می آید.

غده های لنفاوی ناحیه ای بزرگ می شوند و ممکن است نکروزه گردند، و گاهی برای چند هفته از آن‌ها تخلیه صورت می‌گیرد (تولارمی غده‌ای زخمی) [ulceroglandular tularemia]. استنشاق یک ذره عفونت زای پراکنده در هوا، التهاب پیرامون نایژه ای و پنومونیت موضعی را در پی دارد (تولارمی پنومونیک) [pneumonic tularemia]. تولارمی غده ای چشمی [Oculoglandular tularemia] می تواند زمانی که انگشت یا قطره کوچک آلوده با ملتحمه چشم تماس پیدا می کند، ایجاد شود. ضایعات گرانولوماتوس متمایل به زرد روی پلک‌ها ممکن است با آدنوپاتی (آسیب غدد لنفاوی) پیرامون گوش همراه گردد. سایر اشکال بیماری عبارتند از : تولارمی غده ای [glandular tularemia] (لنف آدنوپاتی اما بدون زخم)، تولارمی حلقی دهانی [oropharyngeal tularemia]، و تولارمی شبه حصبه ای [typhoidal tularemia] (سپتی سمی). تمام اشخاص آلوده، به تب، بی حالی، سردرد، و درد در ناحیه درگیر و در گره های لنفاوی ناحیه ای دچار می شوند.

به دلیل ماهیت شدیداً عفونت زای فرانسیسلا تولارنسیس، این ارگانیسم یک عامل بالقوه برای بیوتروریسم به شمار می رود، و هم اکنون در فهرست عامل منتخب به عنوان عامل Tier 1 (ردیف ۱) جای دارد. آزمایشگاه هایی که با نمونه مشکوک بـه فرانسیسلا تولارنسیس برخورد نمایند، باید کارکنان مراکز بهداشت را از این موضوع آگاه سازند و جدا شده را به آزمایشگاه مرجعی که قادر به شناسایی قطعی است، بفرستند.

## آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی

اگرچه فرانسیسلا تولارنسیس ممکن است از نمونه هـای بالینیِ ذکـر شده در بالا برداشت گردد، اما تشخیص بـر مطالعات سرولوژیک استوار است. آزمون آگلوتیناسیون در فرم لوله ای یا در میکروآگلوتیناسیون، شکل استاندارد آزمون می باشد. جفت نمونه های سرمی که در فاصله ۲ هفته ای جمع آوری شده اند، می توانند افـزایش در تیتر آگلوتیناسیون را نشان دهند. یک تیتر سرمی واحد ۱:۱۶۰، چنانچه تاریخچه و یافته هـای حاصل از معاینه پزشکی بـا تشخیص سازگار باشند، قویاً پیشنهاد دهنده بیماری است. از آنجایی که آنتی بادی های واکنش پذیر در آزمون آگلوتیناسیون تولارمی، در آزمون بروسلوز نیز واکنش می دهند، بایـد هر دو آزمـون را بـرای سرم های مثبت اعمال نمود؛ تیتر برای بیماریِ اثر گذار بر بیمار معمولاً چهار برابر بیشتر از تیتر برای سایر بیماری ها می باشد.

## درمان

درمان با استرپتومایسین یا جنتامایسین به مدت ۱۰ روز تقریباً همواره بهبودی سریع را نتیجه می دهـد. تتراسایکلین ممکن است بـه همان انـدازه کارآمد باشد، اما بازگشت بیماری در اغلب موارد رخ خواهد داد. فلئوروکوئینولون ها از دیگـر عوامل مؤثـر می باشند. فرانسیسلا تولارنسیس، در نتیجـه ی تولید β- لاکتاماز، به تمامی آنتی بیوتیک های β- لاکتام مقاوم است.

## پیشگیری و کنترل

انسان ها تولارمی را از خرگوش ها یا موش های آبی آلوده، یا به دنبال گزش مگس گوزن یا کنه آلوده کسب می کنند. به میزان کمتر، منبع عفونت شامل آب یا غذای آلوده، یا تماس با سگ و گربه ای است که یک حیوان وحشی آلوده را شکار کرده است. در پیشگیری، اجتناب کلیدی است. عفونت در حیوانات وحشی را نمی توان کنترل نمود.

واکسن زنـده ی ضعیـف شـده ی فرانسیسلا تـولارنسیس یـا LVS (live attenuated *F tularensis* vaccine) دیگر برای اشخاص در خطر در دسترس نیست. واکسن های جدید تر تحت توسعه هستند.

## بررسی مفهومی

- فرانسیسلا تولارنسیس یک کوکوباسیل است که به طور ضعیف گرم منفی رنگ می گیرد. این ارگـانیسم عفونت تولارمی را ایجاد می کند کـه زونوتیک (مشترک بین انسان و حیـوان) است و می تواند به واسطه ناقل هایی نظیر کنه، از راه تماس مستقیم با حیوانات یا به ندرت از طریق خوردن پدید آید.
- سه زیرگونه از فرانسیسلا تولارنسیس وجود دارد؛ ویرولانت ترین و پاتوژنیک ترین زیرگونه برای انسان ها زیرگونه تولارنسیس (نوع A) است.
- بر اساس نوع مواجهه، چند تظاهر بالینی از تولارمی وجود دارد؛ اشکال غده ای به خوبی موضعی شده بوده و نسبت به اشکال سپتی سِمیک یا تنفسیِ بیماری، با مرگ و میر کمتری همراه اند.
- تشخیص تولارمی می تواند با برداشت ارگانیسم از ماده بالینی مناسب و به واسطه سرولوژی صورت پذیرد.
- عواملی کـه در درمـان سودمند انـد، عبارتند از : استرپتومایسن، جنتامایسیـن، تتراسایکلیـن، و فلئوروکوئینولون هـا. فرانسیسلا تولارنسیس، به دلیل ویرولانس آن، یک عامل بالقوه برای بیوتروریسم در نظر گرفته می شود.

## پرسش های مروری

۱. یک زن ۶۸ ساله به دلیل تب، و درد فزاینده و تورم در زانوی چپ خود در خلال ۳ هفته گذشته، در بیمارستان دیده می شود. چهار سال قبل، یک مفصل مصنوعی در زانوی چپ او کار گذاشته شد. طی معاینه، زانو متورم، و

حضور مایع در آن آشکار بود. از مایع مکش انجام گرفت. در هر میلی لیتر از آن ۱۵,۰۰۰ سلول پلی مورفونوکلئر وجود داشت. در رنگ آمیزی گرم، هیچ ارگانیسمی مشاهده نگردید. کشت معمول انجام پذیرفت. در روز چهارم از انکوباسیون، کلنی هـای بی رنگ با قطر کمتر از mm ۱ نمایان گشتند. ارگانیسم یک کوکوباسیل گرم منفی کوچک، کاتالاز مثبت و اکسیداز مثبت بود. یک اسلنت اوره تلقیح شد و پس از ۲۴ ساعت، برای فعالیت اوره آز مثبت در آمد. بیمار احتمالاً به کدام میکروارگانیسم زیر آلوده شده است؟

الف) هموفیلوس آنفولانزا

ب) هموفیلوس دوکریئی

پ) فرانسیسلا تولارنسیس

ت) گونه های بروسلا

ث) استافیلوکوکوس اورئوس

۲. یک شکاربان ۵۵ ساله به یک موش آبی مرده برخورد می نماید. او آن حیوان را برداشته و در زیر خاک دفن می کند. چهار روز بعد، یک زخم ۱/۵ سانتی متری دردناک در انگشت سبابه دست راست، و همچنین یک زخم ۱ سانتی‌متری در سمت راست پیشانی وی شکل می گیرد، و زیر بغل راست او به درد دچار می شود. معاینه پزشکی نیز لنف آدنوپاتی زیر بغل راست را آشکار می سازد. این بیمار به احتمال زیاد توسط کدام میکروارگانیسم زیر آلوده شده است؟

الف) گونه های بروسلا

ب) ریکتسیا ریکتسیئی

پ) سالمونلا تایفی

ت) هموفیلوس دوکریئی

ث) فرانسیسلا تولارنسیس

۳.یک پسر ۱۸ ماهه با کودکی که به مننژیت هموفیلوس آنفولانزا مبتلا است، بازی می کند. والدین وی نظر پزشک او را جویا می شوند. پزشک به آنان می گوید که فرزندشان بیمار نخواهد شد، چرا که به طور کامل با واکسن کونژوگه پلی ریبیتول ریبوز فسفات (PRP) – پروتئین ایمن شده است. به چه دلیل ایمونیزاسیون نوزادان ۲ ماهه تا ۲ ساله با واکسن کونژوگه پلی‌ساکارید – پروتئین ضرورت دارد؟

الف) پروتئین کونژوگه توکسوئید دیفتری است، و هدف توسعه مصونیت همزمان در نوزاد نسب به دیفتری است.

ب) نوزادان ۲ ماهه تا ۲ ساله از لحاظ ایمونولوژیک به واکسن های پلی ساکاریدی ای که به یک پروتئین کونژوگه (پیوست) نشده باشد، پاسخ نمی دهند.

پ) این واکسن کونژوگه، علاوه بر نوزادان، برای کودکان بزرگ تر و بالغین نیز طراحی شده است.

ت) آنتی بادی های مادری (عبوری از جفت) ضد هموفیلوس آنفولانزا پس از ۲ ماهگی از گردش خون نوزاد ناپدید می شوند.

ث) هیچکدام

۴. یک پسر ۱۱ ساله به انستیتوی تومور مغز آورده شده است. سه ماه قبل، او به سر درد و سپس ناتوانیِ به آهستگی پیشرونده در نیمه راست بدن مبتلا گردید. اسکن مغز ضایعه وسیعی را در نیمکره چپ نشان داد. تصور می شد بیمار به تومور مغزی دچار گشته است. در جراحی، یک ضایعه بزرگ در نیمکره چپ یافت شد. در اتاق جـراحی، برش هـای منجمد از بافت انجـام گرفت. بررسی میکروسکوپی برش ها یک واکنش التهابی گرانولوماتوس را آشکار ساخت. هیچ توموری دیده نشد. بافت به منظور کشت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس بـه آزمایشگـاه ارسال گردید. محیط میدل بروک 7H9 برای به کار رفت. شش روز پس از انجام کشت، دستگاه اتوماتیک پی بـرد که کشت مثبت است. رنگ آمیزی اسید – فست و گرم، هر دو، منفی در آمدند. دو روز بعد، در روی پلیت بلاد آگار، کلنی های بسیار کوچکی مشاهده شدند. ارگانیسم یک کوکوباسیل گرم منفی بسیار کوچک، و کاتالاز مثبت و اکسیداز مثبت بود. پس از دو روز انکوباسیون، در محیط اوره دار، فعالیت اوره آزی نشان داده شد. عفونت این پسر ناشی از کدام میکروارگانیسم است؟

الف) گونه های بروسلا

ب) مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

پ) فرانسیسلا تولارنسیس

ت) هموفیلوس آنفولانزا

ث) موراکسلا کاتارالیس

۵. یک پسر ۳ ساله به مننژیت هموفیلوس آنفولانزا مبتلا می گردد. درمـان وی با سفوتاکسیم شروع می شود. چـرا این سفالوسپورین نسل سوم به جای آمپی سیلین مورد استفاده قرار می گیرد؟

الف) حدود ۸۰٪ از ارگانیسم های هموفیلوس آنفولانزا دارای پروتئین های تغییر یافته ی متصل شونده به پنی سیلین اند که مقاومت به آمپی سیلین را اعطا می کند.

ب) داروی انتخابی، تری متوپریم – سولفامتوکسازول، نمی تواند مورد استفاده واقع شود، زیرا کودک به سولفانامید ها آلرژی دارد.

پ) تجویز داخل وریدی سفوتاکسیم نسبت به آمپی سیلین آسان تر است.

ت) این نگرانی وجود دارد کـه کودک نسبت بـه پنی سیلین (آمپی سیلین) به سرعت آلرژی بروز دهد.

ث) حدود ۲۰٪ از ارگانیسم های هموفیلوس آنفولانزا پلاسمیدی دارند که بتا – لاکتاماز را به رمز در می آورد.

۶. تمام گفته های زیر درباره واکسن های بدون سلول سیاه سرفه صحیح است، مگر :
الف) فرمولاسیون همه واکسن ها دست کم دارای دو آنتی ژن می باشد.
ب) واکسن بدون سلول جایگزین واکسن حاوی سلول کامل، در سری های واکسن دوران کودکی شده است.
پ) کلیه کودکان باید پنج دوز از واکسن را پیش از ورود به مدرسه دریافت نمایند.
ت) این واکسن تنها برای کودکان بزرگ تر و نوجوانان مجاز شمرده می شود.
ث) این واکسن نسبت به واکسن های حاوی سلول کامل، امن تر و به سان آنها ایمونوژنیک است.

۷. کدام زیرگونه از فرانسیسلا تولارنسیس ویرولانت ترین زیرگونه برای انسان ها است؟
الف) تولارنسیس
ب) هولارکتیکا
پ) مدیاسیاتیکا
ت) نوویسیدا

۸. تمام گفته های زیر درباره عامل مسبب شانکروئید صحیح است، مگر :
الف) این ارگانیسم یک باسیل گرم منفی کوچک است.
ب) این ارگانیسم به فاکتور X، اما نه فاکتور V، نیاز دارد.
پ) این ارگانیسم روی شکلات آگار استاندارد به خوبی رشد می کند.
ت) این ارگانیسم در رنگ آمیزی گرم تهیه شده از آسیب ها، به صورت رشته هایی دیده می شود.
ث) این ارگانیسم به اریترومایسین حساس می باشد.

۹. یک نوزاد ۳ ماهه به علت تنگی نفس شدید به بخش اورژانس اطفال آورده می شود. این کودک دهیدراته به نظر می رسد، و لنفوسیتوز محیطی بارزی وجود دارد. رادیوگرافی از قفسه سینه ارتشاح نزدیک به ناف ریه را آشکار می سازد. مادر بزرگ کودک، کسی که اکنون از این نوزاد مراقبت می کند تا مادر او بر سر کار برود، برای حدود ۲ هفته سرفه خشک و کوتاه دارد. محتمل ترین عامل مسبب کدام است؟
الف) هموفیلوس آنفولانزای نوع b
ب) بوردتلا پرتوسیس
پ) استرپتوکوکوس آگالاکتیه
ت) کلامیدیا پنومونیه
ث) بوردتلا برونشیسپتیکا

۱۰. در پرسش ۹، فاکتور مسئول برای لنفوسیتوز شدید کدام است؟
الف) یک هماگلوتینین
ب) یک کپسول پلی ساکاریدی
پ) یک توکسین با ساختار A/B
ت) یک توکسین حساس به حرارت
ث) یک نورآمینیداز

۱۱. تمام موارد زیر عفونت زونوتیک را ایجاد می کنند، مگر :
الف) فرانسیسلا تولارنسیس
ب) بروسلا ملیتنسیس
پ) بوردتلا پرتوسیس
ت) باسیلوس آنتراسیس
ث) لپتوسپیرا اینتروگانس

۱۲. کدام مورد زیر یک فاکتور ویرولانسِ شناخته شده برای بوردتلا پرتوسیس به شمار نمی رود؟
الف) توکسین حساس به حرارت
ب) هماگلوتینین رشته ای
پ) سایتوتوکسین تراکئال
ت) پرتوسیس توکسین
ث) دِرمونکروتیک توکسین

۱۳. کدام یک از پاتوژن های بحث شده در این فصل در لیست عامل انتخابی جای دارد؟
الف) هموفیلوس آنفولانزا
ب) اگرگاتی باکتر آفروفیلوس
پ) بوردتلا پرتوسیس
ت) فرانسیسلا تولارنسیس
ث) همه موارد

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ت | ۲- ث | ۳- ب |
| ۴- الف | ۵- ث | ۶- ت |
| ۷- الف | ۸- پ | ۹- ب |
| ۱۰- پ | ۱۱- پ | ۱۲- الف |
| ۱۳- ت | | |

# فصل ۱۹ یرسینیا و پاستورلا

### مقدمه

ارگانیسم هایی که در این فصل به بحث گذارده می شوند، باسیل هایی گرم منفی، کوتاه و پلئومورفیک (چند شکلی) هستند که می توانند رنگ آمیزی دو قطبی را نشان دهند. آنها کاتالاز مثبت، اکسیداز منفی و میکرو آئروفیل یا بی هوازی اختیاری اند. اکثـر آنها دارای حیواناتی به عنوان میزبـان طبیعی می باشند، اما این ارگانیسم ها همچنین می توانند بیماری های وخیمی را در انسان ها سبب شوند.

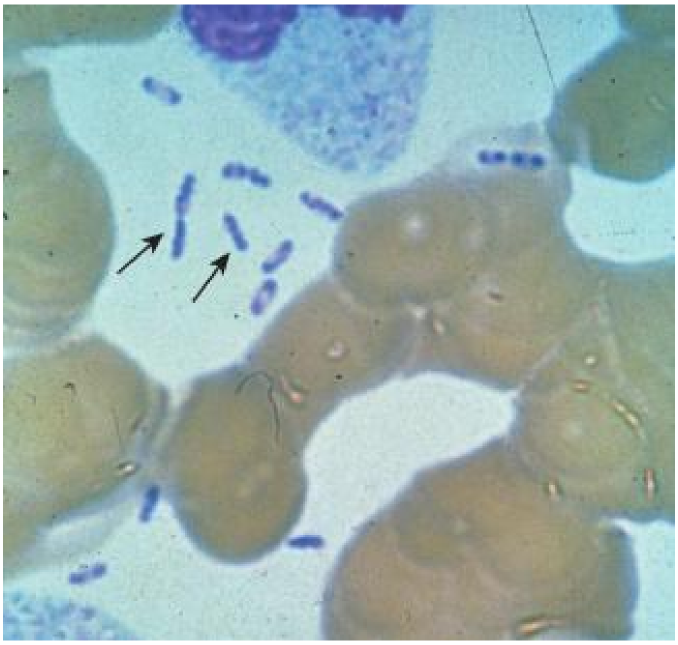
جنس یرسینیا در بر دارنده یرسینا پستیس، عامل طاعون؛ یرسینیا انتروکولیتیکا، عامل مهم بیماری اسهالی انسان؛ و چند گونه دیگر است که برای انسان ها بیماری زا نیستند. پاستورلا ها در اصل پاتوژن های حیوانی بوده، اما پاستورلا مولتوسیدا بیماری انسانی را نیز پدید آورد.

### یرسینیا پستیس و طاعون

طاعون یک عفونت جوندگان وحشی است، که به واسطه گزش کک از یک جونده به جونده دیگر و گاهاً از جوندگان به انسان ها انتقال می یابد. اغلب عفونت شدیدی شکل می گیرد. این عفونت در قرون گذشته پاندمی های "مرگ سیاه" (black death) را با میلیون‌ها مورد مرگ ایجاد نموده است. توانایی این ارگانیسم در سرایت توسط ذرات پراکنده شونده در هوا و شدت و میزان مرگ و میر بالای مرتبط با طاعون پنومونیک، از یرسینیا پستیس یک جنگ افزار بیولوژیکی بالقوه ساخته است.

### مورفولوژی و شناسایی

یرسینیا پستیس باسیلی گرم منفی است که با رنگ های اختصاصی، رنگ آمیزی دو قطبی را ارائه می دهد (شکل ۱-۱۹). این ارگانیسم غیر متحرک است. به عنوان بی هوازی اختیاری روی بسیاری از محیط های باکتریولوژیک رشد می کند. در محیط های حاوی خون و مایعات بافتی، رشد آن سریع تر بوده و بیشترین رشد را در دمای ۳۰°C دارا است. در کشت های بلاد آگار، در دمای ۳۷°C و در مدت ۲۴ ساعت، کلنی ها ممکن است بسیار کوچک باشند. یک تلقیح از ارگـانیسم هـای بیماری زا، گرفته شده از بافت هـای آلوده، کلنی هایی خاکستری رنگ و کشسان را تولید می نماید، اما پس از چند بار پاساژ دادن (کشت مجدد از کشت قبلی) در آزمایشگاه، کلنی ها نامنظم و خشن می گردند. ارگانیسم فعالیت بیوشیمیایی اندکی دارد، و این فعالیت تا اندازه‌ای متغیر است.



*شکل ۱-۱۹. یرسینیا پستیس (پیکان ها) در خون. رنگ‌آمیزی رایت - گیسما. برخی از ارگـانیسم هـای یرسینیا پستیس رنگ آمیزی دو قطبی دارند که به آنها نمای سنجاق قفلی مانند بخشیده است.*

### ساختار آنتی ژنی

تمام یرسینیا ها دارای پلی ساکارید هایی هستند که پس از آزاد شدن، فعالیت اندوتوکسیک دارند. یرسینیا پستیس و یرسینیا انتروکولیتیکا آنتی ژن ها و توکسین هـایی را تولید کرده کـه به عنوان فاکتور هـای ویـرولانس عمل می کنند. آنها دارای سیستـم ترشحی نوع III اند کـه به باکتری هـا اجازه می دهد پروتئین ها را مستقیماً به درون سلول های میزبان تزریق نمایند. یرسینیا های ویرولانت آنتی ژن های V و W را – که توسط ژن های واقع روی یک پلاسمید تقریباً ۷۰kb به رمز در می آیند – تولید می کنند. حضور این پلاسمید برای ویرولانس حیاتی است؛ آنتی ژن های V و W موجب نیازمندی ارگانیسم به کلسیم برای رشد در دمای ۳۷°C می شوند. در مقایسه با سایـر یرسینیا هـای بیماری زا، یرسینیا پستیس پلاسمید هـای اضافی را به دست آورده است. pPCP1 یک پلاسمید ۹/۵ kb بوده، واجد ژن هایی است کـه پروتئاز فعال کننده پلاسمینوژن را ثمر می دهـد کـه فعالیت کوآگولازیِ وابسته به حـرارت (۲۸°C-۲۰، دمـای بدن کک) و فعالیت فیبرینولیتیک ۳۷°C-۳۵، دمـای بدن میزبـان) دارد. ایـن فاکتور در منتشر شدن ارگـانیسم از جایگاه گزش کک دست دارد. پلاسمید pFra/pMT

(kb ۱۰۱–۸۰) پروتئین کپسولی (فراکسیون F1) را کدمی کند، که عمدتاً در دمای ۳۷°C تولید گشته و ویژگی های ضدفاگوستیک را اعطاء می نماید. به علاوه، این پلاسمید ژن های به رمز در آورنده ی فسفو لیپاز D را در خود جای داده است که به منظور بقای ارگانیسم در روده میانی کک ضروری است.

یرسینیا پستیس و یرسینیا انتروکولیتیکا از یک بخش ویژه بیماری زایی (PAI) برخوردار اند که یک سیدروفورِ گرد آوری‌کننده آهن (فصل ۹ را ببینید)، موسوم به یرسینیا باکتین را کد می کند.

**بیماری زایی و آسیب شناسی**

هنگامی که یک کک از یک جونده آلوده به یرسینیا پستیس خونخواری می نماید، در روده آن، ارگانیسم های خورده شده تکثیر نموده، با کمک کوآگولاز پرووِنتریکولوس (بخش قدامی معده) کک را مسدود می کنند، به نحوی که غذا نمی تواند از میان آن بگذرد. متعاقباً، ککی که پرووِنتریکولوس آن دچار "انسداد" شده و گرسنه است، به طور وحشیانه نیش زده و خون می مکد و یرسینیا پستیس را به درون زخم نیش پس می راند. ارگانیسم های تلقیح شده ممکن است توسط سلول های پلی مورفوکلئر و ماکروفاژ ها فاگوسیتوز گردند. این ارگانیسم توسط سلول های پلی مورفونوکلئر کشته شده اما در ماکروفاژ ها به تکثیر می پردازند. از آنجایی که تکثیر این باکتری ها در دمای ۳۷°C صورت می گیرد، آن‌ها پروتئین ضد فاگوسیتیک را تولید کرده و در نتیجه قادر به مقاومت در برابر فاگوستیوز هستند. ارگانیسم ها به سرعت به عروق لنفاوی می رسند و التهاب خونریزی دهنده شدیدی را در گره های لنفاوی بزرگ شده به وجود می آورند، که ممکن است دچار نکروز گردند. هرچند تهاجم ممکن است در این ناحیه متوقف شود، ارگانیسم های یرسینیا پستیس اغلب به گردش خون رسیده و به طور گسترده منتشر می گردند. ضایعات خونریزی دهنده و نکروز شونده ممکن است در تمامی اندام ها توسعه یابند. مننژیت، پنومونی و پلئوروپریکاردیت بارز ترین ضایعات به شمار می روند.

طاعون پنومونیک (پنومونی دهنده) اولیه در اثر استنشاق قطرات عفونت زا (معمولا از یک بیمار در حال سرفه کردن) پدید می آید، که با یکپارچگی خونریزی دهنده ریه، سپتی سمی و مرگ همراه است.

**یافته های بالینی**

تضاهرات بالینی طاعون به راه مواجهه بستگی دارد. پس از یک دوره کمون ۷-۲ روز، تب بالا و لنف آدنوپاتی دردناک، به طور معمول با غده های لنفاوی بسیار بزرگ شده و حساس (خیارک؛ bubo) در گردن، کشاله ران، یا زیر بغل ایجاد می گردد. اسهال و استفراغ ممکن است به همراه سپتی سمیِ زود هنگام ناشی از بیماری بروز نمایند. انعقاد درون رگی منتشر به کاهش فشار خون، تغییر وضعیت ذهنی، و نارسایی کلیوی و قلبی منجر می شود. در پایان، علائم پنومونی و مننژیت می توانند پدیدار گردند، و یرسینیا پستیس به طور داخل عروقی تکثیر پیدا کرده و می توان آن را در اسمیر های خون مشاهده نمود. طاعون پنومونیک اولیه نتیجه ی استنشاق مستقیم ارگانیسم به درون ریه است. بیماران اغلب یک دوره برق آسا با درد قفسه سینه، سرفه، هموپتیز (خلط خونی)، و تنگی نفس شدید دارند.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

بیماران تب دار که در نواحی شناخته شده اندمیک، با جوندگان مواجه شده اند را باید مشکوک به طاعون در نظر گرفت. تشخیص سریع و تأیید آزمایشگاهی بیماری برای شروع درمانِ نجات بخش ضروری است.

**الف) نمونه ها**

خون به منظور کشت، و مکش از غده های لنفاوی بزرگ شده به منظور تهیه اسمیر و کشت گرفته می شوند. سرم بیمار در مراحل حاد و نقاهت ممکن است برای سطوح آنتی بادی بررسی گردند. در پنومونی، خلط کشت داده می‌شود؛ در مننژیت احتمالی، مایع مغزی نخاعی جهت کشت و اسمیر مورد استفاده قرار می گیرد.

**ب) اسمیر ها**

یرسینیا پستیس باسیل گرم منفی کوچکی‌است که در مواد بالینی به صورت سلول های منفرد، یا جفت، یا زنجیره های کوتاه نمایان می‌گردد. هنگامی که ماده رنگ آمیزی شونده از یک خیارک مشکوک یا یک کشت خون مثبت برداشت شود، رنگ آمیزی های رایت، گیسما، یا وایسون ممکن است سودمند تر باشند، زیرا نمای بارز دو قطبی (شکل سنجاق قفلی) ارگانیسم، که در رنگ آمیزی گرم قابل رؤیت نیست، را می توان دید. شیوه‌های رنگ‌آمیزی مستقیم اختصاصی تر (که احتمالاً در آزمایشگاه های مرجع در دسترس اند) شامل استفاده از رنگ آمیزی های فلئورسنت آنتی بادی با هدف قرار دادن آنتی ژن F1 کپسولی هستند.

**پ) کشت**

تمامی مواد بر روی پلیت های بلاد آگار، شکلات آگار، و مک کانکی آگار و در برین – هارت اینفیوژن براث کشت داده می شوند. رشد بر روی محیط های جامد ممکن است آهسته و مستلزم گذشت زمانی بیش از ۴۸ ساعت باشد، اما نتایج کشت بلاد اغلب ظرف ۲۴ ساعت مثبت می گردند. کشت ها را می توان بر اساس واکنش های بیوشیمیایی، با تردید شناسایی

نمود. روی مک کانکی، یرسینیا پستیس کلنی های غیر تخمیرکننده لاکتوز را تولید می کند، و در دمای ۲۵°C به جای دمای ۳۷°C، رشد بهتری دارد. این ارگانیسم کاتالاز مثبت است؛ همچنین اندول، اکسیداز، و اوره‌آز منفی می‌باشد؛ و غیر متحرک است. دو واکنش اخیر در تمایز یرسینیا پستیس از سایر یرسینیا های پاتوژن مفید واقع می شوند. ارگانیسمی با مشخصات بالا باید جهت انجام آزمون های تأییدی بیشتر، به آزمایشگاه بهداشت عمومی ارسال گردد. تشخیص قطعی کشت ها با استفاده از ایمونو فلئورسنس یا به واسطه لیز توسط یک باکتریوفاژ اختصاصی یرسینیا پستیس به بهترین وجه انجام می گیرد.

تمام کشت ها به شدت عفونت زا بوده و باید با حداکثر احتیاط درون هود بیولوژیکی مدیریت گردند.

**ت) سرولوژی**

در بیمارانی که از قبل واکسینه نشده اند، تیتر آنتی بادی سرمیِ دوران نقاهت از ۱:۱۶ یا بیشتر گواه احتمالی عفونت یرسینیا پستیس است. افزایش تیتر در دو نمونه متوالی، تشخیص سرولوژیک را اثبات می نماید.

**درمان**

طاعون ممکن است میزان مرگ و میری در حدود ۵۰٪ داشته باشد، مگر آن که بی درنگ درمان شود. این میزان در طاعون پنومونیک نزدیک به ۱۰۰٪ است. داروی انتخابی استرپتومایسین می باشد، اما کارآیی جنتامایسین نیز نشان داده شده است. داکسی سایکلین به علاوه فلئوروکوئینولون ها دارو های جایگزین هستند. این دارو ها گاهی در ترکیب با استرپتومایسین یا جنتامایسین داده می شوند. مقاومت دارویی به ندرت در یرسینیا پستیس برجسته است.

**اپیدمیولوژی و کنترل**

طاعون یک عفونت جوندگان وحشی (موش مزرعه، موش صحرایی، موش کور، راسو، و حیواناتی دیگر) است که در بسیاری از بخش های جهان روی می دهد. نواحی اصلی طاعون در بین جوندگان عبارتند از : هندوستان، جنوب شرقی آسیا (به ویژه ویتنام)، آفریقا، و آمریکای شمالی و جنوبی. ایالت های غربی آمریکا و مکزیک همیشه مخازنی از عفونت را در خود جای داده اند. اپیدمی ها در میان جوندگان به طور متناوب با مرگ و میر بالا رخ می دهند؛ در چنین زمان هایی، عفونت می تواند به جوندگان اهلی (مانند رَت) و سایر حیوانات (مانند گربه) انتشار یابد، و انسان ها ممکن است از طریق نیش کک یا در پی تماس مستقیم آلوده گردند. شایع ترین ناقل طاعون کک رت (گزنوپسیلا کئوپیس) می باشد، اما دیگر کک ها نیز ممکن است عفونت را انتقال دهند.

کنترل طاعون نیازمند بررسی دقیق حیوانات مبتلا، ناقل ها و تماس های انسانی، و از بین بردن حیوانات آلوده است. چنانچه یک مورد انسانی مشکوک تشخیص داده شد، باید کارشناسان مرکز بهداشت سریعاً از این موضوع آگاه گردند. بیماران مشکوک به طاعون باید جدا شوند، خصوصاً اگر درگیری ریوی نفی نشده باشد. کار با همه نمونه ها باید با حداکثر احتیاط صورت گیرد. اشخاصی که با بیماران مشکوک به پنومونی طاعون تماس داشته‌اند، باید داکسی سایکلین را به عنوان داروی پیشگیری‌کننده دریافت دارند.

واکسن سلول کامل کشته شده دیگر در دسترس نیست. به دلیل نگرانی در خصوص بیوتروریسم، واکسن های متعددی در حال حاضر تحت توسعه هستند.

**یرسینیا انتروکولیتیکا**

این ارگانیسم باسیلی گرم منفی و غیر تخمیر کننده لاکتوز بوده که اوره آز مثبت و اکسیداز منفی می باشد. بهترین رشد را در دمای ۲۵°C داشته و در همین دما دارای تحرک اما در دمای ۳۷°C غیر متحرک است. در دستگاه روده ای حیوانات گوناگونی یافت شده و ممکن است سبب بیماری در آنها شود، و می تواند به انسان ها انتقال یابد و انواعی از سندرم های بالینی را ایجاد کند.

افزودن بر ۷۰ سروتایپ از یرسینیا انتروکولیتیکا وجود دارد؛ اکثر جداشده‌ها از بیماران، متعلق به سروتایپ های O3: ،O8: و O9: هستند. اختلافات جغرافیایی چشمگیری در پراکنش سروتایپ های یرسینیا انتروکولیتیکا دیده می شود. یرسینیا انتروکولیتیکا می تواند یک انتروتوکسین مقاوم به حرارت را تولید نماید، اما نقش این توکسین در اسهال مرتبط با عفونت به خوبی مشخص نشده است.

یرسینیا انتروکولیتیکا از جوندگان و حیوانات اهلی (برای مثال گوسفند، گاو، خوک، سگ، و گربه) و آب های آلوده شده توسط آن‌ها جدا گردیده است. انتقال به انسان احتمالاً با آلودگی مواد غذایی، آشامیدنی ها و اشیاء صورت می پذیرد. انتقال شخص به شخص با این ارگانیسم احتمالاً نادر است.

**بیماری زایی و یافته های بالینی**

تلقیحی متشکل از $۱۰^{۸}$–$۱۰^{۹}$ یرسینیا باید وارد دستگاه گوارش شود تا عفونت ایجاد گردد. طی دوره کمون ۷–۴ روزه، یرسینیا ها در مخاط روده، خصوصاً در ناحیه ایلئوم تکثیر می یابند. این مسأله به التهاب، زخم، و پیدایش گلبول های سفید در مدفوع می انجامد. ارگانیسم ها ممکن است به گره های لنفاوی مزانتریک گسترش پیدا کرده، و ندرتاً باکتریمی به وجود آید.

علائم اولیه شامل تب، درد شکمی، و اسهال است. اسهال از نوع آبکی تا

نوع خونی متغیر بوده و ممکن است در نتیجه ی انتروتوکسین یا تهاجم ارگانیسم ها به مخاط باشد. گاه، درد شکمی شدید است و مکان آن در ربع تحتانی راست شکم می باشد و آپاندیسیت تصور می شود یک تا ۲ هفته پس از آغاز بیماری، در تعدادی از بیمارانِ واجد آنتی ژن سازگاری بافتی HLA-B 27، آرتِرالژی (درد مفاصل) و آرتریت (التهاب مفاصل) و اریتمانودوزوم (گرهک های قرمز، یک التهاب سلول‌های چربی زیر پوست) شکل می گیرد، که بر یک واکنش ایمونولوژیک نسبت به عفونت پیشنهاد می نماید. بسیار به ندرت اتفاق می افتد که عفونت یرسینیا، پنومونی، مننژیت، یا سپتی سمی ایجاد کند؛ در اکثر موارد، این عفونت محدود شونده است.

یرسینیا انتروکولیتیکا همچنین با عفونت های مرتبط با تزریق خون، ناشی از سلول های خونی آلوده، ارتباط دارد. این عفونت ها ماحصل توانایی ارگانیسم، انتقال داده شده از یک دهنده بدون علامت، برای تکثیر در دمای یخچال می باشند.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

**الف) نمونه ها**

نمونه ها ممکن است مدفوع، خون یا مواد به دست آمده از بررسی های جراحی باشند. اسمیر های رنگ آمیزی شده کمک کننده نیستند.

**ب) کشت**

تعداد یرسینیا ها در مدفوع ممکن است اندک باشد که می توان با "غنی‌سازی سرد" (cold enrichment) آن را افزایش داد : مقدار کمی از مدفوع یا یک سوآب رکتوم در محول نمک بافری، با pH=۷/۶، قرار داده می شود، و به مدت ۴-۲ هفته، در دمای ۴°C نگهداری می گردد؛ در این وضعیت، بسیاری از ارگانیسم های مدفوعی قادر به بقا نبوده، اما یرسینیا انتروکولیتیکا تکثیر می یابد. ساب کالچر ها در فواصل زمانی روی مک کانکی آگار ممکن است یرسینیا ها را نتیجه دهند. به طور جایگزین، اکثر آزمایشگاه های بالینی از یک آگار انتخابی یرسینیا نظیر سِفسولودین – ایرگاسان – نووبیوسین (CIN) آگار [cefsulodin-Irgasan-novobiocin agar] انکوبه شونده در دمای اتاق برای چند روز، استفاده می نمایند. کلنی های یرسینیا انتروکولیتیکا از نمای حلقه مرکزی روی یک هدف (bull's eye) با مرکز قرمز روی CIN آگار برخوردار اند.

**پ) سرولوژی**

در نمونه های سرمی زوج که به فاصله ۲ هفته یا بیشتر گرفته شده اند، می توان افزایش در آنتی بادی های آگلوتینه کننده را مشاهده نمود؛ اگرچه، واکنش‌های متقاطع بین یرسینیا ها و سایر ارگانیسم‌ها (ویبریو ها، سالمونلا ها و بروسلا ها) ممکن است نتایج را مختل سازند.

**درمان**

اکثر عفونت های یرسینیا که با اسهال همراه اند، خود محدود شونده بوده، و مزایای احتمالی درمان ضد میکروبی ناشناخته است. عموماً یرسینیا انتروکولیتیکا به آمینوگلیکوزید ها، کلرامفنیکل، تتراسایکلین، تری متوپریم سولفامتوکسازول، پنی‌سیلین، سفالوسپورینهای نسل سوم، و فلئوروکوئینولونها حساس می باشد؛ این ارگانیسم معمولاً به آمپی‌سیلین و به سفالوسپورین‌های نسل اول مقاوم است. سپتی‌سمی یا مننژیتِ معلوم شده ی یرسینیا میزان مرگ و میر بالایی دارد، اما مرگ عمدتاً در بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی رخ می دهد. سپتی سمی یرسینیا می تواند به طور موفقیت آمیزی با سفالوسپورین های نسل سوم (شاید در ترکیب با یک آمینوگلیکوزید) یا یک فلئوروکوئینولون (احتمالاً در ترکیب با عامل ضد میکروبی دیگر) درمان شود. در مواردی که تظاهرات بالینی قویاً به آپاندیسیت یا آدنیت (تورم غدد لنفاوی) مزانتریک اشاره می نمایند، بررسی های جراحی یک قاعده است، مگر آن‌که چندین مورد همزمان حاکی از احتمال عفونت یرسینیا باشند.

**پیشگیری و کنترل**

تماس با حیوانات مزرعه و اهلی، فضولات آنها، یا مواد آلوده شده توسط آنها احتمالاً اکثر عفونت های انسانی را توجیه می کند. گوشت و فرآورده های لبنی گاهی اوقات به عنوان منبع عفونت بوده اند، و شیوع های گروهی تا مواد غذایی یا آشامیدنی آلوده ردیابی شده اند. احتیاط های بهداشتی مرسوم احتمالاً سودمند هستند. هیچ روش پیشگیری کننده اختصاصی وجود ندارد.

**بررسی مفهومی**

- گونه های یرسینیا پاتوژن هایی زونوتیک اند که موجب بیماری در انسان ها، از عفونت های گوارشیِ خفیف گرفته تا بیماری های وخیم با میزان مرگ و میر بالا، نظیر طاعون، می شوند.
- یرسینیا پستیس معمولاً از راه گزش یک کک آلوده، به انسان ها انتقال می یابد، اگرچه تنفس راه بالقوه دیگر می باشد. یرسینیا پستیس دارای فاکتور های ویرولانس منتقل شونده توسط پلاسمید ها است که به ارگانیسم اجازه بقا در روده کک را داده و در تضاهرات بالینی شدید در انسان ها دست دارد.
- یک خیارک (گره لنفیِ بزرگ شده ی چرک دار) در نزدیکیِ زخم گزش همراه با تب شکل می گیرد و شایع ترین فرم طاعون است. از این ضایعه موضعی، عفونت ممکن است منتشر شود و فرم سپتی سِمیک بیماری را ایجاد نماید.

- درمان، مراقبت حمایتی و درمان آنتی بیوتیکی با استرپتومایسین، جنتامایسین، داکسی سایکلین، یا یک آنتی بیوتیک فلئوروکوئینولون را شامل می شود.
- یرسینیا انتروکولیتیکا پس از خوردن غذا یا آب آلوده، گاستروانتریت یا لنف آدنیت مزانتریک را ایجاد می کند.
- یرسینیا انتروکولیتیکا را می توان با استفاده از محیط هایی انتخابی به نام CIN آگار انکوبه شونده در دمای اتاق، از مدفوع بیماران آلوده جدا نمود.
- درمان گاستروانتریت ناشی از یرسینیا انتروکولیتیکا تجویز تری متوپریم – سولفامتوکسازول، داکسی سایکلین، یا یک آنتی بیوتیک فلئوروکوئینولون را شامل می گردد.

**پاستورلا مولتوسیدا**

پاستورلا ها کوکوباسیل های گرم منفی غیر متحرک اند که در اسمیر های رنگ آمیزی شده نمای دو قطبی دارند. آنها هوازی یا بی هوازی اختیاری بوده که به سهولت روی محیط های معمول باکتریولوژیکی در دمای ۳۷°C رشد می کنند. همگی آن‌ها اکسیداز مثبت و کاتالاز مثبت می باشند، اما در سایر واکنش های بیوشیمیایی متفاوت هستند.

پاستورلا مولتوسیدا در دستگاه تنفسی و گوارشی تعداد زیادی از حیوانات اهلی و وحشی در سراسر جهان وجود دارد. شاید رایج ترین ارگانیسم در زخم های ناشی از گاز گرفتگی گربه و سگ باشد. این ارگانیسم یکی از عوامل شایع سپتی سمی خونریزی دهنده در انواعی از حیوانات – از جمله خرگوش، رت، اسب، گوسفند، طیور، گربه و خوک – به شمار می رود. همچنین می تواند در بسیاری از سیستم های بدن انسان سبب عفونت شود و ممکن است گاهی بخشی از میکروبیوتای نرمال انسان گردد.

**یافته های بالینی**

متداول ترین تظاهر عفونت تاریخچه گاز گرفتگی حیوان است که در طی چند ساعت با نشانه های حاد قرمزی، تورم و درد ادامه پیدا می کند. لنف آدنوپاتی ناحیه ای متغیر بوده، و تب اغلب خفیف است. عفونت های پاستورلا گاهی اوقات به شکل باکتریمی یا عفونت تنفسی مزمن بدون یک ارتباط آشکار با حیوانات خود را نشان می دهند.

پاستورلا مولتوسیدا به اکثر آنتی بیوتیک ها حساس است. پنی‌سیلین G به عنوان داروی انتخابی برای عفونت های پاستورلا مولتوسیدای ناشی از گاز گرفتگی حیوان لحاظ می گردد. تتراسایکلین ها و فلئوروکوئینولون ها دارو های جایگزین هستند.

**پرسش های مروری**

۱. یک مرد ۱۸ ساله مقیم آریزونای آمریکا به دلیل تب، درد در کشاله ران چپ، و اسهال برای مدت ۲ روز گذشته، به اورژانس مراجعه می کند. طی معاینه، او تب ندارد، تعداد ضربان قلب وی ۱۲۶/min، تعداد تنفس ۲۰/min، و فشار خون او ۱۳۰/۸۰mmHg می باشد. تورم و حساس شدن کشاله ران چپ بارز است. کشیدگی عضله کشاله ران تشخیص، و به افتادن در ۲ روز قبل نسبت داده می شود. او با عوامل ضد التهابی غیر استروئیدی درمان و ترخیص می گردد. روز بعد، در بیمار احساس ضعف و دشواری در تنفس پدید آمده، و از حال می رود. او به اورژانس برده می شود و مدت کوتاهی پس از رسیدن جان خود را از دست می دهد. کشت از نمونه های خون گرفته شده در بخش اورژانس برای یرسینیا پستیس مثبت می شوند. بررسی اپیدمیولوژیک حاکی از آن است که بیمار به احتمال زیاد به دنبال گزش کک های آلوده به یرسینیا پستیس، به هنگام راه رفتن میان یک گروه سگ هامون (جونده بومی آمریکای شمالی)، آلوده گشته است (فصل ۴۸ را ببینید). کدام‌یک از گفته های زیر درباره بیماری زایی طاعون صحیح است؟

الف) یرسینیا پستیس زمانی که در دمای ۲۸°C انکوبه گردد، یک کوآگولاز تولید می کند.

ب) هیچ خطری در خصوص پنومونی ناشی از سرایت شخص به شخص یرسینیا پستیس وجود ندارد.

پ) به دنبال گزش یک کک آلوده، عفونت یرسینیا پستیس به ندرت رخ می دهد و یا گسترش آن به دور تر از جایگاه گزش کک یا به گره های لنفاوی ناحیه ای گهگاه اتفاق می افتد.

ت) ارگانیسم های یرسینیا پستیس درون سلول های پلی مورفونوکلئر تکثیر می نمایند.

ث) انتقال یرسینیا پستیس به حیوانات (و انسان ها) به واسطه مدفوع کک در هنگام خون خواری آن است.

۲. داروی انتخابی جهت درمان بیمار پرسش ۱ می تواند کدام باشد؟

الف) آمپی سیلین

ب) سفوتاکسیم

پ) لِووفلوکساسین

ت) اریترومایسین

ث) استرپتومایسین

۳. کدام یک از موارد زیر عموماً یک عامل بیوتروریسم و جنگ بیولوژیک در نظر گرفته نمی شود؟

الف) یرسینیا پستیس

ب) توکسین بوتولینوم
پ) استرپتوکوکوس پایوژنز
ت) گونه های بروسلا
ث) باسیلوس آنتراسیس

۴. یک پسر ۸ ساله توسط یک گربه گاز گرفته می شود. و روز بعد، زخمی قرمز رنگ و متورم شکل می گیرد که از آن مایعی چرکی بیرون می زند. از این زخم پاستورلا مولتوسیدا کشت داده می شود. داروی انتخابی برای درمان این عفونت کدام است؟
الف) آمیکاسین
ب) اریترومایسین
پ) جنتامایسین
ت) پنی سلین G
ث) کلیندامایسین

۵. کسانی که با بیماران مبتلا به پنومونی طاعون تماس نزدیک دارند باید کدام یک از عوامل زیر را به عنوان پیشگیری کننده دارویی دریافت دارند؟
الف) جنتامایسین
ب) سفازولین
پ) ریفامپین
ت) پنی سیلین
ث) داکسی سایکلین

۶. در بیماری که دارای شکل خیارکی طاعون است، تمام نمونه های زیر به منظور تشخیص قابل پذیرش هستند، مگر :
الف) کشت مدفوع بر روی هکتون انتریک آگار
ب) کشت خون با استفاده از محیط های روتین آزمایشگاهی
پ) کشت ماده مکش شده از یک گره لنفی بر روی بلاد آگار و مک کانکی آگار
ت) سرم های دوران حاد و نقاهت
ث) رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی بافت گره لنفی

۷. تمام گفته های زیر درباره پلاسمید pFra/pMT پرسینیا پستیس صحیح است، مگر :
الف) پروتئین کپسولی (فراکسیون F1) را کد می کند که ویژگی های ضد فاگوسیتیک را اعطاء می نماید.
ب) دارای ژن هایی است که محصول آن‌ها پروتئاز فعال کننده پلاسمینوژن است که برخوردار از فعالیت کوآگولازی وابسته به دما می باشد.
پ) واجد ژن های به رمز در آورنده فسفولیپاز D بوده که برای بقا ارگانیسم در روده میانی کک ضروری است.
ت) منحصر به یرسینیا پستیس است.
ث) فاکتو رهایی را کد می کند که هم جهت بقا در کک و هم برای زنده ماندن در انسان اهمیت دارند.

۸. تمام گفته های زیر درباره اپیدمیولوژی عفونت های ناشی از پرسینیا انتروکولیتیکا صحیح است، مگر :
الف) اکثر عفونت های انسانی نتیجه سروتایپ :۱ O هستند.
ب) انسان ها عفونت را به دنبال خوردن غذا یا آشامیدنی های آلوده شده توسط حیوانات یا محصولات حیوانی کسب می نمایند.
پ) انتشار شخص به شخص کاملاً شایع است.
ت) برای آن‌که عفونت ایجاد گردد به یک تلقیح زیاد نیاز می باشد.
ث) عفونت در اشخاص واجد آنتی ژن سازگاری بافتی HLA-B27 شایع تر است.

۹. کدام‌یک از گونه های پاستورلا با عفونت دستگاه تناسلی زنان و عفونت نوزادان ارتباط دارد؟
الف) پاستورلا مولتوسیدا
ب) پاستورلا پنوموتروپیکا
پ) پاستورلا اوره‌آ
ت) پاستورلا بِتیِه

۱۰. برداشت بهینه پرسینیا انتروکولیتیکا از مدفوع بیماران مبتلا به گاستروانتریت به کدام محیط اختصاصی نیاز دارد؟
الف) سِفسولودین – ایرگاسان – نوووبیوسین آگار
ب) گزیلوز – لایزین دِکربوکسیلاز آگار
پ) هِکتون – انتریک آگار
ت) محیط رِگان لُ
ث) مک کانکی آگار

۱۱. کدام ارگانیسم زیر احتمالاً موجب واکنش تزریق خون می شود، حتی اگر دهنده بدون علامت باشد؟
الف) پاستورلا مولتوسیدا
ب) اشریشیاکولی
پ) پاستورلا بتیه

ت) یرسینیا انتروکولیتیکا
ث) هیچکدام

۱۲. یک دانشجوی ۲۵ ساله در مقطع کارشناسی ارشد، به دلیل تب، درد شکمی حاد، و لکوسیتوز، که پیشنهاد بر آپاندیسیت حاد می دهند، شتابان به اتاق عمل برده می شود. در جریان جراحی، آپاندیس ظاهراً طبیعی است، اما تعداد زیادی از گره های لنفاوی مزانتریک بزرگ شده اند. تشخیص احتمالی کدام است؟
الف) عفونت ویروس اپستین – بار که مونونوکلئوز عفونی نامعمول را ایجاد کرده است.
ب) لنف آدنیت مزانتریک ناشی از یرسینیا پسودوتوبرکلوزیس
پ) طاعون گوارشی
ت) بروز غیر معمول شیگلوز
ث) لنف آدنیت ناشی از پاستورلا پنوموتروپیکا

۱۳. منبع شاخص عفونت در مورد پرسش ۱۲ کدام است؟
الف) تماس با بزاق گربه خانگیِ فرد بیمار
ب) خوردن تصادفی مدفوع سگ هامون
پ) خوردن آب یا غذای آلوده
ت) تماس مستقیم با یک شخص آلوده دیگر
ث) گزش یک بندپای آلوده

۱۴. ارگانیسمی مشکوک به یرسینیا پستیس از یک بیمار مبتلا به سپتی سمی جدا گردیده است. این جدا شده رنگ آمیزی دو قطبی دارد، کاتالاز مثبت ، اما اکسیداز و اوره آز منفی بوده، و غیر متحرک است. در این مرحله چه باید کرد؟
الف) هیچ؛ آزمایشگاه تشخیص را تأیید نموده است.
ب) تلقیح این جدا شده یه یک کیت شناسایی یا سیستم اتوماتیک برای تأیید
پ) تماس گرفتن با پلیس، زیرا یک رویداد احتمالی از بیوتروریسم وجود دارد.
ت) فرستادن این جدا شده به نزدیک ترین آزمایشگاه بهداشت عمومی برای تأیید
ث) فرستادن این جدا شده به بیمارستان شهر برای تعیین توالی

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- الف | ۲- ث | ۳- پ |
| ۴- ت | ۵- ث | ۶- الف |
| ۷- ب | ۸- پ | ۹- ت |
| ۱۰- الف | ۱۱- ت | ۱۲- ب |
| ۱۳- پ | ۱۴- ت | |

# فصل ۲۰ نیسریا ها

**مقدمه**

خانواده نیسریاسه در بر دارنده جنس‌های نیسریا، کینگلا، اِیکنلا، سیمونسیئلا، و آلیسیئلا است (فصل ۱۶ را ببینید). نیسریا ها کوکوس‌هایی گرم منفی اند که معمولاً به صورت جفت (دیپلوکوکوس هـا) آرایش یافته انـد. نیسریا گونوره (گونوکوکوس) و نیسریا مننژایتیدیس (مننگوکوکوس) برای انسان ها بیماری زا بوده و معمولاً همراه با سلول‌های پلی‌مورفوکلئر یا درون آنها یافت می‌شوند. بعضی از نیسریا ها ساکنین نرمال دستگاه تنفسی انسان به حساب می آیند؛ آنها به ندرت بیماری ایجاد می کنند، و به صورت خارج سلولی وجود دارند. اعضای گروه نیسریا در جدول ۱-۲۰ ذکر گردیده اند.

گونوکوکوس ها و مننگوکوکوس ها، با ۷۰٪ هومولوژی DNA، از نزدیک خویشاوند هستند، و بـه واسطه تعداد اندکی از آزمـون هـای بیوشیمیایی و ویژگی های اختصاصی از یکدیگر متمایز می‌گردند : مننگوکوکوس‌ها کپسول پلی‌ساکاریدی داشته، اما گونوکوکوس‌ها فاقد آن می‌باشند؛ و مننگوکوکوس‌ها به ندرت پلاسمید دارند، اما اکثر گونوکوکوس ها دارای پلاسمید اند. مهم تر آن‌که، این دو گونه براساس تظاهرات معمول بالینیِ بیماری هایی که ایجاد می‌کنند، از هم تفکیک می شوند. مننگوکوکوس‌ها معمولاً در دستگاه تنفسی فوقانی یافت شده و عامل مننژیت اند، اما گونوکوکوس ها عامل عفونت های تناسلی می باشند. هرچند، طیف بالینیِ بیماری های ناشی از گونوکوکوس ها و مننگوکوکوس ها همپوشانی دارند.

جدول ۱-۲۰. واکنش های بیوشیمیایی نیسریا ها و موراکسلا کاتارالیس

| | رشد بر روی محیط های MTM، ML یا NYC[a] | تولید اسید از | | | | DNAse |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | گلوکز | مالتوز | لاکتوز | سوکروز یا فروکتوز | |
| نیسریا گونوره | + | + | - | - | - | - |
| نیسریا مننژایتیدیس | + | + | + | - | - | - |
| نیسریا لاکتامیکا | + | + | + | + | - | - |
| نیسریا سیکا | - | + | + | - | + | - |
| نیسریا ساب فلاوا | - | + | + | - | ± | - |
| نیسریا موکوزا | - | + | + | - | + | - |
| نیسریا فلاوِسِنس | - | - | - | - | - | - |
| نیسریا سینرِه | ± | - | - | - | - | - |
| نیسریا پلی ساکاره | ± | + | + | - | - | - |
| نیسریا اِلونگاتا | - | -/ضعیف | - | - | - | - |
| موراکسلا کاتارالیس | - | - | - | - | - | + |

a. ML، محیط مارتین – لوئیس؛ MTM، محیط تایر – مارتین اصلاح شده (modified)؛ NYC، محیط نیویورک سیتی.

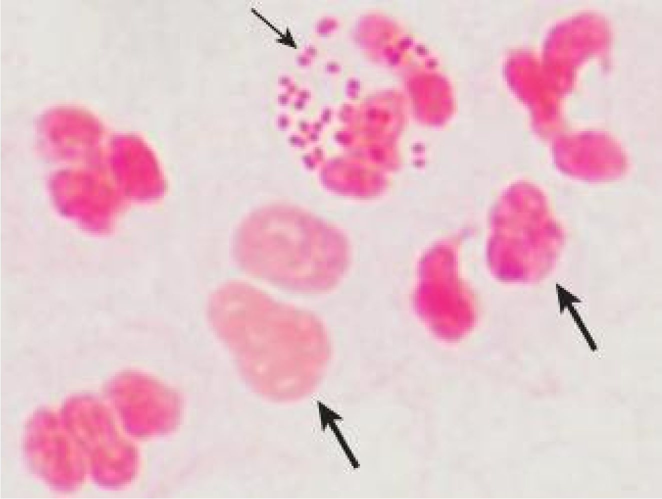
**مورفولوژی و شناسایی**

**الف) مشخصه ارگانیسم ها**

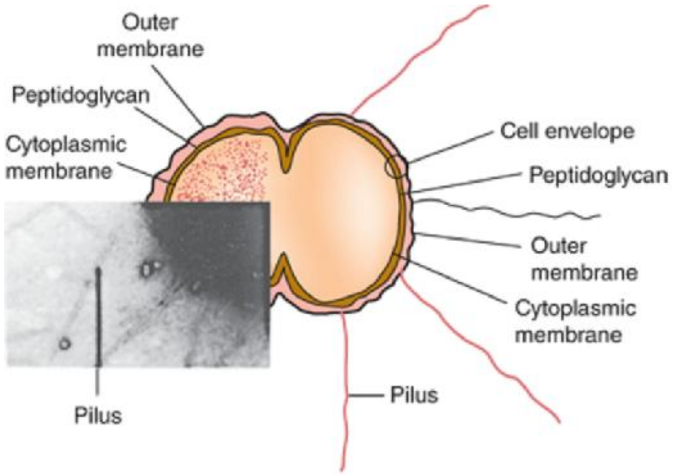
نیسریا یک دیپلوکوکوس گرم منفی غیر متحرک، با قطر تقریبی ۰/۸ µm است (شکل های ۱-۲۰ و ۲-۲۰). کوکوس های تکی به شکل کلیه هستند؛ هنگامی که ارگانیسم ها به صورت جفت وجود دارند، لبه های مسطح یا مقعر آنها در مجاورت یکدیگر قرار دارد.

**ب) کشت**

گونوکوکوس ها و مننگوکوکوس ها ظرف ۴۸ ساعت بر روی محیط های غنی شده (مانند تایر – مارتین اصلاح شده، مارتین لوئیس، GC- لِکْت، و نیویورک سیتی)، کلنی هـای محدب، درخشان، برآمده، و مخاطی را بـا قطر ۱-۵ mm شکل می دهنـد. کلنی هـا شفاف یـا مـات، بدون پیگمـان، و غیر همولیتیک اند. نیسریا فلاوِسِنس، نیسریا سینرِه، نیسریا ساب فلاوا، و نیسریا لاکتامیکا ممکن است پیگمان زایـی زرد داشته باشند. نیسریا سیکا کلنی های مات، شکننده، و چروکیده را تولید می نماید. موراکسلا کاتارالیس کلنی های بدون پیگمان یا کلنی های مات خاکستریِ متمایل به صورتی را پدید می آورد.



شکل ۱–۲۰. رنگ آمیزی گرم از ترشح پیشابراهِ یک بیمار مبتلا به سوزاک. هسته های سلول هـای پلی مورفونوکلئر دیده می شوند (پیکان های بزرگ). دیپلوکوکوس هـای گرم منفیِ درون سلولی (نیسریـا گونوره) در یک سلول پلی مورفونوکلئر توسط پیکان کوچک مشخص گشته اند.




شکل ۲–۲۰. نمای ترسیمی از نیسریا گونوره که پیلوس ها و سه لایه از پوشش سلولی را نشان می دهد.

**پ) خصوصیات رشد**

نیسریا ها بهترین رشد را تحت شرایط هوازی دارند، اما برخی از آنها در محیط بی هوازی رشد می نمایند. آنها از نیازمندی های تغذیه ای پیچیده ای برخوردار اند. اکثر نیسریا ها هیدرات های کربن را اکسید ساخته، اسید اما نه گاز را تولید می کنند، و الگوی هیدرات کربن شیوه ای جهت فرق نهادن میـان آنها محسوب می گـردد (جدول ۱–۲۰). نیسریا ها با تولید اکسیداز، واکنش های اکسیداز را مثبت می سازند؛ آزمون اکسیداز واکنشی کلیدی برای شناسایی آنها می باشد. زمانی که باکتری ها بر روی کاغذ صافیِ آغشته به تترا متیل پارا فنیلن دی آمین هیدروکلرید (اکسیداز) نقطه گذاری شونـد (به صورت لکه هایی در جا های مختلف آن قرار گیرند)، نیسریا ها به سرعت به ارغوانی تیره تغییر رنگ می دهند.

مننگوکوکوس ها و گونوکوکوس ها بر روی محیط های حاوی مواد آلیِ پیچیده، نظیر خون حرارت دیده، هِمین، و پروتئین های حیوانی، و در اتمسفر ۵ درصد $CO_2$ دار (برای مثال، شیشه شمع‌دار) به بهترین وجه رشد می کنند. رشد توسط بعضی از تشکیلات سمی محیط (مانند اسیدهای چرب یا نمک‌ها) باز داشته می شود. این ارگانیسم ها به واسطه خشک شدگی، حرارت مرطوب، و بسیاری از گند زدا ها به سرعت کشته می شوند. آن‌ها آنزیم های اتولیتیک را تولید نموده که به تورم سریع و لیز در شرایط آزمایشگاهی، در دمای ۲۵°C و pH قلیایی می انجامد.

**نیسریا گونوره**

گونوکوکوس ها فقط گلوکز را اکسید می کنند و از لحاظ آنتی ژنی متفاوت از سایر نیسریا ها هستند. کلنی های آن‌ها معمولاً کوچک تر از کلنی های دیگر نیسریا ها است. گونوکوکوس ها که به آرژنین، هیپوگزانتین، و یوراسیل نیاز دارند (اُگزوتایپ $Arg^-$، $Hyx^-$، و $Ura^-$)، روی کشت اولیه بسیار آهسته رشد می نمایند. گونوکوکوس های جدا شده از نمونه های بالینی، یا نگهداری شده توسط ساب کالچر انتخابی، کلنی های کوچک شاخصی حاوی باکتری های پیلوس دار را ایجاد می کنند. در ساب کالچر غیر انتخابی، کلنی‌های بزرگتری شکل گرفته و گونوکوکوس ها فاقد پیلوس اند. همچنین واریانت های شفاف و ماتِ هر دو کلنیِ کوچک و بزرگ به چشم می خورند؛ کلنی های مات با حضور یک پروتئین سطحی موسوم به Opa ارتباط دارند.

**ساختار آنتی ژنی**

نیسریا گونوره از نظر آنتی ژنی ناهمگن بوده و قادر است ساختار های سطحی خود را در شرایط آزمایشگاهی – و احتمالاً در بدن موجود زنده – تغییر دهد، تا از دفاع های میزبانی بگریزد. ساختار های سطحی نیسریا عبارتند از :

**الف) پیلوس (فیمبریه)**

پیلوس ها زوائدی مو مانند اند که تا چندین میکرومتر از سطح گونوکوکی بیرون می زنند. آن‌ها اتصال به سلول هـای میزبان و مقاومت در بـرابـر فاگوسیتوز را ارتقاء می بخشند. پیلوس ها از پروتئین های روی هم چیده شده ی پیلین (با وزن ملکولی ۲۱–۱۷ کیلو دالتون [kDa]) ساخته شده اند. پایانه آمینوی یک ملکول پیلین، که حاوی درصد بالایی از اسید های آمینه هیدروفوب است، حفظ شده می باشد. توالی اسید آمینه ای مجاور بخشِ میانی این ملکول نیز حفظ شده است؛ این بخش از ملکول جهت اتصال به سلول های میزبان به خدمت گرفته می شود و در پاسخ ایمنی کم جلوه تر است. توالی اسید آمینه ای نزدیک پایانه کربوکسیل بـه شدت تغییر پذیـر می باشد؛ این بخش از ملکول بارز ترین بخش در پاسخ ایمنی شمرده می شود. پیلین های تقریباً تمام سویه های نیسریا گونوره از نظر آنتی ژنی

متفاوت اند، و یک سویه واحد می تواند اشکال متعددی از پیلین های متمایز از نظر آنتی ژنی را بسازد.

### ب) Por

پروتئین Por (pore = منفذ) در سرتاسر غشای سلول گونوکوکی گسترانیده شده است. این پروتئین در آرایش ترایمر (سه تایی)، منافذی را در سطح شکل می دهد که بعضی از نوتریئنت ها از خلال آن‌ها وارد می شوند. پروتئین های Por ممکن است به واسطه جلوگیری از ادغام فاگوزوم – لیزوزوم، بر روی کشتار درون سلولی گونوکوکوس ها داخل نوتروفیل ها تأثیر نهند. به علاوه، مقاومت متغیر گونوکوکوس‌ها به کشتارتوسط سرم انسان سالم به این بستگی دارد که آیا پروتئین Por به طور انتخابی به اجزای C3b و C4b کمپلمان متصل می شود یا خیر. وزن ملکولی Por از ۳۲ تا ۳۶ کیلو دالتون متفاوت است. هرسویه از گونوکوکوس صرفاً یکی از دو نوع Por را ابزار می دارد، اما Por در سویه هـای مختلف، از لحـاظ آنتی ژنی تفاوت نشان می دهـد. تایپینگ سرولوژیک Por به وسیله واکنشهای آگلوتیناسیون با آنتی بادیهای مونوکلونال شیـوه ای سودمند برای مطالعه اپیدمیولوژی نیسریا گونوره است. هرچنـد، این شیـوه با شیوه هـای ژنوتیپی نظیر ژلْ الکتـروفورز با میـدان پالس دار، Opa تایپینگ، و تعین توالی DNA جایگزین شده است.

### پ) پروتئین های Opa

این پروتئین ها در چسبندگی گونوکوکوس ها درون کلنی ها و در اتصال آنها به گیرنده های سلول میزبان نظیر ترکیبات خویشاوند با هپارین و CD66 یا ملکول چسبندگی سلولی خویشاوند با کارسینوامبریونیک عمل می کنند. یک بخش از ملکول Opa (opaque = مات) در غشای خارجی گونوکوکوس جای می گیرد و بقیه آن در مواجهه با سطح می باشد. وزن ملکولی Opa ۲۰-۲۸ kDa است. یک سویه از گونوکوکوس می تواند صفر، دو، یا گاهی سه نوع Opa را بیان نماید، اما هر سویه برای Opa های مختلف واجد ۱۱ یا ۱۲ ژن است. PCR از ژن هـای opa و به دنبال آن، هضم با اندونوکلئاز تحـدیدی، و آنالیز قطعات حاصل با ژلْ الکتروفورز شیوه ای سودمند برای سویه تایپینگ (تعیین سویه) است که توسط آزمایشگاه هـای مـرجع انجام می گیرد.

### ت) Rmp (پروتئین III)

این پروتئین (با وزن ملکولی ۳۱-۳۰ kDa) از لحـاظ آنتی ژنی در تمـام گونوکوکوس هـا حفظ شده است. Rmp پـروتئین قابل تغییر – احیـاء (reduction-modifiable protein) بوده و وزن ملکولی ظاهری آن به هنگامی که در حالت احیاء است تغییر می کند. این پروتئین Por را برای تشکیل منافذ در سطح سلول همراهی می نماید.

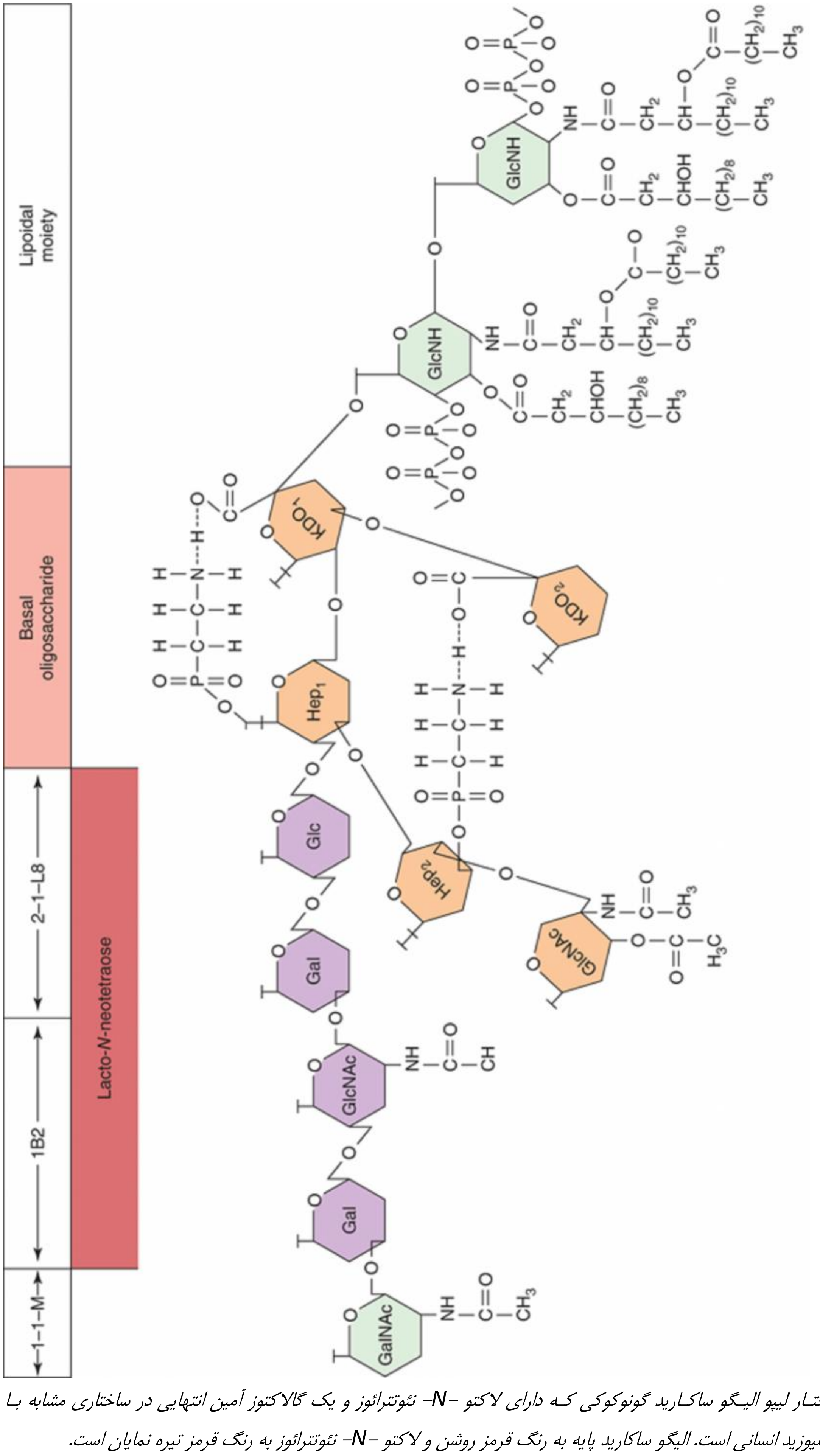
### ث) لیپو الیگوساکارید

لیپو پلی ساکارید (LPS) گونوکوکی، برخلاف باسیل های گرم منفی انتریک (فصول ۲ و ۱۵ را ببینید)، زنجیره های جانبی و طویل آنتی ژن O را نداشته و لیپو الیگو ساکارید (LOS) نام می‌گیرد. وزن ملکولی آن ۷-۳ kDa است. گونوکوکوس ها می توانند بیش از یک زنجیره الیگوساکاریدی متفاوت از نظر آنتی ژنی را به طور همزمان بیان دارند. سمیت در عفونت های گونوکوکی عمدتاً ماحصل اثرات اندوتوکسیک LOS است. خصوصاً، در مدل کشت خارجی لوله رحم، LOS باعث از دست رفتن مژه هـا و مرگ سلول هـای مخاطی می شود.

در شکلی از تقلید ملکولی، گونوکوکوس هـا ملکول هـای LOS ی می سازند که از نظر ساختاری به گلیکو اسفنگو لیپید های غشای سلولی انسان شباهت دارند. یک ساختار در شکل ۳-۲۰ به تصویر کشیده شده است. LOS گونوکوکی و گلیکو اسفنگو لیپید انسانی از همان کلاس ساختاری، با آنتی بادی‌های مونو کلونال یکسانی بر هم کنش می نمایند، که بیانگر تقلید ملکولی است. حضور ساختار هـایی روی سطح گونوکوکی کـه بـه ساختار های سطحی روی سلول هـای انسانی شبیه اند، به گونوکوکوس هـا جهت فرار از تشخیص ایمنی یاری می رساند.

گالاکتوز انتهایی گلیکو اسفنگو لیپید های انسانی اغلب با اسید سیالیک پیوند خورده است. اسید سیالیک یک کتولوزونیک اسید ۵-N- استیله نُه کربنه است که همچنین N- استیل نورامینیک اسید (NANA) نامیده می شود. گونوکوکوس هـا اسید سیالیک را نمی سازند، بلکه یک سیالیل ترانسفراز را به وجود می آورند که در گرفتن NANA از قند نوکلئوتید انسانی سیستیدین ′5- مونو فسفو – N – استیل نورامینیک اسید (CMPNANA) عمل کرده و NANA را روی گالاکتوز انتهایی گیرنده LOS گونوکوکی قرار می دهـد. ایـن سیالیله شدگی (سیالیلاسیون) روی بیماری زایـی عفونت گونوکوکی اثر می‌گذارد. این موضوع گونوکوکوس ها را نسبت به کشته شدن توسط سیستم آنتی بادی – کمپلمان انسان مقاوم ساخته و در اتصال گونوکوکی به گیرنده های مستقر روی سلول های فاگوسیتیک اخلال ایجاد می نماید.

نیسریا مننژایتیدیس و هموفیلوس آنفلونزا در بسیاری از ساختارهای LOS خود، اما نه همه آن‌ها، به نیسریا گونوره شباهت دارند. زیست شناسی LOS برای این سه گونه و برای بعضی از گونه های غیر بیماری زای نیسریا مشابه است. چهار سروگروه مختلف از نیسریا مننژایتیدیس کپسول های اسید سیالیک متفاوتی را می سازند (ادامه بحث را ببینید)، که گویای اختلاف در مسیر های بیوسنتزی آن‌ها با مسیر های بیوسنتزی گونوکوکوس ها است. این چهار سروگروه LOS خود را با استفاده از اسید سیالیکِ برگرفته از منبع درونی سیالیله می‌کنند.




شکل ۳-۲۰. ساختار لیپو الیگو ساکارید گونوکوکی که دارای لاکتو -N- نئوتترائوز و یک گالاکتوز آمین انتهایی در ساختاری مشابه با سری های گلیکو اسفنگو لیپید گانگلیوزید انسانی است. الیگو ساکارید پایه به رنگ قرمز روشن و لاکتو -N- نئوتترائوز به رنگ قرمز تیره نمایان است.

**ج) سایر پروتئین ها**

چند پروتئینِ از نظر آنتی ژنی ثابت در گونوکوکوس ها دارای نقش های به طور اندک تعریف شده در بیماری زایی هستند. Lip(H8) یک پروتئین آشکار روی سطح است که به سان Opa نسبت به حرارت قابل تغییر می‌باشد. Fbp یا پروتئین متصل شونده به آهن ( ferric-binding protein)، با وزن ملکولی ای همانند با Por، زمانی که موجودی آهنِ در دسترس به محدودیت برسد، بیان می گردد. گونوکوکوس ها یک IgA1 پروتئاز را تولید می کنند که IgA1 (ایمونوگلوبولین مخاطی اصلی در انسانها) را شکافته و آن را غیرفعال می‌نماید. مننگوکوکوس‌ها، هموفیلوس آنفولانزا و استرپتوکوکوس پنومونیه IgA1 پروتئاز مشابهی را می سازند.

**ژنتیک و ناهمگونی آنتی ژنی**

گونوکوکوس ها ساز و کار هایی را برای تبدیل مکرر از یک شکل آنتی ژنی (پیلین، Opa، یا LPS) به شکل آنتی ژنی دیگر همان ملکول تکامل داده‌اند. این تبدیل به ازای هر $۱۰^{۳}$–$۱۰^{۲/۵}$ گونوکوکوس، یک بار رخ داده، که برای باکتری ها میزان بسیار بالایی از تغییر محسوب می شود. از آنجایی که پیلین، Opa، و LPS بر روی گونوکوکوس ها آنتی ژن های آشکار سطحی اند، در پاسخ ایمنی نسبت به عفونت حائز اهمیت می‌باشند. تبدیل سریع ملکول‌ها از یک شکل آنتی ژنی به شکل دیگر به گونوکوکوس ها کمک می کند تا سیستم ایمنی میزبان را دور بزنند.

مکانیسم تبدیل برای پیلین، که دقیقاً مطالعه شده است، متفاوت از این مکانیسم برای Opa است.

گونوکوکوس ها از ژن های متعددی برای به رمز در آوردن پیلین برخوردار هستند، اما تنها یک ژن به درون جایگاه بیان الحاق می گردد. گونوکوکوس‌ها قادرند همه یا بخشی از این ژن پیلین را حذف و آن را با همه یا بخشی از ژن پیلین دیگر جایگزین نمایند. این مکانیسم به گونوکوکوس ها اجازه می دهد تا تعداد زیادی ملکول پیلینِ متفاوت از لحاظ آنتی ژنی را در طول زمان بیان دارند.

مکانیسم تبدیل برای Opa – دست کم تا اندازه ای – مستلزم افزایش یا برداشت از DNA یک یا تعداد بیشتری تکرار های کد کننده پنتامری پیش از توالیِ کد کننده ژن ساختاری Opa است. مکانیسم تبدیل برای LPS روشن نیست.

گونوکوکوس ها دارای چند پلاسمید هستند؛ ۹۵٪ از سویه ها از یک پلاسمید "مرموز" (cryptic) کوچک (با وزن ملکولی ۲/۶ مگا دالتون [mDa]) با عملکردی نامعلوم برخوردار اند. دو پلاسمید دیگر (با وزن های ملکولی ۳/۴ mDa و ۴/۷ mDa) حاوی ژن‌های کدکننده β- لاکتامازهای نوع TEM-1 (پنی سیلیناز ها) بوده، و سبب مقاومت به پنی‌سیلین می‌شوند. این پلاسمید ها به واسطه کانجوگاسیون در میان گونوکوکوس ها انتقال پذیر می باشند؛ آن‌ها به پلاسمیدی که در هموفیلوسِ تولید کننده پنی‌سیلیناز یافت می گردد، شباهت دارند و ممکن است از هموفیلوس یا سایر ارگانیسم های گرم منفی کسب شده باشند. ۲۰–۵ درصد از گونوکوکوس ها واجد یک پلاسمید (با وزن ملکولی ۲۴/۵ mDa) هستند که دارای ژن های کد شونده برای کانجوگاسیون است؛ بروز این پلاسمید در نواحی جغرافیایی ای که گونوکوکوس های تولید کننده پنی سیلیناز بسیار شایع اند، در بالا ترین میزان خود قرار دارد. مقاومت سطح بالا نسبت به تتراسایکلین (با حداقل غلظت‌های مهاری [MIC های] ۱۶ mg/L یا بیشتر) به واسطه الحاق ژن استرپتوکوکی *tetM* که مقاومت در برابر تتراسایکلین را در قالب پلاسمید کونژوگه ای کد می کنند، توسعه پیدا کرده است.

جدول ۲–۲۰. ناهمگونی آنتی ژنی نیسریا گونوره

| آنتی ژن | تعداد انوع |
|---|---|
| پیلین | صد ها |
| Por (پروتئین) (سیستم US) | PorA با ۱۸ زیر نوع، PorB با ۲۸ زیرنوع |
| Opa (پروتئین II) | بسیار زیاد (شاید صد ها) |
| RmP (پروتئین III) | یک |
| لیپو الیگو ساکارید | هشت یا بیشتر |
| Fbp (پروتئین متصل شونده به آهن) | یک |
| Lip(H8) | یک |
| IgA1 پروتئاز | دو |

**بیماری زایی، آسیب شناسی، و یافته های بالینی**

گونوکوکوس ها چند نوع مورفولوژیک از کلنی را ارائه می دهند (بحث قبل را ببینید)، اما به نظر می رسد تنها باکتری های پیلوس دار ویرولانت باشند. بیان پروتئین Opa بر اساس نوع عفونت فرق می کند. گونوکوکوس های سازنده کلنی های مات از مردان مبتلا به التهاب پیشابراه (اورِتریت) علامت دار و از کشت های گردن رحم در میانه دوره قاعدگی جدا گشته اند. گونوکوکوسهایی که کلنی های شفاف را شکل می دهند، غالباً از مردان مبتلا به عفونت بدون علامت پیشابراه (مجرای ادرار)؛ از زنان در دوره قاعدگی؛ و از فرم های تهاجمی سوزاک، از قبیل سالپنژیت (التهاب لوله های رحم) و عفونت منتشر جدا می شوند. تنوع آنتی ژنیِ پروتئین های سطحی در جریان عفونت، به ارگانیسم اجازه گریز از پاسخ ایمنی را می دهد.

گونوکوکوس ها به غشا های مخاطی دستگاه ادراری تناسلی، چشم، رکتوم، و حلق هجوم برده، سبب چرک کردگی حاد می شوند که ممکن است به تهاجم ارگانیسم به بافت منجر گردد؛ این مسأله با التهاب مزمن و فیبروز

دنبال می شود. مردان معمولاً التهاب پیشابراه، توأم با چرک کِرِم رنگ و دفع ادرار دردناک دارند. این فرآیند ممکن است تا مجاری منی کشانده شود. همچنان که چرک کردگی در عفونت درمان نشده فروکش می نماید، فیبروز رخ داده، گاه باعث باریک شدگی پیشابراه می شود. در زنان، عفونت اولیه درون گردن رحم است و تا پیشابراه و واژن گسترش پیدا نموده، تخلیه چرکی مخاطی را موجب می گردد. سپس، ممکن است این روند تا لوله های رحم پیش رود، و سالپنژیت، فیبروز، و تخریب لوله هـای رحم را نتیجه دهد. در ۲۰٪ از زنان مبتلا به سالپنژیت نازایی حادث می شود. شکل مزمن التهاب گردن رحم (سِرویسیت)، یـا التهاب مقعد (پروکتیت) اغلب بدون علامت است.

باکتریمیِ گونوکوکی به ضایعات پوستی [به ویژه پاپول (جوش نوک تیز) خونریزی دهنده و پوستول (جوش چرک دار)] روی دست ها، ساعد، پا ها و به تِنوسینوویت (التهاب غلاف مملوء از مایع احاطه کننده تاندون موسوم به سینوویوم) و آرتریت چرکی، معمولاً در زانو، مچ پا و مچ دست می انجامد. گونوکوکوس ها را می‌توان از خون یا مایع مفصلیِ تنها ۳۰٪ از بیماران مبتلا به آرتریت گونوکوکی کشت داد. اندوکاردیت گونوکوکی نامعمول اما وخیم است. گونوکوکوس ها گاهی اوقات سبب مننژیت و عفونت های چشمی در بالغین می شوند؛ این بیماری ها دارای تظاهر مشابه با تظاهرات حاصل از مننگوکوکوس ها هستند. نقص کمپلمان غالباً در بیماران مبتلا به باکتریمی گونوکوکی وجود دارد. بیماران دچار باکتریمی، خصوصاً چنانچه باکتریمی مکرر رخ دهد، باید برای فعالیت کلی کمپلمان بررسی شوند.

التهاب گونوکوکی چشم در نوزادان در جریان عبور نوزاد از کانال آلوده زایمان کسب می گردد. التهاب اولیه ملتحمه چشم بـه سرعت پیشرفت می نماید، و در صورت عدم درمان، نابینایی را در پی خواهد داشت. به منظور پیشگیری از التهاب گونوکوکی چشم در نوزادان، چکاندن تتراسایکلین، اریترومایسین، یا نیترات نقره به درون کیسه ملتحمه چشم نوزادان ضروری است. گونوکوکوس‌های ایجاد کننده ی عفونت موضعی اغلب به سرم حساس هستند (یعنی، توسط آنتی بادی و کمپلمان کشته می شوند).

### آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی

#### الف) نمونه ها

چرک و ترشحات از پیشابراه، گردن رحم، رکتوم، ملتحمه چشم، حلق، یا مایع سینوویوم برای کشت و تهیه اسمیر گرفته می شوند. کشت خون در بیماری منتشره لازم است، امـا یک سیستم کشت ویژه کارساز می باشد، زیـرا گونوکوکوس هـا (و مننگوکوکوس هـا) ممکن است به پلی آنِتول سولفونات موجود در محیط هـای معمول کشت حساسیت نشان دهند. سوآب هـای اختـصاصی ممکن است بـرای سنجـش هـای ملکولی تشخیـصی لازم باشند.

#### ب) اسمیر ها

اسمیر های رنگ آمیزی شده گرم، تهیه شده از ترشح پیشابراه یا داخل گردن رحم، تعداد زیادی دیپلوکوکوس را درون سلول های چرک آشکار می سازند. مشاهده این وضعیت، تشخیصی احتمالی را نتیجه می دهد. اسمیر های رنگ آمیزی شده ای که از ترشحات پیشابراه مردان به دست می آیند، حساسیتی حدود ۹۰٪ و اختصاصیت ۹۹٪ دارند. اسمیر های رنگ آمیزی شده ای که از ترشحات داخل گردن رحم تهیه می شوند، از حساسیتی نزدیک به ۵۰٪ و اختصاصیتی حدوداً ۹۵٪، چنانچه توسط یک میکروب شناس با تجربه بررسی شوند، برخوردار اند. هنگامی که نتیجه رنگ آمیزی مثبت است، به انجام آزمون های تشخیصی اضافی روی ترشحات پیشابراه مردان نیاز نیست، اما آزمـون هـای تقویـت اسید نوکلئیک یـا NAAT هـا ( nucleic acid amplification tests) یـا کشت خون را باید برای زنـان انجـام داد. اسمیر های رنگ آمیزی شده حاصل از ترشحات ملتحمه چشم نیز می توانند ارزش تشخیصی داشته باشند، اما اسمیر هایی که از نمونه های گرفته شده از حلق یا رکتوم تهیه گردند، معمولاً سودمند نیستند.

#### پ) کشت

چرک یا مخاط، بلافاصله پس از جمع آوری، بر روی محیط انتخابی غنی شده (برای مثال، محیط تایر – مارتین اصلاح شده یا MTM [ modified Thayer-Martin]) کشت خطی داده می شود و در اتمسفر واجد ۵ درصد $CO_2$ (شیشه شمع دار)، در دمای ۳۷°C انکوبه می گردد. جهت جلوگیری از رشد آلوده کننده هـا، محیط انتخابی حاوی دارو هـای ضد میکروبی (مانند ونکومایسین، ۳ µg/mL؛ کولیستین، ۷/۵ µg/mL؛ آمفوتـریسین B، ۱ µg/mL؛ و تری متوپریم، ۳ µg/mL) است. در صورتی که انکوباسیون فوری ممکن نباشد، نمونه باید در یک سیستم کشت انتقال $CO_2$ دار قرار گیرد. چهل و هشت ساعت پس از کشت، ارگانیسم‌ها را می‌توان از روی نمای آن‌ها در اسمیر های رنگ آمیزی شده گرم، به واسطه مثبت ساختن آزمون اکسیداز، و به کمک کوآگولاسیون، رنگ آمیزی ایمونو فلئورسنس، یا دیگر آزمون هـای آزمایشگـاهی به سرعت شناسایی نمود. گونه هـای حاصل از باکتری‌های ساب‌کالچر شده ممکن است به واسطه اکسیداسیون هیدرات‌های کربن اختصاصی تشخیص داده شوند (جدول ۱–۲۰ را ببینید). طیف سنجی جـرمـی یونیزاسیون / دفـع لیـزری بـه کمک ماتریکس بـا زمان پـرواز (MALDI-TOF MS) می تواند جـدا شده هـای کشت شده را به سرعت (همان روز) بشناسد. اکثـر آزمایشگاه هـا در ازای NAAT، کشت را رهـا کرده اند. به این دلیل، نظارت برای افزایش مقاومت دارویی چندگانه ممکن است دشوار باشد (ادامه بحث را ببینید). برای بیمارانی که به نظر می رسد در درمان استاندارد دچار شکست شده اند، کشت باید در نظر گرفته شود.

**ت) آزمون های تقویت اسید نوکلئیک**

برای شناسایی مستقیم نیسریا گونوره در نمونه های ادراری تناسلی، سنجش های تقویت اسید نوکلئیک در دسترس قرار دارند. مزایایی این سنجش ها شامل شناسایی بهتر، نتایج سریع تر، و توانایی استفاده از ادرار به عنوان منبع نمونه است. عدم مزیت آن اختصاصیت ضعیف بعضی از سنجش ها در نتیجه ی واکنش پذیری متقاطع با گونه های غیر گونوکوکیِ نیسریا می باشد. این سنجش ها برای تشخیص عفونت های گونوکوکیِ خارج تناسلی یا برای عفونت در کودکان توصیه نشده اند. NAAT ها برای بررسی درمان توصیه نمی گردند، زیرا اسید نوکلئیک ممکن است تا ۳ هفته پس از درمان موفقیت آمیز، در نمونه های بیمار باقی بماند. برای بیمارانی که گمان می رود در درمان دچار شکست شده اند، بهتر است ارزیابی مجدد با استفاده از کشت انجام پذیرد تا ارگانیسم برای مقاومت مورد آزمون قرار گیرد (بحث زیر درمان را ببینید).

**ث) سرولوژی**

سرم و مایع تناسلی علیه پیلوس ها، پروتئین های غشای خارجی، و LPS گونوکوکی، حاوی آنتی بادی های IgG و IgA است. IgM سرم انسان در شرایط آزمایشگاهی برای گونوکوکوس‌ها باکتری سیدال می‌باشد.

در اشخاص آلوده، می توان به حضور آنتی بادی های ضد پیلوس و ضد پروتئین های غشای خارجی به کمک آزمون های ایمونو بلاتینگ، رادیو ایمونواَسی، و الایزا (سنجش جاذب ایمنی مرتبط با آنزیم) پی برد. اگرچه، این آزمون ها به چند دلیل، از جمله ناهمگونی آنتی ژنی گونوکوکی، و تأخیر در توسعه آنتی بادی ها در عفونت حاد، و سطح بالای آنتی بادی ها در جمعیت فعال از نظر جنسی، راهنما های تشخیصی مفیدی لحاظ نمی گردند.

**ایمنی**

عفونت های تکراری گونوکوکی شایع اند. به دلیل تنوع آنتی ژنی گونوکوکوس ها، به نظر نمی رسد ایمنیِ پیشگیرانه در برابر عفونت مجدد، به عنوان بخشی از روند بیماری، پدید آید. هرچند آنتی بادی ها، از جمله IgA و IgG روی سطوح مخاطی، می توانند اثبات گردند، اما آن‌ها یا بسیار اختصاصی به سویه اند یا آن‌که توانایی پیشگیری کنندگی اندکی دارند.

**درمان**

از زمان توسعه و استفاده گسترده از پنی سیلین، مقاومت گونوکوکی در برابر پنی سیلین، به دلیل انتخاب جهش یافته های کروموزومی، بروز نیسریا گونوره تولید کننده پنی سیلیناز یا PPNG ( penicillinase-producing *N gonorrhoeae*) (بحث قبل را ببینید) به تدریج افزایش پیدا کرده است. همچنین مقاومت وابسته به کروموزوم نسبت به تتراسایکلین (MIC برابر با ۲ µg/mL یا بیشتر) شیوع دارد. مقاومت سطح بالا نسبت به تتراسایکلین (MIC برابر با ۳۲ µg/mL) نیز به چشم می خورد. مقاومت در برابر اِسپکتینومایسین، به علاوه مقاومت نسبت به فلئوروکوئینولون ها مشاهده شده است. توصیه شده است که عفونت های غیر بغرنج تناسلی یا رکتومی با سفتریاکسیون (۲۵۰ mg) در قالب یک دوز واحد داخل عضلانی یا ۴۰۰mg سفیکسیم خوراکی در قالب یک دوز واحد درمان شوند. درمان اضافی با ۱ g از آزیترومایسین به شکل یک دوز واحد خوراکی، یا با ۱۰۰ mg از داکسی سایکلین خوراکی دو بار در روز به مدت ۷ روز برای عفونت احتمالی و همزمان کلامیدیایی توصیه می گردد. متأسفانه، داده های جدید از GISP یا پروژه نظارت CDC (مراکز کنترل بیماری [ Centers for Disease Control]) بر جدا شده گونوگوگی [ CDC's Gonococcal Isolate Surveillance Project] افزایش در درصد جدا شده هایی را برجسته ساخته اند که MIC بالا رفته را هم برای سفیکسیم و هم برای سفتریاکسون خوراکی نشان می دهند. این مشاهده، همراه با گزارشات از شکست درمان با سفیکسیم در سایر کشور ها منجر به تجدید نظر در دستورالعمل های درمان شده است. از آنجایی که سفتریاکسون قدرتمند تر از سفیکسیم است، CDC دیگر سفیکسیم رابه عنوان یک درمان کارآمد توصیه نمی کند. سفتریاکسون تزریقیِ داخل عضلانی ۲۵۰ mg یک بار به علاوه آزیترومایسین یا داکسی سایکلین همانطور که در بالا نوشته شد، برای درمان اورِتریت (التهاب پیشابراه) غیر بغرنج، سِرویسیت (عفونت گردن رحم)، و پروکتیت (التهاب رکتوم و مقعد) توصیه شده است. آزیترومایسین در زنان باردار، ایمن و کارآمد شناخته می‌شود، اما استفاده از داکسی سایکلین برای این افراد صلاح نیست. برای دیگر انواع عفونت نیسریا گونوره تغییراتی در این درمان ها توصیه می شود.

از آنجایی که سایر بیماری های منتقل شونده جنسی ممکن است همزمان با سوزاک کسب گردند، همچنین باید برای تشخیص و درمان این بیماری ها اقدام نمود (بحث های مرتبط با کلامیدیا، سفلیس، و غیره را ببینید).

**اپیدمیولوژی، پیشگیری، و کنترل**

سوزاک در سراسر جهان پراکنش دارد. این بیماری منحصراً به واسطه تماس جنسی، اغلب با زنان و مردان مبتلا به عفونت بدون علامت، انتقال می یابد. استفاده از کاندوم، پیشگیری نسبی را فراهم می نماید. به دلیل افزایش در مقاومت آنتی بیوتیکی گونوکوکوس، پیشگیری دارویی ارزش محدودی دارد.

التهاب گونوکوکی چشم در نوزادان ( gonococcal ophthalmia neonatorum) با مالیدن پماد موضعی چشمی اریترومایسین ۰/۵٪ یا پماد تتراسایکلین ۱٪ روی ملتحمه چشم پیشگیری می شود. اگرچه چکاندن

محلول نیترات نقره نیز مؤثر و شیوه ای کلاسیک برای پیشگیری از التهاب چشمی نوزادی است، اما ذخیره نیترات نقره دشوار بوده و همچنین باعث تحریک چشم می شود؛ عمدتاً پماد اریترومایسین یا تتراسایکلین جای نیترات نقره را گرفته است.

**نیسریا مننژایتیدیس**

**ساختار آنتی ژنی**

دست کم ۱۳ سروگروه از مننگوکوکوس به واسطه اختصاصیت ایمونولوژیک پلی ساکارید های کپسولی شناسایی شده اند. مهم ترین سروگروه های مرتبط با بیماری در انسان ها عبارتند از: A، B، C، X، Y، و W-135. در مقایسه با سایر سروگروه های کپسولی، که در آنها کپسول از بخش های اسید سیالیک ساخته شده است، پلی ساکارید گروه A یک پلیمر از N- استیل - مانوز آمین - ۱- فسفات است. الحاق مشتقات اسید سیالیک انسانی نظیر NANA در کپسول های مننگوکوکی به ارگانیسم اجازه نادیده گرفته شدن توسط سیستم ایمنی میزبان را می دهد (که اغلب به «تقلید ملکولی» اشاره می شود). آنتی ژن های مننگوکوکی در خون و مایع مغزی نخاعی اشخاصی که دچار بیماری فعال اند، یافت می شوند. شیوع ها و موارد تک گیر در نیمکره غربی در دهه اخیر بیشتر ناشی از گروه های B، C، W-135، و Y بوده است؛ شیوع ها در جنوب فنلاند، و سائوپائولو در برزیل در نتیجه ی گروه های A و C بوده اند؛ شیوع‌ها در نیوزیلند در اثر یک سویه خاص از B ایجاد گردیده اند؛ و شیوع ها در آفریقا عمدتاً ماحصل گروه A بوده اند. گروه C و خصوصاً گروه A با بیماری اپیدمیک ارتباط دارند.

غشای خارجی نیسریا مننژایتیدیس مشتمل بر پروتئین ها و LPS است که نقش هایی اصلی در ویرئلانس ارگانیسم ایفا می نمایند. دو پروتئین پورین (Por A و Por B) وجود دارد که در کنترل انتشار نوتریئنت به درون ارگانیسم اهمیت دارند، و همچنین با سلول های میزبان بر هم کنش می کنند. این پورین ها اهداف مورد علاقه در توسعه واکسن هستند. پروتئین های ماتی (opacity) یا Opa با Opa ی گونوکوکوس ها قابل مقایسه اند و در اتصال نقش ایفا می نمایند. مننگوکوکوس ها دارای پیلوس بوده و این ساختار ها اتصال به سلول های اپیتلیال نازوفارنکس و سایر سلول های میزبان نظیر اندوتلیوم و گلبول های قرمز را آغاز می کنند. دی ساکارید لیپید A از LPS مننگوکوکی مسئول بسیاری از اثرات سَمی یافت شونده در بیماری مننگوکوکی است. بالاترین سطوح اندوتوکسین در سپتی سِمی، در بیماران مبتلا به مننگوکوکسِمی (۵۰ تا ۱۰۰ برابر بیشتر از سایر عفونت های گرم منفی) دیده می شود. این ساختار ها و پروتئین ها، با هم، مسئول ویژگی های بالینیِ مخرب در عفونت های مننگوکوکی هستند.

**بیماری زایی، آسیب شناسی، و یافته های بالینی**

انسان ها تنها میزبان های طبیعی برای مننگوکوکوس های بیماری زا هستند. نازوفارنکس راه ورود است. در آن‌جا، ارگانیسم ها به کمک پیلوس های خود به سلول‌های اپیتلیال متصل می شوند؛ آن‌ها ممکن است، بدون آن که علائمی را به وجود آورند، بخشی از فلور گذرا را شکل دهند. از نازوفارنکس، ارگانیسم ها ممکن است به جریان خون رسیده، سبب باکتریمی شوند؛ علائم ممکن است به سان علائم یک عفونت دستگاه تنفسی فوقانی باشند. مننگوکوکسمیِ برق آسا وخیم تر بوده، با تب بالا و بثورات خونریزی دهنده همراه است؛ ممکن است بیمار به انعقاد درون رگی منتشر و افت جریان خون (سندرم واتِرهُس - فِریدریشسِن) (Waterhouse-Friderichsen syndrome) دچار گردد.

مننژیت شایع‌ترین پیامد مننگوکوکسمی است. این عارضه به طور ناگهانی، با سر درد شدید، استفراغ و سفتی گردن آغاز گشته، و ظرف چند ساعت تا کُما پیش می تازد.

در جریان مننگوکوکسمی، ترومبوز (لخته شدگی خون در عروق) در بسیاری از رگ های خونی کوچک در اندام های متعدد، همراه با التهاب پیرامون عروقی و ضایعات خونریزی دهنده کوچک زیر پوستی اتفاق می افتد. ممکن است میوکاردیت، آرتریت، و ضایعات پوستی وجود داشته باشد. در مننژیت، مننژ ها به طور حاد ملتهب گردیده، ترومبوز عروق خونی و تراوش گلبول‌های سفید پلی مورفونوکلئر وجود دارد، به گونه ای که سطح مغز با یک ترشح چرکی ضخیم پوشیده می شود.

این که چه چیزی عفونت بدون علامت نازوفارنکس را به مننگوکوکسمی و مننژیت تغییر می دهد روشن نیست، اما این مسأله می تواند توسط آنتی بادی های سرمی اختصاصی ضد سروتایپ عفونت زا پیشگیری گردد. شرایط مساعد برای باکتریمی نیسریا با فقدان آنتی بادیِ باکتری سیدال (IgM و IgG)، مهار عمل باکتری سیدالی سرم در اثر آنتی بادی IgA ی بلوکه کننده، یا نقص در جزئی از کمپلمان ( C5، C6، C7، و C8) فراهم می آید. مننگوکوکوس ها به سهولت در حضور یک اوپسونین اختصاصی فاگوسیتوز می شوند.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

**الف) نمونه ها**

نمونه های خون برای کشت، و نمونه های مایع نخاعی برای اسمیر، کشت، و حتی در بعضی از آزمایشگاه ها برای آزمون ملکولی گرفته می شوند. کشت های حاصل از سوآب نازوفارنکس برای ارزیابی وضعیت حاملی مناسب هستند. ماده کشیده شده از یک ضایعه خونی زیرپوستی ممکن است برای اسمیر و کشت به کار رود.

**ب) اسمیر ها**

اسمیر های رنگ آمیزی شده گرم که از رسوب مایع نخاعیِ سانتریفیوژ شده یا از مکش ضایعه خونی زیرپوستی تهیه می گردند، اغلب نیسریاهای شاخص را درون گلبول هـای سفید پلی مورفونوکلئر یـا بـه طور خارج سلولی نشان می دهند.

**پ) کشت**

محیط کشت های فاقد سدیم پلی آنِتول سولفات برای کشت نمونه های خون سودمند انـد. نمونه های مایع مغزی نخاعی روی شکلات آگـار کشت داده می شونـد و انکوباسیـون آنها در دمـای ۳۷°C در یک اتمسفـر حـاوی ۵ درصد $CO_2$ صورت می پذیـرد. محیط اصلاح شده تایـر – مارتیـنِ حـاوی آنتی بیوتیک ها (ونکومایسین، کولیستین، آمفوتریسین) برای رشد نیسریا ها مطلوب بوده، بسیاری از باکتری های دیگر را مهار می سازد، و برای کشت از نازوفارنکس کاربردی است. کلنی های احتمالی نیسریا ها روی محیط های جامد، به ویژه در کشت مخلوط، را می توان با استفاده از رنگ آمیزی گرم و آزمون های اکسیداز تشخیص داد. مایع نخاعی و خون عموماً کشت های خالصی را ثمر می دهند که می توان به واسطه واکنش های اکسیداسیون هیدرات های کربن (جدول ۱–۲۰ را ببینید) و آگلوتیناسیون با سرم اختصاصی به نوع یا سرم پلی‌والان، به شناسایی بیشتر نائل آمد.

**ت) سرولوژی**

آنتی بـادی هـای ضد پلی ساکـاریدی هـای مننگوکوکی را می تـوان با آزمون های لاتکس آگلوتیناسیون یا هماگلوتیناسیون، یا با فعالیت باکتری سیدالی آن‌ها برآورد کرد. این آزمون ها تنها در آزمایشگاه های مرجع انجام می گیرند.

**ایمنی**

ایمنی در برابر عفونت مننگوکوکی با حضور آنتی بادی های باکتری سیدالِ اختصاصیِ وابسته به کمپلمان در سرم ارتباط دارد. این آنتی بادی ها پس از عفونت های تحت بالینی با سویه های مختلف یا تزریق آنتی ژن ها توسعه پیدا می کنند و اختصاصی به گروه، اختصاصی به نوع، یا اختصاصی به هر دو هستند. آنتی ژن هـای ایمنی زا بـرای گروه A، C، Y، و W-135 پلی ساکارید های کپسولی اند. برای گروه B، آنتی ژن اختصاصی مناسبی که به عنوان واکسن استفاده شود، تشخیص داده نشده است. هرچند، واکسن‌های گروه B با مخلوطی از آنتی‌ژن‌ها در بسیاری از بخش‌های جهان مورد استفاده قرار گرفته اند. اخیراً، یک چنین واکسنی، 4CMenB، در اتحادیه اروپا به تأیید رسید. در حـال حاضر، سه واکسن علیه سروگروه هـای A، C، Y، و W-135 و یک واکسن تنها علیه C و Y در آمریکا در دسترس هستند. یک واکسن ترا والان (چهار ظرفیتی) پلی ساکاریدی کـه در آن هر دوز متشکل از چهار پلی ساکاریـد کپسولیِ خالص شده است، در کودکان زیـر ۱۸ مـاه به طور ضعیف ایمونوژنیک بوده، دوز هـا مصونیت طولانی مـدت را اعطا نمی کنند، و سبب کاهش وضعیت حاملیِ نازوفارنکس نمی شوند. این واکسن در قالب یک دوز واحد برای افراد ۲ ساله یا بزرگتر به تأیید رسیده است. یک واکسن کونژوگه تتراوالان که در سال ۲۰۰۵ به تأیید رسیده است، برای استفاده در افراد ۹ ماهه تا ۵۵ ساله مجاز شمرده می شود. این واکسن واجد پلی ساکارید کپسولی کونژوگه شده بـا توکسوئید دیفتری می باشد. برای کودکان ۲۳–۹ ماهه، دو دوز لازم است. مِنوِئو (Menveo) یـک واکسن ترا والان کونژوگه دیگر است کـه در آن الیگو ساکـارید A، C، Y، W135 به CRM197 دیفتری کونژوگه شده می باشد. این واکسن برای استفاده در افراد ۵۵–۲ سال به تأیید رسیده است. واکسن کونژوگه Hib-MenCy-TT یک واکسن با سری های چهار دوز می باشد که برای کودکان با سنین ۶ هفته تا ۱۸ ماه تأیید شده است. یک واکسن مننگوکوکی چهار ظرفیتی که در آن توکسوئید کزاز پروتئین کونژوگه است، در اروپا در دسترس قرار دارد. مزیت این واکسن ها برانگیخته شدن پاسخ وابسته به سلول T نسبت به آنها است. این ویژگی، پاسخ اولیه در میان نوزادان را ارتقاء می بخشد و به طور اساسی از وضعیت حاملیِ بدون علامت می کاهد.

اکنون، واکسیناسیون روتین نوجوانان (۱۲–۱۱ ساله) با استفاده از واکسن کونژوگه توصیه می شود. واکسیناسیون همچنین برای افراد ۲ ماهه یا بزرگتر که در زمره گروه های در معرض خطر جـای دارند، توصیـه می گردد. این گروه ها عبارتند از : کسانی که طحال آنها دچـار نقص عملکـردی است یـا به وسیله جراحی برداشته شده است؛ افرادی که به نارسایی کمپلمان مبتلا هستند؛ مسافرین ۹ ماهه یا بزرگتر که به نواحی به شدت اندمیک (مانند منطقه زیرصحرایی در آفریقا) سفر می کنند یا کسانی که مقیم این نواحی هستند؛ «جمعیت هـای بسته» نظیـر خوابگاه های دانشجـویی و سربـازی؛ جمعیت هایی که در حال تجربه ی یک شیوع اجتماعی می باشند؛ و کارکنان آزمایشگـاه بالینی (میکـروب شناسان)؛ و سایـر گروه های در خطر که بایـد به طور روتین واکسینه شوند.

**درمان**

پنی سیلین G داروی انتخـابی جهت درمـان بیماری مننگوکوکی است. کلرامفنیکل یا یک سفالوسپورین نسل سوم نظیر سفوتاکسیم یا سفتریاکسون برای اشخاصی که به پنی سیلین حساسیت دارند، استفاده می شود.

**اپیدمیولوژی، پیشگیری، و کنترل**

مننژیت مننگوکوکی به شکل موج های اپیدمیک (برای مثال، در اردوگاه های

نظامی، در میان زائران، و در منطقه زیر صحرایی در آفریقا، موسوم به کمربند منیژیت [meningitis belt]؛ و به تعداد کمتر در موارد اسپورادیکِ بین اپیدمی ها رخ می دهد. سروگروه A مسئول اکثریت شیوع ها در منطقه زیرصحرایی در آفریقا است، در حالی که سروگروه B اغلب عفونت های اسپورادیک را ایجاد می کند. حدود ۳۰-۵ درصد از جمعیت سالم در جریان دوره های میان اپیدمیک، مننگوکوکوس ها (غالباً جدا شده های غیر قابل تاپیینگ) را در نازوفارنکس خود حمل می کنند. در جریان اپیدمی ها، میزان حاملی به ۸۰-۷۰ درصد می رسد. پیش از آن که در تعداد موارد بیماری افزایشی روی دهد، بر تعداد حاملین تنفسی افزوده می شود. درمان با دوز های خوراکی پنی سیلین وضعیت حاملی را ریشه کن نمی نماید. ریفامپین، ۶۰۰ mg، به طور خوراکی برای بالغین، ۵ mg/kg برای کودکان کمتر از ۱ ماه، یا ۱۰ mg/kg برای کودکان ۱ ماهه یا بزرگتر دو بار در روز به مدت ۲ روز، به عنوان پیشگیری دارویی برای خانواده و سایر تماس های نزدیک بعد از مواجهه با یک مورد شاخص توصیه می شود. موارد بالینی منژیت صرفاً منبع ناچیزی از عفونت محسوب می شوند، و از این رو جدا سازی بیماران سودمندی محدودی خواهد داشت. مهم تر از آن، کاهش تماس های شخصی در جمعیتی است که میزان حاملیِ بالایی دارد. این کار با اجتناب از تجمع و تجویز واکسن هایی که بحث شد، قابل اجرا است.

**سایر نیسریا ها**

نیسریا لاکتامیکا بسیار به ندرت بیماری ایجاد می کند، اما مهم می باشد، زیرا در محیط‌های انتخابی (مانند MTM) که به منظور کشت‌دادن گونوکوکوسها و مننگوکوکوس‌ها از نمونه های بالینی به کار می رود، رشد می نماید. نیسریا لاکتامیکا می تواند از نازوفارنکس ۴۰-۳۰ درصد از اشخاص کشت گردد و غالباً در کودکان یافت می شود. این ارگانیسم، برخلاف دیگر نیسریا ها، لاکتوز را تخمیر می کند.

نیسریا سیکا، نیسریا ساب فِلاوا، نیسریا سینِرِه، نیسریا موکوزا و نیسریا فلاوِسِنس نیز از اعضای میکروبیوتای نرمال دستگاه تنفسی، خصوصاً نازوفارنکس، هستند و بسیار به ندرت باعث ایجاد بیماری می شوند. نیسریا سینره گاهی اوقات، به دلیل مورفولوژی خود و واکنش مثبت هیدروکسی پرولیل آمینو پپتیداز، مشابه نیسریا گونوره است.

موراکسلا کاتارالیس سابقاً بِرانهامِلا کاتارالیس و پیش از آن نیسریا کاتارالیس نامیده می شد. این ارگانیسم عضوی از میکروبیوتای نرمال در ۴۰ تا ۵۰ درصد از کودکان سالم در سن مدرسه است. موراکسلا کاتارالیس عامل برونشیت، پنومونی، سینوزیت، عفونت گوش میانی، و آماس ملتحمه چشم می باشد. همچنین به عنوان یک عامل عفونت در بیماران واجد نقص سیستم ایمنی، مورد توجه است. اکثر سویه های موراکسلا کاتارالیسِ گرفته شده از عفونت های مهم بالینی تولید کننده β- لاکتاماز اند. موراکسلا کاتارالیس را می توان با عدم تخمیر هیدرات کربن و با تولید DNA آز، از نیسریا ها باز شناخت. این باکتری بوتیرات اِستراز تولید می کند، که مبنای آزمون های فلئورومتریک (اندازه گیری فلئورسنس) سریع برای شناسایی می باشد.

**خلاصه فصل**

- جنس نیسریا مشتمل بر دو پاتوژن اصلی نیسریا گونوره و نیسریا مننژایتیدیس است؛ هر دو ارگانیسم فاکتور هایی را می سازند که ایجاد بیماری را در اشخاصی که از دیگر جهات سالم اند، تسهیل می نمایند. سایر گونه ها بخشی از میکروبیوتای نرمال انسان در دستگاه تنفسی را شکل می دهند و ممکن است در عفونت های موضعی نقش ایفا کنند.
- اعضای این جنس دیپلوکوکوس هایی گرم منفی اند که در نیازمندی های رشد خود تفاوت دارند. نیسریا گونوره بسیار مشکل پسند است، و از محیط های انتخابیِ غنی شده حاوی آنتی بیوتیک ها، اسید های آمینه، و غیره برای برداشت این ارگانیسم در کشت های بالینی استفاده می شود. سایر گونه ها کمتر مشکل پسند بوده و بر روی محیط های روتین آزمایشگاهی رشد می نمایند.
- نیسریا گونوره بیماری منتقل شونده جنسی سوزاک را ایجاد می کند که با عفونت چرکی گردن رحم در زنان و تخلیه چرکی پیشابراه در مردان مشخص می گردد. نوزادانی که از مادران آلوده در زمان زایمان، متولد می شوند، ممکن است التهاب چرکی ملتحمه را بروز دهند.
- تشخیص عمدتاً به واسطه NAAT ها انجام می پذیرد؛ درمان متشکل از سفتریاکسون داخل عضلانی، یا سفکسیم خوراکی به علاوه عاملی نظیر آزیترومایسن یا داکسی سایکلین جهت معالجه عفونت های همزمان کلامیدیایی است.
- نیسریا مننژایتیدیس مسبب مننژیت اندمیک و اپیدمیک می باشد. فاکتور ویرولانس اصلی آن یک کپسول پلی ساکاریدی ضخیم است. تقریباً ۱۳ نوع کپسولی وجود دارد، که شایع ترین آنها در ایجاد بیماری عبارتند از : A، B، C، X، Y، و W-135.
- منژِیت مننگوکوکی یک عفونت وخیم است که میزان مرگ و میر بالایی دارد، و اغلب به دلیل LOS قدرتمند خود، اغلب با سپتی سمی همراه است. پنی سیلین داروی انتخابی می باشد.
- تشخیص با کشت مایع مغزی نخاعی بر روی شکلات آگار انکوبه

شونده در دمای $37^{\circ}C$ در $CO_2$، صورت می گیرد.

- پیشگیری مشتمل بر ایمونیزاسیون با یکی از دو واکسن کونژوگه (که به طور روتین برای کودکان ۱۲-۱۱ ساله توصیه می شود) یا واکسن پلی ساکاریدی است.

**پرسش های مروری**

۱. ساکنین یک روستای کوچک در منطقه زیر صحرایی در آفریقا به یک اپیدمی مننژیت دچار می شوند. ۱۰٪ از مردم آن‌جا جان خود را از دست می دهند. اکثر جان‌باختگان زیر ۱۵ سال هستند. میکروارگانیسمی که به احتمال زیاد عامل این اپیدمی می باشد، کدام است؟
الف) استرپتوکوکوس آگالاکتیکا (گروه B)
ب) اشریشیاکولی K1 (نوع ۱ کپسولی)
پ) هموفیلوس آنفولانزا سروتایپ b
ت) نیسریا مننژایتیدیس سروگروه A
ث) وِست نیل ویروس

۲. یک مرد ۱۹ ساله به علت ترشح پیشابراه طی ۲۴ ساعت گذشته، به درمانگاه مراجعه می کند. کشت از نمونه ی گرفته شده، نیسریا گونوره را ثمر می دهد، و همچنین معلوم می شود که این ارگانیسم β- لاکتاماز مثبت و مقاوم به سطوح بالایی از تتراسایکلین (برابر با μg/mL ۳۲ یا بیشتر) است. کدام یک از گفته های زیر درباره این فاکتور های مقاومت ضد میکروبی صحیح است؟
الف) تولید β- لاکتاماز و مقاومت سطح بالا به تتراسایکلین هر دو با میانجی گری ژن های مستقر روی پلاسمید ها انجام می گیرند.
ب) در حالی که تولید β- لاکتاماز با میانجی گری ژنی است که روی کروموزوم باکتریایی واقع شده است، مقاومت سطح بالا به تتراسایکلین با میانجی گری یک ژن مستقر روی پلاسمید فراهم می آید.
پ) در حالی که تولید β- لاکتاماز با میانجی گری ژنی است که روی یک پلاسمید استقرا دارد، مقاومت سطح بالا به تتراسایکلین با میانجی گری یک ژن مستقر روی کروموزوم باکتریایی ایجاد می شود.
ت) تولید β- لاکتاماز و مقاومت سطح بالا به تتراسایکلین هر دو با میانجی گری ژن های واقع روی کروموزوم باکتریایی صورت می پذیرند.

۳. پسری ۶ ساله به تب و سر درد دچار می گردد. او به اورژانس برده می شود. در آنجا، سفتی گردن بارز است، که بر التهاب مننژ پیشنهاد می نماید. کشت از مایع مغزی نخاعی، نیسریا مننژایتیدیس، سروگروه B، را رشد می دهد. کدام یک از موارد زیر را باید برای اعضای خانواده وی لحاظ نمود؟
الف) پیشگیری دارویی یا سایر اعمال ضرورتی ندارد.
ب) به آن‌ها باید واکسن پیلین نیسریا مننژایتیدیس داده شود.
پ) به آن‌ها باید واکسن کپسول پلی ساکاریدی نیسریا مننژایتیدیس، سروگروه B، داده شود.
ت) در آن‌ها باید با ریفامپین پیشگیری دارویی صورت گیرد.
ث) در آن‌ها باید با سولفانامید پیشگیری دارویی صورت گیرد.

۴. کدام یک از اجزای سلولی زیر در نیسریا گونوره مسئول اتصال به سلول های میزبان است؟
الف) لیپو الیگو ساکارید
ب) پیلوس (فیمبریه)
پ) IgA1 پروتئاز
ت) پروتئین پورین غشای خارجی
ث) پروتئین متصل شونده به آهن

۵. در یک مرد ۶۰ ساله که به بیماری مزمن ریوی مبتلا است، تب، سرفه تولید کننده خلط چرکی، و کاهش اکسیژن در بافت مشاهده می شود. نمونه خلط او جمع آوری و بی درنگ به آزمایشگاه ارسال می گردد. در بررسی میکروسکوپی روی یک اسمیر رنگ آمیزی شده گرم، تعداد زیادی گلبول سفید پلی مورفو نوکلئر و دیپلوکوکوس های گرم منفیِ داخل سلولی و خارج سلولی آشکار می شود. ارگانیسم روی SBA ۵ درصد و شکلات آگار به خوبی رشد نموده و برای بوتیرات استراز مثبت می باشد. محتمل ترین ارگانیسم مسبب بیماری این مرد کدام است؟
الف) نیسریا گونوره
ب) نیسریا لاکتامیکا
پ) موراکسلا کاتارالیس
ت) هموفیلوس آنفولانزا
ث) نیسریا مننژایتیدیس

۶. یک مزیت اصلیِ واکسن های مننگوکوکی کونژوگه در مقایسه با واکسن پلی ساکاریدی کدام است؟
الف) تحریک IgA ترشحی مخاطی
ب) عوارض جانبی کمتر
پ) القای پاسخ وابسته به سلول T نسبت به واکسن
ت) در بر گرفتن سروگروه B

۷. یک زن ۲۵ ساله به آرتریت عفونی زانو مبتلا شده است. مایع کشیده شده از زانوی او، یک دیپلوکوکوس گرم منفی را ۴۸ ساعت پس از تلقیح، بر روی شکلات آگار رشد می دهد. این جدا شده اکسیداز مثبت است و گلوکز، اما نه مالتوز، لاکتوز، یا سوکروز، را اکسید می کند. عفونت با کدام یک مورد ظن است؟

الف) نیسریا مننژایتیدیس

ب) نیسریا لاکتامیکا

پ) موراکسلا کاتارالیس

ت) نیسریا گونوره

ث) هیچکدام

۸. تمام موارد زیر از فاکتور های ویرولانس مرتبط با نیسریا گونوره هستند، مگر :

الف) پیلوس

ب) Por

پ) لیپو پلی ساکارید

ت) پروتئین های Opa

ث) کپسول پلی ساکاریدی ضخیم

۹. یک آزمون سودمند جهت تمایز موراکسلا کاتارالیس از نیسریا های ساپروفیت در نمونه های تنفسی کدام است؟

الف) بوتیرات اِستراز

ب) رنگ آمیزی گرم

پ) رشد روی بلاد آگار

ت) PYR

ث) اکسیداز

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ت | ۲- الف | ۳- ت |
| ۴- ب | ۵- پ | ۶- پ |
| ۷- ت | ۸- ث | ۹- الف |

# فصل ۲۱ عفونت های ناشی از باکتری های بی هوازی

**مقدمه**

عفونت های ناشی از باکتری های بی هوازی شایع و از نظر پزشکی مهم اند. این عفونت ها اغلب پلی میکروبی می باشند، یعنی باکتری های بی هوازی در عفونت های مخلوط همراه با سایر بی هوازی ها، بی هوازی های اختیاری و هوازی ها (واژه نامه را ببینید) یافت می شوند. باکتری های بی هوازی در سرتاسر بدن انسان – روی پوست و سطوح مخاطی، و در غلظت های بالا در دهان و دستگاه گوارش – به عنوان بخشی از میکروبیوتای نرمال حضور دارنـد (فصل ۱۰ را ببینید). هنگامی که بی هوازی هـا و سایر باکتری هـا از میکروبیوتای نرمال، جایگاه هایی از بدن را که به طور طبیعی استریل است، آلوده سازند، عفونت شکل می گیرد.

چند بیماریِ پر اهمیت توسط گونه های بی هوازیِ کلستریدیوم، از محیط یا از فلور نرمال، ایجاد می گردند، که عبارتند از: بوتولیسم، کزاز، قانقاریای گـازی، مسمومیـت غذایی، و کولیت با غشای کـاذب. این بیماری هـا در فصل های ۹ و ۱۱ بحث گردیده اند.

**واژه نامه**

**باکتری های هوازی (aerobic bacteria)** : باکتری هایی که به اکسیژن به عنوان پذیرنده نهایی الکترون نیاز داشته و تحت شرایط بی هوازی (یعنی غیاب $O_2$) رشد نخواهند کرد. بعضی از گونه های میکروکوکوس و نوکاردیا آستروئیدز هوازی اجباری (obligate aerobe) اند، بدان معنا که برای بقای خود به اکسیژن نیاز دارند.

**باکتری های بی هوازی (anaerobic bacteria)** : باکتری هـایی کـه جهت رشد و متابولیسم از اکسیژن استفاده نکرده، بلکه انرژی را از واکنش های تخمیر تأمین می نمایند. یک تعریف عملکردی از بی هوازی ها آن است که این ارگانیسم ها جهت رشد به فشار پایین اکسیژن نیاز دارند و روی سطح محیط جامد در حضور ۱۰ درصد $CO_2$ در هوای محدود رشد آنها با شکست مواجه می شود. گونه های باکتروئیدز و کلستریدیوم نمونه هایی از بی هوازی ها هستند.

**بی هوازی های اختیاری (facultative anaerobes)** : باکتری هایی که می توانند به طور اکسیداتیو، با استفاده از اکسیژن به عنوان پذیرنده نهایی الکترون، یا به طور بی هوازی، با استفاده از واکنش های تخمیر، انرژی را به دست آورند. چنین باکتری هـایی از پاتوژن هـای شایع به شمار می رونـد. گونه هـای استرپتوکوکوس و انتروباکتـریاسه (برای مثال، اشریشیـاکولی) از جمله بی هوازی های اختیاریِ مسبب بیماری می‌باشند. اغلب، باکتری‌هایی که بی هوازی اختیاری اند، «هوازی» نامیده می شوند.

**فیزیولوژی و شرایط رشد بی هوازی ها**

باکتری های بی هوازی در حضور اکسیژن رشد نمی کنند و توسط اکسیژن یا رایکال هـای سمی آن کشته می شونـد (ادامه بحث را ببینید). pH و پتانسیل اکسیداسیون – احیاء ($E_h$) نیز در برقراری شرایط مساعد برای رشد بی هوازی هـا حائز اهمیت است. بی هوازی ها در $E_h$ پایین یا منفی رشد می‌کنند.

هوازی ها و بی هوازی های اختیاری اغلب سیستم های متابولیکی زیر را دارا هستند، اما باکتری هـای بی هوازی غالباً فاقد چنین سیستم هـایی می باشند.

۱. سیستم های سیتوکروم برای متابولیسم $O_2$

۲. سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، که واکنش زیر را کاتالیز می‌نماید :

$$O_2^- + O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$$

۳. کاتالاز، که کاتالیز واکنش زیر را انجام می‌دهد :

$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2 \text{ (حباب های گاز)}$$

باکتری های بی هوازی از سیستم‌های سیتوکروم جهت متابولیسم اکسیژن برخوردار نیستند. بی هوازی های کمتر مشکل پسند شاید سطوح پایینی از سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) را دارند و ممکن است کاتالاز نیز داشته و یا نداشته باشند. اکثر باکتری های گروه باکتروئیدز فراژیلیس واجد مقادیر اندکی از کاتالاز و SOD اند. به نظر می رسد چندین مکانیسم برای سمیت اکسیژن وجود دارد. احتمالاً، هنگامی که باکتری‌های بی‌هوازی دارای SOD یا کاتالاز (یا هر دو) هستند، قادر به خنثی ساختن اثـر سمی رادیکـال هـای اکسیژن و پراکسید هیدروژن بـوده، و از ایـن رو اکسیژن را تحمل می نماینـد. بی هوازی هـای اجباری معمولاً به علت نداشتن SOD و کاتالاز، به اثرات مرگبار اکسیژن حساس انـد؛ این قبیل بی هوازی هـای اجباری محض (strict obligate anaerobes) به ندرت از عفونت های انسانی جدا

گشته، و اکثر عفونت های بی هوازی در انسان ها توسط «بی هوازی هـای به طور متوسط اجبـاری» (moderately obligate anaerobes) رخ می دهد.

توانایی بی هوازی هـا بـرای تحمل اکسیژن یـا رشد در حضور آن، از گونه ای به گونه دیگر متفاوت است؛ حتی در یک گونه معین نیـز اختلاف سویه به سویه وجود دارد (برای مثال، یک سویه از پرووُتِلا ملانینوژنیکا می تواند در غلظت ۰/۱ درصد $O_2$ رشد نماید، اما قادر به رشد در غلظت ۱ درصد نیست؛ سویه دیگری می تواند در غلظت ۲ درصد رشد داشته باشد، اما در غلظت ۴ درصد رشد آن باز داشته می‌شود). به علاوه، برخی از باکتری‌های بی هوازی در حضور اکسیژن، در $E_h$ مثبت تری رشد خواهند کرد.

بی هوازی های اختیاری تحت شرایط بی هوازی بهتر از شرایط هوازی یا به همان نحو رشد می کنند. باکتری های بی‌هوازی اختیاری اغلب «هوازی» نامیده می شوند. زمانی که یک بی هوازی اختیاری مانند اشریشیاکولی در جایگاه یک عفونت (مانند آبسه های شکمی) حضور دارد، می تواند به سرعت تمام اکسیژن موجود را مصرف کند و متابولیسم آن به بی هوازی تغییر یابد. با مصرف اکسیژن، یک محیط بی هوازی و $E_h$ پایین فراهم می گردد و بنابراین اجازه رشد باکتری های بی هوازیِ حاضر داده شده و بیماری پدید می آید.

**باکتری های بی هوازیِ یافت شده در عفونت های انسانی**

از دهه ۱۹۹۰ تاکنـون، رده بندی تاکسونومیک باکتری هـای بی هـوازی، در نتیجه ی کاربـرد فناوری های تعیین توالی ملکولی و هیبریدیزاسیـون DNA-DNA، به طور قابل ملاحظه ای دچار تغییر شده است. نام‌گذاریِ مـورد استفاده در این فصل به جنس هـایی از بی هوازی هـا که غالباً در عفونت هـای انسانی پیدا می شونـد و به بـرخی از گونه هـا که به عنـوان پاتوژن های مهم انسان ها شناخته شده اند، اشاره دارد. بی هوازی هایی که معمولاً در عفونت هـای انسانی به چشم می خورند، در جـدول ۱-۲۱ ذکر گردیده اند.

جدول ۱-۲۱. باکتری های بی هوازی مهم از نظر بالینی

| **جنس ها** | **جایگاه آناتومیک** |
|---|---|
| **باسیل ها (میله ای)** | |
| گرم منفی | |
| گروه باکتروئیدز فراژیلیس | روده بزرگ |
| پرووتلا ملانینوژنیکا | دهان، روده بزرگ، دستگاه ادراری تناسلی |
| فوزوباکتریوم | دهان |
| گرم مثبت | |
| اکتینومایسس | دهان |
| پروپیونی باکتریوم | پوست |
| کلستریدیوم | روده بزرگ |
| **کوکوس ها (کروی)** | |
| گرم مثبت | |
| پپتونیفیلوس | روده بزرگ، دهان، پوست، دستگاه ادراری تناسلی |
| پپتواسترپتوکوکوس | روده بزرگ، دهان، پوست، دستگاه ادراری تناسلی |
| پپتوکوکوس | |

**بی هوازی های گرم منفی**

**الف) باسیل های گرم منفی**

**۱. باکتروئیدز** — گونه های باکتروئیدز بی هوازی های مهمی اند که باعث ایجاد عفونت در انسان می شوند. آن‌ها گروه بزرگی از باسیل های گرم منفیِ نازک، مقاوم بـه صفرا، و غیـر اسپور ساز بوده و ممکن است بـه شکل کوکوباسیل به نظر برسند. گونه هـای متعددی کـه پیش از این در جنس باکتروئیدز قرار داشتند، اکنون در جنس پِروُتِلا یا پورفیروموناس رده بندی گردیده اند. گونه هایی که در جنس باکتروئیدز باقی مانده اند، اعضای گروه باکتروئیدز فراژیلیس (۲۰~ گونه) می باشند.

گونه هـای باکتروئیدز ساکنین نرمال روده و دیگر جایگاه هـا هستند. هر گرم از مدفوع طبیعی حاوی $10^{11}$ ارگـانیسم باکتروئیدز فراژیلیس است (این تعداد در مقایسه با $10^{8}$/g برای بی هوازی های اختیاری، بسیار بیشتر

می باشد). سایر اعضای گروه باکتروئیدز فراژیلیس که معمولاً جدا می شوند، عبارتند از : باکتروئیدز اوواتوس، باکتروئیدز دیستاسونیس، باکتروئیدز وولگاتوس، و باکتروئیدز تتایوتائومیکرون. گونه های باکتروئیدز اغلب در عفونت های درون شکمی درگیر اند. این عفونت ها معمولاً به دنبال تخریب دیواره روده در اثر سوراخ شدگیِ مرتبط با جراحی یا جراحت، آپاندیسیت حاد، و دیورتیکولیت رخ می دهند. چنین عفونت هایی غالباً پلی میکروبی اند؛ کوکوس های بی هوازی، گونه های کلستریدیوم و یوباکتریوم نیز ممکن است یافت شوند. باکتروئیدز فراژیلیس و باکتروئیدز تتایوتائومیکرون، هر دو، در عفونت های درون لگنی، نظیر بیماری التهابی لگن و آبسه های تخمدانی دست دارند. گونه های باکتروئیدز شایع ترین گونه های برداشت شده در ردیفی از باکتریمی های بی هوازی محسوب می گردند، و این ارگانیسم ها با مرگ ومیر های بالا همراه اند. همچنان که در ادامه این فصل بحث شده است، باکتروئیدز فراژیلیس قادر به ساخت فاکتور های ویرولانس متعددی است که با بیماری زایی و مرگ در میزبان مرتبط می باشند.

**۲. پروتلا –** گونه‌های پروُتِلا باسیل هایی گرم منفی هستند و ممکن است به شکل میله ای نازک و بلند یا کوکوباسیل نمایان گردند. گونه هایی که معمولاً جدا می شوند، عبارتند از : پروتلا ملانینوژنیکا، پروتلا بیوییا و پروتلا دیسیائنس. پروتلا ملانینوژنیکا و گونه های مشابه، در عفونت های مرتبط با دستگاه تنفسی فوقانی یافت می شوند. پروتلا بیوییا و پروتلا دیسیائنس در دستگاه تناسلی زنان حضور دارند. گونه های پروتلا در آبسه های مغز و ریه، در (تجمع چرک در فضای پرده جنب)، و در بیماری التهابی لگن و آبسه های لوله‌ای – تخمدانی وجود دارند.

در این عفونت ها، پروتلا ها اغلب با دیگر ارگانیسم های بی هوازی که بخشی از میکروبیوتای نرمال اند – به ویژه پپتواسترپتوکوکوس‌ها، باسیل‌های گرم مثبت بی هوازی، و گونه های فوزوباکتریوم – به علاوه بی هوازی های اختیاریِ گرم مثبت و گرم منفی، که آن‌ها نیز بخشی از میکروبیوتای نرمال به حساب می آیند، همراه هستند.

**۳. پورفیروموناس –** گونه های پورفیروموناس نیز باسیل هایی گرم منفی اند که بخشی از میکروبیوتای نرمال دهان و سایر نواحی آناتومیکی را شامل می شوند. این گونه ها را می توان از عفونت های لثه و پیرامون دندان، و به طور رایج، از عفونت های سینه، زیر بغل، اطراف مقعد، و دستگاه تناسلی مردان کشت داد.

**۴. فوزوباکتریوم ها –** تقریباً ۱۳ گونه فوزوباکتریوم وجود دارد، اما اکثر عفونت های انسانی توسط فوزوباکتریوم نِکروفوروم و فوزوباکتریوم نوکلِئاتوم ایجاد می گردند. این دو گونه در مورفولوژی و زیستگاه، به علاوه طیف عفونت های حاصل متفاوت اند. فوزوباکتریوم نکروفوروم یک باسیل طویل و بسیار پلئومورفیک، با انتها های کروی بوده و به ساختن اشکال عجیب گرایش دارد. این ارگانیسم جزئی از حفره دهان افراد سالم نیست. فوزوباکتریوم نکروفوروم یک باکتریِ کاملاً ویرولانت و مسبب عفونت های وخیم سر و گردن است که می توانند تا یک عفونت بغرنج موسوم به بیماری لِمیئر (Lemierre’s disease) پیش روند. بیماری اخیر با التهاب و ترومبوز حاد و عفونی سیاهرگ گردن مشخص می گردد که تا سپتی سمی همراه با آبسه های مِتاستاتیک (فرا گسترده شوند) ریه ها، مِدیاستینوم (میان پرده ریه)، فضای پرده جنب، و کبد پیشرفت می نماید. بیماری لمیئر در میان کودکان بزرگتر و بالغین جوان و اغلب همراه با مونونوکلئوز عفونی (بیماری عفونی حاد و خود محدود شونده سیستم لنفاوی) رخ می دهد. فوزوباکتریوم نکروفوروم همچنین در عفونت های پلی میکروبی درون شکمی دیده می شود. فوزوباکتریوم نوکلئاتوم یک باسیل نازک با انتها های مخروطی (مورفولوژی سوزنی شکل) است، و یک جزء مهم از میکروبیوتای لثه، به علاوه دستگاه های تناسلی، گوارشی، و تنفسی فوقانی می باشد. این ارگانیسم به تنهایی، در انواعی از عفونت ها، از قبیل عفونت های ریوی، عفونت های زایمانی، به طور چشمگیر در کوریوآمنیونیت (التهاب کوریون، آمنیون و مایع آمنیوتیک)، و گاهی در آبسه های مغزی یافت می شود. فوزوباکتریوم نوکلئاتوم ندرتاً در بیمارانی که دچار نوتروپنی (کاهش تعداد نوتروفیل ها) اند، باکتریمی ایجاد می کند.

### باکتری های مسبب واژینوز

واژینوز باکتریایی یک بیماری واژنی شایع زنان در سن باروری است. این بیماری با پارگی زود هنگام غشا ها و زایمان زودرس ارتباط دارد. میکروب‌شناسی آن پیچیده است؛ دو ارگانیسم، گاردنرِلا واژینالیس و گونه‌های موبیلونکوس بیشترین ارتباط را با روند بیماری دارند.

### گاردنرلا واژینالیس

گاردنرلا واژینالیس از لحاظ سرولوژیک ارگانیسم متمایزی است که از دستگاه تناسلی زنان سالم جدا می‌شود و به علاوه با واژینوز ارتباط داشته، به دلیل عدم حضور سلول های التهابی، این نام را می گیرد. در اسمیر های مرطوب، این واژنیتِ «غیر اختصاصی» یا واژینوز باکتریایی، «سلول های کلیدی» (clue cells) را ثمر می دهد، که سلول های اپیتلیال مفروش شده با تعداد زیادی باسیل گرم متغیر می باشند، و دیگر عوامل شایع واژنیت نظیر تریکوموناس یا مخمر ها غایب اند. ترشح واژن اغلب بوی مشخص «ماهی» می دهد و علاوه برگاردنرلا واژینالیس، در بردارنده بسیاری از بی هوازی ها

است. pH ترشحات واژن بالای ۴/۵ می باشد (pH طبیعی کمتر از ۴/۵ است). واژینوزِ منتسب به این ارگـانیسم توسط مترونیدازول فرو نشانده می شود، که پیشنهاد بر رابطه آن با بی هوازی ها می نماید. مترونیدازول خوراکی معمولاً دارای اثر درمانی است.

**گونه های موبیلونکوس**

این جنس متشکل از باسیل های بی هوازی گرم منفی یا گرم متغیر انحنا دار و متحرک است که از "واژینوز باکتریایی" به دست می آیند؛ این واژینوز ممکن است یک نوع بالینی از واژینوز همراه با گاردنرلا واژینالیس باشد. احتمال بودن گونه هـای موبیلونکوس به عنوان بخشی از میکروبیوتای نرمال بی هوازی واژن می رود، و شاید این باکتری بخشی از فلور بی هوازی در واژینوز باکتریایی باشد. ارگانیسم ها اغلب در اسمیر های گرم قابل رؤیت اند، اما رشد آنها در کشت های بی هوازی با دشواری صورت می گیرد.

**ب) کوکوس های گرم منفی**

گونه های وِیلونلا یک گروه از کوکوس های گرم منفی کوچک و بی هوازی هستند که بخشی از فلور نرمال دهان، نازوفارنکس، و احتمالاً روده، به شمار می روند. آنها سابقاً با نام های گوناگونی شناخته می شدند، اما اکنون با عنوان ویلونلا هـا شناخته می شوند. هرچند آنها گـاهی از عفونت هـای بی هوازی پلی میکروبی جدا می گردند، به ندرت نیز یگانه عامل عفونت می باشند.

**بی‌هوازی های گرم مثبت**

**الف) باسیل‌های گرم منفی**

**۱. اکتینومایسس —** گروه اکتینومایسس شامل چند گونه است که اکتینومایکوز را پدید می آورند. از میان آن‌ها، اکتینومایسس اسرائیلی و اکتینومایسس گِرِنسِریه شایع تر اند. چند گونه جدید و اخیراً توصیف شده که با اکتینومایکوز ارتباطی ندارند، با عفونت هـای کشاله ران، دستگاه ادراری تناسلی، سینه، و زیر بغل، و عفونت هـای پس از جراحی فک زیرین، چشم، و سر و گردن مرتبط دانسته شده اند. به علاوه، برخی گونه هـا در مواردی از اندوکاردیت دست دارند. این گونه‌های به تازگی توصیف شده آئروتولرانت بوده، کلنی‌هایی کوچک و بدون ویژگی های خاصی را می سازند که احتمالاً اغلب به عنوان آلوده‌کننده ها نادیده انگاشته می شوند. اکتینومایسس ها در رنگ آمیزی گرم به طور قابل ملاحظه ای در طول تفاوت دارند؛ آن‌ها ممکن است کوتاه و چماقی شکل، یا به صورت رشته های نازک و بلند و تسبیح مانند مشاهده گردند. آن‌ها ممکن است شاخه دار یا بدون شاخه باشند. از آنجایی که آن‌ها غالباً بـه آهستگی رشد می کنند، انکوباسیون طولانی مدت کشت احتمالاً پیش از تأیید آزمایشگاهی تشخیص بالینی ضرورت دارد. بعضی از سویه ها بر روی آگار کلنی هایی شبیه به دندان های آسیاب را تولید می نمایند. برخی از گونه‌های اکتینومایسس تحمل‌کننده اکسیژن (آئروتولرانت) هستند و در حضور هوا رشد می کنند؛ این سویه ها ممکن است با گونه های کورینه باکتریوم (دیفتروئیدها؛ فصل ۱۲ را ببینید) اشتباه گرفته شوند. اکتینومایکوز یک عفونت چرکی و گرانولوماتوز مزمن است که آسیب های تب زا را با متصل کردن نواحی سینوس ایجـاد می کند. این نواحی حـاوی گرانول هـایی از میکرو کلنی های باکتریایی گشته، و این گرانول ها در سازه های بافت کار گذاشته می شوند (شکل ۱–۲۱). عفونت به واسطه جراحتی که این باکتری هـای بومی را به درون مخاط می برد، آغاز می گردد. ارگانیسم ها در یک موقعیت بی هوازی رشد نموده، یک پاسخ التهابی مخلوط را بر می انگیزانند، و با تشکیل سینوس ها که در بردارنده گرانول ها بوده و ممکن است به سطح زهکشی شوند، گسترش می یابند. این عفونت سبب تورم شده و ممکن است به اندام های مجاور، از جمله استخوان ها، کشیده شود.

بر پایه جایگـاه درگیـری، سه شکل شایع از اکتینومایکوز عبارتند از : اکتینومایکوز صورتی گردنی (cervicofacial)، اکتینومایکوز سینه ای (thoracic)، و اکتینومایکوز شکمی (abdominal). اکتینومایکوز صورتی گردنی به صورت یک تورم (فرآیندی اریتماتوز در ناحیه فک موسوم به «فک برجسته» [lumpy jaw]) بروز پیدا می کند. با پیشرفت بیماری، اندازه آن تغییر یافته، فیستول هایی که از آن‌ها چرک خارج می شود، ایجاد می گردند. بیماری به بافت مجاور، استخوان، و گره های لنفاوی سر و گردن گسترش می یابد. علایم اکتینومایکوز سینه ای به علایم عفونت ریوی تحت حاد (تب خفیف، سرفه، و خلط چرکی) شباهت دارند. در نهایت، بافت ریه تخریب گشته، محتویـات نواحی سینوس ممکن است بـه سمت داخلی قفسه سینه فوران کند، و تهاجم به دنده ها ممکن است رخ دهد. اکتینومایکوز شکمی اغلب به دنبال پارگی آپاندیس، یا ایجـاد یک زخم شکمی اتفاق می افتـد. در حفره صفاق پاتولوژی مشابه است، اما هر یک از چند اندام موجود ممکن است درگیر شود. اکتینومایکوز تناسلی (genital) یک رویداد نادر در زنان بوده که ماحصل کلونیزاسیون روی یک ابزار درونْ رحمی همراه با تهاجمِ متعاقب می باشد.

تشخیص می تواند با بررسی چرک گرفته شده از سینوس ها، خلط، یا نمونه های برداشت شده از بافت برای حضور گرانول های گوگرد انجام گیرد. این گرانول ها سخت و لُب دار بوده، از بافت و رشته های باکتریاییِ چماقی شکل در محیط پیرامونی ساخته شده اند. نمونه ها را باید به طور بی هوازی روی محیط هـای مناسب کشت داد. درمـان مستلزم تجویـز طولانی مدت پنی سیلین (۱۲–۶ ماه) است. برای بیمارانی که به پنی‌سیلین حساسیت دارند، کلیندامایسین یا اریترامایسین تجویز می شود. برداشت به کمک جراحی، و تخلیه ممکن است ضروری باشد.

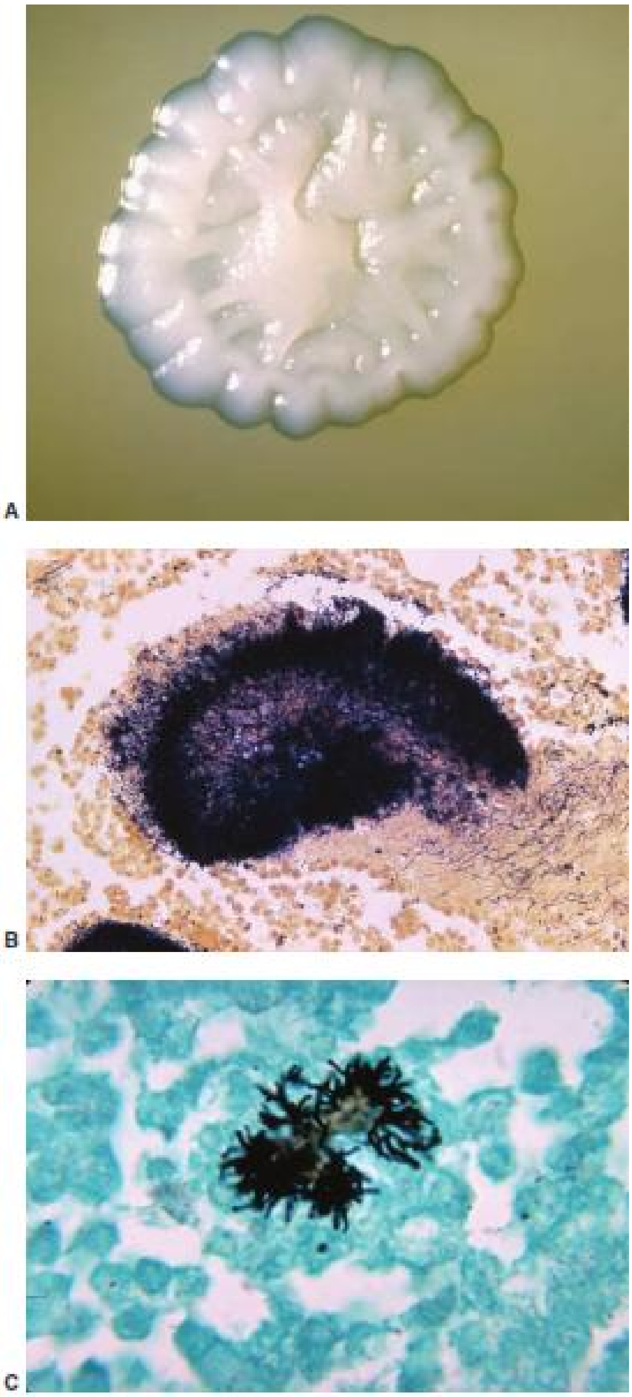
**۲. پروپیونی باکتریوم** – گونه های پروپیونی باکتریوم از اعضای میکروبیوتای نرمال پوست، حفره دهان، روده بزرگ، ملتحمه چشم، و مجرای خارجی گوش هستند. از جمله فرآورده های آن‌ها اسید پروپیونیک است، و نام جنس این باکتری ها از این موضوع نشأت می گیرد. در رنگ آمیزی گرم، آن‌ها بسیار پلئومورفیک بوده، انتها های انحنا دار، چماقی، یا نوک تیز؛ اشکال طویل با رنگ آمیزی غیر یکنواخت دانه تسبیح؛ و گاهاً اشکال کوکوئیدی (کوکوس مانند) یا کروی را نشان می دهند. پروپیونی باکتریوم آکنِس اغلب یک پاتوژن فرصت طلب لحاظ می گردد، که بیماری آکنه (جوش صورت) را ایجاد نموده و با انواعی از شرایط التهابی مرتبط است. این ارگانیسم با تولید لیپاز، که اسید های چرب را از لیپیدهای پوست می شکند، آکنه را به وجود می آورد. این اسید های چرب می توانند به التهاب بافت منجر شوند، که در پیدایش آکنه دست دارد. به علاوه، پریپونی باکتریوم آکنس اغلب عامل عفونت های زخم پس از جراحی، خصوصاً بعد از کار گذاشتن ابزار ها، نظیر مفاصل مصنوعی به ویژه در شانه، عفونت های شِنت سیستم عصبی مرکزی، اوستئومیلیت، اندوکاردیت، و انسفالیت است. پروپیونی باکتریوم آکنس، به دلیل آن‌که بخشی از میکروبیوتای نرمال پوست محسوب می شود، گاهی اوقات کشت های حاصل از خون یا مایع نخاعی را که با سوراخ نمودن پوست به دست آمده اند، آلوده می سازد. از این رو، تمایز یک کشت آلوده از کشت مثبتی که بیانگر عفونت است، مهم (اما اغلب دشوار) می باشد.

### ب) کوکوس های گرم مثبت

گروه کوکوس های گرم مثبت بی هوازی متحمل توسعه تاکسونومیک معنی داری شده است. بسیاری از گونه های درون جنس پپتواسترپتوکوکوس به جنس های جدیدی هم‌چون آنائروکوکوس، فینِگولدیا و پپتونیفیلوس واگذار شده اند. گونه های موجود در این جنس ها، به علاوه پپتوکوکوس نایجِر، اعضا یا میکروبیوتای نرمال مهم پوست، حفره دهان، دستگاه تنفسی فوقانی، دستگاه گوارش، و سیستم ادراری تناسلی زنان هستند. اعضای این گروه پاتوژن هایی فرصت طلب بوده و غالباً در عفونت های مخلوط، به ویژه در نمونه هایی که به دقت تهیه نگردیده اند، یافت می شوند. هرچند، این ارگانیسم ها با عفونت های وخیم نظیر آبسه های مغزی، عفونت های ریوی، التهاب نکروز دهنده لایه پوششی فیبری پوست و ماهیچه (فَشیئیت نکروز دهنده)، و سایر عفونت های عمقی پوست و بافت نرم، عفونت های درونْ شکمی، و عفونت های دستگاه تناسلی زنان ارتباط دارند.

### بیماری زایی عفونت های بی هوازی

عفونت های ایجاد شده توسط بی هوازی ها معمولاً در نتیجه ی ترکیبی از باکتری ها است که به طور سینرژیسمی رفتار می کنند. گرچه مطالعات



*شکل ۱-۲۱. گونه های اکتینومایسس. A : کلنی گونه اکتینومایسس پس از ۷۲ ساعت رشد روی برین – هارت اینفیوژن آگار، که معمولاً کلنی هایی به قطر تقریبی ۲ mm را ثمر می دهد؛ آن‌ها اغلب کلنی های "دندان آسیاب" (molar tooth) نامیده می شوند. B : گرانول گونه اکتینومایسس در بافت با رنگ آمیزی بِرون و بِرین. بزرگنمایی اصلی × ۴۰۰. رشته هایی از باسیلهای شاخه دار در پیرامون گرانول نمایان هستند. چنین گرانول هایی معمولاً به دلیل رنگ زرد رنگ نگرفته خود، "گرانول های گوگرد" نام می گیرند. C : اکتینومایسس نائسلوندیئی در یک آبسه مغزی رنگ آمیزی شده با رنگ نقره متیل آمین. باسیل های شاخه دار دیده می شوند. بزرگنمایی اصلی × ۱۰۰۰.*

بیماری زایی عفونت های بی هوازی اغلب روی گونه واحدی تمرکز می یابد، دانستن این نکته حائز اهمیت است که چنین عفونت هایی در اکثر مواقع ماحصل گونه های متعددی از بی هوازی ها است که عملکرد آن‌ها با هم عفونت را پدید می آورد.

در میان بی هوازی هایی که بخشی از میکروبیوتای نرمال را به خود اختصاص می دهند، باکتروئیدِز فراژیلیس یک پاتوژن بسیار مهم است. بیماری زایی عفونت های بی هوازی به طور گسترده با باکتروئیدز فراژیلیس، به کمک عفونت درون شکمی مدل رت، که در بسیاری از جهات به بیماری انسانی شباهت دارد، مطالعه شده است. پس از آن که محتویات روده بزرگ (شامل باکتروئیدز فراژیلیس و یک بی هوازی اختیاری مانند اشریشیاکولی) از طریق سرنگ یا کپسول ژلاتینی، یا سایر روش ها درون شکم رت قرار گرفت، یک سلسله رویداد مشخص رخ می دهد. درصد بالایی از حیواناتِ مورد مطالعه به دلیل سپتی سمی ناشی از بی هوازی اختیاری می میرند. با این همه، چنانچه نخست حیوانات با جنتامایسین، که یک داروی اثر گذار روی بی هوازی های اختیاری اما نه باکتروئیدز است، درمان شوند، تعداد اندکی از حیوانات خواهند مرد، و پس از چند روز، حیوانات بقا یافته آبسه های درون شکمی را از عفونت باکتروئیدز توسعه خواهند داد. درمان حیوانات هم با جنتامایسین و هم با کلیندامایسین (یک داروی ثمربخش روی باکتروئیدز) هم سپتی سمی اولیه و هم توسعه بعدیِ آبسه های شکمی را باز می دارد.

پلی ساکارید های کپسولیِ باکتروئیدز فاکتور های ویرولانس مهمی اند. یک ویژگی منحصر به فرد عفونت های ناشی از باکتروئیدز فراژیلیس توانایی این ارگانیسم در ایجاد آبسه ها به عنوان تنها ارگانیسم عفونت زا است. زمانی که پلی ساکارید های کپسولیِ خالص شده باکتروئیدز فراژیلیس به درون شکم رت تزریق گردند، به تشکیل آبسه منجر خواهند شد، در حالی که پلی ساکارید های کپسولی سایر باکتری ها (همچون استرپتوکوکوس پنومونیه و اشریشیاکولی) اینچنین نیستند. مکانیسمی که به واسطه آن کپسول باکتروئیدز فراژیلیس موجب پیدایش آبسه می شود، به خوبی درک نشده است.

گونه های باکتروئیدز واجد لیپو پلی ساکارید (اندوتوکسین؛ فصل ۹ را ببینید) هستند، اما فاقد ساختار های لیپو پلی ساکاریدی با فعالیت اندوتوکسیک (از جمله اسید β- هیدروکسی میریستیک) می باشند. لیپو پلی ساکارید های باکتروئیدز فراژیلیس نسبت به دیگر باکتری های گرم منفی سمیت بسیار کمتری دارند. بنابراین، عفونت ایجاد شده توسط باکتروئیدز مستقیماً نشانه های بالینی سپتی سمی (مانند تب و شوک)، را، آنچنان که در عفونت های حاصل از سایر باکتری های گرم منفی مورد توجه است، به وجود نمی آورد. هنگامی که این نشانه های بالینی در عفونت باکتروئیدز ظاهر گردند، آنها نتیجه ای از پاسخ التهابی سیستم ایمنی در برابر عفونت هستند.

باکتروئیدز فراژیلیس تعدادی آنزیم می سازد که در بیماری اهمیت دارند. این ارگانیسم علاوه بر پروتئاز ها و نورآمینیداز ها، دو سایتولیزین تولید می کند که به اتفاق هم سبب همولیز گلبول های قرمز می شوند. یک انتروتوکسین قادر است اسهال را ایجاد کند و ژن آن روی یک بخش ویژه بیماری زایی قرار دارد که در اکثر جدا شده هایی که از کشت های خون برداشت می شوند، یافت می گردد.

باکتروئیدز فراژیلیس SOD تولید می کند و می تواند چندین روز در حضور اکسیژن زنده بماند. هنگامی که یک بی هوازی اختیاری نظیر اشریشیاکولی در جایگاه عفونت وجود داشته باشد، می تواند تمام اکسیژن در دسترس را به مصرف برساند و از این رو محیطی فراهم آید که در آن باکتروئیدز و سایر بی هوازی ها بتوانند رشد کنند (قبل را ببینید).

فوزوباکتریوم نکروفوروم همچنین دارای فاکتور های ویرولانس مهمی است که آن را قادر به ایجاد سندرم لمیئر و سایر عفونت های شدیداً تهاجمی می نماید. یکی از این فاکتور ها لکوتوکسین است که احتمالاً مسئول نکروزِ مشاهده شونده در این عفونت می باشد. سایر فاکتور ها هماگلوتینین، همولیزین و لیپو پلی ساکارید (اندوتوکسین) هستند. به علاوه، فوزوباکتریوم نکروفوروم می تواند سبب تجمع پلاکت ها شود. روشن شدن بر هم کنش پاتوژنیک دقیق، در صورت وجود، میان این فاکتور ها در بیماری زایی عفونت های انسانی هنوز به جای خود باقی است.

بسیاری از باکتری های بی هوازی هپاریناز، کلاژناز، و آنزیم هایی دیگر را تولید می نمایند که آسیب یا تخریب بافت را به همراه دارند. احتمال می رود این آنزیم ها در بیماری زایی عفونت های بی هوازی مخلوط نقشی را بر دوش کشند، اگرچه تجارب آزمایشگاهی نتوانسته است نقش اختصاصی آنها را بازگوید.

## ماهیت پلی میکروبی عفونت های بی هوازی

اکثر عفونت های بی هوازی با آلودگی بافت توسط میکروبیوتای نرمال مخاط دهان، حلق، دستگاه گوارش، یا دستگاه تناسلی مرتبط اند. معمولاً، گونه های متعددی (پنج یا شش گونه یا بیشتر، به هنگام استفاده از شرایط استاندارد کشت)، شامل هم بی هوازی‌ها و هم بی هوازی‌های اختیاری، یافت می‌شوند. عفونت‌های حلقی دهانی، ریوی جنبی، شکمی و لگنی زنان، مرتبط با آلودگی ناشی از میکروبیوتای نرمال مخاطی، از توزیع نسبتاً یکسان بی هوازی ها و بی هوازی‌های اختیاری، به عنوان عوامل مسبب برخوردار هستند؛ حدود ۲۵٪ فقط شامل بی هوازی ها اند، حدود ۲۵٪ فقط بی هوازی های اختیاری دارند، و حدود ۵۰٪ هم واجد بی هوازی ها و هم حاوی بی هوازی های اختیاری‌اند. همچنین، باکتری های هوازی ممکن است حضور داشته باشند، اما شیوع

هوازی های اجباری نسبت بـه بی هوازی ها و بی هوازی های اختیاری به مراتب کمتر است. باکتری های بی هوازی و عفونت های مرتبط با آنها در جدول ۲-۲۱ ذکر گردیده اند.

**تشخیص عفونت های بی هوازی**

نشانه های بالینیِ پیشنهاد کننده عفونت احتمالی با بی هوازی ها شامل موارد زیر است :

۱. ترشحات نامطبوع (در نتیجه فرآورده های اسید چربِ زنجیره کوتاه حاصل از متابولیسم بی هوازی)
۲. عفونت در مجاورت یک سطح مخاطی (بی هوازی ها بخشی از میکروبیوتای نرمال هستند)
۳. گاز در بافت ها (تولید $CO_2$ و $H_2$)
۴. نتایج منفی کشت های هوازی

تشخیص عفونت به واسطه کشت نمونه هایی که به درستی به دست آمده و منتقل شده باشند، انجام می پذیرد (فصل ۴۷ را ببینید). بی هوازی ها بر روی محیط های پیچیده نظیر محیط پایه تریپتیکیِز سوی آگار، شِدلِر بلاد آگار، بروسلا آگار، برین هارت اینفیوژن آگار، و سایر محیط ها، که هر یک حاوی مکمل هایی مانند هِمین، ویتامین K1 و خون هستند، به سهولت رشد می نمایند. به موازات، یک محیط پیچیده انتخابیِ دارای کانامایسین نیز استفاده می شود. کانامایسین (به سان تمامی آمینوگلیکوزید ها) مانع از رشد بی هوازی های اجباری نمی شود؛ بنابراین، به آنها اجازه می دهد بدون آن‌که تحت الشعاع بی هوازی های اختیاری قرار گیرند، تکثیر یابند. کشت ها در دمای ۳۵-۳۷°C و در یک اتمسفر بی هوازی $CO_2$ دار انکوبه می گردند.

مورفولوژی کلنی، پیگمان زایی و فلئورسنس در شناسایی بی هوازی ها سودمند می باشند. فعالیت های بیوشیمایی و تولید اسید های چرب زنجیره کوتاه، که با کروماتوگرافی گاز - مایع سنجیده می شوند، برای تأیید آزمایشگاهی به کار می روند.

جدول ۲-۲۱. باکتری های بی هوازی و عفونت های مرتبط با آنها

| |
|---|
| **آبسه های مغزی** |
| پپتو استرپتوکوکوس ها، فوزوباکتریوم نوکلئاتوم، و سایرین |
| **عفونت های حلق دهانی** |
| بی هوازی های حلق دهانی؛ اکتینومایست ها، پرووتلا ملانینوژنیکا، گونه های فوزوباکتریوم |
| **عفونت های ریوی جنبی** |
| پپتو استرپتوکوکوس ها؛ گونه های فوزوباکتریوم؛ پرووتلا ملانینوژنیکا، باکتروئیدز فراژیلیس در ۲۵-۲۰ درصد؛ سایرین |
| **عفونت های درون شکمی** |
| آبسه های کبدی : مخلوط بی هوازی ها در ۹۰-۴۰ درصد؛ ارگانیسم های اختیاری |
| آبسه های شکمی : باکتروئیدز فراژیلیس؛ سایر فلور گوارشی |
| **عفونت های دستگاه تناسلی زنان** |
| آبسه های بخش بیرونی واژن : پپتو استرپتوکوکوس ها و سایرین |
| آبسه های لوله‌ای - تخمدانی و لگنی : پرووتلا بیوییا و پرووتلا دیسایئنس؛ پپتو استرپتوکوکوس ها؛ سایرین |
| **عفونت های پوست، بافت نرم، و استخوان** |
| فلور بی هوازی مخلوط، پروپیونی باکتریوم آکنس |
| **باکتریمی** |
| باکتروئیدز فراژیلیس؛ پپتو استرپتوکوکوس ها؛ پروپیونی باکتریوم ها؛ فوزوباکتریوم ها؛ کلستریدیوم ها؛ سایرین |
| **اندوکاردیت** |
| باکتروئیدز فراژیلیس؛ اکتینومایسس |

**درمان عفونت های بی هوازی**

درمان عفونت های بی هوازی مخلوط با تخلیه از طریق جراحی (در اغلب شرایط)، به علاوه تجویز دارو های ضد میکروبی صورت می گیرد.

ارگانیسم هـای گروه باکتروئیدز فراژیلیسِ یافت شونده در عفونت هـای شکمی و سایر عفونت ها عموماً، مانند بسیاری از سویه های پرووتلا بیوییا و پرووتلا دیسایئنسِ یافت شونده در عفونت هـای دستگـاه تناسلی زنـان، β- لاکتاماز تولید می کنند. خوشبختانه، این β- لاکتاماز ها توسط ترکیبات

مهارگر β- لاکتام -β- لاکتاماز نظیر آمپی سیلین - سولباکتام مهار می شوند. درمان با عوامل ضد میکروبی (به غیر از پنی سیلین) برای معالجه عفونت های ناشی از این ارگانیسم ها ضروری است. دست کم دو سوم از سویه های پرووتلا ملانینوژنیکای جدا شده از عفونت های ریوی و حلق دهانی نیز تولید کننده β- لاکتاماز هستند.

مؤثرترین دارو هـا برای درمان عفونت هـای بی هوازی کلینداماسین و مترونیدازول می باشند، اگرچـه مقاومت به کلینداماسین در میـان گروه باکتروئیدز فراژیلیس در دهه اخیر افزایش داشته است. کلینداماسین برای عفونت های بالای دیافراگم ارجح است. تعداد نسبتاً کمی از بی هوازی ها به کلینداماسین مقاوم اند (گروه باکتروئیدز فراژیلیس استثناء است) و تعداد اندکی، یا هیچ تعدادی، به مترونیدازول مقاوم می باشند. دارو های جایگزین شامل سفوکسیتین، سفوتِتان، بعضی از سفالوسپورین هـای جدید تر، و پیپِراسیلین بوده، اما این دارو ها به اندازه کلینداماسین و مترونیدازول مؤثر نیستند. آنتی بیوتیک های کارباپِنِم شامل اِرتاپنم، ایمیپنم، مِروپنم، و دوریپنم، در برابر بسیاری از بی هوازی ها فعالیت خوبی دارند و مقاومت به آنها هنوز نامعمول است. تیگِسایکلین در شرایط آزمایشگـاهی فعالیت خوبی را علیه انواعی از گونه های بی هوازی، از جمله باکتروئیدز فراژیلیس نشان می دهد. پنی سیلین G همچنان به عنوان دارویی انتخـابی برای درمان آن دسته از عفونت های بی هوازی باقی مانده است که در آنها باکتروئیدز و گونه های پرووتلای تولید کننده β- لاکتاماز دخالت ندارند.

**خلاصه فصل**

- باکتری های بی هوازی ارگانیسم هایی اند که در حضور اکسیژن رشد نکرده و جهت برداشت آنها از مواد بالینی به شرایط ویژه نیاز است.
- بی هوازی ها جزئی اساسی از میکروبیوتای نرمال انسان را شکل می دهند، با این وجود، برخی از آنها اگزوتوکسین هایی را تولید می نمایند که به عفونت های وخیم و مخاطره آمیز برای حیات منجر می گردند.
- هنگامی که یک سد مخاطی مهم، برای مثال در اثر جراحت، آسیب ببیند، بی هوازی ها اغلب در عفونت های باکتریایی مخلوط درگیر می شوند.
- باکتروئیدز فراژیلیس یکی از شایع ترین بی هوازی های گرم منفیِ جدا شونده از مواد بالینی است؛ این ارگانیسم کپسولی دارد که قادر به ایجاد آبسه است.
- درمان عفونت هـای بی هـوازی مستلزم تخلیه آبسه هـا و استفاده از آنتی بیوتیک هایی نظیر پنی سیلین (برای غیر تولید کنندگان β-لاکتاماز)، کلینداماسین، سفوکسیتین، مترونیدازول و کارباپِنِم ها است.

**پرسش های مروری**

۱. یک مرد ۵۵ ساله به علت سرفه شدید و تولید خلط چرکی به پزشک مراجعه می کند. بازدم او بوی ناخوشایندی می دهد. در عکس پرتو X از قفسه سینه مقدار زیادی مایع در سمت چپ فضای جنب و یک حفره ریوی ۵ سانتی متری با سطحی از هوا - مایع مشاهده می گردد. یک سوزن از میان دیواره قفسه سینه وارد و مقداری از مایع موجود در فضای جنب برداشته می شود. مایع برداشت شده غلیظ، به رنگ زرد - خاکستری و دارای بویی نامطبوع است. کدام ارگانیسم یا مجموعه ارگانیسم های زیر به احتمال زیاد از این مایع جنب کشت می شود؟

الف) باکتروئیدز فراژیلیس، اشریشیاکولی، و انتروکوکوس ها
ب) پرووتلا بیوبیا، پپتو استرپتوکوکوس ها، و استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس
پ) پرووتلا ملانینوژنیکا، گونه های فوزوباکتریوم، و استرپتوکوکوس های ویریدانس
ت) گونه های پروپیونی باکتریوم، پپتو استرپتوکوکوس ها، و استافیلوکوکوس اورئوس
ث) استرپتوکوکوس پنومونیه

۲. در یک مرد ۲۳ ساله آبسه هـای پیرامون رکتومی ایجاد می‌شود. این آبسه ها به کمک جراحی تخلیه می گردند. نمونه ای از آن کشت می شود و باکتری های بی هوازی رشد می کنند. کدام کلید پیشنهاد دهنده عفونت با باکتری های بی هوازی است؟

الف) نتایج منفی کشت هوازی
ب) گاز در بافت ها
پ) مجاورت با سطح مخاطی
ت) ترشحات نامطبوع
ث) همه موارد

۳. یک مرد ۶۳ ساله ی مبتلا به دیابت به طور روزانه به عضله ران چپ خود انسولین تزریق می کند. او اخیراً به درد و تورم در ران چپ دچار گشته است. طی معاینه، در ران او تورم و قرمزی مشاهده می شود. به هنگام لمس ناحیه، صدای خش خش بارز است، که بیانگر وجود گاز در بافت می باشد. همچنین، در رادیوگرافی از ران پا، در سطح لایه پوششی فیبری پوست و ماهیچه، گاز نمایان است. قانقاریای گازی ناشی از کلستریدیوم پرفرینجنس تشخیص احتمالی لحاظ می گردد. کدام عفونت های دیگر باید در نظر گرفته شوند؟

الف) میونکروز استرپتوکوکی بی هوازی

ب) میونکروز بی هوازی غیر کلستریدیومی سینرژیستیک

پ) قانقاریای عروقی عفونی

ت) میونکروز آئروموناس هیدروفیلا

ث) همه موارد

۴. در یک مرد ۱۸ ساله تب همراه با درد در ربع تحتانی راست شکم حادث می شود. پس از ارزیابی اولیه، وی به اتاق عمل منتقل می گردد. در جراحی، آپاندیسی پاره شده به همراه یک آبسه مشاهده می شود. کشت از مایع آبسه، باکتروئیدز فراژیلیس را ثمر می دهد. کدام فاکتور زیر تشکیل آبسه توسط باکتروئید فراژیلیس را به پیش می برد؟

الف) لیپو پلی ساکارید

ب) کپسول

پ) سوپر اکسید دیسموتاز

ت) پیلوس

ث) توکسین لکوسیدین

۵. عفونت های ایجاد شده توسط گونه های باکتروئیدز را می توان توسط تمام آنتی بیوتیک های زیر درمان نمود، مگر :

الف) آمپی‌سیلین – سولباکتام

ب) کلیندامایسین

پ) مترونیدازول

ت) پنی سیلین

ث) سفوکسیتین

۶. یک مرد ۱۷ ساله به مونونوکلئوز عفونی دچار می گردد. حدود ۲ هفته بعد، در او تب بسیار بالا، گلو درد حاد، ناتوانی در بلع، و درد شدید گردن و سینه به وجود می آید. به هنگام ورود به بیمارستان، او علائم سپتی سمی و تنگی نفس را نشان می دهد. محتمل ترین ارگانیسم مسبب این عارضه کدام است؟

الف) فوزوباکتریوم نکروفوروم

ب) باکتروئیدز اوواتوس

پ) پرووتلا ملانینوژنیکا

ت) کلستریدیوم تتانی

ث) اکتینومایسس اسرائیلی

۷. کدام یک از گفته های زیر درباره لاکتوباسیلوس ها صحیح است؟

الف) آن‌ها کوکوس های گرم مثبت بی هوازی اند.

ب) آن‌ها غالباً در حفره دهان یافت می شوند.

پ) محصول اصلی متابولیسم آن‌ها اسید پروپیونیک است.

ت) آن‌ها به ندرت در انسان ها بیماری ایجاد می کنند.

ث) آن‌ها اندوسپور می سازند.

۸. کدام یک از گفته های زیر بهترین توصیف برای بیماری زایی کلستریدیوم بوتولینوم است؟

الف) ایجاد کننده توکسینی است که آزاد سازی استیل کولین در سیناپس‌های کولینرژیک را مهار می نماید.

ب) ایجاد کننده اگزوتوکسینی است که یک لسیتیناز بوده که عامل نکروز بافت است.

پ) تولید کننده کپسولی پلی ساکاریدی است که مانع از فاگوسیتوز شده و در تهاجم به سیستم عصبی مرکزی نقش دارد.

ت) ایجاد کننده توکسینی است که آزاد سازی نوروترانسمیتر های مهاری را سرکوب می کند.

ث) تولید کننده لکوتوکسینی است که به تشکیل آبسه می انجامد.

۹. داروی انتخابی برای درمان عفونت های ناشی از گونه های اکتینومایسس کدام است؟

الف) تیگسایکلین

ب) سفوکسیتین

پ) مترونیدازول

ت) ایمیپنم

ث) پنی سیلین

۱۰. عفونت هایی که معمولاً توسط کلستریدیوم پرفرینجنس ایجاد می گردند شامل تمام موارد زیر هستند، مگر :

الف) قانقاریای گازی

ب) فک برجسته

پ) مسمومیت غذایی

ت) باکتریمی

۱۱. تمام گفته های زیر درباره بی هوازی ها صحیح است، مگر :

الف) آنها دارای آنزیم سیتوکروم اکسیداز اند.

ب) بسیاری از گونه ها بخشی از میکروبیوتای نرمال محسوب می شوند.

پ) آنها اغلب همراه با هوازی ها در عفونت های بغرنج یافت می شوند.

ت) برای اطمینان از برداشت آنها از نمونه های بالینی، به تکنیک هایی ویژه نیاز است.

۱۲. بیماری لمیئر یک عفونت وخیم سر و گردن است. این بیماری با کدام بی هوازی زیر ارتباط دارد؟

الف) پرووتلا ملانینوژنیکا

ب) باکتروئیدز تتایوتامیکرون

پ) پورفیروموناس ژینژیوالیس

ت) پپتوکوکوس نایجر

ث) فوزوباکتریوم نکروفوروم

۱۳. شناسای قطعی یک بی هوازی احتمالاً با کدام مورد به بهترین وجه انجام می گیرد؟

الف) مورفولوژی کلنی روی محیط های بی هوازی

ب) حضور پیگمان

پ) حساسیت به انواع دیسک های ضد میکروبی

ت) آنالیز اسید چرب دیواره سلولی با استفاده از کروماتوگرافی گاز – مایع

ث) هیچکدام

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱– پ | ۲– ث | ۳– ث |
| ۴– ب | ۵– ت | ۶– الف |
| ۷– ت | ۸– الف | ۹– ث |
| ۱۰– ب | ۱۱– الف | ۱۲– ث |
| ۱۳– ت | | |

# فصل ۲۲ لژیونلا، بارتونلا، و پاتوژن های باکتریایی نامعمول

## لژیونلا پنوموفیلا و سایر لژیونلا ها

شیوعی همگانی از پنومونی در میان اشخاص شرکت کننده در کنوانسیون لِژیون آمریکایی در فیلادلفیا در سال ۱۹۷۶ تحقیقاتی را که لژیونلا پنوموفیلا و دیگـر لژیونلا ها را شناساند، در پی داشت. سایر شیوع های بیماری تنفسی ناشی از ارگانیسم های خویشاوند از سال ۱۹۴۷ به بعد، بازنگرانه تشخیص داده شد. چند دوجین لژیونلا، بعضی با سروتایپ های گوناگون وجود دارد. لژیونلا پنوموفیلا عامل اصلی بیماری در انسان ها است؛ لژیونلا میکدادِئی و تعداد اندکی از گونه هـای دیگر گـاهی اوقات سبب پنومونی می شوند. سایـر لژیونلا ها به ندرت از بیماران جدا گردیده یا جدا سازی آنها صرفاً از محیط صورت می پذیرد.

## مورفولوژی و شناسایی

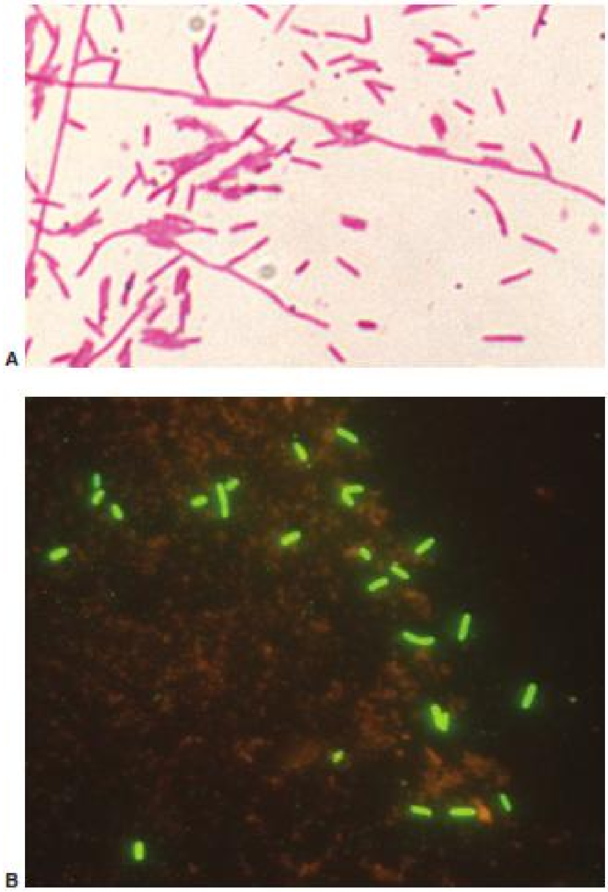
لژیونلا پنوموفیلا باکتریِ پیش نمونه گروه است. لژیونلا هایی که دارای اهمیت پزشکی اساسی هستند، در جدول ۱-۲۲ ذکر گردیده اند.

جدول ۱-۲۲. گونه های لژیونلای جدا شده از انسان ها

| گونه | پنومونی | تب پونتیاک |
|---|---|---|
| لژیونلا پنوموفیلا | + | سروگروه های ۱ و ۶ |
| لژیونلا میکدادئی | + | |
| لژیونلا گورمانیئی | + | |
| لژیونلا دوموفیئی | + | |
| لژیونلا بوزمانیئی | + | |
| لژیونلا لانگبیچه | + | |
| لژیونلا وادسوورتیئی | + | |
| لژیونلا جوردانیس | + | |
| لژیونلا فیلیئی | + | + |
| لژیونلا ئوآکریدژنسیس | + | |
| لژیونلا بیرمنگامنسیس | + | |
| لژیونلا سینسیناتیئنسیس | + | |
| لژیونلا هاکِلیه | + | |
| لژیونلا لانسینژنسیس | + | |
| لژیونلا پاریسیئنسیس | + | |
| لژیونلا سائینتِلِنسی | + | |
| لژیونلاتوسکونِنسیس | + | |

### الف) مشخصه ارگانیسم ها

لژیونلا ها باکتری های گرم منفی مشکل‌پسند به عرض ۱-۰/۵ µm و طول ۵۰-۲ µm می باشند (شکل ۱-۲۲). آن‌ها با روش گرم اغلب به طور ضعیف رنگ می گیرند و در رنگ آمیزی نمونه های بالینی دیده نمی شوند. زمانی که رشد حاصل روی محیط های آگار مشکوک به لژیونلا است، اسمیر های رنگ آمیزی شده گرم باید ایجاد گردند. فوشین بازی (۰/۱٪) باید به عنوان رنگ متضاد به کار رود، زیرا سافرانین باکتری ها را بسیار ضعیف رنگ می کند. رنگ آمیزی های نقره، نظیر Warthin-Starry and Dieterle، را می توان برای شناسایی لژیونلا ها در بافت ها به کار برد. لژیونلا میکدادئی ممکن است در رنگ آمیزی اسید – فست، مثبت باشد.




*شکل ۱-۲۲. A : رنگ آمیـزی گرم لژیونلا پنوموفیلا؛ لژیونلا ها با فوشین بازی به طور ناچیز و با سافرانین به طور ضعیف رنگ می گیرنـد. بزرگنمایی اصلی × ۱۰۰۰. B : رنگ آمیـزی فلئورسنت آنتی بـادی مستقیم لژیونلا از گونه هـای مخلوط با استفاده از آنتی بادی هـای کونژوگه شده بـا فلئورسئین علیه آنتی ژن های جنس لژیونلا ها. بزرگنمایی اصلی × ۱۰۰۰.*

**ب) کشت**

لژیونلا ها می توانند بر روی محیط های پیچیده نظیر بافِرد چارکول ایست اِکستراکت آگار حاوی α- کتوگلوتارت و آهن (BCYE، در pH=۶/۹، درجه حرارت ۳۵°C و رطوبت ۹۰٪) رشد نمایند. به منظور ساخت محیطی برای گونه هـای لژیونلا، می تـوان آنتی بیوتیک هـا را اضافه کرد. زغال چوب (چارکول) به عنوان یک عامل سم زدا عمل می کند (بافِرد : بافری شده؛ ایست اکستراکت : عصاره مخمر).

لژیونلا ها رشدی آهسته داشته، کلنی های قابل رؤیت معمولاً پس از ۳ روز انکوباسیون پدیدار می گردند. کلنی هایی که بعد از ۲۴ ساعت انکوباسیون ظاهر می شوند، گونه های لژیونلا نیستند. کلنی‌ها کروی یا مسطح با لبه‌های یکپارچه می باشند. آن‌ها در رنگ، از بیرنگ تا صورتیِ رنگین کمانی یا آبی فرق می کنند و شفاف یا خال دار اند. تنوع در مورفولوژی کلنی شایع است، و کلنی هـا ممکن است رنگ و خال هـای خود را از دست بدهند. بسیاری از جنس های باکتریایی بر روی محیط BCYE رشد می نمایند و باید به واسطه رنگ آمیزی گرم و دیگر آزمون ها از لژیونلا متمایز گردند.

کلنی های مشکوک به شناسایی قطعی توسط شیوه هایی به غیر از ارزیابی بیوشیمیایی نیاز دارند، زیرا لژیونلا هـا از لحاظ بیوشیمیایی بی اثر هستند. آزمون های قطعی عبارتند از : آزمون های فلئورسنت آنتی بادی مستقیم، تعیین توالی rRNA ی ۱۶S، و استفاده از طیف سنجی جرمی یونیزاسیون / دفع لیزری به کمک ماتریکس با زمان پرواز ( MALDI-TOF MS).

لژیونلا ها کاتالاز مثبت اند. لژیونلا پنوموفیلا اکسیداز مثبت می باشد؛ سایر لژیونلا ها در فعالیت اکسیداز متغیر هستند. لژیونلا پنوموفیلا هیپورات را هیدرولیز می کند؛ سایر لژیونلاها این عمل را انجام نمی دهند. اکثر لژیونلاها ژلاتینـاز و β- لاکتامـاز تولید می کنند؛ لژیونلا میکدادئی این دو را تولید نمی نماید.

**پ) خصوصیات رشد**

لژیونلا ها کاتالاز مثبت می باشند. لژیونلا پنوموفیلا اکسیداز مثبت است؛ سایر لژیونلا ها در فعالیت اکسیدازی متغیر اند. لژیونلا پنوموفیلا هیپورات را هیدرولیز می کند؛ سایر لژیونلا ها این کار را انجام نمی دهند. اکثر لژیونلا ها تولید کننده ژلاتیناز و β- لاکتاماز هستند؛ لژیونلا میکدادِئی هیچ یک از این دو را تولید نمی نمایند.

**آنتی ژن ها و محصولات سلولی**

گمان می رود اختصاصیت آنتی ژنیک لژیونلا پنوموفیلا بـه ساختـار هـای آنتی ژنی پیچیده آن باز گردد. دست کم ۱۶ سروگروه از لژیونلا پنوموفیلا وجـود دارد؛ سروگـروه ۱ عامل شیـوع سال ۱۹۷۶ بیماری لژیونـر هـا (Legionnaires' disease) بود و به عنوان شایع ترین سروگروهِ جدا شده از انسان ها پا بر جا مانده است. گونه های لژیونلا را نمی توان فقط با تعیین سروگروه باز شناخت، زیرا میان گونه ها واکنش آنتی ژنی متقاطع وجود دارد. گاه، باکتروئیدز، بوردتلا، و بعضی از پسودوموناد ها نیز با آنتی سرم های لژیونلا پنوموفیلا واکنش متقاطع می دهند.

لژیونلا ها اسید های چرب با زنجیره منشعب ۱۴ تا ۱۷ کربنه مشخص را تولید می کنند. کروماتوگرافی گاز - مایع می تواند در راستای کمک به ویژگی نمایی و تعیین گونه لژیونلا ها مورد استفاده قرار می گیرد.

لژیونلا ها پروتئاز ها، فسفاتاز، لیپاز، DNA آز، و RNA آز را می سازند. یک پروتئین ترشحی اصلی، متالوپروتئاز، فعالیت همولیتیک و سایتوتوکسیک دارد؛ اگرچه این پروتئین به عنوان یک فاکتور ویرولانس ضروری اثبات نگردیده است.

**آسیب شناسی و بیماری زایی**

لژیونلا هـا در هر محیط گـرم و مرطوبی حضور دارند. آنها در دریاچه هـا، نهر ها، و دیگر محیط های آبی یافت می شوند. این ارگانیسم ها می توانند در آمیب های آزاد زی تکثیر کنند و همچنین می توانند همزیست با آنها به شکل بیوفیلم در آیند (اپیدمیولوژی و کنترل را ببینید). عفونت در میـان انسان های ضعیف یا دارای سیستم ایمنیِ به خطر افتاده عموماً به دنبال استنشاق باکتری ها در لابه‌لای ذرات معلق تولید شده از سیستم های آلوده تهویه هوا، سر دوش حمام، و منابع مشابه رخ می دهد. لژیونلا پنوموفیلا معمولاً سبب ارتشاح قطعه ای یا تکه ای لُب ریه می‌شود. از نظر بافت‌شناسی، نمای این عارضه به منظره ایجاد شده توسط بسیاری از پاتوژن‌های باکتریایی دیگر شباهت دارد. پنومونی حاد چرکی که آلوئول ها (حبابچه ها) را درگیر می کند، با ترشحات غلیظ آلوئولی از ماکروفاژ ها، گلبول های سفید پلی مورفونوکلئر، گلبول های قرمز، و مواد پروتئینی همراه است. اکثر لژیونلا های حاضر در این ضایعات در داخل سلول های فاگوسیتیک به سر می برند. ترشح بینابینی کمی وجود دارد و التهاب نایژه ها و مسیر های هوایی اندک بوده یا آن که آنها غیر ملتهب اند.

دانش بیماری زایی عفونت لژیونلا پنوموفیلا از مطالعه سلول های جدا شده از انسان و از مطالعه حیوانات حساس مانند خوکچه هندی به دست آمده است.

لژیونلا پنوموفیلا در ماکروفاژ های حبابچه ای و مونوسیت ها به سرعت راه یافته و رشد می کند، و توسط گلبول های سفید پلی مورفونوکلئر به طور مؤثر کشته نمی شود. گونه هـای لژیونلا جهت ورود به ماکروفاژ هـا، به اوپسونیزاسیون با C3b یا آنتی بادی نیاز ندارند. یک فاکتور ویرولانس مهم

برای تهاجم به ماکروفاژ، پروتئین Mip است، که چسبندگی و فاگوسیتوز را ارتقا می بخشد. درون سلول، هر باکتری در واکوئل فاگوزومی (واکوئل لژیونلا دار یا LCV (Legionella-containing vacuole) محصور می شود، اما مکانیسم های دفاعی سلول های ماکروفاژ در این نقطه باز می ایستند. به جای آن، ادغام LCV با گرانول های لیزوزومی با شکست رو به رو می شود. انفجار متابولیک اکسیداتیو فاگوسیت کاهش می یابد. فاگوزوم هایی که در بر دارنده لژیونلا پنوموفیلا اند، به اندازه فاگوزوم های حاوی سایر ذرات بلعیده شده اسیدی نمی گردند. ریبوزوم ها، میتوکندری ها و وزیکول های کوچک در اطراف LCV ها تجمع پیدا کرده، از شناسایی توسط سیستم ایمنی میزبان جلوگیری می کنند. باکتری ها درون واکوئل ها به تکثیر پرداخته تا این که بار ها بر تعداشان افزوده می شود، و نهایتاً سلول ها تخریب و باکتری ها آزاد گشته، آنگاه عفونت سایر ماکروفاژ ها روی می دهد. حضور آهن (ترانسفرین – آهن) برای فرآیند رشد درون سلولی این باکتری ها حیاتی است.

**یافته های بالینی**

عفونت بدون علامت در همه گروه های سنی معمول بوده، در قالب تیتر های بالای آنتی بادی اختصای نشان داده می شود. بروز بیماری بالینی مهم در مردان بالا تر از ۵۵ سال در بیشترین حد خود است. بیماری در کودکان گزارش شده است، اما نادر می باشد. فاکتور های مرتبط با خطر بالای ابتلا عبارتند از : کشیدن سیگار، مصرف الکل، دیابت، برونشیت مزمن و آمفیزِم، یا بیماری قلبی عروقی، درمان با دارو های استروئیدی و سایر دارو های سرکوب کننده سیستم ایمنی (برای مثال در پیوند کلیه)، شیمی درمانی سرطان، و اخیراً، درمان آنتی فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) آلفا، به ویژه اینفلیکسیماب (infliximab) یا آدالیموماب (adalimumab). به هنگام وقوع پنومونی در بیمارانی که واجد چنین فاکتور های خطری هستند، لژیونلا باید به عنوان عامل بررسی شود.

عفونت ممکن است به یک بیماری کوتاه مدت نامشخص همراه با تب بیانجامد، یا آن که یک بیماری حادِ به سرعت پیش رونده، همراه با تب بالا، لرز، بی حالی، سرفه بدون خلط، هیپوکسی (کاهش اکسیژن رسانی به بافت)، اسهال، و هذیان گویی را در پی داشته باشد. رادیوگرافی از قفسه سینه، تراکم تکه ای را، اغلب در چند لُب ریه آشکار می سازد. بیمارانی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند، ممکن است پنومونی حفره ای و ارتشاح پلور را بروز دهند. ممکن است لکوسیتوز (افزایش گلبول های سفید)، هیپوناتِرمی (کاهش سدیم در خون)، هماچوری (وجود خون در ادرار) (و حتی نارسایی کلیه)، یا عملکرد غیر طبیعی کبد مشاهده گردد. در برخی شیوع ها، میزان مرگ و میر به ۱۰٪ می رسد. تشخیص بر پایه وضعیت بالینی و نفی سایر عوامل پنومونی به کمک آزمون های آزمایشگاهی انجام می گیرد. اثبات لژیونلا در نمونه‌های بالینی می تواند به سرعت یک تشخیص اختصاصی را نتیجه دهد. آزمون آنتی ژن ادراری لژیونلا ممکن است در اوایل دوره عفونت با سروگروه ۱ لژیونلا پنوموفیلا به کار برده شود و به هنگام مثبت بودن نتیجه ی آن، بسیار کمک کننده است. تشخیص همچنین می تواند با انجام کشت برای لژیونلا یا به واسطه آزمون های سرولوژیک میسر گردد، اما نتایج این آزمون ها غالباً دیر تر از زمانی که درمان اختصاصی باید اعمال شود، به دست می آیند.

لژیونلا پنوموفیلا همچنین بیماری ای موسوم به «تب پونتیاک» (Pontiac fever)، پس از سندرم بالینی ای که در یک شیوع در ایالت میشیگان آمریکا رخ داد، را ایجاد می نماید [پونتیاک نام شهری در میشیگان است]. این سندرم با تب، لرز، درد عضلانی، بی حالی، و سردرد که ظرف ۱۲–۶ ساعت بروز، و ۵–۲ روز پایدار می ماند، مشخص می شود. گیجی، نور هراسی، سفتی گردن، و اختلال حواس نیز ممکن است وجود داشته باشد. در تب پونتیاک نسبت به بیماری لژیونر ها، علائم تنفسی از برجستگی بسیار کمتری برخوردار بوده و شامل سرفه خفیف و گلو درد است. این بیماری خود محدود شونده بوده و به درمان با آنتی بیوتیک ها نیاز ندارد.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

**الف) نمونه ها**

در عفونت های انسانی، ارگانیسم ها را می توان از شستشوی نایژه، مایع جنب، نمونه های بیوپسی ریه، یا (به ندرت) از خون برداشت کرد. جدا سازی گونه های لژیونلا ها از خلط، به دلیل غلبه باکتری های میکروبیوتای نرمال، دشوار تر است. لژیونلا ندرتاً از سایر جایگاه های آناتومیک جدا می گردد.

**ب) اسمیر ها**

لژیونلا ها در اسمیر های رنگ‌آمیزی شده گرم قابل اثبات نیستند. آزمون‌های فلئورسنت آنتی بادی نمونه ها می توانند ارزش تشخیصی داشته باشند، اما این آزمون ها در مقایسه با کشت، حساسیت پائینی داشته و ندرتاً به طور مستقیم بر روی نمونه های بالینی انجام می گیرند. گاهی اوقات بر روی نمونه های بافتی رنگ آمیزی نقره به کار برده می شود.

**پ) کشت**

نمونه ها بر روی BCYE آگار، با آنتی بیوتیک ها یا بدون آنها، کشت می گردند (بحث قبل را ببینید). ارگانیسم های کشت شده را می توان به واسطه رنگ آمیزی ایمونوفلئورسنس به سرعت شناسایی نمود. طیف سنجی جرمی یونیزاسیون / دفع لیزری به کمک ماتریکس با زمان پرواز (MALDI-TOF MS) می تواند تشخیص سریع جدا شده های کشت را

فراهم آورد.

**ت) آزمون های اختصاصی**

آنتی ژن های لژیونلا می توانند به وسیله شیوه های ایمونولوژیک، در ادرار بیمار نشان داده شونـد. آزمون آنتی ژن ادراری خـاص سروتایپ ۱ لژیونلا پنوموفیلا است. بنابراین، این آزمون، بر اساس موقعیت جغرافیایی، بـرای تشخیص ۷۰-۲۰ درصد از عفونت هـای گونه هـای لژیونلا سودمنـد نبوده و نباید به آن بـه عنـوان یگانه آزمـون بـرای نفی عفونت لژیونلا اطمینان کرد. سنجش هـای ملکولی، نظیر واکنش زنجـیره ای پلیمراز (PCR)، که ژن ها، نظیر mip و rRNA ی 16S را تقویت می کنند، در میان سایرین، توسط آزمایشگاه های قادر به انجام آنها، استفاده می شوند.

**ث) آزمون های سرولوژیک**

در جریان بیماری، سطوح آنتی بادی های ضد لژیونلا به آهستگی بالا می رود. آزمون های سرولوژیک دارای حساسیت ۸۰-۶۰ درصد و اختصاصیت ۹۹-۹۵ درصد هستند. آن‌ها مفید ترین آزمون برای به دست آوردن تشخیص بازنگرانه (گذشته نگر) در شیوع های عفونت های لژیونلا می باشند.

**ایمنی**

بیماران آلوده علیه گونه های لژیونلا آنتی بادی می سازند، اما پاسخ آنتی‌بادی ممکن است تا ۸-۴ هفته پس از عفونت به اوج نرسد. نقش آنتی بادی ها و پاسخ های با واسطه سلول در ایمنی حفاظتی در انسان ها روشن نیست. حیواناتی که با دوز های تحت کشنده از لژیونلا پنوموفیلای ویرولانت، لژیونلا پنوموفیلای غیرویرولانت، یا یک واکسن پروتئین ترشحی اصلی به چالش کشیده می شوند، در برابر دوز های کشنده بعدی لژیونلا پنوفیلا مصون می مانند. پاسخ های ایمنی هومورال و ایمنی با واسطه سلول، هر دو، وجود دارند. پاسخ های ایمنی با واسطه سلول، به دلیل عفونت و رشد درون سلولی لژیونلا، در ایمنی حفاظتی مهم می باشند.

**درمان**

لژیونلا پنوموفیلا انگل درون سلولی ماکروفاژ هـا، سایـر سلول هـای فاگوسیتیک، و به علاوه احتمالاً دیگر سلول‌های انسانی است. سایر گونه‌های لژیونلا نیز ممکن است رشد معنی داری را درون ماکروفاژ ها نشان دهند. بنابراین، دارو های ضد میکروبی مفید در درمان عفونت های لژیونلا باید به فاگوسیت ها وارد شوند و در آن‌جا دارای فعالیت بیولوژیک باشند. ماکرولید ها (اریترومایسین، آزیترومایسین، تِلیترومایسین، و کلاریترومایسین)، کوئینولون‌ها (سیپروفلوکساسین و لِووفلوکساسین)، و تتراسایکلین ها (داکسی سایکلین) اثر گذار اند. β- لاکتام ها، مونوباکتام ها و آمینوگلیکوزید ها ثمر بخش نیستند؛ به علاوه بسیاری از لژیونلا ها β- لاکتاماز می سازند. درمان طولانی مدت، ۳ هفته، ممکن است براساس وضعیت بالینی ضروری باشد. درمان نباید قطع گردد، مگر آن که بیمار برای ۷۲-۴۸ ساعت بدون تب باشد.

**اپیدمیولوژی و کنترل**

فصل اوج برای عفونت هـای لژیونلا اواخـر تابستان تا پاییز است. مسافرت، به ویژه با کشتی، ممکن است یک فاکتور خطر باشد. انتقال معمولاً نتیجه ی استنشاق یا خوردن ذرات از سیستم های آلوده آب است. زیستگاه طبیعی لژیونلا ها شامل دریاچه ها، نهر ها، رودخانه ها، و خصوصاً محیط های گرم آبی و خاکی است. لژیونلا ها بهترین رشد را در آب گرم، در حضور آمیب ها و باکتری های آب دارند. آنها تقریباً به همان نحو که در ماکروفاژ های ریوی تکثیر می یابند، در آمیب ها نیز تکثیر می شوند. با پیدایش شرایط سخت محیطی و ایجاد کیست در آمیب ها، آمیب ها و لژیونلا ها هر دو تا بهتر شدن شرایط و خروج از کیست، زنده باقی می مانند. لژیونلا ها، آمیب ها و سایر میکروارگانیسم ها به شکل بیوفیلم وجود دارند؛ لژیونلا ها به حالت چسبنده در می آیند. لژیونلا ها در برابر فرآیند های تصفیه آب پایداری می ورزند، و شمار اندکی از آنها به سیستم هـای توزیـع آب راه یافته، در آنجـا تکثیـر می نمایند.

برج های خنک کننده و دستگاه های تبخیر می توانند به شدت به لژیونلا پنوموفیلا آلوده گردند. احتمالاً، ذرات خروجیِ پراکنده شونده از این برج ها یا دستگاه هـا، ارگانیسم هـا را به اشخاص سرایت می دهند. همچنین، میان آلودگی سیستم های آب مسکونی و بیماری لژیونر های کسب شده از جامعه و بین آلودگی سیستم هـای آب بیمارستانی و عفونت بیمارستانی لژیونلا پنوموفیلا ارتباط وجود دارد. کلر افزایی به میزان بالا تر و بیشتر گرم نمودن آب به کنترل لژیونلا ها در آب و سیستم های تهویه مطبوع کمک می کند. اقدامات مؤثر تر مشتمل بر استفاده از فیلتر ها، یونیزاسیون مس – نقره، کلر – دی اکسید یا مونوکلرامین (ترکیب کلر و آمونیاک) هستند.

**بررسی مفهومی**

- گونه های لژیونلا باکتری هـایی همه جا حاضر بوده که به طور ضعیف گرم منفی رنگ می گیرند. این ارگانیسم ها در آب شیرین و انواع سیستم های آب آشامیدنی زیست می نمایند و در آنجا درون آمیب ها یا در قالب بیوفیلم بقا دارند. انسان ها عفونت را از استنشاق آب آلوده کسب می کنند.
- بیش از ۵۰ گونه از لژیونلا وجود دارد، اما اکثر عفونت هـا از سروگروه ۱ لژیونلا پنوموفیلا ناشی می شوند. بیمارانی که در خطر ابتلا بـه عفونت هستند، عبارتند از : کسانی کـه سیستم ایمنی ضعیف شده دارند، نظیر دریافت کنندگان پیوند مغز استخوان و

عضو سخت؛ افراد سیگاری یا مبتلا به بیماری ریوی مزمن؛ و بیماران مبتلا به دیابت.

- بیماری لژیونر ها یک عفونت چند سیستمی است که پنومونی، علائم گوارشی، هذیان گویی، و انواعی از نابهنجاری های آزمایشگاهی را شامل می شود. پنومونی لژیونلا از سایر عفونتهای دستگاه تنفسی تحتحانی غیر قابل تمایز است.
- تشخیص بر یک نمونه بالینی قوی و استفاده از آزمون آنتی ژن ادراری لژیونلا و کشت تکیه می کند. سرولوژی تا حد زیادی غیر حساس است. آزمون های تشخیص ملکولی به طور گسترده در دسترس نیستند.
- گونه های لژیونلا پاتوژن هایی درون سلولی اند، و از این رو تنها آنتی بیوتیک هایی که قادر به نفوذ به درون سلول ها باشند، نظیر ماکرولید ها و فلئوروکوئینولون ها را باید برای درمان استفاده نمود.
- بیمارستان هایی که از بیمارانِ واجد سیستم ایمنی به خطر افتاده مراقبت می کنند، باید سیستم های آب آشامیدنی را برای حضور گونه های لژیونلا و تصفیه آب در صورت یافتن آنها، مورد بررسی قرار دهند. کارشناسان مراکز محلی بهداشت و مراکز پیشگیری و کنترل بیماری ها می توانند راهنما هایی را برای آزمون و درمان در اختیار بگذارند.

**بارتونلا**

در جنس بارتونلا، سه گونه شایع با اهمیت پزشکی عبارتند از : بارتونلا باسیلیفورمیس، عامل تب اورویا (Oroya fever) و ورِوگا پِروآنا (verruga peruana)؛ بارتونلا کوئینتانا، عامل تب خندق یا سنگر (trench fever) در جنگ جهانی اول و بعضی از موارد آنژیوماتوز باسیلی؛ و بارتونلا هِنسِلِه، که بیماری خراش گربه (cat-scratch disease) را ایجاد می کند و همچنین با آنژیوماتوز باسیلی مرتبط است. این بیماری ها خصوصیات مشترک زیادی دارند. یک مجموعه کوچک دیگر از گونه ها و زیرگونه های بارتونلا که به ندرت با بیماری انسانی (عمدتاً اندوکاردیت) مرتبط اند، وجود دارد، و آنها عبارتند از : بارتونلا الیزابِتِه، بارتونلا وینسونیئی زیرگونه بِرخوفی، بارتونلا وینسونیئی زیرگونه آروپنسیس، بارتونلا کواهِلِره، و بارتونلا آلساتیکا. یک مجموعه بزرگتر مرتبط با حیوانات نیز وجود دارد که سرایت آن ها به انسان ها غیر محتمل است.

گونه های بارتونلا باسیل هایی گرم منفی، پلئومورفیک، و آهسته رشد هستند، که جدا سازی آنها در آزمایشگاه دشوار می باشد. آن ها را می توان به واسطه رنگ آمیزی آغشتن به نقره وارتین – اِستاری در بافت های آلوده مشاهده نمود.

**بارتونلا باسیلیفورمیس**

عفونت بارتونلا باسیلیفورمیس دو مرحله دارد. مرحله اولیه تب اورویا است، که یک کم خونی عفونی شدید می باشد. دومین مرحله، مرحله انفجاری، به نام وروگا پروآنا، است که معمولاً ۸-۲ هفته بعد آغاز می گردد، گرچه ممکن است وروگا در غیاب تب اورویا نیز رخ دهد.

تب اورویا با توسعه سریع کم خونی شدید در نتیجه ی تخریب گلبول های قرمز، بزرگ شدن طحال و کبد، و خونریزی در گره های لنفاوی، مشخص می شود. جمعیت انبوهی از بارتونلا ها سیتوپلاسم سلول های آستر عروق خونی را پر می کنند، و تورم اندوتلیال ممکن است به انسداد عروقی و ترومبوز بیانجامد. میزان مرگ و میر در تب اورویای درمان نشده حدود ۴۰٪ است. تشخیص با بررسی اسمیر های رنگ آمیزی شده خون و کشت خون در محیط های نیمه جامد حاصل می شود.

چند هفته تا چند ماه پس از عفونت حاد، مرحله دوم عفونت موسوم به وروگا پروآنا با مشخصه ی آسیب های پوستی و عروقی رخ می دهد؛ این عفونت حدود ۱ سال پا بر جا مانده و واکنش منتشره اندکی را ایجاد می نماید و مرگبار نیست. ضایعات مخاطی و داخلی توصیف شده اند. بارتونلا ها می توانند در گرانولوم ها دیده شوند؛ کشت های خون اغلب مثبت اند، اما کم خونی وجود ندارد.

بارتونلا باسیلیفورمیس پروتئینی تولید می کند که سبب از شکل انداختن (مُضَرَّس شدن) غشای گلبول قرمز می شود، و از تاژک هایی برخوردار است که برای ارگانیسم نیروی مکانیکی لازم جهت تهاجم به گلبول های قرمز را تأمین می نمایند. تکثیر ارگانیسم درون یک واکوئل اندوسیتیک با بهره گیری از پروتئین های غشای خارجی و قطعات غشای گلبول قرمز که در زمان اتصال و از شکل افتادن غشا ایجاد شده اند، رخ می دهد. بارتونلا باسیلیفورمیس همچنین در شرایط آزمایشگاهی به سلول های اندوتلیال و انواع دیگری از سلول های انسانی هجوم می برد.

بارتونلوز محدود به نواحی کوهستانی آند در پرو، کلمبیا و اکوادور است و از طریق پشه خاکی های جنس لوتزومیا سرایت پیدا می کند.

بارتونلا باسیلیفورمیس در نوتریئنت آگار نیمه جامد حاوی ۱۰٪ سرم خرگوش و ۰/۵٪ هموگلوبین رشد می کند. پس از گذشت ۱۰ روز انکوباسیون یا بیشتر در دمای ۲۸°C، در محیط کدورت ایجاد می شود، و ارگانیسم های باسیل مانند و گرانولار می توانند در اسمیر های رنگ آمیزی شده گیمسا مشاهده گردند.

جهت درمان موفقیت آمیز بیماران، سیپروفلوکساسین، داکسی سایکلین، آمپی سیلین، یا سولفامتوکسازول – تری متوپریم باید برای دست کم ۱۰ روز تجویز شوند. اگر بیمار قادر به جذب داروی خوراکی نباشد، می توان از درمان تزریقی استفاده کرد. کلرامفنیکل برای ۱۴ روز به طور مؤثر برای درمان

عفونت های بارتونلا باسیلیفورمیس، خصوصاً در آمریکای جنوبی، استفاده شده است. درمان ضد میکروبی توأم با تزریق خون، چنانچه ایجاب نماید، از میـزان مرگ و میـر به طور چشمگیری می کاهد. کنترل بیماری بـه زدودن پشه خاکیِ ناقـل بستگی دارد. استفاده از حشره کش ها، دفع کننده حشرات، و از بین بردن مناطق حـاوی پشه خاکی از شیوه هـای ارزشمنـد محسوب می گردد. پیشگیـری به واسطه آنتی بیوتیک هـا ممکن است سودمند واقع شود.

**بارتونلا هنسله و بارتونلا کوئینتانا**

**الف) بیماری خراش گربه**

بیماری خراش گربه معمولاً یک بیماری خوش‌خیم و خود محدود شونده است که با تب و لنف آدنوپاتی تظاهر پیدا می کند. این بیماری پس از سپری شدن ۳-۱ هفته زمان از تماس با گربه (معمولاً یک خراش، لیس زدن، گاز گرفتگی، یا شاید گزش کک) بروز می یابد. یک ضایعه پوستیِ اولیه (پاپول یا پوستول) در جایگاه تماس پدید می آید. بیمار معمولاً سالم به نظر می رسد، اما ممکن است تب خفیف و گـاه و بی گـاه سردرد، و گلودرد داشتـه باشد. گره های لنفاوی ناحیه ای (بیشتر در زیربغل یا گردن) به طور مشخص بزرگ و گاه حساس می شوند، و تورم آنها ممکن است برای چند هفته یا حتی چند ماه فروکش ننماید. این گره ها ممکن است چرک کنند و از آنها چرک خارج شود. موارد غیر معمول (۱۰-۵ درصد) ممکن است لنف آدنوپاتیِ پیش گوشی و التهاب ملتحمه چشم (سندرم غده ای چشمی پارینود [ Parinaud's oculoglandular syndrome]) مشخص گردند.

تشخیص بیماری خراش گربه بر پایه مواردی انجام می گیرد، که عبارتند از : (۱) یافته هـای تاریخی و بالینیِ پیشنهاد دهنـده؛ (۲) مکش چـرک از گره های لنفاوی فاقد باکتری های کشت شونده در شیوه های روتین کشت؛ و (۳) یافته های مشخص هیستوپاتولوژیک (بافت شناسی و آسیب شناسی) با ضایعات گرانولوماتوس، که ممکن است حاوی باکتری هایی باشند که در رنگ آمیزی آغشتن به نقره نمایان گردند. همچنین، آزمون پوستی مثبت به عنوان یک معیار در نظر گرفته می شود، اما این آزمون تنها از علاقمندی‌های تاریخچه ای است. تیتر ۱:۶۴ یا بالاتر در یک سرم واحد در آزمون غیر مستقیم فلئورسنت آنتی بادی (IFA) قویاً از تشخیص حمایت می کند، اما توسعه یک تیتر تشخیصی ممکن است طول بکشد یا ممکن است در افراد دارای سیستم ایمنی ناقص به وجود نیاید؛ آنزیم ایمونواسی ها در دسترس اند، اما ممکن است حساسیت آنها کمتر از IFA باشد.

بیماری خراش گربه توسط بارتونلا هنسله ایجاد می شود، که یک باسیل گرم منفی پلئومورفیک بوده و عمدتاً در دیواره مویرگ ها نزدیک هایپرپلازی فولیکولار (پریاختگی کیسه ای) یـا درون میکرو آبسه هـا جای می گیـرد. ارگانیسم هـا در برش هـای بافتی رنگ آمیزی شده در روش رنگ آمیزی آغشتن به نقره وارتین - استاری به بهترین وجه دیده می شوند؛ آن‌ها همچنین ممکن است به واسطه رنگ آمیزی ایمونوفلئورسنس نیز آشکار گردند. عموماً، برای این بیماری نسبتاً خوش خیم کشت بارتونلا هنسله توصیه نمی شود.

مخزن بارتونلا هنسله گربه خانگی است، و یک سوم از گربه ها یا بیشتر (و احتمالاً کک های آن‌ها) ممکن است آلوده باشند. تصور می شود تماس با حیوانات، عفونت را از طریق ضایعات پوستی انتقال دهد.

به طور معمول، بیماری خراش گربه در کسانی اتفاق می افتد که از سیستم ایمنی کارآمد برخوردار هستند، و این بیماری معمولاً خود محدود شونده است. درمان بیمار بیشتر حمایتی بوده، با اطمینان خاطر دادن، کمپرس آب گرم و مرطوب، و تجویز آرام بخش انجام می پذیرد. مکش چـرک یا برداشت گـره لنفاوی بسیار بـزرگ شده ممکن است وضعیـت بیماری را بهتر نماید. در حالی که گزارشات نشان می دهند درمان با تتراسایکلین، آزیترومایسین، تری متوپریم - سولفامتوکسازول، ریفامپین، جنتامایسین یا فلئوروکوئینولون ممکن است سودمند باشند، آنالیـز های اخیـر از درمـان با آنتی بیوتیک ها حمایت نمی کنند.

**ب) آنژیوماتوز باسیلی**

آنژیوماتوز باسیلی بیماری ای است که عمدتاً در اشخاص واجد سیستم ایمنی سرکوب شده، خصوصاً مبتلایان به ایدز روی می دهد. موارد نادری از آن در افراد بهره مند از سیستم ایمنی کارآمد دیده می‌شود. از لحاظ هیستوپاتولوژی، آنژیوماتوز باسیلی در قالب ضایعات محدود شده همراه با ازدیاد مویرگی لوبار، و عروق گِرد و باز همراه با سلول های اندوتلیال مکعبی شکل که به سمت مجرای رگ بیرون زده اند، مشخص می‌گ ردد. یافته بارز هیستوسیت های اپیتلوئیدی احاطه شده توسط یک ماتریکس شُل فیبرومیکسوئید (فیبری - مخاطی) است. باسیل های پلئومورفیک را می توان در بافت زیر اندوتلیال، زمانی که توسط شیوه رنگ آمیزی آغشتن به نقره وارتین - استاری رنگ شوند، مشاهده نمود. ممکن است گلبول هـای سفید پلی مورفونوکلئر به ضایعات نفوذ کنند.

آنژیوماتوز باسیلی، در شکل شایع آن، به صورت یک پاپول قرمز بزرگ شونده، اغلب به همراه پوسته و اِریتما (قرمزی) پیرامونی مشخص می شود. ضایعات، بزرگ گردیـده و ممکن است به قطر چند سانتی متر در آیند و زخم دار شوند. ممکن است یک ضایعه منفرد یا ضایعات متعددی وجود داشته باشد. نمای بالینی غالباً به نمای بالینی سارکوم کاپوزی در مبتلایان به ایدز شباهت دارد، اما این دو بیماری از نظر بافت شناسی متفاوت اند. آنژیوماتوز باسیلی کم و بیش در هر اندامی رخ می دهد. درگیری کبد (و طحال) با ازدیاد

فضا های کیستیِ مملوء از خون مشخص می گردد که پیرامون آن‌ها را یک ماتریکس فیبرومیکسوئیدی حاوی باکتری ها فرا گرفته است؛ این شکل از بیماری پِلیوزیس هِپاتیس نام دارد و معمولاً با تب، کاهش وزن، و درد شکمی همراه است. همچنین، شکل باکتریمی عفونت با نشانه های غیر اختصاصیِ بی حالی، تب، و کاهش وزن ممکن است پیش آید.

تشخیص به واسطه یافته هـای پاتولوژیکیِ ویژه و اثبات باسیل هـای پلئومورفیک در برش های رنگ آمیزی شده با نقره به تأیید می رسد. بارتونلا هنسله و بارتونلا کوئینتانا را می توان از طریق کشت مستقیم بیوپسی های بافت درگیر جـدا ساخت؛ این بیوپسی هـا باید به دقت به دست آیند تا بـا باکتری های حاضر روی پوست آلوده نشوند. نمونه های بیوپسی در محیط کشت بافتِ حاوی مکمل هموژنیزه (همگن سازی) شده، و بر روی شکلات آگـار تازه و برین هارت اینفیوژون آگـار دارای ۵٪ خون خرگوش تلقیح می شوند. کشت هـای خون به دست آمده در روش لیز – سانتریفیوژ را می توان روی همین محیط ها تلقیح کرد. کشت ها باید در ۵ درصد $CO_2$ در دمای ۳۶°C بـرای حداقل ۳ هفته انکوبه گردند. نمونه هـا را می تـوان همچنین روی تک لایه هـای کشت بافت یوکاریوتی کشت داد. از نظر بیوشیمیایی، بارتونلا هنسله و بارتونلا کوئینتانا نسبتاً خنثی هستند، از جمله در واکنش های کاتالاز و اکسیداز و آزمون های مصرف هیدرات کربن، منفی می باشند. فعالیت آنزیمی می تواند با سوبسترا های اسید آمینه در شیوه هایی که برای سنجش آنزیم های از پیش ساخته به کار می روند، پی برده شود. شناسایی قطعی با تعیین توالی همه یا بخشی از ژن RNA ی ریبوزومی ۱۶S، کـه به وسیله PCR تقویـت شده است، حاصل می شود. به دلیل دشواری در برداشت گونه های بارتونلا از مواد بالینی و غیر حساس بودن شیوه هـای ملکولی، آزمون سرولوژیک همچنان بهترین گزینه در نظر گرفته می شود. آزمون های فلئورسنت آنتی بادی مستقیم اغلب مورد استفاده قرار می گیرند.

آنژیوماتوز باسیلی با مصرف خوراکی اریترومایسین (داروی انتخابی اول) یا داکسی سایکلین (به علاوه جنتامایسین برای افراد بسیار بیمار) به مدت حداقل ۲ ماه مورد درمان قرار می گیرد. گمان می رود پاسخِ غالباً سریعِ ضایعات پوستی به اریترومایسین ناشی از اثرات ضد التهابی و ضد آنژیوژنیک (رگ زایی) آن باشد. عود بیماری شایع است، اما به کمک همان دارو هایی که نخست به کار رفته اند، قابل درمان است.

**پ) تب خندق**

تب خندق (Trench fever) [که همچنین تب پنج روز یک بار (quintan fever) نامیده می شود] با شروع ناگهانی تب همراه با سردرد، بی حالی، بی قراری، و درد ساق پا مشخص می گردد. علائم با رها سازی بارتونلا کوئینتانا در خون هر ۵–۳ روز همزمان است، که هر رویداد ۵ روز دوام می آورد. یک حادثه بارز در جریان جنگ جهانی اول دیده شد، اما اکنون بارتونلا کوئینتانا بیشتر به عنوان یک عامل اندوکاردیت کشت منفی و باکتریمی در افراد بی خانمان دیده می شود.

مخزن بارتونلا هنسله معمولاً گربه خانگی است، و بیماران آلوده به این ارگانیسم، اغلب با گربه ها در تماس بوده اند یا آن که تاریخچه ای از گزش کک را داشته اند. تنها مخازن شناخته شده برای بارتونلا کوئینتانا انسان ها و شپش بدن هستند.

**بررسی مفهومی**

- گونه های بارتونلا باسیل های گرم منفی کوچکی اند که در میان حیوانات، انسان ها، و ناقلین آنها یافت می شوند.
- بارتونلا باسیلیفورمیس تب اورویای حاد و وروگا پروآنای مزمن را عمدتاً در ساکنین آند ایجاد کرده و مسئول تب خندق، اندوکاردیت، و آنژیوماتوز باسیلی است. عفونت از گاز گرفتگی گربه یا ایجـاد خـراش توسط آن یا شایـد در اثر گـزش یک کک گربه کسب می گردد.
- تشخیص عفونت های بارتونلا هنسله ممکن است دشوار باشد، زیرا این ارگانیسم به آهستگی رشد کرده و بهترین رشد را روی بلاد آگار با خون خرگوش یا روی شکلات آگار دارد. اثبات ارگانیسم ها در بافت با استفاده از رنگ آمیزی وارتین – استاری ممکن است. تشخیص سرولوژیک تکیه گاه اصلی می باشد.
- درمان عفونت هـای بارتونلا مشتمل بر آزیترومایسین یا سایر ماکرولید ها، فلئوروکوئینولون ها، و داکسی سایکلین است.

**استرپتوباسیلوس مونیلیفورمیس**

استرپتوباسیلوس مونیلیفورمیس یک ارگانیسم گرم منفیِ هوازیِ به شدت پلئومورفیک است که زنجیره های نامنظمی از باسیل های پراکنده شده با گسترش هـای دوک مانند و اجسام کروی بزرگ را شکل می دهد. ایـن ارگانیسم در محیط هـای حاوی پروتئین سرم، زرده تخم مرغ، یا نشاسته، در دمای ۳۷°C بهترین رشد را دارد، اما رشد آن در دمای ۲۲°C متوقف می شود. در اکثر کشت های این ارگانیسم، اشکال L می توانند به سهولت آشکار گردند. ساب کالچر (کشت مجدد) کلنی های برگرفته از اشکال L در محیط هـای مایع، غالباً دوباره استرپتوباسیلوس هـا را نتیجه می دهد. در گذشته تصور می شد تنها یک گونه در جنس وجود دارد، اما به تازگی گونه جدیدی با نام رسمی استرپتوباسیلوس هونگکونژنسیس به آن ملحق شده است. استرپتوباسیلوس مونیلیفورمیس یک ساکن نرمال در حلق رت ها بوده و

انسان در پی گاز گرفتگی رت آلوده می گـردد. بیماری انسانی (تب گاز گرفتگی رت [rat-bite fever]) با تب عفونی، بثورات جلدی لکه ای و زیرپوستی، و پلی آرتریت بسیار دردناک مشخص می شود. تشخیص به کشت از خون، مایع مفصلی، یا چرک؛ تلقیح در موش (که در آزمایشگاه های بالینی انجام نمی شود)؛ و آزمون‌های آگلوتیناسیون سرم متکی است.

مخزن استرپتوباسیلوس هونگکونژنسیس ناشناخته است. این ارگانیسم از یک آبسه پیرامون لوزه و یک آرنج عفونی از بیماران جداگانه در هنگ کنگ برداشت شده است.

پنی سیلین، سفالوسپورین های نسل سوم، و بعضی از فلئوروکوئینولون ها علیه استرپتوباسیلوس مونیلیفورمیس و استرپتوباسیلوس هونگکونژنسیس دارای فعالیت هستند.

یک تب گاز گرفتگی رت که منظره بالینی آن تا اندازه ای متفاوت است (سودوکو) توسط اسپیریلوم ماینور ایجاد می گردد (فصل ۲۴ را ببینید).

## بیماری ویپل

بیماری ویپل (Whipple's disease) با تب، درد شکمی، اسهال، کاهش وزن، و درد کوچگرانه مفاصل، عمدتاً در مردان میانسال، مشخص می گردد. درگیری اولیه در روده کوچک و گره های لنفاوی مزانتریک است، اما هر اندامی ممکن است تحت تأثیر قرار گیرد؛ به طور بارز، تظاهرات عضلانی اسکلتی، عصبی، قلبی، و چشمی شرح داده می شوند. از لحاظ بافت شناسی، تراوش ماکروفاژ ها و رسوب چربی وجود دارد. واکوئل های مشخص درون ماکروفاژها که با رنگ آمیزی دوره ای اسید – شیف یا PAS ( periodic acid-Schiff) رنگ گرفته اند، شاخصه بیماری هستند. مواد داخل سلولی و خارج سلولی PAS مثبت، باسیل ها می باشند. از لحاظ تاریخی، کشت های روتین از نمونه های بالینی منفی بوده اند، اما اخیراً ارگانیسم در همراهی با سلول های یوکاریوتی (فیبروبلاست های انسانی، مونوسیت های غیر فعال شده خون محیطی) کشت داده شده است. پیش از کشت موفقیت آمیز ارگانیسم، تقویت RNA ی ریبوزومی 16S به کمک PCR اجازه شناسایی توالی منحصر به فردی از باکتری ها را در ضایعات می داد. آنالیز فیلوژنتیک روشن نمود که ارگانیسم یک اکتینومایست گرم مثبت است که با هیچ جنس شناخته شده ای خویشاوندی ندارد. این ارگانیسم تِروفِریما ویپِلِئی نام گرفت. تشخیص بیماری ویپل به واسطه تقویت PCR روی یک نمونه مناسب (بیوپسی روده، بیوپسی مغز، و غیره) برای تروفریما ویپلئی انجام می گیرد.

## پرسش های مروری

۱. انسان ها از چه طریقی به لژیونلا پنوموفیلا آلوده می شوند؟

الف) آشامیدن آب آلوده به آکانتاموئبا کاستِلانی حاوی لژیونلا پنوموفیلا

ب) بوسیدن فرد حامل لژیونلا

پ) استنشاق ذرات حاصل از منابع محیطی آب

ت) نیش پشه

۲. یک دختر ۱۱ ساله به حمله حاد تب، لرز، سر درد، استفراغ، درد شدید مفاصل و درد عضلانی دچار می‌شود. دو روز بعد، بر روی دست ها و پا های او و کف آن‌ها بثورات جلدی ماکوپاپولار پدیدار می گردند (ماکول‌ها خال‌های کوچک، مسطح و بی رنگ، و پاپول‌ها جوش‌های نوک تیز هستند). همزمان، زانوی او به شدت دردناک و متورم می شود. طی معاینه، وجود مایع در زانو به اثبات می رسد. بررسی تاریخچه ای آشکار می سازد که بیمار یک رت خانگی دارد، که اغلب با او بازی می کند. کشت از مایع برداشت شده از زانو بر روی بلاد آگار کلنی های ۲ میلی متری را پس از ۳ روز انکوباسیون نشان می‌دهد. کشت براث رشدی قارچ مانند را به نمایش می گذارد. در رنگ‌آمیزی گرم، یک باسیل گرم منفی به عرض ۰/۵ μm و طول ۱-۴ μm دیده می‌شود. تعدادی اشکال بسیار بلند با زنجیره هـای تسبیح مانند، تورم هـای دوکی شکل، و اجسام بزرگ کروی مشاهده می گردند. میکروب شناسی که اسمیر رنگ آمیزی شده گرم را بررسی نمود، بی درنگ دانست که عامل عفونت این دختر کدام می تواند باشد؟

الف) ترپونما پالیدوم

ب) استرپتوکوکوس مونیلیفورمیس

پ) فرانسیسلا تولارنسیس

ت) بارتونلا باسیلیفورمیس

ث) یرسینیا پستیس

۳. یک مرد ۷۰ ساله به پنومونی دو طرفه دچار می گردد. نتیجه ی آزمون آنتی ژن ادراری لژیونلا در او مثبت می شـود. کدام ارگانیسم زیـر عامل احتمالی این پنومونی است؟

الف) لژیونلا پنوموفیلا سروتایپ ۱

ب) لژیونلا میکدادئی سروتایپ ۴

پ) لژیونلا بوزمانیئی سروتایپ ۲

ت) لژیونلا لانگبیچه سروتایپ ۲

ث) همه موارد، زیـرا آزمون آنتی ژن ادراری اختصاصی به جنس است نه اختصاصی به گونه یا سروتایپ

۴. یک مرد ۷۰ ساله با احساس تب و "خستگی مفرط" به اورژانس مراجعه می کند. او سیگار می کشد و سرفه مزمن دارد، اما سرفه های او طی هفته گذشته به طور چشمگیری افزایش پیدا کرده و با تولید خلط نسبتاً سفید همراه

شده است. روز قبل، دمای بدن او $38^{\circ}C$ بود و اسهال آبکی داشت. معاینه پزشکی گویای خس خس سینه به هنگام دم و بازدم در سمت راست و پایین میدان ریه است. رادیوگرافی از قفسه سینه ارتشاح تکه ای در سمت راست و پایین لُب ریه را نشان می دهد. تشخیص افتراقی بیماری این فرد کدام است؟

الف) پنومونی استرپتوکوکوس پنومونیه

ب) پنومونی لژیونلا پنوموفیلا

پ) پنومونی هموفیلوس آنفلونزا

ت) پنومونی مایکوپلاسما پنومونیه

ث) همه موارد

۵. در کشت های روتین خلط برای بیمار پرسش ۴ فلور نرمال رشد می کنند. درمان با آمپی سیلین به مدت ۲ روز بهبودی به دنبال ندارد. تشخیص بیماری لژیونر هـا لحاظ می‌گردد و برای به دست آوردن نمونه هـای مایع حاصل از شستشوی آلوئولار نایژه (برونش) و عمق راه هوایی، برونکوسکوپی انجـام می گیرد. کدام مورد زیر می تواند پیشنهاد دهنده تشخیص بیماری ناشی از سروتایپ ۱ لژیونلا پنوموفیلا باشد؟

الف) سنجش آنتی ژن ادراری لژیونلا

ب) فلئورسنت آنتی بادی مستقیم روی مایع حاصل از شستشوی آلوئولار نایژه

پ) کشت از مایع حاصل از شستشوی آلوئولار نایژه بر روی محیط چارکول ایست اکستراکت حاوی آنتی بیوتیک ها

ت) سنجش آنتی بادی در دو نمونه سرمی (مرحله حاد و مرحله نقاهت)

ث) همه موارد

۶. چارکول (زغال چوب) موجود در بافرد چارکول ایست اکستراکت آگار (BCYE)، که برای جدا سازی لژیونلا پنوموفیلا استفاده می شود، چه کاربردی دارد؟

الف) فاکتور های رشدی را که معمولاً توسط آمیب های آزاد زی حاضر در محیط آبی در اختیار قرار می گیرند، تأمین می کند.

ب) به عنوان منبع کربن برای رشد لژیونلا پنوموفیلا به خدمت گرفته می‌شود.

پ) از همولیز گلبول های قرمز در محیط کشت ممانعت به عمل می آورد.

ت) یک پس زمینه تاریک را فراهم می سازد.

ث) به عنوان یک عامل سم زدا رفتار می نماید.

۷. یک زن ۲۳ ساله با تاریخچه ۳ روزه تب خفیف و سر درد به پزشک مراجعه می کند. طی معاینه، گره های لنفاوی بزرگ و تا اندازه ای حساس در نزدیکی آرنج و زیربغل چپ او دیده می شود. تقریباً ۲ هفته پیش از این، او به دیدار یک دوست رفت، و در همان زمان گربه دوست وی بر روی بازوی چپ او یک خراش کشید؛ جایگاه خراش بعداً به صورت یک پاپول توسعه پیدا کرد. کدام یک از گفته های زیر درباره بیماری خراش گربه صحیح تر است؟

الف) تشخیص بر پایه تاریخچه پیشنهادی و معاینه پزشکی می باشد.

ب) تشخیص به منفی شدن کشت های روتین باکتریایی حاصل از چرک برداشت شده از گره های لنفاوی درگیر متکی است.

پ) معمولاً بیماری در کسانی که سیستم ایمنی کارآمدی دارند، خود محدود شونده می باشد.

ت) عامل بیماری بارتونلا هنسله است.

ث) همه موارد

۸. کدام یک از گفته های زیر درباره آنژیوماتوز باسیلی صحیح تر است؟

الف) این بیماری به وسیله بارتونلا باسیلیفورمیس ایجاد می گردد.

ب) این بیماری معمولاً به پوست محدود می شود.

پ) تشخیص افتراقی اصلی سارکوم کاپوزی می باشد.

ت) عامل مسبب بیماری می تواند ظرف ۲-۱ روز در کشت روتین روی بلاد آگار رشد کند.

ث) سگ ها مخزن عامل بیماری هستند.

۹. فاکتور مهم در بیماری زایی بیماری لژیونر ها کدام است؟

الف) لژیونلا پنوموفیلا سلول های پلی مورفونوکلئر را می کشد.

ب) ماکروفاژ های حبابچه ای لژیونلا پنوموفیلا را با استفاده از پا های کاذب حلقه شونده فاگوسیتوز می نمایند.

پ) لژیونلا پنوموفیلا به مویرگ های ریوی هجوم برده، به بیماری منتشره می انجامد.

ت) لژیونلا پنوموفیلا ادغام فاگوزوم های ماکروفاژ حبابچه ای با لیزوزوم ها را القاء می سازد.

ث) پروتئین A سطح خارجی یا OspA (outer surface protein A) لژیونلا پنوموفیلا برای تهاجم به ماکروفاژ های حبابچه ای اهمیت دارد.

۱۰. تمام گفته های زیر درباره تروفریما ویپلئی صحیح است، مگر :

الف) به سهولت پس از ۳ روز تلقیح روی شکلات آگار کشت می شود.

ب) یک اکتینومایست گرم مثبت است.

پ) تب، درد شکمی، اسهال، کاهش وزن، و پلی آرترالژیِ کوچگرانه را ایجاد می کند.

ت) با PAS رنگ می گیرد.

۱۱. تمام گفته های زیر درباره عفونت های لژیونلا صحیح است، مگر :
الف) بیمارستان هایی که از بیماران در خطر ابتلا به عفونت های لژیونلا مراقبت می نمایند، چنانچه سیستم های آب آشامیدنی آنها حاوی لژیونلا است، باید آگاه باشند.
ب) انتقال انسان به انسان مکانیسم اصلی انتقال است.
پ) گونه های لژیونلا را می توان با رنگ آمیزی گرم، در صورت استفاده از کربول فوشین به عنوان رنگ متضاد، نمایان ساخت.
ت) رادیوگراف از قفسه سینه یک بیمار مبتلا به پنومونی لژیونلا از رادیوگراف از قفسه سینه بیماران مبتلا به پنومونی ناشی از دیگر پاتوژن ها غیر قابل تمایز است.
ث) ماکرولید یا کوئینولون دارو های انتخابی اول برای درمان عفونت های لژیونلا اند.

۱۲. کدام مورد نقش پروتئین Mip را در بیماری زایـی لژیونلا بهتر نشان می دهد؟
الف) از ادغام فاگوزوم – لیزوزوم جلوگیری می کند.
ب) به عنوان سیدروفور برای به دام انداختن آهن عمل می نماید.
پ) فاگوسیتوز را باز می دارد.
ت) چسبندگی به ماکروفاژ را تسهیل نموده، تهاجم سلولی را تحریک می کند.
ث) هیچکدام

۱۳. تب پونتیاک شکل شدیدی از پنومونی ناشی از سروتایپ های ۱ و ۶ لژیونلا است.
الف) درست
ب) نادرست

۱۴. تمام گفته های زیر درباره استرپتوباسیلوس مونیلیفورمیس صحیح است، مگر :
الف) به پنی سیلین حساس است.
ب) تب گاز گرفتگی خرگوش را ایجاد می کند.
پ) تب هاورهیل را در اثر خوردن غذای آلوده ایجاد می نماید.
ت) مورفولوژی این ارگانیسم مارپیچی شکل است.

۱۵. تشخیص بیماری ویپل با کدام مورد به بهترین وجه انجام می پذیرد؟
الف) زوج سرم به دست آمده در فاصله ۸ هفته
ب) کشت طولانی مدت بر روی محیط های مایکوباکتریومی
پ) انجام آزمون تقویت اسید نوکلئیک روی بافت
ت) هیستوپاتولوژی
ث) هیچکدام

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- پ | ۲- ب | ۳- الف |
| ۴- ث | ۵- ث | ۶- ث |
| ۷- ث | ۸- پ | ۹- ب |
| ۱۰- الف | ۱۱- ب | ۱۲- ت |
| ۱۳- ب | ۱۴- ت | ۱۵- پ |

# فصل ۲۳ مایکوباکتریوم ها

**مقدمه**

مایکوباکتریوم ها باکتری های هوازی میله ای شکل اند که اسپور نمی سازند. هرچند آنها به آسانی رنگ نمی پذیرند، اما پس از رنگ آمیزی، در برابر رنگ بَری با الکل یا اسید مقاومت می ورزند و از این رو باسیل های اسید – فَست (مقاوم به اسید) نامیده می شوند. مایکوباکتریوم توبرکلوزیس عامل سل بوده و یک پاتوژن بسیار مهم بـرای انسان هـا به شمار می رود. مایکوباکتریوم لِپره عامل جـذام است. مایکوباکتریوم آویـوم – اینتـراسلولار (کمپلکس مایکوباکتریوم آویـوم، یـا MAC [*M avium* complex]) و دیگـر مایکوباکتریوم‌های غیرتوبرکلوز (غیر سل) یا NTM [ nontuberculous mycobacteria] غالباً مبتلایان به ایدز را آلوده می سازند، و در سایر کسانی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند، به عنوان پاتوژن های فرصت طلب عمل می نمایند و گاهی نیز در اشخاصی که سیستم ایمنی آنها طبیعی است، سبب بیماری می شوند. افزون بر ۲۰۰ گونه مایکوباکتریوم، شامل تعداد زیادی ساپروفیت، وجود دارد. مایکوباکتریوم‌هایی که انسان‌ها را آلوه می کنند، در جدول ۱-۲۳ ذکر گردیده اند.

جدول ۱-۲۳. مایکوباکتریوم هایی که انسان ها را آلوه می کنند.

| گونه | مخزن | تظاهرات بالینی معمول؛ تفاسیر |
|---|---|---|
| **گونه هایی که همواره پاتوژن هستند** | | |
| مایکوباکتریوم توبرکلوزیس | انسان ها | سل ریوی و منتشره؛ سالیانه میلیون ها مورد در جهان |
| مایکوباکتریوم لپره | انسان ها | جذام |
| مایکوباکتریوم بوویس | انسان ها، گاو | بیماری شبه سل؛ مایکوباکتریوم بوویس با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس از نزدیک خویشاوند است. |
| **گونه هایی که در انسان ها به طور بالقوه پاتوژن هستند** | | |
| **عوامل نسبتاً شایع بیماری** | | |
| کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم | خاک، آب، پرندگان، طیور، خوک، گاو، محیط | منتشر، ریوی؛ در مبتلایان به ایدز بسیار شایع است؛ در سایر بیماران واجد نقص ایمنی رخ می دهد؛ در بیماران برخوردار از سیستم ایمنی طبیعی نامعمول می‌باشد. |
| مایکوباکتریوم کانزاسیئی | آب، گاو | ریوی، دیگر جایگاه ها |
| **عوامل غیرشایع تا بسیار نادر بیماری** | | |
| مایکوباکتریوم آفریکانوم | انسان ها، میمون ها | کشت های ریوی؛ همانند مایکوباکتریوم توبرکلوزیس؛ نادر |
| مایکوباکتریوم ژناونس | انسان ها، پرندگان خانگی | خون در مبتلایان به ایدز؛ در محیط مایع (BACTEC) و روی محیط جامد مکمل شده با مایکوباکتین j رشد می‌کند؛ ظرف ۸-۲ هفته رشد می نماید. |
| مایکوباکتریوم هموفیلوم | ناشناخته | گرهک ها و زخم های زیر جلدی عمدتاً در مبتلایان به ایدز؛ نیازمند هموگلوبین یا هِمین؛ در دمای 32°C-۲۸ رشد می کند؛ نادر |
| مایکوباکتریوم مالموئنس | ناشناخته، محیط | ریوی، شبه سل (در بالغین)، گره‌های لنفاوی (در کودکان)؛ اکثر موارد گزارش شده از سوئد هستند، اما ارگانیسم ممکن است پراکنش بسیار بیشتری داشته باشد؛ مایکوباکتریوم مالموئنس با مایکوباکتریوم آویوم – اینتراسلولار از نزدیک خویشاوند است؛ برای رشد، ۱۲-۸ هفته زمان صرف می کند. |
| مایکوباکتریوم مارینوم | ماهی، آب | گرهک ها و آبسه های زیرجلدی، زخم های پوستی |
| مایکوباکتریوم اسکروفولاسئوم | خاک، آب، غذاهای آب‌دار | لنف آدنیت گردنی؛ معمولاً به واسطه جراحی، تخلیه، و برداشت گره های لنفاویِ درگیر بهبود می یابد. |
| مایکوباکتریوم نانکروموژنیکوم | محیط | پاتوژن اصلی در کمپلکس مایکوباکتریوم تره؛ عامل تِنوسینوویت دست |
| مایکوباکتریوم سیمیِه | میمون ها، آب | ریوی، منتشر در مبتلایان به ایدز؛ نادر |
| مایکوباکتریوم اِسزولگایی | ناشناخته | ریوی، شبه سل؛ نادر |

| | | |
|---|---|---|
| مایکوباکتریوم اولسرانس | انسان ها، محیط | گرهک‌ها و زخم‌های زیرجلدی؛ ممکن است شدید باشد؛ مایکوباکتریوم اولسرانس با مایکوباکتریوم مارینوم از نزدیک خویشاوند است؛ برای رشد، ۱۲–۶ هفته زمان صرف می‌کند؛ رشد بهینه در دمای 33°C پیشنهاد بر منبع محیطی می‌نماید؛ نادر |
| مایکوباکتریوم زِنوپی | آب، پرندگان | ریوی؛ شبه سل با بیماری ریوی از پیش موجود؛ نادر |
| **گونه های سریع رشد** | | |
| مایکوباکتریوم آبسِسوس | خاک، آب، حیوانات | عمده ترین سریع رشد جدا شده از عفونت های ریوی؛ عفونت های پوست و بافت نرم؛ غالباً مقاومت دارویی چندگانه دارد. |
| مایکوباکتریوم کِلونِه | خاک، آب، حیوانات، موجودات دریایی | ضایعات جلدی (شایع ترین)، آبسه های زیرجلدی، عفونت منتشر در بیماران واجد نقص ایمنی |
| مایکوباکتریوم فورتوئیتوم | خاک، آب، حیوانات | متشکل از مجموعه‌ای از ارگانیسم‌ها که تنها به واسطه شیوه‌های مولکولی می توانند متمایز گردند. مرتبط با فورانکولوز ناخن؛ عفونت‌های مشابه با مایکوباکتریوم آبسسوس |
| مایکوباکتریوم ایمونوژنوم | محیط | همراه با شیوع‌های کاذب مرتبط با تجهیزات در بیمارستان‌ها؛ جدا شده‌ها با بیماری مفصل، زخم‌های پوستی، عفونت‌های سوند، و چند بیماری ریوی ارتباط دارند. با مایکوباکتریوم کلونا ـ آبسسوس از نزدیک خویشاوند است. |
| مایکوباکتریوم موکوژنیکوم | ناشناخته | عفونت‌های مرتبط با سوند وریدی مرکزی مهم‌ترین عفونت‌های مرتبط با این ارگانیسم هستند. نام آن انعکاس‌دهنده نمای موکوئیدی در کشت می‌باشد. |
| **گونه های ساپروفیت که بسیار به ندرت در انسان ها بیماری ایجاد می کنند** | | |
| مایکوباکتریوم جوردونا | آب | این گونه‌های ساپروفیت مایکوباکتریوم از عوامل بسیار نامعمول بیماری در انسانها محسوب می شوند. کشت مثبت برای این مایکوباکتریوم ها معمولاً بیانگر آلودگی محیطی نمونه ها است نه بیماری. بسیاری از مایکوباکتریوم های ساپروفیت بهترین رشد را در دمای 33°C دارند. بسیاری از گونه های ساپروفیت دیگری از مایکوباکتریوم که در اینجا ذکر نگردیده اند، وجود دارند. این گونه ها به ندرت در کشت حاصل از نمونه های بیمار ظاهر گشته یا هیچگاه مشاهده نمی شوند. |
| مایکوباکتریوم فلاوِسِنس | خاک، آب | |
| مایکوباکتریوم فالاکُس | خاک، آب | |
| مایکوباکتریوم گاسترِی | مواد حاصل از شستشوی معده | |
| مایکوباکتریوم اِسمِگماتیس | خاک، آب | |
| کمپلکس مایکوباکتریوم تِرِه | خاک، آب | |

## مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

### مورفولوژی و شناسایی

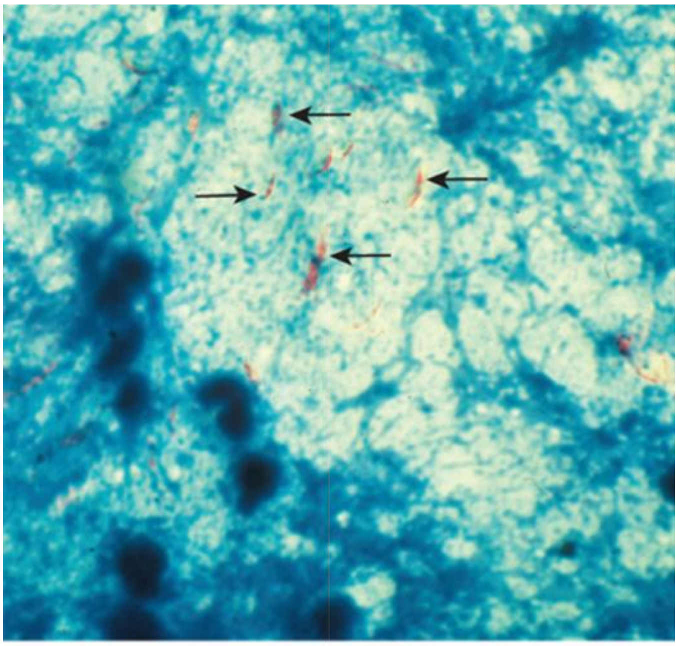
#### الف) مشخصه ارگانیسم ها

در بافت، باسیل هـای سل اشکال میله ای مستقیم و نازکی بـه انـدازه ۰/۴-۳ μm هستند (شکل ۱–۲۳). در محیط های مصنوعی، اشکال کوکوئید (شبه کوکوس) و فیلامِنتوس (رشته ای) با مورفولوژی تغییر پذیر از گونه ای به گونه دیگر، دیده می شوند. مایکوباکتریوم هـا را نمی تـوان در قالب گرم مثبت یا گرم منفی رده بندی نمود. هنگامی که توسط رنگ های بازی رنگ شوند، به رغم مواجهه با یُد، توسط الکل رنگ خود را از دست نمی دهند. باسیل هـای واقعی سل با ویژگی «اسید – فست» مشخص می گردنـد. به عبارت دیگر، اتیل الکل ۹۵٪ حاوی ۳٪ اسید هیدروکلریک (اسید – الکل) به سرعت رنگ را از تمام باکتری ها به استثنای مایکوباکتریوم ها می زداید. اسید – فست بودن به یکپارچگی پوشش موم مانند بستگی دارد. تکنیک رنگ آمیزی زیل – نِلسِن برای شناسایی باکتری های اسید – فست به کار گرفته می شود. این شیـوه در فصل ۴۷ بـا جزئیـات توضیح داده شده است. در اسمیر هـای خلط یا برش های بافت، مایکوباکتریوم ها می توانند به واسطه فلئورسنس زرد – نارنجی پس از رنگ آمیزی با رنگ های فلئوروکروم (مانند اورامین و رودامین) نمایان گردند. سهولت در آشکار سازی باکتری هـای اسید – فست (AFB) بـه کمک رنگ هـای فلئوروکروم، این رنگ هـا را بـه رنگ های ارجح برای نمونه های بالینی مبدل ساخته است (شکل ۱–۲۳، B). در دسترس بودن میکروسکوپ های دیود ساطع کننده نور فرا روشن، که برخی از آنها نیازی به برق ندارند، بررسی با میکروسکوپ فلئورسنت را در کشور های با منابع محدود را پیش برده است.

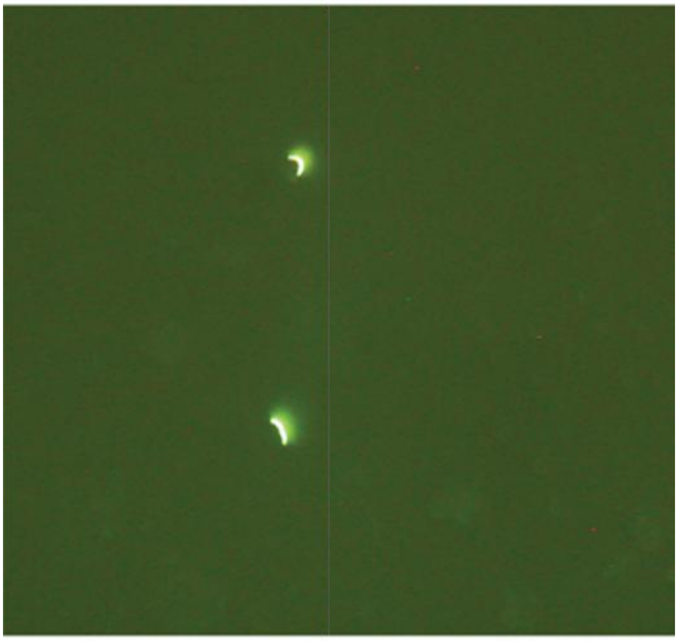
#### ب) کشت

محیط های مورد استفاده برای کشت اولیه مایکوباکتریوم ها باید شامل یک محیط غیر انتخابی و یک محیط انتخابی باشند. محیط های انتخابی حاوی آنتی بیوتیک هایی جهت ممانعت از رشد باکتری ها و قارچ های آلوده کننده هستند. سه فرمول بندی کلی وجود دارد که می تواند هم برای محیط های غیر انتخابی و هم برای محیط های انتخابی استفاده شود. محیط های مبتنی

بر آگار (جامد) برای مشاهده مورفولوژی کلنی، برای شناسایی کشت های مخلوط، و برای آزمون حساسیت ضد میکروبی سودمند هستند، و همچنین می توانند نشانه ای از کمیت ارگانیسم ها در یک نمونه خاص باشند.



A



B

*شکل ۱-۲۳. A : مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (پیکان ها) در نمونه پردازش شده خلط که با تکنیک زیل – نلسن رنگ آمیزی شده است. مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در مقابل پس زمینه آبی، به رنگ قرمز دیده می شود. B : رنگ فلئورسنت اورامین O جهت رنگ آمیزی یک نمونه خلط مورد استفاده قرار گرفته است. این رنگ دو مایکوباکتریوم توبرکلوزیس فلئورسنت را نشان می دهد. بزرگنمایی اصلی × ۱۰۰۰.*

**۱. محیط های آگار نیمه مصنوعی** – این محیط ها (برای مثال، میدل بِروک 7H10 و 7H11) واجد مقادیر تعریف شده ای از نمک ها، ویتامین ها، کوفاکتور ها، اسید اولئیک، آلبومین، کاتالاز، و گلیسرول هستند؛ محیط 7H11 دارای هیدرولیزات کازئین نیز می باشد. آلبومین اثرات سمی و مهاری اسید های چرب موجود در نمونه یا محیط را خنثی می نماید. حجم بالایی از تلقیح، طی چند هفته، رشد را بر روی این محیط ها ثمر می دهد. از آنجایی که ممکن است میزان زیادی تلقیح ضروری باشد، ممکن است این محیط ها نسبت به سایر محیط های کاربردی برای جدا سازی اولیه مایکوباکتریوم ها حساسیت کمتری داشته باشند.

**۲. محیط های تخم مرغ غلیظ شده** – این محیط ها (برای مثال، لوون‌استین – جِنسِن) در بر دارنده مقادیر تعریف شده ای از نمک ها، گلیسرول، و مواد آلی پیچیده (مانند تخم مرغ یا زرده تخم مرغ، پودر سیب زمینی، و سایر عناصر در ترکیب شدن های گوناگون) هستند. مالاشیت گرین برای جلوگیری از رشد سایر باکتری های اضافه می شود. حجم کوچکی از تلقیحِ برگرفته از نمونه های بیمار، ظرف ۶–۳ هفته بر روی این محیط ها رشد خواهد کرد. این محیط ها در صورت افزوده شدن آنتی بیوتیک به آنها ( Gruft and Mycobactosel)، به عنوان محیط های انتخابی به کار می روند.

**۳. محیط های براث** – محیط‌های براث (برای مثال، میدل بروک 7H9 و 7H12) از تکثیر حجم های اندک تلقیح حمایت می کنند. معمولاً، مایکوباکتریوم ها، به دلیل ماهیت هدروفوبیِ سطح سلول، به شکل توده رشد می نمایند. چنانچه توئین‌ها (استر های محلول در آب اسید های چرب) اضافه گردند، آنها سطح را مرطوب ساخته و بنابراین اجازه پخش شدن رشد در محیط های مایع را می دهند. رشد در این محیط ها غالباً سریع تر از رشد روی محیط های پیچیده است. چند منبع تجاری از این محیط ها وجود دارد که در بسیاری از آزمایشگاه های بالینی و مرجع استفاده می شوند. آنها عبارتند از : سیستم MGIT (Becton Dickinson, Sparks, MD)، سیستم کشت versaTREK ( ThermoFisher Scientific, Houston, TX)، و MB Redox ( Heipha Diagnostica Biotest, Eppelheim, Germany).

**پ) خصوصیات رشد**

مایکوباکتریوم ها هوازی های اجباری بوده و انرژی آنها از اکسیداسیون تعداد زیادی ترکیبات کربنی ساده فراهم می آید. بالا رفتن فشار $CO_2$ بر رشد می افزاید. فعالیت های بیوشیمیایی آنها شاخص نیست و سرعت رشد شان از اکثر باکتری ها به مراتب آهسته تر می باشد. زمان دو برابر شدن باسیل های سل در حدود ۱۸ ساعت است. اشکال ساپروفیت به سرعت های رشد بالاتری

گرایش دارند. آنها به خوبی در دمای 33°C-۲۲ رشد کرده، پیگمان بیشتری تولید می کنند، و اسید – فستی آنها از اشکال پاتوژنیک کمتر است.

**ت) واکنش در برابر عوامل فیزیکی و شیمیایی**

مایکوباکتریوم ها، به دلیل ماهیت هیدروفوبی سطح سلول و رشد توده ای خود، نسبت به سایر باکتری ها، در برابر عوامل شیمیایی مقاوم تر اند. رنگ ها (مانند مالاشیت گرین) یا عوامل ضد باکتریایی (مانند پنی سیلین)، که برای دیگر باکتری ها باکتریو استاتیک هستند، را می توان بدون آن که رشد باسیل های سل بازداشته شود، به درون محیط های کشت وارد ساخت. اسید ها و باز ها به بعضی از باسیل های سل فرصت بقا داده و برای کمک به زدودن ارگانیسم های آلوده کننده، و «تغلیظ» نمونه های بالینی استفاده می شوند. باسیل های سل در برابر خشک شدگی پایدار بوده و در خلط خشک شده مدت ها زنده می مانند.

**ث) تنوع**

تنوع می تواند در ظاهر کلنی، پیگمان زایی، ویرولانس، درجه حرارت رشد بهینه، و بسیاری دیگر از خصوصیات سلولی و رشد روی دهد.

**ج) بیماری زایی مایکوباکتریوم ها**

اختلافات بارزی در توانایی مایکوباکتریوم های مختلف برای ایجاد آسیب در انواع گونه های میزبانی وجود دارد. انسان ها و خوکچه های هندی به عفونت با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس به شدت حساس اند، در حالی که گاو ها و طیور مقاوم می باشند. مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و مایکوباکتریوم بوویس به یک اندازه برای انسان ها بیماری زا هستند. راه عفونت (تنفسی در مقابل روده ای) الگوی آسیب را تعیین می کند. در کشور های توسعه یافته، مایکوباکترویوم بوویس بسیار نادر است. برخی از مایکوباکتریوم های "آتیپیک" (نامعمول) که اکنون عنوان NTM را گرفته‌اند (مانند مایکوباکتریوم کانزاسیئی)، بیماری انسانی غیر قابل تمایز از سل را پدید می آورند؛ سایرین (مانند مایکوباکتریوم فورتوئیتوم) صرفاً ضایعاتی سطحی را ایجاد کرده یا به صورت فرصت طلب عمل می کنند.

**اجزای تشکیل دهنده باسیل های سل**

اجزایی که در ادامه ذکر گردیده اند، عمدتاً در دیواره سلولی یافت می شوند. دیواره سلولی مایکوباکتریومی می تواند ازدیاد حساسیت تأخیری و تا حدودی مقاومت به عفونت را القا کند، و می توان آن را جایگزین سلول های مایکوباکتریومی کامل در ادجوانت فِروند (Freund's adjuvant) نمود. محتویات سلول مایکوباکتریومی واکنش های ازدیاد حساسیت تأخیری را تنها در کسانی که از قبل حساس شده اند، بر می انگیزاند.

**الف) لیپید ها**

مایکوباکتریوم ها سرشار از لیپید اند. این لیپید ها مشتمل بر اسید های مایکولیک (اسید های چرب زنجیره بلند ۹۰-۷۸ کربنه)، موم ها، و فسفاتید ها می باشند. در سلول، لیپید ها عمدتاً به پروتئین ها و پلی ساکارید ها متصل گشته اند. مورامیل دی پپتید (از پپتیدوگلیکان) در ترکیب با اسید های مایکولیک می تواند به تشکیل گرانولوم منجر گردد؛ فسفو لیپید ها موجب نکروز پنیری (caseous necrosis) می شوند. لیپید ها تا حدودی مسئول اسید – فستی هستند، که هم به یکپارچگی دیواره سلولی و هم به حضور برخی لیپید ها بستگی دارد. اسید – فست بودن به دنبال سونیکاسیون (استفاده از امواج صوتی) روی سلول های مایکوباکتریومی از دست می رود. تجزیه و تحلیل لیپید ها با استفاده از گاز کروماتوگرافی، الگو هایی را آشکار می سازد که به رده بندی گونه های مختلف کمک می کنند.

سویه های ویرولانت باسیل سل "رشته های طنابی مار مانند" (serpentine cords) میکروسکوپی را شکل می دهند که در آنها باسیل های اسید – فست در زنجیره های موازی آرایش یافته اند. تشکیل این رشته های طنابی با ویرولانس ارتباط دارد. یک "فاکتور طنابی" (cord factor) (ترهالوز ۶،′۶ دی مایکولات) از باسیل های ویرولانت به کمک پترولئوم اتر (اتر نفت) استخراج شده است. این فاکتور از مهاجرت گلبول های سفید جلوگیری کرده، گرانولوم مزمن را به وجود می آورد، و می تواند به عنوان یک ادجوانت ایمونولوژیک به خدمت گرفته شود.

**ب) پروتئین**

هر نوع از مایکوباکتریوم از چندین پروتئین برخوردار است که واکنش توبرکولین را بر می انگیزانند. پروتئین های متصل شده به بخش موم می توانند، در پی تزریق، حساسیت توبرکولین را القا کنند. آنها همچنین قادرند تشکیل انواعی از آنتی بادی ها را فرا بخوانند.

**پ) پلی ساکارید ها**

مایکوباکتریوم ها پلی ساکارید های گوناگونی را در خود جای داده اند. نقش آنها در بیماری زایی مبهم است. این پلی ساکارید ها می توانند حساسیت نوع فوری را تحریک کنند، و می توانند در واکنش با سرم اشخاص آلوده، به عنوان آنتی ژن به خدمت گرفته شوند.

**بیماری زایی**

مایکوباکتریوم ها در قطرات کوچکِ کمتر از ۲۵ μm قطر به هنگام سرفه، عطسه، یا صحبت‌کردن به بیرون فرستاده می شوند. این قطرات کوچک به همراه ارگانیسم‌های کوچک درون آنها در پی استنشاق، در آلوئل‌ها می‌نشینند.

با ورود آنها به آلوئل‌ها، سیستم ایمنی میزبان با رها سازی سایتوکاین ها و لنفوکاین ها، که مونوسیت ها و ماکروفاژ ها را تحریک می کنند، به حضور این ارگانیسم ها پاسخ می گوید. مایکوباکتریوم ها تکثیر در ماکروفاژ ها را آغاز می نمایند. بعضی از ماکروفاژ ها توانایی خود در کشتن این ارگانیسم ها را بالا برده اند، اما سایرین ممکن است توسط این باسیل ها کشته شوند. ۲-۱ ماه پس ازمواجهه، آسیب های پاتوژنیک مرتبط با عفونت، در ریه نمایان می‌گردند. همچنان که در ادامه در زیر عنوان آسیب شناسی شرح داده شده است، دو نوع آسیب ممکن است بروز کند. مقاومت و ازدیاد حساسیت میزبان بر توسعه بیماری و نوع آسیبی که دیده می شود، تأثیر چشم‌گیری می گذارد.

**آسیب شناسی**

تولید و توسعه آسیب ها (ضایعات) و بهبود یا پیشرفت آنها عمدتاً بر اساس (۱) تعداد مایکوباکتریوم ها در تلقیح و تکثیر متعاقب آنها و (۲) نوع میزبان، معین می گردد.

**الف) دو ضایعه اصلی**

**۱. نوع اگزودایی –** این نوع شامل یک واکنش التهابی حاد، همراه با مایع ادم، گلبول های سفید پلی مورفونوکلئر، و، سپس مونوسیت ها پیرامون باسیل‌های سل می‌باشد. نوع اگزودایی خصوصاً در بافت ریه دیده شده، در آنجا به پنومونی باکتریایی شباهت دارد. ممکن است با تجزیه ضایعه و جذب کل اگزودا (ترشح) بهبودی حاصل گردد؛ ممکن است ضایعه به نکروز شدید بافت بیانجامد یا ممکن است تا نوع دوم ضایعه (نوع تولیدی) گام بردارد. در جریان مرحله اگزودایی، آزمون توبرکولین مثبت می شود.

**۲. نوع تولیدی –** زمانی که ضایعه کاملاً توسعه پیدا نمود، یک گرانولوم مزمن به وجود می آید که متشکل از سه ناحیه است : (۱) ناحیه مرکزی شامل سلول های بزرگ و غول آسای چند هسته ای حاوی باسیل های سل؛ (۲) ناحیه میانی شامل سلول‌های اپیتلوئید رنگ پریده، اغلب با آرایش شعاعی؛ و (۳) ناحیه پیرامونی شامل فیبروبلاست ها، لنفوسیت ها و مونوسیت ها. آنگاه، بافت فیبروزه پیرامونی ایجاد، و ناحیه مرکزی متحمل نکروز پینری می شود. چنین ضایعه ای توبرکِل نام دارد. توبرکل پنیری درون نایژه پاره شده، محتویات آن تخلیه می گردد، و یک حفره شکل می گیرد. این حفره ممکن است در نهایت به واسطه فیبروز یا کلسیفیکاسیون به بهبودی برسد.

**ب) گسترش ارگانیسم ها در میزبان**

باسیل های سل به واسطه توسعه مستقیم، از طریق کانال های لنفاوی و جریان خون، و از راه نایژه ها و دستگاه گوارش گسترش می یابند.

در نخستین عفونت، باسیل های سل همیشه از راه سیستم لنفی از جایگاه اولیه به گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای گسترش پیدا می‌کنند. گستردگی باسیل‌های سل ممکن است تا فاصله دور تر اتفاق افتد و آنها به جریان خون برسند، که به نوبه خود باسیل ها را به تمامی اندام ها توزیع می نماید (توزیع ارزنی [miliary distribution]). جریان خون همچنین می تواند با سائیدن یک سیاهرگ در اثر یک توبرکل پنیری یا گره لنفی، مورد هجوم واقع شود.

چنانچه یک ضایعه پنیری محتویات خود را درون یک نایژه خالی کند، این محتویات مکش می شوند و به دیگر بخش های ریه توزیع می گردند، یا آن که بلعیده شده و به معده و روده ها پاس داده می شوند.

**پ) جایگاه درون سلولی رشد**

هنگامی که مایکوباکتریوم ها خود را در بافت مستقر ساختند، عمدتاً به طور درون سلولی در ماکروفاژ ها، سلول های رتیکلو اندوتلیال، و سلول های غول آسا مقیم می شوند. موقعیت درون سلولی یکی از جنبه هایی است که شیمی درمانی را با دشواری روبه‌رو می‌سازد و به بقای میکروبی کمک می‌کند. تکثیر باسیل های سلول درون حیوانات ایمن به میزان زیادی مهار می شود.

**عفونت اولیه و انواع باز فعال شونده سل**

هنگامی که میزبان برای بار نخست با باسیل های سل مواجه می شود، حالات زیر معمولاً مشاهده می گردند : (۱) یک ضایعه اگزودایی حاد توسعه پیدا کرده و به سرعت به سیستم لنفی و گره های لنفاوی ناحیه ای گسترده می شود. ضایعه اگزودایی در بافت اغلب سریعاً بهبود می یابد. (۲) گره لنفی متحمل پنیری شدن شدید می‌شود، که معمولاً کلسیفیه خواهد شد (ضایعه گان) [Ghon lesion]. (۳) نتیجه ی آزمون توبرکولین مثبت می شود.

همچنان که در اوایل قرن ۲۰ ام توصیف گردید، نوع عفونت اولیه معمولاً در دوران کودکی بـه وقـوع می پیوست، و هر بخشی از ریـه، اما اغلب میدان های میانی یا قاعده ریه، را درگیر می ساخت. غالباً گره های لنفاوی بزرگ شده ی ناف ریه و میان پرده مشاهده می گردند.

نوع باز فعال شونده (reactivation type) معمولاً توسط باسیل های سلی ایجاد می شود که از ضایعه اولیه بر جای مانده اند. سل باز فعال شونده با ضایعات بافتی مزمن، تشکیل توبرکل ها، پنیری شدن، و فیبروز مشخص می گردد. گـره هـای لنفاوی ناحیه ای تنها اندکی درگیـر گشته و پنیری نمی شوند. نوع باز فعال شونده تقریباً همیشه در رأس ریه، جایی که فشار اکسیژن ($PO_2$) در بالا ترین حد خود است، آغاز می گردد.

اختلافات میـان عفونت اولیه و عفونت مجدد یـا باز فعال شونده به (۱) مقاومت و (۲) ازدیاد حساسیت القا شده به وسیله عفونت نخست نسبت داده می شود. روشن نیست که هر یک از این عوامل به چه میزان در پاسخ تغییر

یافته در سل باز فعال شونده دست دارند.

**ایمنی و ازدیاد حساسیت**

در جریان عفونت نخست با باسیل‌های سل، مقاومتی قطعی کسب می شود و ظرفیت افزایش یافته ای در موضعی کردن باسیل های سل، متوقف ساختن تکثیر و محدود نمودن گسترش آنها، و کاهش انتشار به لنف پدید می آید. این موضوع را می توان به توسعه ایمنی سلولی، با توانایی آشکار فاگوسیتهای مونو نوکلئر در محدود سازی تکثیر ارگانیسم های بلعیده شده و حتی از بین بردن آنها نسبت داد.

در دوره عفونت اولیه، میزبان همچنین ازدیاد حساسیت به باسیل های سل را کسب می کند. این مسأله با توسعه واکنش توبرکولین مثبت (ادامه بحث را ببینید) آشکار می گردد. حساسیت توبرکولینی می تواند به واسطه باسیل های کامل سل یا توبرکلوپروتئین در ترکیب با کلروفرم – موم D محلولِ باسیل سل القا شود، اما توبرکلوپروتئین به تنهایی این عمل را انجام نمی دهد. به نظر می رسد ازدیاد حساسیت و مقاومت جنبه های متمایزی از واکنش‌های با واسطه سلول باشند.

**آزمون توبرکولین**

**الف) مواد**

توبرکولین قدیمی یک ماده تصفیه ای تغلیظ شده از براثی است که در آن باسیل های سل به مدت ۶ هفته رشد کرده اند. علاوه بر توبرکلوپروتئین های واکنش پذیر، این ماده دارای انواعی از دیگر اجزای تشکیل دهنده باسیل های سل و محیط رشد است. یک مشتق پروتئینی خالص شده یا PPD (purified protein derivative) به واسطه تفکیک شیمیایی توبرکولین قدیمی به دست می آید. PPD از نظر واکنش پذیری بیولوژیکی آن به عنوان "واحد های توبرکولین" یا TU (tuberculin units) استاندارد شده است. بر اساس توافق بین المللی، TU به عنوان فعالیت موجود در یک وزن مشخص از PPD سیبِرت شماره گروه ۴۹۶۰۸ ( Siebert’s PPD Lot No. 49608) در یک بافر ویژه تعریف می گردد. این ترکیب PPD-S نام دارد که برای توبرکولین استاندارد شده است، و توانایی تمام محصولات باید در مقایسه با سنجش بیولوژیکی (یعنی، اندازه واکنش در انسان ها) به اثبات رسد. توبرکولین با قدرت اولیه دارای TU ۱ است؛ توبرکولین با قدرت متوسط TU ۵ دارد؛ و توبرکولین با قدرت ثانویه واجد TU ۲۵۰ می باشد. تعادل زیستی محصولات PPD بر اساس وزن ماده نیست، بلکه بر پایه فعالیت مقایسه ای آنها است.

**ب) دوز توبرکولین**

تزریق مقدار زیادی از توبرکولین به یک میزبانِ دارای ازدیاد حساسیت ممکن است واکنش های شدید موضعی و التهاب و نکروز ناگهانی در جایگاه های اصلی عفونت (واکنش های کانونی) را به وجود آورد. به این علت، آزمون توبرکولین در زمینه یابی ها با استفاده از TU ۵ در mL ۰/۱ انجام می گیرد؛ در اشخاص مشکوک به ازدیاد حساسیت شدید، آزمون پوستی با TU ۱ شروع می شود. ماده غلیظ تر (TU ۲۵۰) تنها چنانچه واکنش به TU ۵ منفی باشد، تجویز می گردد. معمولاً حجم mL ۰/۱ به طور داخل جلدی، معمولاً در نمای رویی ساعد، تزریق می شود. ترکیب PPD باید توسط پلی سوربات ۸۰ به پایداری برسد تا از جذب سطحی آن به شیشه ممانعت به عمل آید.

**پ) واکنش ها نسبت به توبرکولین**

پس از انجام آزمون پوستی توبرکولین، سرم ها برای حضور سفتی (induration) ۷۲ ساعت بعد، و نه پس از آن، بررسی می شوند. خواندن دقیق این آزمون ها ضرورت دارد. قرمزی به تنهایی نباید به عنوان نتیجه ی مثبت آزمون واکنش پذیر تفسیر گردد. مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری ها سه معیار را برای یک نتیجه ی مثبت تعریف کرده است که هم حساسیت و اختصاصیت آزمون و هم شیوع سل در جمعیت های گوناگون را در نظر می گیرند. برای بیمارانی که در بالا ترین خطر توسعه بیماری فعال قرار دارند (مانند مبتلایان به ایدز، و اشخاصی که با افراد مبتلا به سل فعال تماس داشته اند)، سفتی mm ۵ یا بیشتر، مثبت لحاظ می گردد؛ برای کسانی که به احتمال زیاد عفونت اخیر داشته اند، سفتی بیش از mm ۱۰ مثبت در نظر گرفته می شود. این دسته ممکن است اشخاصی نظیر مهاجران اخیر از کشور های با شیوع بالا، معتادان تزریقی، و کارکنانی از مرکز بهداشت که با سل مواجهه داشته اند، را شامل شود. برای افرادی که در خطر پایینی برای ابتلا به سل هستند، سفتی mm ۱۵ یا بیشتر، نتیجه ای مثبت لحاظ می گردد. در فردی که با مایکوباکتریوم تماس نداشته است، هیچ واکنشی نسبت به PPD-S وجود ندارد. آزمون های مثبت به مدت چند روز پایدار می مانند. واکنش های ضعیف ممکن است سریع تر ناپدید شوند.

آزمون توبرکولین ظرف ۶-۴ هفته پس از عفونت (یا تزریق باسیل های غیر ویرولانت) نتیجه مثبت می دهد. به هنگام بروز «آنرژی» در اثر سل توان‌فرسا، سرخک، بیماری هوچکین، سارکوئیدز، ایدز، یا سرکوب ایمنی، این آزمون ممکن است در حضور عفونت سل منفی باشد [anergy : شکست بدن در پاسخ به یک آلرژن یا آنتی ژن]. نتیجه مثبت آزمون توبرکولین ممکن است گاهی پس از درمان با ایزونیازید (INH) به منفی برگشت نماید. بعد از واکسیناسیون BCG (bacillus Calmette-Guérin)، در افراد، نتیجه مثبت آزمون باز می گردد و ممکن است برای ۷-۳ سال دوام آورد. تنها زدودن باسیل های زنده سل باعث برگشتن نتیجه ی آزمون توبرکولین به منفی می شود. هرچند، اشخاصی که سال ها قبل PPD – مثبت بوده و در

سلامت به سر می برند، ممکن است آزمون پوستی مثبت را ارائه نکنند. زمانی که چنین اشخاصی ۲ هفته بعد، بار دیگر مورد آزمون قرار گیرند، آزمون پوستی PPD آنها – که با تزریق آنتی ژن اخیر «تقویت» گشته است – دوباره اندازه مثبت سفتی را ایجاد خواهد کرد.

آزمون مثبت توبرکولین بیانگر آن است که شخص در گذشته آلوده شده است. این نتیجه به معنای بیماری فعال یا مصونیت نسبت به بیماری نیست. اشخاص توبرکولین مثبت در خطر پیدایش بیماری از عود عفونت اولیه هستند، اما اشخاص توبرکولین منفی، که هیچگاه آلوده نگردیده اند، در معرض چنین خطری قرار ندارند، اگرچه ممکن است آنها از یک منبع بیرونی به عفونت دچار شوند.

**ت) سنجش های رها سازی گاما اینترفرون به منظور پی بردن به سل**

گاهی اوقات نتایج آزمون پوستی توبرکولین مشکوک است. این مسأله خصوصاً در اشخاصی که با BCG واکسینه شده اند، یا در اشخاص ساکن در مناطقی که NTM ها شیوع بالایی دارند، دیده می شود. در یک کوشش برای بهبود صحت تشخیصی، سنجش های گاما اینترفرون یا IGRAs (gamma-interferon release assays) خون کامل به طور تجاری ابداع گردیدند. این سنجش ها بر پایه پاسخ های ایمنی میزبان به آنتی ژن های اختصاصی EAST-6 (هدف آنتی ژنیک ترشحی زود هنگام ۶ [early secretory antigenic target-6]) و CFP-10 (پروتئین صافی شده از کشت ۱۰ [culture filtrate protein-10]) مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می باشند، که در اکثر NTM ها و BCG وجود ندارند. این آزمون ها گاما اینترفرونی را که توسط سلول های T ی CD4 حساس شده در پاسخ به این آنتی ژن ها رها می گردد، می شناسند. در حال حاضر، دو سنجش تجاری در دسترس قرار دارند. آزمون کوآنتیفرون – گولد در لوله یا QFT-GIT (Quantiferon-Gold In-Tube test) (Cellestis, Valencia, CA) یک سنجش ایمنی مرتبط با آنزیم یا الایزا [enzyme-linked immunoassay (ELISA)] است که گاما اینترفرون را در خون کامل آشکار می سازد. T-SPOT-TB ( Oxford Immunotec, Oxford, UK) یک سنجش ایمونو اِسپوت الایزا (ELISA ImmunoSpot assay) است که از سلول های مونونوکلئر خون محیطی استفاده می کند. نتایج برای هر دو آزمون به صورت مثبت، منفی، یا متوسط گزارش شده اند. این سنجش ها هنوز تحت ارزیابی جامع هستند. آنها به تنوع بیولوژیکی در پاسخ ایمنی حساس اند. اگرچه، مطالعات متعددی نشان داده است که این سنجش ها در برآورد عفونت نهفته، خصوصاً در اشخاصی که BCG را دریافت نموده اند، با آزمون پوستی توبرکولین در خور مقایسه می باشند. هرچند، آنها را نباید در میزبان هایی که سیستم ایمنیِ شدیداً به خطر افتاده دارند، یا در کودکان کوچک تر (کمتر از ۵ سال) به کار برد.

به بیمارانی که نتیجه ی آزمون پوستی یا IGRA آنها به تازگی از منفی به مثبت تغییر یافته است، به علاوه به کسانی که نتیجه ای از آزمون مثبت دارند، و خطر ابتلا به بیماری فعال در آنها بالا است، معمولاً پروفیلاکسیِ روزانه با INH به مدت ۹ ماه داده می شود. اخیراً، مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری ها برای درمان سل نهفته توصیه های جدیدی را انتشار داده است، که به طور معنی داری طول درمان را به ۱۲ هفته کاهش می دهند. این رژیم جدید متشکل از درمان یک بار در هفته ای با INH و ریفاپِنتین با مشاهده مستقیم درمان است. این رژیم در سه آزمایش تصادفیِ کنترل شده معادل با درمان قدیمی نشان داده است.

**یافته های بالینی**

از آنجایی که باسیل سل می تواند هر اندامی را درگیر نماید، تظاهرات بالینی آن متفاوت است. خستگی، ضعف، کاهش وزن، تب، و تعریق شبانه ممکن است از نشانه های بیماری باشند. درگیری ریوی موجب بروز سرفه مزمن و خلط خون آلود می شود که با ضایعات بسیار پیشرفته ارتباط دارند. مننژیت یا درگیری دستگاه ادراری می تواند در غیاب سایر نشانه های سل روی دهد. انتشار به جریان خون به سل ارزنی همراه با ضایعات در بسیاری از اندام ها می انجامد و میزان مرگ و میر بالایی دارد.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

نتیجه مثبت آزمون توبرکولین حضور بیماری فعال ناشی از باسیل های سل را عملاً معلوم نمی نماید. جدا سازی باسیل های سل مدرکی حاکی از چنین بیماری ای است.

**الف) نمونه ها**

نمونه ها عبارتند از : خلط تازه، مواد حاصل از شستشوی معده، ادرار، مایع جنب، مایع مغزی نخاعی، مایع مفصلی، ماده بیوپسی، خون، یا سایر مواد مشکوک.

**ب) آلودگی زدایی و تغلیظ نمونه ها**

خلط و سایر نمونه های به دست آمده از دیگر جایگاه های غیر استریل باید با N– استیل – L– سیستئین به حالت مایع در آیند، با NaOH (که بسیاری از باکتری ها و قارچ ها را می کشد) آلودگی آنها زدوده شود، به وسیله بافر خنثی گردند، و تغلیظ آنها به کمک سانتریفیوژ صورت گیرد. نمونه های پردازش شده به این شیوه را می توان برای رنگ آمیزی اسید – فست و همچنین

کشت به کار برد. نمونه های گرفته شده از جایگاه استریل، نظیر مایع مغزی نخاعی، به فرآیند آلودگی زدایی نیاز ندارند، بلکه می توان آنها را مستقیماً سانتریفیوژ، بررسی، و کشت نمود.

**پ) اسمیر ها**

خلط، ترشحات (اگزودا)، یا سایر مواد با استفاده از رنگ آمیزی، برای باسیل های اسید – فست مورد بررسی قرار می گیرند. رنگ آمیزی روی ماده حاصل از شستشوی معده و برای ادرار عموماً توصیه نمی شود، زیرا ممکن است در آنها مایکوباکتریوم هـای ساپروفیت حضور داشته باشند و یک رنگ آمیزی مثبت را نتیجه دهند. بررسی میکروسکوپی فلئورسنس با رنگ آمیزی اورامین – رودامین نسبت به رنگ آمیزی مرسوم اسید – فست، نظیر زیل – نلسن حساس تـر است و رنگ آمیزی ارجـح برای نمونه هـای بالینی محسوب می گردد. چنانچه ارگانیسم های اسید – فست در یک نمونه مناسب یافت شوند، این موضوع مدرکی احتمالی برای عفونت مایکوباکتریومی است.

**ت) کشت، شناسایی، و آزمون حساسیت**

نمونه های پردازش شده حاصل از جایگاه های غیر استریل و نمونه های سانتریفیـوژ شده حاصل از جایگـاه های استریل را می تـوان مستقیماً در محیط های انتخابی و غیر انتخابی (بحث قبل را ببینید) کشت داد. کشت براث انتخابی غالباً حساس ترین روش بوده و نتایج بسیار سریعی را در اختیار می گذارد. محیط های انتخابی آگار (برای مثال، لوون‌استین – جِنسِن یا دو پلیت میدل بروک 7H10/7H11 حاوی آنتی بیوتیک ها) باید به موزات محیط های کشت براث تلقیح گردنـد. انکوباسیـون در دمای ۳۵–۳۷°C در ۱۰–۵ درصد $CO_2$ به مدت ۸ هفته صورت می پذیـرد. در صورتی کـه کشت ها علیرغم مثبت بودن رنگ آمیزی اسید – فست، منفی یا مشکوک به NTM هـای آهستـه رشد (ادامـه را ببینید) باشند، آنگـاه یک سری از محیط های تلقیح شده را باید در دمای پایین تر (برای مثال، ۲۴–۳۳°C) انکوبه کرد و انکوباسیون هر دو سری باید به مدت ۱۲ هفته انجام گیرد.

نمونه خون برای کشت مایکوباکتریوم ها (معمولاً MAC) باید واجد مواد ضد انعقادی شود و به وسیله یکی از دو شیوه پردازش گردد : (۱) سیستم لیز سانتریفیوژ که به طور تجاری در دسترس است یا (۲) تلقیح در محیط های براث تجاری که به طور خاص برای کشت خون طراحی شده اند. از لحاظ پزشکی، تشخیص و تفکیک مایکوباکتریوم توبرکلوزیس از تمام گونه های دیگر مایکوباکتریوم ها اهمیت دارد. مایکوباکتریوم‌های جدا شده باید در قالب گونه شناسایی گردند. شیوه هـای سنتی برای شناسایی مایکوباکتریوم هـا شامل مشاهده سرعت رشد، مورفولوژی کلنی، پیگمان زایی، و مشخصات بیوشیمیایی هستند. شیوه های سنتی اغلب برای شناسایی به ۸–۶ هفته زمان نیاز دارند و به سرعت در حال تبدیل شدن به علاقمندی تاریخی هستند، زیرا آنها برای شناسایی تعداد در حال گسترش گونه های بالینی ناکافی اند. اکثر آزمایشگاه ها اعتماد به این آزمون های بیوشیمیایی را رها کرده اند. سرعت رشد، ارگانیسم های سریع رشد (رشد در ۷ روز یا کمتر) را از سایر مایکوباکتریوم ها مجزا می سازد (جدول ۲–۲۳). فتوکروموژن‌ها در روشنایی، اما در تاریکی، پیگمان تولید می کنند؛ اسکوتوکروموژن‌ها پیگمان را به هنگام رشد در تاریکی ایجاد می نمایند؛ غیرکروموژن ها (غیرفتوکروموژن ها) بدون پیگمان بوده و کلنی های زرد مایل به قهو های یا قهوه ای مایل به زرد دارند.

شیوه های پروب ملکولی برای چهار گونه در دسترس هستند (ادامه را ببینید) و نسبت به شیوه های سنتی به مراتب سریع تر می باشند. پروب ها را می توان بر روی رشد مایکوباکتریومی محیط های جامد یا کشت هـای براث استفاده کرد. پـروب هـای DNA اختصاصی بـرای توالی هـای rRNA ارگانیسم مورد آزمون، در یک فرآیند هیبریدایزاسیون استفاده می شوند. تقریباً ۱۰،۰۰۰ کپی از rRNA در هر سلول مایکوباکتریومی وجود دارد، که یک سیستم تقویت طبیعی است، کـه شناسایی را ارتقا می بخشد. هیبرید هـای دو رشته ای استاندارد از پروب هـای استاندارد تک رشته ای غیر هیبریدی مجزا هستند. پروب هـای DNA به ترکیبات شیمیایی ای که در هیبرید هـا فعال می گردند، اتصال می یابند و به واسطه شیمیلومینِسِنس (درخشندگی شیمیایی) پـی بـرده می شونـد. پروب هـا بـرای کمپلکس مایکوباکتریوم توبرکلوزیـس (مایکوباکتریـوم توبرکلوزیـس، مایکوباکتریـوم بوویـس، مایکوباکتریوم آفریکـانوم، مایکوباکتریوم کاپـرِه، مایکوباکتریوم میکروتی، مایکوباکتریوم کـانِتی، و مایکوباکتریوم پینیپِدیئی)، MAC (مایکوباکتریوم آویوم، مایکوباکتریوم اینتراسلولار، و مایکوباکتریوم های از نزدیک خویشاوند)، مایکوباکتریوم کانزاسیئی، و مایکوباکتریوم گوردونِه در حال استفاده هستند. استفاده از این پروب ها زمان شناسایی مایکوباکتریوم های مهم از لحاظ بالینی را از چند هفته به کمتر از ۱ روز کوتاه می کند.

در آمریکا، این چهار گروه (کمپلکس مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، MAC، مایکوباکتریوم کانزاسیئی، و مایکوباکتریوم گوردونه) بیـش از ۹۵٪ از جـدا شده های بالینی مایکوباکتریوم ها یا بیشتر را به خود اختصاص می دهند.

برای گونه هایی که نمی توانند به وسیله پروب هـای DNA مورد شناسایی قرار گیرند، آزمایشگاه های متعددی با قابلیت های ملکولی، تعیین توالی ژن rRNA ی 16S را جهت شناسایی سریع گونه های پروب – منفی یـا ارسال آنها به یک آزمایشگـاه مرجع بـا قابلیت تعیین توالی، به اجـرا در آورده اند.

کروماتوگرافی مایع با کارآیی بالا یا HPLC ( high-performance liquid chromatography) برای تعیین گونه های مایکوباکتریوم به کار رفته است. این شیوه بر پایه پروفایل های اسید های مایکولیک، که از

گونه ای به گونه دیگر متفاوت اند، ابداع گردیده است. HPLC برای تعیین گونه های مایکوباکتریوم، در آزمایشگاه های مرجع در دسترس قرار دارد.

جدول ۲-۲۳. رده بندی مرسوم رانیون (Runyon) مایکوباکتریوم ها

| رده بندی | ارگانیسم |
|---|---|
| کمپلکس توبرکلوزیس | مایکوباکتریوم توبرکلوزیس |
| | مایکوباکتریوم آفریکانوم |
| | مایکوباکتریوم بوویس |
| | سایرین |
| فتوکروموژن ها | مایکوباکتریوم آسیاتیکوم |
| | مایکوباکتریوم کانزاسیئی |
| | مایکوباکتریوم مارینوم |
| | مایکوباکتریوم سیمیه |
| اسکوتوکروموژن ها | مایکوباکتریوم فلاوسنس |
| | مایکوباکتریوم گوردونِه |
| | مایکوباکتریوم اِسکِروفولاسئوم |
| | مایکوباکتریوم اِسزولگائی |
| غیرکروموژن ها | کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم |
| | مایکوباکتریوم سلاتوم |
| | مایکوباکتریوم هموفیلوم |
| | مایکوباکتریوم گاستِری |
| | مایکوباکتریوم ژِناوِنس |
| | مایکوباکتریوم مالموئنس |
| | مایکوباکتریوم نانکروموژنیکوم |
| | مایکوباکتریوم شیموئیدِئی |
| | مایکوباکتریوم تِرِه |
| | مایکوباکتریوم تِریوال |
| | مایکوباکتریوم اولسِرانس |
| | مایکوباکتریوم زِنوپی |
| رشد کنندگان سریع | مایکوباکتریوم آبسِسوس |
| | گروه مایکوباکتریوم فورتوئیتوم |
| | گروه مایکوباکتریوم کِلونِه |
| | مایکوباکتریوم ایمونوژنوم |
| | مایکوباکتریوم موکوژنیکوم |
| | مایکوباکتریوم فِلِئی |
| | مایکوباکتریوم اِسمِگماتیس |
| | مایکوباکتریوم واکِه |

طیف سنجی جرمی یونیزاسیون / دفع لیزری به کمک ماتریکس با زمان پرواز (MALDI-TOF MS) برای شناسایی گونه های مایکوباکتریوم برداشت شده در کشت هنوز توسط FDA توضیح داده نشده است، اگرچه پیشرفت در حال انجام است. انظار می رود که این روش در آینده نزدیک در دسترس باشد. آزمون حساسیت مایکوباکتریوم ها راهنمای مهمی در گزینش دارو ها برای درمان کارآمد است. تکنیک استاندارد شده کشت براث می تواند برای آزمون حساسیت دارو های خط اول استفاده شود. تکنیک سنتی پیچیده یا دشوار تر بر پایه آگار معمولاً در آزمایشگاه های مرجع به اجرا در می آید؛ دارو های خط اول و خط دوم را می توان با استفاده از این شیوه مورد سنجش قرار داد. اصلاح کشت های براث مایع مستلزم تلقیح مایکوباکتریوم ها روی یک پلیت چند چاهک دار با افزودن آنتی بیوتیک ها یا بدون آنها (سنجش MODS یا مشاهده میکروسکوپی حساسیت دارویی [ Microscopic Observation Drug Susceptibility])، و حالت طنابی (cording) است که مشخصه کمپلکس مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می باشد. این شیوه اغلب در خارج از آمریکا استفاده می شود.

**ث) آزمون های تقویت اسید نوکلئیک (NAAT ها)**

NAAT ها برای شناسایی سریع و مستقیم مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در نمونه های بالینی در دسترس اند. یک پیشرفت در آزمون های PCR توسعه یافته در آزمایشگاه و سنجش های تجاری موجودِ توضیح داده شده توسط FDA، آزمون GeneXpert MTB/RIF است، که یک شیوه PCR چندتایی (مولتی پلکس) می باشد که هم کمپلکس mtb را شناسایی می کند و هم ژن های به رمز در آورنده مقاومت به ریفامپین را می شناسد. یک از مقالات اولیه ی منتشر شده در مورد این شیوه حساسیت ۹۸/۲٪ را برای اسمیر نمونه های مثبت و حساسیت ۷۲/۵٪ را برای اسمیر نمونه های منفی گزارش داد. اختصاصیت کلی ۹۹/۲٪ بود. از نظر تشخیص مقاومت به ریفامپین، این سنجش جهش های شایع را شناسایی می کند، اما اختلافات بین نتایج آزمون فنوتیپی و نتایج ژنوتیپی همچنان اعتماد کامل به این جزء از آزمون را به چالش می کشد. این سنجش هنوز به طور گسترده در آمریکا در دسترس نیست، اما در کشور های دیگری در دسترس می باشد.

ویژگی نمایی سویه های اختصاصی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می تواند برای مقاصد بالینی و اپیدمیولوژیک حائز اهمیت باشد. این عمل اجازه ردیابی سرایت از یک شخص به دیگری، تجزیه و تحلیل شیوع های سل، و اثبات باز فعال سازی (reactivation) در مقابل عفونت مجدد (reinfection) در هر بیمار را می دهد. انگشت نگاری DNA با استفاده از یک پروتوکل استاندارد شده بر پایه پلی مورفیسم طول قطعه تحدیدی انجام می پذیرد. کپی های متعددی از توالی الحاقی *۶۱۱۰* (IS*6110*) در کروموزوم اکثر سویه های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس حضور دارند، و این کپی ها در موقعیت های متغیری استقرار یافته اند. قطعات DNA به واسطه هضم اندونوکلئاز تحدیدی تولید و به وسیله الکتروفورز تفکیک می گردند. یک

پروب علیه *IS6110* به منظور تعیین ژنوتیپ هـا استفاده می شود. سایـر شیوه های سودمند برای ویژگی نمایی سویه عبارتند از : اِسپولیگوتایپینگ، یک تکنیک مبتنی بر PCR که اهداف را در لوکوس تکرار مستقیم مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می شناسد، و آنالیز تعدادِ متغیرِ واحد های تکراریِ الحاق شده در جای جای مایکوباکتریوم با تکرار های پشت سر هم، یا MIRU-VNTR ( mycobacterial interspersed repetitive units-variable number of tandem repeats). شیوه اخیر تدریجاً جایگزین تایپینگ *IS6110* می شود. ژنوتایپینگ در مراکز کنترل و پیشگیری بیماری ها، در برخی آزمایشگاه های دولتیِ بخش سلامت، و در آزمایشگاه های تحقیقاتی انجام می گیرد.

**درمان**

درمان اولیه برای عفونت های مایکوباکتریومی شیمی‌درمانی اختصاصی است. دارو هـای مورد استفاده جهت درمان عفونت مایکوباکتریومی در فصل ۲۸ به بحث گذاشته شده اند. دو مورد از سل در فصل ۴۸ ارائه گردیده اند.

بین یک در $۱۰^{۶}$ و یک در $۱۰^{۸}$ باسیل سل جهش یافته‌های خود به خودی مقاوم به دارو هـای ضد سل خط اول هستند. زمانی که این دارو ها به تنهایی استفاده شوند، باسیل هـای سل مقاوم به سرعت ظهور پیدا کرده و تکثیر می گردند. از این رو، رژیم هـای درمانی ای که در آنها ترکیبی از دارو هـا به کار رود، به میزان بیش از ۹۵٪ بهبودی به همراه دارند.

دو داروی اصلی مورد استفاده برای درمان سل INH و RMP می باشند. سایر دارو های خط اول پیرازینامید (PZA)، اتامبوتول (EMB)، و استرپتومایسین هستند. دارو های خط دوم سمی تر بوده یا کارآیی آنها کمتر است (یا آن که هر دو وضعیت را دارند)، و نباید برای درمان به کار برده شوند، مگر تحت شرایط خاص (بـرای مثال، نقص در درمان، و مقاومت دارویـی چندگانه). دارو های خط دوم عبارتند از : کانامایسین، کاپرِئومایسین، اتیونامید، سایکلوسرین، اوفلوکساسین و سیپروفلوکساسین.

یک رژیم چهار دارویی مشتمل بر INH، RMP، PZA، و EMB برای اشخاصی که در خطر اندک یا متوسط ابتلا به باسیل های سل مقاوم به دارو هستند، توصیه می شود. فاکتور های خطر عبارتند از : مهاجرت اخیر از مناطقی که احتمال عفونت به سل وجود دارد؛ مبتلایان به ایدز یا کسانی که در خطر عفونت HIV بوده و در نواحی ای با شیوع پایین باسیل های سل مقاوم به چند دارو زندگی می کنند؛ و اشخاصی که سابقاً با رژیمی که شامل RMP نبوده است، تحت درمان قرار گرفته اند. تجویز این چهار دارو برای ۲ ماه تداوم می یابد. چنانچه جدا شده به INH و RMP حساس باشد، آنگاه مصرف PZA و EMB می تواند قطع شود، و بقیه درمان با INH و RMP تا تکمیل یک دوره ۶ ماهه ادامه پیدا می کند. بـرای مبتلایان به بیماری حفره دار (cavitary disease) یا برای کسانی که نتیجه ی کشت پس از گذشت ۲ ماه از درمان همچنان مثبت است، جهت جلوگیری از عود، ۳ ماه دیگر از درمان (در مجموع، یک دوره ۹ ماهه) باید تجویز گردد.

مقاومت دارویی در مایکوباکتریوم توبرکلوزیس یک مسأله جهانی است. مکانیسم‌هایی که پدیده مقاومت را شرح می دهند، برای بسیاری از سویه‌های مقاوم، اما نه همه آنها، تعریف شده اند. مقاومت نسبت به INH با حذف ها یا جهش ها در ژن کاتالاز – پراکسیداز (*katG*) مرتبط است؛ این جدا شده ها به کاتالاز منفی تبدیل گشته اند یا آن که فعالیت کاتالازی آنها کاهش یافته است. مقاومت در برابر INH همچنین با تغییرات در ژن *inhA* ارتباط دارد. ایـن ژن آنزیمی را به رمـز در می آورد که در سنتز اسید مایکولیک عمل می نماید. مقاومت نسبت به استرپتومایسین با جهش در ژن های کد کننده پروتئین ریبوزومی S۱۲ و rRNAی ۱۶S، *rpsL* و *rrs*، مرتبط دانسته شده است. مقاومت نسبت به RMP با تغییرات در زیر واحد b ی RNA پلیمراز، ژن *rpoB* ارتباط دارد. جهش هـا در ژن *gyrA* ی DNA ژیراز مقاومت نسبت به فلئوروکوئینولون هـا را نتیجه می دهد. به هنگـام انتخاب درمان، احتمال وجود مقاومت دارویی در مایکوباکتریوم توبرکلوزیسِ جدا شده از بیمار را باید در نظر گرفت.

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به چند دارو (مقاوم به INH و RMP) مشکل اصلی در درمان و کنترل سل است. این قبیل سویه‌ها در برخی نواحی جغرافیایی و جمعیت های خاص (مانند بیمارستان‌ها و زندان‌ها) شایع هستند. شیوع های متعددی از سل با سویه های مقاوم به چند دارو رخ داده است. آنها به ویژه در مبتلایان به ایدز، در کشور هـای کم درآمد به لحـاظ منابع مالی، مهم می باشند. اشخـاصی که با ارگانیسم هـای مقاوم به چند دارو آلوده می شوند یا کسانی که در خطر ابتلا به چنین عفونت هایی قرار دارند، برای مثال در پی مواجهه بـا شخص دیگری که دارای چنین عفونتی است، باید بر اساس نتایج آزمون حساسیت برای سویه آلوده کننده، درمان گردند. چنانچه نتایج آزمون حساسیت در دسترس نباشند، انتخاب دارو هـا باید بـر حسب الگوی شناخته شده حساسیت در جامعه صورت گیرد، و پس از دسترسی به نتایج آزمون حساسیت، تغییر پیدا کند. درمان باید حداقل سه و ترجیحاً بیش از سه دارو را، که حساسیت ارگانیسم ها به آنها اثبات شده است، در بر گیرد.

سویه های واجد مقاومت دارویی گسترده یا XDR ( extensively drug resistant) اکنون به طور جهانی شناسایی گردیده اند. این سویه‌ها توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) با عنوان جداشده‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس بـا مقاومت به INH و RMP، تمام فلئوروکوئینولون هـا، و دست کم یکی از سه داروی تزریقی خط دوم نظیر آمیکاسین، کاپرئومایسین، یا کانامایسین تعریف می شوند. در کشور های کم درآمد به لحاظ منابع مالی، شیوع حقیقی سل XDR، به دلیل فقدان دسترسی به آزمون های تشخیصی و

حساسیت، کمتر پنداشته شده است. عواملی که در این اپیدمی جهانی نقش دارند، شامل درمـان غیر مؤثر سل، نبود آزمون هـای تشخیصی مناسب، و مهم‌تر از همه، شیوه های ضعیف کنترل عفونت هستند. افراد آلوده به سل XDR نتایج بالینی ضعیف تری داشته و احتمال مرگ آنها در جریان درمان در مقایسه با مبتلایان به سویه های حساس، ۶۴٪ بیشتر است.

### اپیدمیولوژی

شایع ترین منبع عفونت، انسانی است که شمار زیادی از باسیل های سل را، خصوصاً از دستگاه تنفسی خود دفع می کند. تماس نزدیک (برای نمونه، در خانواده) و مواجهه شدید (برای نمونه، در کارکنان بیمارستان) محتمل ترین راه سرایت توسط قطرات کوچک تنفسی است. در شخص توبرکولین منفی، خطر کسب باسیل هـای سل به مواجهه با منبع باسیل هـای عفونت زا – عمدتـاً بیماران خلط مثبت – بستگی دارد. این خطر با میـزان عفونت فعال در جمعیت، ازدحام ها، اوضاع نامساعد اجتماعی اقتصادی، و ناکافی بودن مراقبت های پزشکی متناسب است.

بخشی از توسعه بیماری بالینی پس از عفونت ممکن است به ژنتیک بر گردد (که در حیوانات اثبات گردیده و در انسان ها با بروز بالا تر بیماری در اشخاص برخـوردار از آنتی ژن سازگـاری بافتی HLA-Bw15 پیشنهاد می شود). توسعه بیماری بالینی همچنین متأثر از سن (خطر بالا در نوزادان و سالمندان)، سوء تغذیه، و وضعیت ایمونولوژیک، بیماری های همزمان (مانند سیلیکوز [بیماری ریوی ناشی از استنشاق ذرات سیلیسی] و دیابت)، و سایر فاکتور های مقاومت در هر میزبان است.

عفونت در مناطق شهری نسبت بـه جمعیت هـای روستـایی در سنین پایین تری روی می دهد. میزان بروز سل به طور ویژه در مبتلایان به ایدز بالا تر می باشد. عفونت اولیه می توانـد در هر شخصی کـه در معرض منشأ عفونت زا بـوده است، اتفاق افتد. بیمارانی کـه به سل دچـار شده بودنـد، می توانند در پی تماس با یک منبع خارجی عفونت، بار دیگر آلوده شوند. باز فعال شدن درونی سل غالباً در میان مبتلایان به ایدز که سیستم ایمنی سرکوب شده دارند، و سالمندانی که تغذیه آنها نامناسب است، یا مصرف کنندگان الکل رخ می دهد.

### پیشگیری و کنترل

۱. درمان فوری و مؤثر بیماران مبتلا به سل فعال و پیگیری دقیق تماس های آنها با آزمون توبرکولین، رادیوگرافی، و درمان مناسب تکیه گاه اصلی کنترل سل را تشکیل می دهد.

۲. درمان دارویی اشخاص توبرکولین – مثبتِ فاقد علامت در میان مستعد ترین گروه های سنی برای توسعه بیماری (مانند کودکان) و در اشخاص توبرکولین – مثبتی که باید دارو های سرکوب کننده ایمنی را دریافت دارند، به طور چشمگیری از باز فعال سازی عفونت می کاهد.

۳. فاکتور های غیر اختصاصی ممکن است منجر به کاهش مقاومت میزبان شده، بنابراین شرایط مساعد را برای تبدیل عفونت بدون علامت به بیماری فراهم آورند. چنین فاکتور های شامل گرسنگی، بـرداشت معده (گاستروکتومی)، و سرکـوب ایمنی سلولی در اثر دارو ها (مانند کورتیکواستروئید ها) یا عفونت هستند. عفونت HIV فاکتور اصلی خطر برای سل می باشد.

۴. انواع باسیل های زنده غیرویرولانت سل، به ویژه BCG (یک ارگانیسم گاوی ضعیف شده)، برای القا میزان خاصی از مقاومت در آن دسته از افرادی که مواجهه سنگین با عفونت داشته اند، مورد استفاده قرار گرفته اند. واکسیناسیون با این ارگانیسم ها جایگزین عفونت اولیه با باسیل های ویرولانت سل گردیده است، بدون آن که خطر متعاقب را در پی داشته باشد. واکسن های موجود از نقطه نظر های متعدد فنی و بیولوژیکی ناکافی هستند. با این همه، در بسیاری از کشور ها، BCG برای کودکان تجویز می گردد. شواهد آماری حاکی از افزایش مقاومت بـرای دوره محـدودی پس از واکسیناسیون با BCG است.

۵. ریشه کنی سل در گاو ها و پاستوریزاسیون شیر، به طور مشخص عفونت های مایکوباکتریوم بوویس را تقلیل می دهد.

### بررسی مفهومی

- مایکوباکتریوم هـا ارگانیسم هـای هوازیِ میله مانندی انـد که به دلیل ماهیت پیچیده دیواره سلولی خود که شامل اسید مایکولیک است، "اسید – فست مثبت" می باشند.
- مایکوباکتریوم هـا نسبت بـه سایـر باکتـری هـا، رشد بسیـار آهسته تـری دارند. هم محیط های غیر انتخابی و هم محیط های انتخابی در حالت های جامد و مایع برای برداشت ارگانیسم ها از مواد بالینی به کار می روند.
- اگرچه بیش از ۲۰۰ گونه از مایکوباکتریوم وجود دارد، کمپلکس مایکوباکتریوم توبرکلوزیسِ آهسته رشد مهم تـرین آنها بـرای انسان ها و بهداشت عمومی است.
- نشان عفونت های ناشی از مایکوباکتریوم توبرکلوزیس گرانولوم ها است. گرانولوم ها ساختاری هم مرکز متشکل از یک مرکز نکروزه مرکزی (نکروز پنیری) دارند که با ناحیه ای از سلول هـای غول آسای چند هسته ای، مونوسیت ها، و هیستوسیت ها، و یک حلقه

خارجی از فیبروز احاطه گشته است.

- انسان ها سل را از استنشاق ذرات کوچک آلوده کسب می نمایند.
- آزمون پوستی توبرکولین یا IGRA ها برای غربالگری افراد مبتلا به سل استفاده می شوند.
- تشخیص سل نیازمند اسمیر اسید – فست و کشت است؛ آزمون های تقویت اسید نوکلئیک، هنگامی که بر روی نمونه های اسمیر – مثبت انجام گیرند، می توانند بسیار کمک کننده باشند.
- تکیه گاه درمان، یک رژیم چهار دارویی اولیه از INH، RMP، PZA، و EMB است که با ۴ ماه INH و RMP دنبال می شود. سل مقاوم به چند دارو و XDR به یک بحران جهانی برای سلامت تبدیل شده اند.

## سایر مایکوباکتریوم ها

علاوه بر باسیل های سل (مانند، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و مایکوباکتریوم بوویس)، سایر مایکوباکتریوم ها با درجات متغیری از بیماری‌زایی در دهه های گذشته از منابع انسانی رشد داده شده اند. گروه بندی این مایکوباکتریوم های "آتیپیک" (نامعمول) در ابتدا بر اساس سرعت رشد در دما های مختلف و تولید پیگمان ها (بحث قبل را ببینید) صورت گرفت. اکنون، چندین مورد با استفاده از پروب های DNA یا به واسطه تعیین توالی DNA شناسایی گردیده اند. اکثر آنها در محیط حضور داشته، انتقال شان از شخصی به شخص دیگر آسان نیست، و به عنوان پاتوژن های فرصت طلب عمل می نمایند (جدول ۱–۲۳). گونه ها یا کمپلکس (مجموعه) هایی که از عوامل مهم بیماری محسوب می شوند، در زیر آمده اند.

### کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم

کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم اغلب MAC (*M avium* complex) یا MAI (M avium interacellular) نامیده می شود. این ارگانیسم ها در دمای ۴۱°C رشد بهینه دارند و کلنی های صاف، نرم، و بدون پیگمان را تولید می کنند. آنها در هر جای محیط دیده شده، از آب، خاک، غذا، و حیوانات، از جمله پرندگان کشت گردیده اند.

ارگانیسم های MAC به ندرت در انسان های بهره مند از سیستم ایمنی کارآمد سبب بیماری می شوند، اما در مبتلایان به ایدز، عفونت منتشر MAC یکی از شایع ترین عفونت های فرصت طلب با منشأ باکتریایی به حساب می آید. خطر بروز عفونت منتشر MAC در اشخاص آلوده به HIV به هنگام کاهش شمار لنفوسیت های CD4– مثبت به زیر ۱۰۰/μL، فزونی می یابد (مورد ۱۷ را در فصل ۴۸ ببینید). جنس، نژاد، گروه قومی، و فاکتور های خطر فردی برای عفونت HIV، بر پیدایش عفونت منتشر MAC تأثیری نمی‌گذارند، اما عفونت قبلی با پنوموسیستیس جیرووِسیئی، کم خونی شدید، و قطع درمان ضد رتروویروسی ممکن است خطر ابتلا را بالا ببرند.

در جریان ۱۵ سال نخست از اپیدمی ایدز، تقریباً در ۲۵٪ و شاید بیش از ۵۰٪ از بیماران آلوده به HIV، باکتریمی MAC و عفونت منتشر طی دوره ایدز پدید آمد. متعاقباً، استفاده از درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال یا HAART (highly active antiretroviral thrapy) و استفاده از پروفیلاکسی آزیترومایسین یا کلاریترومایسین به میزان زیادی از بروز عفونت منتشر MAC در مبتلایان به ایدز کاست.

سایر بیماران در خطر مبتلایان به سیستیک فیبروزیس و پروتئینوز آلوئولار ریوی را شامل می شوند. بیماری MAC ریوی نیز در زنان میانسال و سالمند در غیاب بیماری ریوی مزمن شرح و تحت عنوان سندرم «لِیدی ویندِرمِر» (Lady Windermere) اشاره شده است. این شکل از بیماری، آهسته بوده و طی زمان با گرهک هایی در لُب های میانی و لینگولا (ساختاری زبان مانند؛ زائده ای کوچک از بخش تحتحانی لُب فوقانیِ ریه چپ) مشخص می گردد که تا ایجاد حفره پیشرفت می نماید. لنف آدنوپاتی گردنی شایع ترین عارضه در کودکان (کمتر از ۵ سال) است. تظاهر اصلی، آدنوپاتی سخت و یک طرفه می باشد؛ تب عموماً وجود ندارد.

رویارویی محیطی می تواند به کلونیزاسیون MAC در دستگاه تنفسی یا دستگاه گوارش بیانجامد. به دنبال تهاجم به بافت، باکتریمی موقت رخ می دهد. باکتریمی پایدار و ارتشاح شدید بافت به نقص در عملکرد اندام منتهی می گردد. هر عضوی می تواند درگیر شود. در ریه و گره های لنفاوی، ترشحات نشت کننده، حفره ها، و ضایعات درون نایژه ای شایع هستند. دیگر تظاهرات عبارتند از : پریکاردیت، آبسه ها، ضایعات پوستی، درگیری گره لنفی، عفونت استخوان، و آسیب های سیستم عصبی مرکزی. بیماران اغلب با علائم غیر اختصاصی تب، تعریق شبانه، درد شکمی، اسهال، و کاهش وزن به پزشک مراجعه می کنند. تشخیص با کشت ارگانیسم های MAC از خون یا بافت انجام می گیرد.

ارگانیسم های MAC معمولاً به دارو های ضد سل خط اول مقاوم اند. درمان با کلاریترومایسین یا آزیترومایسین به علاوه EMB درمان اولیه ارجح است. سایر دارو هایی که ممکن است مفید باشند، عبارتند از : ریفابوتین (آنسامایسین)، کلوفازیمین، فلئوروکوئینولون ها، و آمیکاسین. غالباً دارو های متعددی به طور ترکیبی استفاده می شوند. درمان باید تا پایان حیات تداوم یابد. درمان به کاهش تعداد ارگانیسم های MAC در خون و بهبود علائم بالینی منتج می گردد.

### مایکوباکتریوم کانزاسیئی

مایکوباکتریوم کانزاسیئی یک فتوکروموژن است که برای رشد در دمای

۳۷°C به محیط هـای پیچیده نیاز دارد. این ارگـانیسم می توانـد بیماری ریـوی و منتشره غیـر قابل تمایـز از سل را – به ویـژه در بیماران واجـد پاسخ های ایمنی ناقص – ایجاد نماید. به RMP حساس می باشد، و اغلب بـا ترکیبی از RMP، EMB، و INH بـا یک پاسخ بالینی خـوب درمان می شود. منبع عفونت ناشناخته است، و سرایت پذیری آن پایین بوده یا مسری نیست.

**مایکوباکتریوم اسکروفولاسئوم**

این میکروارگانیسم یک اسکوتوکروموژن است که گاه در آب و به عنوان ساپروفیت در بالغین مبتلا بـه بیماری ریـوی مـزمـن یافت می شـود. مایکوباکتریوم اِسکِروفولاسِئوم عامل لنف آدنیت مزمن گردنی در کودکان، و ندرتاً سایر بیماری های گرانولوماتوس است. برداشت گره های لنفاوی گردن به کمک جراحـی ممکن است اثـر درمانی داشته باشد، و مقاومت در برابر دارو های ضد سل شایع است (مایکوباکتریوم اِسزولگائی و مایکوباکتریوم زِنوپی مشابه اند).

**مایکوباکترویوم مارینوم و مایکوباکتریوم اولسِرانس**

این ارگانیسم ها در آب حضور دارند، و بهترین رشد آنها در دمای پایین (۳۱°C) صورت می گیرد. ممکن است ماهیان را آلوده سازند، و می توانند ضایعات پوستی سطحی (زخـم هـا، «گرانولوم هـای استخـر شنـا» [swimming pool granulomas]) را در انسان ها به وجود آورند. برداشت از طریق جراحی، تتراسایکلین ها، RMP، و EMB گاهی اوقات ثمر بخش هستند.

**کمپلکس مایکوباکتریوم فورتوئیتوم**

این ارگانیسم ها ساپروفیت های حاضر در آب و خاک اند که به سرعت (طی ۶-۳ روز) در کشت رشد می کنند و پیگمان تشکیل نمی دهند. آنها می توانند در مواقع نادری موجب بیماری سطحی و منتشره در انسان ها شوند. این ارگانیسم ها غالباً به دارو های ضد مایکوباکتریومی مقاوم می باشند، اما ممکن است به آمیکاسین، داکسی سایکلین، سفوکسیتین، اریترومایسین، یا RMP پاسخ دهند.

**مایکوباکتریوم کلونه – آبسسوس**

این ارگانیسم های سریع رشد به دلیل تفاوت در انواع و شدت بیماری و به علت آسان‌تر بودن درمان برای مایکوباکتریوم کِلونِه، چون به عوامل ضد میکروبی حساسیت بیشتری دارد، باید از یکدیگر تمیز داده شوند. هر دو گونه به دنبال جراحت یا جراحی قادر به ایجاد عفونت در پوست، بافت نرم و استخوان هستند که می توانند در بیماران واجد نقص سیستم ایمنی منتشر گردند. مایکوباکتریوم آبسِسوس همچنین اغلب از بیماران مبتلا به بیماری تنفسی جدا می شود. بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس نیز در خطر قرار دارند و ممکن است در اثر شکل برق آسا و به سرعت پیش رونده بیماری جان خود را از دست بدهند. مایکوباکتریوم کلونه معمولاً به توبرامایسین، کلاریترومایسیـن، لینِزولیـد و ایمیپنم حساس می باشد. کلاریتـرومایسین، آمیکاسین، و سفوکسیتین معمولاً برای درمان مایکوباکتریوم آبسسوس به کار می روند، اگرچه مقاومت دارویی یک مسأله اساسی در ارتباط با این ارگانیسم است.

**سایر گونه های مایکوباکتریوم**

خطر بالا برای عفونت مایکوباکتریومی در مبتلایان به ایدز، به طور کلی افزایش آگاهی نسبت به عفونت های مایکوباکتریومی را به همراه داشته است. گونه هایی که سابقاً نادر و بسیار نامعمول لحاظ می گشتند، با وسعت بیشتری تشخیص داده شدند (جدول ۱-۲۳). مایکوباکتریوم مالموئنس عمدتاً از اروپای شمالی گزارش می‌شود. این ارگانیسم عامل یک بیماری شبه سل در بالغین و لنف آدنیت در کودکـان است. مایکوباکتریوم هِموفیلوم و مایکوباکتریوم ژِناوِنس در مبتلایان به ایدز باعث ایجاد بیماری می شوند. اهمیت این دو گونه به طور کامل درک نشده است.

**مایکوباکتریوم لپره**

اگرچه این ارگانیسم در سال ۱۸۷۳ (۹ سال پیش از آن که کخ باسیل سل را کشف نماید) توسط هانسِن توصیف گردیـد، کشت آن روی محیط هـای باکتریولوژیکی غیـر زنـده صورت نگرفت. مایکوباکتریوم لِپـرِه عامل جـذام (لپـروزی) است. در سطح جهانی، اکثر مـوارد در برزیل و شبه قـاره هند رخ می دهند.

در مبتلایان به جذام لپروماتوز، باسیل های اسید فست شاخص – به طور منفرد، در دستجات موازی، یا در توده های کروی – مرتباً در خراشیدگی های جدا شده از پوست یا غشا های مخاطی (به ویژه تیغه بینی) یافت می شوند. باسیل هـا اغلب درون سلول هـای اندوتلیال عروق خونی یا سلول هـای مونو نوکلئر جای می گیرند. زمانی که باسیل های برداشت شده از جذام انسانی (از خراشیدگی های خرد شده بینی) در بخش نرم کف پای موش تلقیح گردند، ضایعات گرانولومایی موضعی با تکثیر محدود باسیل ها توسعه پیدا می کنند. در آرمادیلو هایی که مایکوباکتریوم لپره در آنها تلقیح شده است، جذام لپروماتوز شدید بروز می یابد. مایکوباکتریوم لپره جدا شده از آرمادیلو یا بافت انسان دارای o- دی فنل اکسیداز منحصر به فرد است، که شاید یک آنزیم شاخص در باسیل های جذام باشد.

**یافته های بالینی**

شروع بیماری جذام ناآشکار و آهسته گستر است. ضایعات، بافت های سرد تر شامل پوست، اعصاب سطحی، بینی، حلق، حنجره، چشم ها، و بیضه ها را درگیر می سازند. ضایعات پوستی ممکن است به شکل آسیب های رنگ‌پریده و بی حس ماکولار (خال‌های کوچک، مسطح و بی رنگ) با قطر cm ۱۰-۱؛ گرهک های قرمز رنگ پراکنده یا مجزا و به قطر cm ۵-۱؛ یا نفوذ پراکنده در پوست به وجود آیند. اختلالات عصبی با نفوذ به عصب و ضخیم شدن آن، همراه با بی حسی (آنِستزی)، التهاب عصب (نوریت)، مور مور شدن (پارِستزی)، زخم های تغذیه ای (trophic ulcers)، تحلیل استخوان و کوتاه شدن انگشتان تظاهر پیدا می نمایند. از شکل افتادگی در نتیجه ی نفوذ در پوست و درگیری اعصاب در موارد درمان نشده ممکن است شدید باشد.

بیماری به دو نوع اصلی لپروماتوز و توبرکلوئید، همراه با چند مرحله حد واسط، تقسیم می گردد. در نوع لپروماتوز، روند بیماری پیشرونده و بدخیم بوده، با ضایعات پوستی ندولار (گرهکی)؛ درگیری متقارن و آهسته عصب؛ حضور باسیل های متعدد اسید – فست در ضایعات پوستی؛ باکتریمی ممتد؛ و منفی شدن نتیجه آزمون پوستی لِپرومین (عصاره بافت لپروماتوز) توأم است. در جذام لپروماتوز، ایمنی با واسطه سلول به طور مشخص ناکارآمد می باشد و سلول های T ی سرکوب‌گر در پوست نفوذ می کنند. در نوع توبرکلوئید، روند بیماری خوش‌خیم و غیرپیشرونده است، و با ضایعات پوستی ماکولار، درگیری نامقارن و حاد عصب با حمله ناگهانی، همراه با باسیل های اندک حاضر در ضایعات، و مثبت شدن آزمون پوستی لپرومین مشخص می گردد. در جذام توبرکلوئید، ایمنی با واسطه سلول سالم بوده و سلول های T ی کمک کننده در پوست نفوذ می کنند.

تظاهرات منتشره کم خونی و لنف آدنوپاتی ممکن است رخ دهند. درگیری چشم شایع است. آمیلوئیدوز (تجمع رسوب های آمیلوئیدی در بافت ها) ممکن است بروز نماید.

**تشخیص**

از تراشه ها (خراش ها) ی برداشته شده به کمک تیغ جراحی از پوست یا مخاط بینی، یا از بیوپسی نرمه گوش بر روی لام اسمیر تهیه می شود و با تکنیک زیل – نلسن رنگ آمیزی می گردد. بیوپسی از پوست یا یک عصب ضخیم شده تصویر بافت شناسی مشخصی را نتیجه می دهد. آزمون های سرولوژیک فاقد ارزش هستند. آزمون های سرولوژیک غیر ترپونمایی برای سفلیس، غالباً در مبتلایان به جذام نتایج مثبت کاذب را ثمر می دهند.

**درمان**

سولفون ها نظیر داپسون (فصل ۲۸ را ببینید) درمان خط اول هم برای جذام توبرکلوئید و هم برای جذام لپروماتوز هستند. RMP یا کلوفازیمین عموماً در رژیم درمانی اولیه گنجانده می شوند. سایر دارو های فعال علیه مایکوباکتریوم لپره شامل مینوسایکلین، کلاریترومایسین، و بعضی از فلئوروکوئینولون ها می باشند. رژیم های توصیه شده توسط سازمان بهداشت جهانی مفید اند. برای آن که جذام به اندازه کافی درمان شود، ممکن است به چند سال زمان نیاز باشد.

**اپیدمیولوژی**

سرایت جذام به احتمال زیاد هنگامی اتفاق می افتد که کودکان برای دوره های مدیدی با ریزش سنگین باسیل ها مواجه شوند. ترشحات بینی محتمل ترین مواد عفونی در تماس های خانوادگی محسوب می گردند. دوره کمون احتمالاً ۱۰-۲ سال است. بدون پیشگیری دارویی، حدود ۱۰٪ از کودکان مواجه شده ممکن است بیماری را کسب کنند. درمان با کاهش یا از میان بردن عفونت زایی بیماران می انجامد. آرمادیلو هایی که به طور طبیعی آلوده شده، و در تگزاس و مکزیک یافت می شوند، احتمالاً در انتقال جذام به انسان ها نقشی ندارند.

**پیشگیری و کنترل**

در آمریکا، توصیه‌های کنونی برای پیشگیری از جذام شامل بررسی موشکافانه تماس های خانوادگی و خویشاوندان نزدیک است. در این خصوص، بررسی کامل پوست و عصب محیطی باید لحاظ شود. پروفیلاکسی روتین با داپسون توصیه نمی شود. درمان برای بیمارانی که در آنها علائم و نشانه ها پیشنهاد دهنده جذام است، ممکن است ضرورت داشته باشد.

**بررسی مفهومی**

- NTM گروه متنوعی از ارگانیسم ها است که معمولاً در محیط یافت می شوند، و این گروه هم ساپروفیت ها و هم پاتوژن های انسانی را در بر می گیرد.
- NTM می تواند در قالب رشد کنندگان سریع (رشد در کمتر از ۷ روز) و رشد کنندگان آهسته، بیشتر رده بندی شود. هر گروه را می توان بر مبنای تولید پیگمان باز هم تقسیم نمود.
- اعضای MAC بیشترین NTM های جدا شونده هستند. آنها مسئول بیماری مهم در مبتلایان به ایدز و سایر مبتلایان به بیماری ریوی مزمن می باشند.
- مایکوباکتریوم کانزاسیئی عفونت های ریویِ شبیه به سل را ایجاد می کند. این ارگانیسم به درمان با INH، RIF، و EMB پاسخ می دهد.

- رشد کنندگان سریع متنوع اند. کمپلکس مایکوباکتریوم فورتوئیتوم، مایکوباکتریوم کلونه، و مایکوباکتریوم آبسسوس شایع ترین آنها می باشند. مایکوباکتریوم آبسسوس شدید ترین بیماری را ایجاد می کند و اغلب مقاومت دارویی چندگانه دارد.
- مایکوباکتریوم لپره مسبب بیماری جذام است. این ارگانیسم غیر قابل کشت بوده، بنابراین تشخیص آن دشوار است. درمان با داپسون، RMP، و کلوفازیمین اغلب سال های زیادی به طول می انجامد.

**پرسش های مروری**

۱. یک مرد ۶۰ ساله با تاریخچه ۵ ماهه ضعف پیشرونده و از دست رفتن kg ۱۳ از وزن، همراه با تب و لرز متناوب، و سرفه مزمنِ تولید کننده خلط زرد رنگ، که گاه در آن رگه هـای خون دیده می شود، به پزشک مراجعه می نماید. نمونه خلط او به دست می آید و در اسمیر، باکتری هـای اسید – فست رؤیت می گردند. کشت خلط بـرای مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مثبت است. کدام رژیم درمانی مناسب ترین رژیم برای درمان اولیه است؟

الف) ایزونیازید و ریفامپین

ب) سولفامتوکسازول – تری متوپریم و استرپتومایسین

پ) ایزونیازید، ریفامپین، پیرازینامید و اتامبوتول

ت) ایزونیازید، سایکلوسرین و سیپروفلوکساسین

ث) ریفامپین و استرپتومایسین

۲. چنانچه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس جدا شده از بیمار پرسش ۱ مقاومت به ایزونیازید را نشان دهد، مکانیسم احتمالی برای این مقاومت کدام است؟

الف) β- لاکتاماز

ب) جهش در ژن کاتالاز – پراکسیداز

پ) تغییر در زیر واحد β ی RNA پلیمراز

ت) جهش در ژن DNA ژیراز

ث) جهش در ژن های کد کننده پروتئین S۱۲ و rRNA ی ۱۶S

۳. یک زن ۴۷ ساله با تاریخچه ۳ ماهه سرفه پیشرونده، کاهش وزن، و تب به پزشک مراجعه می نماید. رادیوگرافی از قفسه سینه وی، بیماری حفره دار دو طرفه را آشکار می سازد که پیشنهاد دهنده سل است. در کشت از خلط او، یک باسیل اسید – فست رشد می کند که فتوکروموژن می باشد (به هنگام مواجهه با نور، پیگمان نارنجی را بروز می دهد). محتمل ترین ارگانیسم کدام است؟

الف) مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

ب) مایکوباکتریوم کانزاسیئی

پ) مایکوباکتریوم گوردونه

ت) کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم

ث) مایکوباکتریوم فورتوئیتوم

۴. یک زن ۳۱ ساله با تاریخچه ۷ هفته ای بی حالی و درد عضلانی فزاینده، سرفه بدون خلط، و تنگی نفس به بیمارستان مراجعه می کند. او تب های روزانه ۳۸–۳۹°C و اخیراً kg ۵ کاهش وزن داشته است. در ۷ سال قبل رادیوگرافی از قفسه سینه او منفی بود. هنگامی که بیمار در دوران نوزادی به سر می‌برد، مادربزرگ وی بر اثر سل جان خود را از دست داد. رادیوگراف فعلی از قفسه سینه او طبیعی است؛ نتایج دیگر آزمایشات کاهش هماتوکریت و اختلال در عملکرد کبد را نشان می دهد. بیوپسی های کبد و مغز استخوان گرانولوم هایی را با سلول های غول آسا و باسیل های اسید – فست آشکار می نمایند. بیمار احتمالاً با کدام میکروارگانیسم آلوده شده است؟

الف) مایکوباکتریوم لپره

ب) مایکوباکتریوم فورتوئیتوم

پ) مایکوباکتریوم اولسرانس

ت) مایکوباکتریوم گوردونه

ث) مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

۵. در بیمار پرسش ۴ همچنین ارزیابی برای کدام مورد زیر بسیار حائز اهمیت است؟

الف) HIV/ ایدز

ب) حصبه

پ) آبسه کبد

ت) لنفوم

ث) مالاریا

۶. از جمله نگرانی ها درباره بیمار پرسش ۴ آن است که او می تواند با مایکوباکتریومی آلوده شود که :

الف) تنها به ایزونیازید حساس است.

ب) به استرپتومایسین مقاوم است.

پ) به کلاریترومایسین مقاوم است.

ت) تنها به سیپروفلوکساسین حساس است.

ث) به ایزونیازید و ریفامپین مقاوم است.

۷. شما مردی ۴۰ ساله را مشاهده می کنید که بخش هایی از انگشتان هر دو

دست او تخریب شده است، به نحوی که قویاً پیشنهاد بر جذام می نماید. عامل مسبب این بیماری :

الف) به ایزونیازید و ریفامپین حساس است.

ب) در بخش هایی از بدن که دمای آن سرد تر از ۳۷°C است، رشد می کند.

پ) می تواند در آزمایشگاه با استفاده از محیط مبدل بروک 7H11 کشت شود.

ت) به تعداد زیاد در بیوپسی های ضایعات جذام توبرکلوئید مشاهده می گردد.

ث) معمولاً مردم تگزاس را آلوده می نمایـد، زیرا آرمادیلو هـا میزبان مایکوباکتریوم لپره هستند.

۸. کدام یک از گفته های زیر درباره مشتق پروتئینی خالص شده (PPD) و آزمون پوستی توبرکولین صحیح‌تر است؟

الف) توصیه اکید می شود که دانشجویان رشته هـای پزشکی هر ۵ سال آزمون پوستی PPD را انجام دهند.

ب) آزمون پوستی PPD در اشخاص ایمن شده با BCG مثبت نمی گردد، یا آن که به ندرت مثبت می شود.

پ) آزمون پوستی داخل جلدی معمولاً ۴ ساعت پس از انجام آن خوانده می‌شود.

ت) آزمون توبرکولین مثبت حاکی از آن است که شخص در گذشته با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس آلوده گشته و ممکن است همچنان ناقل مایکوباکتریوم های زنده باشد.

ث) آزمون PPD مثبت دلالت بر مصونیت فرد در برابر سل فعال می نماید.

۹. در یک زن ۷۲ ساله به دلیل بیماری تحلیل مفصل، یک مفصل مصنوعی ران کار گذاشته می شود. یک هفته پس از عمل، او به تب و درد مفصل دچار می گردد. از ران وی مکش صورت می گیرد و مایع به دست آمده برای کشت روتین و کشت ارگانیسم های اسید – فست به آزمایشگـاه فرستاده می شود. پس از ۲ روز انکوباسیـون، روی هیچ یک از محیط هـا رشدی به چشم نمی خورد. هرچند، با گذشت ۴ روز انکوباسیون، باسیل ها بر روی پلیت بلاد آگار رشد می کنند و روی محیط کشت مربوط به باکتری های اسید – فست، رشد باسیل های اسید – فست با نمای مشابه دیده می شود. بیمار به احتمال زیاد با کدام ارگانیسم آلوده گردیده است؟

الف) مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

ب) مایکوباکتریوم کلونه

پ) مایکوباکتریوم لپره

ت) مایکوباکتریوم کانزاسیئی

ث) کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم

۱۰. یک کودک ۱۰ ساله دارای عفونت ریوی اولیه ناشی از مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می باشد. کدام ویژگی زیر درباره سل صحیح‌تر است؟

الف) در سل اولیه، یک ضایعه اگزودایی فعال توسعه می یابد و به سرعت به سیستم لنفی و گره های لنفاوی ناحیه ای کشانده می شود.

ب) ضایعه اگزودایی سل اولیه اغلب به آهستگی بهبود پیدا می کند.

پ) چنانچه سال ها بعد، سل بروز یابد، چنین سلی ماحصل مواجهه دیگری با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس است.

ت) در سل اولیه، تمامی ارگانیسم های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس توسط پاسخ ایمنی بیمار کشته می شوند.

ث) در سل اولیه، سیستم ایمنی به راه افتاده است، اما آزمون پوستی PPD تا مواجهه دوم با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، منفی باقی می ماند.

۱۱. کدام یک از گفته های زیر درباره سنجش های آزاد سازی اینترفرون گاما صحیح است؟

الف) آنها جهت ارزیابی بیماران واجد سیستم ایمنی به خطر افتاده برای سل فعال سودمند هستند.

ب) آنها آنتی ژن های حاضر در تمام گونه های مایکوباکتریوم را شناسایی می کنند.

پ) آنها با استفاده از پروب های ملکولی که به DNA ارگانیسم پی می برند، به اجرا در می آیند.

ت) آنها به عنوان جایگزین هایی برای آزمون پوستی توبرکولین به کار رفته، سل نهفته را می سنجند.

۱۲. مایکوباکتریوم سریع رشد به تازگی مشخص شده که به عنوان عامل مهم عفونت های مرتبط با سوند وریدی مرکزی نمایان گشته است، کدام می باشد؟

الف) مایکوباکتریوم فلئی

ب) مایکوباکتریوم موکوژنیکوم

پ) مایکوباکتریوم اسمگماتیس

ت) مایکوباکتریوم تِره

۱۳. تعریف سل واجد مقاومت دارویی گسترده (XDR) کدام مورد را در بر دارد؟

الف) مقاومت به ایزونیازید

ب) مقاومت به فلئوروکوئینولون ها

پ) مقاومت به کاپرئومایسین، آمیکاسین یا کانامایسین

ت) مقاومت به ریفامپین

ث) مقاومت به همه موارد فوق

۱۴. تمام ارگانیسم های زیر مایکوباکتریوم های سریع رشد هستند، مگر :

الف) مایکوباکتریوم فورتوئیتوم

ب) مایکوباکتریوم آبسسوس

پ) مایکوباکتریوم موکوژنیکوم

ت) مایکوباکتریوم نانکروموژنیکوم

ث) مایکوباکتریوم کلونه

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- پ | ۲- ب | ۳- ب |
| ۴- ث | ۵- الف | ۶- ث |
| ۷- ب | ۸- ت | ۹- ب |
| ۱۰- الف | ۱۱- ث | ۱۲- ب |
| ۱۳- ث | ۱۴- ت | |

# فصل ۲۴ اسپروکت ها و سایر میکروارگانیسم های مارپیچی

**مقدمه**

اسپیروکت ها گروه بزرگ و ناهمگونی از باکتری های مارپیچی (spiral) و متحرک هستند. یک خانواده (اسپروکِتاسِه) از راسته اسپیروکتال ها مشتمل بر ۲ جنس، بورِلیا و تِرِپونِما، است که اعضای آنها پاتوژن هـای انسانی اند. خانواده دیگر (لپتوسپیراسِه) شامل ۱ جنس با اهمیت پزشکی است : لپتوسپیرا.

اسپیروکت ها در بسیاری از خصوصیاتِ ساختاری اشتراک داشته، ارگانیسم نمونه در آنها ترپونما پالیدوم است (شکل ۱-۲۴). آنها باسیل هایی طویل، نازک، مارپیچی یا پیچ و تاب خورده می باشند. ترپونما پالیدوم یک غلاف خارجی یا پوشش گلیکوز آمینو گلیکان دارد. درون غلاف، غشای خارجی وجود دارد که حاوی پپتیدوگلیکان بوده و یکپارچگی ساختاری ارگانیسم را حفظ می نماید. تاژک های داخلی یا اندوفلاژل ها (رشته های محوری) اندامک هایی شبه تاژک در فضای پری پلاسمی اند که با غشای خارجی محاط می گردند. تاژک های داخلی در هر انتهای ارگانیسم آغاز می شوند، پیرامون آن پیچ خورده، گسترش می یابند و در نقطه میانی هم پوشانی می‌کنند. در طرف درونی تاژک های داخلی، غشای داخلی (غشای سیتوپلاسمی) قرار دارد که ثبات اسمزی را فراهم ساخته و محفظه پرتوپلاسمی را می پوشاند. یک سری از توبول های سیتوپلاسمی (رشته های جسم ارگانیسم) درون سلول، نزدیک غشای داخلی واقع شده اند. تکثیر ترپونما ها به واسطه تقسیم عرضی صورت می گیرد.

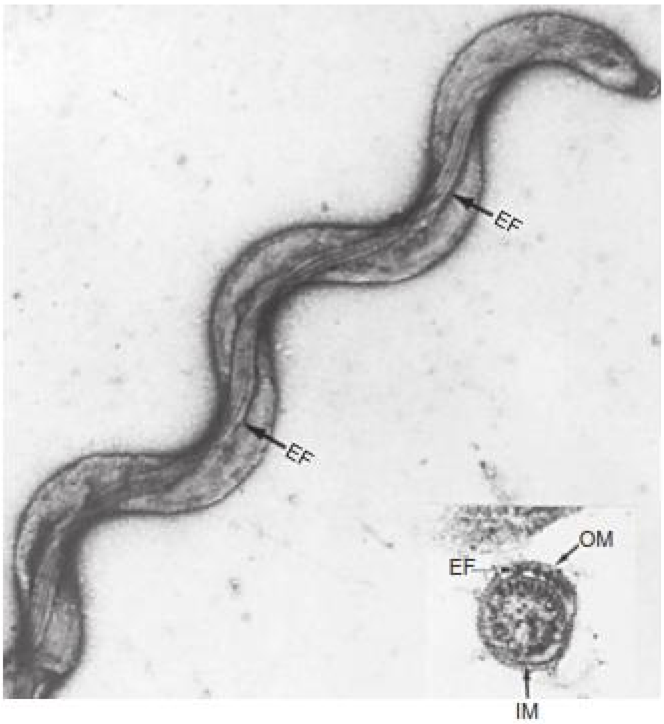
**ترپونما پالیدوم و سفلیس**

**مورفولوژی و شناسایی**

**الف) مشخصه ارگانیسم ها**

ترپونما پالیدوم ها مارپیچ های نازکی اند که در حدود ۰/۲ μm عرض و ۱۵-۵ μm طول دارند. پیچ های مارپیچ در فواصل منظم ۱ μm از یکدیگر قرار گرفته اند. ارگـانیسم هـا فعالانه حرکت نموده، حتی پس از اتصال به سلول هـا با انتها هـای تیز خود، به طور یکنواخت حول تاژک درونی شان می‌چرخند. محور طولی مارپیچ معمولاً مستقیم است اما ممکن است گاهی خم گردد، به نحوی که ارگانیسم برای یک لحظه حلقه کاملی را پدید آورد، اما سپس به حالت طبیعی مستقیم خود بازگشت می نماید.

مارپیچ ها آنچنان نازک اند که نمی توان آنها را به سهولت دید، مگر آن که رنگ آمیزی ایمونو فلئورسنت یا میکروسکوپ زمینه تاریک به کار رود. آنها با رنگ های آنیلین رنگ نمی گیرند، اما هنگامی که با روش آغشتن به نقره رنگ شوند، می توان آنها را در بافت ها مشاهده کرد.




*شکل ۱-۲۴. ریزنگار الکترونی ترپونما پالیدوم زیرگونه پالیدوم. تاژک های داخلی یا EF (endoflagella) به وضوح نمایان هستند. تصویر کوچکتر : ریزنگار الکترونی از برش نازک ترپونما پالیدوم. به موقعیت تاژک داخلی (EF) در فضای پری پلاسمی بین غشای داخلی یا IM (inner membrane) و غشای خارجی یا OM (outer membrane) توجه نمایید.*

**ب) کشت**

ترپونما پالیدوم پاتوژن هیچگـاه به طور ممتد روی محیط های مصنوعی، در تخم مرغ هـای جنین دار، یـا در کشت بافت، کشت داده نشده است.

ترپونما پالیدوم در مایعاتی که به درستی سوسپانسیون شده اند و در حضور مواد احیا کننده، ممکن است برای ۶-۳ روز در دمای ۲۵°C متحرک باقی بماند. در خون کامل یا پلاسمای ذخیره شده در دمای ۴°C، ارگانیسم ها به مدت دست کم ۲۴ ساعت بقا خواهند داشت، که این مسأله در انتقال خون از اهمیت بالقوه ای برخوردار است.

**ت) واکنش در برابر عوامل فیزیکی و شیمیایی**

خشکی و افزایش دما تا ۴۲°C به سرعت اسپیروکت‌ها را می کشد. ترپونما ها

به وسیله آرسنیک سه ظرفیتی، جیوه، و بیسموت (که در دارو های قدیمی درمان سفلیس وجود دارند) سریعاً بی حرکت و کشته می شوند. پنی سیلین در غلظت های پایین ترپونمی سیدال است اما، احتمالاً به دلیل غیر فعال بودن ترپونما پالیدوم از لحاظ متابولیک و سرعت تکثیر آهسته آن (زمان تقسیم حدوداً ۳۰ ساعته) سرعت کشتن کندی دارد. مقاومت به پنی‌سیلین در سفلیس مشاهده نشده است.

**ث) ژنوم**

ژنوم ترپونما پالیدوم کروموزومی حلقوی به اندازه تقریبی ۱,۱۳۸,۰۰۰ جفت باز است، که برای باکتری ها بسیار کوچک می باشد. اکثر باکتری‌های پاتوژن دارای عناصر قابل ترانسپوز (جا به جایی) هستند، اما ترپونما پالیدوم اینچنین نیست، که پیشنهاد بر بسیار حفظ شده بودن ژنوم آن می نماید و ممکن است حساسیت همیشگی آن به پنی سیلین را شرح دهد. تعداد اندکی ژن در تولید انرژی و سنتز نوتریئنت ها درگیر اند، که این موضوع بیانگر آن است که ترپونما پالیدوم این مواد را از میزبان به دست می آورد.

**ساختار آنتی ژنی**

این واقعیت که ترپونما پالیدوم قادر به رشد در شرایط آزمایشگاهی نیست، به طور مشخص شناسایی آنتی ژنی های آن را با محدودیت رو به رو می سازد. غشای خارجی فضای پری پلاسمی و مجموعه پپتیدوگلیکان – غشای سیتوپلاسمی را فرا می گیرد. پروتئین های غشا در پایانه آمینوی خود واجد پیوند های کووالان با لیپید ها هستند. لیپید ها ظاهراً پروتئین ها را به غشای سیتوپلاسمی یا غشای خارجی لنگر نموده، آنها را به دور از دسترس آنتی بادی ها نگه می دارند. تاژک های داخلی در فضای پری‌پلاسمی استقرار یافته اند. ترپونما پالیدوم دارای هیالورونیداز است که اسید هیالورونیک را در ماده زمینه ای بافت می شکند و احتمالاً به تهاجم ارگانیسم یاری می رساند. الگو های پروتئینی ترپونما پالیدوم (تمامی زیرگونه ها) غیر قابل تمایز می باشند؛ بیش از ۱۰۰ آنتی ژن پروتئینی گزارش شده است. تاژک های داخلی از سه پروتئین مرکزی، که قرینه پروتئین های فلاژلین سایر باکتری‌ها هستند، به علاوه یک پروتئین غیر خویشاوند غلاف ساخته می شوند. کاردیولیپین جزء مهم آنتی ژن های ترپونمایی است.

انسان های مبتلا به سفلیس آنتی بادی هایی تولید می کنند که قادر به رنگ آمیزی ترپونما پالیدوم در ایمونوفلئورسنس غیر مستقیم، بی حرکت ساختن و کشتار ترپونما پالیدوم متحرک و زنده، و تثبیت کمپلمان در حضور سوسپانسیونی از ترپونما پالیدوم یا اسپیروکت های خویشاوند هستند. اسپروکت ها همچنین عامل پیدایش یک ماده مشخص شبه آنتی بادی (رِآژین) بوده که موجب مثبت شده آزمون های تثبیت کمپلمان یا CF (complement fixation) و فلوکولاسیون در سوسپانسیون های آبی کاردیولیپینِ استخراج شده از بافت های طبیعی پستانداران می گردد. رآژین و آنتی بادی ضد ترپونمایی، هر دو، می توانند برای تشخیص سرولوژیکی سفلیس به کار گرفته شوند.

**بیماری زایی، آسیب شناسی، و یافته های بالینی**

**الف) سفلیس اکتسابی**

عفونت طبیعی با ترپونما پالیدوم محدود به میزبان انسانی است. این عفونت معمولاً به واسطه تماس جنسی انتقال می یابد، و ضایعه عفونی روی پوست یا غشای مخاطیِ دستگاه تناسلی ایجاد می شود. هرچند، در ۲۰-۱۰ درصد از موارد، "ضایعه اولیه" (primary lesion) در اطراف رکتوم، پرینئوم، یا دهان شکل می گیرد. ضایعات ممکن است در هر جایی از بدن به وجود آیند. ترپونما پالیدوم احتمالاً می تواند به غشا های مخاطی سالم نفوذ کند، یا ممکن است از طریق یک خراش وارد اپیدرم گردد. بر پایه تجربیات در خرگوش ها، تعداد اندکِ چهار تا هشت اسپیروکت ممکن است عفونت ایجاد نماید.

اسپیروکت ها به طور موضعی در جایگاه ورود تکثیر نموده، و بعضی از آنها تا گره های لنفاوی مجاور گسترده می شوند و آنگاه به جریان خون می رسند. ظرف ۱۰-۲ هفته پس از عفونت، یک پاپول (جوش نوک تیز) در جایگاه عفونت پدید آمده، تخریب می شود و یک زخم با قاعده سخت و تمیز (شانکر سخت [hard chancre]) را ایجاد می نماید. التهاب با غلبه داشتن لنفوسیت ها و پلاسماسل ها مشخص است. ضایعه اولیه همیشه به طور خود به خودی بهبود پیدا می کند، اما ۱۰-۲ هفته بعد، "ضایعات ثانویه" (secondary lesions) نمایان می گردند. این ضایعات شامل بثورات قرمز رنگ ماکوپاپولار در هر جایی از بدن، از جمله دست ها و پا ها، و پاپول های مرطوب و رنگ پریده (کاندیلوم ها) در ناحیه مقعدی تناسلی، زیربغل، و دهان می باشند. همچنین ممکن است مننژیت سفلیسی، التهاب پوشش خلفی و شبکیه چشم (کوریورِتنیت)، هپاتیت، نفریت (نوع کمپلکس ایمنی)، یا التهاب پوشش استخوان (پریوستیت) ایجاد گردد. ضایعات ثانویه نیز به طور خود به خودی فروکش می کنند. ضایعات اولیه و ثانویه، هر دو، مملوء از اسپیروکت ها بوده و به شدت عفونت زا اند. ضایعات مسری ممکن است ظرف ۵-۳ سال پس از عفونت دوباره پدیدار شوند، اما بعد از این مدت، فرد عفونت زا نیست. عفونت سفلیسی ممکن است تحت بالینی باقی بماند، و بیمار ممکن است بدون علائم یا نشانه هایی، مراحل اولیه و ثانویه را پشت سر بگذارد و "ضایعات ثالثیه" (tertiary lesions) در او مشاهده شود.

در حدود ۳۰٪ از موارد، عفونت سفلیسی اولیه به طور خود به خود و بدون درمان به بهبودی کامل می رسد. در ۳۰٪ دیگر، عفونت درمان نشده نهفته

باقی می ماند (اصولاً با نتایج مثبت آزمون های سرولوژیک پی برده می شود) در بقیه موارد، بیماری به مرحله ثالثیه گام می نهد که با توسعه ضایعات گرانولومایی یا گوم (ضایعات دوره سوم سفلیس) در پوست، استخوان‌ها و کبد؛ تغییرات تحلیل برنده در سیستم عصبی مرکزی (سفلیس عروقی مننژی، فلج ناقص، و لاغری و ضعف مفرط؛ یا ضایعات عروقی قلبی (ورم آئورت، آنوریسم یا اتساع آئورت، و نارسایی دریچه آئورت) مشخص می گردد. در تمام ضایعات ثالثیه، ترپونما ها به ندرت وجود داشته، و پاسخ بافتی بیش از حد را باید به ازدیاد حساسیت به ارگانیسم ها نسبت داد. با این حال، ترپونما ها را گهگاهی می توان در مراحل آخر سفلیس، در چشم یا سیستم عصبی مرکزی یافت.

**ب) سفلیس مادر زادی**

یک زن باردار مبتلا به سفلیس می‌تواند در هفته‌های دهم تا پانزدهم بارداری، ترپونما پالیدوم را از راه جفت به جنین منتقل سازد. بعضی از جنین های آلوده می میرند، و در نتیجه سقط می گردند؛ سایرین مرده به دنیا می آیند. تعدادی هم زنده متولد می شوند، اما علائم سفلیس مادر زادی طی دوران کودکی در آنها بروز می یابد که این علائم عبارتند از : التهاب درون شبکه ای قرینه، دندان های هوتچیسنسون (دندان های کوچک تر و با فاصله زیاد تر از حد طبیعی و دندانه دار در کودکان؛ برگرفته از نام جراح و پاتولوژیست انگلیسی، جاناتان هوتچیسنسون)، بینی فرو رفته، التهاب پوشش استخوان، و انواعی از نابهنجاری های سیستم عصبی مرکزی. درمان کافی مادر در هنگام بارداری از وقوع سفلیس مادر زادی جلوگیری می کند. تیتر رآژین در خون کودک مبتلا به عفونت فعال بالا می رود، اما چنانچه آنتی بادی به صورت غیر فعال از مادر رسیده باشد، با گذشت زمان افت می نماید. در عفونت مادر زادی، کودک آنتی بادی ضد ترپونمایی IgM را تولید می کند.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

**الف) نمونه ها**

نمونه ها شامل مایع بافتیِ برداشت شده از ضایعات سطحی اولیه جهت مشاهده اسپیروکت ها توسط میکروسکوپ زمینه تاریک یا ایمونو فلئورسنس هستند؛ چنین نمونه هایی را می توان همچنین به واسطه تقویت اسید نوکلئیک مورد آزمون قرار داد. خون را می توان برای آزمون های سرولوژیک به دست آورد؛ مایع مغزی نخاعی یا CSF (cerebrospinal fluid) برای آزمون آزمایشگاه تحقیقاتی بیماری مقاربتی یا VDRL ( Venereal Disease Research Laboratory) سودمند است.

**ب) بررسی با میکروسکوپ زمینه تاریک**

قطره ای از مایع یا ترشحات بافتی روی لام قرار می گیرد و یک لامل با فشار روی آن گذارده می شود تا لایه ای نازک ایجاد گردد. سپس، نمونه ی آماده شده، جهت دیدن اسپیروکت‌های متحرک شاخص، زیر روغن ایمرسیون، ظرف ۲۰ دقیقه پس از جمع آوری، با میکروسکوپ زمینه تاریک بررسی می شود. بررسی با میکروسکوپ زمینه تاریک را نباید بر روی ضایعات واقع در حفره دهان انجام داد، زیرا تمایز اسپیروکت های پاتوژن از همسفره ناممکن است.

ترپونما ها ظرف ساعات اندکی پس از آغاز درمان آنتی‌بیوتیکی، از ضایعات ناپدید خواهند شد.

**پ) ایمونو فلئورسنس**

مایع یا ترشحات بافتی روی یک لام شیشه ای گسترده شده، در هوا خشک می گردد، و به آزمایشگاه فرستاده می شود. در آنجا، نمونه ثابت (فیکس) گردیده، رنگ آمیزی آن با سرم ضد ترپونماییِ نشان دار شده با فلئورسئین صورت می پذیرد، و از طریق میکروسکوپ ایمونو فلئورسنس برای حضور اسپروکت های فلئورسنت شاخص بررسی می شود.

**ت) آزمون های سرولوژیک برای سفلیس**

این آزمون ها از آنتی‌ژن های غیر ترپونمایی یا ترپونمایی استفاده می کنند.

**۱. آزمون های غیر ترپونمایی –** آزمون های غیر ترپونمایی معمولاً به عنوان آزمون های غربالگر برای سفلیس به کار می روند. این آزمون ها به طور گسترده در دسترس قرار داشته، به مدد اتوماتیک بودن خود، به سهولت در تعداد زیاد و بهای اندک قابل اجرا هستند. آنها، علاوه بر عملکرد شان به عنوان آزمون های غربالگر، می توانند برای پیگیری کارآیی درمان استفاده شوند. نقطه ضعف آزمون های غیر ترپونمایی در آن است که در سفلیس اولیه چندان حساس نیستند و ممکن است تا چند هفته پس از شروع عفونت، به نتیجه ی مثبت نرسند؛ و ممکن است پدیده پِروزون ( prozone phenomenon)، خصوصاً در سفلیس ثانویه، شکل گیرد (افزایش آنتی بادی در رقت های پایین سرم نتیجه ی منفی می دهد، اما در رقت‌های بالا تر نتایج را مثبت می سازد). آنتی ژن ها در این آزمون ها حاوی مقادیر معینی از کاردیولیپین، کلسترول، و لکتین خالص شده در کمیت های بسنده برای به ثمر نشستن مقدار استاندارد شده ای از واکنش پذیری هستند. از لحاظ تاریخی، کاردیولیپین از قلب یا کبد گاو استخراج و به آن لکتین و کلسترول اضافه گردید تا بر هم کنش آن با آنتی بادی های "رآژین" سفلیسی ارتقا یابد. رآژین مخلوطی از آنتی بادی های IgM و IgG واکنش دهنده با کمپلکس کاردیولیپین – کلسترول – لکتین است. تمام آزمون ها بر پایه این واقعیت می باشند که آنتی ژن لیپیدی در سرم طبیعی پراکنده باقی

می ماند، اما به هنگام ترکیب با رآژین فلوکوله می گردد. آزمون VDRL و آزمون رآژین سرمِ حرارت ندیده یا USR ( unheated serum reagin) برای پی بردن به فلوکولاسیون، مستلزم بررسی میکروسکوپی اند. آزمون رآژین پلاسمایی سریع یا RPR (rapid plasma reagin) و آزمون سرم حرارت ندیده قرمز تولوئیدن یا TRUST ( toluidine red unheated serum test) از ذراتی رنگی برخوردار اند که در تور (شبکه) کمپلکس آنتی ژن – آنتی بادی به دام افتاده، اجازه خوانده شدن آزمون ها بدون بزرگنمایی میکروسکوپی را می دهند. نتایج ظرف چند دقیقه قابل مشاهده اند، به ویژه چنانچه سوسپانسیون تکان داده شود.

آزمون های غیر ترپونمایی می توانند نتایج کمّی را با استفاده از رقت های دو برابریِ متوالی ارائه نمایند. تخمینی از مقدار رآژین حاضر در سرم می تواند به عنوان تیتر یا به عنوان بالا ترین رقتی که یک نتیجه ی مثبت را می دهد، بیان گردد. نتایج کمّی در اثبات تشخیص و ارزیابی تأثیر درمان ارزشمند می باشند. آزمون های غیر ترپونمایی مثبت پس از سپری شدن ۳-۲ هفته از سفلیسی که درمان نگردیده است، پدید می آیند و در تیتر بالا در سفلیس ثانویه مثبت می شوند. آزمون های غیر ترپونمایی مثبت معمولاً – اغلب ۶ تا ۱۸ ماه و عموماً ۳ سال بعد از درمـان مؤثر سفلیس – به منفی بازگشت می نمایند. آزمون غیر ترپونمایی ای که پس از درمان سفلیس مثبت باقی می ماند، پیشنهاد دهنده درمان ناکارآمد یا عود عفونت است.

آزمون VDRL برای استفاده بر روی CSF استاندارد گشته است و در سفلیس عصبی (نوروسفلیس) مثبت می شود. آنتی بادی های رآژین معمولاً از جریان خون به CSF نمی رسند، اما احتمالاً در پاسخ به عفونت سفلیس، در سیستم عصبی مرکزی شکل می گیرند. تشخیص سرولوژیکیِ نوروسفلیس پیچیده است.

**۲. آزمون های آنتی بادی ترپونمایی –** آزمون های ترپونمایی آنتی بادی های ضد آنتی ژن های ترپونما پالیدوم را می سنجند. این آزمون ها برای پاسخ به این پرسش که آیا نتیجه ی مثبت حاصل از آزمون غیر ترپونمایی به راستی مثبت است یا آن که مثبت کاذب می باشد، به کار برده می شوند. یک نتیجه مثبت از آزمون ترپونمایی روی نمونه سرمی که در آزمون غیر ترپونمایی نیز مثبت بوده است، گـواهی مستحکم از عفونت ترپونما پالیدوم محسوب می گردد. آزمون های ترپونمایی به عنوان آزمون های غربالگر، سودمندی کمتری دارند، زیرا وقتی به دنبال عفونت سفلیسی اولیه به نتیجه ی مثبت برسند، مستقل از درمـان سفلیس، بـرای تمام عمر مثبت باقی می مانند. رقت های متوالی سرم در آزمون های ترپونمایی انجام نمی گیرد، و نتایج به صورت واکنش پذیر یا غیر واکنش پذیر (یا گاهاً بدون نتیجه ی قطعی) گزارش می شوند. آزمون های آنتی بادی ترپونمایی نسبت به آزمون های غیر ترپونمایی پر هزینه تر هستند، کـه این مسأله به هنگـام غربالگری گروه های وسیعی از مردم (برای مثال، اهدا کنندگان خون) حائز اهمیت است.

آزمون آگلوتیناسیون ذره ترپونما پالیدوم یا TP-PA (*Tpallidum*-particle agglutination) شاید گسترده ترین آزمون ترپونمایی در آمریکا باشد. ذرات ژلاتینیِ حساس شده توسط آنتی ژن های ترپونما پالیدوم زیرگونه پالیدوم به یک رقت استاندارد از سرم افزوده می شونـد. زمانی کـه آنتی بادی های ضد ترپونما پالیدوم (IgG، IgM، یا هر دو) با ذرات حساس شده بر هم کنش نمایند، بستری از ذرات آگلوتینه شده در چاهک سینی میکرو رقت شکل می گیـرد. ذرات ژلاتینی ای کـه حساس نمی شوند، به منظور جلوگیری از آگلوتیناسیون غیر اختصاصی، با سرم رقیق شده آزمایش می گردند.

هماگلوتیناسیون ترپونما پالیدوم یا TPHA ( *T pallidum* hemagglutination) و میکرو هماگلوتیناسیون ترپونما پالیدوم یا MHA-TP (microhemagglutination *T pallidum*) بر پایه همان اصول TP-PA هستند، امـا در آنها بـه جـای ذرات ژلاتینی، از گلبول های قرمز گوسفند استفاده می شود و ممکن است بـه آگلوتیناسیون غیر اختصاصی مستعد تر باشند.

آزمـون جذب آنتی بادی ترپونمایی فلئورسنت یـا FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody absorbed) یـک آزمون آنتی بادی ترپونمایی است که سال های زیادی از آن استفاده شده است. این آزمون به دلیل دشوار بودن، تنها در شرایط خاص استفاده می شود. در این آزمون، از ایمونوفلئورسنس غیر مستقیم برای یافتن آنتی بادی های واکنش پذیر، از جمله ترپونما پالیدوم کشته شده، سرم بیمار جذب شده با اسپیروکت های سونیکاسیونی سویه ساپروفیت ریتر، به علاوه γ- گلوبولین ضد انسانی نشان دار شده با یک ترکیب فلئورسنت استفاده می گردد. حضور IgM FTA در خون نوزادان شاهد خوبی برای عفونت رحمی (یعنی، سفلیس مادر زادی) است. FTA-ABS منفی بـرای CSF سفلیس عصبی را نفی می‌کند، اما FTA-ABS مثبت برای CSF می تواند با انتقال آنتی بادی ها از سرم روی دهد و در تشخیص سفلیس عصبی کمک کننده نیست.

چندین آزمون آنتی بادی ترپونمایی نسبتاً مشابه، با استفاده از آنزیم ایمونواسی (EIA) برای ترپونما پالیدوم یا اشکال شیمیولومینسنس (CIA) در دسترس قرار دارند. این آزمون ها آنتی ژن های به دست آمده از سونیکاسیون ترپونما پالیدوم، یا آنتی ژن های نوترکیب را به کار می گیرند. کسری از سرم در رقتی استاندارد به یک چاهک حساس شده از یک پلیت میکرو رقت افزوده می شود. پس از شستشو، افزودن یک کونژوگه نشان دار شده با آنزیم، و شستشوی بیشتر، یک سوبسترای پیش ساز اضافه می گردد. تغییر رنگ یا CIA بر سرم واکنش پذیر دلالت می کنـد. از آنجـایی که بـرخی از این

سنجش ها به عنوان آزمون های اتوماتیک پُر بازده در دسترس اند، بسیاری از آزمایشگاه های بالینی اکنون به محاسبه سنتی برای غربالگری باز گشته اند. به جای غربالگری با آزمون غیر ترپونمایی و تأیید با یک آزمون ترپونمایی، این روش اجازه غربالگری را با یک آزمون ترپونمایی حساس تر می دهد. مزیت این روش آن است که بیماران با بیماری اولیه یا بیماری نهفته ی درمان نشده با احتمال بیشتری شناسایی می شوند (بحث قبل را ببینید).

درباره تغییر پذیری در کارآیی سنجش در میان این آزمون ها که به هنگام انجام در جمعیت های با شیوع پایین به مثبت های کاذب بیشتری می انجامند، نگرانی هایی وجود دارد. به این علت، مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری ها محاسبه ای را برای تأیید نتیجه ی مثبت آزمون EIA یا CIA با یک PPR کمّی یا آزمون غیر ترپونمایی دیگر، توصیه می کند. چنانچه نتیجه ی PPR مثبت باشد، عفونت فعلی یا گذشته با سفلیس محتمل است. چنانچه نتیجه ی PPR منفی گردد، آنگاه آزمایش دیگری با یک آزمون ترپونمایی سنتی نظیر TP-PA توصیه می شود. چنانچه نتیجه ی TP-PA مثبت باشد، سفلیس محتمل است؛ در صورت منفی بودن این نتیجه، سفلیس نامحتمل می باشد.

**ایمنی**

به نظر می رسد یک شخص مبتلا به سفلیس فعال یا نهفته یا یاز در برابر عفونت ثانویه با ترپونما پالیدوم مقاوم باشد. با این وجود، چنانچه سفلیس اولیه یا یاز به اندازه کافی درمان شود، و عفونت ریشه کن گردد، فرد دوباره کاملاً حساس خواهد شد. پاسخ های گوناگون ایمنی معمولاً برای ریشه‌کنی عفونت یا توقف پیشرفت آن با شکست مواجه می شوند.

**درمان**

پنی‌سیلین در غلظت های ۰/۰۰۳ واحد بر mL فعالیت قطعی ترپونمی سیدالی دارد، و داروی انتخابی است. سفلیس با دوره کمتر از ۱ سال با یک تزریق داخل عضلانی ۲/۴ میلیون واحد بِنزاتین پنی‌سیلین G درمان می‌گردد. در سفلیس قدیمی‌تر یا نهفته، بنزاتین پنی‌سیلین G سه بار در فواصل هفته‌ای به صورت داخل عضلانی تجویز می شود. در سفلیس عصبی، همین درمان مورد پذیرش است، اما گاهی اوقات مقادیر زیاد تری از پنی سیلین به طور داخل وریدی توصیه می شود. سایر آنتی‌بیوتیک‌ها (برای مثال، تتراسایکلین‌ها و اریترومایسین) را م ی‌توان جایگزین ساخت. گمان می رود درمان سوزاک به درمان سفلیس در طی دوره کمون آن بیانجامد. پیگیری طولانی مدت ضرورت دارد. در سفلیس عصبی، ترپونما ها گاهی به رغم درمان، زنده می مانند. عود های شدید سفلیس عصبیِ درمان شده در مبتلایان به ایدز، که هم به HIV و هم به ترپونما پالیدوم آلوده گشته اند، رخ می دهد. واکنش جاریش – هِرکْسهِیمِر (Jarisch-Herxheimer reaction) ممکن است ظرف ساعاتی پس از درمان آغاز شود. چنین واکنشی ماحصل آزادسازی فرآورده های سمی از اسپیروکت های در حال مرگ یا کشته شده است.

**اپیدمیولوژی، پیشگیری، و کنترل**

به استثنای سفلیس مادر زادی و مواجهه نادر شغلی کارکنان پزشکی، سفلیس از طریق تماس جنسی کسب می گردد. عفونت مجدد در اشخاص درمان شده معمول است. شخص مبتلا ممکن است برای ۵–۳ سال در طی سفلیس "اولیه" آلوده کننده باقی بماند. سفلیس "نهفته"، از دوره بیش از ۵ سال، معمولاً مسری نیست. کنترل بیماری بر پایه (۱) درمان به موقع و کافی تمام موارد کشف شده؛ (۲) پیگیری منبع عفونت و تماس ها به نحوی که بتوان آنها را درمان نمود؛ و (۳) آمیزش جنسی ایمن با استفاده از کاندوم، انجام می گیرد. چند بیماری منتقل شونده از طریق جنسی می‌توانند به طور همزمان سرایت یابند. از این رو، بررسی احتمال سفلیس، هنگامی که هر یک از بیماری های منتقله جنسی یافت شدند، اهمیت دارد.

**بررسی مفهومی**

- ترپونما پالیدوم را نمی توان بر روی محیط های مصنوعی کشت داد؛ از این رو، این ارگانیسم به طور مستقیم در بافت ها یا ترشحات با استفاده از میکروسکوپ زمینه تاریک، ایمونو فلئورسنس، یا آزمون های ملکولی شناسایی می شود.
- عفونت های ناشی از ترپونما پالیدوم زیرگونه پالیدوم محدود به انسان ها است و از طریق تماس مستقیم جنسی و به میزان کمتر، از طریق جفت (بیماری مادر زادی) یا از راه مواجهه شغلی کسب می گردد.
- ضایعه اولیه در جایگاه تلقیح، «شانکر سختِ» بدون درد (نوعی زخم تناسلی) است.
- عفونت اولیه درمان نشده می تواند به بیماری ثانویه با گسترش منتشره ی اسپیروکت ها بیانجامد؛ در بیماری نهفته، علائم نمایان نیستند، اما نتیجه ی آزمون سرولوژیک مثبت می باشد. در مرحله ثالثیه، بیماریِ وخیم با تضاهرات سیستم عصبی مرکزی و قلبی وجود دارد.
- تشخیص، علاوه بر شناسایی مستقیم در نمونه های بالینی، عمدتاً به واسطه آزمون سرولوژیک صورت می پذیرد. آزمون سنتی محاسبه مستلزم غربالگری با استفاده از یک آزمون غیر ترپونمایی و به دنبال آن، تأیید با یک آزمون ترپونمایی نظیر TP-PA است.
- دسترسی به آزمون های EIA یا CIA با بازده بالا به بازگشت این

زنجیره از آزمون در بسیاری از آزمایشگاه هایی شده است که غربالگری با یکی از این آزمون های ترپونمایی و به دنبال آن، تأیید با یک آزمون غیر ترپونمایی را ارائه می دهند. نگرانی برای نتایج مثبت کاذب، مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری را به توصیه برای محاسبه ای وا داشته است که نتیجه ی منفی آزمون غیر ترپونمایی را با یک آزمون ترپونمایی سنتی تأیید می نماید.

- پنی سیلین داروی انتخابی برای درمان تمام مراحل سفلیس است.

## بورلیا

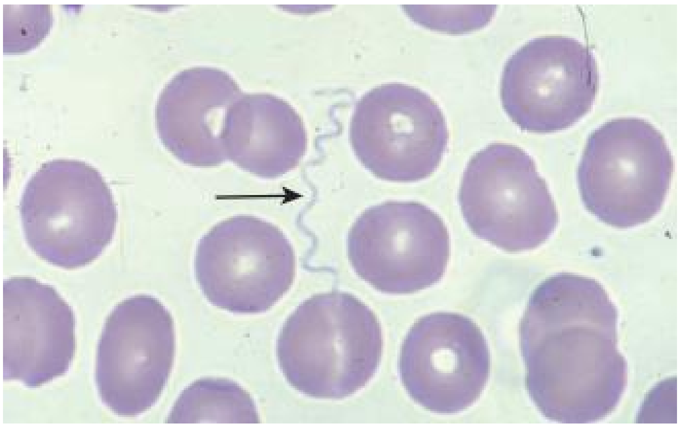
### گونه‌های بورلیا و تب راجعه

تب بازگشت کننده یا راجعه (relapsing fever) در شکل اپیدمیک توسط بورلیا رِکورِنتیس، که از طریق شپش بدن انسان انتقال می یابد، ایجاد می گردد؛ تب راجعه اندمیک ناشی از بورلیا ها به وسیله کنه هایی از جنس اورنیتودوروس انتقال پیدا می کند. نام گونه های جنس بورلیا همان نام کنه است. برای نمونه، بورلیا هِرمْسیئی، عامل تب راجعه در غرب آمریکا، به واسطه اورنیتودوروس هرمسیئی منتقل می شود.

### مورفولوژی و شناسایی

#### الف) مشخصه ارگانیسم ها

بورلیا ها مارپیچ هایی نامنظم به طول µm ۳۰-۱۰ و عرض µm ۰/۳ می باشند. فاصله بین دور های مارپیچ از µm ۲ تا µm ۴ متغیر است. ارگانیسم ها انعطاف پذیری بالایی دارند و هم در نتیجه ی چرخش و هم به کمک پیچش حرکت می کنند. بورلیا ها به آسانی با رنگ های باکتریولوژیک، به علاوه با رنگ آمیزی های خون نظیر رنگ آمیزی های گیمسا یا رایت، رنگ می گیرند (شکل ۲-۲۴).



*شکل ۲-۲۴. بورلیا (پیکان) در اسمیر خون محیطی یک بیمار مبتلا به تب راجعه. بزرگنمایی اصلی × ۱۰۰۰.*

#### ب) کشت

ارگانیسم را می توان در محیط های مایع حاوی خون، سرم، یا بافت کشت داد، اما به هنگام انتقال مکرر در شرایط آزمایشگاهی، بیماری زایی آن برای حیوانات به سرعت از دست می رود. زمانی که خون بیماران به درون غشای کوریو آلانتوئیک جنین جوجه تلقیح شود، تکثیر ارگانیسم ها سریع می باشد.

#### پ) خصوصیات رشد

در خصوص نیازمندی های متابولیکی یا فعالیت بورلیا ها اندک می دانیم. ارگانیسم ها در دمای ۴°C، ماه ها در خون آلوده یا در کشت بقا خواهند داشت. در برخی کنه ها (اما نه در شپش ها) اسپیروکت ها نسل به نسل منتقل می شوند.

#### ت) تنوع

تنها تنوع معنی دار بورلیا به ساختار آنتی ژنی آن مربوط می شود.

### ساختار آنتی ژنی

پس از عفونت با بورلیا ها، آنتی بادی ها در تیتر بالا توسعه می یابند. ساختار آنتی ژنی ارگانیسم ها در جریان یک عفونت تغییر می کند. آنتی بادی هایی که در ابتدا ایجاد شده اند، به عنوان فاکتوری انتخابی عمل می نمایند، و اجازه بقا را صرفاً به واریانت های متمایز از لحاظ آنتی ژنی، می دهند. به نظر می رسد بازگشت بیماری ماحصل تکثیر این قبیل واریانت های آنتی ژنی باشد، از این رو میزبان باید علیه آنها آنتی بادی های جدید بسازد. بهبود نهایی (پس از ۳ تا ۱۰ بازگشت) منوط به حضور آنتی بادی ها بر ضد چنین واریانت های آنتی ژنی است.

### آسیب شناسی

در موارد کشنده بیماری، اسپیروکت ها به تعداد هنگفت در طحال و کبد مشاهده می شوند، و کانون های نکروزه در سایر اندام های پارانشیمی، و ضایعات خونریزی دهنده در کلیه ها و دستگاه گوارش به وجود می آیند. اسپیروکت ها در مایع نخاعی و مغز اشخاصی که مننژیت داشته اند، رؤیت شده اند. در حیوانات آزمایشگاهی (خوکچه هندی و رت)، پس از ناپدید شدن بورلیا ها از خون، مغز ممکن است به عنوان مخزنی برای بورلیا ها عمل کند.

### بیماری زایی و یافته های بالینی

دوره کمون ۱۰-۳ روز است. آغاز بیماری ناگهانی بوده، با لرز و افزایش آنی درجه حرارت همراه است. طی این مدت، اسپیروکت‌ها به وفور در خون حضور

دارند. تب برای ۵-۳ روز پایدار می ماند، سپس فرو نشسته، بیمار را با حالت ضعف، اما نه مریض، رها می نماید. دوره بدون تب ۱۰-۴ روز دوام می آورد و بـا حمله دوم لـرز، تب، سر درد شدیـد، و بی حـالی دنبال می گردد. این بازگشت ها ۱۰-۳ مرتبه به وقوع پیوسته، عموماً از شدت آنها کاسته می شود. در جریـان مرحله تب دار (به ویژه هنگامی که دمای بدن به اوج می رسد)، ارگانیسم ها در خون حاضر اند؛ در دوره های بدون تب، آنها غایب هستند.

آنتی بادی ها در جریان مرحله تب‌دار، علیه اسپیروکت ها ظاهر می گردند، و احتمالاً حمله به واسطه آگلوتینه کنندگی آنها و تأثیرات لیتیک پایان می پذیرد. این آنتی بادی ها ممکن است نتوانند انواع متمایز به لحاظ آنتی ژنی را، که تکثیر یافته و به عود می انجامند، انتخاب کنند. چندین نوع متمایز آنتی ژنی از بورلیا ها ممکن است از عود های متوالی یک بیمار، حتی به دنبال تلقیح آزمایشی با یک ارگانیسم واحد، جدا گردند.

### آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی

**الف) نمونه ها**

نمونه های خون در جریان بالا رفتن تب، برای اسمیر ها و تلقیح به حیوان گرفته می شوند.

**ب) اسمیر ها**

اسمیر های نازک و ضخیم خون که در تکنیک رنگ آمیزی رایت یا گیسما رنگ گرفته اند، اسپیروکت‌های بزرگ و با پیچ های رها را در میان گلبول‌های قرمز آشکار می نمایند.

**پ) تلقیح به حیوان**

خون به درون صفاق موش هـای سفید یا رت هـای جوان تلقیح می گردد. ۴-۲ روز بعد، فیلم های رنگ آمیزی شده از خون دُم حیوان برای حضور اسپیروکت های بررسی می شوند.

**ت) سرولوژی**

اسپیروکت های رشد یافته در کشت را می توان به عنوان آنتی ژن هایی برای آزمون های CF به خدمت گرفت، اما تهیه آنتی ژن های رضایت‌بخش دشوار است. بیمارانی که از تب راجعه اپیدمیک (منتقله توسط شپش) رنج می برند، ممکن است آزمون VDRL آنها مثبت باشد.

### ایمنی

ایمنیِ متعاقب عفونت معمولاً دوره کوتاهی دارد.

### درمان

تغییر پذیری زیاد در بهبود خود به خودی تب راجعه برآورد کارآیی شیمی درمانی را با مشکل رو به رو می سازد. اعتقاد بر این است که تتراسایکلین ها، اریترومایسین، و پنی‌سیلین همگی دارو هایی اثر گذار هستند. درمان به مدت یک روز، ممکن است برای خاتمه دادن به حمله کفایت کند.

### اپیدمیولوژی، پیشگیری، و کنترل

تب راجعه در بسیاری از بخش های جهان اندمیک ست. مخزن اصلی آن جمعیت جوندگان می باشد، که به عنوان منبع عفونت برای کنه های جنس اورنیتودوروس عمل می کنند. توزیع کانون هـای اندمیک و بـروز فصلی بیماری عمدتاً به واسطه اکولوژی کنه ها در نواحی مختلف تعیین می گردد. در کنه، بورلیا ممکن است از راه تخمدان نسل به نسل انتقال یابد.

اسپیروکت ها در تمام بافت های کنه حضور دارند و ممکن است در اثر گزش یا له شدن کنه منتقل شوند. بیماری منتقله توسط کنه اپیدمیک نیست. اگرچه، هنگامی که یک فرد آلوده شپش ها را به همراه دارد، شپش ها با مکیدن خون آلوده می شوند؛ ۵-۴ روز بعد، آنها ممکن است منبعی از عفونت برای سایر افراد باشند. عفونت شپش ها به نسل بعد انتقال پیدا نمی کند، و بیماری نتیجه ی مالیده شدن شپش های له شده روی زخم های گزش است. در جمعیت های آلوده به شپش ممکن است اپیدمی های شدیدی رخ دهد؛ شرایط مساعد برای انتقال شامل ازدحام، سوء تغذیه، و آب و هوای سرد هستند.

در نواحی اندمیک، عفونت انسان ممکن است گهگاهی ماحصل تماس با خون و بافت های جوندگان آلوده باشد. میزان مرگ و میر بیماری اندمیک پایین است، اما در اپیدمی ها ممکن است به ۳۰٪ برسد.

پیشگیری بیماری بر اجتناب از مواجهه با کنه ها و شپش ها و شپش‌زدایی (پاکیزگی و استفاده از حشره‌کش ها) استوار است.

## بورلیا بورگدورفری و بیماری لایم

بیماری لایم پس از آن که دسته هایی از موارد در کودکان در شهر لایْم (ایالات کِنِتیکوت آمریکا) شناسایی گردید، بدین نام معروف گشت. از سال ۱۹۹۲ تا کنون، سه گونه از بورلیا، بورلیا بورگْدورفِری، بورلیا آفزِلیئی، و بورلیا گارینیئی، با بیماری لایم در ارتباط بوده اند. هر سه گونه در اروپا بیماری ایجاد می کنند، اما بورلیا بورگدورفری مسئول ایجاد بیماری در آمریکای شمالی است. انتقال اسپروکت بورلیا بورگدورفری به انسان ها از طریق گزش کنه کوچک ایگزودِس صورت می گیرد. بیماری دارای تظاهرات اولیه با یک ضایعه پوستی مشخص، موسوم به نواحی قرمز کوچگر ( erythema migrans) همراه بـا علائم شبه آنفلونزا است، و تظاهـرات نهایی اغلب

به شکل آرتِرالژی (درد مفاصل) و آرتریت (ورم مفاصل) می باشند.

**مورفولوژی و شناسایی**

**الف) مشخصه ارگانیسم ها**

بورلیا بورگدورفری ارگـانیسمی مارپیچی بـه طول µm ۳۰-۲۰ و عـرض µm ۰/۳-۰/۲ است. فاصله میان دور های مارپیچ از ۲ تا ۴ میکرو متر فرق می کند. ارگانیسم ها تعداد متغیری فلاژل داخلی (۱۱-۷ عدد) داشته و از تحرک بالایی برخوردار اند. بورلیا بورگدورفری به سهولت با رنگ‌های اسیدی و آنیلین و با تکنیک های آغشتن به نقره رنگ می گیرد.

**ب) کشت و خصوصیات رشد**

بورلیا بورگدورفری در یک محیط پیچیده مایع به نام باربور – اِستوئنر ـ کِلی (BSK II) بـه راحتی رشد می کند. ریفامپین، فسفومایسین (فسفونومایسین)، و آمفوتریسین B را می تـوان برای کاهش میـزان آلودگی کشت در اثـر باکتری های دیگر و قارچ ها، به BSK II افزود. بورلیا بورگدورفری به آسانی از ضایعات پوستی قرمز کوچگر جدا می گردد؛ جدا سازی این ارگـانیسم از سایر جایگاه ها دشوار است. ارگـانیسم را از کنه ها نیز می توان کشت داد. از آنجایی که کشت ارگـانیسم پیچیده و شیوه ای تخصصی با بازده تشخیصی پایین می باشد، این روش به ندرت استفاده می شود.

**ساختار آنتی ژنی و تنوع**

نمای مورفولوژی بورلیا بورگدورفری به سان سایر اسپیروکت ها است. ژنوم کامل بورلیا بورگدورفری تعیین توالی گردیده، و اجازه پیش بینی ساختار های متعدد آنتی ژنی را داده است. یک کروموزوم خطی نامعمولِ حدوداً kb ۹۵۰ و چند پلاسمید خطی و حلقوی وجـود دارد. تعداد زیادی از توالی هـا بـرای لیپو پروتئین ها، از جمله پروتئین های سطحی خارجی ( outer surface proteins) OspA تا F هستند. تصور می‌شود بیان تمایزیِ این پروتئین‌ها به زنده مانـدن بورلیا بورگدورفری در میزبان هـای بسیار متفاوت کنه و پستانداران کمک کند. OspA و OspB به همراه لیپو پروتئین ۶/۶ عمدتاً در کنه بیان می‌شوند. سایر پروتئین‌های سطحی خارجی در جریان خونخواری کنه، همزمان با مهاجرت ارگانیسم ها از روده میانی به غده بزاقی کنه، تنظیم می گردند. این موضوع ممکن است شرح دهد که چرا کنه باید پیش از منتقل ساختن بورلیا بورگدورفری، ۴۸-۲۴ ساعت خونخواری نماید.

**بیماری زایی و یافته های بالینی**

انتقال بورلیا بورگدورفری به انسان ها به واسطه تزریق ارگانیسم موجود در بزاق کنه یا از طریق بالا آمدن محتویات روده میانی آن صورت می گیرد. ارگانیسم به پروتئو گلیکان های حاضر روی سلول‌های میزبان می چسبد؛ این عمل با میانجی گری گیرنده گلیکوز آمینوگلیکان بورلیا رخ می دهد. ارگانیسم پس از تزریق توسط کنه، از جایگاه ورود مهاجرت نموده، ضایعه پوستی مشخصی را ایجاد می کند. ارگانیسم ها از راه خون یا لنف به سایر نواحی پوستی و اسکلتی عضلانی و بسیاری از اندام های دیگر گسترش می یابند.

بیماری لایم به سان سایر بیماری هـای اسپروکتی در چنـد مراحله با تظاهرات اولیه و نهایی جلوه می نماید. یک ضایعه پوستی منحصر به فرد که ۳ روز تا ۴ هفته پس از گزش کنه ایجاد می گردد، اغلب مرحله ۱ را پدیدار می سازد. این ضایعه (ناحیه قرمز کوچگر) به صورت یک ناحیه قرمز رنگ مسطح در مجـاورت گزش کنه شروع می شود و به آهستگی، با شفات شدن مـرکـز آن، توسعه پیدا می کنـد. توأم با ایـن ضایعه، غالباً یک بیماری شبه آنفولانزا همراه با تب، لـرز، میالژی (درد عضلانی)، و سر درد به وجـود می آید. مرحله ۲ هفته ها تا ماه ها بعد روی داده و شامل آرترالژی و آرتریت؛ تظاهرات عصبی به همراه مننژیت، فلج عصب صورت، رادیکولوپاتی (آسیب ریشه عصب) دردناک؛ و بیماری قلبی همراه با کاستی های هدایتی و میوپریکاردیت است. مرحله ۳ ماه ها تا سال ها بعد با درگیری مزمن پوست، سیستم عصبی یا مفاصل شروع می شود. اسپیروکت ها از تمام این جایگاه ها جدا گردیده اند، و این احتمال می رود که بعضی از تظاهرات نهایی به واسطه رسوب کمپلکس های آنتی ژن – آنتی بادی ایجاد شده باشند.

**آزمون‌های تشخیصی آزمایشگاهی**

در بعضی از بیماران علامت‌دار، تشخیص بیماری اولیه لایم می تواند از لحاظ بالینی با مشاهده ضایعه پوستیِ منحصر به فرد به اثبات برسد. زمانی که این ضایعه پوستی حضور ندارد و در مراحل نهایی بیماری — کـه بایـد آن را از بسیاری از بیماری هـای دیگر تمیز داد — انجـام آزمـون هـای تشخیصی آزمایشگـاهی ضروری است. با این حـال، آزمونی کـه هم حساس و هم اختصاصی باشد، وجود ندارد.

**الف) نمونه ها**

خون بـرای آزمون هـای سرولوژیک گرفته می شود. CSF یـا مایع مفصلی می تواند جمع آوری گردد، اما کشت توصیه نمی شود. این نمونه ها و سایرین را می توان برای شناسایی DNA ی بورلیا بورگدورفری به کمک PCR استفاده کرد.

**ب) اسمیر ها**

بورلیا بورگدورفری در برش های نمونه های بیوپسی یافت شده است، اما بررسی اسمیر هـای رنگ آمیـزی شده روشی غیـر حساس بـرای تشخیص

بیماری لایم است. گاهی با استفاده از آنتی‌بادی‌ها و شیوه‌های ایمونوشیمیایی بافت (ایمونوهیستوشیمی) می توان به حضور بورلیا بورگدورفری در برش‌های بافت پی برد.

**پ) کشت**

کشت عموماً انجام نمی گیرد، زیرا تکمیل آن ۸-۶ هفته زمان صرف می کند و فاقد حساسیت است.

**ت) شیوه های تقویت اسید نوکلئیک**

سنجش PCR برای یافتن DNA بورلیا بورگدورفری در بسیاری از مایعات بدنی به کار رفته است. این شیوه روشی سریع، حساس و اختصاصی می باشد، اما میان DNA بورلیا بورگدورفری زنده در بیماری فعال و بورلیا بورگدورفری مرده در بیماری درمان شده یا غیر فعال فرق نمی نهد. چنین روشی در هنگام کاربردی شدن آن برای نمونه های مایع سینوویوم (مایع زلالی یا مایع مفصلی) ۸۵ درصد حساسیت دارد، اما حساسیت آن در زمان استفاده برای نمونه های CSF به مراتب پایین تر است.

**ث) سرولوژی**

سرولوژی حامی اصلی برای تشخیص بیماری لایم بوده است، اما ۵-۳ درصد از افراد سالم و اشخاص مبتلا به دیگر بیماری ها (مانند آرتریت روماتوئید [ورم روماتیسمی مفاصل] و بسیاری از بیماری های عفونی) ممکن است آزمون سرولوژی آنها با سنجش اولیه آنزیم ایمونواسی یا EIA ( enzume immuno assay)، یا سنجش فلئورسنت آنتی بادی غیر مستقیم یا IFA (indirect fluorescent antibody) مثبت گردد. زمانی که شیوع بیماری لایم پایین است، همچنان که در بسیاری از نواحی جغرافیایی این گونه است، احتمال بیشتری برای مثبت شدن آزمون در شخص غیر مبتلا به بیماری لایم نسبت به شخص مبتلا به آن می رود (ارزش پیش بینانه مثبت آن کمتر از ۱۰٪ است). بنابراین، سرولوژی برای بیماری لایم صرفاً باید زمانی انجام شود که یافته های بالینی قویاً پیشنهاد دهنده باشند. در غیاب یافته های بالینی پیشنهاد دهنده، نباید برای تشخیص بیماری لایم به آزمون مثبت EIA و IFA تکیه کرد. یک شیوه دو مرحله ای برای تشخیص سرولوژیکی اکیداً توصیه می شود که شامل EIA یا IFA و به دنبال آن، سنجش ایمونوبلات برای واکنش پذیری با آنتی ژن های اختصاصی بورلیا بورگدورفری است.

EIA یا IFA گسترده ترین آزمون های اولیه مورد استفاده برای بیماری لایم هستند. نتایج آنها عموماً با عناوین مثبت، منفی، یا نامعلوم گزارش می شوند.

سنجش ایمونوبلات معمولاً به منظور تأیید نتایج به دست آمده در آزمون های EIA انجام می گیرد. آنتی ژن های نوترکیب بورلیا بورگدورفری یا آنتی ژن های حاصل از لیز سلول کامل، به واسطه الکتروفورز تفکیک گردیده، به یک غشای نیترو سلولزی انتقال می یابند و با سرم بیمار بر هم کنش می نمایند. تفسیر ایمونوبلات بر پایه تعداد و اندازه ملکولی واکنش های آنتی بادی با پروتئین های بورلیا بورگدورفری صورت می پذیرد. بلات ها می توانند برای IgG یا IgM آنالیز شوند. الگوی باند آنتی ژن – آنتی بادی روی ایمونوبلات ها باید با معلومات نتایج مشخصِ به دست آمده از بیماران در مراحل مختلف بورلیوز لایم تفسیر گردد.

**ایمنی**

پاسخ ایمونولوژیک نسبت به بورلیا بورگدورفری به آهستگی توسعه پیدا می کند. سرم های به دست آمده از مرحله ۱ در ۵۰-۲۰ درصد از بیماران مثبت هستند. سرم های به دست آمده در جریان مرحله ۲ در ۹۰-۷۰ درصد، همراه با IgG و IgM واکنش پذیر، مثبت می باشند؛ IgG در عفونت طولانی مدت غالبیت دارد. در مرحله ۳، تقریباً ۱۰۰ درصد از بیماران واجد IgG واکنش پذیر با بورلیا بورگدورفری اند. پاسخ آنتی بادی می تواند ماه ها تا سال ها امتداد یابد و به نظر می رسد به طور متوالی علیه یک سری از پروتئین های بورلیا بورگدورفری هدف گیری می شود. درمان ضد میکروبی زودهنگام از پاسخ آنتی بادی می کاهد. تیتر آنتی بادی به طور آهسته پس از درمان افول می نماید، اما اکثر بیماران مبتلا به تظاهرات نهایی بیماری لایم برای سال ها از لحاظ سرولوژیکی مثبت باقی می مانند.

**درمان**

عفونت اولیه، موضعی یا منتشر، باید با داکسی سایکلین، آموکسی سیلین، یا سفوروکسیم به مدت ۲۱-۱۴ روز درمان گردد. درمان از علائم بیماری کاسته و به محو ضایعات پوستی سرعت می بخشد. داکسی سایکلین ممکن است در پیشگیری از تظاهرات نهایی از آموکسی سیلین کارآمد تر باشد. آرتریت ایجاد شده ممکن است به درمان خوراکی طولانی مدت با داکسی سایکلین یا آموکسی سیلین یا درمان داخل وریدی با پنی سیلین G یا سفتریاکسون پاسخ گوید. در موارد سرسخت، سفتریاکسون اثر گذار بوده است. نزدیک به ۵۰٪ از بیمارانی که در مرحله اولیه با داکسی سایکلین یا آموکسی سیلین درمان شده اند، در جریان بیماری لایم، عوارض نهایی اندکی (مانند سر درد و درد مفاصل) را بروز می دهند.

**اپیدمیولوژی، پیشگیری و کنترل**

بورلیا بورگدورفری توسط کنه کوچکی از جنس ایگزودس انتقال می یابد.

ناقل در ایالت های شمال شرقی و غرب میانه آمریکا ایگزودس اسکاپولاریس (همچنین موسوم به ایگزودس دامینی) و در کرانه غربی آن ایگزودس پاسیفیکوس است. در اروپا، ناقل ایگزودس ریسینوس می باشد، و سایر کنه های ناقل ظاهراً در دیگر مناطق جهان اهمیت دارند. کنه های ایگزودس کاملاً کوچک بوده و غالباً به هنگام خونخواری روی پوست، توجه را به خود جلب نمی نمایند. لارو ها در حدود mm ۱ اند؛ اندازه شفیره ها حدوداً mm ۲ است؛ و حشره های ماده بالغ mm ۴-۳ می باشند. تمام مراحل نسبت به مراحل قابل مقایسه کنه سگ، دِرماسِنتور واریابیلیس، نصف، یا بیشتر هستند. برحسب مرحله نمو و گونه ایگزودس، کنه برای آن که یک وعده غذایی خون به دست آورد، باید ۴-۲ روز خونخواری کند. انتقال بورلیا بورگدورفری در پایان روند خونخواری به وقوع می پیوندد. موش‌ها و گوزن‌ها مخازن اصلی بورلیا بورگدورفری را تشکیل می دهند، اما دیگر جوندگان و پرندگان نیز ممکن است آلوده شوند. در بخش شرقی آمریکا، ۵۰-۱۰ درصد از کنه ها آلوده اند؛ در ایالت های غربی، میزان عفونت بسیار کمتر و در حدود ۲٪ است.

اکثر مواجهه ها در ماه مه تا جولای روی می دهند، هنگامی که مرحله شفیره ای کنه ها در بیشترین فعالیت به سر می برد. اگرچه، در مرحله لاروی (آگوست و سپتامبر) و مرحله بلوغ (بهار و پاییز) نیز خونخواری از انسان ها صورت گرفته و بورلیا بورگدورفری می تواند منتقل شود.

پیشگیری به پرهیز از مواجهه با کنه ها وابسته است. پوشیدن پیراهن های آستین بلند و شلوار های بلند و قرار دادن انتهای آنها در جوراب توصیه می گردد. پس از بودن در هوای آزاد، با بررسی دقیق پوست برای کنه ها، می توان آنها را پیش از انتقال دادن بورلیا بورگدورفری پیدا و برداشت نمود.

کنترل محیطی کنه ها با استفاده از حشره‌کش ها ساده ترین راه مؤثر در کاهش تعداد کنه های شفیره ای برای یک فصل است.

**بررسی مفهومی**

- انواعی از گونه های بورلیا، معمولاً پس از گزش یک بندپا یا ناقل دیگر، بیماری ایجاد می کنند.
- بورلیا رکورنتیس، که توسط شپش بدن انسان انتقال می یابد، تب راجعه اپیدمیک را موجب می شود؛ بیماری اندمیک معمولاً توسط کنه های جنس اورنیتودوروس انتقال پیدا می کند. بورلیا هرمسیئی عامل تب راجعه در ایالت های غربی آمریکا است.
- تب راجعه با افزایش ناگهانی دما مشخص می گردد، که ۵-۳ روز پا بر جا می ماند. پس از یک وقفه کوتاهِ بدون تب، حمله دوم، معمولاً در ارتباط با انواع آنتی ژنیک، روی می دهد.
- تشخیص تب راجعه با به دست آوردن اسمیر های ضخیم و نازک از خون و رنگ آمیزی آنها با رایت یا گیمسا به بهترین وجه صورت می پذیرد.
- درمان نیازمند پنی سیلین، تتراسایکلین، یا اریترومایسین است.
- بورلیا بورگدورفری مسئول بیماری لایم بوده و عمدتاً از طریق مرحله شفیره ای کنه ایگزودس منتقل می شود.
- بیماری لایم در چند مرحله رخ می دهد. نشان مرحله ۱ نواحی قرمز کوچگر در جایگاه گزش کنه است. مراحل ۲ و ۳ با آرتریت و تضاهرات قلبی و عصبی مشخص می گردند.
- تشخیص به یک روش سرولوژیک دو مرحله ای تکیه می کند که با EIA یا IFA شروع شده و چنانچه نتیجه ی آزمون غربالگری مثبت باشد، با سنجش ایمونوبلات برای واکنش پذیری با آنتی ژن های اختصاصی دنبال می شود.
- درمان به مرحله بیماری بستگی دارد؛ پنی سیلین، داکسی سایکلین، سفوروکسیم، و سفتریاکسونِ تزریقی همگی کارآمد هستند.

## لپتوسپیرا و لپتوسپیروز

لپتوسپیروز یک بیماری مشترک میان انسان و حیوانات است که از پراکنش جهانی برخوردار می باشد. این بیماری به وسیله اسپیروکت های جنس لپتوسپیرا ایجاد می گردد. یک گونه پاتوژن، لپتوسپیرا انتروگانس، اما بیش از ۲۰۰ سروواراز آن وجود دارد. سروگروه ها براساس ویژگی های مشترک آنتی ژنی و عمدتاً برای کاربرد آزمایشگاهی پایه ریزی شده اند.

### مورفولوژی و شناسایی

#### الف) مشخصه ارگانیسم ها

لپتوسپیرا ها اسپیروکت هایی نازک، انعطاف پذیر، و به طور محکم پیچ‌خورده، به طول μm ۱۵-۵، و با مارپیچ های بسیار ظریف به عرض μm ۰/۲-۰/۱ هستند؛ یک انتهای آنها دچار خمش گردیده، یک قلاب را پدید می آورد. این ارگانیسم ها فعالانه به تحرک پرداخته، که حرکت آنها با استفاده از میکروسکوپ زمینه تاریک به خوبی دیده می شود. ریزنگار های الکترونی، یک فیلامنت محوری نازک و یک غشای ظریف را نشان می دهند. این اسپیروکت ها به اندازه ای نازک هستند که در منظره زمینه سیاه به شکل زنجیره ای از کوکوس های کوچک به نظر می رسند. آنها به آسانی پذیرای رنگ نمی شوند، اما می توان آنها را به نقره آغشته ساخت.

#### ب) کشت

لپتوسپیرا ها تحت شرایط هوازی در دمای ۳۰°C-۲۸ در محیط نیمه جامد

(مانند Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris MJH) درون لوله های آزمایش ۱۰ میلی لیتری، واجد ۰/۱٪ آگار و ۵- فلئورو یوراسیل، بهترین رشد را دارند (همچنین آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی را ببینید). پس از ۲-۱ هفته، لپتوسپیرا ها منطقه پراکنده ای از رشد را در نزدیکی بالای لوله و سپس حلقه ای از رشد را در سطحی از لوله که با فشار بهینه اکسیژن برای ارگانیسم ها مطابقت دارد، ایجاد می کنند.

**پ) نیازمندی های رشد**

لپتوسپیرا ها انرژی را از اکسیداسیون اسید های چرب زنجیره بلند تأمین کرده و قادر به استفاده از اسید های آمینه یا هیدرات های کربن به عنوان منابع اصلی انرژی نیستند. نمک های آمونیوم منبع اصلی نیتروژن می باشند. لپتوسپیرا ها می توانند هفته ها در آب، به ویژه در pH قلیایی، زنده بمانند.

**ساختار آنتی ژنی**

سویه (سرووار) های اصلی لپتوسپیرا اینتروگانسِ جدا شده از انسان ها یا حیوانـات در بخش هـای مختلف جهان همگی از نظر سرولوژیک خویشاوند بوده و در آزمون های سرولوژیک واکنش‌پذیری متقاطع نشان می دهند. ایـن موضوع گویای همپوشانی قابل ملاحظه در ساختـار آنتی ژنی است، و اجرای آزمون های کمّی و مطالعات جذب آنتی بادی برای تشخیص سرولوژیکی اختصاصی ضرورت دارد. پوشش خارجی دارای مقادیر زیادی لیپو پلی ساکارید با ساختـار آنتی ژنیک است که از سویـه ای به سویـه دیگر فرق می کند. این اختلاف مبنای رده بندی گونه های لپتوسپیرا قرار می گیرد. به علاوه، اختصاصیتِ پاسخ ایمنی انسان در بـرابـر لپتوسپیرا را تعیین می نمایـد.

**بیماری زایی و یافته های بالینی**

عفونت انسانی ناشی از لپتوسپیرا اغلب به واسطه آب آلوده، از راه پوست (برش‌ها و خراش‌ها) و غشا های مخاطی (دهان، بینی، و ملتحمه چشم) ایجاد می شود. عفونت حاصل از خوردن ارگانیسم از اهمیت کمتری برخوردار است. پس از یک دوره کمون ۲-۱ هفته ای، بیماری با تب متغیر در طی حضور اسپیروکت ها در جریان خون آغاز می گردد. سپس، اسپیروکت ها خود را در اندام های پارانشیمی (خصوصاً کبد و کلیه ها) مستقر ساخته، خونریزی و نکروز بافت رخ می دهد، کـه نتیجه ی آن اختلال در عملکرد آن اندام هـا (یرقان، خونریزی، و احتبـاس نیتروژن) است. بیماری اغلب دو مرحله ای می باشد. پس از بهبود اولیه، مرحله ثانویه به هنگام فزونی تیتر آنتی بادی IgM بروز می یابد. این مرحله معمولاً در قالب "مننژیت غیر عفونی" (aseptic meningitis) همراه با سر درد شدید، سفتی گردن، پلئوسیتوز CSF (افزایش شمار گلبول هـای سفید در CSF) خـود را ظاهر می سازد. نفریت و هپاتیت نیز ممکن است عود نمایند، و ممکن است ضایعات پوستی، ماهیچه ای و چشمی وجود داشته باشند. میزان و توزیع درگیری عضو در بیماری های مختلف ناشی از لپتوسپیرا های متفاوت، در قسمت‌های گوناگون جهان فـرق می کند. بسیاری از عفونت هـا خفیف یا تحـت بالینی هستند. هپاتیت در بیماران مبتلا به لپتوسپیروز شایع است.

درگیری کلیه در بسیاری از گونه های حیوانی به شکل مزمن دیده شده و به ریزش تعداد زیادی از لپتوسپیرا ها در ادرار می انجامد؛ این مسأله احتمالاً منبع اصلی آلودگی محیطیِ منجر به عفونت در انسان است. ادرار انسان همچنین ممکن است در هفته هـای دوم و سوم بیماری در بـر دارنـده اسپیروکت ها باشد.

در جریان عفونت، آنتی بادی های آگلوتینه کننده، تثبیت کننده کمپلمان، و لیتیک به وجود می آیند. سرم بیماران دوره نقاهت، حیوانات آزمایشگاهی را در برابر عفونت کشنده مصون می دارد. به نظر می رسد ایمنی حاصل از عفونت در انسان هـا و حیوانات، اختصاصی به سرووار باشد.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

**الف) نمونه ها**

نمونه ها شامل خونِ به طور آسپتیک جمع آوری شده در لوله حاوی هپارین، CSF، یا بافت جهت بررسی میکروسکوپی هستند. ادرار باید با دقت زیاد جمع آوری گردد تا از آلوده شدن آن اجتناب شود. سرم برای آزمون های آگلوتیناسیون به کار می رود.

**ب) بررسی میکروسکوپی**

میکروسکوپ زمینه تاریک یا اسمیر های ضخیم رنگ آمیزی شده در تکنیک گیمسا گاهی لپتوسپیرا ها را در خونِ تازه گرفته شده از عفونت های اولیه نشان می دهند. نتایج بررسی ادرار سانتریفیوژ شده با میکروسکوپ زمینه تاریک نیز ممکن است مثبت باشند. همچنین، از آنتی‌بادی‌های کونژوگه شده به فلئورسئین یا سایر تکنیک های ایمونوهیستوشیمیایی بافت می توان سود جست.

**پ) کشت**

خون تازه کامل یا ادرار را می توان در محیط نیمه جامد کشت داد. به دلیل وجود مواد باز دارنده در خون، تنها ۱ یا ۲ قطره از آن باید در هر یک از پنج لوله حاوی ۵ یا ۱۰ میلی‌لیتر محیط قرار داده شود. تا ۰/۵ mL از CSF را می توان استفاده نمود. یک قطره از ادرار رقیق نشده و سپس یک قطره از هر ادرارِ به طور متوالی ۱۰ برابر رقیق شده برای کل چهار لوله مورد استفاده قرار می گیرد. بافتی به قطر تقریبی ۵ mm باید لِه و به عنوان تلقیح به کار رود. رشد آهسته است، و کشت ها باید به مدت دست کم ۸ هفته نگهداری شوند.

**ت) سرولوژی**

تشخیص لپتوسیتوز در اکثر موارد به طور سرولوژیک تأیید می گردد. آنتی بادی های آگلوتینه کننده، نخست ۷-۵ روز پس از عفونت ظاهر گشته و به آرامی توسعه می یابند تا این که در هفته های ۸-۵ به اوج خود می رسند. آنتی بادی ها ممکن است به تیتر های بسیار بالا (بیش از ۱:۱۰,۰۰۰) برسند. استاندارد آزمایشگاه مرجع از آگلوتیناسیون میکروسکوپی ارگانیسم های زنده برای یافتن آنتی بادی های لپتوسپیرایی بهره می برد، که می تواند مخاطره آمیز باشد. این آزمون حساسیت بالایی دارد، اما استاندارد نمودن آن دشوار است؛ نقطه پایانی آگلوتیناسیون ۵۰٪ است، که تعیین آن مشکل می باشد. آگلوتیناسیون سوسپانسیون های زنده برای سرووار لپتوسپیرا های عفونت زا، بیشترین اختصاصیت را دارا است. به طور کلی، آزمون های آگلوتیناسیون فقط در آزمایشگاه های مرجع انجام می گیرند. زوج سرم هایی که تغییر معنی‌داری را در تیتر نشان می دهند یا سرم واحد حاوی آگلوتینین‌ها با تیتر بالا به علاوه بیماری بالینی سازگار می توانند ارزش تشخیصی داشته باشند. به علت دشواری در اجرای آزمون های قطعی آگلوتیناسیون، انواعی از آزمون های دیگر، عمدتاً به عنوان آزمون های غربالگر، ابداع گردیده اند.

**ایمنی**

ایمنی اختصاصی به سرووار در پی عفونت پدید می آید، اما عفونت مجدد با سرووار های متفاوت ممکن است رخ دهد.

**درمان**

درمان لپتوسپیروز خفیف باید با تجویز خوراکی داکسی سایکلین، آمپی سیلین، یا آموکسی سیلین انجام پذیرد. بیماری متوسط یا وخیم را باید با تجویز داخل وریدی پنی سیلین یا آمپی سیلین درمان نمود.

**اپیدمیولوژی، پیشگیری، و کنترل**

لپتوسپیروز در اصل عفونت حیوانات است؛ انسان صرفاً به طور اتفاقی، پس از تماس با آب یا سایر مواد آلوده به ترشحات و فضولات میزبان های حیوانی، به عفونت مبتلا می شود. رت ها، موش ها، جوندگان وحشی، سگ ها، خوک و گاو منابع اصلی عفونت انسانی هستند. آنها لپتوسپیرا ها را هم در جریان بیماری فعال و هم در وضعیت بدون علامت حاملی به همراه ادرار دفع می کنند. لپتوسپیرا ها در آب راکد چندین هفته زنده باقی می مانند. آشامیدن، شناکردن، استحمام، یا آلودگی غذایی ممکن است به عفونت انسانی منتج شود. افرادی که احتمال تماس آنها با آب های آلوده شده توسط رت ها بیشتر است (نظیر معدن‌چیان، کارگران شرکت های فاضلات، کشاورزان و ماهی گیران) در بالا ترین خطر ابتلا به عفونت قرار دارند. کودکان نسبت به بالغین، با فراوانی بیشتری عفونت را از سگ ها کسب می نمایند. کنترل بیماری شامل پیشگیری از مواجهه با آب بالقوه آلوده و کاهش آلودگی به واسطه کنترل جوندگان است. داکسی سایکلین، ۲۰۰ mg به صورت خوراکی یکبار در هفته در جریان مواجهه شدید، پروفیلاکسی اثر گذار محسوب می گردد. سگ ها می توانند واکسیناسیون دیستِمپِر - هپاتیت - لپتوسپیروز را دریافت دارند.

**پرسش های مروری**

۱. یک زن ۲۸ ساله که ۱۰ هفته از بارداری او می گذرد، به منظور مراقبت پیش از زایمان، به یک درمانگاه مرتبط با زایمان مراجعه می کند. او دارای تاریخچه ای از درمان سفلیس در ۷ سال قبل است. نتایج آزمون های سرولوژیک برای سفلیس بدین قرار هستند : آزمون غیر ترپونمایی، RPR، غیر واکنش پذیر؛ آزمون ترپونمایی (TP-PA)، واکنش پذیر. کدام یک از گفته های زیر صحیح تر است؟

الف) درمان پیشین مادر برای سفلیس مؤثر بود.

ب) خطر ابتلا کودک به سفلیس مادر زادی بالا است.

پ) مادر به درمان مجدد برای سفلیس نیاز دارد.

ت) لازم است تا روی CSF مادر برای سفلیس عصبی، آزمون VDRL انجام گیرد.

۲. عفونت با کدام یک از عوامل زیر می تواند به نتیجه ی مثبت کاذب در یک آزمون غیر ترپونمایی (VDRL یا RPR) برای سفلیس بیانجامد؟

الف) لوپوس اریتماتوس

ب) سرخک

پ) جذام

ت) بارداری

ث) تزریق خون

ج) مالاریا

چ) همه موارد

۳. یک زن ۲۰ ساله به علت پیدایش یک زخم ۲ سانتی متری روی لب بزرگ واژن به پزشک مراجعه می کند. ضایعه دارای حاشیه ای برجسته بوده و نسبتاً بدون درد است. تشخیص افتراقی این ضایعه کدام است؟

الف) عفونت آدنوویروس

ب) عفونت پاپیلوما ویروس

پ) عفونت نیسریا گونوره

ت) التهاب گردن رحم در نتیجه ی کلامیدیا تراکوماتیس

ث) عفونت ترپونما پالیدوم

۴. یک فرد ۴۲ ساله به یک کمپ در کوه های سیرا نوادا می رود و دو شب را در یک کلبه چوبی می گذارند. پس از شب دوم، او یک کنه را روی شانه خود می یابد. شش روز بعد، به تب 38°C دچار می گردد، که برای ۴ روز پایدار می ماند. ده روز بعد، او به رویداد مشابهی از تب دچار می شود. اسمیر خون او که با رنگ آمیزی رایت رنگ گرفته است، اسپیروکت هایی را نشان می دهد که پیشنهاد می شود بورلیا هستند. کدام یک از گفته های زیر درباره تب راجعه و بورلیا هرمسیئی صحیح است؟

الف) هر بازگشت تب با یک واریانت آنتی ژنی متمایز مرتبط است.

ب) اسمیر های خون باید هنگامی تهیه شوند که بیمار بدون تب است.

پ) بورلیا ها در کنه ها، از راه تخمدان از یک نسل به نسل بعدی نمی گذرند.

ت) مخزن اصلی بورلیا گوزن می باشد.

ث) بورلیا هرمسیئی به پنی سیلین و تتراسایکلین مقاوم است.

۵. یک مرد ۲۳ ساله به دلیل پیدایش بثورات پوستی ماکوپاپولار روی بیشتر بخش های تنه، به جز دهان یا کف دست ها، به پزشک مراجعه می کند. از آنجایی که در تشخیص افتراقی، سفلیس ثانویه لحاظ می گردد، آزمون RPR انجام می گیرد و در رقت ۱:۲ مثبت می شود. اگرچه، آزمون TP-PA منفی است. کدام یک از بیماری های زیر می تواند نفی گردد؟

الف) سفلیس ثانویه

ب) سرخک نامعمول

پ) عفونت کوکساکی ویروس

ت) عفونت حاد HIV1

ث) واکنش آلرژیک نسبت به دارو

۶. کدام یک از حیوانات زیر منبع لپتوسپیرا اینتروگانس است؟

الف) گاو

ب) سگ

پ) موش

ت) رت

ث) خوک

ج) همه موارد

۷. یک دستیار پزشکی ۲۷ ساله به دلیل شروع ناگهانی تب تا 39°C و سردرد به بیمارستان مراجعه می کند. دو هفته قبل، او چند بار در یک کانال آبیاری به شنا پرداخته است. این کانال از مجاورت مزرعه ای می گذشت که گاو ها در آنجا به چرا مشغول می شدند. آزمون های خون که مدت کوتاهی پس از مراجعه صورت گرفتند، نابهنجاری عملکرد کلیه و بالا بودن بیلی روبین و نتایج سایر آزمون های عملکرد کبد را نشان دادند. کشت های روتین خون، ادرار، و CSF منفی بودند. لپتوسپیروز مورد ظن واقع شد. کدام مورد زیر به احتمال زیاد این تشخیص را تأیید می‌کند؟

الف) سنجش سرم های مراحل حاد و نقاهت با استفاده از آزمون RPR

ب) کشت ادرار روی سلول های دیپلوئیدی فیبروبلاست انسان

پ) سنجش سرم با میکروسکوپ زمینه تاریک برای حضور لپتوسپیرا ها

ت) سنجش سرم های مراحل حاد و نقاهت برای آنتی بادی های ضد لپتوسپیرایی

ث) کشت CSF روی بلاد آگار و شکلات آگار

۸. کدام یک از ارگانیسم های زیر عمدتاً کبد و کلیه ها را آلوده می سازد؟

الف) استرپتوباسیلوس مونیلیفورمیس

ب) لپتوسپیرا اینتروگانس

پ) استافیلوکوکوس اورئوس

ت) اشریشیاکولی

ث) انتروکوکوس فکالیس

ج) ترپونما پالیدوم

۹. کدام اسپیروکت زیر عمدتاً از راه تماس جنسی منتقل می شود؟

الف) ترپونما پالیدوم زیرگونه پالیدوم

ب) ترپونما پالیدوم زیرگونه اندمیکوم

پ) بورلیا رکورنتیس

ت) بورلیا بورگدورفری

ث) همه موارد

۱۰. تمام گفته های زیر درباره تب راجعه صحیح است، مگر :

الف) بیماری اپیدمیک نسبت به بیماری اندمیک، میزان مرگ و میر بالا تری دارد.

ب) بیماری اندمیک در آمریکای شمالی از بورلیا رکورنتیس ناشی می شود.

پ) رویداد های تب راجعه نتیجه ی تنوع آنتی ژنی میان اسپیروکت ها هستند.

ت) پنی سیلین داروی انتخابی است.

ث) له کردن کنه می تواند اسپیروکت ها را منتقل سازد.

۱۱. نتایج آزمون تقویت اسید نوکلئیک شیوه هایی حساس برای نوروبورلیوز

(بورلیوز عصبی) اند.

الف) درست

ب) نادرست

۱۲. میکروسکوپ زمینه تاریک ممکن است برای تشخیص اسپیروکت ها در کدام مورد زیر به کار رود؟

الف) برای شناسایی اسپیروکت ها در مایع مغزی نخاعی یک بیمار مبتلا به سفلیس ثالثیه

ب) برای شناسایی اسپیروکت ها در ضایعه ای مشکوک در حفره دهان یک بیمار مبتلا به سفلیس ثانویه

پ) برای شناسایی اسپیروکت ها در ادرار یک بیمار با لپتوسپیروز مشکوک

ت) برای شناسایی اسپیروکت ها در در خون یک بیمار با نتیجه ی مثبت PPR اما بدون علائم

۱۳. استرپتوباسیلوس مونیلیفورمیس عامل تب گاز گرفتگی رت است. کدام پاتوژن دیگر نیز می تواند تب گاز گرفتگی رت را ایجاد نماید؟

الف) ترپونما پالیدوم زیرگونه پرتنوئه

ب) لپتوسپیرا انتروگانس

پ) بورلیا رکورنتیس

ت) اسپیریلوم ماینور

ث) بِراچیسپیرا آآلبورگی

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- الف | ۲- چ | ۳- ث |
| ۴- الف | ۵- الف | ۶- ج |
| ۷- ت | ۸- ب | ۹- الف |
| ۱۰- ب | ۱۱- ب | ۱۲- پ |
| ۱۳- ت | | |

# فصل ۲۵ مایکوپلاسما ها و باکتری های دارای دیواره سلولی ناقص

## مایکوپلاسما ها

در رده مولیکوت ها (باکتری های فاقد دیواره سلولی)، افزون بر ۲۰۰ گونه وجود دارد. گمان می رود که دست کم ۱۶ گونه از آنها منشأ انسانی داشته باشند، سایرین از حیوانات و گیاهان جدا شده اند. در انسان هـا، چهار گونه اهمیت اساسی دارند، که عبارتند از : مایکوپلاسما پنومونیه که عامل پنومونی بوده و با عفونتهای مفصل و عفونت‌های دیگری در ارتباط است. مایکوپلاسما هومینیس که گاهی اوقات موجب تب پس از زایمان می شود و همراه با سایر باکتری ها در عفونت لوله رحم مشاهده می گردد. اوره‌آ پلاسما اوره‌آ لیتیکوم که عامل التهاب پیشابراه (اورِتریت) غیرگونوکوکی در مردان است و با بیماری ریوی نوزادان زودرس با وزن تولدی پایین مرتبط می باشد. مایکوپلاسما ژنیتالیوم که با مایکوپلاسما پنومونیه از نزدیک خویشاوند بوده و با عفونت پیشابراه و دیگر عفونت هـا همراه است. سایـر اعضای جنس مایکوپلاسما پاتوژن های دستگاه تنفسی و ادراری تناسلی، و مفاصل حیوانات هستند.

کوچک ترین ژنوم در مایکوپلاسما ها به مایکوپلاسما ژنیتالیوم تعلق دارد که اندکی بیش از دو برابر اندازه ژنوم در برخی از ویروس های بزرگ است. مایکوپلاسما هـا کوچک ترین ارگانیسم هـایی اند که می توانند در طبیعت به طور آزاد زی وجود داشته و در محیط های آزمایشگاهی خود – تکثیر باشند. برخی از ویژگی هـای این ارگانیسم ها عبارت است از : (۱) اندازه کوچک تریـن مایکوپلاسما هـا ۲۵۰-۱۲۵ نانومتر است؛ (۲) آنها بسیار پلئومورفیک انـد چرا که فاقد دیوراه مستحکمی بوده و به جای آن، یک "غشای واحد" سه لایه که دارای استرول می باشد، آنها را محاط می سازد (به محیط کشت مایکوپلاسما ها باید سرم یا کلسترول افزود تا آنها بتوانند استرول هـای لازم برای رشد را تولید کنند)؛ (۳) مایکوپلاسما ها به دلیل نداشتن ساختار هـای دیواره سلولی کـه هدف پنی سیلین قرار می گیرنـد، به این آنتی بیوتیک مقاوم اند، اما توسط تتراسایکلین یا اریترومایسین مهار می گردند؛ (۴) مایکوپلاسما هـا می توانند در محیط های فاقد سلول تکثیر یابند. در روی آگار، مرکز کلنی کامل به طور مشخص پایین‌تر از سطح قرار دارد؛ (۵) آنتی بادی اختصاصی از رشد مایکوپلاسما ها جلوگیری می کند؛ و (۶) مایکوپلاسما ها به غشا های سلولی پستانداران تمایل نشان می دهند.

## مورفولوژی و شناسایی

### الف) مشخصه ارگانیسم ها

مایکوپلاسما ها را به دلیل اندازه کوچک کلنی و شکل پذیری و ظریف بودن هر یک از سلول ها، نمی توان با شیوه های معمول باکتریولوژیک مطالعه نمود. رشد در محیط های مایع به تولید تعداد زیادی از اشکال متفاوت می انجامد. رشد بر روی محیط های جامد عمدتاً توده های پروتوپلاسمی با شکل نامعین را پدید می آورد که به سهولت از شکل می افتند. اندازه این ساختار هـا به طور چشمگیری فـرق داشته، گستره قطر آنها بین ۵۰ تا ۳۰۰ نانومتر است. بـر حسب شیوه بـررسی (بـرای مثال، زمینه تاریک، ایمونو فلئورسنس، فیلم های رنگ آمیزی شده گیمسا که از محیط هـای جامد یا مایع تهیه گردیده اند، و تثبیت آگار)، مورفولوژی متفاوتی ظاهر می شود.

### ب) کشت

کشت مایکوپلاسما های مسبب بیماری در انسان، نیازمند محیط های حاوی سرم یا یک سوبسترای متابولیکی نظیر گلوکز یا اوره، و فاکتور های رشد نظیر عصاره مخمر است. به دلیل ویژگی ها و نیازمندی های سوبسترایی متفاوت، محیطی که برای تمام گونه ها بهینه باشد، وجود ندارد. پس از انکوباسیون در دمای 37°C به مدت ۹۶-۴۸ ساعت، ممکن است کدورتی در کشت های براث دیده نشود؛ اگرچه، رنگ آمیزی گیمسا روی رسوب سانتریفیوژ شده، ساختار های پلئومورفیک مشخص را نمایان می سازد، و ساب کالچر بر روی محیط های جامد مناسب، کلنی هایی کوچک را ثمر می دهد.

بعد از ۶-۲ روز، روی محیط دو فـازی (بـراث روی آگار) و محیط آگار موجود در یک دیش پتری، که برای جلوگیری از تبخیر مهر و موم شده است، کلنی‌های مجزایی از مایکوپلاسما های سریع رشد تر به اندازه µm ۵۰۰-۲۰ را می توان به کمک ذره بین مشاهده کرد. این کلنی‌ها کروی هستند و از سطح دانـه دار و مرکـز تیره که به طور شاخص در آگار فـرو رفته است، برخوردار اند. آنها را می توان با برش یک مربع کوچک از آگارِ حاوی یک یا تعداد بیشتری کلنی و کشت خطی این ماده روی یک پلیت تازه یا فرو کردن آن به درون محیط مایع، ساب کالچـر کرد.

### پ) خصوصیات رشد

مایکوپلاسما هـا به دلیل (۱) فقدان دیواره سلولی؛ (۲) انـدازه کوچک خود؛ و (۳) رشد روی محیط هـای پیچیده اما بدون سلول، در میکـروب شناسی منحصر به فرد می باشند.

مایکوپلاسما ها از میان فیلتر هایی با اندازه nm ۴۵۰ می گذرند، بنابراین با کلامیدیاها یا ویروس‌های بزرگ قابل مقایسه‌اند. هر چند، مایکوپلاسماهای

پارازیتیک در محیط‌های عاری از سلول که واجد لیپوپروتئین و استرول باشند، رشد می کنند. نیازمندی استرول برای رشد و سنتز غشا منحصر به فرد است.

بسیاری از مایکوپلاسما ها از گلوکز به عنوان منبع انرژی استفاده می‌نمایند؛ اوره‌آ پلاسما ها به اوره نیاز دارند.

بعضی از مایکوپلاسما های انسانی پراکسید ها را تولید و گلبول های قرمز را لیز می کنند. مایکوپلاسما ها در کشت های سلولی و در بدن موجود زنده غالباً در سطوح سلول به رشد می پردازند. بسیاری از رده های کشت سلولی انسانی و حیوانی در بر دارنده مایکوپلاسما ها در قالب آلوده‌کننده ها هستند؛ به علاوه، اغلب این مایکوپلاسما ها درون سلولی می باشند.

### ت) تنوع

پلئومورفیسم بیش از حد مایکوپلاسما ها یکی از خصوصیات اصلی آنها به شمار می رود.

### ساختار آنتی ژنی

در انسان ها، دست کم ۱۶ گونه ی متمایز از نظر آنتی ژنی، می تواند شناسایی شود، از جمله مایکوپلاسما هومینیس، مایکوپلاسما پنومونیه، مایکوپلاسما ژنیتالیوم، و اوره‌آ پلاسما اوره‌آ لیتیکوم.

این گونه ها بر پایه ویژگی های بیوشیمیایی و سرولوژیکی رده بندی شده اند. آنتی‌ژن‌های تثبیت‌کننده کمپلمان (CF) مایکوپلاسماها گلیکولیپیدی هستند. آنتی‌ژن‌هایی که برای آزمون های الایزا (ELISA) به کار می روند، پروتئینی اند. برخی گونه ها بیش از یک سروتایپ دارند.

### بیماری زایی

بسیاری از مایکوپلاسما های پاتوژن اشکال شبه فلاسک (بالن آزمایشگاهی) یا رشته ای (فیلامنتوس) داشته و در آنها ساختار های نوک تخصصیِ قطبی وجود دارد که چسبندگی به سلول های میزبان را میانجی‌گری می نمایند. این ساختار ها گروه پیچیده ای از پروتئین های بر هم کنشی، ادهسین ها (برای مثال، ادهسین P1 مایکوپلاسما پنومونیه و ادهسین MgPa ی مایکوپلاسما ژنیتالیوم)، و پروتئین های فرعی چسبندگی می باشند. این پروتئین ها غنی از پرولین بوده که بر تا خوردگی و اتصال پروتئین اثر می گذارد و در چسبندگی به سلول ها حائز اهمیت است. مایکوپلاسما ها به سطوح سلول های مژه دار و غیر مژه دار، احتمالاً از طریق سیالو گلیکو کونژوگه ها و گلیکو لیپید های سولفاته ی سلول مخاطی اتصال می یابند. بعضی از مایکوپلاسما ها فاقد ساختار های مشخص نوک بوده، به جای آن از پروتئین های ادهسین یا مکانیسم های جایگزین دیگری برای اتصال به سلول های میزبان سود می جویند. رویداد های بعدی در عفونت کمتر شناخته شده اند، اما ممکن است چند فاکتور دست داشته باشند، که عبارتند از : سمیت مستقیم از راه تولید پراکسید هیدروژن و رادیکال سوپراکسید، سیتولیز (لیز سلولی) به واسطه بر هم کنش های آنتی ژن – آنتی بادی یا شیمیوتاکسی و عمل سلول های مونو نوکلئر، و رقابت برای نوتریئنت ها و مصرف آنها.

### عفونت مایکوپلاسمایی

مایکوپلاسما ها از غشا های مخاطی و بافت های انسان، به ویژه از دستگاه های ادراری تناسلی و تنفسی کشت گردیده اند. مایکوپلاسما ها بخشی از میکروبیوتای نرمال دهان محسوب شده و می توانند از بزاق طبیعی، غشا های مخاطی دهان، خلط، یا بافت لوزه به دست آیند. مایکوپلاسما هومینیس در اوروفارنکس کمتر از ۵٪ از بالغین یافت می گردد. حضور مایکوپلاسما پنومونیه در اورفارنکس معمولاً با بیماری همراه است (ادامه را ببینید).

بعضی از مایکوپلاسما ها از ساکنین دستگاه ادراری تناسلی، خصوصاً در زنان، به شمار می روند. کشت مایکوپلاسما هومینس از ۵-۱ درصد از مردان بدون علامت و ۷۰-۳۰ درصد از زنان بدون علامت صورت گرفته است؛ در درمانگاه های بیماری های منتقله جنسی، این میزان تا ۲۰٪ و بیش از ۹۰٪ به ترتیب برای مردان و زنان افزایش نشان می دهد. اوره‌آ پلاسما اوره‌آ لیتیکوم در دستگاه تناسلی ۲۰-۵ درصد از مردان فعال از نظر جنسی و ۸۰-۴۰ درصد از زنان فعال از نظر جنسی یافت می شود. تقریباً ۱۰٪ از زنانی که به درمانگاه های بیماری های منتقل شونده جنسی مراجعه می کنند، مایکوپلاسما ژنیتالیوم را در دستگاه تناسلی تحتانی خود دارند. حضور مایکوپلاسما ژنیتالیوم در پیشابراه مردان معمولاً با بیماری، سندرمی موسوم به التهاب پیشابراه غیر گونوکوکی، همراه است. سایر مایکوپلاسما ها نیز ممکن است در دستگاه تناسلی تحتانی وجود داشته باشند.

### آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی

#### الف) نمونه ها

نمونه ها شامل سوآب گلو، خلط، اگزودا های التهابی و ترشحات تنفسی، پیشابراهی، یا تناسلی هستند.

#### ب) بررسی میکروسکوپی

بررسی مستقیم نمونه برای مایکوپلاسما ها بی فایده است. کشت ها به صورتی که در پیشتر شرح داده شده است، مورد بررسی قرار می گیرند.

#### پ) کشت ها

مواد بر اساس ارگانیسم مورد جستجو، در محیط های جامد یا براث اختصاصی

تلقیح می شوند. محیط های آگار در دمای ۳۷°C، در مجاورت ۱۰-۵ درصد $CO_2$ (تحت شرایط میکروآئروفیلیک یا حتی بی هوازی) به بهترین وجه انکوبه می شوند. براث ها به انکوباسیون تحت شرایط هوازی در دمای ۳۷°C نیاز دارند. مدت انکوباسیون از ۲ تا ۴ روز برای ارگانیسم هایی نظیر مایکوباکتریوم هومینیس و اوره‌آ پلاسما اوره‌آ لیتیکوم، تا ۴ هفته برای مایکوباکتریوم پنومونیه متغیر است.

پیش از آن که رشد مناسب برای بررسی میکروسکوپی با رنگ آمیزی یا ایمونو فلئورسنس پدید آید، ممکن است یک یا دو انتقال از محیط ضروری باشد. کلنی های مایکوباکتریوم هومینیس ممکن است ظاهر شاخص "تخم مرغ نیمرو شده" (fried egg) را روی آگار نشان دهند، اما کلنی های مایکوباکتریوم پنومونیه و مایکوباکتریوم ژنیتالیوم کوچک تر بوده و فاقد این نمای شاخص هستند.

**ت) سرولوژی**

در انسان های آلوده به مایکوپلاسما ها، آنتی بادی ها توسعه می یابند و می توانند با چند شیوه اثبات گردند. آزمون های CF را می توان توسط آنتی ژن های گلیکو لیپیدی استخراج شده به کمک کلروفرم – متانول از مایکوپلاسما های کشت شده، انجام داد. مایکوپلاسما پنومونیه و مایکوپلاسما ژنیتالیوم با استفاده از آزمون های CF از نظر سرولوژیکی واکنش متقاطع دارند. آزمون های ممانعت از هماگلوتیناسیون یا HI (heamagglutination inhibition) را می توان برای گلبول های قرمز مواجه شده با اسید تانیک که روی آنها آنتی ژن های مایکوپلاسما جذب شده است، به کار برد. ایمونو فلئورسنس غیر مستقیم ممکن است استفاده شود. آزمونی که مهار رشد را به وسیله آنتی بادی می سنجد کاملاً اختصاصی است. آنزیم ایمونواسی (EIA) ها در اکثر آزمایشگاه ها در دسترس اند، اما حساسیت و اختصاصیت آنها بر اساس سنجش کاملاً متغیر می باشد. به طور کلی، EIA ها بهتر از CF در نظر گرفته می شوند. در تمامی این تکنیک های سرولوژیک، اختصاصیت لازم برای تمایز گونه های مایکوپلاسمای انسانی وجود دارد، اما به دلیل بروز بالای آزمون های سرولوژیک مثبت در اشخاص سالم، یک تیتر افزایش یافته آنتی بادی به منظور معنا بخشیدن به تشخیص ضروری است. مایکوپلاسما پنومونیه و مایکوپلاسما ژنیتالیوم از لحاظ سرولوژیک، واکنش پذیر متقاطع هستند.

**ث) آزمون های تقویت اسید نوکلئیک**

شیوه های ملکولی برای شناسایی مایکوپلاسما ها و اوره‌آ پلاسمای انسانی در بسیاری از آزمایشگاه های مرجع در دسترس قرار داشته، و انواعی از پرایمر ها و پروب ها ایجاد شده اند. سنجش های معدودی توسط سازمان غذا و داروی آمریکا اضهار گردیده اند، اگرچه راه کار های متعددی توسعه پیدا کرده اند و این وضعیت احتمالاً بهبود خواهد یافت. آزمون های تقویت اسید نوکلئیک (NAAT ها) برای ارگانیسم هایی که کشت آنها دشوار است، نظیر مایکوپلاسما پنومونیه و مایکوپلاسما ژنیتالیوم به طور ویژه و برای ارگانیسم های سریع رشد تر، کمتر سودمند است. دشواری هنگامی به وجود می آید که نتایج این آزمون ها در غیاب آزمون های بالینیِ تأیید کننده یا نتایج مثبت سایر آزمون های تشخیصی، مثبت شوند. در این زمان، این سنجش ها، تا زمان رسیدن داده های بالینیِ بیشتر، در ترکیب با دیگر شیوه های تشخیصی سنتی نظیر سرولوژی، به بهترین وجه به کار می روند. درمان التهاب پیشابراه ناشی از مایکوپلاسما ژنیتالیوم در مردان معمولاً از طریق تجویز دوز واحدی از آزیترومایسین رد بیمارستان صورت می پذیرد. این عمل موافقت را تضمین می کند و از احتمال انتقال جنسی می کاهد.

**درمان**

سویه های متعددی از مایکوپلاسما ها توسط انواعی از داروهای ضد میکروبی مهار می گردند، اما اکثر آنها به پنی سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، و ونکومایسین مقاوم اند. در حال حاضر، تتراسایکلین ها و اریترومایسین ها هم در شرایط آزمایشگاهی و هم در بدن مؤثر بوده و دارو های انتخابی در درمان پنومونی مایکوپلاسمایی می باشند. بعضی از اوره‌آ پلاسما ها نسبت به تتراسایکلین مقاوم هستند.

**اپیدمیولوژی، پیشگیری، و کنترل**

مایکوپلاسما پنومونیه به سان یک پاتوژن تنفسیِ ویروسیِ مسری رفتار می کند (ادامه بحث را ببینید) و قادر است هم عفونت اندمیک و هم عفونت اپیدمیک را ایجاد نماید. مایکوپلاسما ها و اوره‌آ پلاسمای تناسلی از طریق تماس دهانی – تناسلی انتشار می یابند و ممکن است همراه با دیگر پاتوژن های کسب شونده جنسی انتقال پیدا کنند. رفتار های جنسی امن از انتشار می کاهد. برای حفاظت در برابر هیچکدام از این ارگانیسم ها واکسنی در دسترس نیست.

**مایکوپلاسما پنومونیه و پنومونی های آتیپیک**

مایکوپلاسما پنومونیه یکی از علل بارز پنومونی، خصوصاً در اشخاص ۲۰-۵ ساله محسوب می شود.

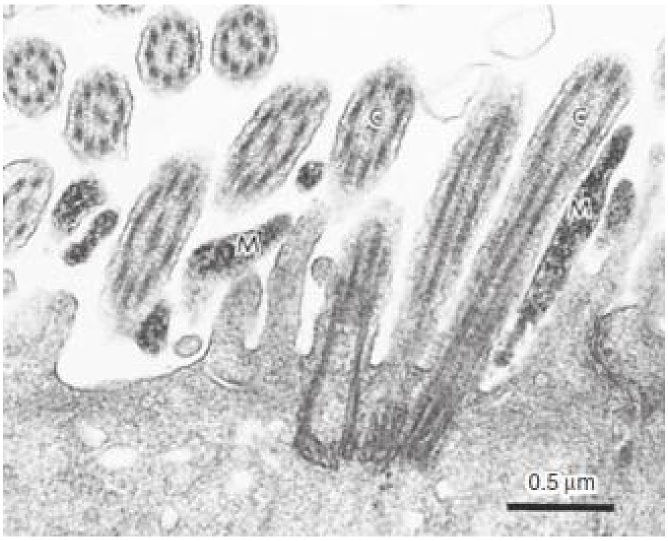
**بیماری زایی**

انتقال شخص به شخص مایکوپلاسما پنومونیه از طریق ترشحات تنفسی

آلوده صورت می گیرد. عفونت با اتصال ساختار نوک ارگانیسم به گیرنده ای روی سطح سلول های اپیتلیال تنفسی آغاز می شود (شکل ۱-۲۵). یک پروتئین ادهسین اختصاصی روی ساختار متمایز انتهایی ارگانیسم اتصال را میانجی‌گری می کند. در جریان عفونت، ارگانیسم ها خارج سلولی باقی می مانند.

**یافته های بالینی**

معمولاً پنومونی مایکوپلاسمایی یک بیماری ملایم است. طیف بالینی عفونت مایکوپلاسما پنومونیه از عفونت بدون علامت تا پنومونیت (التهاب بافت ریوی) وخیم توأم با درگیری گاه و بی گاه عصبی و خونی (یعنی کم خونی همولیتیک) و انواعی از آسیب های پوستی احتمالی، متغیر است. التهاب تاولی گوش میانی در موارد خود به خودی و در داوطلبانی که تلقیح تجربی داشته اند، روی می دهد.




*شکل ۱-۲۵. ریزنگار الکترونی از مایکوپلاسما پنومونیه اتصال یافته به سلول های اپیتلیال تنفسی مژه دار در نمونه ی خلط گرفته شده از بیمار مبتلا به پنومونی مایکوپلاسما پنومونیه ی تأیید شده در کشت. ارگانیسم ها (M) در حاشیه مجرایی، متصل میان مژه ها (C) دیده می شوند.*

دوره کمون بیماری از ۱ تا ۳ هفته فرق می کند. آغاز بیماری معمولاً ناآشکار و آهسته گستر بوده، با بی حالی، تب، سر درد، گلو درد و سرفه ظاهر می شود. در ابتدا، سرفه بیمار بدون خلط است، اما گاه حالت حمله ای به خود می‌گیرد. سپس، ممکن است خلط به همراه رگه های خون وجود داشته باشد و قفسه سینه دچار درد شود. ظاهراً، در اوایل دوره، شخص فقط بیماری متوسطی دارد و علائم پزشکیِ تراکم بافت ریه در مقایسه با تراکم شدیدی که در رادیوگراف ها مشاهده می گردد، قابل اغماض است. هنگامی که ارتشاح به اوج می رسد، بیماری ممکن است شدید باشد. برطرف شدن ارتشاح ریوی و بهبود بالینی به آهستگی و ظرف ۴-۱ هفته حادث می شود. اگرچه روند بیماری بسیار متغیر است، مرگ بسیار به ندرت رخ می دهد و معمولاً به نارسایی قلبی نسبت داده می شود. بغرنج شدن بیماری غیر معمول است، اما کم‌خونی همولیتیک ممکن است اتفاق افتد. شایع ترین یافته های آسیب شناسی، پنومونیت درون شبکه ای و پیرامون نایژه ای و التهاب نایژک ها (برونشیولیت) هستند. سایر بیماری هایی که احتمالاً با مایکوپلاسما پنومونیه ارتباط دارند، عبارتند از : اریتما مولتی‌فرم؛ درگیری سیستم عصبی مرکزی، شامل مننژیت، مننگو انسفالیت، و مونو و پلی نوریت (التهاب عصب)؛ میوکاردیت، پریکاردیت؛ آرتریت؛ و پانکراتیت (التهاب پانکراس).

عوامل شایع پنومونی باکتریایی کسب شونده از جامعه، علاوه بر مایکوپلاسما پنومونیه، شامل استرپتوکوکوس پنومونیه، لژیونلا پنوموفیلا، کلامیدیا پنومونیه، و هموفیلوس آنفلوانزا می باشند. تظاهرات بالینی این عفونت ها می تواند بسیار مشابه باشد، و تشخیص موشکافانه نشانه ها و علائم اهمیت دارد. ارگانیسم های مسبب باید با بررسی و کشت خلط، کشت خون، و سایر آزمون ها معین گردند.

**آزمون های آزمایشگاهی**

تشخیص پنومونی مایکوپلاسما پنومونیه با شناسایی بالینی این سندرم انجام می گیرد. آزمون های آزمایشگاهی ارزش ثانویه دارند. تعداد گلبول های سفید ممکن است اندکی افزایش یابد. رنگ آمیزی گرم خلط از این نظر ارزشمند است که بعضی از دیگر پاتوژن‌های باکتریایی (مانند استرپتوکوکوس پنومونیه) را پیشنهاد نمی‌کند. مایکوپلاسماهای مسبب با کشت از حلق و خلط به دست می آیند، اما کشت آزمونی بسیار تخصصی است و تقریباً هیچگاه برای تشخیص عفونت مایکوپلاسما پنومونیه استفاده نمی شود. هماگلوتینین های سرد برای گلبول های قرمز گروه O انسان حدوداً در میان ۵۰٪ از بیماران درمان نشده، در تیتر بالا، با حداکثر آن در هفته سوم یا چهارم پس از شروع ظاهر می گردند. تیتر ۱:۶۴ یا بیشتر، از تشخیص عفونت مایکوپلاسما پنومونیه پشتیبانی می نماید. آنتی بادی های اختصاصی ضد مایکوپلاسما پنومونیه افزایش پیدا کرده که با آزمون های CF قابل اثبات اند. سرم های مراحل حاد و نقاهت برای نشان دادن افزایش چهار برابری در آنتی بادی های CF ضروری هستند. EIA برای یافتن آنتی‌بادی های IgM و IgG می تواند بسیار حساس و اختصاصی باشد، اما ممکن است به آسانی در دسترس نباشد. سنجش PCR برای نمونه های حاصل از سوآب گلو یا سایر نمونه های بالینی می تواند ارزش تشخیصی داشته باشد (بحث قبل را ببینید).

**درمان**

تتراسایکلین ها، ماکرولید ها، یا فلئوروکوئینولون ها می توانند بهبود بالینی را

موجب شوند اما مایکوپلاسما پنومونیه را، احتمالاً بـه دلیل توانـایی آن در استقرار درون سلولی و همچنین خارج سلولی، ریشه کن نمی سازند.

**اپیدمیولوژی، پیشگیری، و کنترل**

عفونت های مایکوپلاسما پنومونیه در سراسر جهان به شکل اندمیک دیده می شوند. در جمعیت کودکان و نوجوانان، که تماس هـای نزدیک به وفور وجود دارد، و در خانواده ها، میزان عفونت ممکن است بالا (۹۰-۵۰ درصد) باشد، اما میزان بروز پنومونیت، متغیر (۳۰-۳ درصد) است. به ازای هر مورد از پنومونیت، چندین مورد از بیماری های تنفسی ملایم تر مشاهده می گردد. به ظاهر، مایکوپلاسما پنومونیه عمدتاً با تماس مستقیم از راه ترشحات تنفسی سرایـت پیدا می کند. حملات ثانویه نـادر هستند. حضور آنتی بـادی ضد مایکوپلاسما پنومونیه با مقاومت در برابر عفونت مرتبط است، اما ممکن است مسئول آن نباشد. واکنش های ایمنی با واسطه سلول رخ می دهند. بخشی از روند پنومونیک ممکن است به یک پاسخ ایمونولوژیک نسبت داده شود تا این که صرفاً به عفونت با مایکوپلاسما ها منتسب گردد.

**مایکوپلاسما هومینیس**

مایکوپلاسما هومینیس با انواعی از بیماری ها ارتباط دارد، اما تنها در تعداد کمی از آنها به عنوان یک عامل بیماری به اثبات رسیده است. مدرکی برای دست داشتن آن در بیماری از مطالعات کشت و سرولوژی به دست آمده است. مایکوپلاسما هومینیس را می تـوان از دستگـاه تنفسی فوقـانی تقریباً ۱۰٪ از بیماران مبتلا بـه پیلونفریت (التهاب کلیه و لگن) کشت داد. مایکوپلاسما هومینیس ارتباط قاطعی با عفونت لوله های رحم (سالپنژیت) و آبسه های لوله ای – تخمدانی دارد؛ این ارگـانیسم را می توان از لوله های رحم حدود ۱۰٪ از بیماران مبتلا به سالپنژیت جـدا ساخت، اما از زنـان بدون علائم جـدا نگردیده است. زنـان مبتلا به سالپنژیت نسبت بـه زنـان فاقد بیماری، اغلب دارای آنتی بادی های ضد مایکوپلاسما هومینیس هستند. مایکوپلاسما هومینیس از خون حدود ۱۰٪ از زنانی که تب بعد از سقط جنین یا پس از زایمان داشته اند، و گاه از کشت مایع مفصلی بیماران مبتلا به آرتریت جـدا شده است.

**اوره‌آ پلاسما اوره‌آ لیتیکوم**

اوره‌آ پلاسما اوره‌آ لیتیکوم، به سان مایکوپلاسما هومینیس، با انـواعی از بیماری هـا همراه است، اما تنها در تعداد کمی از آنها عاملی اثبـات شده می باشد. اوره‌آ پلاسما اوره‌آ لیتیکوم، که برای رشد به ۱۰٪ اوره نیاز دارد، التهاب پیشابراه غیـر گونوکوکی، غیـر کلامیدیایی را در برخی مردان ایجـاد می کند، داده های اخیر نشان می دهند که التهاب پیشابراه با بیووار ۲ و نَه بیووار ۱ (اوره‌آ پلاسما پارووم) مرتبط است. اوره‌آ پلاسما اوره‌آ لیتیکوم در دستگـاه تناسلی زنان شایـع بوده، در آنجـا ارتباط آن با بیماری ضعیف می باشد. اوره‌آ پلاسما اوره‌آ لیتیکوم با بیماری ریوی نوزادان زودرس با وزن تولدی پایین که ارگـانیسم را در جریـان تولد کسب می کنند، مرتبط است. هرچنـد، در یک نـوزاد بدون علامت با اختلالات رادیوگرافیک در ریـه و فقدان عامل قابل تشخیص دیگر برای پنومونی، درمان برای گونه های اوره‌آ پلاسما و مایکوپلاسما هومینیس به نظر لازم می آید. مدرکی که ارتباط اوره‌آ پلاسما اوره‌آ لیتیکوم را با ناباروریِ خـود به خـودی نشان دهـد، در حاشیه قرار دارد.

**مایکوپلاسما ژنیتالیوم**

نخستین بار، مایکوپلاسما ژنیتالیوم از کشت پیشابراه دو مرد مبتلا به التهاب پیشابراه غیر گونوکوکی جدا گردید، اما کشت این ارگـانیسم دشوار است و مشاهدات بعدی براساس داده های حاصل از NAAT و اطلاعات سرولوژیک به دست آمد. چنین داده هایی پیشنهاد می کنند که مایکوپلاسما ژنیتالیوم در مردان با بعضی از موارد التهاب پیشابراه غیرگونوکوکی حاد، به علاوه مزمن در ارتباط است. در زنان، مایکوپلاسما ژنیتالیوم با انواعی از عفونت ها نظیر سرویسیـت (التهاب گـردن رحـم)، اندومِتـریت (التهاب آستـر درونی رحـم)، سالپنژیت (التهاب لوله های رحـم)، و ناباروری مرتبط می باشد.

**خلاصه فصل**

- پاتوژن هـای اصلی، با اهمیت پزشکی عبارتند از : مایکوپلاسما پنومونیه، عامل عفونت هـای تنفسی اندمیک و اپیدمیک؛ و مایکوپلاسما هـای ادراری تناسلی، مایکوپلاسما هومینیس، مایکوپلاسما ژنیتالیوم، و اوره‌آ پلاسما اوره‌آ لیتیکوم.
- مایکوپلاسما هومینیس و اوره‌آ پلاسما اوره‌آ لیتیکوم، به دلیل رشد سریع و سختگیر نبودن در نیازمندی هـا، به سهولت قابل کشت هستند؛ مایکوپلاسما ژنیتالیـوم و مایکوپلاسما پنومونیـه بـه انکوباسیون بسیار طولانی تری نیاز دارند.
- مایکوپلاسما پنومونیه عامل مهم پنومونیِ کسب شونده از جامعه است. عفونت تدریجـی و آهسته گستـر بـوده و اغلب به طول می انجـامد. تشخیص بـه طور بالینی به بهترین وجـه صورت می پذیرد و به واسطه سرولوژی (افزایش چهار برابری در IgG یا IgM) یا توسط NAAT ها یا هر دو به تأیید می رسد.
- مایکوپلاسـما هــای ادراری تناسـلی بـا التهاب پیشابـراه غیر کلامیدیایی، غیر گونوکوکی در مردان مرتبط اند (اوره‌آ پلاسما اوره‌آ لیتیکـوم). مایکوپلاسـما هـومینیس و اوره‌آ پلاسـما اوره‌آ

لیتیکوم، هر دو، ممکن است تب پس از زایمان و عفونت های تنفسی را در نوزادن زودرس ایجاد کنند. مایکوپلاسما هومینیس در زنان مبتلا به واژینوز باکتریایی نسبت به زنان سالم شایع تر است.

- عفونت های مایکوپلاسما و اوره‌آ پلاسما به آنتی بیوتیک های β- لاکتام پاسخ نمی دهند. تتراسایکلین ها، ماکرولید ها، و کوئینولون ها عوامل انتخابی اند.

**پرسش های مروری**

۱. اوره‌آ پلاسما اوره‌آ لیتیکوم بدین نام خوانده می شود، زیرا :

الف) در دستگاه ادراری فوقانی رشد می کند.

ب) به اوره به عنوان یک سوبسترای رشد نیاز دارد.

پ) عامل شایع عفونت های بدون علامت مثانه در زنان است.

ت) عامل عفونت های مزمن دستگاه ادراری در نوزادان زودرسی است که از مادران دارای اوره‌آ پلاسما ها به عنوان بخشی از فلور تناسلی، متولد شده اند.

۲. یک زن ۱۸ ساله فعال از نظر جنسی به درد در ربع تحتانی چپ شکم و تب دچار شده است. طی معاینه لگن، حساس شدگی ضمائم رحمی در سمت چپ و یک توده که پیشنهاد دهنده آبسه در لوله رحم است، وجود دارد. بیمار، مبتلا به بیماری التهابی لگن تشخیص داده می شود. کدام‌یک از باکتری‌های زیر عامل شایع بیماری التهابی لگن لحاظ می گردد؟

الف) باسیلوس سرئوس

ب) هموفیلوس آنفولانزا

پ) نیسریا ساب فلاوا

ت) مایکوپلاسما پنومونیه

ث) کلامیدیا تراکوماتیس

۳. کدام یک از موارد زیر در بیماری زایی عفونت های مایکوپلاسمایی اهمیت دارد؟

الف) پپتیدوگلیکان در دیواره سلولی مایکوپلاسمایی

ب) حضور لاکتو - N - نئوتترائوز به همراه گالاکتوز آمین انتهایی به عنوان گیرنده سلول میزبان

پ) ساختارها و پروتئین‌های بر هم کنشی که چسبندگی به سلول‌های میزبان را میانجی‌گری می کنند.

ت) حضور مژه ها روی سطح سلول های میزبان

ث) رشد در یک جایگاه آناتومیکی که ارگانیسم های بی هوازی در آن ناحیه رشد می نمایند.

۴. یک دانشجوی پزشکی ۲۵ ساله با فرد بیماری که پنومونی همراه با تب و سرفه دارد، تماس می یابد. چهار روز بعد، در او تب و سرفه بروز پیدا می کند، و رادیوگرافی از قفسه سینه، تراکم لُب تحتانی راست ریه را آشکار می سازد. نتیجه ی کشت باکتریایی روتین از خلط او منفی است. پنومونی ناشی از مایکوپلاسما پنومونیه در نظر گرفته می شود. تمام موارد زیر روشی مناسب برای تأیید این تشخیص است، مگر :

الف) تقویت DNA ی مایکوپلاسما پنومونیه در خلط به کمک PCR

ب) کشت خلط برای مایکوپلاسما پنومونیه

پ) رنگ آمیزی گرم روی اسمیر تهیه شده از خلط

ت) کشت مایع مکش شده از ریه برای مایکوپلاسما پنومونیه

ث) آزمون تثبیت کمپلمان روی سرم های مراحل حاد و نقاهت

۵. تمام باکتری های زیر با عفونت دستگاه تناسلی ارتباط دارند، مگر :

الف) مایکوپلاسما هومینیس

ب) نیسریا گونوره

پ) مایکوپلاسما پنومونیه

ت) کلامیدیا تراکوماتیس

ث) مایکوپلاسما ژنیتالیوم

۶. تمام خصوصیات زیر در مایکوپلاسما ها وجود دارد، مگر :

الف) دارا بودن DNA و RNA

ب) توانایی رشد در محیط عاری از سلول

پ) حساس بودن به پنی سیلین G

ت) انگل خارج سلولی بودن در بدن موجود زنده

۷. کدام مورد زیر آسان ترین آزمون برای دستیابی به تأیید آزمایشگاهی عفونت مایکوپلاسما پنومونیه است؟

الف) کشت در براث حاوی سرم، گلوکز، و پنی‌سیلین (برای مهار سایر فلور ها)

ب) PCR

پ) بررسی با میکروسکوپ الکترونی

ت) آزمون های EIA روی سرم های مراحل حاد و نقاهت

۸. در یک پسر ۱۳ ساله عفونت ناشی از مایکوپلاسما پنومونیه بروز می یابد. خطر عفونت در سایر اعضای خانواده چقدر است؟

الف) خطری وجود ندارد؛ این عفونت یک بیماری منتقله جنسی است.

ب) ۳-۱ درصد

پ) ۱۵-۱۰ درصد

ت) ۴۰-۲۰ درصد

ث) ۹۰-۵۰ درصد

۹. یک مرد ۱۹ ساله به سرفه و تب دچار می گردد. رادیوگراف از قفسه سینه او تراکم لُب تحتانی چپ ریه را نشان می دهد. تشخیص پنومونی برای وی لحاظ می شود. کدام یک از باکتری هـای زیر عامل شایع پنومونیِ کسب شونده از جامعه است؟

الف) لژیونلا پنوموفیلا

ب) کلامیدیا پنومونیه

پ) استرپتوکوکوس پنومونیه

ت) مایکوپلاسما پنومونیه

ث) همه موارد

۱۰ تمام گفته های زیر درباره مایکوپلاسما ها صحیح است، مگر :

الف) آنها به عوامل β- لاکتام حساس اند.

ب) آنها فاقد دیواره سلولی اند.

پ) آنها به غشا های سلولی پستانداران تمایل دارند.

ت) آنها می توانند در محیط های عاری از سلول کشت شوند.

ث) بعضی از گونه ها در اندازه اندکی از ویروس ها بزرگ تر اند.

۱۱. آغاز عفونت با مایکوپلاسما با کدام مورد است؟

الف) ساخت یک کپسول پلی ساکاریدی که مانع از فاگوسیتوز می شود.ب) ترشح یک اگزوتوکسین قدرتمند

پ) اندوسیتوز توسط سلول های اپیتلیال مژه دار تنفسی

ت) چسبندگی به سلول های اپیتلیال تنفسی با میانجی گری ادهسین P1

ث) هیچکدام

۱۲. کدام یک از مولیکوت های زیر ظرف ۷-۵ روز از تلقیح، نمای مشخص «تخم مرغ نیمرو شده» دارد؟

الف) مایکوپلاسما فِرمِنتانس

ب) مایکوپلاسما اوراله

پ) مایکوپلاسما هومینیس

ت) مایکوپلاسما پنومونیه

ث) همه موارد

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ب | ۲- ث | ۳- پ |
| ۴- پ | ۵- پ | ۶- پ |
| ۷- ت | ۸- ث | ۹- ث |
| ۱۰- الف | ۱۱- ت | ۱۲- پ |

# فصل ۲۶ ریکتسیا و جنس های خویشاوند

## کلیات

پـاتوژن هـــای انســانی در خـانواده ریکتسیاســه بـاکتری هــای کـوچکی از جنس های ریکتسیا و اوریئنتیا هستند. آنها با اعضای خـانواده آناپلاسماتاسـه که مشتمل بر جنس هـای اِرلیشیا و آناپلاسـما اسـت، از نزدیــک خویشـاوند می باشند. این ارگانیسم ها انگل‌های درون سـلولی اجبـاری انـد کـه توسـط بندپایان به انسان‌ها انتقال می یابند. بسیاری از ریکتسیا ها از راه تخمـدان از یک نسل بندپا به نسل دیگر منتقل می شوند. بندپا هم به عنوان ناقل و هـم به عنوان مخزن عمل می نماید. عفونت های ریکتسیایی — اما نه اِرلیشیوز — به طور مشخص با تب، بثورات جلدی و واسکولیت (التهاب عروق) تظاهر پیدا می کنند. آنها براساس ویژگـی هـای بـالینی، جنبـه هـای اپیـدمیولوژیک، و خصوصیات ایمونولوژیک خود گروه بندی می شوند (جدول ۱-۲۶). کوکسیئلا بورنِتیئی در خانواده کوکسیئلاسه جای داشته و بـا جـنس لژیـونلا از نزدیـک خویشاوند بیشتری دارد؛ برای سهولت، این ارگانیسم در انتهای این فصـل بـه بحث گذارده شده است.

جدول ۱-۲۶. بیماری های ریکتسیایی، ارلیشیایی و تب کیو

| گروه | ارگانیسم | بیماری | توزیع جغرافیایی | ناقل | پستاندار مخزن | ویژگی های بالینی | آزمون های تشخیصی[a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| گروه تیفوس | ریکتسیا پرووازکیئی | تیفوس اپیدمیک (تیفوس منتقل شونده توسط شپش)، بیماری بریل - زینسِر | سراسر جهان : آمریکای جنوبی، آفریقا، آسیا، آمریکای شمالی | شپش | انسان | تب، لرز، درد عضلانی، سردرد، بثورات جلدی (بدون اثر زخم)؛ بیماری شدید در صورت عدم درمان | سرولوژی |
| | ریکتسیا تایفی | تیفوس موشی، تیفوس اپیدمیک، تیفوس منتقل شونده توسط کک | سراسر جهان (کانون های کوچک) | کک | جوندگان | تب، سردرد، درد عضلانی، بثورات جلدی (بدون اثر زخم)؛ بیماری ملایم‌تر نسبت به تیفوس اپیدمیک | سرولوژی |
| گروه تیفوس بوته زار | اوریئنتیا تسوتسو گاموشی | تیفوس بوته زار | آسیا، جنوب اقیانوس آرام، شمال استرالیا | مایت | جوندگان | تب، سردرد، بثورات جلدی (۵۰٪ دارای اثر زخم)، لنف آدنوپاتی، لنفوسیت های نامعمول | سرولوژی |
| گروه تب خال‌دار[b] | ریکتسیا ریکتسیئی | تب خال‌دار کوه های راکی | نیمکره غربی (آمریکا، آمریکای جنوبی) | کنه[c] | جوندگان، سگ‌ها | تب، سردرد، بثورات جلدی (بدون اثر زخم)؛ تعداد زیادی تظاهرات منتشره | FA مستقیم ریکتسیا ها در بافت؛ سرولوژی؛ PCR |
| | ریکتسیا کونوریئی | تب بوتونئوز، تب خال‌دار مدیترانه ای، تب خال‌دار اسرائیلی، تب کنه آفریقایی جنوبی، تیفوس کنه آفریقایی (کنیا)، تیفوس کنه هندی | کشور های مدیترانه‌ای، آفریقا، خاورمیانه، هند | کنه[c] | جوندگان، سگ‌ها | تب، سردرد، بثورات جلدی، "تاش نور"[tache noire : زخم پوشیده شده با یک پوسته سیاه] (دارای اثر زخم) | FA مستقیم ریکتسیا ها در بافت فاقد حساسیت است؛ سرولوژی |
| | ریکتسیا سیبیریکا | تیفوس کنه سیبریایی (تیفوس کنه شمال آسیا) | سیبری، مغولستان | کنه[c] | جوندگان | تب، بثورات جلدی (دارای اثر زخم) | سرولوژی |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| گروه انتقالی | ریکتسیا آکاری | آبله ریکتسیایی | آمریکا، کره، روسیه، آفریقای جنوبی | مایت[c] | موش | بیماری ملایم، تب، سر درد، بثورات جلدی وزیکولی (دارای اثر زخم) | سرولوژی |
| | ریکتسیا اُسترِالیس | تیفوس کنه کوئینزلند | استرالیا | کنه[c] | جوندگان، حیوان کیسه دار | تب، بثورات جلدی در تنه و دست و پا (دارای اثر زخم) | سرولوژی |
| تب کیو | کوکسیئلا بورنتیئی | تب کیو | سراسر جهان | ذرات پراکنده شونده در هوا، کنه | گوسفند، گاو، بز، سایرین | سردرد، تب، خستگی، پنومونی (بدون اثر زخم)؛ می تواند دارای پیامد های عمده باشد. | CF مثبت برای آنتی‌ژن های فاز I و II |
| ارلیشیا ها | ارلیشیا چافینسیس | ارلیشیوز مونوسیت انسان | ایالت‌های جنوبی – مرکزی، جنوب شرقی، و غربی آمریکا | کنه | گوزن، سگ، انسان | تب، سردرد، گلبول های سفید نامعمول | انکلوژن‌ها در مونوسیت‌های گردش خون؛ FA غیر مستقیم برای آنتی‌بادی‌ها |
| | آناپلاسما فاگو سیتوفیلوم | آناپلاسموز گرانولوسیت انسان | ایالت‌های بالای غرب میانه، شمال غربی، و کرانه غربی آمریکا، و اروپا | کنه | موش، سایر پستانداران | تب، سر درد، درد عضلانی | انکلوژن‌ها در گرانولوسیت‌ها؛ FA غیر مستقیم برای آنتی‌بادی‌ها |
| | ارلیشیا اوینگیئی | ارلیشیوز گرانولوسیت انسان | ایالت های غرب میانه آمریکا | کنه | سگ | تب، سردرد، درد عضلانی | انکلوژن‌ها در گرانولوسیت‌ها؛ FA غیر مستقیم برای آنتی‌بادی‌ها |

a. EIA ها؛ لاتکس آگلوتیناسیون در میان سایرین بر اساس جنس و گونه.

b. سایر گونه های ریکتسیا در گروه تب خال‌دار که انسان ها را آلوده می‌نمایند، عبارتند از: ریکتسیا آفریکِه، ریکتسیا جاپونیکا، ریکتسیا هونئی، و ریکتسیا اسلوواکا.

c. همچنین به عنوان بندپای مخزن به خدمت گرفته شده، ریکتسیا ها را از راه تخمدان به نسل بعد منتقل می سازد.

FA، آزمون ایمونو فلئورسنت آنتی بادی؛ PCR، واکنش زنجیره ای پلیمراز.

## ریکتسیا و اوریئنتیا

### ویژگی های ریکتسیا ها

ریکتسیا ها کوکوباسیل های پلئومورفیک اند، که به صورت باسیل های بسیار کوتاه (μm ۲–۱×۰/۳) یا به شکل کوکوس ها (μm ۰/۳ قطر) وجود دارند. آنها در رنگ آمیزی گرم به خوبی رنگ نمی گیرند اما زمانی که با گیمسا، گیمنِز، آکریدین اورَنج، یا سایر رنگ‌ها، رنگ‌آمیزی شوند، در زیر میکروسکوپ نوری به سهولت نمایان می گردند. هرچند، رنگ آمیزی های ایمونو هیستو شیمیایی و ایمونو فلئورسنس، کـه در آزمایشگـاه هـای مجرب در تشخیص ریکتسیایی انجـام می شوند، سودمند ترین شیـوه هـا بـرای تأییدِ تشخیص عفونت ریکتسیایی اند.

ریکتسیا ها به آسانی در کیسه زرده تخم مرغ های جنین‌دار رشد می کنند. نمونه های خالص حاوی ریکتسیا را می توان با استفاده از سانتریفیوژ افتراقیِ سوسپانسیون های کیسه زرده، به منظور استفاده در آزمون های آزمایشگاهی، به دست آورد. همچنین، بسیاری از سویه های ریکتسیا در کشت سلولی رشد کرده، در آنجـا، در دمای ۳۴°C از زمان نسل ۱۰–۸ ساعت برخوردار اند.

کشت سلولی جایگزین تلقیح حیوانی (به جز برای گونه های اوریئنتیا) و کشت در کیسه زرده، برای جدا سازی این ارگانیسم ها، شده است. به دلایل زیست امنیتی، جدا سازی ریکتسیا ها باید تنها در آزمایشگا های مرجع انجام شود.

ریکتسیا ها دارای ساختار دیواره سلولی گرم منفی هستند که شامل پپتیدوگلیکان واجد اسید مورامیک و اسید دی آمینو پایمیلیک می باشد. جنس ریکتسیا به چند گروه تقسیم می شود. گروه تیفوس، گروه تب خال دار، گروه انتقالی دارای گونه هایی اند که برای انسان ها بیماری زا هستند. ریکتسیا ها لیپو پلی ساکارید داشته و پروتئین های دیواره سلولی در آنها پروتئین های سطحی OmpA و OmpB را شامل می شود. این پروتئین های سطحی در اتصال به سلول های میزبان و در پاسخ ایمنی هومورال اهمیت دارند و همچنین مبنایی را برا سروتایپینگ فراهم می سازند.

ریکتسیا ها در قسمت های مختلف سلول به رشد می پردازند. آن دسته که متعلق به گروه تیفوس هستند، معمولاً در سیتوپلاسم یافت می شوند؛ ریکتسیا های گروه تب خال‌دار در هسته مشاهده می گردند. رشد ریکتسیایی در حضور سولفونامید ها افزایش می یابد، و بیماری های ریکتسیایی در پی استفاده از این دارو ها وخیم تر می شوند. تتراسایکلین ها و کلرامفنیکل رشد ریکتسیا ها را باز داشته و می توانند به لحاظ درمانی ثمر بخش باشند.

اکثر ریکتسیا ها در خارج از ناقل یا میزبان، فقط برای دوره های کوتاهی از زمان زنده می مانند. ریکتسیا ها در اثر حرارت، خشکی و ترکیبات شیمیاییِ باکتری سیدال به سرعت تخریب می گردند. مدفوع خشک شده شپش های آلوده ممکن است ماه ها در دمای اتاق، ریکتسیا پرووازکیئی عفونت زا را در خود نگه دارد.

**آنتی ژن های ریکتسیایی و سرولوژی**

آزمـون ایمونوفلئورسنت آنتی بادی مستقیم را می تـوان بـرای شناسایـی ریکتسیا ها در کنه‌ها و برش‌های بافت به کار گرفت. این آزمون سودمندترین روش برای یافتن ریکتسیا ریکتسیئی در نمونه های پوست جهت کمک به تشخیص تب خال‌دار کوه های راکی یا RMSF ( Rocky Mountain spotted fever) بوده است؛ اگرچه، این آزمون صرفاً در تعداد اندکی از آزمایشگاه های مرجع انجام می گیرد.

برای هیچ‌کدام از بیماری های ریکتسیایی تا پیش از هفته دوم بیماری، مدرک سرولوژیکی ای حـاکی از عفونت وجـود نخـواهد داشت. بنابرایـن، آزمون های سرولوژیک صرفاً برای تأیید تشخیص ای مورد استفاده اند، که بر اساس یافته های بالینی، (مانند تب، سر درد، بثورات جلدی) و اطلاعات اپیدمیولوژیک (مانند گزش کنه) به دست می آید. درمان برای بیماری های بالقوه شدید، نظیر تب خال‌دار کوه های راکی و تیفوس، باید قبل از روی دادن تغییر سرمی، لحاظ گردد.

انواعی از آزمون های سرولوژیک برای تشخیص بیماری های ریکتسیایی استفاده می شوند. اکثر این آزمون ها تنها در آزمایشگاه های مرجع انجـام می گیرند. آنتی‌ژن‌ها برای آزمون های ایمونوفلئورسنس غیر مستقیم، لاتکس آگلوتیناسیون، و آنزیم ایمونواسی برای تب خال‌دار کوه هـای راکی به طور تجـاری در دسترس هستند. شناساگـر هـا برای سایـر آزمون هـا تنها در آزمایشگاه های بهداشت عمومی و دیگر آزمایشگاه های مرجع تهیه می‌شوند. تکنیک فلئورسنت آنتی بادی غیـر مستقیم ممکن است، به علت در دسترس بودن شناساگر ها و سرعت کار با آنها، گسترده ترین شیوه مورد استفاده باشد. این آزمون نسبتاً حساس بوده، به اندک آنتی ژنی نیاز دارد، و می تواند برای یافتن ایمونوگلوبولین M (IgM) و IgG به کار رود. ریکتسیا های به طور جزئی خالص شده، که از کیسه زرده آلوده برداشت شده اند، با رقت هایی از سرم بیمار مورد آزمون قرار می گیرند. آنتی بادی واکنش پذیر به کمک گلوبولین ضد انسانی نشان دار شده با فلئورسئین شناسایی می شود. نتایج بر حضور آنتی بادی های نسبتاً اختصاصی به گونه دلالت می نمایند، اما واکنش های متقاطع نیز مشاهده گردیده اند.

**آسیب شناسی**

ریکتسیا ها در سلول های اندوتلیال عروق خونی کوچک تکثیر و واسکولیت را ایجاد می کنند که با لنفوسیت ها پیرامون عروق خونی مشخص می گردد. این سلول ها متورم و نکروزه می شوند؛ ترمبوز عروق پدید آمده، به پارگی و نکروز می انجامد. آسیب های عروقی در پوست بارز می باشند، اما واسکولیت در اندام های متعددی رخ می دهد و ظاهراً مبنای اختلالات هموستاتیک (توقف جریان خون) واقع می شود. تجمعات لنفوسیت ها، گلبول های سفید پلی مورفو نوکلئر و ماکروفاژ هـا در عروق خونیِ ماده خاکستری مغز شکل می گیرند؛ این تجمعات "گرهک های تیفوس" (typhus nodules) نام دارند. قلب آسیب هایی مشابه به عروق خونی کوچک را نشان می دهد. سایر اندام ها نیز ممکن است درگیر شوند.

**ایمنی**

در کشت های سلولیِ ماکروفاژها، ریکتسیاها فاگوسیتوز گشته و به طور درون سلولی، حتی در حضور آنتی بادی، تکثیر می‌یابند. اضافه نمودن لنفوسیت‌های بر گرفته از حیوانـات ایمن، این تکثیر را در شرایط آزمایشگـاهی متوقف می سازد. عفونت در انسان ها در برابر عفونت مجدد ناشی از منابع خارجی، مصونیتی نسبی به دنبال دارد، اما عود عفونت رخ می دهد (بیماری بِریل – زینسرِ را، ببینید).

**یافته های بالینی**

عفونت های ریکتسیایی با تب، سر درد، بی حالی، درماندگی، بثورات جلدی، و بزرگ شدن طحال و کبد مشخص می گردند.

**الف) گروه تیفوس**

**۱. تیفوس اپیدمیک (ریکتسیا پرووازِکیئی) –** بیماری توسط شپش بدن در یک چـرخه انسان – شپش منتقل می شود. در تیفوس اپیدمیک، عفونت منتشره و درماندگی، شدید بوده و برای ۲ هفته پا بر جا می ماند. در اشخاص بالا تر از ۴۰ سال، بیماری شدید تر است و بیشتر کشنده می باشد. در جریان اپیدمی ها، میزان مرگ و میر به ۳۰–۶ درصد می رسد.

**۲. تیفوس اندمیک یا تیفوس موشی (ریکتسیا تایفی) –** لِه شدن مدفوع کک آلوده در زخم گزش راه انتقال است. نمای بالینی تیفوس اندمیک در بسیاری از ویژگی‌ها با تیفوس اپیدمیک اشتراک دارد، اما این بیماری ملایم تر است و به جز در سالمندان به ندرت کشنده می باشد.

**ب) گروه تب خال دار**

گروه تب خال دار از نظر بالینی به تیفوس شباهت دارد؛ اگرچه، برخلاف بثورات جلدی موجود در سایر بیماری های ریکتسیایی، بثورات جلدیِ ایجاد شونده در گـروه تب خال دار، ۵–۳ روزپس از بیماری، نخست در دست ها و پا ها ظاهر گشته، سپس به سمت مرکـز حرکت می کنند. به علاوه، کف دست ها و پا ها را درگیـر می سازند. برخی، نظیر تب خال دار برزیلی و RMSF، ممکن است عفونت های شدیدی را ایجاد نمایند. این عفونت های شدیـد احتمالاً نتیجـه ی عفونت سلول های اندوتلیال است که به تراوایی عـروقی و متعاقب آن، عـوارضی نظیر ادم و خونریـزی ریـوی می انجامد. سایرین، مانند تب مدیترانه ای، خفیف هستند. درصد مرگ و میر در هر مورد تفاوت چشمگیری دارد. در RMSF که درمان نشده باشد، این درصد در میان سالمندان نسبت به بالغین جوان یا کودکان، معمولاً به مراتب بیشتر (تا ۵۰٪) است.

**پ) گروه انتقالی**

آبله ریکتسیایی یا ریکتسیال پاکس (ریکتسیا آکاری) یک بیماری ملایم با بثورات جلدی مشابه با آبله مرغان (واریسلا) است. حدوداً یک هفته قبل از شروع تب، یک پاپول قرمز رنگ سخت در جایگاه گزش مایت پدید آمده و به شکل یک وزیکول عمقی توسعه می یابد که به نو به خود به یک اِسکار (اثر زخم) سیاه رنگ تبدیل می شود (ادامه بحث را ببینید).

**ت) گروه تیفوس بوته زار**

تیفوس بوته زار (اوریئنتیا تِسوتِسو گاموشی) – این بیماری از لحاظ بالینی همانند تیفوس اپیدمیک است. یکی از ویژگی های آن ایجاد اثر زخم است که یک پوسته سیاه رنگ آن را می پوشاند، و موقعیت گزش مایت را نشان می دهد. لنف آدنوپاتیِ فراگیر و لنفوسیتوز شایع است. بیماری، با درگیری قلبی و مغزی، ممکن است شدید باشد، و تقریباً در ۳۰٪ از بیماران به مرگ منتهی می شود.

**یافته های آزمایشگاهی**

جدا سازی ریکتسیا ها به لحاظ تکنیکی دشوار بوده و فایده محدودی در تشخیص دارد. به علاوه، این کار مخاطره آمیز است و باید در آزمایشگاه زیست ایمنی سطح ۳ انجام شود. برای کشت اکثر ریکتسیا ها، تلقیح حیوانی جای خود را به کشت سلولی داده است. نمونه های مناسب عبارتند از : پلاسمای هپارینـه، بـافی کُت (قسمتی از نمونه خـون، حـاوی بیشتریـن گلبول های سفید و پلاکت ها پس از سانتریفیوژ خون)، و ضایعات پوستی. ارگـانیسم ها را می توان به واسطه شیـوه های ملکولی یا رنگ آمیـزی ایمونوفلئورسنس، در کشت های سلولی شناسایی نمود.

در RMSF، بعضی دیگر از عفونت های ریکتسیایی، و تیفوس بوته زار، ضایعات پوستی گرفته شده از بیماران بین روزهای چهارم و هشتم از بیماری، ممکن است به واسطه رنگ آمیزی ایمونوفلئورسنس در آزمایشگاه های ویژه، ریکتسیا ها را آشکار سازند.

واکنش زنجیـره ای پلیمراز (PCR) برای کمک به تشخـیص RMSF، سایر بیماری های گروه تب خال‌دار، تیفوس موشی، و تیفوس بوته زار به کار رفته است. شیوه های PCR رئال–تایم حساسیت افزایش یافته داشته و اجازه تشخیص، پیش از پاسخ سرولوژیک را میدهند. نمونه های مناسب شامل بافت ها، پلاسما، خون محیطی، و نمونه های بافی کُت هستند. تکنیک های ملکولی نیز برای شناسایی ریکتسیا ها در ناقلین مورد استفاده قرار گرفته اند. این سنجش ها به طور محدود، عمدتاً در آزمایشگاه های مرجع در دسترس می باشند.

سرولوژی شیوه اصلیِ در دسترس برای تشخیص عفونت های ریکتسایی در آزمایشگاه های بالینی است. گسترده ترین آزمون های سرولوژیکی مورد استفاده، ایمونو فلئورسنس غیر مستقیم و تثبیت کمپلمان هستند (بحث قبل را ببینید). در اکثر آزمایشگـاه ها دیگر از تثبیت کمپلمان استفاده نمی شود. در جریان دوره بیماری باید افزایش آنتی بادی به اثبات رسد. در RMSF، پاسخ آنتی بادی ممکن است تا پس از هفته دوم بیماری روی ندهد.

**درمان**

تتراسایکلین ها، به طور ارجح داکسی سایکلین، اثرگذار می باشند، منوط به آن که درمان به موقع آغاز گردد. داکسی سایکلین روزانه به طور خوراکی تجـویـز می شود و تـا ۴–۳ روز پس از فـرو نشستن تب ادامه می یابـد.

در اشخاص به شدت بیمار، دوز های اولیه را می تـوان به طور داخل وریدی تجویز نمود. کلرامفنیکل نیز می تواند ثمر بخش باشد.

سولفونامید هـا بر شدت بیماری می افـزایند و نباید از آنها استفاده کرد. تجربه بالینیِ محدودی با فلئورو کوئینولون ها وجود دارد، اگرچه آنها فعالیت در شرایط آزمایشگاهی را نشان داده اند.

**اپیدمیولوژی**

انواعی از بندپایان، به ویژه کنه ها و مایت ها، ارگانیسم های شبه ریکتسیا را در سلول های پوشش دهنده دستگاه گوارش خود نگه می دارند. بسیاری از این ارگانیسم ها ظاهراً برای انسان‌ها پاتوژن نیستند.

چرخه حیـات ریکتسیا هـای مختلف، متفاوت است. ریکتسیا پرووازکیئی دارای چرخه حیـات در انسان و شپش انسانـی (پدیکولوس هیومَنوس کورپوریس و پدیکولوس هیومنوس کَپیتیس) می باشد. شپش ها ارگانیسم ها را به دنبال گزش انسان های آلوده کسب می کنند و آنها را از طریق دفع مدفوع روی پوست شخص دیگری منتقل می سازند. هنگامی که شپش نیش می زند، همزمان مدفوع خود را تخلیه می کند. خاراندن نواحی گزش اجازه می دهد تا ریکتسیا های دفع شده در مدفوع وارد پوست شوند. شپش در اثر عفونت می میرد، اما ارگـانیسم هـا مدتی در مدفوع خشک شده آن زنـده می مانند. ریکتسیا ها از یک نسل شپش به نسل دیگر آن انتقال نمی یابند. شپش زدایی از بخش های وسیعی از جمعیت به کمک حشره‌کش ها، موجب کنترل اپیدمی های تیفوس می شود.

بیماری بِریل – زینسِر عود یک عفونت قدیمی تیفوس است. ریکتسیا ها می توانند سال های متمادی در گره های لنفاوی یک شخص بمانند بدون آن که در شخص هیچ نشانه ای از بیماری بروز کند. ریکتسیا های جدا شده از چنین مواردی به سان ریکتسیا پرووازکیئی کلاسیک رفتار می نمایند؛ این مسأله پیشنهاد می دهد که انسان ها خود مخزنی برای ریکتسیا های تیفوس اپیدمیک هستند. اپیدمی‌های تیفوس با جنگ و کاهش استانداردهای بهداشت فردی، که به نو به خود فرصت هایی را برای شکوفایی شپش های انسانی در اختیار می نهند، ارتباط دارند. چنانچه این موضوع در زمان عود یک عفونت قدیمی تیفوس روی دهد، اپیدمی ممکن است انفجاری گردد. بیماری بریل – زینسر در جمعیت های محلیِ واجد تیفوس، به علاوه در اشخاصی که از این نواحی به مناطق بدون بیماری مسافرت می کنند، اتفاق می افتد. خصوصیات سرولوژیک به سهولت سبب باز شناسی بیماری بریل – زینسر از تیفوس اولیه می شوند. سطح آنتی‌بادی ها زودتر بالا رفته و آنتی بادی ها از نوع IgG هستند، در صورتی که پس از عفونت اولیه، نخست آنتی بادی های IgM مورد شناسایی قرار می گیرند. آنها در روز ۱۰ ام بیماری به حداکثر میزان خود می رسند. این پاسخ زود هنگام آنتی بادی IgG و روند ملایم تر بیماری پیشنهاد بر حضورِ همچنانِ مصونیت نسبی از عفونت اولیه می کند.

در آمریکا، ریکتسیا پرووازکیئی دارای یک مخزن خارج انسانی در سنجاب پرنده جنوبی، به نام گِلائوکومیس وولانس است. در مناطقی که سنجاب های پرنده جنوبی به صورت بومی وجود دارند (جنوب ایالت مین تا فلوریدا تا مرکز آمریکا)، عفونت های انسانی پس از گزش پارازیت های خارجی این جونده رخ می دهند. عفونت بین انسان ها توسط شپش بدن، پِدیکولوس هیومَنوس، کورپوریس، رخ می دهد. گزارشات اخیر نشان می دهند که تیفوس اپیدمیک ممکن است در بعضی از مناطق رو به افزایش باشد؛ ریکتسا پرووازکیئی یک عامل بیوتروریسم لحاظ می گردد.

مخزن ریکتسیا تایفی رت است، که عفونت در آن ناآشکار و طولانی مدت می باشد. کک های رت ریکتسیا ها را از رتی به رت دیگر و گاه از رت ها به انسان ها حمل می کنند، و در انسان ها تیفوس اپیدمیک پدید می آید. کک های گربه می توانند به عنوان مخزن به خدمت گرفته شوند. در تیفوس اپیدمیک کک قادر به انتقال ریکتسیا ها از راه تخمدان نیست.

اوریئنتیا تسوتسوگاموشی دارای مخزن حقیقی در مایت ها است که جوندگان را آلوده می سازند. ریکتسیا ها می توانند برای بیش از ۱ سال پس از عفونت در رت ها باقی بمانند. مایت ها عفونت را از راه تخمدان انتقال می دهند. گاهی اوقات مایت های آلوده یا کک های رت، انسان ها را نیش زده و منجر به تیفوس بوته زار می شوند. ریکتسیا ها در چرخه مایت – رت – مایت در بوته زار یا در پوشش جنگلی ثانویه که جایگزین جنگل های بکر شده است، زنده می مانند. این قبیل نواحی ممکن است مورد هجوم رت ها و مایت های ترومبیکولید واقع گردند.

ریکتسیا ریکتسیئی ممکن است در کنه های جنگلی سالم (دِرماسِنتور آندِرسونی) حضور داشته و از راه تخمدان از نسلی بـه نسل دیگـر بگذرد. کنه های آلوده در ایالت های غربی آمریکا گاهی مهره دارانی نظیر جوندگان، گوزن ها و انسان ها را نیش می زنند. برای آن که عفونت شکل گیرد، کنه حامل ریکتسیا ها باید آنچنان خونخواری کند که مملوء از خون شود، تا تعداد ریکتسیا ها در کنه فزونی یابد. بنابراین بین زمان اتصال کنه تا عفونی شدن آن، یک تأخیر ۹۰-۴۵ دقیقه ای وجود دارد. در ایالت های شرقی آمریکا، کنه سگ، درماسنتور واریابیلیس، تب خال‌دار کوه های راکی را انتقال می دهد. سگ ها میزبان این کنه ها هستند و ممکن است به عنوان مخزنی برای عفونت کنه عمل کنند. اکثر موارد تب خال‌دار کوه های راکی در آمریکـا اکنون در نواحی شرقی و جنوب شرقی رخ می دهند.

مخزن ریکتسیا آکاری مایت های خوخوار گونه های آلودِرمانیسوس سانگوئینِئوس است. این مایت ها ممکن است روی موش های موس موسکولوسِ به دام افتاده در خانه های آپارتمانی آمریکا، جایی که آبله ریکتسیایی به وجود می آید، یافت شوند. در مایت، ریکتسیا ها از راه تخمدان

منتقل می گردند. از این رو، ممکن است مایت، علاوه بر ناقل، به عنوان یک مخزن حقیقی نیز عمل نماید. ریکتسیا آکاری همچنین در شرق اروپا، ترکیه، و کره جدا شده است.

**وقوع جغرافیایی**

**الف) تیفوس اپیدمیک**

این عفونتِ بالقوه جهانی در آمریکا، انگلیس و اسکاندیناوی از بین رفته است، اما هنوز در بالکان، آسیا، آفریقا، مکزیک و کوه‌های آند آمریکای جنوبی وجود دارد. با در نظر گرفتن دوره طولانی عفونت پنهانی در انسان ها (بیماری بریل – زینسر)، این بیماری می تواند تحت شرایط محیطی مناسب، ظهور و به سرعت گسترش یابد، نظیر آنچه که در جریان جنگ جهانی دوم در اروپا، به دلیل پایین آمدن کیفیت بهداشت جامعه روی داد.

**ب) تیفوس اندمیک موشی**

بیماری در سرتاسر جهان، به ویژه در مناطق مملوء از رت، وجود دارد. ممکن است در همان نواحیِ تیفوس اپیدمیک یا بوته زار وجود داشته باشد، و با آنها اشتباه گرفته شود.

**پ) تیفوس بوته زار**

عفونت در خاور دور، خصوصاً میانمار (بِرمِه)، هند، سریلانکا، گینه نو، ژاپن، و تایوان دیده می شود. مرحله لاروی (چیگِر) در انواع مایت های ترومبیکولید هم به عنوان مخزن، از راه انتقال تخمدانی، و هم به عنوان ناقل برای آلوده ساختن انسان ها و جوندگان عمل می کند.

**ت) گروه تب خال دار**

این عفونت ها تقریباً به شکل جهانی روی داده، معمولاً در نواحی متفاوت، اندک اختلافات اپیدمیولوژیک و ایمونولوژیک را نشان می دهند. در این گروه، انتقال توسط کنه خانواده ایگزودس مشترک است. بیماری هایی که با هم گروه بندی شده اند، عبارتند از : RMSF و تب های خال دار کلمبیایی، برزیلی، و مکزیکی؛ تب های مدیترانه ای (بوتونِئوس)، کنه آفریقای جنوبی، و کنیا؛ تیفوس کنه کوئینزلند شمالی؛ و ریکتسیوز های منتقل شونده توسط کنه آسیای شمالی.

**ث) آبله ریکتسیایی**

این بیماری انسانی در میان ساکنان خانه های آپارتمانی در ایالت های شمالی آمریکا مشاهده شده است. اگرچه، عفونت ممکن است در روسیه، آفریقا، و کره نیز رخ دهد.

**وقوع فصلی**

تیفوس اپیدمیک در اقلیم های سرد شایع تر بوده، اوج آن در زمستان و افول آن در بهار می باشد. این مسأله احتمالاً بازتاب ازدحام، نبود سوخت، و پایین آمدن استاندارد های بهداشت فردی است، که شرایط مساعد برای هجوم شپش ها به شمار می روند.

عفونت های ریکتسیایی توسط ناقلینی به انسان منتقل می گردند که در ماه های تابستان و پاییز بیشترین شیوع را دارند.

**کنترل**

برای کنترل باید به شکستن زنجیره عفونت، درمان بیماران با آنتی بیوتیک، و ایمونیزاسیون اتکا کرد. اشخاص مبتلا به بیماری ریکتسیایی که عاری از پارازیت‌های خارجی می‌باشند، آلوده کننده نبوده و عفونت را سرایت نمی‌دهند.

**الف) پیشگیری از انتقال به واسطه شکستن زنجیره عفونت**

۱. **تیفوس اپیدمیک** – شپش زدایی با حشره کش.

۲. **تیفوس موشی** – ساختمان هایی که رت ها قادر به نفوذ در آنها نباشند، و استفاده از سموم ضد رت.

۳. **تیفوس بوته زار** – پاک سازی پارک های جنگلی ای که در آنها رت ها و مایت ها به سر می برند.

۴. **تب خال دار** – کار های مشابهی ممکن است برای تب های خال دار انجام شود، که عبارتند از : پاک سازی مزارع مورد هجوم، پیشگیری فردی در شکل پوشیدن لباس های محافظ نظیر چکمه های بلند و گذاشتن انتهای شلوار در جوراب ها؛ استفاده از دورکننده های کنه، و برداشت مکرر کنه های اتصال‌یافته به بدن.

۵. **آبله ریکتسیایی** – از بین بردن جوندگان و پارازیت های آنها در محل اقامت انسان.

**بررسی مفهومی**

- ریکتسیا ها کوکوباسیل هـایی پلئومورفیک اند که پاتوژن هـای درون سلولی اجباری می باشند؛ آنها به باکتری های گرم منفی شباهت دارند، اما در رنگ آمیزی گرم، رنگ نمی گیرند.
- ریکتسیا ها را می توان در رده های کشت سلولی و در کیسه های زرده کشت داد، اما رنگ آمیزی های ایمونو هیستو شیمیایی یا

ایمونو فلئورسنس، سرولوژی، یا شیوه های ملکولی معمولاً برای شناسایی آنها در مواد بالینی به کار می روند.

- نشان عفونت با ریکتسیا واسکولیت است.
- رکتسیا را می توان در گروه های تیفوس، تب خال دار، و انتقالی تقسیم نمود؛ اوریئنتیا تسوتسوگاموشی تیفوس بوته زار را ایجاد می کند. ناقل ها، تضاهرات بالینی، و توزیع جغرافیایی بر اساس گروه فرق می کنند.
- بیماری ممکن است برای مثال در آبله ریکتسیایی، ملایم، یا برای مثال در RMSF ، شدید باشد.
- داکسی سایکلین داروی انتخابی است.

**ارلیشیا و آناپلاسما**

ارلیشیا های مسبب بیماری در انسان، تا اندازه زیادی بر پایه تجزیه و تحلیل توالی ژن های rRNA، در تعداد محدودی گونه رده بندی شده اند. پاتوژن ها عبارتند از : ارلیشیا چافینسیس، عامل ارلیشیوز مونوسیت انسان یا HME (human monocyte ehrlichiosis)؛ ارلیشیا اِوینگیئی، عامل ارلیشیوز ارلیشیا اوینگیئی ؛ و آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم، عامل آناپلاسموز گرانولوسیت انسان یا HGE ( human granulocyte anaplasmosis). همین جنس‌ها گونه های دیگری نیز دارند که حیوانات را آلوده می کنند اما ظاهراً برای انسان ها بیماری زا نیستند. پاتوژن های انسانیِ گروه دارای مخازن حیوانی بوده و علاوه بر انسان در حیوانات نیز بیماری ایجاد می نمایند.

ارگانیسم های گروه ارلیشیا باکتری های درون سلولی اجباری اند که از لحاظ تاکسونومی با ریکتسیا ها گروه بندی می‌شوند. آنها از ناقل‌های کنه ای برخوردار اند (جدول ۱-۲۶ را ببینید).

**ویژگی های ارلیشیا ها**

ارلیشیا ها و آناپلاسما باکتری های گرم منفی کوچک (۰/۵ µm) و درون سلولی اجباری می باشند. آنها گلبول های سفید جریان خون را آلوده نموده، درون واکوئل های فاگوسیتی به تکثیر می پردازند، و دستجاتی با نمای شبه انکلوژن را شکل می دهند. این دستجاتِ ارلیشیا ها مورولا نام دارند، که از واژه لاتین درخت توت (mulberry) مشتق شده است. ارلیشیا ها و کلامدیا ها (فصل ۲۷ را ببینید) از نظر یافت شدن در واکوئل های درون سلولی، به یکدیگر شبیه هستند. هرچند، ارلیشیا ها به دلیل توانایی سنتز آدنوزین تری فسفات (ATP)، به ریکتسیا ها شباهت دارند؛ کلامیدیا ها قادر به سنتز ATP نیستند.

**یافته های بالینی**

دوره کمون پس از گزش کنه هم برای HME و هم برای HGE می تواند از ۵ تا ۲۱ روز متغیر باشد. تظاهرات بالینی ارلیشیوز در انسان ها غیر اختصاصی است، و شامل تب، لرز، سر درد، درد عضلانی، تهوع یا استفراغ، بی اشتهایی، و کاهش وزن می شود. این تظاهرات به تظاهرات RMSF شباهت زیادی داشته، اما در ارلیشیوز بثورات جلدی مشاهده نمی گردد. ارلیشیا چافینسیس غالباً و آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم کمتر، عوامل بیماری وخیم یا مرگبار کشنده می باشند. عوارض ناشی از HME عبارتند از : مننگوانسفالیت، نارسایی کلیه، میوکاردیت، و نارسایی تنفسی، در میان دیگر سندرم های مخاطره آمیز برای حیات، مانند شوک. مطالعات شیوع سرمی پیشنهاد بر وقوع مکرر ارلیشیوز تحت بالینی می کنند.

**یافته های آزمایشگاهی**

نابهجاری های آزمایشگاهی با HME و HGE عبارتند از : لکوپنی (کاهش گلبول های سفید)، لنفوپنی (کاهش لنفوسیت ها)، ترومبوسیتوپنی (کاهش پلاکت ها)، و افزایش در آنزیم های کبدی. تشخیص با رؤیت مورولا های شاخص در گلبول های سفید (گرانولوسیت ها در HGE یا ارلیشیا اوینگیئی و سلول های مونو نوکلئر در مورد HME) به تأیید می رسد. حساسیت بررسی میکروسکوپی بـرای مورولا ها در جریـان هفته نخست عفونت در بالا ترین میزان بوده و از ۲۵٪ تا ۷۵٪ متغیر است.

همچنین آزمون فلئورسنت آنتی بادی غیر مستقیم می تواند به منظور تأیید تشخیص به کار رود. آنتی‌بادی‌های ضد ارلیشیا چافینسیس و آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم اندازه‌گیری می شوند. به علاوه، ارلیشیا چافینسیس به عنوان سوبسترا برای ارلیشیا اوینگیئی مورد استفاده قرار می گیرد، زیرا دو گونه دارای آنتی ژن های مشترک هستند. تبدیل سرمی از کمتر از ۱:۱۲۸-۱:۶۴ یا بیشتر یا افزایش چهار بـرابـری یا بیشتر در تیتر آنتی بادی، تشخیص سرولوژیکی ارلیشیوز مونوسیتوتروپیک را در بیمار مبتلا به بیماری بالینی سازگار، به تأیید می رساند.

چند شیوه برای شناسایی ارلیشیا ها در خون ضد لخته شده با EDTA (اتیلن دی آمین تترا استیک اسید)، به کمک PCR توصیف شده است. کشت با بهره گیری از انواع رده های سلولی کشت بافت نیز می تواند استفاده گردد. PCR و کشت در آزمایشگاه های مرجع و تعداد معدودی از آزمایشگاه های تجاری انجام می شوند.

**درمان**

تتراسایکلین، معمولاً در شکل داکسی سایکلین، برای ارلیشیا ها کشنده بوده و درمان انتخابی است. درمان برای ۱۴-۵ روز تجویز می شود. ریفامایسین ها

نیز ارلیشیا سیدال انـد. داده هـای محـدود پیشنهاد می کنند کـه فلئورو کوئینولون ها و کلرامفنیکل سودمند نیستند.

**اپیدمیولوژی و پیشگیری**

میزان بروز ارلیشیوز های انسانی به درستی تعیین نشده است. ارلیشیا چافینسیس در کنه ها دست کم در ۱۴ ایالت در مناطق جنوب شرقی، جنوب مرکزی، و نیمه آتلانتیک آمریکا یافت شده است. این نواحی با مناطق پراکنش کنه لون‌استار (آمبلیوما آمِریکانوم) مطابقت دارند. موارد ارلیشیوز مونوسیتوتروپیک انسان در غرب آمریکا و در اروپا و آفریقا پیشنهاد دهنده دیگر ناقل های کنه ای نظیر درماسنتور واریابیلیس است. در اوکلاهوما، که بالا ترین میزان بروز تب خال‌دار کوه های راکی وجود دارد، ارلیشیوز مونوسیتوتروپیک انسان دست کم به همان اندازه شایع می باشد. بیش از ۹۰٪ از موارد بین آوریل و اکتبر، و بیش از ۸۰٪ آنها در مردان اتفاق می‌افتند. در اکثر بیماران تاریخچه ای از مواجهه با کنه در ماه های پیش از شروع بیماری وجود داشته است.

موارد ارلیشیوز گرانولوسیتوتروپیک انسان در بخش بالایی غرب میانه و کرانـه هـای شرقی، و در ساحل غربی آمریکـا رخ می دهند. ایـن نواحی به ترتیب با مناطق توزیع ناقل هـای کنه ای ایگزودس اسکاپولاریس و ایگزودس پاسیفیکوس همخوانی دارند.

**بررسی مفهومی**

- پاتوژن هایی که ارلیشیوز های انسانی را ایجاد می کنند، عبارتند از : ارلیشیا چافینسیس، عـامل HME؛ ارلیشیا اوینگیئی، عامل ارلیشیوز اوینگیئی؛ و آناپلاسما فاگوسیفوفیلوم، عامل HGE.
- گروه ارلیشیا مشتمل بر باکتری هـای درون سلولی اجباری است که توسط کنه های ناقل انتقال می یابند.
- گونه های ارلیشیا و آناپلاسما گلبول های سفید خون را آلوده ساخته، درون واکوئل های فاگوسیتیک در قالب مورولا ها به تکثیر می پردازند.
- تظاهرات بالینی ارلیشیوز در انسان هـا غیـر اختصاصی بوده و عبارتند از : تب، لرز، سر درد، درد عضلانی، تهوع و استفراغ، بی اشتهایی، و کاهش وزن.
- تشخیص، با اثبات مورولا هـا درون گلبول هـای سفید مربوطه (نسبتاً غیـر حساس) و به واسطه سرولوژی یـا PCR صورت می پذیرد.
- داکسی سایکلین داروی انتخابی برای درمان است.

**کوکسیئلا بورنیتیئی**

**ویژگی ها**

کوکسیئلا بورنیتیئی یک ارگانیسم درون سلولیِ اجباری کوچک بوده که از غشایی شبیه به غشای باکتری های گرم منفی برخوردار است. این ارگانیسم، اگرچه در رنگ آمیزی گرم رنگ نمی گیـرد اما با گیمِنز رنگ می پذیـرد. کوکسیئلا بورنیتیئی، که تب کیو را ایجاد می کند، در برابر خشک شدگی مقاوم است. این ارگانیسم پس از پاستوریزاسیون ۳۰ دقیقه ای در دمای ۶۰°C، ممکن است زنده بماند و می تواند ماه ها در فضولات خشک شده و یا در شیر بقا داشته باشد. این ویژگی ممکن است بـه تشکیل ساختار هـای شبه اندوسپور توسط کوکسیئلا بورنیتیئی بـر گـردد. کوکسیئلا هـا تنها در واکوئل های سیتوپلاسمی رشد می کنند.

**آنتی ژن ها و تنوع آنتی ژنی**

کوکسیئلا بورنیتیئی، به هنگام رشد در کشت سلولی، فاز های مختلفی را نشان می دهد. این فاز ها با اختلافات در ویرولانس مرتبط اند. فاز I شکل ویرولانت است که در انسان های مبتلا به تب کیو و حیوانات مهره دار آلوده یافت می شود. این فاز شکل عفونت زای ارگانیسم است و به نظر می رسد و لیپو پلی ساکاریدِ بیـان شده در جریـان این فاز فاکتور ویرولانس کلیـدی باشد. اشکـال فاز II عفونـت زا نیستند و تنها بـا پاساژ هـای متـوالی در کشت های سلولی پدید می آیند. بیماران مبتلا به بیماری بالینی، آنتی‌بادی ها را هم علیه آنتی ژن هـای فاز I و هم بر ضد آنتی ژن هـای فاز II تولید می نمایند.

**اپیدمیولوژی**

کوکسیئلا بورنتیئی در کنه ها وجود دارد و از طریق آنها به گوسفند، بز، و گاو، منتقل می شود، اما انتقال به انسان ها توسط کنه نامعمول است. کارگران کشتارگاه و کارگران کارخانه هایی که در آنجا پردازش پشم و پوست گاو صورت می گیـرد، بیماری را در نتیجه ی کار روی بافت هـای آلوده کسب می کنند. کوکسیئلا بورنتیئی به جای پوست، از مسیر تنفسی انتقال می یابد. ممکن است پستان گاو یا بز به عفونت مزمن دچار گردد. در چنین مواردی، ریکتسیا هـا در شیر می ریزند و ندرتـاً ممکن است در پی خوردن شیـر پاستوریزه نشده به انسان ها انتقال پیدا کنند.

گوسفند آلوده ممکن است کوکسیئلا بورنتیئی را به همراه مدفوع و ادرار خود دفع کرده و پوست و پشم خود را به شدت آلوده کند. بافت جفت در گاو، گوسفند، بز و گربه‌های آلوده، حاوی ریکتسیاها بوده و به هنگام زایمان، ذرات عفونت زای پراکنده شونده در هوا را پدید می‌آورند. خاک ممکن است در اثر یکی از منابع فوق بسیار آلوده گردد، و استنشاق غبار های آلوده، به عفونت

انسان ها و حیوانات اهلی بیانجامد. پیشنهاد شده است که اندوسپور های شکل گرفته توسط کوکسیئلا بورنتیئی در پایداری و انتشار آن دست دارند. در حال حاضر، عفونت کوکسیئلا میان گوسفندان و گاو ها در آمریکا گسترده شده است. کوکسیئلا می توانـد، علاوه بـر پنومونیـت و هپاتیـت، سبب اندوکاردیت (با افزایش در تیتر آنتی‌بادی ضد کوکسیئلا بورنتیئی، فاز ۱) شود.

## یافته های بالینی

### الف) تب کیو

این بیماری در سرتاسر جهان تشخیص داده شده است و عمدتاً در اشخاصی مشاهده می شود که با بز، گوسفند، گاو های شیرده، یا با گربه های باردار تماس داشته اند. این بیماری، به دلیل شیوع در مراکز دامپزشکی، که در آنجا تعداد زیادی از مردم با حیوانات پخش کننده گونه های کوکیسئلا مواجه می‌شوند، توجه را به خود جلب نموده است.

عفونت ها ممکن است حاد یا مزمن باشند. بیماری حاد شبیه به آنفولانزا، پنومونی غیـر باکتریـایی (آتیپیک)، و هپاتیت است. تیتر آنتی بادی هـای اختصاصی ضد کوکسیئلا بورنتیئی، فاز II، بالا می رود. بیماری از راه استنشاق ذرات غبار آلوده به ارگانیسم های نشأت گرفته از جفت، فضولات خشک شده، ادرار، یا شیر، یا از ذرات معلق پراکنده شونده در کشتارگاه ها، انتقال پیدا می کند.

تب کیو مزمن عفونتی است که بیش از ۶ ماه دوام می آورد. اندوکاردیت عفونی شایـع ترین شکل بیماری در این مرحله است. کشت های خون برای باکتری هـا منفی هستند، و تیتر بالایی از آنتی بادی هـای ضد کوکسیئلا بورنتیئی، فاز I، وجود دارد. تقریباً، تمام بیماران از قبل نابهنجاری هایی در دریچه قلب یا شکلی از به خطر افتادگی سیستم ایمنی را دارا می باشند.

## یافته های آزمایشگاهی

کوکسیئلا بورنتیئی می تواند در کشت هـای سلولی کشت گردد، اما این کار باید تنها در آزمایشگاه هـای مجرب با زیست ایمنی سطح ۳ انجام شود. سرولوژی، شیوه تشخیصیِ انتخابی است، و ایمونو فلئورسنس غیـر مستقیم بهترین شیـوه در نظر گرفته می شـود. PCR در تشخیص اندوکاردیتِ کشت منفیِ ناشی از کوکسیئلا بورنتیئی سودمند می باشد.

## درمان

داکسی سایکلین داروی انتخـابی بـرای درمـان تب کیـو مزمـن است. ماکرولید هـای جدید تـر در درمان پنومونیِ حاد مؤثر نشان داده اند. تب کیو مزمن نیازمند درمان طولانی مدت برای ۱۸ ماه یا بیشتر با ترکیبی از داکسی سایکلین و هیدروکسی کلروکوئین است. دوره درمان همچنان که ذکر گردید طولانی بوده و باید با کاهش در تیتر هـای آنتی بادی فاز I تعیین گـردد. در اندوکاردیت، به منظور پیشگیری از عود، درمان ترکیبی ضرورت دارد؛ گاه جایگزینیِ دریچه لازم بوده و می تواند بر بقا بیافزاید.

## پیشگیری

شرایط توصیه شده ی فعلی بـرای پاستوریزاسیـون، یعنی حـرارت بالا (۷۱/۵°C) و زمان کوتاه (۱۵ ثانیه) جهت کشتن گونه های زنده ی کوکسیئلا کفایت می کند.

برای کوکسیئلا بورنتیئی یک واکسن پژوهشیِ که از کیسه زرده تخم مرغ آلوده شده ساخته می شود، در دسترس است. این واکسن برای کارکنانی از آزمایشگاه که با کوکسیئلا بورنتیئی زنده سر و کار دارند، استفاده شده است، اما در حال حاضر تنها در استرالیا به طور تجاری در دسترس قرار دارد.

## بررسی مفهومی

- کوکسیئلا بورنتیئی یک ارگانیسم درون سلولیِ اجباری است که غشایی شبیه به غشای باکتری هـای گرم منفی دارد، در رنگ آمیزی گرم رنگ نمی گیرد، درون واکوئل ها به تکثیر می پردازد، و بیماری تب کیو را ایجاد می نماید.
- کوکسیئلا بورنتیئی در دو شکل آنتی ژنی موسوم به فاز I و فاز II وجود دارد. فاز I شکل ویرولانت است که در انسان هـا با تب کیو و در حیوانـات مهره دار آلوده یافت می شود، و شکل عفونی می باشد.
- کوکسیئلا بورنتیئی در گوسفند، بز، گاو، و انواعی از حیوانات دیگر، که معمولاً بدون علامت اند، یافت می گردد. انتقای به انسان ها با استنشاق ذرات آلوده به فضولات حیوانات، محصولات آبستنی، یا گرد و غبار آلوده شده به محصولات حیوانی نظیر پوست خام آلوده اتفاق می افتد.
- تب کیو با عفونت های حـاد و مزمن مشخص می شود. پنومونی حـاد و هپاتیت با آنتی بـادی هـای ضد آنتی ژن هـای فاز II همراه اند؛ اندوکاردیت شایع ترین شکل از عفونت مزمن است و با آنتی بادی های ضد آنتی ژن های فاز I همراهی دارد.
- تشخیص، به لحـاظ بالینی مشکوک است و عمدتـاً به واسطه سرولوژی یا PCR در آزمایشگاه های مرجعی انجام می پذیرد که سنجش های خود را توسعه داده اند.
- داکسی سایکلین داروی انتخابی هم در عفونت حـاد و هم در عفونت مزمن است. در عفونت هـای مزمن، این آنتی بیوتیک با هیدروکسی کلروکوئین ترکیب می شود.

**پرسش های مروری**

۱. مورولاها (انکلوژن های درون سلولی در گلبول های سفید) مشخصه کدام یک از بیماری های زیر هستند؟

الف) مالاریای ناشی از عفونت پلاسموديوم فالسیپاروم اما نه عفونت پلاسموديوم مالاریه

ب) دانگ (تب استخوان شکن)

پ) عفونت بابِزیا

ت) عفونت ارلیشیا

ث) لوآ لوآ

۲. کدام یک از گفته های زیر درباره تیفوس اپیدمیک (بیماری ریکتسیا پرووازکیئی) صحیح تر است؟

الف) این بیماری عمدتاً در منقطه زیر صحرایی (ساب ساهاران) در آفریقا روی می دهد.

ب) این بیماری توسط کنه انتقال پیدا می کند.

پ) موش ها مخزن آن هستند.

ت) از لحاظ تاریخی به هنگام رفاه اجتماعی رخ می دهد.

ث) عود بیماری می تواند سال های متمادی پس از عفونت اولیه اتفاق افتد.

۳. سود بخش ترین دارو برای درمان ارلیشیوز کدام است؟

الف) داکسی سایکلین

ب) پنی سیلین G

پ) تری متوپریم – سولفامتوکسازول

ت) جنتامایسین

ث) نیتروفورانتوئین

۴. میان اعضای چند خانواده که در یک خانه ی آسیب دیده از جنگ و فاقد سیستم گرمایشی در یکی از کشور های اروپایی شرقی زندگی می کردند، یک بیماری با مشخصه های بی حالی، سر درد، و تب پدید آمده بود. بثورات قرمز رنگ اریتماتوس و ماکولارِ ۶–۲ میلی متری بر روی تنه و سپس دست ها و پا های آنها مشاهده می شد. بعضی از این افراد سرفه می کردند. یک شخص سالمند در میان آنها، اگرچه بیمار بود، اما بیماری وی از سایرین کمتر بود. آنها به منظور گرم ماندن، نزدیک یکدیگر به سر می بردند؛ شپش بدن به وفور وجود داشت. کدام یک از گفته های زیر صحیح تر است؟

الف) بیماری ای که این افراد به آن دچار شده بودند در مناطق کوه های راکی شایع است.

ب) احتمالاً شخص سالمند سال ها قبل به تیفوس اپیدمیک دچار گردیده بود و اکنون عود تیفوس در او مشاهده می شد.

پ) کک های جوندگان سبب انتشار ریکتسیا تایفی در خانه شده بودند.

ت) میزبان اولیه ای که افراد را آلوده ساخت رت بود.

ث) تیفوس اپیدمیک را می توان با استفاده از واکسن پیشگیری نمود.

۵. کدام یک از گفته های زیر درباره ارلیشیا ها و ارلیشیوز صحیح تر است؟

الف) سگ ها و موش ها مخزن هستند.

ب) پشه ها ناقل می باشند.

پ) آمپی سیلین داروی انتخابی است.

ت) ارلیشیا ها به طور مشخص در لنفوسیت ها یافت می شوند.

۶. گروهی از نوجوانان شهر نشین از یک مزرعه بزرگ پرورش گوسفند به مدت ۲ هفته بازدید نمودند. همزمان با حضور آنها در آنجا، بره های بسیاری از گوسفندان باردار متولد شدند. حدود ۱۰ روز بعد، سه نوجوان به یک بیماری شبه آنفلونزا با مشخصات بی حالی، سرفه، و تب دچار گردیدند. در یکی از آنها در رادیوگراف از قفسه سینه، ارتشاح ریوی مشاهده شد، که بیانگر پنومونی بود. سه نوجوان هر یک به پزشک های متفاوتی مراجعه کردند، اما تمام پزشک ها پس از گرفتن نمونه خون، آن را برای آزمایش سرولوژیک به مرکز بهداشت شهر فرستادند. هر سه نمونه برای تب کیو به نتیجه ی مثبت رسیدند. محققان مرکز بهداشت دانستند که همه آنها از مزرعه پرورش گوسفند بازدید کرده اند. هنگامی که این محققان با مزرعه پرورش گوسفند تماس گرفتند، صاحبان مزرعه به آنها گفتند که هیچ تب کیو ای در آنجا وجود ندارد، و هیچ کسی که در مزرعه به سر می برد بیمار نشده است. محتمل ترین توضیح برای بیماری نوجوانان و عدم بیماری در مزرعه کدام است؟

الف) تب کیو در مزرعه وجود ندارد و بیماری از مکان دیگری کسب شده است.

ب) افراد حاضر در مزرعه سابقاً در برابر تب کیو واکسینه شده اند.

پ) نوجوانان تب کیو را از مزرعه کسب کرده اند و کسانی که در مزرعه کار می‌کنند، همگی پیش از این به تب کیو دچار گردیده و اکنون نسبت به آن ایمن هستند.

ت) نوجوانان بیماری های دیگری داشته اند و مثبت بودن آزمون سرولوژی ارتباطی با تب کیو ندارد.

ث) آزمایشگاه مرکز بهداشت در آزمون های سرولوژی تب کیو دچار اشتباه شده است.

۷. یک ورزشکار میانسال، مقیم اوکلاهوما در میان بوته‌زار و نواحی پوشیده از

درخت در نزدیکی خانه روستایی خود قدم می زند. صبح روز بعد، او متوجه یک کنه بزرگ (بیش از ۱ cm) روی بازوی خود شده و آن را بر می دارد. حدود ۱ هفته بعد، شروع تدریجی تب و بی حالی را تجـربه می کند. او اکنون قصد مراجعه به پزشک را دارد، زیـرا دربـاره عفونت احتمالی منتقل شونـده توسط کنه نگران است. کدام یک از بیماری های زیر به احتمال زیاد از کنه کسب می گردد؟

الف) دانگ

ب) تب خال‌دار کوه های راکی

پ) تیفوس

ت) تب زرد

ث) مالاریا

۸. کدام یک از دارو های زیر نباید برای درمان تب خال‌دار کوه های راکی (عفونت ریکتسیا ریکتسیئی) تجویز شود؟

الف) تری متوپریم – سولفامتوکسازول

ب) کلرامفنیکل

پ) داکسی‌سایکلین

۹. کدام مورد زیر باید جهت پیشگیری از تب خال‌دار کوه های راکی (عفونت ریکتسیا ریکتسیئی) به کار رود؟

الف) واکسن ضعیف شده ریکتسیا ریکتسیئی

ب) پروفیلاکسی با استفاده از داکسی سایکلین

پ) پوشیدن لباس های محافظ برای جلوگیری از گزش کنه

ت) شپش زدایی به کمک حشره کش

۱۰. در یک مرد ۳۳ ساله، یک هفته پس از شکار گوزن در منطقه ای پوشیده از درخت، تب ۳۹°C به همراه سر درد و بی حالی بروز می یابد. با گذشت ۲۴ ساعت از این وضعیت، او به تهوع، استفراغ، درد شکمی، و اسهال دچـار می گردد. روز چهارم، بثورات جلدی، ابتدا در اطراف مچ پا ها و دست ها پدید می آیند، و آنگاه رفته رفته بازو ها، و کف دست ها و پا ها را درگیر می سازند. در آغاز، بثورات جلدی حالت ماکولار (خال‌های مسطح کوچک و بی رنگ) دارند، و به سرعت شکل ماکوپاپولار (ماکول‌ها به همراه پاپول‌ها یا جوش‌های نوک تیز) به خود می گیرنـد، و در مرکز بعضی از آنها لکه هـای خونریزیِ زیر پوستی مشاهده می شود. تشخیص، تب خال‌دار کوه های راکی ناشی از ریکتسیا ریکتسیئی می باشد. کدام یک از گفته های زیر درباره تب خال دار کوه های راکی صحیح است؟

الف) ناقل های ریکتسیا ریکتسیئی کنه های جنس ایگزودس هستند.

ب) بثورات جلدی همیشه در روز چهارم بیماری ظاهر می شوند.

پ) ریکتسیا ریکتسیئی انکلوژن هایی را در مونوسیت ها به وجود می آورد.

ت) پاسخ آنتی بادی بیمار ممکن است تا پس از هفته دوم بیماری روی ندهد.

ث) بیشترین شیوع بیماری در مناطق کوه های راکی است.

۱۱. درمان توصیه شده برای اندوکاردیت تب کیو کدام است؟

الف) جراحی اورژانسی؛ آنتی بیوتیک ها کارآمد نیستند.

ب) درمان تکی با لِووفلوکساسین به مدت ۶ هفته

پ) ۱۸ ماه درمان ترکیبی با داکسی سایکلین و هیدروکسی کلروکوئین

ت) درمان ترکیبی با پنی سیلین و جنتامایسین با استفاده از تیتیر های IgG برای تعیین دوره

۱۲. کوکسیئلا بورنیتیئی می تواند در صورت آلوده بودن حیواناتی نظیر بز و گاو، توسط شیر منتقل شود. شرایط پاستوریزاسیون "دمای بالا، زمان کوتاه" برای کشتن ارگانیسم های زنده ی کوکسیئلا مناسب است.

الف درست

ب) نادرست

۱۳. نشان هیستوپاتولوژیک عفونت ناشی از ریکتسیا ریکتسیِه کدام است؟

الف) مورولا ها درون گرانولوسیت ها

ب) مورولا ها درون مونوسیت ها

پ) التهاب گرانولوماتوس

ت) واکوئول های درون سلولی

ث) لنفوسیت های پیرامون عروقی

۱۴. تمام گفته های زیر درباره آبله ریکتسیایی صحیح است، مگر :

الف) عامل بیماری ریکتسیا آکاری است.

ب) کنه های جنس آمبیلیوما مسئول انتقال هستند.

پ) بیماری، ملایم می باشد.

ت) بیماری در نواحی شهری نسبت به نواحی روستایی شایع تر است.

۱۵. چرا کوکسیئلا بورنتیئی می تواند عامل بالقوه برای بیوتروریسم باشد؟

الف) به واسطه استنشاق کسب می شود.

ب) به شدت عفونت زا است.

پ) بر اساس فاز عفونت، درمان می تواند دشوار باشد.

ت) پنومونی ممکن است شدید باشد.

ث) همه موارد

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ت | ۲- ث | ۳- الف |
| ۴- ب | ۵- الف | ۶- پ |
| ۷- ب | ۸- الف | ۹- پ |
| ۱۰- ت | ۱۱- پ | ۱۲- الف |
| ۱۳- ث | ۱۴- ب | ۱۵- ث |

# فصل ۲۷ گونه های کلامیدیا

کلامیدیا هایی که سبب عفونت در انسان‌ها می‌شوند، بر پایه ترکیب آنتی‌ژنی، انکلوژن های درون سلولی، حساسیت به سولفونامید، و ایجاد بیماری، به سه گونه تقسیم می گردند : کلامیدیا تراکوماتیس، کلامیدیا پنومونیه، و کلامیدیا پسیتاسی. تفکیک جنس کلامیدیا به جنس هـای کلامیدیا و کلامیدوفیلا بحث انگیز است؛ در این فصل پاتوژن های انسان ها در جنس کلامیدیا لحاظ گشته اند. سایر کلامیدیا ها حیوانات را آلوده می سازند، اما به ندرت به عفونت در انسان هـا منجر می گردند. تمـام کلامیدیا ها ویژگی های مورفولوژیکی یکسانی را به نمایش گذاشته، در یک آنتی ژن گروه مشترک اند، و از راه یک چرخه نمو شاخص در سیتوپلاسم سلول‌های میزبان خود تکثیر می‌نمایند. کلامیدیا ها را می توان باکتری های گرم منفی ای در نظر گرفت که فاقد مکانیسم های تولید انـرژی متابولیکی بوده و توانایی سنتز آدنوزین تری فسفات (ATP) را ندارند. این مسأله آنها را به درون سلولی بودن محدود می کند، زیرا در این وضعیت سلول میزبان حد واسط های غنی از انـرژی را در اختیار این ارگـانیسم ها می گذارد. بنابراین، کلامیدیا ها پاتوژن های درون سلولی اجباری به شمار می روند.

**چرخه نمو**

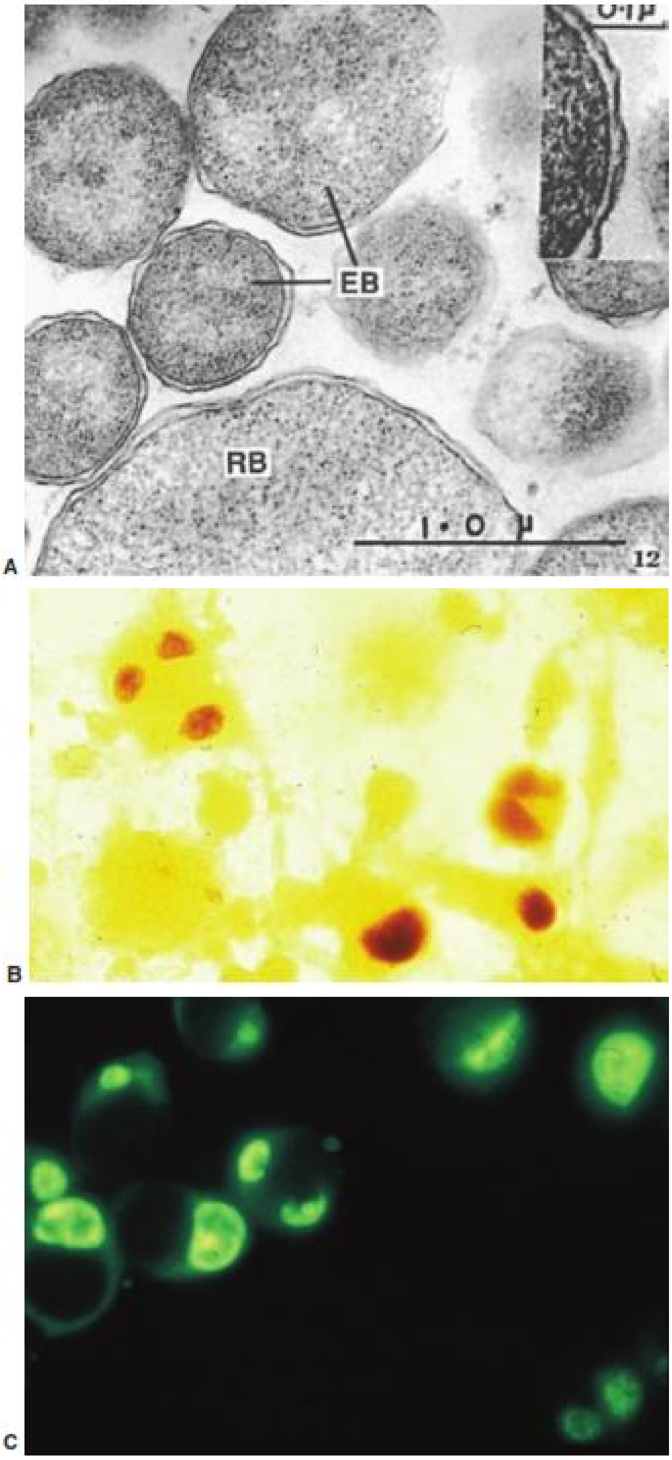
تمام کلامیدیا ها در یک چرخه نمو دو مرحله ایِ منحصر به فرد اشتراک دارند. ذره عفونت زای پایدار در محیط(فرم قابل سرایت [ transmissible form])، سلول کوچکی موسوم به جسم اولیـه یا EB ( elementary body) است. این ذرات حدود ۰/۳ µm قطر داشتـه (شکل ۱–۲۷)، از یک نوکلئوئید الکتـرون – چگـال برخـوردار انـد [الکترون – چگال : در بررسی با میکروسکوپ الکترونی، دارا بودن چگالی مانع از نفوذ الکترون ها می شود]. پروتئین های غشای EB پروتئین هایی غشایی با پیوند های عرضی زیاد هستند. EB ها به سلول های اپیتلیال میزبـان تمایل بالایی دارند و به سرعت وارد آنها می شوند. گام نخست در ورود مستلزم برهم‌کنش میان پروتئینهای غشای خارجی EB و هپارین سولفات پروتئوگلیلان سلول های میزبان است. گام دوم مستلزم اتصال اضافی و بـرگشت ناپذیـر بـه انـواعی از دیگـر گیرنده های سلولی می باشد. به نظر می رسد ادهسین های متعددی، از جمله OmcB، پروتئین اصلی غشای خارجی یا MOMP ( major outer membrane protein)، MOMP گلیکوزیله، و سایر پروتئین های سطحی حضور داشتـه باشند. پس از چسبندگی، مکانیسم هـایی کـه تصور می شود ورود به سلول میزبان را میانجی‌گری می نمایند، نیز متفاوت هستند و مستلزم بازآرایی اسکلت سلولی و فعال سازی سیستم های ترشحی نوع III و سایر اثر گذار ها می باشند. EB ها معمولاً در نزدیکی قاعده میکرو ویلی ها اتصال یافته، سپس در این ناحیه توسط سلول میزبان احـاطه می گردند. به نظر می رسد بیش از یک مکانیسم به کار می رود : اندوسیتوز با میانجی‌گریِ گیرنده به درون حفرات پوشیده شده از کلاتِرین و پینوسیتوز از راه حفرات پوشیده نشده. مهار ادغام لیزوزومی، یک محیط حفاظت شده توسط غشا را پیرامون کلامیدیا ها به وجود می آورد. مدت کوتاهی بعد از ورود به سلول میزبان، پیوند های دی سولفیدی پروتئین های غشای EB دیگـر اتصال عرضی نداشته و EB به شکل ساختار بزرگی موسوم به جسم مشبک یا RB (reticulate body) [replicative form] به اندازه تقریبی µm ۱–۰/۵ (شکل ۱–۲۷ را ببینید) در می آیـد و عـاری از نوکلئوئیـد الکتـرونْ چگـال می شود. درون واکوئل محاط شده توسط غشا، بر اندازه RB افزوده شده و مکرراً به واسطه تقسیم دوتایی، تقسیم می گردد. سرانجام، کل واکوئل مملوء از اجسام اولیه مشتق شده از اجسام مشبک گشته، یک انکلوژن سیتوپلاسمی شکل می گیرد. EB های به تازگی تشکیل شده ممکن است از سلول میزبان رها و سلول های جدیدی را آلوده سازند. چرخه نمو ۴۸–۲۴ ساعت زمان صرف می کند.

**ساختار و ترکیب شیمیایی**

در کلامیدیا ها، دیواره سلولی خارجی به دیواره سلولی باکتری های گرم منفی شباهت دارد. محتوای لیپیدی آن نسبتاً بالا بوده، از جمله لیپو پلی ساکارید با فعالیت اندوتوکسیک پایین دارد. این دیواره مستحـکم است، اما فاقـد پپتیدوگلیکان معمول باکتریایی می باشد. همچنان که در بالا اشاره گردید، جزء ساختاری مهم دیگر، MOMP است که توسط *ompA* کد می شود. پروتئین های متصل‌شونده به پنی سیلین وجود دارند و تشکیل دیواره سلولی کلامیدیایی توسط پنی سیلین ها و سایر دارو های مهار کننده پیوند های پپتیدیِ جانبی در پپتیدوگلیکان، باز داشته می‌شود. لیزوزیـم بر روی دیواره سلولیِ کلامیدیایی اثر نمی نهد. به نظر می رسد N- استیل مورامیک اسید در دیواره سلولی کلامیدیایی غایب است. DNA و RNA هر دو، در اجسام اولیه و مشبک حضور دارند. در اجسام مشبک، مقدار RNA چهار برابر بیشتر از DNA است، در حالی که اجسام اولیه از مقادیر تقریباً مساوی RNA و DNA برخوردار هستند. در اجسام اولیه، بخش اعظم DNA در نوکلئوئید الکترون چگال تمرکز می یابد. بیشتر RNA در ریبوزوم ها جـای می گیرد. ژنـوم حلقوی کلامیدیا ها ۱/۰۴ مگـا بـاز طول داشته که مشابه برخی

کروموزوم های باکتریایی است.

چندین ژنوم کلامیدیایی تعیین توالی گردیده و بینشی را در خصوص زیست‌شناسی پایه این ارگانیسم‌ها در اختیار نهاده اند. برای مثال، کلامیدیا ها دارای دو سیستم ترشحی نوع III می باشند، که ممکن است به آنها اجازه تزریق پروتئین های اثر گذار را به درون سلول های میزبان به عنوان بخشی از روند عفونت زایی، بدهند (بحث قبل، چرخه نمو، را ببینید).




*شکل ۱-۲۷. کلامیدیاها. A : ریزنگار الکترونی برش نازک حاوی کلامیدیاها در مراحل مختلف نمو. EB، ذرات جسم اولیه همراه با دیواره های سلولی (تصویر ضمیمه)؛ RB، جسم مشبک. B : کلامیدیا تراکوماتیس رشد یافته در سلول های مک‌کوی (McCoy) و رنگ آمیزی شده با یُد. سلول های مک‌کوی به رنگ زرد کم رنگ در پس زمینه دیده می شوند. انکلوژن های درون سیتوپلاسمی کلامیدیا تراکوماتیس که غنی از گلیکوژن اند، به رنگ قهوه ای تیره نمایان هستند. C : رشد مشابه کلامیدیا تراکوماتیس در سلول های مک‌کوی رنگ آمیزی شده با آنتی بادی نشان دار شده با فلئورسئین علیه آنتی ژن کلامیدیا تراکوماتیس. انکلوژن های درون سیتوپلاسمی کلامیدیا تراکوماتیس به رنگ زرد روشن – سبز می باشند. نمای کم رنگ سلول های مک‌کوی قابل مشاهده است.*

### ویژگی های رنگ آمیزی

کلامیدیا ها خصوصیات رنگ‌آمیزی ویژه ای (شبیه به خصوصیات رنگ‌آمیزی ریکتسیا ها) دارند. اجسام اولیه با رنگ گیمسا – در زمینه آبی سیتوپلاسم سلول میزبان – به رنگ ارغوانی در می آیند. RB های بزرگتر و غیرعفونت زا با رنگ گیمسا آبی می شوند. واکنش گرم در کلامیدیا ها منفی یا متغیر است و برای شناسایی این عوامل سودمند نیست. ذرات و انکلوژن های کلامیدیایی در تکنیک ایمونو فلئورسنس، با استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی به گروه، اختصاصی به گونه، یا اختصاصی به سرووار، به طور درخشان رنگ می پذیرند.

انکلوژن های درون سلولیِ بالغ و کاملاً شکل گرفته کلامیدیا تراکوماتیس توده های متراکمی در نزدیکی هسته می باشند که در رنگ آمیزی با گیمسا، به دلیل وجود ذرات بالغ و بسته بندی شده ی پُر چگال، رنگ ارغوانی تیره را نشان می دهند. چنانچه رنگ آمیزی با محلول رقیق یُدیِ لوگول انجام شود، بعضی از انکلوژن های کلامیدیا تراکوماتیس (اما نه کلامیدیا پنومونیه یا کلامیدیا پسیتاسی)، به علت ماتریکس گلیکوژنیِ احاطه کننده ذرات، رنگ قهوه ای را نمایان می سازند (شکل ۱-۲۷ را ببینید). در مقابل، انکلوژن های کلامیدیا پسیتاسی تجمعات پراکنده درون سیتوپلاسمی هستند.

### آنتی ژن ها

کلامیدیا ها واجد آنتی ژن های مشترک اختصاصی به گروه (جنس) می باشند. این آنتی ژن ها لیپو پلی ساکارید های مقاوم به حرارت، همراه با ۲- کتو -۳- داکسی‌اُکتانوئیک اسید به عنوان جزء غالب ایمونولوژیک هستند. آنتی بادی ضد این آنتی ژن های اختصاصی به گروه می تواند به واسطه تثبیت کمپلمان (CF) یا ایمونو فلئورسنس پی برده شود. آنتی ژن های اختصاصی به گونه یا اختصاصی به سرووار عمدتاً پروتئین های غشای خارجی اند. آنتی ژن های اختصاصی را می توان به کمک ایمونو فلئورسنس، به ویژه با استفاده از آنتی بادی های مونو کلونال، به بهترین وجه شناسایی کرد. آنتی ژن های اختصاصی تنها در تعداد محدودی از کلامیدیا ها اشتراک

دارند، اما یک ارگـانیسم معین ممکن است دارای چند آنتی ژن اختصاصی باشد. دست کم ۱۵ سرووار از کلامیدیا تراکوماتیس وجـود دارد کـه به دو بیو واریانت مجزا می گردند که سندرم های بالینی متفاوتی را پدید می آورند. بیووار تراخم، سرووار های A، B، Ba، و C به علاوه سرووار های دستگاه تناسلی D-K را شامل می شـود. بیووار لنفوگـرانولوم وِنِـرئـوم (LGV) سرووار های L1، L2، و L3 را شامل می گردد. به کمک آزمون های CF و میکرو ایمونو فلئورسنس (MIF) می توان چند سرووار از کلامیدیا پسیتاسی را به اثبات رساند. فقط یک سرووار از کلامیدیا پنومونیه توصیف شده است.

**رشد و متابولیسم**

کلامیدیا هـا، به دلیـل داشتن ژنـومی کوچـک که آنها را بـرای نمـو و نیازمندی هـای انرژی به سلول میزبان وابستـه می سازد، به یک زیستگـاه درون سلولی احتیاج دارند. آنها در انواعی از رده هـای سلولی یوکاریوتی رشد می کنند. سلول هـای مک‌کوی مواجه شده با سیکلو هگزامید معمولاً برای جـدا سازی کلامیدیا هـا استفاده می شوند؛ کلامیدیا پنومونیه در سلول های HL یا HEp-2 رشد بهتری دارد. تمام انواع کلامیدیا ها در تخم مرغ های جنین دار، خصوصاً در کیسه زرده، تکثیر می یابند.

بعضی از کلامیدیا ها به سان سایر باکتری ها دارای یک متابولیسم درونی هستند. آنها می توانند $CO_2$ را از گلوکز، پیرووات، و گلوتامات آزاد سازند؛ آنها همچنین دارای دهیدروژناز می باشند. با این همه، آنها برای انجام فعالیت‌های متابولیکی خود به حد واسط های غنی از انرژی سلول میزبان نیاز دارند.

تکثیر کلامیدیا ها می تواند با استفاده از دارو های ضد میکروبی متعددی مهار گردد. مهارکنندگان دیواره سلولی، نظیر پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها به تولید اشکال ناقص از لحاظ مورفولوژی می انجامند، اما در بیماری هـای بالینی اثـر نمی گذارنـد. مهارکنندگـان سنتز پروتئین (تتراسایکلین هـا، اریترومایسین ها) در اکثر عفونت های بالینی مؤثر واقع می شوند. سویه های کلامیدیا تراکوماتیس فولات را سنتز نموده و به مهار توسط سولفونامید ها حساس هستند. آمینوگلیکوزید ها اثر مهارکنند گی ندارند.

**خصوصیات ارتباط میزبان – انگل**

جنبه بارز بیولوژی عفونت ناشی از کلامیدیا توازنی است که اغلب بین میزبان و انگل برقرار شده، به استمرار طولانی مدت عفونت منتهی می شود. در میزبان های طبیعی این عوامل، عفونت تحت بالینی یک قاعده است، و عفونت آشکـار استثنا می باشد. انتشار آن از یک گونه به گونه دیگـر (برای مثال، از پرندگـان به انسان هـا، در پسیتاکوز) اغلب موجب بیماری می شود. آنتی بادی های ضد چند آنتی ژن کلامیدیایی به طور منظم توسط میزبان تولید می گردند. این آنتی بادی ها در برابر عفونت مجدد اثر حفاظتی اندکی دارند. عامل عفونت زا معمولاً در حضور تیتر هـای بالای آنتی بادی پایدار می ماند. درمان با دارو های ضد میکروبی مؤثر (مانند تتراسایکلین ها) برای دوره های طولانی، ممکن است کلامیدیا ها را از میزبان آلوده بزداید. درمان دیر هنگام با دارو های ضد میکروبی ممکن است به بیماری پایان داده اما اجازه بقای عامل عفونت زا را در بافت ها بدهد.

ایمونیزاسیون انسان‌ها در پیشگیری از عفونت مجدد بی‌فایده است. عفونت قبلی یا ایمونیزاسیون در اکثر موارد سبب ملایم تر شدن بیماری در عفونت مجدد می شود، اما برخی از اوقات در همراهی با ازدیاد حساسیت، موجب التهاب و بر جای ماندن اثر زخم (برای مثال، در تراخم) خواهد شد.

**رده بندی**

کلامیدیا هـا بر اساس پتانسیل بیماری زایـی، طیف میزبـان، و اختلافات آنتی ژنی، و دیگر ویژگی هـا طبقه بندی گردیده اند. سه گونه که انسان را آلوده می کنند مشخص شده اند (جدول ۱–۲۷).

**الف) کلامیدیا تراکوماتیس**

این گونه انکلوژن هـای درون سلولی متراکمی را تولید می کند که حـاوی گلیکوژن انـد؛ کلامیدیا تراکوماتیس معمولاً توسط سولفونامید هـا مهار می شود. این گونه عوامل بیماری هـایی همچون تَراخُم، آماس ملتحمه چشم انکلوژن، التهاب غیر گونوکوکی پیشابراه، سالپنژیت (التهاب لوله هـای رحم)، التهاب گردن رحـم (سِرویسیت)، پنومونیت (التهاب بافت ریـوی) نوزادان، و لنفوگرانولوم وِنرِئوم یا LGV (lymphogranuloma venereum : تورم مقاربتی غدد لنفاوی) را در بر می گیرد.

**ب) کلامیدیا پنومونیه**

این گونه انکلوژن هـای درون سیتوپلاسمی فاقد گلیکوژن را تولید می نماید؛ کلامیدیا پنومونیه معمولاً به سولفونامید ها مقاوم است. این ارگانیسم موجب عفونت دستگاه تنفسی در انسان ها می شود.

**پ) کلامیدیا پسیتاسی**

این گونه انکلوژن های درون سیتوپلاسمی پراکنده و عاری از گلیکوژن را به وجود می آورد؛ کلامیدیا پسیتاسی معمولاً به سولفونامیدها مقاوم است. این گونه عوامل پسیتاکوز در انسان ها، اورنیتوز در پرندگان، پنومونیت (التهاب بافت ریوی) گربه سانان، و بیماری های حیوانی دیگری را در بر می گیرد.

**عفونت های چشمی، تناسلی، و تنفسی، ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس**

انسان ها میزبان طبیعی کلامیدیا تراکوماتیس هستند. چشم و دستگاه تناسلی

میمون ها و شامپانزه ها می توانند آلوده شوند. کلامیدیا تراکوماتیس همچنین در سلول هـای کشت بافت تکثیر می نماید. سرووار های متفاوت کلامیدیا تراکوماتیس به طور متفاوت تکثیر می یابند. کلامیدیا تراکوماتیسِ جدا شده از تراخم به خوبی کلامیدیا تراکوماتیس جدا شده از LGV یا عفونت هـای تناسلی رشد نمی کند. تکثیر درون سیتوپلاسمی بـه تشکیل انکلوژن هـای متراکم حاوی ماتریکس گلیکوژنی می انجامد، که در آنها EB ها گرفته اند.

جدول ۱-۲۷. خصوصیات کلامیدیا ها

| | کلامیدیا تراکوماتیس | کلامیدیا پنومونیه | کلامیدیا پسیتاسی |
|---|---|---|---|
| مورفولوژی انکلوژن | کروی، واکوئلی | کروی، متراکم | بزرگ، شکل متغیر، متراکم |
| گلیکوژن در انکلوژن ها | + | − | − |
| مورفولوژی جسم اولیه | کروی | گلابی شکل، کروی | کروی |
| حساسیت به سولفونامید ها | + | − | − |
| پلاسمید | + | − | + |
| سرووار ها | ۱۵ | ۱ | ۴ یا بیشتر |
| میزبان طبیعی | انسان ها | انسان ها | پرندگان |
| راه انتقال | شخص به شخص، مادر به نوزاد | شخص به شخص از راه هوا | فضولات پرندگان به انسان از راه هوا |
| بیماری های اصلی | تراخم، بیماری‌های STD ها، پنومونی نوزادان، LGV | پنومونی، برونشیت، فارنژیت، سینوزیت | پسیتاکوز، پنومونی، تب با منشأ ناشناخته |

STD، بیماری منتقل شونده جنسی (sexually transmitted disease).

LGV، تورم مقاربتی غدد لنفاوی (lymphogranuloma venereum).

**تراخم**

تَراخُم (trachoma) یک بیماریِ چشمی باستانی بوده، در اِبرز پاپیروس، که ۳۸۰۰ سال قبل در مصر نگاشته شده است، به خوبی توصیف گردیده است. این بیماری التهاب مزمـن ملتحمه و قرنیه چشم (کراتوکونژکتیویت) می باشد، که با تغییرات التهابی حاد در ملتحمه و قرنیه آغاز شده و تا بر جای ماندن اثر زخم (اِسکار) و نابینایی پیش می رود. سرووار های A، B، Ba، و C با تراخم بالینی ارتباط دارند.

**یافته های بالینی**

در عفونت های تجربیِ انسانی، دوره کمون عفونت کلامیدیایی ملتحمه چشم ۱۰-۳ روز است. در نواحـی اندمیک، عفونت اولیـه در دوران کودکی رخ می دهد، و شروع پیامد طولانی آن (تراخم) ناآشکار و آهسته گستر است. عفونت کلامیدیایی در نواحی اندمیک، اغلب با التهاب باکتریایی ملتحمه چشم ترکیب می شود، و آن دو با هم تصویر بالینی را ایجـاد می نمایند. نخستین علائم تراخم شامل ریزش اشک، تخلیه چرک مخاطی، انباشتگی خـون در ملتحمه چشم، و بـزرگ شـدن کیسه چشم می باشـند. بررسی میکروسکوپی قرنیه، کراتیت (التهاب قرنیه) اپیتلیال، ارتشاح تحت اپیتلیال، و توسعه عروق لیمبال درون قرنیه (پانوس) را آشکار می کند. همچنان که پانوس به سمت پایین عرض قرنیه توسعه می یابد، اسکار در ملتحمه چشم، و از شکل افتادگی پلک (برگشتگی پلک به داخل یا اِنتروپیون، و برگشتگی پلک به خارج یا تریشیاز)، و جراحت اضافی ناشی از جاروب مژه‌ها روی قرنیه، پدید می آید. با عفونت ثانویه باکتریایی، از دست رفتن بینایی طی چند سال اتفاق می افتد. اگرچه، هیچ علامت یا نشانه منتشره ای مشاهده نمی گردد.

**تشخیص آزمایشگاهی**

تشخیص آزمایشگاهی عفونت های کلامیدیایی در فصل ۴۷ نیز به بحث گذارده شده است.

**الف) کشت**

انکلوژن های شاخص سیتوپلاسمی در سلول های اپیتلیالِ تکه های حاصل از خراش دادن ملتحمه چشم، که با فلئورسنت آنتی بادی یا تکنیک گیمسا رنگ آمیزی شده اند، یافت می شوند. این انکلوژن ها اغلب در مراحل اولیه بیماری و روی ملتحمه فوقانی چشم تشکیل می گردند.

تلقیح تکه هـای ملتحمه در کشت هـای سلولی مک‌کویِ مواجـه شده با سیکلو هگـزامیـد، اجـازه رشد کلامیدیا تراکوماتیس، چنانچه تعداد ذرات عفونت زای زنده به اندازه کافی زیاد باشند، را می دهد. سانترفیوژ تلقیح درون سلول ها، بر حساسیت این شیوه می افزاید تشخیص می تواند گاهی اوقات در اولین پاساژ پس از ۳-۲ روز انکوباسیون، با جستجوی انکلوژن ها به کمک

ایمونو فلئورسنس یا رنگ آمیزی با یُد یا گیمسا ممکن گردد.

**ب) سرولوژی**

در سرم و ترشحات چشم اشخاص مبتلا، غالباً هم آنتی بادی های اختصاصی به گروه و هم آنتی بادی های اختصاصی به سرووار، مشاهده می شوند. ایمونو فلئورسنس حساس ترین شیوه برای شناسایی آنها است. آنتی‌بادی‌های چشمی و سرمی، هیچ یک، در برابر عفونت مجدد، مقاومت معنی‌داری را اعطا نمی نمایند.

**پ) شیوه های ملکولی**

در برخی کشور ها، جایی که تراخم اندمیک است، عموماً منابع به کارگیری واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) یا سایر شیوه های ملکولی به منظور تشخیص عفونت های چشمی کلامیدیا تراکوماتیس وجود ندارد. در کشور های توسعه یافته، تراخم نسبتاً اندک است و نیاز اندکی برای انجام چنین آزمون هایی وجود دارد. بنابراین، شیوه های ملکولی برای تشخیص عفونت های تناسلی توسعه پیدا کرده اند. تنها در پروژه های تحقیقاتی از PCR برای مطالعه تراخم استفاده می شود.

**درمان**

آزمایشات بالینی، در روستا هایی که تراخم به صورت اندمیک وجود داشت، با استفاده از درمان همگانی آزیترومایسین، نشان داد که عفونت و بیماری بالینی طی ۶ و ۱۲ ماه پس از درمان کاهش می یابد؛ این حالت حتی با یک دوز واحد به دست آمد. از این رو، آزیترومایسین جایگزین اریترومایسین و داکسی سایکلین در درمان همگانی تراخم اندمیک شد. درمان موضعی ارزش کمی دارد.

**اپیدمیولوژی و کنترل**

گمان می رود بیش از ۴۰۰ میلیون نفر در سرتاسر جهان به تراخم مبتلا هستند، و ۲۰ میلیون نفر از آنها بینایی خود را از دست داده اند. بیماری در آفریقا، آسیا، و حوزه مدیترانه، در نقاطی که شرایط بهداشتی ضعیف است، از بیشترین شیوع برخوردار است. در این قبیل مناطق هایپر اندمیک، عفونت دوران کودکی ممکن است گسترده و نابینایی (حاصل از عفونت ثانویه باکتریایی) شایع باشد. در آمریکا، تراخم به صورت تک گیر (اسپورادیک) در برخی مناطق رخ می دهد، و کانون های اندمیک وجود دارند.

سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization) یا WHO برنامه S-A-F-E را برای ریشه‌کنی تراخم نابینا کننده و دست کم کاهش قابل ملاحظه بیماری بالینی فعال آغاز نموده است. برنامه S-A-F-E بدین قرار است : جراحی (Surgery) پلک های از شکل افتاده؛ درمان دوره ای با آزیترومایسین (Azithromycin)؛ شستشو و بهداشت صورت (Face)؛ و بهبود شرایط محیطی (Environmental) نظیر ساخت دستشویی ها و کاستن از تعداد مگس هایی که روی اگزودا های ملتحمه چشم می نشینند. واضح است که بهبود اوضاع اجتماعی – اقتصادی بر محو تراخم اندمیک سرعت می بخشد.

**عفونت های تناسلی و التهاب ملتحمه انکلوژن ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس**

سرووار های D-K کلامیدیا تراکوماتیس عامل بیماری های منتقل شونده جنسی به ویژه در کشور های توسعه یافته هستند، و ممکن است عفونت چشم (التهاب ملتحمه انکلوژن) را نیز ایجاد کنند. در مردان فعال از نظر جنسی، کلامیدیا تراکوماتیس عامل التهاب پیشابراه (اورِتریت) غیر گونوکوکی، و گاهی اپیدیدیمیت (التهاب اپیدیدیمیس) است [اپیدیدیمیس ساختاری منحنی شکل در پشت بیضه است که اسپرم در آن کامل و انباشته می شود]. در زنان، کلامیدیا تراکوماتیس عامل اورتریت، سرویسیت (التهاب گردن رحم)، و بیماری التهابی لگن است، که می توانند به نازایی منجر گردند و زمینه‌ساز بارداری خارج از رحم باشند. پروکتیت (التهاب مقعد) و پروکتوکولیت (التهاب مقعد و روده بزرگ) ممکن است رخ دهند. در هر یک از این جایگاه های آناتومیک ممکن است علایم و نشانه هایی دیده شود، یا آن که عفونت بدون علامت باقی بماند، اما قابل سرایت به شریک جنسی می باشد. تا ۵۰٪ از التهاب های پیشابراه غیر گونوکوکی (در مردان) یا سندرم پیشابراه (در زنان) به کلامیدیا نسبت داده می شود، که در اثر آن سوزش ادرار، ترشح غیر چرکی، و تکرر ادرار ایجاد می گردد. ترشحات تناسلی بالغین آلوده ممکن است توسط خود آنها به ملتحمه چشم تلقیح شود، و به التهاب ملتحمه انکلوژن، یک عفونت چشمی بسیار مشابه به تراخم حاد، بیانجامد.

نوزاد در جریان عبور از کانال زایمان، عفونت را کسب می کند. احتمالاً ۵۰-۳۰ درصد از نوزادانی که از مادران آلوده متولد می شوند، عفونت را کسب می نمایند، که ۲۰-۱۵ درصد از آنها علائم چشمی و ۴۰-۱۰ درصد، درگیری دستگاه تنفسی را بروز می‌دهند. التهاب ملتحمه انکلوژن نوزادان به صورت التهاب چرکی مخاطی ملتحمه چشم، ۱۲-۵ روز پس از زایمان آغاز می شود. این بیماری به کمک اریترومایسین یا تتراسایکلین، یا به طور خود به خودی بعد از چند هفته یا چند ماه فروکش می نماید. گاه، التهاب ملتحمه انکلوژن به شکل یک عفونت کلامیدیایی مزمن با تصویر بالینی غیر قابل تمایز از تراخم تحت حاد یا مزمن دوران کودکی در نواحی اندمیک پا بر جا می ماند و معمولاً با التهاب ملتحمه باکتریایی همراه نیست.

**تشخیص آزمایشگاهی**

**الف) جمع آوری نمونه**

جمع آوری درست نمونه برای تشخیص عفونت کلامیدیا کلیدی است. به دلیل آن که کلامیدیا ها باکتریای های درون سلولی اجباری هستند، این نکته اهمیت دارد که نمونه ها حاوی سلول های آلوده به علاوه مواد خارج سلولی باشند که ممکن است کلامیدیا ها در آنجا حضور داشته باشند. نمونه های درون گردن رحم باید پس از برداشت تخلیه و ترشحات از گردن رحم جمع آوری گردند. یک سوآب یا برس سیتولوژی برای خراش دادن سلول‌های اپیتلیال از عمق ۱ تا ۲ سانتی متری درون گردن رحم استفاده می گردد. از یک میله پلاستیکی که روی آن داکرون، کتان، یا رایون، قرار دارد، باید برای جمع آوری نمونه ها استفاده شود؛ بعضی از ترکیباتِ واقع روی سوآب ها (آلژینات کلسیم)، و میله های چوبی برای کلامیدیا ها سمّی اند. برای جمع آوری نمونه های واژن، پیشابراه، یا ملتحمه چشم روش مشابهی به کار می رود. در آزمون های تشخیصیِ غیر کشت، که به طور تجاری در دسترس قرار دارند، به ارگانیسم های زنده کلامیدیا نیاز نیست. به طور کلی، نشان داده شده است که این آزمون ها، که شامل سوآب های جمع آوری نمونه و لوله های انتقال می شوند، برای آزمایشات اختصاصی مناسب می باشند. برای کشت، نمونه های سوآب را باید در محیط انتقال کلامیدیا، نظیر ۲–سوکروز فسفات مکمل شده با سرم گاوی و آنتی بیوتیک های مهار کننده میکروبیوتای نرمال، قرار داد و پیش از انتقال به آزمایشگاه، در دمای یخچال نگهداری کرد.

ادرار می تواند برای حضور اسید نوکلئیک کلامیدیا آزمایش گردد. تنها ۲۰mL از ادرار باید جمع آوری شود، زیرا حجم بیشتر ادرار مثانه می تواند ادرار اولیه ای را که از پیشابراه می گذرد، رقیق سازد؛ به دلیل رقت ممکن است نتیجه ی منفی به دست آید.

**ب) شناسایی اسید نوکلئیک**

**سنجش های پروب غیر تقویت شده –** در یک آزمون هیبریدیزاسیون اسید نوکلئیک، یک پروب DNA با یک توالی اختصاصی از rRNA ی ۱۶S کلامیدیا هیبرید می شود. کلامیدیا ها تا $۱۰^{۴}$ کپی از rRNA ی ۱۶ S دارند. پس از تشکیل هیبریدها، آنها بر روی دانه ها جذب می شوند، و مقدار هیبرید به وسیله شیمیلومینِسِنس آشکار می‌گردد. در سنجش هیبریدیزاسیون دیگری، پروب های RNA برای یافتن توالی های DNA ی کلامید به کار می روند. حساسیت و اختصاصیت کلی این آزمون ها خوب است اما ممکن است کاملاً به خوبی آزمون های تقویت اسید نوکلئیک یا NAAT ها ( nucleic acid amplification tests) نباشند. هرچند، سنجش های هیبریدیزاسیون نسبت به NAAT ها کم هزینه تر اند.

**آزمون های تقویت اسید نوکلئیک – NAAT** ها آزمون های انتخابی برای تشخیص عفونت های تناسلی کلامیدیا تراکوماتیس هستند. چند سنجش توسط سازمان غذا و داروی آمریکا اظهار گردیده است. آنها انواعی از شیوه های ملکولی، شامل PCR، جا به جایی رشته، و تقویت با میانجی گری رونویسی، را به کار می برند. این آزمون ها به طور گسترده استفاده می شوند و عمدتاً جایگزین شیوه های غیر تقویتی شده اند. اگرچه، آنها بسیار حساس و اختصاصی اند، اما بی نقص نیستند. سنجش‌های جدید برای تشخیص عفونت کلامیدیا می توانند با نتایج ترکیبیِ دو NAAT به عنوان استاندارد مرجع مقایسه گردند.

انواع نمونه های مناسب برای آزمون توسط NAAT ها شامل ادرارِ نخست خارج شده از مردان و زنان و سوآب ها از واژن، گردن رحم، و پیشابراه می باشند. آزمون های شناسایی اسید نوکلئیک برای شناسایی همزمان نیسریا گونوره سازگار اند.

**پ) بررسی سیتولوژیک مستقیم (فلئورسنت آنتی‌بادی مستقیم) و سنجش ایمنی مرتبط با آنزیم**

سنجش های به طور تجاری در دسترس فلئورسنت آنتی بادی مستقیم یا DFA (direct fluorscent antibody) و سنجش ایمنی مرتبط با آنزیم یا EIA (enzyme-linkedimmunoassay) برای شناسایی کلامیدیا تراکوماتیس همچنان به بازار عرضه می گردند. DFA از آنتی بادی های مونو کلونال مستقیماً علیه یک آنتی ژن اختصاصی به گونه روی MOMP کلامیدیایی استفاده می کند. EIA به حضور آنتی ژن های اختصاصی به جنس استخراج شده از EB ها در نمونه، پی می برد. DFA برای شناسایی کلامیدیا ها در نمونه های خارج تناسلی، نظیر سوآب های ملتحمه چشم، سودمند باقی مانده است. EIA ها به عنوان شیوه هایی مورد پذیرش هم برای غربالگری کلامیدیا و هم برای غربالگری گونوره، به دلیل حساسیت بسیار پایین خود، و نیز به دلیل دسترسی گسترده به NAAT ها و آزمون های پروب اسید نوکلئیک، به تدریج کنار زده می شوند.

**ت) کشت**

به لحاظ تاریخی، کشت کلامیدیا تراکوماتیس برای تشخیص عفونت های کلامیدیا به کار رفته است. روی هم رفته، کشت پر هزینه و خطرناک است. نتایج در مقایسه با نتایجِ به موقع NAAT ها و سایر آزمون ها با تأخیر حاصل می شوند. معمولاً، کشت نسبت به NAAT ها، حساسیت بسیار کمتری دارد؛ درجه حساسیت پایین تر عمدتاً به روش کشتی وابسته است که از آن استفاده می شود. در حال حاضر، کشت تنها در تعداد معدودی از آزمایشگاه های مرجع انجام می پذیرد. تعدادی از رده های سلولی حساس، عمدتاً McCoy،

HeLa 229، و HEp-2، را می توان استفاده نمود. سلول ها به صورت مونولایر (تک لایه) ها روی لامل هایی در ویال های دِرام یا شِل رشد داده می شوند. بعضی آزمایشگاه ها از سینی‌های میکرو رقت با انتهای مسطح استفاده می کنند، اما کشت ها در این شیوه به اندازه کشت های به دست آمده در شیوه ویـال شل حساس نیستند. سلول ها به منظور جلوگیری از متابولیسم و افزایش حساسیت جدا سازی کلامیدیا ها، با سیکلو هگزامید مواجه می گردند. تلقیح برداشت شده نمونه سوآب، روی مونولایر سانتریفیوژ می شود و بـرای ۷۲-۴۸ ساعت در دمـای ۳۷°C-۳۵ انکوبـه می گـردد. می توان یک مونولایر دوم را تلقیح، و پس از انکوباسیون، سونیکاسیون کرد و جهت بالا بردن حساسیت، در مونولایر دیگری پاساژ داد. مونولایر ها در بـررسی با ایمونو فلئورسنس، انکلوژن‌های سیتوپلاسمی را نمایان می سازند. کشت های کلامیدیایی در این روش حدود ۸۰٪ حساسیت داشته، اما ۱۰۰٪ اختصاصی اند.

**ث) سرولوژی**

از آنجایی که توده آنتی ژنی کلامیدیا در عفونت های دستگاه تناسلی نسبتاً زیاد است، در مقایسه با تراخم، آنتی بادی های سرم اغلب بیشتر و در تیتر بالا تری هستند. افزایش تیتر در جریان عفونت کلامیدیایی حاد و پس از آن روی می دهد. به دلیل شیوع بالا تر عفونت های کلامیدیاییِ دستگاه تناسلی در برخی جوامع، سابقه بالایی از آنتی بادی های ضد کلامیدیایی در جمعیت وجود دارد؛ آزمون های سرولوژیک برای تشخیص عفونت های کلامیدیایی دستگاه تناسلی عموماً سودمند نمی باشند.

در ترشحات تناسلی (برای مثال، ترشحات گردن رحم)، آنتی‌بادی می تواند در جریـان عفونت فعال شناسایـی و علیه ایمونوتایـپ (سرووار) عفونت زا هدف گیری شود.

**درمان**

درمان همزمان عفونت کلامیدیایی در هر دو شریک جنسی و در فرزندان برای پیشگیری از عفونت مجدد ضرورت دارد. تتراسایکلین ها (مانند داکسی سایکلین) عموماً برای التهاب پیشابراه غیر گونوکوکی و برای زنان آلوده ی غیر باردار استفاده می شوند. آزیترومایسین مؤثر بوده و می تواند برای زنان باردار تجویز گردد. تتراسایکلین یا اریترومایسین موضعی برای عفونت های نیسریا گونوره ی نوزادی مورد استفاده قرار می گیرند، اما ممکن است در پیشگیری از عفونت نوزادی کلامیدیا تراکوماتیس اثر گذار نباشند. از آنجایی که درمان موضعی ممکن است قادر به بهبود عفونت‌های چشمی یا پیشگیری از بیماری تنفسی نباشد، برای التهاب ملتحمه انکلوژن باید از درمان منتشره سود جست.

**اپیدمیولوژی و کنترل**

عفونت کلامیدیایی تناسلی و التهاب ملتحمه انکلوژن بیماری های منتقل شونده جنسی می باشند که در تماس با شریک جنسی آلوده انتشار پیدا می‌کنند. منشأ التهاب ملتحمه انکلوژن در نوزاد، دستگاه تناسلی آلوده مادر است. جلوگیری از بیماری چشمی نوزادی به تشخیص و درمان زن باردار و شریک جنسی او بستگی دارد. به سان تمام بیماری های منتقل‌شونده جنسی، حضور عوامل متعدد (مانند گونوکوکوس، ترپونما، تریکوموناد، هرپس) باید لحاظ گردد. چکاندن اریترومایسین یا تتراسایکلین در چشم های نوزاد از بروز التهاب ملتحمه کلامیدیایی پیشگیری نمی نمایند. کنترل نهایی این بیماری – و تمام بیماری های منتقله جنسی – به رفتار های جنسی امن، و تشخیص و درمانِ به هنگام اشخاص آلوده بستگی دارد. برای انجام مورد اخیر، مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری، غربالگری تمام زنانِ زیر ۲۵ سال و جوان ترِ فعال از نظر جنسی را توصیه می نماید.

**کلامیدیا تراکوماتیس و پنومونی نوزادی**

از میـان نوزادان آلوده شده توسط مادر، ۲۰-۱۰ درصد از آنها ممکن است ۱۲-۲ هفته پس از تولد به درگیری دستگاه تنفسیِ منجر شونده به پنومونی دچار گردند. نوادان مبتلا تنفس بسیار سریع (تاکی پنه)، سرفه های منقطعِ حمله ایِ شاخص، فقدان تب، و افزایش ائوزینوفیل (ائوزینوفیلی) دارند. تراکم ریه ها و تورم بیش از اندازه (پُـر هـوایی) آنها را می توان در رادیوگراف ها مشاهده نمود. چنانچه در نوزادی که التهاب ملتحمه انکلوژن دارد، پنومونیت پدید آید، باید به کلامیدیا تراکوماتیس مشکوک شد، که می‌توان با جدا سازی این ارگـانیسم از ترشحـات تنفسی، موضوع را به اثبات رساند. در ایـن نوع پنومونی نوزادی، تیتر آنتی بادی IgM ضد کلامیدیا تراکوماتیس از ۱:۳۲ یا بیشتـر، ارزش تشخیصی دارد. اریترومایسین خوراکی بـرای ۱۴ روز توصیه می گردد؛ در موارد شدید، اریترومایسین منتشره، درمانی اثر گذار است.

**لنفوگرانولوم ونرئوم**

لنفوگرانولوم ونِرئوم یک بیماری منتقل شونده جنسی است که توسط کلامیدیا تراکوماتیس ایجاد می شود و با التهاب چرکی گره های لنفاوی کشاله ران مشخص می گردد؛ این بیماری در اقلیم های گرمسیری شایع تر است.

**ویژگی های عامل بیماری**

این ذرات حاوی آنتی ژن هـای گروه کلامیدیایی مقاوم به حرارت در آزمون CF هستند که در تمام کلامیدیا مشترک می باشند. آنها همچنین از یکی از سه آنتی ژن سرووار (L1-L3) برخوردار اند، که می تـوان آنها را به وسیله ایمونو فلئورسنس شناسایی کرد.

**یافته های بالینی**

چند روز تا چند هفته پس از مواجهه، یک پاپول یا وزیکول کوچک و ناپایدار روی بخش های مختلف دستگاه تناسلی خارجی، مقعد، رکتوم، یا دیگر نقاط به وجود می آید. این ضایعه ممکن است زخمی شود، اما معمولاً مورد توجه قرار نگرفته و ظرف چند روز بهبود می یابد. چند روز یا چند هفته پس از آن، گره های لنفاوی ناحیه ای بزرگ، کدر، و دردناک می شوند. در مردان، گره های لنفاوی کشاله ران اغلب هم در بالا و هم در پایین رباط پوپارت درگیر می شود و پوست روی آن در نتیجه ی چرکی شدن گره های لنفاوی ارغوانی رنگ می گردد (تشکل خیارک)، و سرانجام چرک از راه چند مجرای سینوس تخلیه می شود. در زنان، و در مردان همجنس باز، گره های لنفاوی اطراف رکتوم به طور بارز درگیر گشته، با پروکتیت و ترشحات مقعدی چرکی – مخاطی و خونی همراه است. در جریان مرحله لنف آدنیت فعال، غالباً علائم منتشره مشخصی شامل تب، سر درد، مننژیسموس (شرایطی که در آن بیمار علائم مننژیت را نشان می‌دهد اما بررسی، تغییرات پاتولوژیک در مننژ را آشکار نمی کند)، التهاب ملتحمه چشم، بثورات جلدی، تهوع، استفراغ، و درد مفاصل وجود دارد. مننژیت، آرتریت، انسداد مجاری لنفاوی، و تنگ شدن رکتوم پیش خواهد رفت، مگر آن که در این مرحله داروی ضد میکروبی مؤثری تجویز گردد. انسداد مجاری لنفاوی ممکن است به الِفنتیازیس (پافیلی) آلت تناسلی مرد، کیسه بیضه، یا بخش خارجی آلت تناسلی زن بیانجامد. پروکتیت مزمن ممکن است تا تنگ شدن رکتوم، انسداد رکتوسیگموئید، و تشکیل فیستول (چرک راه) پیشرفت نماید.

**تشخیص آزمایشگاهی**

**الف) اسمیر ها**

چرک، مواد خیارک ها، یا مواد بیوپسی ممکن است رنگ آمیزی شوند، اما ارگانیسم ها به ندرت در آنها قابل تشخیص اند.

**پ) آزمون های تقویت اسید نوکلئیک**

تمام NAAT های تجاری تمام سرووار های LGV را تشخیص می دهند، اما نمی توانند آنها را از سایر سرووار های کلامیدیا تراکوماتیس متمایز سازند.

**پ) کشت**

مواد مشکوک، در کشت های سلولی مک‌کوی تلقیح می گردند. به منظور کاهش آلودگی باکتریایی می توان تلقیح را با آمینو گلیکوزید (اما نه با پنی‌سیلین) مواجه ساخت. عامل بیماری بر اساس مورفولوژی و آزمون های سرولوژی مورد شناسایی قرار می گیرد.

**ت) سرولوژی**

آنتی بادی ها معمولاً با واکنش CF نشان داده می شوند. این آزمون ۴-۲ هفته پس از شروع بیماری به نتیجه ی مثبت می رسد. در یک مورد سازگار از لحاظ بالینی، افزایش در سطح آنتی بادی یا یک تیتر واحد بیش از ۱:۶۴ گواه خوبی از عفونت فعال است. چنانچه درمان موجب ریشه کنی عفونت LGV شود، تیتر CF افت می نماید. تشخیص سرولوژیکی LGV را می توان با استفاده از ایمونو فلئورسنس انجام داد، اما آنتی بادی به طور گسترده با بسیاری از آنتی ژن های کلامیدیایی واکنش پذیر است.

**ایمنی**

عفونت های درمان نشده، با پایداری عامل بیماری برای سال های متمادی، به مزمن شدن گرایش دارند. درباره ایمنی فعال اندک می‌دانیم. همراهی عفونت نهفته، آنتی بادی ها، و واکنش های ایمنی با واسطه سلول، مشخصه بسیاری از عفونت های کلامیدیایی است.

**درمان**

سولفونامید ها و تتراسایکلین ها با بر جای نهادن نتایج خوب، به ویژه در مراحل اولیه، استفاده شده اند. در برخی از افراد معالجه شده با دارو، کاهش قابل ملاحظه ای در آنتی بادی های تثبیت کننده کمپلمان به چشم می‌خورد، که ممکن است بیانگر زدوده شدن عامل عفونت زا از بدن باشد. مراحل پایانی نیازمند جراحی هستند.

**اپیدمیولوژی و کنترل**

اگرچه بالا ترین میزان بروز LGV از نواحی نیمه گرمسیری و گرمسیری گزارش شده است، اما عفونت در سرتاسر جهان رخ می دهد. بیماری اغلب به واسطه تماس جنسی، اما نه منحصراً توسط آن، انتشار پیدا می کند. راه ورود ممکن است گاهی چشم (التهاب ملتحمه به همراه سندرم غده ای چشمی) باشد. دستگاه تناسلی و رکتوم در اشخاص به طور مزمن آلوده (اما گاه بدون علامت) به عنوان مخازن عفونت عمل می کنند. کارکنان آزمایشگاه در صورت مواجهه با ذرات پراکنده حاوی سرووار های L1-L3 می توانند به پنومونیت کلامیدیایی همراه با آدنوپاتی مِدیاستین (میان پرده ای) و ناف ریه دچار گردند. چنانچه عفونت تشخیص داده شود، درمان با تتراسایکلین یا اریترومایسین مؤثر است.

معیار های مورد استفاده برای کنترل سایر بیماری‌های منتقل‌شونده جنسی برای کنترل LGV نیز کاربرد دارند. یافتن موارد ابتلا و درمانِ به هنگام و کنترل اشخاص آلوده ضرورت دارد.

**کلامیدیا پنومونیه و عفونت‌های تنفسی**

نخستین سویه از کلامیدیا پنومونیه در دهه ۱۹۶۰ در کشت کیسه زرده جنین جوجه به دست آمد. به دنبال توسعه روش هـای کشت سلولی، تصور گردیـد این سویه ی اولیه عضوی از گونه کلامیدیا پسیتاسی است. متعاقباً، کلامیدیا پنومونیه به عنوان گونه جدیدی که مسبب بیماری تنفسی است، به طور قاطع تثبیت شد.

**ویژگی های عامل بیماری**

کلامیدیا پنومونیه انکلوژن هـای کروی، متـراکم، و گلیکوژن منفی را تولید می کند که به سان کلامیدیا پسیتاسی، به سولفونامید مقاوم اند (جدول ۱–۲۷ را ببینید). EB ها گاهی اوقات نمای گلابی شکل دارند. خویشاوندی ژنتیکی جدا شده های کلامیدیا پنومونیه بیش از ۹۵٪ است. تنها یک سرووار از آن اثبات شده است.

**یافته های بالینی**

اکثر عفونت های ناشی از کلامیدیا پنومونیه بدون علامت یا همراه با بیماری ملایم هستند، اما بیماری شدیـد نیز گزارش گردیـده است. هیچ نشانه یا علامتی که به طور اختصاصی عفونت کلامیدیا پنومونیه را از عفونت هـای ناشی از بسیاری از عوامل دیگـر متمایـز سازد، وجـود ندارد. بیماری هـای راه هوایـی فوقانی و تحتانی، هر دو، اتفاق می افتند. فارنژیت شایـع است. سینوزیت و عفونت گوش میانی ممکن است رخ دهند و با بیماری راه هوایـی تحتانی همراه شوند. یک پنومونی نامعمول (آتیپیک) مشابه با پنومونیِ ناشی از مایکوپلاسما پنومونیه، بیماری مشخص اولیه محسوب می گردد. نسبت موارد پنومونی کسب شونده از بیمارستان، ناشی از مایکوپلاسما، پنومونیه در مقالات، از صفر تا ۴۰٪ متفاوت است، اما در موارد اخیر پایین تر (کمتر از ۵٪) است.

**تشخیص آزمایشگاهی**

**الف) اسمیر ها**

روش شناسایی مستقیم EB ها در نمونه های بالینی با استفاده از تکنیک‌های فلئورسنت آنتی بادی فاقد حساسیت است. سایـر رنگ آمیزی ها به طور مؤثر ارگانیسم را نشان نمی دهند.

**ب) کشت**

نمونه های سوآب حلق باید در محیط انتقال کلامیدیا ها گذاشته شوند و در دمای ۴°C نگهداری گردند؛ کلامیدیا پنومونیه در دمای اتـاق بـه سرعـت غیر فعال می‌شود. این ارگانیسم در کشت سلولی به طور ضعیف رشد کرده، انکلوژن هایی کوچک‌تر از انکلوژن های سایر کلامیدیا ها را ایجاد می کند. کلامیدیا پنومونیه در سلول هـای HL و HEp-2 نسبت بـه سلول هـای HeLa 229 و مک‌کوی، رشد بهتری دارد؛ سلول هـای مک‌کوی به طور گسترده بـرای رشد کلامیدیا تراکوماتیس مـورد استفاده قـرار می گیرند. حساسیت کشت با الحـاق سیکلو هگزامیـد به درون محیط کشت، جهت جلوگیری از متابولیسم سلول یوکاریوتی و با سانترفیوژ تلقیح روی لایه سلولی افزایش می یابد. رشد در دمای ۳۵°C بهتر از دمای ۳۷°C است. پس از ۳ روز انکوباسیـون، سلول هـا تثبیت می گردند و انکلوژن هـا بـه واسطه رنگ آمیزی فلئورسنت آنتی بادی با استفاده از آنتی بادی اختصاصی به جنس یا گونه یا، ترجیحاً، با استفاده از آنتی بادی مونو کلونال کونژوگه شده با یک فلئورسئین شناسایی می شوند. رنگ آمیـزی گیمسا فاقد حساسیت است، و انکلوژن های گلیکوژن منفی رنگ یُد را نمی پذیرند.

**پ) سرولوژی**

سرولوژی بـا استفاده از آزمـون میکرو ایمونو فلئورسنس حساس تـرین شیـوه برای تشخیص عفونت کلامیدیا پنومونیه است. این آزمون اختصاصی به گونه بوده و با استفاده از شناساگر هـا مناسب، آنتی بادی هـای IgG یا IgM را شناسایی می کند. پس از گذشت حدوداً ۳ هفته از عفونت اولیه، آنتی بادی IgM، و در هفته هـای ۸–۶، آنتی بـادی IgG تولید می شـود. در عفونت مجـدد، پاسخ IgM ممکن است غایب یـا حداقل باشد و پاسخ IgG در ۲–۱ هفته روی دهـد. بـرای تشخیص سرولوژیک عفونت کلامیدیا پنومونیه، معیار هایی پیشنهاد شده اند، که عبارتند از: تیتر واحد IgM از ۱:۱۶ یا بیشتر؛ تیتر واحد IgG از ۱:۵۱۲ یا بیشتر؛ و افزایش چهار برابری در تیتر های IgM یا IgG.

آزمـون CF می تواند به کار رود، اما واکنش دهنده گروه است و عفونت کلامیدیا پنومونیه را از پسیتاکوز یا LGV متمایز نمی سازد، و نسبت به آزمون MIF، حساسیت کمتری دارد.

**ت) شیوه های تقویت اسید نوکلئیک**

اگرچه بسیاری از آزمایشگاه هـای تحقیقاتی و مرجع کوشش نموده اند تا سنجش هـایی ملکولی را توسعه دهند تا ژن هایی نظیر ژن rRNA ی 16S و ژن *ompA* را، در میان سایرین، هدف گیرند، به دلیل فقدان یک استاندارد طلایی قابل اطمینان، این پیشرفت ها باز داشته شده اند. هرچند، اخیراً شرکت تشخیصی BioFire مجوز FDA را برای افزودن کلامیدیا پنومونیه به پنل تنفسی FilmArray خود دریافت نمود. برای آن که دست داشتن کلامیدیا پنومونیه را بتوان در بیماری بالینی کاملاً معین ساخت، چنین آزمـون های لازم اند.

**ایمنی**

درباره ایمنی فعال یا بالقوه حفاظتی اندک می دانیم. عفونت طولانی مدت می‌تواند در اثر کلامیدیا پنومونیه رخ دهد، و وضعیت حاملیِ بدون علامت ممکن است شایع باشد.

**درمان**

کلامیدیا پنومونیه به ماکرولیدها و تتراسایکلین‌ها و بعضی از فلئورکوئینولون‌ها حساس است. درمان با داکسی سایکلین، آزیترومایسین، یا کلاریترومایسین ظاهراً وضعیت بیماران مبتلا به عفونت کلامیدیا پنومونیه را به طور معنی داری بهتر می کند، اما داده های محدودی در خصوص کارآیی درمان آنتی بیوتیکی در دست است. گزارشات حاکی از آن است که علائم ممکن است پس از دوره های معمول درمان با اریترومایسین، داکسی سایکلین، یا تتراسایکلین باقی بمانند یا آن که عود نمایند، و این دارو ها باید برای دوره های ۱۰ تا ۱۴ روزه تجویز گردند.

**اپیدمیولوژی**

عفونت ناشی از کلامیدیا پنومونیه شایع است. در سرتاسر جهان، ۵۰-۳۰ درصد از انسان ها دارای آنتی بادی ضد کلامیدیا پنومونیه هستند. تعداد اندکی از کودکان آنتی بادی دارند، اما بعد از سن ۸-۶ سالگی، بروز آنتی بادی در میان نوجوانان افزایش پیدا می کند. عفونت هم به صورت اندمیک و هم به شکل اپیدمیک، با شیوع های متعدد وجود دارد. هیچ مخزن حیوانی ای برای آن شناخته نشده است، و احتمالاً نحوه انتقال، شخص به شخص، غالباً از راه ذرات پراکنده شونده در هوا، می باشد.

مدارک و شواهدی که پیشنهاد بر ارتباط کلامیدیا پنومونیه با گرفتگی سرخرگ های قلب و بیماری مغزی عروقی می نمایند مبتنی بر مطالعات سرو اپیدمیولوژیک، یافتن کلامیدیا پنومونیه در بافت های آترو اسکلروتیک (دچار تصلب شرایین شده)، مطالعات کشت بافت، مدل های حیوانی، و آزمایشات پیشگیری با استفاده از عوامل آنتی بیوتیکی، هستند. با این همه، مطالعات دیگری هیچ گونه ارتباطی را نشان نمی دهند. احتمال وجود ارتباط میان عفونت کلامیدیا پنومونیه و بیماری تصلب شرایین همچنان بحث انگیز است.

**کلامیدیا پسیتاسی و پسیتاکوز**

واژه پسیتاکوز برای بیماری کلامیدیا پِسیتاسی انسانی کسب شونده در اثر تماس با پرندگان و همچنین عفونت پرندگان خانواده طوطی یا پِسیتاسسین (مانند طوطی معمولی، طوطی کوچک دُم دراز و سبز رنگ، طوطی کاکُل سفید) به کار می رود. اورنیتوز برای عفونت با عوامل مشابه در تمام انواع پرندگان اهلی (مانند کبوتر، مرغ، اردک، غاز، بوقلمون) و پرندگان آزاد زی (مانند مرغ دریایی، مرغ ماهی‌خوار، مرغ طوفان) استفاده می شود. در انسان‌ها، کلامیدیا پسیتاسی طیفی از تظاهرات بالینی، از پنومونی شدید و سپتی سمی با درصد مرگ و میر بالا تا عفونت ملایم و ناآشکار، را ایجاد می کند.

**ویژگی های عامل بیماری**

کلامیدیا پسیتاسی را می‌توان در تخم‌مرغ جنین‌دار، در موش و سایر حیوانات، و در بعضی از کشت های سلولی تکثیر نمود. آنتی ژن واکنش پذیر گروه و پایدار نسبت به حرارت در آزمون CF، در برابر آنزیم های پروتئولیتیک مقاوم بوده و به نظر می رسد یک لیپو پلی ساکارید باشد. درمان عفونت کلامیدیا پسیتاسی با داکسی کولات و تریپسین، عصاره های حاوی آنتی ژن های CF واکنش پذیر گروه را ثمر می دهد، اما دیواره سلولی، آنتی ژن اختصاصی به گونه را نگه می دارد. آنتی بادی های ضد آنتی ژن اختصاصی به گونه قادر به خنثی سازی سمیت و عفونت زایی هستند. سرووار های اختصاصی برای برخی پستانداران و ماکیان ممکن است به واسطه ایمونو فلئورسنس تایپینگ نشان داده شوند. خنثی سازی عفونت زایی عامل بیماری توسط آنتی بادی اختصاصی یا حفاظت متقاطع حیوانات ایمن نیز می تواند برای سروتایپینگ استفاده گردد، و نتایجی مطابق با نتایج ایمونو فلئورسنس تایپینگ به دست آید.

**بیماری زایی و آسیب شناسی**

عامل بیماری از طریق دستگاه تنفسی وارد، و در جریان ۲ هفته نخست بیماری در خون یافت می شود، و ممکن است در زمانی که ریه درگیر شده است، در خلط وجود داشته باشد.

پسیتاکوز موجب التهاب تکه ای ریه ها گشته که در آن نواحی متراکم به خوبی مشخص اند. اگزودا ها به طور غالب سلول های مونو نوکلئر هستند. در نایژه ها و نایژک ها صرفاً تغییرات اندکی رخ می دهد. ضایعات به آسیب های مشاهده شونده در پنومونیت ناشی از بعضی ویروس ها و مایکوپلاسما ها شباهت دارند. کبد، طحال، قلب، و کلیه غالباً بزرگ و متراکم می شوند.

**یافته های بالینی**

شروع ناگهانی یک بیماری به شکل آنفلونزا یا پنومونی غیر باکتریایی در شخصی که با پرندگان تماس داشته است، پسیتاکوز را پیشنهاد می کند. دوره کمون به طور متوسط ۱۰ روز است. آغاز بیماری معمولاً ناگهانی بوده، با بی حالی، تب، بی اشتهایی، گلو درد، نور هراسی، و سر درد شدید همراه می باشد. بیماری ممکن است بیش از این پیش نرود، و بیمار ممکن است

ظرف چند روز بهبودی حاصل نماید. در موارد شدید، نشانه ها و علائم پنومونی نایژه ای در پایان هفته نخست بیماری ظاهر می شوند. تصویر بالینی اغلب به آنفلونزا، پنومونی غیر باکتریایی، یا حصبه شباهت دارد. میزان مرگ و میر ممکن است در موارد درمان نشده، به ویژه در سالمندان، بالا، تا ۲۰٪ باشد.

## تشخیص آزمایشگاهی

### الف) کشت

کشت کلامیدیا پسیتاسی می تواند مخاطره آمیز باشد، و شناسایی ارگانیسم با استفاده از ایمونواسی و PCR ترجیح داده می شود. چنانچه کشت ضرورت دارد، کلامیدیا پسیتاسی را می توان از خون یا خلط، یا از بافت ریه، در سلول های کشت بافت، تخم مرغ جنین دار، یا موش در یک آزمایشگاه مناسب زیست ایمنی سطح ۳ کشت داد. جدا سازی کلامیدیا پسیتاسی با انتقال متوالی، اثبات میکروسکوپی آن، و شناسایی سرولوژیک تأیید می گردد.

### ب) شناسایی آنتی ژن کلامیدیا پسیتاسی

شناسایی آنتی ژن به کمک رنگ آمیزی DFA یا با استفاده از ایمونواسی یا تشخیص ملکولی به وسیله PCR در آزمایشگاه های مرجع یا تحقیقاتی انجام می گیرد.

### پ) سرولوژی

تشخص پسیتاکوز معمولاً با آشکار سازی آنتی‌بادی‌های تثبیت‌کننده کملپلمان یا میکرو ایمونو فلئورسنت در نمونه های سرم به تأیید می رسد. یک مورد تأیید شده، موردی است که نتیجه ی کشت آن مثبت می شود یا با بیماری بالینی سازگار به علاوه تغییر چهار برابری یا بیشتر در تیتر آنتی بادی تا دست کم ۱:۳۲ یا تیتر IgM میکرو ایمونو فلئورسنس از حداقل ۱:۱۶ همراه است. یک مورد احتمالی، یک مورد همراه با بیماری سازگار است که از لحاظ اپیدمیولوژیک با یک مورد تأیید شده یا تیتر دست کم ۱:۳۲ در یک نمونه واحد ارتباط دارد. در آزمون CF، کلامیدیا تراکوماتیس و کلامیدیا پنومونیه از واکنش متقاطع برخوردار اند. آزمون MIF حساس‌تر و اختصاصی‌تر از آزمون CF می باشد، اما واکنش های متقاطع اتفاق می افتند. MIF اجازه شناسایی IgM و IgG را می دهد. اگرچه آنتی‌بادی ها ظرف ۱۰ روز توسعه می یابند، اما استفاده از آنتی بیوتیک ها ممکن است توسعه آنها را به مدت ۴۰-۲۰ روز به تأخیر بیاندازد، یا آن که یک سره آنها را سرکوب نماید.

در پرندگان زنده، عفونت با نتیجه ی مثبت آزمون CF و بزرگ شدن طحال یا کبد پیشنهاد می شود. این عفونت می تواند با مشاهده ذرات در اسمیر ها یا برش های اندام و پاساژ عامل بیماری در موش و تخم مرغ تأیید گردد.

### ت) شیوه های ملکولی

چند سنجش PCR برای یافتن کلامیدیا پسیتاسی در نمونه های دستگاه تنفسی، بافت های عروقی، سرم، و سلول های مونو نوکلئر خون محیطی توسعه پیدا کرده اند. این آزمون ها در آزمایشگاه های مرجع یا تحقیقاتی انجام می گیرند.

## ایمنی

ایمنی در حیوانات و انسان ها ناکامل است. وضعیت حاملی در انسان ها می تواند برای ۱۰ سال پس از بهبود بیماری حفظ شود. در طی این دوره، عامل بیماری ممکن است همچنان در خلط وجود داشته باشد.

واکسن های زنده یا غیر فعال شده صرفاً مقاومتی جزئی را در حیوانات به همراه دارند. این واکسن ها برای انسان ها مورد استفاده قرار نگرفته اند.

## درمان

به دلیل دشواری در دستیابی به تأیید آزمایشگاهیِ عفونت کلامیدیا پسیتاسی، اکثر عفونت ها تنها بر پایه تشخیص بالینی درمان می شوند. اطلاعات درباره کارآیی درمان از آزمایشات بالینی متعدد حاصل شده اند. داکسی سایکلین و تتراسایکلین عوامل ارجح برای درمان هستند؛ ماکرولید ها و فلئوروکوئینولونها ممکن است جایگزین ها باشند.

## اپیدمیولوژی و کنترل

شیوع بیماری انسانی می تواند در صورت تماس نزدیک یا ادامه دار میان انسان ها و پرندگانی که مقادیر زیادی از عامل عفونت زا را دفع می کنند، در هر جایی رخ دهد. پرندگان غالباً عفونت را در آشیانه، زمانی که جوجه هستند، کسب می کنند، و ممکن است به بیماری اسهالی دچار شوند یا آن که علائمی را بروز ندهند، و اغلب برای تمام عمر طبیعی خود، حمل کننده عامل عفونت زا خواهند بود. هنگامی که پرندگان با استرس (برای مثال، سوء تغذیه، یا جا به جایی) مواجه گردند، ممکن است بیمار شده و بمیرند. عامل بیماری در بافت های پرندگان سالم (برای مثال، طحال) باقی مانده و اغلب از راه فضولات آنها دفع می شود. استنشاق فضولات خشک شده پرندگان آلوده روشی شایع برای عفونت انسانی است. منبع دیگر عفونت کار با بافت های آلوده (برای مثال، در کارخانجات عرضه گوشت مرغ) و استنشاق ذرات آلوده پراکنده شونده در هوا می باشد.

پرندگانی که به عنوان حیوانات خانگی نگهداری می شوند، منبع مهمی از عفونت انسانی به شمار می روند. از همه مهم تر پرندگان خانواده طوطی

هستند. عفونت هـای نهفته در این پرندگان اغلب در جریـان جا به جایی یا ازدحام آنها عود نموده، و پرندگان بیمار کمیت های زیادی از عوامل عفونت زا را دفع می کنند. کنترل جا به جایی (حمل ونقل) پرندگان، قرنطینه، و بررسی پرندگان وارداتی برای عفونت پسیتاکوز، و تجویز پیشگیرانه ی تتراسایکلین در غذای پرندگان به کنترل این منبع کمک می نماید. کبوتر هـایی که در ساختمان هـا و گذرگاه هـای عمومی بسیاری از شهر هـا تجمع می یابند، در صورت آلوده بودن، مقادیر نسبتاً اندکی از عامل بیماری را دفع می کنند.

**خلاصه فصل**

- کلامیدیا ها ارگانسم های کوچکی اند که در سیتوپلاسم سلولهای میزبان خود، با استفاده از چرخه نمو دو مرحله ایِ منحصر به فرد، تکثیر می نمایند.
- EB ذره ای عفونت زا است که از لحاظ محیطی پایدار می باشد. RB شکل فعال از لحاظ متابولیکی است کـه به واسطه تقسیم دو تایی درون یک واکوئل محاط شده در غشا تقسیم می شود.
- سه گونه از کلامیدیا وجود دارد که در انسان هـا بیماری ایجـاد می کنند : کلامیدیا تراکوماتیس، کلامیدیا پنومونیه، و کلامیدیا پسیتاسی.
- کلامیدیا تراکوماتیس مسئول بیماری هـای منتقل شونده جنسی، شامل التهاب گردن رحم (سِرویسیت)، بیماری التهابی لگن، التهاب پیشابراه (اورِتریت)، التهاب مجاری منی (اپیدیدیمیت)، LGV، و التهاب مقعد (پروکتیت) است و هنگامی کـه از مادران آلوده ی باردار به نوزادان انتقال یابد، التهاب ملتحمه انکلوژن و پنومونی ائوزینوفیلیک را ایجاد می کند.
- تشخیص عفونت هـای ادراری تناسلی کلامیدیا تراکوماتیس به واسطه NAAT هـا به آسانی صورت می پذیرد؛ کشت یا DFA برای تشخیص سندرم ها در کودکان لازم اند. درمان عفونت های ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس مستلزم استفاده از داکسی سایکلین یا آزیترومایسین است.
- کلامیدیا پنومونیه باعث ایجـاد انواعی از عفونت هـای تنفسیِ تحتانی و فوقانی می شـود. فارنـژیت شایـع است، و پنومونیِ آتیپیک (غیر معمول) که به پنومونی مایکوپلاسما پنومونیه شباهت دارد، مسئول ۵ درصد از موارد پنومونیِ کسب شونده از جامعه است.
- سرولوژی با استفاده از MIF حساس ترین راه تشخیص کلامیدیا پنومونیه است. NAAT ها در آزمایشگاه هـای تحقیقاتی و مرجـع در دسترس اند، اما در اجـرا فرق می کنند. یک سنجش تجـاریِ به تأیید رسیده توسط FDA وجود دارد که کلامیدیا پنومونیه را شناسایی می کند.
- کلامیدیا پسیتاسی از تماس با پرندگانی نظیر طوطی، کبوتر، و انواع مرغ های اهلی کسب می گردد.
- بیماری پسیتاکوز ممکن است ناآشکار یا ملایم باشد، اما پنومونیِ شدید و سپتی سمی، همراه با میزان هـای بالای مرگ و میر، نیز شرح داده شده اند.
- تشخیص بر اساس سرولوژی صورت می گیـرد؛ ماکرولید هـا، یا داکسی سایکلین برای درمان استفاده می شوند.

**پرسش های مروری**

۱. کدام یک از گفته های زیر درباره آنتی ژن‌های کلامیدیایی صحیح است؟

الف) کلامیدیا ها در آنتی ژن های اختصاصی به گروه یا جنس اشتراک دارند.

ب) بین آنتی ژن هـای کلامیدیا تراکوماتیس و کلامیدیا پنومونیه واکنش متقاطع رخ نمی دهد.

پ) تمام پنج سرووار کلامیدیا پنومونیه دارای واکنش متقاطع با کلامیدیا پسیتاسی هستند.

ت) یک سرووار کلامیدیا تراکوماتیس عامل عفونت های چشمی و سرووار دوم عامل عفونت های تناسلی است.

۲. تمام موارد زیر بخشی از کنترل کلامیدیا پسیتاسی و پسیتاکوز در پرندگان هستند، مگر :

الف) قرنطینه پرندگان وارداتی از خانواده طوطی

ب) فقط مجـاز دانستن فروش پرندگـانی که در داخل کشور پرورش پیدا کرده اند.

پ) بررسی پرندگان برای عفونت کلامیدیا پسیتاسی

ت) کنترل حمل و نقل پرندگان

ث) اضافه نمودن تتراسایکلین به غذای پرندگان خانواده طوطی

۳. تمام گفتـه هـای زیر دربـاره عفونت پیش از تـولد ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس صحیح است، مگر :

الف) بین ۱۵ و ۴۰ درصد از نوزادانی که از مادران آلوده متولد می شوند، به التهاب ملتحمه انکلوژن دچار خواهند شد.

ب) بین ۱۰ و ۲۰ درصد از نوزادانی که از مادران آلوده متولد می شوند، به پنومونی نوزادی دچار خواهند شد.

پ) دوره کمون التهاب ملتحمه انکلوژن ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس ۲-۱ روز است.

ت) دوره کمون پنومونی نوزادی ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس معمولاً ۱۲-۲ هفته است.

ث) پروفیلاکسی چشمی با اریترومایسین یـا تتراسایکلین که برای عفونت نوزادی ناشی از نیسریا گونوره به کـار می رود، عموماً علیه عفونت نوزادی ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس کارآیی ندارد.

ج) پنومونی نوزادی ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس غالباً با سرفه های منقطع تظاهر می یابد.

۴. تمام گفته های زیر درباره تراخم صحیح است، مگر :

الف) این بیماری به دنبال عفونت مزمن یا عود عفونت چشمی ایجاد می‌گردد.

ب) میلیون ها نفر در سرتاسر جهان به تراخم دچار گردیده اند.

پ) تراخم را می توان به سهولت با یک واکسن کلامیدیایی پیشگیری نمود.

ت) پیشرفت تراخم می توانـد به واسطه درمـان دوره ای بـا آزیترومایسین کند شود.

ث) در تراخم، بر جای ماندن اثر زخم روی ملتحمه، از شکل افتادگی پلک، و جراحت قرنیه در نتیجه ی کشیده شدن مژه ها روی آن، رخ می دهد.

۵. محو نمودن تراخم نابینا کننده مستلزم انجام تمام مراحل زیر است، مگر :

الف) تجویز دوره ای آزیترومایسین

ب) شستشو و بهداشت صورت

پ) غربالگری با استفاده از کشت دوره ای نمونه های سوآب ملتحمه برای کلامیدیا تراکوماتیس

ت) کاهش تعداد مگس ها به واسطه بهبود سیستم های محیطی فاضلات

ث) جراحی پلک های از شکل افتاده

۶. کدام یک از گفته های زیر درباره کلامیدوفیلا پنومونیه صحیح تر است؟

الف) سرایت شخص به شخص آن از راه ذرات پراکنده شونده در هوا اتفاق می افتد.

ب) انکلوژن هـای غنی از گلیکوژن را می سازد که با یُد رنگ می گیرند.

پ) سرووار هـای متعددی از آن وجود دارد کـه سه سرووار عامل بیماری منتشره می باشند.

ت) به ماکرولید ها مقاوم است.

ث) مخزن آن گربه خانگی می باشد.

۷. سرووار های کلامیدیا تراکوماتیس بر اساس عفونت های بالینی و جایگاه آناتومیکیِ آلوده کننده به گروه هایی تقسیم می شوند. کدام یک از گفته های زیر درباره سرووار های کلامیدیا تراکوماتیس صحیح تر است؟

الف) بین سرووار های A، B، Ba، و D ی کلامیدیا تراکوماتیس و سرووار کلامیدوفیلا پنومونیه واکنش متقاطع ایمونولوژیک وجود ندارد.

ب) سرووار L1، L2، و L3 با لنفوگرانولوم ونرئوم مرتبط هستند.

پ) سرووار های یکسانی از کلامیدیا تراکوماتیس با تراخمِ منجر به نابینایی و عفونت های منتقل شونده جنسی ارتباط دارند.

ت) تقریباً ۸-۶ سال بعد از عفونت ناشی از سرووار هـای D-K ی کلامیدیا تراکوماتیس، افزایش در تیتر آنتی بادی دیده می شود.

۸. تمام گفته های زیر درباره لنفوگرانولوم ونرئوم (LGV) صحیح است، مگر :

الف) پروکتیت مزمن LGV می تواند به تنگ شدن رکتوم و تشکیل فیستول بیانجامد.

ب) این بیماری در عرض های جغرافیایی شمالی شایع تر است.

پ) ممکن است علائم منتشره بارز شامل تب، تهوع، استفراغ، سر درد، و منژیسموس وجود داشته باشند.

ت) التهاب مزمن ناشی از LGV می تواند به انسداد مجاری لنفی منجر گردد.

ث) گره های لنفاوی کشاله ران ممکن است بزرگ و کدر شده، چرک از پوست خارج شود.

۹. کدام یک از شیوه های زیر آزمون تشخیصیِ انتخابی برای عفونت های ادراری تناسلی ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس لحاظ می گردد؟

الف) سرولوژی با استفاده از تثبیت کمپلمان

ب) کشت سلولی با استفاده از سلول های مک کوی حاوی سیکلو هگزامید

پ) آزمون فلئورسنت آنتی بادی روی نمونه های پیشابراه و گردن رحم

ت) شیوه های تقویت اسید نوکلئیک

ث) انجام آنزیم ایمونواسی ها روی نمونه های دستگاه تناسلی

۱۰. تقویت اسید نوکلئیک کـه در حال حاضر در آمریکا بـرای تشخیـص عفونت های کلامیدیایی در دسترس اند، برای آزمایش تمامیِ نمونه های زیر به تأیید رسیده اند، مگر :

الف) سوآب های واژنیِ به دست آمده از زنان

ب) نمونه های ادرارِ نخستْ خارج شده ی به دست آمده از مردان

پ) سوآب های رکتومیِ به دست آمده از کودکان ۱۲ ساله یا کمتر

ت) نمونه های سوآب پیشابراهیِ به دست آمده از مردان بالغ

ث) نمونه های سوآب گردن رحمی از دختران جوان

۱۱. پنومونی کلامیدیا پنومونیه بیش از همه به عفونت ناشی از کدام ارگانیسم شباهت دارد؟

الف) استرپتوکوکوس پنومونیه

ب)مایکوپلاسما پنومونیه

پ) هموفیلوس آنفولانزا

ت) کلامیدیا تراکوماتیس

ث) رینوویروس

۱۲. التهاب ملتحمه انکلوژن نوزادان :

الف) یک التهاب ملتحمه مخاط چرکی است که ۱۲-۷ روز پس از زایمان رخ می دهد.

ب) ناشی از کلامیدیا پسیتاسی است.

پ) نتیجه ی مواجهه با پرندگان خانگی است.

ت) با پنی سیلین منتشره درمان می شود، زیرا ممکن است تا پنومونی پیش رود.

ث) هیچکدام

۱۳. شیوه تشخیصیِ انتخابی برای پنومونی کلامیدیا تراکوماتیس در نوزادان کدام است؟

الف) آزمون تقویت اسید نوکلئیک که ژن *ompA* را هدف می گیرد.

ب) کشت ترشحات تنفسی در سلول های مک کوی یا سایر رده های سلولی

پ) آزمون آنزیم ایمونواسی روی ترشحات تنفسی

ت) پی بردن به آنتی بادی های IgG به واسطه تثبیت کمپلمان

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- الف | ۲- ب | ۳- پ |
| ۴- پ | ۵- پ | ۶- الف |
| ۷- ب | ۸- ب | ۹- ت |
| ۱۰- پ | ۱۱- ب | ۱۲- الف |
| ۱۳- ب | | |

# فصل ۲۸ شیمی درمانی ضد میکروبی

## مقدمه

دارو هـا برای درمان بیماری هـای عفونی (به عنـوان نمونه، کوئینین برای مالاریا، ایمیتین برای آمیبیازیس) از قرن هفد هم مورد استفاده قرار گرفته اند؛ با این حال، شیمی درمانی در دهه نخست قرن بیستم با درک اصول سمیت انتخابی، ارتباطات شیمیایی اختصاصی میان پاتوژن های میکروبی و دارو ها، توسعه مقاومت دارویی، و نقش درمان ترکیبی، به عنوان یک علم پا به عرصه ظهور نهاد. آزمایشات به استفاده از آرسفِنامین ها برای درمان سفلیس، اولین رژیم درمانی طرح ریزی شده، انجامید.

دروه کنونی شیمی درمانی ضد میکروبی با کشف سولفونامید ها در سال ۱۹۳۵ آغاز گشت. در سال ۱۹۴۰ نشان داده شد که پنی سیلین – کشف شده در سال ۱۹۲۹ – می تواند یک ماده درمانی اثر گذار باشد. در جریان ۲۵ سال بعد، تحقیقات روی عوامل شیمی‌درمانی عمدتاً حول موادی با منشأ میکروبی، موسوم به آنتی بیوتیک هـا (پادزیست ها)، متمرکز گردید. جدا سازی، تغلیظ، خـالص سـازی، و تولیـد انبوده پنی سیلیـن، بـا توسعه استرپتومایسیـن، تتراسایکلین ها، کلرامفنیکل، و بسیاری از عوامل دیگر دنبال شد. این مواد در ابتدا از مایع زیر صافی (تصفیه ای) محیط هایی که در آنها کپک‌های مربوطه رشد کرده بودند، به دست آمد. اصلاح مصنوعی دارو های قبلاً توصیف شده، در توسعه عوامل ضد میکروبی جدید برجسته بوده است.

عـوامل ضد میکروبیِ عموماً به کـار رفته در درمـان بیماران مبتلا بـه عفونت های باکتریایی در این فصل ارائه شده اند. شیمی درمانی ویروس‌ها، قارچ ها و انگل ها به ترتیب در فصول ۳۰، ۴۵ و ۴۶ بحث گردیده اند. تفاسیر اضافی درباره آزمون های حساسیت ضد میکروبی در فصل ۴۷ آمده است.

## مکانیسم های عمل دارو های ضد میکروبی

دارو های ضد میکروبی در یکی از این چند راه عمل کرده، دارای سمیت انتخابی هستند : از طریق مهار سنتز دیواره سلولی، از طریق مهار سنتز و عملکرد غشای سلولی، از طریق مهار سنتز پروتئین، یا از طریق مهار سنتز اسید نوکلئیک.

## سمیت انتخابی

یک عامل ضد میکروبیِ ایده آل واجد سمیت انتخابی است، بدین مفهوم که برای پاتوژن مضر بوده، بدون آن که روی میزبان اثر زیان بخشی بر جای بگذارد. سمیت انتخابی بیشتر نسبی است تا مطلق؛ این موضوع حاکی از آن است که یک دارو در غلظتی که توسط میزبان تحمل می شود، ممکن است به یک میکروارگانیسم عفونت زا آسیب وارد سازد.

سمیت انتخابی ممکن است تابع یک گیرنده اختصاصی مورد نیاز برای اتصال دارو یا وابسته به مهار رخداد های بیوشیمیایی حیاتی برای پاتوژن، اما نه برای میزبان، باشد. مکانیسم های عمل دارو های ضد میکروبی را می‌توان تحت چهار عنوان زیر به بحث نهاد :

۱. مهار سنتز دیواره سلولی
۲. مهار عملکرد غشای سلولی
۳. مهار سنتز پروتئین (یعنی، مهار ترجمه و رونویسی از ماده ژنتیکی)
۴. مهار سنتز اسید نوکلئیک

## مهار سنتز دیواره سلولی

باکتری ها دارای یک لایه خارجی مستحکم، به نام دیواره سلولی، هستند. دیواره سلولی شکل و اندازه میکروارگانیسم، که واجد یک فشار اسمزی درونی بالا است، را نگه می دارد. آسیب دیواره سلولی (برای مثال، در اثر لیزوزیم) یا مهار تشکیل آن ممکن است لیز سلول را در پی داشته باشد. در یک محیط هایپرتونیک یا دارای فشار اسمزی بالا (مانند ۲۰٪ سوکروز)، شکل‌گیری دیواره سلولی آسیب دیده به تشکیل "پروتوپلاست"های باکتریاییِ کروی از ارگانیسم های گرم مثبت و "اسفروپلاست"ها از ارگانیسم های گرم منفی منجر می شود؛ این اشکال توسط غشای سیتوپلاسمی آسیب پذیـر محـاط می گردنـد. اگر این پروتوپلاست هـا یا اسفروپلاست هـا در یک محیط با تونیسیته (فشار اسمزی) معمولی قرار گیرند، به سرعت با جذب مایع، متورم شده و ممکن است بترکند. ارگانیسم هـای جـدا شده از بیمارانـی کـه بـا آنتی بیوتیک های فعال علیه دیواره سلولی درمان شده اند، اغلب باکتری‌هایی متورم یا شکل از دست داده هستند.

دیواره سلولی از یک پلیمر پیچیده ی به لحاظ شیمیایی مشخص موسوم به «موکوپپتید» (پپتیدوگلیکان) متشکل از پلی ساکارید هـا و یک پلی پپتید با اتصالات عرضی فراوان ساخته شده است. پلی ساکارید ها به طور منظم در بر دارنده قند های آمینوی N- استیل گلوکز آمین و استیل مورامیک اسید می باشند. مورد اخیـر تنها در باکتری هـا یافت می شود. به قند هـای آمینو زنجیره هـای پپتیدی کوتاه اتصال دارنـد. استحکام نهایی دیـواره سلولی ماحصل اتصالات عرضی زنجیره های پپتیدی (برای مثال، از طریق پیوندهای

پنتا گلایسین) است که در نتیجه ی واکنش های ترانسپپتیداسیونِ انجام شده به وسیله چند آنزیم ایجاد می گردند. لایه پپتیدوگلیکان در دیواره سلولی باکتری هـای گرم مثبت به مراتب ضخیـم تر از لایـه پپتیدوگلیکان در باکتری های گرم منفی است.

تمام دارو های β- لاکتام مهار کنندگان انتخابی سنتز دیواره سلولی باکتریایی بوده و از این رو علیه باکتری های در حال رشد فعال اند. این مهار تنها یکی از چند فعالیت متفاوت این دارو ها شمرده می شود، اما به بهترین وجه درک شده است. گام نخست در عمل دارو عبارت است از اتصال آن به گیرنده هـایی سلولی به نام پروتئین هـای متصل شونده به پنی سیلین یا PBP ها (penicillin-binding proteins). دست کم شش PBP (با وزن ملکولی ۱۲۰-۴۰ کیلو دالتون) وجود دارد، که بعضی از آنها آنزیم های ترانسپپتیداسیون هستند. گیرنده های متفاوت اَفینیتی (گرایش) های متفاوتی نسبت به یک دارو داشته، و هر یک ممکن است اثر متفاوتی را میانجی‌گری نمایند. بـرای نمونه، اتصال پنی سیلین به یک PBP عمدتـاً طویل شدگی غیر عادی سلول را به همراه دارد، اما اتصال به PBP دیگر ممکن است نقصی را در سطح خارجی دیواره سلولی ایجاد کرده، موجب لیز سلول شود. PBP ها تحت کنترل کروموزوم قرار دارند، و جهش ها ممکن است تعداد یا گرایش آنها به دارو های β- لاکتام را تغییر دهند.

پس از این که یک داروی β- لاکتام به یک یا تعداد بیشتری گیرنده اتصال یافت، واکنش ترانسپپتیداسیون مهار گشته و سنتز پپتیدوگلیکان بلوکه می شود. گـام بعدی احتمالاً مستلزم برداشت یا غیـر فعال سـازی مهارگر آنزیم های اتولیتیک (خود لیزگر) در دیواره سلولی است. این کار، آنزیم لیتیک (لیز کننده) را فعال ساخته، چنانچه محیط، ایزوتونیک (دارای فشار اسمزی یکسان با باکتری) باشد، لیز را ثمر می دهد. در محیطی که به طور قابل ملاحظه هایپرتونیک است، میکروب ها به پروتوپلاست ها و اسفروپلاست ها، که صرفاً با یک غشای سلولی آسیب پذیر پوشیده شده اند، تبدیل می شوند. در این قبیل سلول ها، سنتز پروتئین ها و اسید های نوکلئیک ممکن است برای مدتی استمرار داشته باشد.

مهار آنزیم های ترانسپپتیداسیون به وسیله پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها ممکن است در نتیجه ی تشابه ساختاری این دارو ها به اسیل -D- آلانیل - D- آلانین روی دهد. واکنش ترانسپپتیداسیون مستلزم از دست رفتن یک D- آلانین از پنتا پپتید است.

فقدان قابل توجه سمیت دارو های β- لاکتام برای سلول های پستانداران بایـد به عدم حضور دیـواره سلولی نوع باکتریایی، بـا پپتیدوگلیکان آن، در سلول های حیوانی نسبت داده شود. اختلاف در حساسیت باکتری های گرم مثبت و گرم منفی به پنی سیلین ها یا سفالوسپورین های گوناگون احتمالاً به تفاوت های ساختاری در دیواره سلولی آنها (برای مثال، مقدارِ پپتیدوگلیکان، حضور گیرنده ها و لیپید ها، ماهیت اتصالات عرضی، و فعالیت آنزیم های اتولیتیک) که تعیین کننده نفوذ، اتصال، و فعالیت این داروها است، بستگی دارد.

مقاومت ارگانیسم به پنی سیلین ممکن است با تولید آنزیم های تخریب کننده پنی سیلین (β- لاکتاماز ها) توسط آن تعیین گردد. β- لاکتاماز ها حلقه β- لاکتام پنی سیلین و سفالوسپورین ها را باز و فعالیت ضد میکروبی آنها را بر می اندازند. β- لاکتاماز ها برای گونه های متعددی از باکتری های گرم مثبت و گرم منفی شرح داده شده اند. بعضی از β- لاکتاماز ها (برای نمونه، پنی سیلیناز استافیلوکوکوس اورئوس) توسط پلاسمید میانجی‌گـری می شوند، و سایرین (برای نمونه، در گونه های متعددی از باکتری های گرم منفی) توسط کروموزوم به رمز در می آیند. تمامی بیش از ۳۰ β- لاکتامازِ به طور ساختاری تولید شده با میانجی‌گری پلاسمید از گرایش بالایی جهت حـرکت از یک گونه باکتریایی به گونه دیگـر برخوردار انـد (بـرای مثال، β- لاکتاماز تولید شده توسط نیسریا گونوره، هموفیلوس آنفولانـزا، و انتروکوکوس ها). β- لاکتاماز هـای میانجی‌گری شده توسط کروموزوم ممکن است جزئی از تشکیلات ساختاری باشند (بـرای مثال، در گونه هـای باکتروئیدز، و اسینتوباکتر)، یـا ممکن است القایـی باشند (بـرای مثـال، در گونه های انتروباکتر، سیتروباکتر، و پسودوموناس).

گروهی از β- لاکتاماز هـا وجـود دارند که گاهی اوقـات در بـرخی از گونه های باسیل های گرم منفی، معمولاً کلبسیئلا پنومونیه و اشریشیاکولی، یافت می گردند. این آنزیم ها β- لاکتاماز هـای گسترده طیف یا ESBL (extended-spectrum β-lactamases) نامیده می شوند، زیرا به باکتری ها توانایی اضافی برای هیدرولیز حلقه های β- لاکتام سِفوتاکسیم، سِفتازیدیم، یا آزتِرِئونام را اعطا می کنند.

طبقه بندی β- لاکتاماز هـا پیچیده بوده، بر پایه ویژگی هـای ژنتیکی، بیوشیمیایی، و گرایش سوبسترا به یک مهارکننده β- لاکتاماز (کِلاوولانیک اسید) صورت می پذیـرد (جـدول ۱-۲۸ را برای دو سیستم رده بندی اصلی ببینید). کلاوولانیک اسید، سولباکتام، و تازوباکتام مهارکنندگان β- لاکتاماز با گرایش بالا و اتصال برگشت ناپذیـر به بعضی از β- لاکتاماز هـا (مانند پنی سیلیناز استافیلوکوکوس اورئوس) هستند، اما توسط β- لاکتاماز هیدرولیز نمی شوند. چنانچه پنی سیلین های هیدرولیز شونده (نظیر آمپی سیلین، آموکسی سیلین، و تیکارسیلین) به طور همزمان با این مهارکننده ها وجود داشته باشند، از تخریب آنها محافظت به عمل می آید. برخی پنی سیلین ها (مانند کِلوکساسیلین) نیز دارای گرایش بالا برای β- لاکتاماز ها هستند.

مدت کوتاهی پس از نخستین توصیف درباره β- لاکتاماز ها تقریباً در ۳ دهه قبل، شایع ترین ESBL ها از کلاس A، انواع TEM و SHV ی میانجی‌گری شونده با پلاسمید بودند (جدول ۱-۲۸ را ببینید). در حال حاضر،

در بیشتر نقاط جهان آنزیم های CTX-M شایع تر گشته اند. این آنزیم ها علیه سِفوتاکسیم و سِفتِریاکسون فعال تـر اند تا علیه سِفتازیدیم و به نظر می رسد توسط تازوباکتام آسان تر باز داشته شوند تا توسط سایر مهار گر های β- لاکتام. ظهور کارباپنِماز هـای کلبسیئلا پنومونیـه یـا KPC (*K pneumoniae* carbapenemases) که آنزیم های نوع ESBL هستند و نسبت به سفالوسپورین هـای نسل سـوم و چهـارم و نسبت به کارباپنم هـا مقاومت می بخشند، از نگـران کننده تـرین مسائل است. ایـن مکانیسم مقاومت که با میانجی‌گری پلاسمید رخ می دهد، در میان بسیاری از بیمارستان ها انتشار پیدا کرده است.

اگرچه آنها در نیمه دهه ۱۹۶۰ کشف شدند، گسترش جهانی ژن های کد کننده ی متالو -β- لاکتاماز ها گسترش این آنزیم های وسیع طیفِ مقاوم به مهارگر را در میان بسیاری از پاتوژن های گرم منفی تسهیل نموده است. این مسأله طلیعه دوره ای از انتشار گسترده انتروباکتریاسه های مقاوم به کارباپنم واجـد نوع VIM (متالو -β- لاکتاماز کـد شده توسط ورونا اینتگرون [Verona integron-encoded metallo-β-lactamase]) و نوع NDM (متالو -β- لاکتاماز دهلی نو [New Delhi metallo-β-lactamase]) از این آنزیم ها بود. آنزیم های نوع VIM نخست در پسودوموناس آئروژینوزا و اسینتوباکتر بائومانیئی نمایان گشتند، اما طی دهه گذشته، آنها به انتروباکتریاسه ها گسترش یافتند. بیش از ۲۰ نوع وجود دارد، و آنها در اروپا، خاور میانه، و آسیا بیشترین شیوع را دارند. NDM-1 نسبتاً جدید بوده، و نخست در یک سویه کلبسیئلا پنومونیه در سوئد از بیماری که به هند سفر کرده بود، به دست آمد. علاوه بر گسترش به انتروباکتریاسه ها، گزارشاتی مبنی بر پیدایش اسینتوباکتر بائومانیئیِ تولید کننده NDM-1 نیز وجود دارد. از آنجایی که این ارگانیسم ها اغلب حاوی ژن هایی اند که مقاومت به سایر کلاس های عوامل ضد میکروبی، نظیر فلئوروکوئینولون ها و آمینوگلیکوزید ها، را کد می نمایند، انتخاب ها برای درمان به عواملی نظیر کولیستین، بسیار محدود گردیده اند. از این رو، به منظور جلوگیری از گسترش به دیگر بیماران در محیط های بیمارستانی، برای چنین بیمارانی، حداکثر احتیـاط هـای کنترل عفونت در نظر گرفته می شود.

دو نوع دیگر از مکانیسم مقاومت وجود دارد. یکی ماحصل فقدان بعضی از PBP هـا بوده، و در نتیجه ی جهش کروموزومی اتفاق می افتد؛ و دیگـری نتیجه نقص داروی β- لاکتام در فعال سازی آنزیم های اتولیتیک در دیواره سلولی است. به عنوان یک پیامد، ارگانیسم مهار می گردد، اما کشته نمی‌شود، این تحمل (تولرانْس) به ویژه در استافیلوکوکوس‌ها و برخی استرپتوکوکوس‌ها مشاهده شده است.

پنی‌سیلین ها، سفالوسپورین ها، ونکومایسین، و سیکلوسرین نمونه هایی از عواملی‌اند که از طریق مهار سنتز دیواره سلولی عمل می کنند. چندین داروی دیگر، شامل باسیتراسین، تِیکوپلانین، ونکومایسین، ریستوسِتین و نوویبیوسین مراحل اولیه در بیوسنتز پپتیدوگلیکان را مهار می نمایند. از آنجایی که مراحل اولیه سنتز، درون غشای سیتوپلاسمی به وقوع می پیوندند، این دارو ها باید به غشا نفوذ کنند، تا مؤثر باشند.

**مهار عملکرد غشای سلولی**

سیتوپلاسم تمامی سلول هـای زنده توسط غشای سیتوپلاسمی محصور می گردد. غشای سیتوپلاسمی به عنوان سدی با تراوایی انتخابی به خدمت گرفته شده، عملکرد هـای انتقال فعال را انجام می دهد، و بنابراین ترکیب درونـی سلول را در کنتـرل دارد. چنـانچـه یکپارچگی عملکـردیِ غشای سیتوپلاسمی بر هم بریزد، ماکروملکول هـا و یون هـا از سلول می گریزند، و آسیب یا مرگ حـادث می شود. غشای سیتوپلاسمی باکتری ها و قارچ ها ساختاری متفاوت از غشای سیتوپلاسمی سلول‌های حیوانی دارد و می تواند به سهولت توسط برخی عوامل از هم بپاشد. نتیجتاً شیمی درمانیِ انتخـابی امکان پذیر می شود.

شوینده ها (دِتِرجِنت ها) که حاوی گروه های لیپوفیل و هیدروفیل هستند، با ایجـاد اختلال در غشای سیتوپلاسمی، سلول را می کشنـد (فصل ۴). یک کلاس از آنتی بیوتیک هـا – پلی میکسیـن هـا – از پپتید هـای حلقوی دترجنت مانند ساخته شده انـد کـه به طور انتخـابی به غشا هـای دارای فسفاتیدیل اتانول آمین، یک جزء اصلی از غشا هـای باکتریایی، آسیب می زنند. تعدادی از آنتی بیوتیک ها به طور اختصاصی در عملکرد بیوسنتزیِ غشا هـای سیتوپلاسمی مداخله می کنند (بـرای مثال، نالیدیکسیک اسید و نوویبیوسین از سنتز DNA ممانعت به عمل آورده، و نوویبیوسین همچنین سنتز اسید تِیکوئیک را باز می دارد).

کلاس سـوم از عـوامل فعال علیه غشا یونوفور هـا هستنـد. یونوفور هـا ترکیباتی اند که اجـازه انتشار سریع کاتیون هـای اختصاصی را از میـان غشا می‌دهند. برای مثال، والینومایسین عبور یون‌های پتاسیم را به طور اختصاصی میانجی‌گری می نماید. برخی یونوفور هـا با تشکیل منافذ هیدروفیل در غشا عمل می کنند؛ عمل سایرین به عنوان حامل های یونی محلول در لیپید است و رفتار آنها یون ها را درون غشا به عقب و جلو می برد. یونوفور ها می توانند با تخلیه پتانسیل غشا – که برای فسفریلاسیون اکسیداتیو، به علاوه برای سایر فرآیند های غشا، حیاتی است – سلول ها را بکشند؛ آنها برای باکتری‌ها انتخابی نبوده، بلکه روی غشای تمامی سلول ها عمل می کنند.

داپتومایسین یک آنتی بیوتیک لیپو حلقوی ۱۳ عضوی جدید است که با اتصال به غشای سلولی در یک روش وابسته به کلسیم، سبب دِپُلاریزاسیون (از بیـن رفتن قطبیت) پتانسیل غشای باکتریـایی شده، به سرعت سیـدال می باشد. در این روش، پتاسیم درون سلولی رها می گردد. اخیراً، این عامل برای استفاده در درمان عفونت های استافیلوکوکوس اورئوس جریان خون و

عفونت هـای پوست و بافت نرم، ناشی از باکتری های گرم مثبت، به ویژه آن دسته از ارگانیسم هایی که به عوامل β- لاکتام و ونکومایسین به شدت مقاوم اند، مجاز دانسته شده است.

تِلاوانسین، یک عضو از لیپو گلیگو پپتید های جدیـد تر، نیز قادر است غشا های سلولی استافیلوکوکوس ها را با مکانیسمی که به طور ضعیف درک شده است، دپلاریزه کند.

آمفوتریسین B، کولیستین، و ایمیدازول ها و تریازول ها مثال هایی دیگر از عواملی اند که از طریق مهار عملکرد غشای سلولی نقش آفرینی می کنند.

**مهار سنتز پروتئین**

نشان داده شده است کـه ماکرولید هـا، لینکوزامید هـا، تتراسایکلین هـا، گِلایسیل سایکلین هـا، آمینوگلیکوزید هـا، و کلرامفنیکل سنتز پروتئین را در باکتری هـا باز می دارند. مکانیسم هـای دقیق عمل در میان این دارو هـا متفاوت است.

در حالی که باکتری هـا دارای ریبـوزوم هـای ۷۰S هسـتند، در سـلول هـای پستانداران ریبوزوم های ۸۰S وجود دارند. تفاوت کافی در زیر واحد های هـر نوع از ریبوزوم، ترکیب شیمیایی آنهـا و خصوصـیات عملکـردی شـان شـرح می‌دهد که چرا داروهای ضد میکروبی قادرند سنتز پروتئین را در ریبوزوم‌های باکتریایی، بدون گذاردن اثر عمده ای روی ریبـوزوم هـای پسـتانداران مهـار سازند.

در سنتز طبیعی پروتئین میکروبی، پیـام mRNA بـه طـور همزمـان توسـط چندین ریبوزوم کـه در طـول رشـته mRNA ردیـف شـده انـد، "خوانـده" می شود. این ریبوزوم ها پلی زوم نام دارند.

جدول ۱–۲۸. طبقه بندی β- لاکتاماز ها.

| گروه سیستم بوش – جاکوبی | نوع آنزیم | مهار توسط کلاوولانات | سیستم آمبْلِر | منتسب های اصلی |
|---|---|---|---|---|
| ۱ | سفالوسپوریناز | – | C | کروموزومی؛ آنزیم های نوع AMP-C؛ مقاوم به تمام β- لاکتام ها به استثنای کارباپنم ها |
| ۲a | پنی سیلیناز | + | A (سرین) | پنی سیلیناز استافیلوکوکی |
| ۲b | وسیع الطیف | + | A | TEM-1، TEM-2، و SHV-1 |
| ۲be | گسترده طیف | + | A | انواع –TEM و SHV؛ مشتق شده از CTX-M |
| ۲br | مقاوم به مهار کننده | اندک | A | TEM مقاوم به مهارگر TEM-30 |
| ۲c | کاربنی سیلیناز | + | A | هیدرولیز کننده کاربنی سیلین |
| ۲d | کلوکساسیلیناز | + | D* یا A | هیدرولیز کننده اکساسیلین (OXA) |
| ۲e | سفالوسپوریناز | + | A | سفالوسپوریناز ها |
| ۲f | کارباپنماز | + | A | کارباپنماز های مهار شده توسط کلاوولانات (مانند IMI، KPC، SME-1) |
| ۳c، ۳b، و ۳a | متالوآنزیم ها | – | B ($Zn2^{+}$) | کاباپنماز های وابسته به روی (مانند IMP، VIM، NDM-1، GIM، SPM، SIM) |
| ۴ | پنی سیلیناز | – | رده بندی نشده | آنزیم های مختلف، هنوز تعیین نشده |

AMP، آمپی سیلین (ampicillin)؛ CTX، سفوتاکسیم (cefotaxime)؛ GES، گویان (Guyana)؛ GIM، ایمیپنماز آلمانی (German imipenemase)؛ IMI، ایمیپنم (imipenem)؛ IMP، ایمیپنم (imipenem)؛ KPC، کارباپنماز کلبسیئلا پنومونیه (Klebsiella pneumoniae carbapenamase)؛ OXA، اگـزاسیلین (oxacillin)؛ SIM، ایمیپنمـاز سئول (Seoul imipenemase)؛ SHV، سولفیدریل متغیر (sulfhydryl variable)؛ SME، β- بتالاکتاماز وسیع الطیف سراشیا مارسسنس (Serratia marcescens extended-spectrum β-lactamase)؛ SPM، متالو –β- بتالاکتاماز سائوپائولو (Sao Paulo metallo-β-lactamase)؛ TEM، (TEMoniera)؛ VEB، متالو –β- بتالاکتاماز کد شده توسط ورونا اینتگرون (Verona integron-encoded metallo-β-lactamase)؛ VIM، کـد شده توسط ورونـا اینتگـرون (Verona-integron-encoded).

* شامل خانواده OXA وسیع الطیف در پسودوموناس آئروژینوزا، کارباپنماز های مشتق شده از OXA که در اسینتوباکتر یافت می شوند، و آنزیم های مشتق شده از OXA گسترده طیف که توسط پسودوموناس آئروژینوزا تولید می گردند.

**آمینوگلیکوزید ها**

شیوه عمل استرپتومایسین به مراتب بیشتر از شیوه عمل آمینوگلیکوزید های دیگر مطالعه شده است، اما احتمالاً تمامی آمینوگلیکوزید ها مشابه یکدیگر عمل می کنند. گام نخست، اتصال آمینوگلیکوزید به یک پروتئین اختصاصیِ گیرنده (P 12 در مورد استرپتومایسین) روی زیرواحد ۳۰S ریبوزوم میکروبی می باشد. در گام دوم، آمینوگلیکوزید فعالیت طبیعی «کمپلکس آغازیِ» تشکیل پپتید (mRNA + فرمیل متیونین + tRNA) را بلوکه می نماید. در سومین گام، پیام mRNA روی «ناحیه شناسایی» ریبوزوم به اشتباه خوانده می شود؛ در نتیجه، اسید آمینه نادرست به درون پپتید الحاق گردیده، و پروتئینی غیر عملکردی پدید می آید. در گام چهارم، اتصال آمینوگلیکوزید، پلی‌زوم ها را می شکند و تفکیک آنها به مونوزوم های ناقادر به سنتز پروتئین روی می دهد. وقوع این فعالیت ها کم و بیش همزمان بوده، و اثر کلی معمولاً رخدادی برگشت ناپذیر است، که مرگ باکتری را در پی دارد.

مقاومت کروموزومی میکروب ها به آمینوگلیکوزید ها اصولاً به نبود یک گیرنده اختصاصیِ پروتئینی (تغییر جایگاه هدف ناشی از جهش ها) روی زیرواحد ۳۰S ریبوزوم بر می گردد. مقاومت وابسته به پلاسمید در برابر آمینوگلیکوزید ها بر پایه ایجاد میکروارگانیسمی با آنزیم های آدنیله کننده، فسفریله کننده، یا استیله کننده که دارو ها را تخریب می کنند، استوار است (شایع ترین مکانیسم). نوع سوم از مقاومت شامل یک «نقص در تراوایی» (تغییر در غشای خارجی) است که انتقال فعال آمینوگلیکوزید به درون سلول را کاهش می دهد، به نحوی که دارو نمی تواند به ریبوزوم برسد. این مقاومت اغلب با میانجگری پلاسمید صورت می گیرد.

**ماکرولید ها، آزالید ها، و کِتولید ها**

این دارو ها (اریترومایسین ها، آزیترومایسین، کلاریترومایسین، و روکسیترومایسین و کِتولید، تِلیترومایسین) به زیرواحد ۵۰ S ریبوزوم متصل شده، و جایگاه اتصال آنها rRNA ی ۲۳ S است. آنها ممکن است در تشکیل کمپلکس های آغازی برای سنتز زنجیره پپتیدی اختلال ایجاد کنند، یا ممکن است در واکنش ترانسلوکاسیون (جا به جایی) آمینو اسیل مداخله نمایند. بعضی از باکتری های مقاوم به ماکرولید (به واسطه متیلاسیون جایگاه هدف rRNA ی ۲۳S) فاقد گیرنده مناسب روی ریبوزوم هستند. چنین مقاومتی ممکن است تحت کنترل پلاسمید یا کروموزوم باشد. سایر مکانیسم های کمتر شایع مقاومت، تولید آنزیم های غیر فعال کننده یا برون ریز (انتشار به خارج) کد شده توسط mef و msr هستند. مقاومت میانجی گری شونده با برون ریز (efflux-mediated resistance) بر حساسیت نسبت به کتولید ها اثر نمی گذارد.

**لینکوزامید ها**

کِلیندامایسین و لینکومایسین به زیرواحد ۵۰S ریبوزوم میکروبی متصل می‌شوند و در جایگاه اتصال، فعالیت ضد میکروبی و روش عمل همانند ماکرولید ها هستند. جهش یافته های کروموزومی، به دلیل نداشتن جایگاه اتصال مناسب روی زیرواحد ۵۰S، مقاوم اند.

**تتراسایکلین ها**

تتراسایکلین ها به زیرواحد ۳۰S ریبوزوم میکروبی متصل می گردند. آنها سنتز پروتئین را با بلوکه نمودن اتصال آمینو اسیل – tRNA ی شارژ شده مهار می کنند. بنابراین، آنها مانع از ارائه اسید های آمینه جدید به زنجیره پپتیدی در حال تکوین می شوند. این عمل دارو معمولاً مهاری بوده و با قطع دارو برگشت پذیر است. مقاومت به تتراسایکلین ها به واسطه چند مکانیسم صورت می گیرد : برون ریز، پروتئینهای حفاظت ریبوزومی، و تغییر شیمیایی.

دو مکانیسم اول اهمیت بیشتری داشته، بدین نحو رخ می دهند : پمپ های برون ریز، مستقر در غشای سیتوپلاسمی سلول باکتریایی، مسئول پمپ کردن دارو به بیرون از سلول هستند. محصولات ژن *Tet* مسئول حفاظت از ریبوزوم می باشند، و احتمالاً این کار را به کمک مکانیسم هایی که تغییرات ساختاری را القا می کنند، به انجام می رسانند. این تغییرات ساختاری از اتصال تتراسایکلین ها جلوگیری نموده یا باعث جدایی آنها از ریبوزوم می شوند. این نوع مقاومت غالباً در کنترل پلاسمید قرار دارد. سلول های پستانداران تتراسایکلین ها را به طور فعال متمرکز نمی سازند.

**گلایسیل سایکلین ها**

گِلایسیل سایکلین ها آنالوگ های مصنوعی تتراسایکلین ها هستند. عاملی که برای استفاده در آمریکا و اروپا در دسترس می باشد، تیگِسایکلین، مشتقی از مینوسایکلین، است. گلایسیل سایکلین ها در روشی مشابه به روش تتراسایکلین ها سنتز پروتئین را باز می دارند؛ اما، آنها تمایل بیشتری را به اتصال به ریبوزوم نشان می دهند. تیگسایکلین ها بر روی طیف وسیعی از باکتری های گرم مثبت و گرم منفی، از جمله سویه های مقاوم به تتراسایکلین ها، اثر می نهند. فعالیت بالینی این عامل همچنان مراحل بررسی خود را می گذراند، اما به نظر می رسد استفاده اصلی آن فعلا در درمان عفونت های پوست و ساختار پوست و عفونت های درون شکمی، خصوصاً ناشی از پاتوژن های مقاوم به انواعی از دیگر عوامل ضد میکروبی باشد. به علاوه، استفاده از این دارو برای درمان عفونت های مقاوم به چند داروی کسب شونده از بیمارستان (مگر برای پسودوموناس آئروژینوزا) به طور اساسی افزایش یافته است. در سال ۲۰۱۳، FDA بر پایه تجزیه و تحلیل ۱۳ آزمایش بالینی، که افزایش خطر مرگ با تیگسایکلین را نشان می داد، یک هشدار را

صادر نمود. پیشنهاد شده است که این دارو برای شرایطی نگه داشته شود که سایر دارو ها در دسترس نباشند یا به دلیل مقاومت نتوانند استفاده شوند.

**کلرامفنیکل**

کلرامفنیکل به زیرواحد ۵۰S ریبوزوم اتصال می یابد. این عامل در متصل شدن اسید های آمینه جدید به زنجیره پپتیدی در حال تکوین تداخل ایجاد می کند. کلرامفنیکل عمدتاً این عمل را با مهار پپتیدیل ترانسفراز انجام می دهد. کلرامفنیکل اساساً باکتریو استاتیک است و پس از قطع این دارو، رشد میکروبی از سر گرفته می شود. میکروارگانیسم‌های مقاوم به کلرامفنیکل آنزیم کلرامفنیکل استیل ترانسفراز را تولید می نمایند، کـه فعالیت دارو را تخریب می کند. تولید این آنزیم معمولاً تحت کنترل ژن های مقاومت میانجی گری شونده با پلاسمید موسوم به *cat* قرار دارد. سایر مکانیسم های مقاومت شامل پمپ برون ریز و تراوایی غشایی کاهش یافته هستند.

**استرپتوگرامین ها**

کوئینوپریستین – دالفوپریستین، ترکیبی از دو مشتق پریستینامایسین است. این دو عامل جهت دستیابی به فعالیت باکتری سیدالی علیه باکتری های گرم مثبتی که هر یک از این عوامل به تنهایی روی آنها اثر نمی کند، به طور سینرژیسم (همیارانه) وارد عمل می شوند. ظاهراً مکانیسم عمل آنها اتصال برگشت ناپذیر به جایگاه های متفاوت روی زیرواحد های ۵۰S ریبوزوم های ۷۰S باکتریایی است. مقاومت ممکن است از تغییرات ساختاری در هـدف، برون ریز، و غیر فعال سازی آنزیمی رخ دهد.

**اکسازولیدینون‌ها**

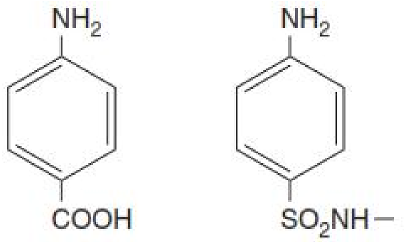
اکسازولیدینون‌ها با دارابودن مکانیسمی منحصر به فرد از مهار سنتز پروتئین، بیشتر در باکتری‌های گرم مثبت، می‌باشند. این ترکیبات با جلوگیری از تشکیل N– فرمیل متیونیل – tRNA، کمپلکس آغازی در ریبوزوم ۲۳S، مانع از ترجمه می‌شوند. لینِزولید عاملی است که در حال حاضر به طور تجاری در دسترس قرار دارد و استفاده آن در درمان انواعی از عفونت های جدی گرم مثبت، از جمله عفونت های ناشی از انتروکوکوس های مقاوم به ونکومایسین و حتی عفونت های مایکوباکتریومی، دیده می شود.

**مهار سنتز اسید نوکلئیک**

نمونه هایی از دارو هایی که از طریق مهار سنتز اسید نوکلئیک عمل می کنند کوئینولون هـا، پیریمِتامین، ریفامپین، سولفونامیـد هـا، تـری متوپریـم، و تری مِتْرِکسات هستند. ریفامپین با اتصال محکم به RNA پلیمراز وابسته به DNA در باکتری ها، رشد آنها را مهار می نماید. بنابراین، سنتز RNA باکتریایی را مهار می سازد. مقاومت به ریفامپین ماحصل تغییر در RNA پلیمراز، به دلیل یک جهش کروموزومی رخ دهنده با فراوانی بالا، می باشد. مکانیسم عمل ریفامپین روی ویروس ها متفاوت است. این دارو یک مرحله دیرهنگام را درسر هم شدن پاکس ویروس ها بلوکه می کند.

تمامی کوئینولون ها و فلئوروکوئینولون ها با بلوکه نمودن DNA ژیراز ها (آنزیم های توپوایزومراز که در همانند سازی و ترمیم DNA نقش های کلیدی دارند) مانع از سنتز DNA ی میکروبی می شوند.

برای بسیاری از میکروارگانیسم ها *p*– آمینو بنزوئیک اسید (PABA) یک متابولیت حیاتی محسوب می گردد. عمل اختصاصی PABA مستلزم به هم فشردن وابسته به آدنوزین تری فسفات (ATP) یک پِتریدین با PABA به منظور تولید اسید دی هیدروپتروئیک است، که متعاقباً به اسید فولیک تبدیل می شود. PABA در سنتز اسید فولیک، یک پیش‌ساز مهم در سنتز اسیدهای نوکلئیک، درگیر می باشد. سولفونامید ها آنالوگ های ساختاری PABA بوده و دی هیدروپتروآت سنتتاز را مهار می کنند.




***p*-Aminobenzoic acid (PABA)** — **Basic ring structure of sulfonamides**

سولفونامید هـا می توانند به جای PABA در واکنش وارد گردنـد و برای مرکـز فعال آنزیم به رقابت بپردازند. به عنـوان یک نتیجـه، آنالوگ هـای غیر عملکردی اسید فولیک تشکیل شده و نمی گذارند سلول باکتریایی بیش از این رشد کند. با عمل مهاری سولفونامید هـا روی رشد باکتریایی می تـوان به واسطه افـزودن PABA ی بیشتر به محیط مقابله نمود (مهار رقـابتی). سلول های حیوانی قادر به سنتز اسید فولیک نیستند و برای آن باید به منابع خارجی اتکا کنند. بعضی از باکتری ها، به سان سلول های حیوانی، به وسیله سولفیدنامید ها مهار نمی شوند. هرچند، بسیاری از باکتری ها دیگر، همان گونه که پیش از این اشاره شد، اسید فولیک را سنتز کرده و از این رو به عمل سولفونامید ها حساس اند.

تری‌متوپریم (۵،۴،۳– تری‌متوکسی بنزیل پیریمیدین) که دی‌هیدروفولیک اسید ردوکتاز را متوقف می سازد، در باکتری‌ها نسبت به سلول‌های پستانداران ۵۰,۰۰۰ مرتبه مؤثرتر است. آنزیم دی‌هیدروفولیک اسید ردوکتاز سبب احیای دی هیدروفولیک اسید به تترا هیدروفولیک اسید می شود که مرحله ای در توالیِ منجر به سنتز پورین ها و نهایتاً DNA است. سولفونامید ها و تری

متوپریم هریک می توانند به تنهایی برای مهار رشد باکتریایی به کار روند. چنانچه آنها با هم مورد استفاده قرار گیرند، بلوکه ساختن متوالی را به همراه دارند که به افزایش چشمگیر فعالیت (سینرژیسم) می انجامد. چنین مخلوطی شامل سولفونامید ها (پنج قسمت) به علاوه تری متوپریم (یک قسمت) در درمان پنومونی پنوموسیستیس، مالاریا، انتریت ناشی از شیگلا، عفونت های منتشره سالمونلا، عفونت های دستگاه ادراری، و بسیاری دیگر استفاده شده است.

پیریمِتامین نیز دی هیدروفولات ردوکتاز را مهار می کند، اما علیه این آنزیم در سلول‌های پستانداران فعال‌تر است و از این رو نسبت به تری‌متوپریم سمیت بیشتری دارد. پیریمتامین به علاوه سولفونامید یا کلیندامایسین درمان انتخابی فعلی در توکسوپلاسموز و تعدادی دیگر از عفونت های پروتوزوئری است.

**مقاومت در برابر دارو های ضد میکروبی**

مکانیسم های متفاوت زیادی وجود دارد که از طریق آنها میکروارگانیسم ها ممکن است مقاومت در برابر دارو ها را نشان دهند.

۱. میکروارگانیسم ها با تولید آنزیم هایی داروی فعال را تخریب می کنند. مثال ها : استافیلوکوکوس های مقاوم به پنی سیلین G یک β- لاکتاماز را تولید می نمایند که دارو را تخریب می کند. سایر β- لاکتاماز ها توسط باسیل های گرم منفی تولید می شوند. در باکتری های گرم منفی مقاوم به آمینوگلیکوزید ها (به واسطه یک پلاسمید) آنزیم های آدنیله کننده، فسفریله کننده، یا استیله کننده تولید و باعث تخریب دارو می شوند.

۲. میکروارگانیسم ها تراوایی خود را نسبت به دارو تغییر می دهند. مثال ها : تتراسایکلین ها در باکتری های حساس اما نه در باکتری های مقاوم تجمع می یابند. مقاومت به پلی میکسین ها نیز در ارتباط با یک تغییر در تراوایی نسبت به دارو می باشد. استرپتوکوکوس ها از یک سد تراوایی طبیعی در برابر آمینوگلیکوزید ها برخوردار اند. با حضور همزمان یک داروی فعال علیه دیواره سلولی، مانند پنی سیلین، تا حدی می توان بر این سد چیره شد. مقاومت به آمیکاسین و برخی از آمینوگلیکوزید های دیگر ممکن است به عدم تراوایی نسبت به این دارو ها باز گردد، که ظاهراً در نتیجه ی تغییری در غشای خارجی است که به انتقال فعال به درون سلول آسیب وارد نموده است.

۳. میکروارگانیسم ها یک هدف ساختاریِ جایگزین را برای دارو توسعه می دهند (همچنین مکانیسم ۵ را ببینید). مثال ها : میکروارگانیسم‌های مقاوم به اریترومایسین دارای یک گیرنده ی تغییر یافته روی زیرواحد 50S ریبوزوم، در نتیجه ی متیلاسیون RNA ی ریبوزومی 23S، هستند. مقاومت به بعضی از پنی‌سیلین ها و سفالوسپورین ها ممکن است تابع از دست رفتن یا تغییر PBP ها باشد. مقاومت به پنی سیلین در استرپتوکوکوس پنومونیه و انتروکوکوس ها نتیجه ی PBP های تغییر یافته است.

۴. میکروارگانیسم ها یک مسیر متابولیکیِ تغییر یافته را توسعه می‌دهند که واکنش مهار شده توسط دارو را دور می زند. مثال : برخی باکتری های مقاوم به سولفونامید به PABA ی خارج سلولی نیاز نداشته، بلکه می توانند، به سان سلول های پستانداران، اسید فولیک از پیش ساخته شده را مصرف نمایند.

۵. میکروارگانیسم ها یک آنزیم تغییر یافته را ایجاد می کنند که می تواند عملکرد متابولیکی خود را همچنان به انجام برساند، اما بسیار کمتر تحت تأثیر دارو قرار گیرد. مثال : در باکتری‌های مقاوم به تری متوپریم، مهار آنزیم دی هیدروفولیک اسید ردوکتاز در مقایسه با این آنزیم در باکتری های حساس به تری متوپریم به مراتب کمتر است.

۶. میکروارگانیسم ها می توانند پمپ های برون ریز را توسعه دهند که آنتی بیوتیک ها را به خارج از سلول انتقال می دهد. بسیاری از گرم مثبت ها و به طور ویژه ارگانیسم های گرم منفی این مکانیسم را برای تتراسایکلین ها (شایع)، ماکرولید ها، فلئوروکوئینولون ها، و حتی عوامل β- لاکتام توسعه داده اند.

**منشأ مقاومت دارویی**

**منشأ غیر ژنتیکی مقاومت دارویی**

همانند سازی فعال باکتری ها برای اثر گذاری اکثر دارو های ضد باکتریایی ضروری است. در نتیجه، میکروارگانیسم هایی که به لحاظ متابولیکی غیر فعال اند (در حال تکثیر نیستند) ممکن است به لحاظ فنوتیپی به دارو ها مقاوم باشند. هرچند، سلول های حاصل از تقسیم آنها کاملاً حساس هستند. مثال : مایکوباکتریوم ها پس از عفونت غالباً سال ها در بافت ها باقی می مانند، و توسط دفاع های میزبانی مهار گشته و تکثیر نمی یابند. این قبیل ارگانیسم های «پایدار»، در برابر درمان مقاوم بوده، توسط دارو ها ریشه کن نمی شوند. با این وجود، چنانچه شروع به تکثیر نمایند (برای مثال، در پی سرکوب ایمنی سلولی در بیماران)، به همان دارو ها کاملاً حساس خواهند شد.

میکروارگانیسم ها ممکن است برای چندین نسل ساختار هدف اختصاصی برای یک دارو را از دست بدهند و بنابراین مقاوم گردند. مثال : ارگانیسم های

حساس به پنی سیلین ممکن است در جریان تجویز پنی سیلین، به اشکال L دارای دیواره سلولی ناقص تغییر پیدا کنند. با از دست رفتن دیواره سلولی، آنها به دارو های مهارکننده دیواره سلولی (پنی‌سیلین ها و سفالوسپورین ها) مقاوم می شوند، و ممکن است برای چندین نسل باقی بمانند. هنگامی که این ارگانیسم ها به واسطه از سرگرفتن تولید دیواره سلولی به اشکال باکتریایی والد خود باز گردند، بار دیگر به پنی سیلین حساس خواهند شد.

میکروارگانیسم ها ممکن است میزبان را در جایگاه هایی آلوده سازند که از ورود عوامل ضد میکروبی به آن مکان ها ممانعت می شود یا این عوامل در آنجا فعال نیستند. آمینوگلیکوزید هـا نظیر جنتامایسین در درمان تب هـای روده ای ناشی از سالمونلا ها مؤثر نمی باشند، زیرا سالمونلا ها درون سلولی بوده و آمینوگلیکوزید ها نمی توانند وارد سلول ها شوند. به طور مشابه، فقط دارو های وارد شونده به سلول ها در درمان بیماری لژیونر ها، به دلیل مکان درون سلولی لژیونلا پنوموفیلا، مؤثر اند.

**منشأ ژنتیکی مقاومت دارویی**

اکثر میکروب هـای مقاوم به دارو به عنـوان نتیجه ای از تغییر ژنتیکی و فرآیند های بعدی انتخاب توسط دارو های ضد میکروبی، پا به عرصه ظهور می نهند.

**مقاومت کروموزومی**

این مقاومت به عنوان نتیجه ای از جهش خود به خودی در لوکوس (جایگـاه ژن) کنترل کننده حساسیت به داروی ضد میکـروبی، بـروز می یابـد. حضور دارو هـای ضد میکروبی به عنوان یک مکانیسم انتخاب‌گر به خدمت گرفته شده، ارگانیسم هـای حساس را سرکوب می نماید و رشد جهش یافته هـای مقاوم بـه دارو ادامه پیدا می کند. جهش هـای خود به خودی بـا فـراوانی $۱۰^{-۷}$–$۱۰^{-۱۲}$ رخ می دهند و بنابراین عامل نادری در پیدایش مقاومت دارویی بالینی در یک بیمار معین محسوب می گردند. هرچند، جهش یافته های کروموزومی مقاوم به ریفامپین با فراوانی بالا (حدود $۱۰^{-۵}$–$۱۰^{-۷}$) به وجـود می آیند. در نتیجه، درمان عفونت های باکتریایی با ریفامپین به عنوان یک داروی تکی اغلب با شکست همراه است. جهش یافته های کروموزومی غالباً به دلیل تغییر در یک گیرنده ساختاری برای یک دارو، مقاوم هستند. پروتئین P 12 روی زیرواحد ۳۰S ریبوزوم باکتریایی به عنوان گیرنده ای برای اتصال استرپتومایسین به خدمت گرفته می شود. جهش در ژن کنترل کننده این پروتئین ساختاری، مقاومت به استرپتومایسین را در پی دارد. جهش همچنین می تواند به از دست رفتن PBP ها منجر گردد و جهش یافته های مقاوم به دارو های β- لاکتام را ایجاد کند.

**مقاومت خارج کروموزومی**

در باکتری ها غالباً عناصر ژنتیکیِ خارج کروموزومی موسوم به پلاسمید ها وجود دارند. ویژگی های این عناصر در فصل ۷ بیان گردیده است.

بعضی از پلاسمید ها ژن های مقاومت به یک – و اغلب چند – داروی ضد میکـروبی را حمل می کنند. ژن هـای پلاسمیدی بـرای مقاومت ضد میکروبی اغلب تشکیل آنزیم هـایی را در کنترل دارند که قـادر به تخریب دارو هـای ضد میکـروبی می باشند. بنابراین، پلاسمید هـا با حمل نمودن ژن های تشکیل β- لاکتاماز ها، مقاومت به پنی سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها را تعیین می نمایند. پلاسمید ها با به رمـز در آوردن آنزیم هایی، موجب استیله، آدنیله، یا فسفریله شدن انواع آمینوگلیکوزید ها می شوند؛ با کد نمودن آنزیم هایی انتقال فعال تتراسایکلین را از عرض غشا تعیین می کنند؛ و غیره.

ماده ژنتیکی و پلاسمیدها می‌توانند از راه ترانسداکسیون، ترانسفورماسیون، و کانجوگاسیون منتقل شوند. این فرآیند ها در فصل ۷ بحث شده اند.

**مقاومت متقاطع**

میکروارگانیسم هـای مقاوم به یک داروی خاص ممکن است همچنین به سایر دارو هایی که در مکانیسم عمل با آن دارو اشتراک دارند، مقاوم باشند. چنین ارتباطاتی عمدتاً میـان عواملی دیده می شود که به لحـاظ شیمیایی از نزدیک خویشاوند بوده (مانند آمینوگلیکوزید های مختلف) یا آن که شیوه مشابهی از اتصال یا عملکرد را دارا هستند (مانند ماکرولیدها و لینکومایسینها). در کلاس‌های معینی از دارو ها، هسته فعال شیمیایی آنچنان میان هم نوع‌ها (برای مثال، تتراسایکلین ها) شبیه است که مقاومت متقاطع زیـادی انتظار می رود.

**محدود سازی مقاومت دارویی**

ظهور مقاومت دارویی در عفونت‌ها ممکن است به طرق زیر به حداقل برسد : (۱) نگاهداشت سطوحِ به قدر کافی بالایی از دارو در بافت ها هم جهت مهار جمعیت اولیه و هم جهت مهار جهش یافته هـای مرحـله اول؛ (۲) تجـویـز همزمان دو دارو که مقاومت متقاطع نداده، هر یک ظهور جهش یافته های مقاوم به داروی دیگر را به تعویق می اندازد (برای مثال، ریفامپین و ایزونیازید [INH] در درمان سل)؛ و (۳) جلوگیری از مواجهه میکروارگانیسم ها با یک داروی ارزشمند ویژه، با محدودساختن استفاده از آن، خصوصاً در بیمارستان‌ها.

**پیامد های بالینی مقاومت دارویی**

در زیر با تعدادی مثال، تأثیر ظهور ارگانیسم هـای مقاوم به دارو و انتخاب شدن آنها به دلیل استفاده گسترده از دارو های ضد میکروبی شرح داده خواهد شد.

**گونوکوکوس ها**

هنگامی که سولفونامید ها نخستین بار در اواخر دهه ۱۹۳۰ به منظور درمان سوزاک به کار برده شدند، کم و بیش تمامی جدا شده های گونوکوکوس حساس بودند و اکثر عفونت ها درمان می شد. چند سال بعد، بیشتر سویه ها به سولفونامید ها مقاوم گشتند، و سوزاک به ندرت توسط این دارو ها قابل درمان بود. اکثر گونوکوکوس ها هنوز به پنی سیلین بسیار حساس بودند. در خلال دهه های بعد، یک افزایش تدریجی در مقاومت به پنی سیلین وجود داشت، اما دوز های زیاد این دارو همچنان اثر می گذاشت. در دهه ۱۹۷۰، گونوکوکوس های تولید کننده β- لاکتاماز، نخست در فیلیپین و غرب آفریقا ظاهر گردیدند و آنگاه به شکل کانون های اندمیک در سرتاسر جهان انتشار یافتند. چنین عفونت هایی نمی توانستند به طور مؤثر با پنی سیلین درمان شوند، اما با اِسپکتینومایسین قابل درمان بودند. مقاومت به اسپکتینومایسین نیز پدید آمد. سفالوسپورین های نسل سوم یا کوئینولون ها برای درمان سوزاک توصیه شدند. هرچند، ظهور مقاومت به کوئینولون در بعضی از مناطق جغرافیایی متعاقباً استفاده از آنها را محدود نمود، و آنها دیگر به عنوان درمان خط اول توصیه نمی شوند. نگرانی بیشتر، مشاهدات اخیر در مورد شکست درمان با سفالوسپورینهای خوراکی نسل سوم در نتیجه ی بالا رفتن MIC ها در میان نیسریا گونوره است. سفالوسپورین های تزریقی و خوراکی نسل سوم عوامل انتخابی برای سوزاک باقی مانده اند. هرچند، در موارد عود آشکار، کشت نیسریا گونوره و به دنبال آن، آزمون حساسیت برای نظارت بر روند ظهور مقاومت به سفالوسپورین توصیه می شود.

**مننگوکوکوس ها**

تا سال ۱۹۶۲، مننگوکوکوس‌ها همواره به سولفونامید ها حساس بودند، و این دارو ها هم برای پیشگیری دارویی و هم برای درمان مؤثر واقع می شدند. متعاقباً، مننگوکوکوس‌های مقاوم به سولفونامید ها به طور وسیع گسترش پیدا کردند، و اکنون سولفونامید ها کارآیی خود را علیه عفونت های مننگوکوکی از دست داده اند. پنی‌سیلین‌ها برای درمان همچنان کارآمد هستند، و ریفامپین جهت پیشگیری دارویی به کار می رود. اگرچه، مننگوکوکوس های مقاوم به ریفامپین (بیش از ۲۷٪ از جدا شده ها) نمایان گردیده اند و ممکن است موجب عفونت های تهاجمی شوند. فلئوروکوئینولون ها عمدتاً جانشین ریفامپین جهت پیشگیری دارویی شده اند.

**استافیلوکوکوس ها**

در سال ۱۹۴۴، اکثر استافیلوکوکوس ها به پنی سیلین G حساسیت داشتند، گرچه تعداد اندکی سویه مقاوم نیز مشاهده می شد. پس از استفاده گسترده از پنی‌سیلین، ۸۵-۶۵ درصد از استافیلوکوکوس های جدا شده از بیمارستان ها در سال ۱۹۴۸ تولیدکننده ی β- لاکتاماز و از این رو مقاوم به پنی سیلین G بودند. عرضه پنی سیلین های مقاوم به β- لاکتاماز (مانند نافسیلین، متی سیلین، اکساسیلین) یک وقفه موقت را فراهم آورد، اما اکنون عفونت های ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین یا MRSA (methicillin-resistant *S aureus*) شایع هستند. در حال حاضر، استافیلوکوکوس های مقاوم به پنی سیلین نه تنها شامل آنهایی می شوند که از بیمارستان ها کسب شده اند، بلکه همچنین ۹۰-۸۰ درصد از استافیلوکوکوس های جدا شده از جامعه را در بر می گیرند. این ارگانیسم ها همچنین به مقاوم شدن به سایر دارو ها (مانند تتراسایکلین ها) گرایش دارند. وانگهی، MRSA هم در عفونت های شروع شونده از جامعه، ناشی از کلون های منتشر شده نظیر USA 300 و هم در عفونت های کسب شونده از بیمارستان شایع است. عفونت های مرتبط با مراقبت های بهداشتی ممکن است از سویه های حساس تر جامعه یا از کلون های شاخصِ به طور بیمارستانی کسب شونده ی مقاوم به چند دارو ناشی گردند. ونکومایسین داروی اصلی مورد استفاده برای درمان عفونت های MRSA بوده است، اما برداشت جدا شده هایی با مقاومت حدواسط و گزارشاتی مبنی بر چند مورد از مقاومت سطح بالا به ونکومایسین انگیزه تحقیق برای عوامل جدید تر را به وجود آورده است. بعضی از عوامل جدید تر با فعالیت علیه MRSA عبارتند از : داپتومایسین؛ لینِزولید؛ کوئینوپریستین - دالفوپریستین؛ و یک عامل سفالوسپورین جدید، سفتارولین.

**پنوموکوکوس ها**

استرپتوکوکوس پنومونیه تا سال ۱۹۶۳، که سویه های نسبتاً مقاوم به پنی‌سیلین در گینه نو یافت شدند، به طور یکنواخت به پنی سیلین G حساس بود. پنوموکوکوس های مقاوم به پنی سیلین متعاقباً در آفریقای جنوبی، ژاپن، اسپانیا، و پس از آن در سرتاسر جهان یافت گردیدند. در آمریکا، تقریباً ۱۰٪ از پنوموکوکوس ها به پنی‌سیلین G مقاوم‌اند (MIC های بیشتر از ۲ μg/mL) و تقریباً ۱۸٪ دارای مقاومت حدواسط (MIC های ۱-۰/۱ μg/mL) هستند. مقاومت به پنی‌سیلین به PBP های تغییر یافته منتسب است. مقاومت به پنی سیلین در پنوموکوکوس ها کلونال می باشد. پنوموکوکوس ها همچنین غالباً به تری متوپریم - سولفامتوکسازول، اریترومایسین، و تتراسایکلین مقاوم اند. مقاومت به کوئینولون نیز به دلیل افزایش استفاده از آن و ایجاد جهش در توپوایزومراز IV یا GyrA یاGyrB از DNA ژیراز، شروع به پدیدار شدن نموده است.

**انتروکوکوس ها**

انتروکوکوس ها به چند عامل ضد میکروبی مقاومت ذاتی دارند، که عبارتند

از : پنی سیلین G و آمپی سیلین بـا MIC هـای بالا، سفالوسپورین هـا بـا MIC های بسیار بالا، مقاومت سطح پایین به آمینوگلیکوزید ها، و مقاومت به تری متوپریم – سولفامتوکسازول در بدن موجود زنده. همچنین نشان داده شده است که انتروکوکوس هـا تقریباً در برابر تمام دارو هـای ضد میکروبی دیگـر، اما نـه همه، مقاومت را بدیـن شرح کسب می کنند : تغییر دادن PBP ها و مقاومت به β- لاکتام ها؛ مقاومت سطح بالا به آمینوگلیکوزید ها؛ و مقاومت به فلئوروکوئینولون ها، ماکرولید ها، آزالید ها، و تتراسایکلین ها. بعضی از انتروکوکوس هـا پلاسمیدی را کسب کرده انـد که β- لاکتاماز را به رمز در آورده و آنها را کاملاً به پنی سیلین و آمپی سیلین مقاوم می سازد. از مهم ترین مسائل، توسعه مقاومت به ونکومایسین است، که در اروپا و آمریکای شمالی شایع شده است، هرچند در آنجا در میزان انتروکوکوس های مقاوم به ونکومایسین تنوع جغرافیایی وجود دارد. انتروکوکوس فِسیوم گونه‌ای است که غالباً به ونکومایسین مقاوم می باشد. در شیـوع عفونت هـای ناشی از انتروکوکوس هـای مقاوم بـه ونکومایسین یـا VRE (vancomycin-resistant enterococci)، جدا شده ها ممکن است کلونال و یا از نظر ژنتیکی ناهمسان باشند. مقاومت به استرپتوگرامین ها (کوئینوپریستین – دالفوپریستین) نیز در انتروکوکوس ها رخ می دهد. افزایش مقاومت در برابر دارو های فعال برای درمان VRE از نگرانی های اصلی است.

**باکتری های گرم منفی انتریک**

عمده ی مقاومت هـای دارویـی در باکتری هـای انتریک (روده ای) به انتشار گسترده پلاسمید های مقاومت در بین جنس‌های مختلف نسبت داده می‌شود. اکنون حدود نیمی از سویه های شیگلا در بسیاری از بخش های جهان به چندین دارو مقاوم اند (مقاومت چندگانه دارند).

سالمونلا هـای حمل شده توسط حیوانـات نیز مقاومت را، مخصوصاً به دارو هایی که به رژیم غذایی حیوانات افزوده می‌شود (به ویژه تتراسایکلین‌ها) توسعه داده اند. اضافه کردن دارو ها به رژیم غذایی حیوانـات مزرعـه باعث تسریع رشد آنها می شود، اما با افـزایش در شمار ارگانیسم هـای روده ایِ مقاوم به دارو در فلور مدفوعی کارگران مزرعه همراه است. ازدیاد عفونت‌های سالمونلای مقاوم به دارو در انگلیس، به محدودیت استفاده از مکمل هـای آنتی بیوتیکی در رژیـم غذایـی حیوانـات منجـر گردیـد. استفاده ممتد از مکمل های تتراسایکلین در رژیم غذایی حیوانات در آمریکا ممکن است در انتشار پلاسمیدهای مقاومت و سالمونلا های مقاوم به دارو دست داشته باشد. در اواخر دهه ۱۹۹۰، یک کلون از سالمونلا سروتایپ تایفی موریوم فاژ تایپ DT104 ظهور و به طور جهانی انتشار یافت. این سویـه خـاص به آمپی سیلین، کلرامفنیکل، استرپتومایسین، سولفونامیدها، و تتراسایکلین مقاوم است.

پلاسمید هایی که ژن های مقاومت دارویی را حمل می کنند، در بسیاری از باکتری های گرم منفیِ میکروبیوتای نرمال روده حضور دارند. استفاده بیش از حد از دارو هـای ضد میکـروبی – به ویـژه در بیماران بستـری شده در بیمارستان – ارگانیسم های حساس به دارو را در میکروبیوتای روده سرکوب می نماید و شرایط را برای پایداری و رشد باکتری های مقاوم به دارو، از جمله گونه های انتروباکتر، کلبسیئلا، پروتئوس، پسودوموناس، و سراشیا، و قارچ ها، مساعد می سازد. چنین ارگانیسم هایی مشکلاتی را در بیماران گرانولوسیتوپنیک (دچار گرانولوسیتوپنی یا کاهش در تعداد گرانولوسیت ها) و بیمارانی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند، ایجاد می کنند. محیط های بسته بیمارستان ها سرایت این قبیل ارگانیسم های مقاوم را از طریق کارکنان و اشیا، به علاوه از راه تماس مستقیم امکان پذیر می کنند.

**مایکوباکتریوم توبرکلوزیس**

مقاومت دارویـی اولیه در مایکوباکتریـوم توبرکلوزیس حـدوداً در ۱۰٪ از جدا شده هـا و اغلب در برابر INH یا استرپتومایسین دیده می شود. مقاومت به ریفامپین یا اتامبوتول کمتر شایع است. INH و ریفامپین دارو های اولیه مورد استفاده در اکثر رژیم‌های درمانی استاندارد برای سل محسوب می شوند؛ سایر دارو های خط اول پیرازینامید، اتامبوتول، و استرپتومایسین هستند. مقاومت به INH و ریفامپین مقاومت چند دارویی (مقاومت دارویی چندگانه) لحـاظ می گردد. در آمریکـا، مقاومت چند دارویی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس یا MDR-TB (multiple drug resistance of M tuberculosis) به طور معنی داری کاهش یافته است. بیشترین میزان سل مقاوم به چند دارو، از کشور های اروپای شرقی، به ویـژه از کشور های اتحـاد جماهیـر شوروی سابق گزارش شده است. پذیرش ضعیف درمان دارویی عامل اصلی در توسعه مقاومت دارویی در طی درمان به شمار می رود. کنترل سل مقاوم به چند دارو یک مسأله جهانیِ در خور توجه است. اخیـراً ظهور TB بـا مقاومت دارویی گسترده یا XDR-TB (extensively drug-resistant TB) یک چالش پُر اهمیت در کنترل جهانی سل را به وجود آورده است. ایـن ارگانیسم هـا، علاوه بر مقاومت به INH و ریفامپین، همچنین به کوئینولون ها و دارو های تزریقی نظیر آمینوگلیکوزید ها یا کاپْرِئومایسین (عوامل خط دوم) مقام هستند.

**فعالیت ضد میکروبی در شرایط آزمایشگاهی**

فعالیت ضد میکروبی در شرایط آزمایشگاهی به منظور تعیین (۱) توانایی یک عامل ضد میکروبی در شکل محلول، (۲) غلظت آن در مایعـات بدنی یـا بافت ها و (۳) حساسیت یک ارگانیسم معین به غلظت های معلومی از دارو سنجیده می شود.

**فاکتور های اثر گذار بر فعالیت ضد میکروبی**

در میـان فاکتور هـای متعدد اثر گذار بر فعالیت ضد میکروبی در شرایط

آزمایشگاهی، موارد زیر را باید در نظر گرفت، زیرا آنها به طور قابل توجهی بر روی نتایج آزمون ها تأثیر می گذارند.

#### pH محیط

بعضی از دارو ها در pH اسیدی فعالیت بیشتری دارند (مانند نیتروفورانتوئین)؛ سایرین در pH قلیایی فعال تر می باشند (مانند آمینوگلیکوزید ها، سولفونامید ها).

#### اجزای محیط

سدیم پلی آنِتول سولفونات (در محیط های کشت بلاد) و دیگر دترجنت های آنیونی آمینوگلیکوزید ها را مهار می کنند. PABA در عصاره های بافت در تضاد با سولفونامید ها می باشد. پروتئین های سرم با درجات متفاوتی، که از ۴۰٪ برای متی سیلین تا ۹۸٪ برای دیکلوسایکلین فرق می کند، به پنی سیلین ها متصل می گردند. افزودن NaCl به محیط به یافتن مقاومت نسبت به متی سیلین در استافیلوکوکوس اورئوس کمک می نماید.

#### پایداری دارو

در دمای انکوباتور، فعالیت چند عامل ضد میکروبی از دست می رود. پنی‌سیلین ها به آهستگی غیر فعال می شوند، اما آمینوگلیکوزید ها و سیپروفلوکساسین برای دوره های طولانی کاملاً پایدار می مانند.

#### اندازه تلقیح

به طور کلی تلقیح باکتریاییِ بیشتر، "حساسیت" آشکار ارگانیسم را کمتر می کند. جمعیت های بزرگ باکتریایی نسبت به جمعیت های کوچکتر به میزان کمتری بی درنگ و کاملاً مهار می شوند. وانگهی، ظهور یک جهش یافته مقاوم در جمعیت های بزرگ به مراتب محتمل تر است.

#### مدت انکوباسیون

در بسیاری از موارد، میکروارگانیسم ها در مواجهه کوتاه با عوامل ضد میکروبی کشته نمی شوند، بلکه صرفاً رشد آنها مهار می گردد. با طولانی شدن انکوباسیون، جهش یافته های مقاوم شانس بیشتری برای ظهور به دست می آورند یا اعضایی که حساسیت کمتری به عامل ضد میکروبی دارند، با کم شدن اثر دارو، شروع به تکثیر می نمایند.

#### فعالیت متابولیکی میکروارگانیسم ها

به طور کلی، ارگانیسم هایی که فعالانه و به سرعت در حال رشد هستند، نسبت به آنهایی که در مرحله استراحت به سر می برند، به عمل دارو حساس تر اند. ارگانیسم هایی که از نظر متابولیکی غیر فعال بوده و پس از مواجهه طولانی با یک دارو بقای خود را حفظ می کنند، ممکن است سلول های حاصل از تقسیم آنها به همان دارو حساسیت کامل نشان دهند.

### سنجش فعالیت ضد میکروبی

تعیین حساسیت یک پاتوژن باکتریایی به دارو های ضد میکروبی می تواند با دو روش اصلی انجام گیرد : رقت (dilution) یا انتشار (diffusion). استفاده از یک روش استاندارد که تمام فاکتور های مؤثر بر فعالیت ضد میکروبی را کنترل نماید حائز اهمیت است؛ در آمریکا، آزمون ها بر اساس روش های انستیتوی استاندارد های بالینی و آزمایشگاهی یا CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) انجام می پذیرند. این آزمون ها در فصل ۴۷ به بحث گذاشته شده اند.

با استفاده از یک ارگانیسم استاندارد مناسب برای آزمون و یک نمونه شناخته شده از دارو برای مقایسه، این روش ها می توانند به منظور ارزیابی توان آنتی بیوتیک در نمونه یا حساسیت میکروارگانیسم به کار برده شوند.

#### روش رقت

مقادیر درجه بندی شده ای از مواد ضد میکروبی به درون محیط های باکتریولوژیکی مایع یا جامد وارد می شوند. به طور معمول، رقت های دو برابری ($log_2$) از مواد ضد میکروبی استفاده می گردند. سپس، محیط ها با باکتری های آزمون تلقیح و انکوبه می شوند. نقطه پایانی به عنوان مقدار ماده ی ضد میکروبی لازم جهت مهار – یا کشتن – باکتری های آزمون در نظر گرفته می شود. آزمون های حساسیت رقت آگار وقت گیر بوده، و استفاده از آنها به شرایط خاص محدود گشته است. آزمون های رقت براث سخت کاربرد هستند و هنگامی که رقت ها در لوله های آزمایش ایجاد می شوند، استفاده اندکی دارند؛ هرچند، ارائه سری های آماده رقت براث برای بسیاری از دارو های مختلف در پلیت های میکرو رقت (ریز رقت) تا حد زیادی این روش را ارتقا بخشیده و آسان نموده است. مزیت آزمون‌های رقت میکرو براث در این است که آنها اجازه گزارش نتیجه ای کمّی را می دهند، که بیانگر مقداری از یک داروی معین است که جهت مهار (MIC، حداقل غلظت مهاری [minimum inhibitory concentration] یا کشتن (MBC، حداقل غلظت باکتری سیدال [ minimum bactericidal concentration]) میکروارگانیسم های مورد آزمون، لازم می باشد.

#### روش انتشار

روشی که به طور گسترده در آزمایشگاه های کوچک تر استفاده می شود، آزمون انتشار دیسک است. یک دیسک کاغذ صافیِ آغشته به مقدار مشخصی

از یک دارو بر روی یک محیط جامد، که سطح آن با ارگانیسم مورد آزمون تلقیح شده است، قرار می گیرد. پس از انکوباسیون، قطر هاله شفاف مهاری در پیرامون دیسک به عنوان معیاری از قدرت مهاری دارو علیه آن ارگانیسم در نظر گرفته می شود. این روش، به غیر از برهم‌کنش ساده دارو و ارگانیسم، متأثر از عوامل متعدد فیزیکی و شیمیایی (مانند ماهیت محیط و انتشارپذیری، اندازه ملکولی، و پایداری دارو) نیز می باشد. با این وجود، استاندارد سازی شرایط اجازه تعیین حساسیت ارگانیسم را می دهد.

تفسیر نتایج آزمون های انتشار باید بر پایه مقایسه میان روش های رقت و انتشار انجام شود. چنین مقایسه ای ایجاد استاندارد های مرجع را در پی داشته است. خطوط پس رفت خطی می توانند ارتباط میان لگاریتم حداقل غلظت مهاری در آزمون های رقت و قطر هاله های مهاری در آزمون های انتشار را بیان کنند.

استفاده از یک دیسک واحد برای هر آنتی بیوتیک، همراه با استاندارد سازی دقیق شرایط آزمون، امکان گزارش حساس یا مقاوم بودن یک ارگانیسم را با مقایسه اندازه هاله مهاری در مقابل استاندارد همان دارو فراهم می نماید.

مهار پیرامون یک دیسک آغشته به مقدار معینی از دارو های ضد میکروبی به معنای حساسیت به همان غلظت از دارو در هر میلی لیتر از محیط، خون، یا ادرار نیست.

**فعالیت ضد میکروبی در بدن موجود زنده**

تجزیه و تحلیل فعالیت ضد میکروبی در بدن موجود زنده نسبت به شرایط آزمایشگاه بسیار پیچیده تر است. این فعالیت نه تنها شامل دارو و ارگانیسم می شود، بلکه همچنین فاکتور سوم، یعنی میزبان را در بر دارد. ارتباطات دارو – پاتوژن و میزبان – پاتوژن در پاراگراف های زیر بحث گردیده است. به ارتباطات میزبان – دارو (جذب، دفع، توزیع، متابولیسم، و سمیت) عمدتاً در متون داروشناسی پرداخته می شود.

**ارتباطات دارو – پاتوژن**

در صفحات گذشته، چندین بر هم کنش مهم بین دارو و پاتوژن بحث گردید. در زیر فاکتور های مهم دیگری، این بار در بدن موجود زنده ذکر شده اند.

**محیط**

در مقایسه با محیط ثابتی که برای تمام اعضای یک جمعیت میکروبی در لوله آزمایش یا دیش پتری وجود دارد، در میزبان اثرات محیطی متنوعی بر میکروارگانیسم های مستقر در بافت های مختلف و در بخش های مختلف بدن اعمال می شود. از این رو، پاسخ جمعیت میکروبی درون میزبان نسبت به لوله آزمایش از یکنواختی بسیار کمتری برخوردار است.

**الف) حالت فعالیت متابولیکی**

در بدن، حالت فعالیت متابولیکی متنوع است؛ بی تردید، بسیاری از ارگانیسم‌ها در سطح پایینی از فعالیت متابولیکی به سر برده و بنابراین به عمل دارو نسبتاً غیر حساس هستند. این میکروارگانیسم های «خوابیده» (dormant) [در حال کمون] اغلب پس از مواجهه با غلظت های بالایی از دارو ها بقای خود را حفظ نموده و ممکن است بعداً باعث عود عفونت بالینی شوند.

**ب) توزیع دارو**

در بدن، عامل ضد میکروبی به طور نامساوی در بافت ها و مایعات توزیع می شود. بسیاری از دارو ها به طور مؤثر به سیستم عصبی مرکزی یا CNS (central nervous system) نمی رسند. غلظت دارو در ادرار غالباً بسیار بیشتر از غلظت آن در خون یا بافت ها است. پاسخ بافتی القا شده به وسیله میکروارگانیسم ممکن است ارگانیسم را از اثرات دارو مصون دارد. بافت های نکروزه یا چرک ممکن است دارو را جذب کرده و بنابراین از تماس آن با باکتری ها جلوگیری کنند.

**پ) موقعیت ارگانیسم ها**

در بدن، میکروارگانیسم ها اغلب درون سلول های بافت جای گرفته اند. دارو ها با درجات متفاوتی به سلول‌های بافت راه می‌یابند. بعضی از آنها (مانند تتراسایکلین ها) در مونوسیت ها حدوداً به همان غلظتی می رسند که در مایعات خارج سلولی وجود دارد. دارو هایی دیگر (مانند جنتامایسین)، احتمالاً به هیچ وجه به سلول های میزبان وارد نمی گردند. این موضوع در تضاد با شرایط لوله آزمایش است که در آن میکروارگانیسم ها در تماس مستقیم با دارو قرار دارند.

**ت) مواد مداخله گر**

محیط بیوشیمیایی میکروارگانیسم ها در بدن بسیار پیچیده بوده و به مداخله بارز با عملکرد دارو می‌پردازد. دارو ممکن است به پروتئین‌ها یا فسفولیپد های خون و بافت اتصال یابد؛ ممکن است همچنین با اسید های نوکلئیک در چرک بر هم کنش نماید و ممکن است به طور فیزیکی جذب اگزودا ها، سلول ها، و بقایای نکروزه گردد. در بافت نکروزه شده، pH ممکن است بسیار اسیدی باشد و بنابراین برای عمل دارو (برای مثال، آمینوگلیکوزید ها) مطلوب نباشد.

**غلظت**

در بدن، میکروارگانیسم ها با غلظت ثابتی از دارو رو به رو نمی شوند؛ در لوله آزمایش، آنها در مواجهه با غلظت ثابت دارو قرار دارند.

**الف) جذب**

جذب دارو ها از دستگاه گوارش (چنانچه خورده شوند) یا از بافت ها (چنانچه تزریق گردند) از نظم خاصی پیروی نمی کند. همچنین، دفع ممتد، به علاوه غیـر فعال شدن دارو رخ می دهد. در نتیجه، سطوح دارو در بخش هـای بدن دائماً در نوسان است، و میکروارگانیسم ها با غلظت های متغیری از عامل ضد میکروبی برخورد می نمایند.

**ب) توزیع**

توزیع دارو ها در بافت های مختلف به طور چشمگیری متفاوت است. بعضی از دارو ها به بـرخی بافت ها (مانند CNS، پروستات) به طور ضعیف نفوذ می کنند. از این رو غلظت دارو پس از تجویز منتشره ممکن است برای درمان مؤثر ناکافی باشد. استفاده موضعی از دارو هایی که ضعیف جذب می شوند بر روی زخم هـای سطحی یا غشا هـای مخاطی مانند ملتحمه چشم، اجـازه اثر گذاری بالای غلظت هـای موضعی را بدون اثرات جانبی سمی می دهد. بعضی از دارو هایی که روی زخم‌های سطحی مالیده می‌شوند به خوبی جذب می گردند. غلظت دارو در ادرار اغلب بسیار بالاتر از غلظت آن در خون است.

**پ) تغییر پذیری غلظت**

حفظ غلظت مؤثر دارو در جایی کـه میکروارگانیسم هـای عفونت زا تکثیر می کنند، حیاتی است. این غلظت باید برای مدت زمان کافی حفظ گردد تا میکروارگانیسم ها ریشه کن شوند. به دلیل آن که دارو به تناوب تجویز و به طور نامنظم جذب و دفع می شود، سطوح آن همواره در جایگاه عفونت نوسان دارد. به منظور نگاهداشت غلظت های مناسب دارو برای مدت زمان مناسب، رابطه زمان – دوز را باید لحاظ نمود. چنانچه دوز دارو بیشتر شود، فاصله مجاز بین دوز ها طولانی تر خواهد شد. دوز کمتر، فاصله ای که سطوح مناسبی از دارو را تضمین خواهد کرد، کوتاه تر می کند.

**ت) اثر بعد از آنتی بیوتیک**

اثر بعد از آنتی بیوتیک، رشد مجدد تأخیری باکتری ها پس از مواجهه با عوامل ضد میکروبی است. این موضوع یک خصیصه اغلب دارو های ضد میکروبی است، به استثنا آن که اکثر β- لاکتام ها در مورد باسیل های گرم منفی اثر بعد از آنتی بیوتیک را نشان نمی دهند. کارباپنم ها برای باسیل های گـرم منفی واجد اثـر بعد از آنتی بیوتیک هستند. آمینوگلیکوزیـد هـا و فلئوروکوئینولون‌ها در شرایط آزمایشگاهی علیه باسیل‌های گرم منفی از اثرات بعد از آنتی بیوتیک طولانی (تا چند ساعت) برخوردار اند.

**ارتباطات میزبان – پاتوژن**

ارتباطات میزبان – پاتوژن ممکن است در چند راه به واسطه دارو هـای ضد میکروبی تغییر کند.

**تغییر پاسخ بافتی**

در صورتی که دارو تکثیر میکروارگانیسم ها را سرکوب سازد اما آنها را از بدن نزداید، ممکن است پاسخ التهابی نسبت به عفونت تغییر کند. یک فرآیند حاد از بیماری ممکن است به یک روند مزمن تبدیل شود. بالعکس، سرکوب واکنش های التهابی در بافت ها به واسطه نقص ایمنی سلولی در دریافت کنندگان پیوند بافت یا آنتی نئوپلاستیک درمانی (درمان ضد سرطان) یا سرکوب ایمنی در نتیجه ی بیماری (برای مثال، ایدز)، حساسیت نسبت به عفونت، و پاسخ ناقص به دارو های ضدمیکروبی را افزایش می‌دهد.

**تغییر پاسخ ایمنی**

چنانچه عفونتی توسط یک داروی ضد میکروبی تغییر یابد، پاسخ ایمنی میزبان نیز ممکن است تغییر کند. یک مثال این پدیده را روشن می نماید : عفونت حلقی ناشی از استرپتوکوکوس‌های β- همولیتیک گروه A غالباً توسعه آنتی بادی های ضد استرپتوکوکی را به دنبال دارد، و اگر یک پاسخ هایپر ایمنی (پاسخ بیش از حد سیستم ایمنی) به وجود آید، ممکن است تب روماتیسمی حادث شود. چنانچه فرآیند عفونی توسط دارو های ضد میکروبی در مراحل اولیه به طور کامل متوقف شود، می توان از توسعه پاسخ ایمنی و تب روماتیسمی (احتمالاً به واسطه زدودن سریع آنتی ژن) پیشگیری نمود. دارو ها و دوز هایی که به سرعت استرپتوکوکوس های عفونت زا را از بین می برند (مانند پنی سیلین) در پیشگیری از تب روماتیسمی نسبت به آنهایی که صرفاً میکروارگانیسم ها را به طور موقت سرکوب می کنند (مانند تتراسایکلین) مؤثر تر می باشند.

**تغییر فلور میکروبی**

دارو هـای ضد میکروبی نه تنها میکروارگانیسم هـای مسبب بیماری، بلکه اعضای میکروبیوتای نرمال را نیز تحت تأثیر قرار می دهند. بنابراین، یک عدم تـوازن ایجاد می شود که ممکن است خود به بیماری بیانجامد. در اینجا چند نمونه ذکر می گردد.

۱. در بیماران بستری شده ای که دارو هـای ضد میکروبی را دریافت می کنند، میکـروبیوتای نـرمال سرکـوب می شود. ایـن مسأله یک خلاء نسبی را به وجـود می آورد که به وسیله شایـع تریـن ارگانیسم های محیط، خصوصاً باکتری های انتریک گرم منفیِ مقاوم به دارو (مانند پسودوموناد ها، و استافیلوکوکوس ها) پُر می شود. این قبیل ارگـانیسم های مسبب عفونت ثانویه متعاقباً

ممکن است عفونت های وخیمِ مقاوم به دارو را موجب شوند.

۲. در زمانی که آنتی بیوتیک ها را به طور خوراکی دریافت می کنند، میکروبیوتای نرمال واژن ممکن است سرکوب گردد، و اجازه رشد بیش از حد کاندیدا داده شود. این مسأله التهاب موضعی، و خارش که کنترل آن دشوار می باشد، را به همراه دارد.

۳. در حضور انسداد دستگاه ادراری، گرایش به عفونت مثانه بالا است. زمانی که چنین عفونتی ناشی از یک میکروارگانیسم حساس (برای مثال، اشریشیاکولی) باشد، درمان با یک داروی مناسب، ارگانیسم را ریشه کن می‌کند. با این حال، اغلب پس از آنکه میکروارگانیسمِ حساس به دارو زدوده شد، عفونت مجدد در اثر یک باسیل گرم منفی دیگر، اما مقاوم به دارو اتفاق می افتد. فرآیند مشابهی برای عفونت های مجدد دستگاه تنفسی در بیمارانی که دارو های ضد میکروبی را جهت درمان برونشیت مزمن مصرف می کنند، دیده می شود.

۴. در اشخاصی که دارو های ضد میکروبی را برای چند سال دریافت می دارند، بخش هایی از میکروبیوتای نرمال روده ممکن است سرکوب گردد. ارگانیسم های مقاوم به دارو ممکن است خود را به تعداد زیاد در روده مستقر سازند و ممکن است انتروکولیت شدید (مانند اسهال مرتبط با آنتی بیوتیک، ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل) را به دنبال داشته باشند.

## کاربرد بالینی آنتی بیوتیک ها

### انتخاب آنتی بیوتیک ها

انتخاب منطقی دارو های ضد میکروبی به ملاحظات زیر بستگی دارد.

#### تشخیص

باید به یک تشخیص اختصاصی اتیولوژیک (علت بیماری) دست یافت. این تشخیص اغلب بر مبنای اثر بالینی انجام می گیرد. بنابراین، در پنومونی شاخص لُب ریه یا عفونت حاد دستگاه ادراری، ارتباط بین تصویر بالینی و عامل مسبب به اندازه کافی ثابت (پایدار) است که اجازه انتخاب آنتی بیوتیک مناسب را بر اساس اثر بالینی به تنهایی بدهد. با این وجود، حتی در این موارد، به عنوان یک تضمین علیه خطای تشخیصی، ترجیح داده می شود که پیش از تجویز دارو های ضد میکروبی، نمونه مناسبی جهت مطالعه باکتری شناسی برداشت گردد.

در اکثر عفونت ها، ارتباط بین عامل مسبب و تصویر بالینی پایدار نیست. از این رو، برداشت نمونه های مناسب برای شناسایی باکتریولوژیکیِ عامل بیماری اهمیت دارد. بعد از خاطر جمع شدن از نمونه، شیمی درمانی می تواند در اسرع وقت بر پایه «بهترین حدس» (best guess) آغاز گردد. پس از شناسایی عامل مسبب در فرآیند های آزمایشگاهی، رژیم دارویی اولیه می تواند، در صورت ضرورت تغییر کند.

«بهترین حدس» برای عامل مسبب بر طبق ملاحظات زیر زده می شود : (۱) جایگاه عفونت (برای مثال، پنومونی، عفونت دستگاه ادراری)؛ (۲) سن بیمار (برای مثال، مننژیت : نوزادی، نوجوانی، بلوغ)؛ (۳) مکانی که عفونت کسب شده است (بیمارستان در مقابل جامعه)؛ (۴) فاکتور های مستعد کننده مکانیکی (سوند عروقی، ادراری، دستگاه تنفس مصنوعی، مواجهه با ناقل)؛ و (۵) فاکتور های میزبانیِ زمینه ساز (نقص ایمنی، کورتیکو استروئید ها، پیوند، شیمی درمانی سرطان).

زمانی که عامل مسبب یک عفونت بالینی شناخته شود، داروی انتخابی را می توان اغلب بر اساس تجربه بالینیِ فعلی برگزید. در سایر زمان ها، برای تعیین داروی انتخابی، انجام آزمون های آزمایشگاهی حساسیت آنتی بیوتیکی ضروری است.

#### آزمون های حساسیت

انجام آزمون های آزمایشگاهی برای تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی در شرایط زیر لازم است : (۱) هنگامی که میکروارگانیسم برداشت شده از نوعی است که اغلب به دارو های ضد میکروبی مقاوم می باشد (مانند باکتری های انتریک گرم منفی)؛ (۲) هنگامی که یک فرآیند عفونی احتمالاً کشنده است، مگر آن که به طور اختصاصی درمان گردد (مانند مننژیت، سپتی سمی)؛ و (۳) در عفونت های خاصی که ریشه‌کنی ارگانیسم های عفونت زا مستلزم استفاده از دارو هایی است که به سرعت باکتری سیدال باشند نه آن که فقط به صورت باکتری استاتیک عمل کنند (مانند اندوکاردیت عفونی). اصول پایه آزمون های حساسیت ضد میکروبی پیش از این در همین فصل ارائه شده است. جنبه های آزمایشگاهی دیگری از آزمون حساسیت ضد میکروبی در فصل ۴۷ بحث گردیده است.

#### خطرات ناشی از استفاده بی رویه

توصیه ها برای تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها باید گاهی اوقات مشروط به نگرانی‌های زیر باشد :

۱. حساسیت گسترده در جمعیت، همراه با ازدیاد حساسیت، آنافیلاکسی (واکنش آلرژی شدید)، بثورات جلدی، تب، اختلالات خونی، هپاتیت انسدادی، و شاید بیماری های کلاژن – عروقیِ متعاقب مصرف آنتی بیوتیک.

۲. تغییرات در میکروبیوتای نرمال بدن، همراه با «عفونت ثانویه»

(superinfection) حاصل از رشد اضافی ارگانیسم‌های مقاوم به دارو.

۳. پنهان ماندن یک عفونت وخیم بدون ریشه کن شدن آن (برای نمونه، تظاهرات بالینیِ یک آبسه ممکن است سرکوب گردد، در حالی که روند عفونی استمرار یابد).

۴. سمیت دارویی مستقیم (برای مثال، گرانولوسیتوپنی یا ترومبوسیتوپنی ناشی از سفالوسپورین ها و پنی سیلین ها و آسیب کلیوی یا آسیب عصب شنوایی ناشی از آمینوگلیکوزید ها).

۵. توسعه مقاومت دارویی در جمعیت میکروبی، عمدتاً از طریق زدودن میکروارگانیسم های حساس به دارو از محیط های اشباع از آنتی بیوتیک (مانند بیمارستان ها) و جایگزینی آنها با میکروارگانیسم های مقاوم به دارو.

## کاربرد دارو های ضد میکروبی به شکل ترکیبی

### مزایا

دلایل احتمالی برای به کارگیری همزمان دو یا چند داروی ضد میکروبی به جای استفاده از یک داروی منفرد عبارتند از :

۱. درمان فوری بیمارانی که مشکوک به داشتن عفونت میکروبی وخیم هستند. یک حدس خوب، معمولاً بر اساس داده های در دسترس آنتی بیوگرام، درباره محتمل ترین دو یا سه پاتوژن، زده می شود، و دارو ها این ارگانیسم را نشانه می گیرند. پیش از آن که چنین درمانی آغاز گردد، برداشت نمونه های مناسب برای شناسایی عامل بیماری در آزمایشگاه ضروری است. سپتی سمی گرم منفی یا استافیلوکوکی را در بیماران واجد نقص ایمنی و منتژیت باکتریایی را در کودکان باید پیش از همه در نظر گرفت.

۲. به تأخیر انداختن ظهور جهش یافته های مقاوم به یک دارو در عفونت های مزمن با استفاده از داروی دوم یا سومی که فاقد واکنش پذیری متقاطع است. بارز ترین مثال در این مورد سل فعال می باشد.

۳. درمان عفونت های مخلوط، به ویژه عفونت های متعاقب جراحت شدید یا عفونت های درگیر کننده ساختار های عروقی. هر دارو یک میکروارگانیسم پاتوژنی مهم را نشانه می رود.

۴. دستیابی به سینرژیسم باکتری سیدالی یا فراهم ساختن عملکرد باکتری سیدالی (ادامه بحث را ببینید). در تعداد اندکی از عفونت‌ها، مانند سپتی سمی انتروکوکی، ترکیبی از دارو ها نسبت به استفاده از یک دارو به تنهایی، با احتمال بیشتری عفونت را می زداید. این سینرژیسم (عمل همیارانه) فقط به طور جزئی قابل پیش بینی است، و یک جفت داروی معین ممکن است صرفاً برای یک سویه میکروبی واحد سینرژیستیک باشد. گاه، استفاده همزمان از دو دارو اجازه کاهش قابل توجهی را در دوز دارو داده و بنابراین از سمیت آنها می کاهد، اما همچنان عملکرد ضد میکروبی رضایت بخشی را فراهم می آورد.

### معایب

معایب زیر در خصوص استفاده از دارو های ضد میکروبی به شکل ترکیبی، باید همیشه لحاظ گردند :

۱. پزشک ممکن است احساس کند چون قبلاً چند دارو را تجویز، و هر احتمالی را برای بیمار در نظر گرفته است، از کوشش برای رسیدن به یک تشخیص اختصاصی باز ایستد. همچنین، ممکن است به پزشک احساس اطمینان کاذب دست بدهد.

۲. تجویز دارو های بیشتر شانس وقوع واکنش‌های دارویی یا حساس شدن بیمار به دارو را افزایش می دهد.

۳. هزینه های غیرضروری، بالا است.

۴. ترکیب چند داروی ضد میکروبی معمولاً مؤثر تر از یک داروی واحد نیست.

۵. بسیار به ندرت، ممکن است یک دارو علیه داروی دومی که به طور همزمان داده می شود، اثر آنتاگونیسمی (اثر متقابل) داشته باشد (ادامه را ببینید).

### مکانیسم ها

هنگامی که دو عامل ضد میکروبی به طور همزمان روی یک جمعیت میکروبی همگون عمل می کنند، اثر حاصله ممکن است یکی از این موارد باشد : (۱) اثر بی تفاوتی (indifference) (یعنی عمل ترکیبی بیشتر از هنگامی که عامل مؤثر تر به تنهایی استفاده می شود، نیست)، (۲) اثر جمعی (additive) (یعنی عمل ترکیبی معدل مجموع عملکرد هر یک از دارو ها در هنگام استفاده از آنها به تنهایی است)، (۳) اثر سینرژیسمی (synergism) (یعنی عمل ترکیبی به طور قابل توجهی بیشتر از مجموع اثر هر دو می باشد)، یا (۴) اثر آنتاگونیسمی (antagonism) (یعنی عمل ترکیبی کمتر از عامل مؤثر تر در هنگام استفاده از آن به تنهایی است). تمام این اثرات ممکن است در آزمایشگاه (به ویژه از نظر میزان باکتری سیدالی) و در بدن موجود زنده مشاهده شوند.

اثراتی که می توانند با ترکیب شدن دارو های ضد میکروبی به دست آیند،

بر اساس ترکیب شدن هـای متفاوت فرق کرده و بـرای هر سویـه از میکروارگانیسم اختصاصی است. بنابراین، هیچ عامل ضد میکروبی ای همواره از اثر سینرژیسمی برخوردار نیست.

درمان ترکیبی نباید یک‌سره انجام گیرد؛ تلاش ها باید روی استفاده از یک آنتی بیوتیکِ انتخابی واحد متمرکز گردد. در عفونت های مقاوم، مطالعات آزمایشگاهی مفصل می توانند برخی از اوقات ترکیب شدن‌های سینرژیستیک دارو را تعیین کنند، که ممکن است جهت ریشه کنی میکروارگانیسم ها حیاتی باشند.

سینرژیسم ضد میکروبی می توانـد در چند وضعیت رخ دهد.

۱. دو دارو ممکن است به طور متوالی یک مسیر متابولیکی میکروبی را بلوکه کنند. سولفونامید هـا مانـع از استفاده PABA ی خـارج سلولی توسط بعضی میکروب‌ها برای سنتز اسید فولیک می شوند. تری متوپریم یا پیریمِتامین مرحله متابولیکی بعدی، احیای دی هیدروفولیک اسید به تترا هیدروفولیک اسید، را باز می‌دارد. استفاده توأم از یک سولفونامید و تـری متوپریم در بـرخی عفونت هـای باکتریایی (شیگلوز، سالمونلوز، گونه های سراشیا) و بعضی دیگر از عفونت هـا (پنوموسیتـوز، مالاریا) ثمربخـش است. پیریمتامین به علاوه یک سولفونامید یا کلیندامایسین برای درمان توکسوپلاسموز به کار می رود.

۲. یک دارو مانند یک مهار کننده دیـواره سلولی (پنی سیلیـن یـا سفالوسپورین) ممکن است ورود یـک آمینوگلیکوزیـد به درون باکتری ها را تقویت کند و بنابراین اثرات سینرژیستیک را به وجود می آورد. پنی سیلین ها جذب جنتامایسین یا استرپتومایسین توسط انتروکوکوس‌ها را افزایش می دهند. بنابراین، آمپی‌سیلین به علاوه جنتامایسین ممکن است بـرای ریشه کنی انتروکوکوس فکالیس، به ویـژه در اندوکاردیت، حیاتی باشد. به طور مشابه، پیپراسیلین به علاوه توبراماییسیـن ممکن است علیه بعضی از سویـه هـای گونه های پسودوموناس سینرژیستیک باشند.

۳. یک دارو ممکن است روی غشای سلولی عمل کـرده و ورود داروی دوم را تسهیل نماید. از ایـن رو، اثر ترکیبی ممکن است بیش از مجموعه هر یک از آنها به تنهایی باشد. بـرای مثال، آمفوتریسین بـا فلوسیتوزین علیه برخی قارچ ها (مانند گونه های کریپتوکوکوس و کاندیدا) سینرژیستیک است.

۴. یک دارو ممکن است از غیر فعـال شـدن داروی دوم تـوسط آنزیم هـای میکـروبی جلوگیـری کند. بنابراین، مهارگـر هـای β-لاکتاماز (مانند کلاوولانیک اسید، سولباکتام، و تازوباکتام) می توانند از آموکسی سیلین، تیکارسیلین، یا پیپراسیلین و سایر عوامل β- لاکتام در برابر غیر فعال شدن توسط β- لاکتاماز ها محافظت کنند. در چنیـن شـرایطی، شکلی از سینرژیسـم اتفاق می افتد.

آنتاگونیسم ضد میکروبی به شدت توسط ارتباطات زمان – دوز محـدود می شود و از این رو رخدادی نادر در درمان ضد میکروبی بالینی است. آنتاگونیسمی که منجر به میزان های بالاتر بیماری و مرگ و میـر می شود، به وضوح در مننژیت باکتریایی مشاهده می گردد. این آنتاگونیسم هنگامی رخ می دهد که یک داروی باکتریو استاتیک (که سنتز پروتئین را در باکتری ها باز می دارد) نظیر کلرامفنیکل یا تتراسایکلین، به همراه یک داروی باکتری سیدال نظیر پنی سیلین یا یک آمینوگلیکوزید تجویز شود. آنتاگونیسم عمدتاً اگر داروی باکتریو استاتیک پیش از داروی باکتری سیدال به جایگاه عفونت برسد، اگر کشتن باکتری ها برای دستیابی به درمان حیاتی باشد، و اگر کمترین دوز مؤثر هر یک از این دارو ها در زوج ترکیبی حضور داشته باشد، به وقوع می پیوندد. مثال دیگـر، دارو هـای ترکیبی β- لاکتام در درمـان عفونت های پسودوموناس آئروژینوزا است (مانند ایمیپنم و پیپراسیلین، زیرا ایمیپنم یک القاگر توانمند β- لاکتاماز است، و β- لاکتاماز، پیپراسیلینِ کمتر پایدار را می شکند).

## شیمیو پروفیلاکسی ضد میکروبی

شیمیو پروفیلاکسی ضد عفونی به معنای تجـویـز دارو هـای ضد میکروبی به منظور پیشگیـری از عفونت است. در یک مفهوم گستـرده تر، شیمیو پروفیلاکسی استفاده از دارو های ضد میکروبی، بلافاصله پس از کسب میکروارگانیسم های پاتوژن (برای نمونه، پس از شکستگی باز) اما قبل از بروز علایم عفونت زا را نیز شامل می شود.

شیمیو پروفیلاکسی (پیشگیـری دارویـی) سودمند محـدود به عمل یک داروی اختصاصی روی یک ارگانیسم بخصوص است. کوشش برای پیشگیری از تمام انواع میکروارگانیسم های حاضر در محیط صرفاً به انتخاب مقاوم‌ترین ارگانیسم ها به دارو به عنوان عامل عفونت بعدی منتهی می گردد. در تمامیِ مواردی که دارو های ضد میکروبی پروفیلاکتیک پیشنهاد می شوند، خطر کسب یک عفونت توسط بیمار باید با سمیت، بها، ناراحتی، و افزایش خطر عفونت ثانویه حاصل از داروی پروفیلاکتیک ارزیابی شود.

### پروفیلاکسی در اشخاصی که به طور طبیعی مستعد مواجهه با یک پاتوژن اختصاصی هستند

در این گروه، یک داروی اختصاصی جهت پیشگیری از یک عفونت خاص تجویز می گردد. مثال های برجسته عبارتند از : تزریق بنزاتین پنی سیلین G

به طور عضلانی، یک بار هر ۴-۳ هفته برای پیشگیری از عفونت مجدد با استرپتوکوکوس های همولیتیک گروه A در بیماران روماتیسمی، پیشگیری از مننژیت به واسطه ریشه کنی وضعیت حاملی با ریفامپین یا سیپروفلوکساسین، پیشگیری از سفلیس با تزریق بنزاتین پنی سیلین G، پیشگیری از پنومونیِ طاعون با تجویز خوراکی تتراسایکلین در اشخاصی که با قطرات کوچک عفونت زا در تماس بوده اند، پیشگیری از لپتوسپیروز با تجویز خوراکی داکسی سایکلین در محیط های به شدت اندمیک، و پیشگیری از مالاریا در افرادی که به نواحی اندمیک سفر می کنند.

درمان زودهنگام یک عفونت بدون علامت گاهاً پروفیلاکسی نام می‌گیرد. بنابراین، تجویز INH، ۱۰-۶mg/kg/day (حداکثر ۳۰۰mg/day) به طور خوراکی، به مدت ۶ ماه برای شخص بدون علامتی که آزمون پوستی توبرکولین در وی از منفی به مثبت تبدیل شده است، ممکن است از سل فعال بالینیِ پس از آن پیشگیری نماید.

**پروفیلاکسی در اشخاصی که به میزان زیاد مستعد هستند**

برخی نابهنجاری های آناتومیک یا عملکردی زمینه ساز عفونت های وخیم می باشند. این امکان وجود دارد که بتوان چنین عفونت هایی را با دادن یک داروی اختصاصی برای دوره های کوتاهی از زمان، پیشگیری یا متوقف نمود. در اینجا، چند مثال مهم ذکر می شوند.

**الف) بیماری قلبی**

اشخاصی که به اختلالات دریچه قلب دچار هستند یا دریچه های قلب آنها مصنوعی است، به طور غیر معمول به کاشته شدن میکروارگانیسم های گردش کننده در جریان خون حساس می باشند. بنابراین، در صورتی که در طی دوره های باکتریمی از داروی مناسبی استفاده گردد، از این اندوکاردیت عفونی می توان پیشگیری کرد. تعداد زیادی از استرپتوکوکوس های ویریدانس در جریان فرآیند های دندان پزشکی و جراحی های دهان یا حلق به گردش خون راه می یابند. در چنین مواقعی، خطر ابتلا به اندوکاردیت عفونی افزایش یافته و استفاده از یک داروی ضد میکروبی پروفیلاکتیک که استرپتوکوکوس های ویریدانس را نشانه رود، ایجاب می کند. برای مثال، تجویز خوراکی آموکسی سیلین پیش از عمل جراحی و ۲ ساعت بعد از آن می تواند اثر گذار باشد. اشخاصی که به پنی سیلین حساسیت دارند، می توانند اریترومایسین را به طور خوراکی مصرف نمایند. توصیه ها برای پروفیلاکسی پس از فرآیند های غیر دندانی بر اساس نوع نابهنجاری دریچه ای متفاوت است. برای مثال، پروفیلاکسی بعد از عمل های گوارشی و تناسلی ادراری در بیماران مبتلا به بیماری رماتیسمیِ دریچه ای دیگر توصیه نمی شود، اما برای بیماران مبتلا به بیماری قلبی مادرزادی یا بیماران دارای پروتز، همچنان توصیه می گردد.

**ب) بیماری دستگاه تنفسی**

تری متوپریم – سولفامتوکسازول به طور خوراکی یا اسپری پِنتامیدین برای پروفیلاکسی پنومونی پنوموسیستیس در مبتلایان به ایدز استفاده می شود.

**پ) عفونت راجعه دستگاه ادراری**

برای برخی زنان که مکرراً به عفونت های راجعه دستگاه ادراری دچار می‌گردند، مصرف خوراکی نیتروفورانتوئین یا تری متوپریم – سولفامتوکسازول به طور روزانه یا سه بار در هفته، می‌تواند به میزان قابل توجهی از تکرار عفونت های علامت دار دستگاه ادراری بکاهد.

در برخی زنان، پس از آمیزش جنسی، علایم التهاب مثانه (سیستیت) بروز می‌یابد. خوردن دوز واحدی از یک داروی ضدمیکروبی (مانند نیتروفورانتوئین، تری متوپریم – سولفامتوکسازول) می تواند با مهار رشد باکتری هایی که به پیشابراه یا مثانه رسیده اند، از سیستیت پس از مقاربت جلوگیری کند.

**ت) عفونت های فرصت طلب در گرانولوسیتوپنی شدید**

در آن دسته از بیماران با سیستم ایمنیِ به خطر افتاده که پیوند عضو داشته‌اند یا شیمی درمانی ضد سرطان شده اند، اغلب به طور اساسی لکوپنی (کاهش گلبول های سفید) پدید می آید.

هنگامی که شمار نوتروفیل ها تا زیر ۱۰۰۰/μL افت نماید، این بیماران نسبت به عفونت های فرصت طلب، غالباً سپتی سمی گرم منفی، فوق العاده حساس می شوند. برای چنین افرادی گاه یک فلئوروکوئینولون یا یک سفالوسپورین یا یک ترکیب دارویی (مانند ونکومایسین، جنتامایسین، سفالوسپورین) در اولین نشانه از عفونت – یا حتی بدون نشانه ای از عفونت – علیه شایع ترین فرصت‌طلب ها تجویز می گردد. مصرف دارو باید چند روز، تا زمانی که شمار گرانولوسیت ها دوباره بالا رود، استمرار داشته باشد. چندین مطالعه از درمان تجربی، سودمندی این روش را پیشنهاد می کنند. دو مورد بالینی – پیوند کبد و مغز استخوان – که در فصل ۴۸ ارائه گردیده اند، عفونت هایی که در این بیماران اتفاق می افتند و دارو های ضد میکروبیِ مورد استفاده جهت پروفیلاکسی و درمان آنها را شرح می دهند.

**پروفیلاکسی در جراحی**

بخش عمده ای از تمام دارو های ضد میکروبی ای که در بیمارستان ها استفاده می شوند، برای خدمات جراحی و به قصد پروفیلاکسی به کار می روند.

چند جنبه کلی از پروفیلاکسی جراحی در خور توجه است :

۱. سودمندی عوامل ضد میکروبی پروفیلاکتیک در جراحی تمیز به اثبات رسیده است [clean surgery، عمل هایی که در آنها بافتی که دارای میکروبیوتای نرمال باشد، به غیر از پوست استریل شده، بـرش داده نمی شـود].
۲. نوع عامل ضد میکروبی ای که انتخاب می شود، به چند فاکتور بستگی دارد : نوع جـراحی و دانش میکروبیوتای انـدوژن؛ انواع پاتوژن های مسبب عفونت های زخم و الگو های مقاومت آنها در یک وضعیت خاص؛ آلـرژی های بیمار؛ نفوذ عامل در جایگـاه جراحی؛ بها و سایر ملاحظات.
۳. سفالوسپورین ها، عمدتاً سفازولین، عوامل ارجح هستند.
۴. هدف از تجویز عوامل پروفیلاکتیک تضمین سطوح بافتی کافی از دارو در کل عمل جراحی است. این کار در جریان عمل های طولانی به تجویز دوز مجدد نیاز داشته باشد.
۵. دوز اولیه آنتی بیوتیک پروفیلاکتیک منتشره باید ظرف ۶۰ دقیقه پس از برش یـا در صورت استفاده از ونکومایسیـن یـا یک فلئوروکوئینولون، ظرف ۱۲۰ دقیقه داده شود.
۶. تجـویـز طولانی مدت دارو هـای ضد میکـروبی سبب تغییر در میکروبیوتای نرمال شده، میکروارگانیسم هـای حساس را سرکوب می‌کند و شرایط را برای استقرار میکروارگانیسم های مقاوم به دارو مهیـا می سازد. بنابراین، معمولاً پروفیلاکسی ضد میکروبی نباید بیش از ۲۴ ساعت پس از عمل ادامه پیدا کند و به طور ایده آل باید صرفاً در میان عمل، تجویز گردد.
۷. سطوح منتشره ی دارو های ضد میکروبی معمولاً از عفونت زخم، پنومونی، یا عفونت دستگاه ادراری، چنانچه اختلالات فیزیولوژیکی یا اجسام خارجی وجود داشته باشند، پیشگیری می کند.

دارو هـای ضد میکروبی موضعی برای پروفیلاکسی (مانند جایگـاه سوند داخل وریدی، و تخلیه ادراری بسته، درون یک زخم جراحی، سیمان آکریلیک استخوان) سودمندی محدودی دارند.

مطالعات اخیر افزایش میزان بیماری و مرگ و میر در اثر عفونت هـای زخـم پس از جـراحی ناشی از استافیلوکوکوس اورئـوس را نشان داده است. چنانچه عفونت ناشی از MRSA باشد، این مـوارد بارز تر است. بسیاری از بیمارستان هـا پیش از جراحی، غربالگریِ نظارتیِ مجاری بینی را برای MRSA با استفاده از کشت یا تقویت اسیـد نوکلئیک انجـام می دهنـد. بیمارانی که کلونیزه بودن آنها مشخص شود، با پماد موپیروسین برای مجاری بینی به مدت ۵-۳ روز همراه با کلرهگزیدین برای شستشو، در تلاش برای زدودن کلونیزاسیون، پیش از عمل جراحی تحت درمان قرار می گیرند. بعضی از محققین مدافع افزودن ونکومایسین به سفالوسپورین برای پروفیلاکسی حین عمل در بیماران شناخته شده به عنوان حامل MRSA هستند.

### گند زدا ها

گند زدا ها و ضد عفونی کننده ها از دارو های ضد میکروبی فعال به طور منتشره، متفاوت می باشند، در این که آنها سمیت انتخابی اندکی دارند : آنها نه تنها برای پاتوژن ها بلکه برای سلول های میزبان نیز سمی اند. از این رو، آنها می توانند فقط بـرای غیـر فعال ساختن میکروارگانیسم هـا در محیط غیر زنده یا، به میزان محدود، روی سطوح پوست به کار برده شوند. نمی توان آنها را به طور منتشره تجویز نمود.

عملکرد ضد میکروبی گند زدا ها بر اساس غلظت، زمان، و درجه حرارت تعیین می شود، و بـرآورد اثـر آنها ممکن است پیچـیده باشد. چند نمونه از گند زدا هایی که در پزشکی یا بهداشت عمومی کاربرد دارند، در جدول ۲-۲۸ ذکر گردیده اند.

جدول ۲-۲۸. گند زدا ها، ضد عفونی کننده ها، و عوامل ضد میکروبی موضعی.

| | |
|---|---|
| **گند زدایی محیط غیر زنده** | |
| سطوح میز، ابزار ها | لیزول یا سایر ترکیبات فنلی |
| | فرم آلدهید |
| | محلول آبی گلوتار آلدهید |
| | ترکیبات آمونیوم چهارتایی |
| فضولات، باند های زخم بندی، لگن بیماران بستری | هیپوکلریت سدیم |
| | لیزول یا سایر ترکیبات فنلی |
| هوا | بخار یا اسپری پروپیلن گلیکول |
| | بخار فرم آلدهید |
| ابزارهای حساس به حرارت | گاز اکسید اتیلن (اسید های نوکلئیک را آلکیله می کند؛ گاز باقی مانده باید برداشته شود) |
| **ضد عفونی پوست و زخم ها** | شستشو با آب و صابون |

| | |
|---|---|
| | صابون ها یا شوینده های حاوی هگزاکلروفن یا تری‌کلروکاربانیلید یا کلرهگزیدن |
| | تنتور یَد |
| | اتیل الکل؛ ایزوپروپیل الکل |
| | پوویدون – ید (محلول در آب) |
| | پراسید ها (پراکسید هیدروژن، پراستیک اسید) |
| | ژل یا محلول نیتروفورازون |
| **دارو های موضعی برای پوست یا غشا های مخاطی** | |
| در کاندیدیازیس | کرم نیستاتین |
| | پماد کاندیسیدین |
| | کرم های میکونازول |
| در سوختگی ها | کرم مافِنید اَستات |
| | سولفادیازین نقره |
| در دِرماتوفیتوز | پودر یا کرم آندِسیلنیک اسید |
| | کرم تولنَفتات |
| | کرم آزول |
| در پیودرم (عفونت چرک دار پوست) | پماد باسیتراسین – نئومایسین – پلی میکسین |
| | پرمنگنات پتاسیم |
| در پدیکولوز | محلول مالاتیون یا پرمِترین |
| در کلونیزاسیون مجاری بینی | موپیروسین |
| **استفاده موضعی دارو ها برای چشم ها** | |
| برای پروفیلاکسی سوزاک | پماد اریترومایسین یا تتراسایکلین |
| برای التهاب ملتحمه باکتریایی | پماد سولفاستِامید |
| | پماد جنتامایسین یا توبرامایسین |
| | پماد سیپروفلوکساسین |
| | محلول چشمی موکسی فلوکساسین |
| | محلول گاتی فلوکساسین |
| | محلول لِووفلوکساسین |

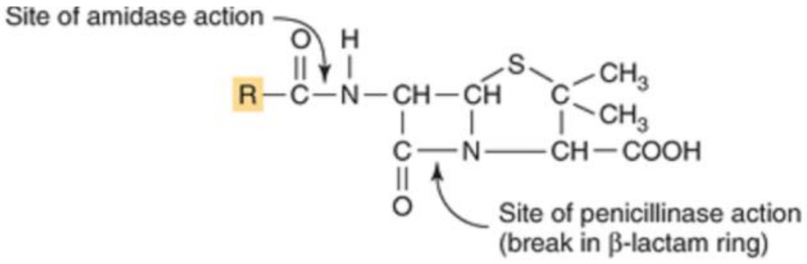
**دارو های ضد میکروبی برای تجویز منتشره**

در جدول ۳–۲۸ لیستی از ارگانیسم های عفونت زا و دارو های انتخابی اولیه و جایگزین مربوط به آنها ارائه شده است.

## پنی سیلین ها

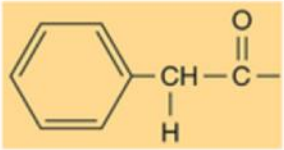
پنی‌سیلین ها از کپک های جنس پنی‌سیلیوم (مانند پنی‌سیلیوم نوتاتوم) مشتق می شوند و با عصاره گیری از کشت های غوطه ور رشد یافته در محیط های ویژه به دست می آیند. پرکاربرد ترین پنی‌سیلین طبیعی، پنی‌سیلین G است. از تخمیر خیسانده های پنی‌سیلیوم، ۶ – آمینو پنی سیلانیک اسید، به میزان زیاد، حاصل می شود. این موضوع سنتز تقریباً انواع نامحدودی از ترکیبات پنی‌سیلین را از راه اتصال گروه آمینوی آزاد پنی سیلانیک اسید به گروه های کربوکسیل آزاد رادیکال (بنیان) های مختلف ممکن می سازد.

تمام پنی سیلین ها در یک ساختار پایه اشتراک دارند (۶- آمینو پنی سیلانیک اسید را در شکل ۱–۲۸ ببنید). حلقه تیازولیدین به حلقه β- لاکتام که حامل یک گروه آمینوی آزاد است، متصل گشته است. رادیکال های اسیدی متصل شده به گروه آمینو توسط آمیداز های باکتریایی و سایر آمیدازها می شکافند. یکپارچگی ساختاری هسته ۶- آمینو پنی سیلانیک اسید برای فعالیت بیولوژیکی این ترکیبات حیاتی است. چنانچه حلقه β- لاکتام به طور آنزیمی به وسیله β- لاکتاماز ها (پنی‌سیلیناز ها) شکافته شود، ترکیب حاصله، پنی سیلوئیک اسید، فاقد فعالیت ضد باکتریایی خواهد بود. هرچند، این ترکیب شاخصه آنتی ژنیک پنی سیلین ها را به همراه داشته و به هنگام اتصال به پروتئین های حامل، به عنوان یک هاپتن حساس کننده عمل می نماید.

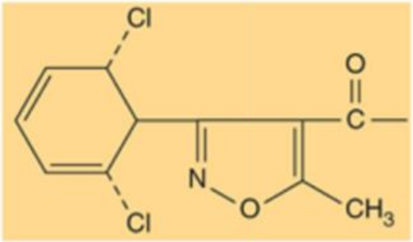



**6-Aminopenicillanic acid**

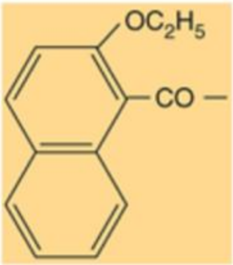
The following structures can each be substituted at the R to produce a new penicillin.



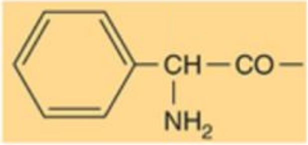
**Penicillin G (benzylpenicillin):**
High activity against gram-positive bacteria.
Low activity against gram-negative bacteria.
Acid-labile. Destroyed by β-lactamase.
60% protein-bound.



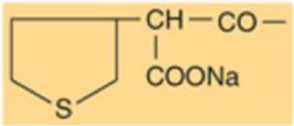
**Oxacillin (no Cl atoms); cloxacillin (one Cl in structure); dicloxacillin (2 Cls in structure); flucloxacillin (one Cl and one F in structure) (isoxazolyl penicillins):**
Similar to methicillin in β-lactamase resistance, but acid-stable. Can be taken orally. Highly protein-bound (95–98%).



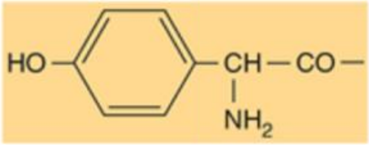
**Nafcillin (ethoxynaphthamidopenicillin):**
Similar to isoxazolyl penicillins. Less strongly protein-bound (90%). Can be given by mouth or by vein. Resistant to staphylococcal β-lactamase.



**Ampicillin (alpha-aminobenzylpenicillin):**
Similar to penicillin G (destroyed by β-lactamase) but acid-stable and more active against gram-negative bacteria. Carbenicillin has —COONa instead of —$NH_2$ group.



**Ticarcillin:**
Similar to carbenicillin but gives higher blood levels. Piperacillin, azlocillin, and mezlocillin resemble ticarcillin in action against gram-negative aerobes.



**Amoxicillin:**
Similar to ampicillin but better absorbed, gives higher blood levels.

*شکل ۱-۲۸. ساختار بعضی از پنی سیلین ها. R، زنجیره جانبی.*

زنجیره های جانبیِ مختلفِ اتصال یافته به آمینو پنی سیلانیک اسید خواص دارویی اساسی ترکیبات حاصله را تعیین می کنند. پنی سیلین های مهم از نظر بالینی، در چهار گروه اصلی جای می گیرند : (۱) دارای بالا ترین فعالیت علیه ارگانیسم های گرم مثبت، اسپیروکت ها و بعضی دیگر اما حساس در برابر هیدرولیز ناشی از β- لاکتاماز و حساس به اسید (مانند پنی سیلین G)؛ (۲) دارای مقاومت نسبی در برابر β- لاکتاماز ها اما فعالیت

کمتر علیه ارگانیسم هـای گرم مثبت و غیر فعال علیه گرم منفی هـا (مانند نافسلین)؛ (۳) آمینوپنی سیلینها دارای فعالیت نسبتاً بالا هم علیه گرم مثبت ها و هم علیه گرم منفی ها اما تخریب شونده توسط β- لاکتاماز ها (مانند آمپی سیلین، و پیپراسیلین)؛ و (۴) یورِئیدوپنی‌سیلین‌ها دارای فعالیت علیه گونه های پسودومونـاس و سایـر باسیل هـای گرم منفی مقـاوم (پیپِراسیلین)؛و (۵) کربوکسی پنی‌سیلین‌ها (مانند کربِنی سیلین، تیکارسیلین) که دیگر در آمریکا در دسترس نیستند. اکثر پنی‌سیلین‌ها در قالب نمک های سدیم یا پتاسیم آزاد عرضه می شوند. پنی سیلین G پتاسیم، حدوداً دارای ۱/۷ میلی اکی والان $K^+$ در هر میلیون واحد (۲/۸ mEq/g) می باشد. نمک های پروکائین و بنزاتین از پنی سیلین، فـرم های مخـزنی برای تـزریق عضلانی را فـراهم می آورند. پنی سیلین هـا به صورت خشک پایـدار هستند، امـا محـلول هـا به سرعت فعالیت خود را از دست داده و برای تزریق باید به تازگی آماده شده باشند.

**فعالیت ضد میکروبی**

گام نخست در عمل پنی سیلین اتصال این دارو به گیرنده های سلولی است. این گیرنده ها PBP ها بوده که دست کم بعضی از آنها آنزیم های درگیر در واکنش های ترانسپپتیداسیون هستند. ۳ تا ۶ (یا بیشتر) PBP می تواند در هر سلول وجود داشته باشد. پس از آن که ملکول پنی‌سیلین به گیرنده ها اتصال یافت، سنتز پپتیدوگلیکان مهار می گردد، چون ترانسپپتیداسیون نهایی بلوکه شده است. رخـداد باکتری سیدالی نهایی، بـرداشت یا غیـر فعال سازی یک مهار کننده آنزیم های اتولیتیک در دیواره سلولی است. این مسأله آنزیم های اتولیتیک را فعال ساخته و به لیز سلول می انجامد. ارگانیسم هایی که عملکرد اتولیزین ناقص دارند، توسط دارو هـای β- لاکتام مهار می گردند، اما کشته نمی شوند. به این ارگانیسم ها «تحمل کننده» (تولرانت) گفته می شود.

از آنجـایی که سنتز فعال دیـواره سلولی برای عمل پنی سیلین ضروری است، میکروارگانیسم هـایی که از نظر متابولیکی غیر فعال اند، به پنی سیلین حساس نمی باشند.

پنی سیلین G و پنی سیلین V اغلب بـر حسب واحـد سنجیده می شونـد (۱ میلیون واحـد = ۰/۶g)، اما سنجش پنی سیلین هـای مصنوعی بـر حسب گرم است. در حالی کـه ۱-۰/۰۰۲ µg/mL از پنی سیلین G بـرای اکثـر ارگانیسم های گرم مثبت کشنده است، ۱۰۰-۱۰ مرتبه بیشتر از این برای کشتن باکتری های گرم منفی (به استثنای نیسریا ها) لازم می باشد.

جدول ۳-۲۸. دارو های انتخابی برای پاتوژن های میکروبی مشکوک یا معلوم

| عامل مشکوک یا معلوم بیماری | دارو (های) انتخابی اول | دارو (های) جایگزین |
|---|---|---|
| **کوکوس های گرم منفی** | | |
| موراکسلا کاتارالیس | سفوروکسیم، یک فلئوروکوئینولون[a] | TMP-SMZ[b]، سفوتاکسیم، سفتیزوکسیم، سفپودوکسیم، یک اریترومایسین[c]، داکسی سایکلین[d]، آزیترومایسین، آموکسی‌سلین – کلاوولانیک اسید، کلاریترومایسین |
| نیسریا گونوره (گونوکوکوس) | سفتریاکسون | سفکسیم، سفوتاکسیم، پنی‌سیلین G |
| نیسریا مننژایتیدیس (مننگوکوکوس) | پنی‌سیلین G[e] | سفوتاکسیم، سفتیزوکسیم، سفتریاکسون، کلرامفنیکل، یک فلئوروکوئینولون |
| **کوکوس های گرم مثبت** | | |
| استرپتوکوکوس پنومونیه (پنوموکوکوس)[g] | پنی‌سیلین G[e] یا V؛ آموکسی‌سیلین | یک اریترومایسین[c]، یک سفالوسپورین[f]، ونکومایسین، TMP-SMZ[b]، کلیندامایسین، آزیترومایسین، کلاریترومایسین، یک تتراسایکلین[d]، ایمیپنِم، مِروپنم، دوریپنم، یا اِرتاپنم، کوئینوپریستین – دالفوپریستین، برخی فلئوروکوئینولون‌ها[a]، لینزولید، تِلِوانسین |
| استرپتوکوکوس، همولیتیک، گروه‌های A، B، C، و G | پنی‌سیلین G[e] یا V؛ آمپی‌سیلین | یک اریترومایسین[c]، یک سفالوسپورین[f]، ونکومایسین، کلیندامایسین، آزیترومایسین، کلاریترومایسین، لینزولید، داپتومایسین، تلوانسین |
| استرپتوکوکوس‌های ویریدانس | پنی‌سیلین G[e] ± جنتامایسین | یک سفالوسپورین[f]، ونکومایسین، تلوانسین |
| استافیلوکوکوس، مقاوم به متی‌سیلین | ونکومایسین ± جنتامایسین ± ریفامپین | TMP-SMZ[b]، داکسی‌سایکلین، یک فلئورروکوئینولون[a]، لینزولید، کوئینوپریستین – دالفوپریستین، داپتومایسین، تیگِسایکلین، سفتارولین |

| | | |
|---|---|---|
| استافیلوکوکوس، غیرتولید کننده پنی سیلیناز | پنی‌سیلین[e] | یک سفالوسپورین[g]، ونکومایسین، ایمیپنم، مروپنم، یک فلئورروکوئینولون[a]، کلیندامایسین |
| استافیلوکوکوس، تولیدکننده پنی سیلیناز، حساس به متی‌سیلین | پنی‌سیلین مقاوم به پنی‌سیلیناز[h] | ونکومایسین، یک سفالوسپورین[f]، کلیندامایسین، آموکسی‌سیلین – کلاوولانیک اسید، آمپی‌سیلین – سولباکتام، پیپراسیلین – تازوباکتام، ایمیپنم، مروپنم، یک فلئورکوئینولون[a]، TMP-SMZ[b]، داپتومایسین، لینزولید، تلوانسین |
| انتروکوکوس فکالیس | آمپی‌سیلین + جنتامایسین[j] | ونکومایسین + جنتامایسین یا استرپتومایسین؛ لینزولید، داپتومایسین، کوئینوپریستین – دالفوپریستین، تلوانسین، تیگسایکلین |
| انتروکوکوس فسیوم | ونکومایسین + جنتامایسین[i] | کوئینوپریستین – دالفوپریستین، لینزولید؛ داپتومایسین |
| **باسیل های گرم منفی** | | |
| گونه های اسینتوباکتر | ایمپنم یا مروپنم | داکسی سایکلین، TMP-SMZ[b]، آمینوگلیکوزیدها[j]، سفتازیدیم، سیپروفلوکساسین[a]، پیپراسیلین – تازوباکتام، تیکارسیلین – کلاوولانات، سولباکتام، کولیستین، تیگسایکلین |
| پرووتلا، سویه‌های دهانی حلقی | کلیندامایسین | پنی‌سیلین[e]، مترونیدازول، سفوکسیتین، سفوتِتان |
| گونه های باکتروئیدز | مترونیدازول | ایمیپنم، مروپنم، ارتاپنم، تیکارسیلین – کلاوولانیک اسید، آمپی‌سیلین – سولباکتام، پیپراسیلین – تازوباکتام؛ آموکسی‌سیلین – کلاوولانات، کلرامفنیکل |
| گونه های بروسلا | تتراسایکلین + ریفامپین[d] | TMP-SMZ[b] ± جنتامایسین؛ کلرامفنیکل ± جنتامایسین؛ داکسی‌سایکلین + جنتامایسین؛ سیپروفلوکساسین + ریفامپین |
| کمپیلوباکتر ژژونی | اریترومایسین[c] یا آزیترومایسین | یک فلئوروکوئینولون[a]، تتراسایکلین[d]، جنتامایسین |
| گونه های انتروباکتر | ایمیپنم، مروپنم یا سِفِپیم | آمینوگلیکوزید، سیپروفلوکساسین، پیپراسیلین – تازوباکتام، TMP-SMZ[b]، آزترِئونام، سفالوسپورین نسل سوم، تیگسایکلین |
| اشریشیاکولی (سپتی‌سمی) | سفوتاکسیم، سفتریاکسون، سفتازیدیم، سفپیم | ایمیپنم، مروپنم، دوریپنم، یا ارتاپنم، آمینوگلیکوزیدها[j]، یک فلئورکوئینولون[a]، پیپراسیلین – تازوباکتام |
| اشریشاکولی (عفونت ادراری ساده) | فلئورکوئینولون‌ها[a]، نیتروفورانتوئین | TMP-SMZ[b]، سفالوسپورین خوراکی، فسفومایسین |
| هموفیلوس (مننژیت و سایر عفونت های وخیم) | سفوتاکسیم، سفتریاکسون | کلرامفنیکل، مروپنم |
| هموفیلوس (عفونت های تنفسی، عفونت گوش) | TMP-SMZ[b] | آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین، داکسی‌سایکلین، آزیترومایسین، کلاریترومایسین، سفوتاکسیم، سفتیزوکسیم، سفتریاکسون، سفوروکسیم، سفوروکسیم آکسِتیل، یک فلئورکوئینولون، یک تتراسایکلین، آموکسی‌سیلین – کلاوولانات |
| هلیکوباکتر پایلوری | مهارکننده پمپ پروتون + کلاریترومایسین + آموکسی‌سیلین یا مترونیدازول | بیسموت ساب سالیسیلات + مترونیدازول + تتراسایکلین HCL + مهارکننده پمپ پروتون یا بلوکه کننده $H_2$ |
| کلبسیئلا پنومونیه | سفوتاکسیم، سفتریاکسون، سِفِپیم، یا سفتازیدیم | TMP-SMZ[b]، آمینوگلیکوزید[j]، ایمیپنم، مروپنم، دوریپنم، یا ارتاپنم، یک فلئورکوئینولون[a]، پیپراسیلین – تازوباکتام، آزترئونام، تیکارسیلین – کلاوولانات، تیگسایکلین |
| گونه‌های لژیونلا (پنومونی) | آزیترومایسین، یا فلئوروکوئینولون‌ها[a] ± ریفامپین | TMP-SMZ[b]، داکسی‌سایکلین ± ریفامپین، اریترومایسین |
| پروتئوس میرابیلیس | آمپی‌سیلین | یک آمینوگلیکوزید[j]، TMP-SMZ[b]، یک فلئوروکوئینولون[d]، یک سفالوسپورین[f]، ایمیپنم، مروپنم، دوریپنم، یا ارتاپنم، تیکارسیلین – کلاوولانات، پیپراسیلین – تازوباکتام؛ کلرامفنیکل |

| | | |
|---|---|---|
| پروتئوس وولگاریس و گونه های دیگر (مورگانلا، پرووידنسیا) | سفوتاکسیم، سفتریاکسون، سفتازیدیم، سفپیم | آمینوگلیکوزید[j]، TMP-SMZ[b]، یک فلئوروکوئینولون[a]، ایمیپنم، مروپنم، دوریپنم، ارتاپنم، آزترئونام، تیکارسیلین – کلاوولانات، پیپراسیلین – تازوباکتام، آمپی سیلین – سولباکتام، آموکسی‌سیلین – کلاوولانات |
| پسودوموناس آئروژینوزا | آمینوگلیکوزید[j] + یک پنی‌سیلین ضدپسودومونایی[k] | سفتازیدیم ± آمینوگلیکوزید؛ ایمپنم، مروپنم، یا دوریپنم ± آمینوگلیکوزید؛ آزترئوتام ± آمینوگلیکوزید؛ سیپروفلوکساسین، سفپیم |
| بورخولدریا پسودومالئی (مِلیوئیدوز) | سفتازیدیم، ایمیپنم | کلرامفنیکل، تتراسایکلین[d]، TMP-SMZ[b]، آموکسی سیلین – کلاوولانیک اسید، مروپنم |
| بورخولدریا مالئی (گِلاندِرز) | استرپتومایسین + تتراسایکلین[d] | کلرامفنیکل + استرپتومایسین؛ ایمیپنم |
| سالمونلا (باکتریمی) | سفوتاکسیم، سفتریاکسون، یا یک فلئوروکوئینولون[a] | TMP-SMZ[b]، آمپی‌سیلین، کلرامفنیکل |
| گونه های سراشیا | ایمیپنم یا مروپنم | TMP-SMZ[b]، آمینوگلیکوزیدها[j]، یک فلئورکوئینولون[a]، سفتریاکسون، سفوتاکسیم، سفتیزوکسیم، سفتازیدیم، سفپیم |
| شیگلا | یک فلئوروکوئینولون[a] | آمپی‌سیلین، TMP-SMZ[b]، سفتریاکسون، آزیترومایسین |
| ویبریو (وبا، سپتی‌سمی)، یرسینیا انتروکولیتیکا | تتراسایکلین[d]، TMP-SMZ | TMP-SMZ[b]، یک فلئوروکوئینولون[a]، یک آمینوگلیکوزید، سفوتاکسیم |
| یرسینیا پستیس (طاعون) | استرپتومایسین ± یک تتراسایکلین[d] | کلرامفنیکل، TMP-SMZ[b]، سیپروفلوکساسین، جنتامایسین |
| **باسیل های گرم مثبت** | | |
| اکتینومایسس | پنی‌سیلین[e] | داکسی‌سایکلین[d]، کلیندامایسین، اریترومایسین |
| باسیلوس (از جمله سیاه زخم) | پنی‌سیلین[e] (سیپروفلوکساسین یا داکسی‌سایکلین برای سیاه زخم) | اریترومایسین[c]، تتراسایکلین[d]، یک فلئوروکوئینولون[a] |
| باسیلوس آنتراسیس | سیپروفلوکساسین، یک تتراسایکلین | پنی‌سیلین G، آموکسی‌سیلین، اریترومایسین، ایمیپنم، کلیندامایسین، لووفلوکساسین |
| باسیلوس سرئوس (سوبتیلیس) | ونکومایسین | ایمیپنم یا مروپنم، کلیندامایسین |
| کلستریدیوم (برای مثال، قانقاریای گازی، کزاز) | پنی‌سیلین G[e]، کلیندامایسین | مترونیدازول، کلرامفنیکل، ایمیپنم، مروپنم، دوریپنم، یا ارتاپنم |
| کورینه باکتریوم دیفتریه | اریترومایسین[c] | پنی‌سیلین G[e] |
| کورینه باکتریوم جِیکیوم | ونکومایسین | پنی‌سیلین G + جنتامایسین، اریترومایسین |
| لیستریا مونوسایتوژنز | آمپی‌سیلین ± آمینوگلیکوزید[j] | TMP-SMZ[b] |
| **باسیل های اسید – فست** | | |
| مایکوباکتریوم توبرکلوزیس[l] | INH + ریفامپین + پیرازینامید ± اتامبوتول یا استرپتومایسین | یک فلئوروکوئینولون؛ سیکلوسرین؛ کاپْرئومایسین یا کانامایسین یا آمیکاسین؛ اتیونامید؛ PAS |
| مایکوباکتریوم لپره | داپسون، ریفامپین ± کلوفازیمین | مینوسایکلین؛ اوفلوکساسین؛ کلاریترومایسین |
| مایکوباکتریوم کانزاسیئی | INH + ریفامپین ± اتامبوتول یا استرپتومایسین | اتیونامید؛ سیکلوسرین؛ کلاریترومایسین، یا آزیترومایسین |
| کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم | کلاریترومایسین یا آزیترومایسین + یک یا تعداد بیشتری : اتامبوتول ± ریفابوتین | آمیکاسین، سیپروفلوکساسین |
| مایکوباکتریوم فورتوئیتوم – کِلونِه | آمیکاسین + کلاریترومایسین | سفوکسیتین، سولفونامید، داکسی‌سایکلین، لینزولید، ریفامپین، اتامبوتول |
| نوکاردیا | TMP-SMZ[b] | ایمیپنم یا مروپنم، سولفیسوکسازول، لینزولید، یک تتراسایکلین، آمیکاسین؛ سفتریاکسون؛ سیکلوسرین |
| **اسپیروکت ها** | | |

| | | |
|---|---|---|
| بورلیا بورگدورفری (بیماری لایم) | داکسی‌سایکلین، آموکسی‌سیلین، سفوروکسیم آکستیل | سفتریاکسون، ستوتاکسیم، پنی‌سیلین G، آزیترومایسین، کلاریترومایسین |
| بورلیا رِکورنتیس (تب راجعه) | داکسی‌سایکلین[d] یا تتراسایکلین دیگر | پنی‌سیلین G[e]؛ اریترومایسین |
| لپتوسپیرا | پنی‌سیلین G[e] | داکسی‌سایکلین[d]، سفتریاکسون |
| ترپونما پالیدوم (سفلیس) | پنی‌سیلین G[e] | داکسی‌سایکلین، سفتریاکسون |
| ترپونما پرتنوئه (یاز) | پنی‌سیلین G[e] | داکسی‌سایکلین[d] |
| **مایکوپلاسما ها** | اریترومایسین[c] یا داکسی‌سایکلین؛ کلاریترومایسین؛ آزیترومایسین | یک فلئوروکوئینولون[a] |
| **کلامیدیا ها** | | |
| کلامیدیا پسیتاسی | یک تتراسایکلین | کلرامفنیکل |
| کلامیدیا تراکوماتیس (التهاب پیشابراه یا بیماری التهابی لگن) | داکسی‌سایکلین یا آزیترومایسین | اوفلوکساسین؛ اریترومایسین؛ آموکسی‌سیلین |
| کلامیدیا پنومونیه | یک تتراسایکلین، اریترومایسین[c]، کلاریترومایسین، آزیترومایسین | یک فلئورکوئینولون[a,m] |
| **ریکتسیا ها** | داکسی‌سایکلین | کلرامفنیکل، یک فلئوروکوئینولون[a] |

a. فلئوروکوئینولون ها شامل سیپروفلوکساسین، اوفلوکساسین، لووفلوکساسین، موکسی فلوکساسین، گاتی فلوکساسین، و سایرین (متن را ببینید) هستند. جِمی فلوکساسین، لووفلوکساسین، و موکسی فلوکساسین بهترین فعالیت را علیه ارگانیسم های گرم مثبت، از جمله استرپتوکوکس پنومونیه مقاوم به پنی سیلین و استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین دارند. فعالیت علیه انتروکوکوس ها و استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس متغییر است. سیپروفلوکساسین بهترین فعالیت را علیه پسودوموناس آئروژینوزا نشان می دهد.

b. TMP-SMZ مخلوطی از ۱ قسمت تری متوپریم و ۵ قسمت سولفامتوکسازول است.

c. اریترومایسین اِستولات بهترین جذب را به طور خوراکی دارد، اما بالاترین خطر هپاتیت را دارا است؛ اریترومایسین استئارات و اریترومایسین اتیل سوکسینات نیز در دسترس می باشند.

d. تمامی تتراسایکلین ها علیه اکثر میکروارگانیسم ها از فعالیت مشابهی برخوردار اند. مینوسایکلین و داکسی سایکلین (و مشتق آن، تیگسایکلین) و داکسی سایکلین واجد فعالیت زیادی علیه استافیلوکوکوس اورئوس هستند. دوز بر اساس میزان جذب و دفع انواع محصولات تعیین می گردد. این دارو ها برای زنان باردار یا کودکان کمتر از ۸ سال توصیه نمی شوند.

e. پنی سیلین G برای تجویز تزریقی ارجح است؛ پنی سیلین V برای تجویز خوراکی ارجحیت دارد و تنها جهت درمان عفونت های ناشی از ارگانیسم های بسیار حساس استفاده می شود.

f. اکثر سفالوسپورین های داخل وریدی (به استثنای سفتازیدیم) علیه کوکوس های گرم مثبت فعالیت خوبی دارند.

g. مقاومت هـای حد واسط و سطح بالا در برابر پنی سیلین توصیف شده اند. عفونت هـای ایجاد شده توسط سویه هـای واجد مقاومت حد واسط ممکن است به دوز های بالای پنی سیلین، سفوتاکسیم، یا سفتریاکسون پاسخ دهند. عفونت های ایجاد شده توسط سویه های واجد مقاومت بالا باید با ونکومایسین ± ریفامپین یا لینزولید، کوئینوپریستین – دالفوپریستین، یا تلوانسین درمان گردند. بسیاری از سویه های پنوموکوکوس های مقاوم به پنی سیلین در برابر اریترومایسین، ماکرولید ها، TMP-SMZ، و کلرامفنیکل مقاوم اند.

h. نافسیلین یا اکساسیلین تزریقی؛ دی‌کلوکساسیلین، کلوکساسیلین یا اکساسیلین خوراکی.

i. افزودن جنتامایسین تنها برای عفونت های وخیم انتروکوکی (مانند اندوکاردیت و منتژیت) توصیه می شود.

j. آمینوگلیکوزید ها – جنتامایسین، توبرامایسین، آمیکاسین، نِتیل مایسین – باید بر پایه الگو های محلی حساسیت انتخاب شوند.

k. پنی سیلین های ضد پسودومونایی : تیکارسیلین، پیپراسیلین.

l. مقاومت ممکن است یک مسأله باشد، و آزمون حساسیت باید انجام گیرد.

m. سیپروفلوکساسین در مقایسه با فلئوروکوئینولون های جدید تر، فعالیت ضد کلامیدیایی پایین تری دارد.

INH، ایزونیازید؛ PAS، پارا آمینو سالیک اسید؛ TMP-SMZ، تری متوپریم – سولفامتوکسازول.

**مقاومت**

مقاومت نسبت به پنی سیلین ها به چند طریق پدید می آید :

۱. تولید β- لاکتاماز ها توسط استافیلوکوکوس ها، باکتری های گرم منفی، هموفیلوس ها، گونوکوکوس ها، و سایرین. بیش از ۵۰ β- لاکتاماز متفاوت شناخته شده است، که اکثر آنها تحت کنترل پلاسمید های باکتریایی تولید می شوند. بعضی از β- لاکتاماز ها با سفالوسپورین های جدیدتر قابل القا هستند.

۲. فقدان PBP هـا یا داشتن PBP هـای تغییر یافته (بـرای مثال، در پنوموکوکوس ها و انترکوکوس ها) یا غیـر قابل دسترس بودن گیرنده ها به دلیل حضور سد تراوایی غشای خارجی باکتری. این مقاومت اغلب تحت کنترل کروموزومی می باشند.

۳. نقص در فعال سازی آنزیم هـای اتولیتیک در دیـواره سلولی، که می تواند به مهار، بدون کشتن باکتری ها (برای مثال، تولرانس بعضی از استافیلوکوکوس ها) منجر گردد.

۴. نقص در سنتـز پپتیدوگلیکـان، بـرای مثال در مایکوپلاسما هـا، L فرم ها، یا باکتری های غیر فعال از نظر متابولیکی.

**جذب، توزیع، و دفع**

پس از تزریق عضلانی یا داخل وریدی، جذب اکثر پنی سیلین ها به سرعت و کامل صورت می پذیرد. پس از تجویز خوراکی، تنها ۳۰-۵ درصد از دوز اکثر پنی سیلین ها، بر اساس پایداری نسبت به اسید، اتصال به مواد غذایی، حضور بافر هـا، و غیـره، جذب می گـردد. آموکسی سیلین به خوبی جذب می شـود. پس از جذب، پنی سیلین ها به طور گسترده در بافت ها و مایعات بدنی توزیع می شوند.

فرم هـای ویـژه ای برای جذب تأخیـری طراحی شده اند تا سطوح دارو به مدت طولانی باقی بمانند. پس از تزریق عضلانی یک دوز از بنزاتین پنی سیلین، g ۱/۵ (۲/۴ میلیون واحد)، سطوح سرمی unit/mL ۰/۰۳ بـرای ۱۰ روز و سطوح سرمی unit/mL ۰/۰۰۵ بـرای ۳ هفته حفظ می شـود. تزریق عضلانی پروکائین پنی سیلین سطوح درمانی را برای ۲۴ ساعت ثمر می‌دهد.

در بسیاری از بافت ها، غلظت پنی سیلین با غلظت سرمی آن مشابه است. سطوح پایین تر در چشم هـا، پروستـات، و CNS شکل می گیرند. اگرچه، در مننژیت، نفوذ افزایش پیدا کرده، و با یک دوز تزریقی روزانه g ۱۲ سطوح µg/mL ۵-۰/۵ در مایـع مغـزی نخـاعی یا CSF ( cerebrospinal fluid) به وجود می آید.

اکثر پنی سیلین هـا سریعاً از راه کلیه هـا دفع می شوند. در حدود ۱۰٪ از دفع کلیوی از طریق تصفیه گلومرولی و ۹۰٪ از طریق ترشح لوله ای است. مورد اخیر با استفاده از پروبِنِسید برای دستیابی به سطوح بالاتر منتشره و CSF، نسبتاً بلوکه می شود (پروبنسید یک داروی اوریکوسوریک است که دفع اسید اوریک را در ادرار افزایش می دهد). در نوزادان و در کسانی که نارسایی کلیوی دارند، دفع پنی سیلین کاهش می یابد و سطوح منتشره مدت بیشتری بالا می ماند. بعضی از پنی سیلین ها (مانند نافسیلین) عمدتاً از طریق مکانیسم های غیر کلیوی دفع می گردند.

**کاربرد های بالینی**

پنی سیلین ها گسترده ترین آنتی‌بیوتیک های مورد استفاده، خصوصاً در موارد زیر، هستند.

پنی‌سیلینG داروی انتخابی در اکثر عفونت‌های ناشی از استرپتوکوکوسها، پنوموکوکوس های حساس، مننگوکوکوس ها، اسپیروکت ها، کلستریدیوم ها، باسیل های گرم مثبت هوازی، استافیلوکوکوس‌ها غیر تولید کننده پنی‌سیلیناز، و اکتینومایست ها می باشد.

پنی‌سیلینG برای انتروکوکوس‌ها (انتروکوکوس فکالیس) مهارکننده است، اما برای آن که اثر باکتری سیدالی (برای مثال، در اندوکاردیت انتروکوکی) حاصل شود، باید یک آمینوگلیکوزید اضافه گردد. پنی سیلین G در دوز های معمولی برای مهار بعضی از ارگانیسم های گرم منفی کافی است، مگر آن که آنها در مقادیر بالا β-لاکتاماز تولید کنند.

بنزاتین پنی سیلین G یک نمک با حل پذیری بسیار پایین است که با تزریق عضلانی، سطوح پایین اما طولانی مدت دارو را به دست می دهد. یک تزریق ۱/۲ میلیون واحدی (g ۰/۷) درمان رضایت بخشی را برای فارنژیت استرپتوکوکی گروه A و سفلیس اولیه به همراه دارد. همین تزریق، یک بار، هر ۴-۳ هفته، پروفیلاکسی رضایت بخشی علیه عفونت های مجدد ناشی از استرپتوکوکوس های گروه A در مبتلایان به تب روماتیسمی است.

عفونت ناشی از استافیلوکوکوس هـای تولیدکننده β- لاکتاماز تنها دلیل به کار بـردن پنی سیلین هـای مقاوم به پنی سیلیناز (مانند نافسیلین یا اُکساسیلین) است. کلوکساسیلین یـا دی کلوکساسیلین می توانند بـرای عفونت هـای استافیلوکوکی ملایم تـر به طور خـوراکی تجـویـز گردنـد. استافیلوکوکوس هـای مقاوم در بـرابـر اکساسیلیـن، و نافسیلیـن، دارای ژن *mecA* بوده که یک پروتئین متصل شونده به پنی سیلین، 2a، با تمایل پایین را می سازد.

آموکسی سیلین خوراکی از آمپی سیلین بهتر جـذب گردیـده و سطوح بالاتری را ایجاد می نماید. آموکسی سیلین همراه با کلاوولانیک اسید علیه هموفیلوس آنفلونزای تولید کننده β- لاکتاماز فعال است. تیکارسیلین به آمپی سیلین شباهت دارد، اما علیه باسیل های گرم منفی فعال تر می باشد.

تیکارسیلین گاهی اوقات در سپتی سمی هـای گرم منفی در همراهی با یک آمینوگلیکوزید (مانند جنتامایسین) داده می شود، اگرچه این درمانِ ترکیبی جای خود را به عامل وسیع الطیف واحدی نظیر کارباپنم ها، کوئینولون ها، و سفالوسپورین های گسترده طیف داده است. پیپراسیلین علیه باسیل های گرم منفی هوازی، به ویژه پسودوموناد هـا، از فعالیت بیشتری برخوردار است. پیپراسیلین در ترکیب بـا تازوباکتامِ مهار کننده β- لاکتاماز، واجـد فعالیت بالایی علیه بعضی از باسیـل هـای گرم منفی تولید کننده β- لاکتاماز می باشد. اگرچه، فعالیت ترکیب پیپراسیلین – تازوباکتام روی پسودوموناس آئروژینوزا از فعالیت پیپراسیلین به تنهایی، بیشتر نیست.

**عوارض جانبی**

پنی سیلین ها، نسبت به اکثر دارو های ضد میکروبی دیگر، سمیت مستقیم کمتری دارند. عمده عوارض جانبی شدید ماحصل ازدیاد حساسیت است.

تمامی پنی سیلین ها دارای حساسیت‌زایی متقاطع و واکنش‌پذیری متقاطع می‌باشند. هر ماده پنی سیلین دار (از جمله شیر یا لوازم آرایشی) ممکن است موجب حساسیت شود. آنتی ژن هـای مسئول، محصولات تجـزیه ای (مانند پنی سیلوئیک اسید) هستند کـه به پروتئین هـای میزبانی متصل می گردنـد. آزمون های پوستی با پنی سیلوئیل – پلی لیزین، با محصولات هیدرولیز قلیایی، و با پنی سیلین تجزیه نشده، بسیاری از اشخاص فوق حساس را مورد شناسایی قرار می دهند. در میان افرادی که آزمون هـای پوستی آنها مثبت می شود، بروز واکنش های آلرژیک نوع فوری بالا است. چنین واکنش هـایی با آنتی‌بادی‌های IgE ی متصل به سلول ارتباط دارند. آنتی‌بادی‌های IgG ی ضد پنی سیلین به شکل عمومی به وجود آمده و جز در مـوارد نادری از کم‌خونی همولیتیک با واکنش های آلرژیک مرتبط نیستند. تاریخچه واکنش پنی سیلین در گذشته، قابل اعتماد نمی باشد، بلکه دارو را باید با احتیاط برای چنین اشخاصی تجویز کرد، یا آن که باید از دارویی جایگزین استفاده نمود.

واکنش های آلرژیک ممکن است در قالب شوک آنافیلاکسی شاخص، واکنش هـای نـوع بیماری سـرمی شاخص (کهیـر، ورم مفـاصل، ادم آنژیونوروتیک) [رخداد های بازگشتی تورم غیـر التهابی پوست، غشا هـای مخاطی، احشا، و مغز]، خارش، و تنگی نفس ظرف ۱۲-۷ روز پس از مصرف پنی سیلین)، و انواعی از بثورات جلدی، تب، نفریت (التهاب کلیه)، ائوزینوفیلی (افزایش ائوزینوفیل ها)، واسکولیت (التهاب عروق)، و غیره رخ دهند. بروز ازدیاد حساسیت نسبت به پنی سیلین در کودکان ناچیز است، اما ممکن است در میان ۵-۱ درصد از بالغین اتفاق افتد. واکنش های حاد تهدید کننده حیات بسیار به ندرت (۰/۵ درصد) روی می دهند. کورتیکو استروئید ها گاهی اوقات می توانند تظاهرات آلرژیک نسبت به پنی سیلین را سرکوب نمایند.

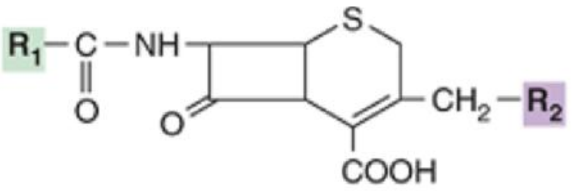
دوز های بسیار بالا ممکن است غلظت هایی را در CNS تولید کنند که سبب التهاب شود. در بیمارانی که به نارسایی کلیه دچار هستند، ممکن است دوز های کمتری به انسفالوپاتی (آسیب مغزی)، هذیان گویی، و تشنج منجر گردند. با چنین دوز هایی ممکن است سمیت مستقیم کاتیون ($K^+$) نیز رخ دهد. نافسیلین گاهی باعث ایجاد گرانولوسیتوپنی (کاهش گرانولوسیت هـا) می شود. پنی سیلین هـای خوراکی می توانند به اسهال بیانجامند. دوز هـای بالای پنی سیلین ممکن است زمینه خونریزی را فـراهم سازنـد. بعضی از پنی سیلین ها، به دلیل سمیت زیاد آنها، کنار گذاشته شده اند. متی سیلین نیز غالباً نفریت درون شبکه ای را ایجاد می‌کند. همچنین، کاربنی‌سیلین در اغلب مواقع از تجمع طبیعی پلاکت می‌کاهد، که می‌تواند به خونریزی قابل توجهی از لحاظ بالینی منتج شود.

**سفالوسپورین ها**

تعدادی از قـارچ هـای سفالوسپوریـوم مـوادی ضد میکـروبی موسـوم بـه سفالوسپورین هـا را تولید می کنند. این مواد، ترکیبات β- لاکتام با یک هسته ۷- آمینو سفالوسپورانیک اسید، به جای ۶- آمینو پنی سیلانیک اسید در پنی سیلین هـا، هستند (شکل ۲-۲۸). سفالوسپورین هـای طبیعی فعالیت ضد باکتریایی اندکی دارند، اما اتصال انواع گروه هـای جانبی R، به ردیف هنگفتی از دارو ها با خواص درمانی، طیف ضد میکروبی، و فعالیت گوناگون منتهی می گـردد. سفامایسین هـا به سفالوسپورین هـا شباهت دارند، اما از اکتینومایست ها مشتق می شوند.

مکانیسم عمل سفالوسپورین ها شبیه به مکانیسم عمل پنی سیلین ها است : (۱) اتصال به PBP های اختصاصی که به عنوان گیرنده های دارو در باکتری ها به خدمت گرفته می شوند؛ (۲) مهار سنتز دیواره سلولی از طریق بلوکه نمودن ترانسپپتیداسیون پپتیدوگلیکان؛ و (۳) فعال سازی آنزیم های اتولیتیک در دیواره سلولی که می توانند آسیب هـای منجر به مرگ باکتری را به همراه داشته باشند. مقاومت در برابر سفالوسپورین هـا به مواردی نسبت داده می شود، کـه عبارتند از : (۱) تراوایـی ضعیف باکتری هـا بـرای دارو؛ (۲) فقدان PBP بـرای یک داروی اختصاصی؛ و (۳) تجـزیـه دارو توسط β- لاکتاماز ها، که به تعداد زیاد وجود دارند. برخی سفالوسپورین های نسل دوم و سوم می‌توانند β- لاکتاماز های ویژه ای را در باکتری های گرم منفی القا کنند. هرچند، به طور کلی، سفالوسپورین هـا در برابر β- لاکتاماز هـای تولید شده توسط استافیلوکوکوس ها و باکتری های گرم منفی شایع، که بسیاری از پنی سیلین ها را هیدرولیز و غیر فعال می سازند، مقاوم هستند.

به منظور سهولت، سفالوسپورین هـا در گروه هـای اصلی، یا «نسل هـا» (generations) مرتب شده اند، که در پاراگراف هـای زیر بحث گردیده است (جدول ۴-۲۸). بسیاری از سفالوسپورین ها عمدتاً از طریق کلیه دفع می شوند، و ممکن است به هنگام نارسایی کلیه، تجمع پیدا کرده، سمیت ناشی از دارو ایجاد گردد.




7-Aminocephalosporanic acid nucleus. The following structures can each be substituted at $R_1$ and $R_2$ to produce the named derivatives.

*شکل ۲-۲۸. ساختار بعضی از سفالوسپورین ها. R، زنجیره جانبی. ساختار های مختلف می توانند برای ایجاد مشتقات نام برده شده، به R1 و R2 اضافه شوند.*

**سفالوسپورین های نسل اول**

سفالوسپورین هـای نسل اول علیه کوکوس هـای گرم مثبت – به استثنای انتـروکوکوس هـا و MRSA – بسیـار فعـال می باشند، و علیـه بعضـی از باسیل های گرم منفی، عمدتاً اشریشیاکولی، پروتئوس، و کلبسیئلا، فعالیت متوسط دارند. کوکوس هـای بی هـوازی اغلب حساس انـد، اما باکتروئیدز فراژیلیس اینچنین نیست.

سفالِکسین، سفرادین، و سفادروکسیل به میزان متغیری از روده جذب شده و می توانند برای درمان عفونت های دستگاه ادراری و دستگاه تنفسی به کار روند. دیگـر سفالوسپورین هـای نسل اول باید تزریق گردند تـا به سطوح کافی در خون و بافت هـا برسند. سفازولین داروی انتخابی برای پروفیلاکسی جـراحی محسوب می شـود، چـرا کـه با هر دوز ۸ ساعتـه، بالا ترین سطح (μg/mL ۱۲۰–۹۰) را به دست می دهد. سفالوتین و سفاپیرین با همان دوز، سطوح پایین تری را بر جای می گذارند. هیچکدام از دارو های نسل اول به CNS نفوذ نمی کنند، و آنها دارو های انتخابی هیچ عفونتی نیستند.

**سفالوسپورین های نسل دوم**

سفالوسپورین های نسل دوم یک گروه ناهمگون هستند. تمامی آنها علیه ارگانیسم هایی که دارو های نسل اول آنها را زیر پوشش قرار می دهند، فعال می باشند، اما پوشش آنها علیه باسیل های گرم منفی، از جمله کلبسیئلا و پروتئوس، اما نه پسودوموناس آئروژینوزا، نیز گسترده شده است.

بعضی از سفالوسپوریـن هـای خوراکی نسل دوم (اما نه همه) می توانند برای درمان سینوزیت و اوتیت ناشی از هموفیلوس آنفلونزا، شامل سویه های تولیدکننده β- لاکتاماز، استفاده شوند.

سفوکسیتین و سفوتِتان علیه باکتروئیدز فراژیلیس فعال بوده و بنابراین در عفونت هـای مخـلوط، از جمله پریتونیت (التهاب صفاق) و بیماری التهابی لگن، کاربرد دارند. هرچند، مقاومت به این عوامل در میان گروه باکتروئیدز فراژیلیس به طور اساسی رو به افزایش است.

**سفالوسپورین های نسل سوم**

سفالوسپورین های نسل سوم دارای فعالیت کاهش یافته‌ای علیه کوکوس‌های گـرم مثبت، به استثنای استرپتوکوکوس پنومونیه، هستند؛ انتروکوکوس ها به طور ذاتی به سفالوسپورین هـا مقاوم انـد و غالبـاً در جریـان استفاده از سفالوسپورین هـا، موجب عفونت ثانویه می شوند. بیشتر سفالوسپوریـن هـای نسل سوم علیه استافیلوکوکوس ها فعال می باشند، اما سفتازیدیم تنها به طور ضعیف فعال است. مزیت اصلی دارو های نسل سوم فعالیت افزایش یافته آنها علیه باسیل هـای گـرم منفی است. هنگامی کـه دارو هـای نسل دوم علیه پسودوموناس آئروژینوزا با شکست مواجه می شوند، سفتازیدیم یا سفوپِرازون ممکن است به موفقیت نائل آیند. بنابراین، دارو های نسل سوم در درمان باکتریمیِ گرم منفیِ کسب شده از بیمارستان بسیار سودمند واقع می شوند. سفتازیدیم ممکن است همچنین در میلوئیـدوز شـدیـد (عفونت بورخولدریـا پسودومالئی) دارویی نجات بخش باشد.

ویژگی متمایز و مهم دیگری که در دارو های نسل سوم – به استثنای سفوپرازون – وجود دارد، توانایی آنها جهت رسیدن به CNS و حضور در مایع نخاعی، در غلظت های کافی برای درمان مننژیت ناشی از باسیل های گرم منفی است. سفوتاکسیم، سفتریاکسون، یا سفتیزوکسیمِ تجویز شونده به طور داخل وریدی، ممکن است برای مدیریت سپتی سمی و مننژیت حاصل از باکتری های گرم منفی مورد استفاده قرار گیرند.

**سفالوسپورین های نسل چهارم**

سِفِپیم تنها سفالوسپورین نسل چهارم است که اکنون در آمریکا کاربرد بالینی دارد. این سفالوسپورین دارای فعالیت افزایش یافته علیه گونه های انتروباکتر و سیتروباکتر است که در برابر سفالوسپورین های نسل سوم مقاوم اند. فعالیت سفپیم روی پسودوموناس آئـروژینـوزا با فعالیت سفتازیدیـم علیـه آن قابل مقایسه است. فعالیت این عامل علیه استرپتوکوکوس‌ها و استافیلوکوکوسهای حساس به متی سیلین به مراتب بیشتر از سفتازیدیم و در خور مقایسه با دیگر ترکیبات نسل سوم می باشد. سفپیروم یک سفالوسپورین نسل چهارم است که در خارج از آمریکا در دسترس قرار دارد.

جدول ۴-۲۸. گروه های اصلی سفالوسپورین ها.

| نسل اول |
|---|
| سفالوتین |
| سفاپیرین |
| سفازولین |
| سفالکسین[a] |
| سفرادین[a] |
| سفادروکسیل |
| **نسل دوم** |
| سفاماندول |
| سفوروکسیم |
| سفونیسید |
| سفاکلر[a] |
| سفوکسیتین[b] |
| سفوتتان[b] |
| سفپروزیل[a] |
| سفوروکسیم آکسِتیل[a] |
| سفمِتازول |
| لوراکاربِف |
| **نسل سوم** |
| سفوتاکسیم |
| سفتیزوکسیم |
| سفتریاکسون |
| سفتازیدیم |
| سفوپرازون |
| موکسالاکتام |
| سفیکسیم[a] |
| سفپودوکسیم پروکستِیل[a] |
| سفتیبوتن[a] |
| سفْدینیر[a] |
| سفْدیتورِن[a] |
| **نسل چهارم** |
| سفِپیم |
| سفْپیروم |
| **فعال علیه MRSA** |
| سفتارولین |
| سفتوبیپرول |

a. دارو های خوراکی.

b. آنها سفامیکسین ها بوده و فعالیت افزایش یافته علیه بی هوازی ها دارند، در غیر این صورت، در طیف، به سفالوسپورین های نسل دوم شبیه می باشند.

چند عامل جدید اخیراً در آمریکا به تأیید رسیده یا به تأیید رسیده اند. سفدیتورن یک سفالوسپورین خوراکی نسل سوم با فعالیتی شگرف علیه بسیاری از گونه هـای گرم مثبت و گرم منفی است. این عامل فعالیت باکتری سیدالی داشته و درمقابل بسیاری از آنزیم‌های β- لاکتاماز ثبات دارد. سفدیتورن قدرتمند ترین سفالوسپورین خوراکی علیه استرپتوکوکوس پنومونیه است. دو عامل – سفتارولیـن و سفتوبیپـرول – علیه MRSA از فعالیت برخوردار اند. سفتارولین علیه گرم مثبت ها، از جمله MRSA، انتروکوکوس فکالیس حساس به آمپی سیلین، و و پنوموکوکوس های غیـر حساس به پنی سیلین، واجد فعالیت افزایش یافته است. این عامل برای درمان عفونت های حاد باکتریایی پوست و ساختار پوست، به علاوه پنومونی کسب شونده از جامعه توصیه می شود. گزارشاتی موردی از استفاده موفقیت آمیز آن در عفونت های جدی تر، نظیر عفونت های باکتریایی ناشی از MRSA وجود دارد. سفتوبیپرول از طیف فعالیتی شبیه به طیف فعالیت سایر سفالوسپورین ها برخوردار است، اما، به علاوه، علیه MRSA، انتروکوکوس فکالیس حساس به آمپی سیلین، و استرپتوکوکوس پنومونیه مقـاوم به پنی سیلین فعـال می باشد. در حـال حاضر، این عامل در آمریکا، به بازار عرضه نشده است. این دو عامل اخیـر تحت عنوان سفالوسپورین های فعال علیه MRSA اشـاره می گردند. اگـرچه توجه به این نکته اهمیـت دارد کـه ایـن عوامل علیه پسودوموناس آئروژینوزا، گونه های اسینتوباکتر یا انتروباکتریاسه های تولید کننده ESBL فعالیت خوبی ندارند.

از آنجا که تعداد β- لاکتاماز ها رو به رشد است، برخی از سفالوسپورینها با مهارگر های β- لاکتاماز ترکیب می شوند. امیدوار کننده ترین آنها تا به امروز عبارتند از : سفتازیدیم و سفتارولین ترکیب شده با آویباکتام، یک مهارگر جدید β- لاکتاماز. این ترکیب شده ها طیف فعالیتی شبیه به طیف فعالیت کارباپنم ها دارند. در آزمایشات بالینی برای درمان انتروباکتر بسیار تولید کننده ی AmpC، و برای KPC ها، سفتولوزان – یک سفالوسپورین جدید با فعالیت افزایش یافته علیه پسودوموناس آئروژینوزا – با تازوباکتام ترکیب شده است. هم سفتازیدیم - آویباکتام و هم سفتولوزان - تازوباکتام توسط FDA توصیف شده اند.

### اثرات نامطلوب سفالوسپورین ها

سفالوسپورین ها حساسیت زا بوده و می توانند انواعی از واکنش های ازدیاد حساسیت، از قبیل آنافیلاکسی، تب، بثورات پوستی، نفریت، گرانولوسیتوپنی، و کم‌خونی همولیتیک، را برانگیزند. فراوانی آلرژی متقاطع بین سفالوسپورین ها و پنی سیلین هـا تقریباً ۵٪ است. بیمارانی که نسبت به پنی سیلین آلـرژی جـزئی دارند، اغلب می توانند سفالوسپوریـن هـا را تحمل کنند، اما کسانی که تاریخچه ای از آنافیلاکسی را پشت سر گذاشته اند، قـادر به تحمل

سفالوسپورین ها نیستند.

ترومبوفِلِبیت (التهاب ورید همراه با تشکیل لخته خونی درون ورید در جایگاه التهاب) می تواند پس از تزریق داخل وریدی اتفاق افتد. هیپوپروترومبینِمی (کاهش غیر طبیعی پروترومبین در خون) در اثر سفالوسپورین های حاوی گروه متیل تیوتترازول (مانند سفاماندول، سِفمِتازول، سفوتتان، و سفوپرازون) شایع است. تجویز خوراکی ویتامین K (۱۰ mg دو بار در هفته) می تواند از بروز این عارضه پیشگیری نماید. همین دارو ها می توانند واکنش های شدید دی سولفیرام را ایجاد کنند و باید از مصرف الکل پرهیز نمود [دی سولفیرام : آنتی‌اکسیدانتی که از اکسیداسیون استالدهید متابولیزه شده از الکل جلوگیری نموده، به حضور غلظت های بالای استالدهید در بدن می انجامد].

عوارض جانبی گوارشی، عمدتاً اسهال، به ندرت رخ می دهند. پسودولیتیازیس صفراوی برگشت پذیر، با تجویز سفتریاکسون با دوز بالا شرح داده شده است [pseudolithiasis: عارضه نامعمول ناشی از سفتریاکسون که از ترکیب این دارو با کلسیم و تقلید سنگ کیسه صفرا پدید می آید. با توقف تجویز سفتریاکسون، این عارضه برطرف می شود].

از آنجایی که بسیاری از سفالوسپورین های نسل سوم و نسل چهارم بر روی ارگانیسم های گرم مثبت، به ویژه انتروکوکوس ها، فعالیت اندکی دارند، عفونت ثانویه حاصل از این ارگانیسم ها و قارچ ها ممکن است رخ دهد.

## سایر دارو های β- لاکتام

### مونوباکتام ها

مونوباکتام ها یک حلقه β- لاکتام تک حلقه ای داشته و به β- لاکتاماز ها مقاوم اند. آنها علیه باسیل های گرم منفی، عمدتاً از طریق اتصال به PBP3 فعال بوده اما بر روی باکتری های گرم مثبت یا بی هوازی ها اثر نمی‌گذارند. اولین دارو از این دست که در دسترس قرار گرفت، آزترئونام است، که در فعالیت، به آمینوگلیکوزید ها شباهت دارد و هر ۸ یا ۱۲ ساعت به طور داخل وریدی یا داخل عضلانی داده می شود. بیمارانی که با پنی سیلین، آلرژی با واسطه IgE می دهند، می توانند بدون واکنش، آن را تحمل کنند. برای آزترئونام – به غیر از بثورات جلدی و اختلالات خفیف آمینو ترانسفرازی – سمیت عمده ای گزارش نگردیده است. عفونت های ثانویه ناشی از استافیلوکوکوس ها و انتروکوکوس ها ممکن است پدید آیند.

### کارباپنم ها

این دارو ها از لحاظ ساختاری با مهار کننده های β- لاکتام خویشاوند می باشند. ایمیپنم، نخستین دارو از این نوع، فعالیت خوبی را علیه بسیاری از باسیل های گرم منفی، ارگانیسم های گرم مثبت، و بی هوازی ها نشان می دهد. این دارو در برابر β- لاکتاماز ها مقاوم است، اما در اثر دی هیدروپپتیداز ها در توبول های کلیوی، غیر فعال می شود. از این رو، به همراه یک مهار کننده پپتیداز، سیلاستاتین، تجویز می گردد.

ایمیپنم به خوبی در بافت ها و مایعات بدن، از جمله CSF، نفوذ می کند. این دارو، هر ۸–۶ ساعت و در نارسایی های کلیوی، با دوز کاهش یافته، به شکل داخل وریدی داده می شود. ایمیپنم ممکن است برای درمان عفونت های ناشی از ارگانیسم های مقاوم به سایر دارو ها به کار رود. در مقایسه با سایر کارباپنم ها، ایمیپنم ممکن است پوشش گرم مثبت بهتری داشته باشد. مِروپنم و دوریپنم پوشش گرم منفی بهتری دارند.

اثرات نامطلوب ایمیپنم شامل تهوع، اسهال، بثورات جلدی، و واکنش در جایگاه تزریق است. سطوح بیش از حد دارو در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی ممکن است به حمله بیانجامد. بیمارانی که به پنی سیلین ها آلرژی دارند، ممکن است به ایمیپنم نیز آلرژی داشته باشند.

مروپنم در فارماکولوژی (دارو شناسی) و طیف فعالیت ضد میکروبی به ایمیپنم شباهت دارد. هرچند، به وسیله دی پپتیداز ها غیر فعال نگشته و نسبت به ایمیپنم احتمال دست دادن حمله توسط آن کمتر است.

اِرتاپنم با دارا بودن نیمه عمر طولانی، برای تجویز روزانه یک بار مناسب است. این دارو برای درمان عفونت های وخیمی که در آنها پاتوژن های بیمارستانی دخالت ندارند، سودمند می باشد. ارتاپنم علیه گونه های انتروکوکوس و علیه پسودوموناس آئروژینوزا و سایر باسیل های گرم منفیِ غیر تخمیر کننده ی گلوکز دارای فعالیتی ضعیف است.

دوریپنم جدید ترین کارباپنمی است که جهت استفاده، در آمریکا، به تأیید رسیده است. گروه سولفامویل آمینو اتیل – پیرولیدینیل تایو در زنجیره جانبی آن در موقعیت ۲، بر فعالیت آن علیه باسیل های گرم منفی غیر تخمیر کننده گلوکز می افزاید. گزارش شده است که این دارو از تمایل شدیدی برای PBP ها، که اختصاصی به گونه هستند، برخوردار می باشد. برای مثال، دوریپنم دارای تمایل برای PBP3 در پسودوموناس آئروژینوزا می باشد. گزارش شده است که دوریپنم نسبت به ایمیپنم علیه پسودوموناس آئروژینوزا فعال‌تر است، اما در فعالیت، با مروپنم مشابهت دارد. هیچکدام از کارباپنم ها بر روی استنوتروفوموناس مالتوفیلا دارای فعالیت نیستند.

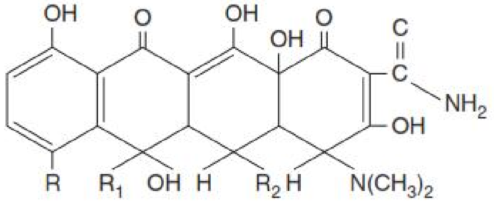
## تتراسایکلین ها

تتراسایکلین ها گروهی از دارو ها هستند که در خصوصیات فیزیکی و فارماکولوژی اختلاف دارند، اما در ویژگی های ضد میکروبی کم و بیش همسان بوده و مقاومت متقاطع کاملی را ابراز می نمایند. تمام تتراسایکلین ها به سهولت از دستگاه گوارش جذب شده و به طور گسترده در بافت ها توزیع می شوند، اما به طور ضعیف به CSF راه می یابند. بعضی از آنها را همچنین

می تـوان به طور عضلانی یا به صورت داخل وریـدی تجـویـز نمود. آنها به میزان هـای متفاوتی در مدفوع، صفرا و ادرار دفع می گردند. با دوز هـای تتراسایکلین هیدروکلرید، g/day ۲ به طور خـوراکی، سطوح خـونی به µg/mL ۸ می‌رسد. مینوسایکلین‌ها آهسته‌تر دفع شده و از این رو در فواصل طولانی تر تجویز می گردند.

تتراسایکلین‌ها دارای ساختار پایه نشان داده شده در زیر هستند.

| | R | $R_1$ | $R_2$ | Renal clearance (mL/min) |
|---|---|---|---|---|
| Tetracycline | $-H$ | $-CH_3$ | $-H$ | 65 |
| Doxycycline | $-H$ | $-CH_3$ | $-OH$ | 16 |
| Minocycline | $-N(CH_3)_2$ | $-H$ | $-H$ | < 10 |




**فعالیت ضد میکروبی**

تتراسایکلین‌ها در باکتری‌های حساس تجمع پیدا کرده و از طریق مهار اتصال آمینو اسیل – tRNA به زیرواحد ۳۰S ریبوزوم باکتریایی، سنتز پروتئین را متوقف می سازند. در باکتری های مقاوم، دارو تجمع نمی یابد. این مقاومت تحت کنترل پلاسمید های قابل انتقال قرار دارد.

تتراسایکلین‌ها اصولاً عوامل باکتریواستاتیک هستند. آنها رشد باکتری‌های حساس گـرم مثبت و گـرم منفی را (با غلظت هـای µg/mL ۱۰-۰/۱) باز می دارند و دارو های انتخابی برای درمان عفونت های ناشی از ریکتسیا ها، کلامیدیا ها، و مایکوپلاسما پنومونیه به شمار می روند. تتراسایکلین ها در بیماری وبـا جهت کاستن از دوره زمانی دفـع ویبریو هـا مورد استفاده اند. تتراسایکلین هیدروکلرید یـا داکسی سایکلین، کـه به مـدت ۷ روز به طور خـوراکی داده شود، علیـه عفونت تناسلی کلامیدیایی مؤثـر می باشـد. تتراسایکلین ها گاه در ترکیب با استرپتومایسین به منظور درمان عفونت های ناشی از بروسلا، یرسینیا، و فرانسیسلا استفاده می شوند. مینوسایکلین غالباً علیه نوکاردیا فعال است و می تواند وضعیت حاملی مننگوکوکی را ریشه کن نماید. دوز های پایین تتراسایکلین به مدت چند ماه برای بیماری آکنه تجویز می شوند تا هم باکتری های پوست و هم لیپاز های آنها را، که تغییرات التهابی را پیش می برند، سرکوب کنند.

تتراسایکلین ها از رشد قارچ ها ممانعت به عمل نمی آورند. آنها موقتاً بخش هـایی از میکروبیوتای نرمال روده را سرکوب می‌کنند، اما ممکن است عفونت هـای ثانویـه، بـه ویـژه در اثـر پسودومونـاد هـا، پروتئوس هـا، استافیلوکوکوس های مقاوم به تتراسایکلین، و مخمر ها اتفاق بیافتند.

**عوارض جانبی**

تتراسایکلین هـا درجـات متفاوتی از اختلالات گوارشی (تهوع، استفراغ، و اسهال)، بثورات جلدی، آسیب های غشای مخاطی، و تب را در بسیاری از بیماران، خصوصاً به هنگام تجـویـز طولانی مدت و دوز بالای آن، ایجـاد می نمایند. حساسیت به نور و در نتیجـه پیدایش بثورات در نواحـی ای که در معرض تابش آفتاب قرار دارند، شایـع است. در جایگزینی میکروبیوتای باکتریایی (قبل را ببینید) معمولاً رخ می دهد. رشد بیش از حد مخمر ها در غشا های مخاطی مقعد و واژن در جریان مصرف تتراسایکلین سبب التهاب و خارش می شود. رشد بیش از حد ارگانیسم ها در روده انتروکولیت را ایجاد می کند.

تتراسایکلین ها در ساختار های استخوانی و در دندان ها، به ویژه در جنین و در جریان ۶ سال نخست زندگی رسوب می کنند. چنانچه زنان باردار برای دوره های طولانی تتراسایکلین ها را مصرف نمایند، دندان های کودکان آنها دچار تغییر رنگ و فلئورسنس خواهد شد. به علاوه، آسیب کبدی ممکن است رخ دهد. مینوسایکلیـن هـا می توانند اختلالات دهلیـزی قابـل توجـهی را به وجود آورند.

**آزمون باکتری شناسی**

ارگانیسم هـایی که به تتراسایکلین هـا حساس اند، به داکسی سایکلین و مینوسایکلین نیز حساس لحاظ می گردند. مقاومت به تتراسایکلین نمی تواند جهت پیش بینی مقاومت نسبت به دیگر عوامل به کار گرفته شود.

## گلایسیل سایکلین ها

گلایسیل سایکلین‌ها آنالوگ های مصنوعی تتراسایکلین ها هستند. در حال حاضر، تنها یک عامل، تیگِسایکلین، بـرای استفاده در دسترس قـرار دارد. تیگسایکلین مشتق ۹- تِرت ـ بوتیل – گلایسیل آمیدو از مینوسایکلین است. تیگسایکلین در جایگاه متصل شونده روی ریبوزوم، با تتراسایکلین ها اشتراک دارد. این عامل با تمایل بیشتری به ریبوزوم متصل می شود و این اتصال قدرتمند تر احتمالاً مسئول فعالیت افزایش یافته آن علیه ارگانیسم های مقاوم به تتراسایکلیـن محسوب می شود. تیگسایکلین بـر روی طیـف وسیعی از پاتوژن های گرم مثبت و گرم منفی اثر می نهد. در مقایسه با تتراسایکلین ها، علیه MRSA و استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس، استرپتوکوکوس پنومونیه ی حساس به دارو و مقاوم به دارو، و انتروکوکوس ها فعال تر است. از نظر اثر روی هوازی های گرم منفی، تیگسایکلین علاوه بر دارا بودن طیف اثر سایر تتراسایکلین ها، از فعالیت افزایش یافته ای علیه چندین انتروباکتریاسه، از جمله گونه های سالمونلا و شیگلا، و گونه های اسینتوباکتر برخوردار است. تیگسایکلین علیه پسودوموناس آئروژینـوزا، استنوترفوموناس مالتوفیلا، یـا

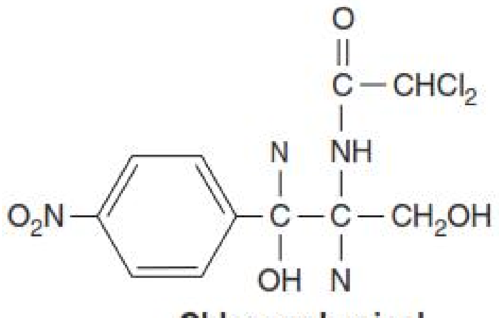
بورخولدریا سپاسیا فعالیت خوبی ندارد، اما بر روی بسیاری از باکتری های بی هوازی، از جمله باکتروئیدز فراژیلیس فعالیت خوبی را نشان می دهد.

تیگسایکلین در حال حاضر به دلیل فراهم زیستی ضعیف آن صرفاً به صورت عاملی تزریقی در دسترس است [bioavailability، فراهم زیستی: فراهم بودن مواد شیمیایی برای میکروارگانیسم هایی که از توانایی تجزیه زیستی برخوردار اند]. این دارو به طور گسترده و سریع در بافت ها توزیع می‌شود. دامنه اتصال آن به پروتئین بین ۷۳ تا ۷۹ درصد می باشد. تیگسایکلین توسط متابولیت های فعال از نظر فارماکولوژی، متابولیزه نمی شود. نیمه عمر آن طولانی بوده، تقریباً ۴۰ ساعت است. راه اصلی دفع آن دستگاه صفراوی و از طریق مدفوع است؛ پاکسازی کلیوی راه ثانویه دفع می باشد. فعلاً، تیگسایکلین در آمریکا برای درمان عفونت های وخیم پوست و بافت نرم، عفونت های بغرنج درون شکمی، و پنومونی کسب شونده از جامعه، مجاز شمرده می شود. در سال ۲۰۱۳، FDA یک هشدار را در مورد افزایش خطر مرگ در بیماران مصرف کننده این دارو، در مقایسه با سایر عوامل ضد میکروبی، صادر نمود. پیشنهاد شده است که این دارو برای شرایطی نگه داشته شود که سایر دارو ها در دسترس نباشند یا به دلیل مقاومت نتوانند استفاده شوند.

## کلرامفنیکل

کلرامفنیکل ماده ای است که در ابتدا از کشت های استرپتومایسس وِنزوئِله تولید شده است، اما اکنون به طور مصنوعی ساخته می شود.

کلرامفنیکلِ کریستالی (بلورین) ترکیبی پایدار است که به سرعت از دستگاه گوارش جذب شده و به طور گسترده درون بافت ها و مایعات بدنی، از جمله CNS و CSF توزیع می گردد؛ این دارو به خوبی در سلول ها نفوذ می کند. بخش اعظم دارو در پی اتصال آن به اسید گلوکورونیک یا به واسطه احیای آن به آریل آمین های غیر فعال، در کبد غیر فعال می گردد. دفع آن عمدتاً از طریق ادرار، ۹۰٪ به شکل غیر فعال رخ می‌دهد. اگرچه، کلرامفنیکل معمولاً به صورت خوراکی تجویز می شود، اما سوکسینات را می توان با دوز مشابه به طور داخل وریدی تزریق نمود.



Chloramphenicol

کلرامفنیکل یک مهارکننده قدرتمند سنتز پروتئین در میکروارگانیسم ها است. این عامل اتصال اسید های آمینه را به زنجیره پپتیدیِ در شرف تکوین روی زیرواحد ۵۰S ریبوزوم، با مداخله در عملکرد پپتیدیل ترانسفراز، بلوکه می کند. کلرامفنیکل اصولاً باکتریو استاتیک می باشد، و از لحاظ طیف اثر، دوز، و سطوح خونی، به تتراسایکلین ها شباهت دارد. کلرامفنیکل در درمان انواع عفونت‌ها (برای مثال، عفونت‌های ناشی از سالمونلاها، مننگوکوکوس‌ها، و هموفیلوس آنفلونزا) به کار رفته است، اما دیگر داروی انتخابی هیچ عفونتی نیست.

مقاومت در برابر کلرامفنیکل ماحصل تخریب دارو توسط یک آنزیم (کلرامفنیکل استیل ترانسفراز) است که تحت کنترل پلاسمید قرار دارد.

کلرامفنیکل به ندرت موجب حملات گوارشی می شود. اگرچه، تجویز بیش از ۳ g/day همیشه سبب اختلالات در بلوغ گلبول های قرمز، بالا بردن آهن سرم، و کم‌خونی خواهد شد. این تغییرات با قطع دارو، برگشت پذیر هستند. بسیار به ندرت، اشخاص یک واکنش غیر معمول آشکار نسبت به کلرامفنیکل را نشان داده و کم‌خونی آپلاستیک وخیم یا کشنده بروز می یابد که از اثر برگشت پذیر مرتبط با دوز که پیشتر توصیف گردیده، متمایز است [کم‌خونی آپلاستیک شرایطی است که در آن مغز استخوان به اندازه کافی سلول های جدید را برای جایگزینی گلبول های قرمز تولید نمی کند]. به این دلایل، استفاده از کلرامفنیکل به عفونت‌هایی محدود گشته است که بر اساس تجربه یا آزمون آزمایشگاهی، این عامل، به وضوح مؤثر ترین دارو برای درمان آنها تشخیص داده شود.

در نوزادان زودرس یا کودکان تازه به دنیا آمده، کلرامفنیکل می تواند به کولاپس («سندرم خاکستری») منجر گردد، زیرا در آنها مکانیسم طبیعی سم زدایی (اتصال آن به گلوکورونید در کبد) هنوز توسعه پیدا نکرده است [سندرم کودک خاکستری، که سندرم خاکستری (gray syndrome) نیز نامیده می شود، یک عارضه جانبی نادر است که در نوزادان تازه متولد شده، به ویژه نوزادان زودرس، به دنبال تزریق داخل وریدی کلرامفنیکل روی می دهد. دو مکانیسم پاتوفیزیولوژیک در بروز سندرم خاکستری پس از مواجهه با دارو های ضد میکروبی کلرامفنیکل نقش ایفا می‌کنند. این بیماری در نتیجه ی رخ ندادن واکنش های گلوکورونیداسیون در کودکان است که به تجمع متابولیت های سمی کلرامفنیکل می انجامد. سیستم آنزیم UDP-گلوکورونیل ترانسفراز، به ویژه در نوزادان زودرس، نابالغ بوده و قادر به متابولیزه کردن بار بیش از حد دارو نیست. سطوح سمی کلرامفنیکل پس از ۲-۹ روز عوارضی را ایجاد می کند، که عبارتند از : استفراغ، خاکستری شدن پوست، هیپوتِنشن یا فشار خون پایین، سیانوز یا به رنگ آبی درآمدن لب ها و پوست، هیپوتِرمی یا کم گرمایی، و کولاپس کاردیو واسکولار یا گرفتگی قلبی عروقی].

## ماکرولید ها

اریترومایسین از استرپتومایسس اریتروئوس به دست آمده است و فرمول شیمیایی آن $C_{37}H_{67}NO_{13}$ می باشد. دارو های خویشاوند با اریترومایسین شامل کلاریترومایسین، آزیترومایسین، و سایرین هستند. اریترومایسین‌ها به یک گیرنده (rRNA ی ۲۳S) روی زیرواحد ۵۰S ریبوزوم باکتریایی متصل می گردند. آنها با مختل ساختن واکنش های ترانسلوکاسیون (جا به جایی) و تشکیل کمپلکس های آغازی، سنتز پروتئین را باز می دارند. مقاومت در برابر اریترومایسین‌ها ماحصل تغییر (متیلاسیون) گیرنده rRNA است. این مقاومت تحت کنترل یک پلاسمید قابل انتقال قرار دارد. سایر مکانیسم ها شامل آنزیم های غیر فعال کننده و برون ریز فعال دارو، کد شده توسط ژن های *mef* و *msr* هستند. فعالیت اریترومایسین ها به طور چشمگیری در pH قلیایی افزایش می یابد.

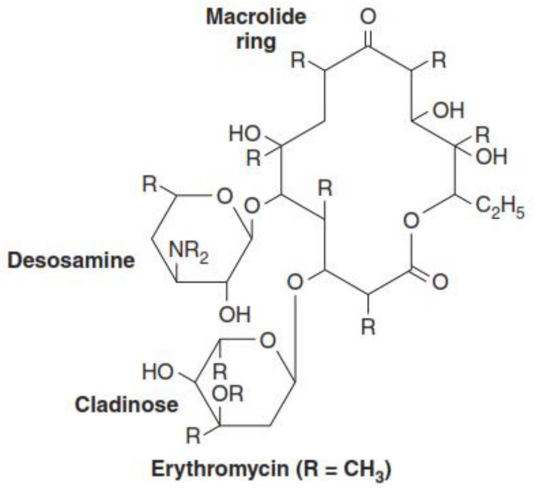
ماکرولید هـا در غلظت های ۰/۱-۲ μg/mL علیه باکتری هـای گرم مثبت، از قبیل پنوموکوکوس ها، استرپتوکوکوس ها، و کورینه باکتریوم ها فعال اند. مایکوباکتریوم پنومونیه، کلامیدیا تراکوماتیس، لژیونلا پنوموفیلا، و کمپیلوباکتر ژژونی نیز حساس هستند. واریانت هـای مقاوم در جمعیت هـای میکروبی حساس وجـود داشته و در جریـان درمان، به ویژه در عفونت های استافیلوکوکی ظاهر می شوند.

اریترومایسین ها ممکن است دارو های انتخابی در عفونت های ناشی از ارگانیسم های فوق باشند و در اشخاصی که به پنی سیلین ها آلرژی دارند، جایگزین آنها شوند. اریترومایسین استئارات، سوکسینات، یا استولات، به طور خوراکی چهار بار در روز، سطوح سرمی ۰/۵-۲ μg/mL را ثمر می دهند. سایر اریترومایسین ها به صورت داخل وریدی تجویز می‌گردند.

عوارض جانبی نامطلوب شامل تب دارو، اختلالات گوارشی خفیف، و هپاتیت انسدادی به عنوان یک واکنش ازدیاد حساسیت، خصوصاً نسبت به استولات می باشند. سمیت کبدی (هپاتوتوکسیسیته) ممکن است در جریـان بارداری افزایش پیدا کند. آریتمی های قلبی، به ویـژه تاکی کاردی (ضربان قلب سریع غیر طبیعی) بطنی با طولانی شدن زمان QT، هم با اریترومایسین خوراکی و هم با اریترومایسین داخل وریدی شرح داده شده است. تجویز همزمان مهارگرهای CYP3A خطر این رویداد را به طور چشمگیری افزایش می دهد. اریترومایسین به واسطه سرکوب آنزیم های میکروزومی، سطوح آنتی‌کوآگولانت ها (ترکیبات ضد انعقاد)، سیکلوسپورین، و سایر دارو هایی که به طور همزمان تجویز می شوند، را افزایش می دهد [آنزیم های میکروزومی گروهی از آنزیم های مرتبط با بخش بسیار ریز معینی از هموژنیزه کبد هستند که در متابولیسم بسیاری از دارو ها نقش ایفا می کنند].

کلاریترومایسین و آزیترومایسین آزالید هایی اند که به لحاظ شیمیایی با اریترومایسین خویشاوندی دارند. به سان اریترومایسین، کلاریترومایسین و آزیترومایسین، هر دو، علیه استافیلوکوکوس هـا و استرپتوکوکوس هـا فعال می باشند. کلاریترومایسـین دارای فعالیت افزایش یافته علیـه لژیونلا پنوموفیلا، هلیکوباکتر پایلوری، مورکسلا کاتارالیس، کلامیدیا تراکوماتیس، و بورلیا بورگدورفری است. آزیترومایسین فعالیت افزایش یافته ای علیه کمپیلوباکتر ژژونی، هموفیلوس آنفلونزا، مایکوپلاسما پنومونیه، مورکسلا کاتارالیس، نیسریا گونوره، و بورلیا بورگدورفری دارد. هر دو دارو علیه کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم فعال اند، هر دو اکثر سویه های مایکوباکتریوم کلونئی و مایکوباکتریوم فورتوئیتوم را مهار می نمایند. باکتری های مقاوم به اریترومایسین در بـرابـر کلاریترومایسین و آزیترومایسین نیز مقاوم هستند. تغییرات جزئی شیمیایی کلاریترومایسین و آزیترومایسین مانع از متابولیسم آنها به اشکال غیـر فعال گردیده، و این دارو هـا به طور روزانه دو بار (کلایترومایسین) یا روزانه یک بار (آزیترومایسین) داده می شوند. هر دو دارو، نسبت به اریترومایسین، با بروز بسیار کمتر عوارض جانبی گوارشی همراه اند.

کِتولید ها مشتقات نیمه مصنوعی اریترومایسین هستند. آنها از ماکرولید ها فعال تر بوده، به ویژه علیه بعضی از باکتری هـای مقاوم به ماکرولید عمل می‌کنند، و از فارماکوکینتیک (سینتیک دارویی) بهبود یافته ای برخوردار اند. تِلیترومایسین عاملی است که در حال حاضر برای استفاده در آمریکا مورد تأیید می باشد. این آنتی بیوتیک به طور خوراکی برای درمان عفونت هـای حاد دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی تجویز می‌شود. مکانیسم عمل و عوارض جانبی آن به ماکرولید ها شباهت دارد. گزارشات نادر از هپاتوتوکسیسیته شدید، استفاده از این دارو را در آمریکا محدود ساخته است.




## کلینداماسین و لینکومایسین

لینکومایسین (برگرفته از استرپتومایسس لینکولِنسیس) و کلینداماسین (یک مشتق کلر – جایگزین) از لحاظ شیوه عمل، طیف ضد باکتریایی، و جایگاه گیرنده ریبوزومی به اریترومایسین ها شبیه اند، اما از نظر شیمیایی با آنها متفاوت می باشند. کلینداماسین علیـه گونه هـای باکتروئیـدز و سایـر

بی هوازی‌ها فعال می‌باشد، اگرچه مقاومت در میان گروه باکتروئیدز فراژیلیس افزایش پیدا کرده است.

این دارو هـا در برابر اسید پایدار بوده و می توانند به طور خوراکی، یـا به صورت داخل وریدی، تجویز گردند. آنها به طور گسـترده در بافت هـا، به استثنای CNS توزیع می شوند. دفع آنها اساساً از طریق کبد، صفرا، و ادرار روی می‌دهد.

احتمالاً مهم ترین کاربرد کلینداماییسینِ داخل وریدی، درمان بیماران مبتلا به عفونت های شدید بی هوازی است. درمان موفقیت آمیـز عفونت های استخوانی ناشی از استافیلوکوکوس ها به کمک کلینداماییسین به ثبت رسیده است. کلینداماییسین اخیراً در درمان عفونت‌های پوست و ساختار پوست، ناشی از MRSA مرتبط با جامعه به طور گسترده استفاده شده است. لینکومایسینها نباید برای درمان مننژیت به کار روند. نقش کلینداماییسین در کولیت مرتبط با آنتی بیوتیک، ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل، برجسـته است؛ اگرچه، اکثـر دارو های ضد میکروبی با کولیت کلستریدیوم دیفیسیل ارتباط دارند.

## گلیکوپپتید ها و لیپوپپتید ها

### ونکومایسین

ونکومایسین توسط استرپتومایسس اوریئنتالیس تولید می شود. این آنتی بیوتیک از راه روده به طور ضعیف جذب می گردد.

ونکومایسین برای استافیلوکوکوس ها، برخی از کلستریدیوم ها، و بعضی از باسیل ها به طور چشمگیری باکتری سیدال است. این دارو مراحل اولیه در سنتز پپتیدوگلیکانِ دیواره سلولی را مهار می نماید. سویه های مقاوم به دارو به سرعت ظاهر نمی شوند. ونکومایسین برای عفونت های استافیلوکوکیِ منتشره ی وخیم، از جمله اندوکاردیت، به ویژه چنانچه مقاومت به نافسیلین وجود داشته باشد، به طور داخل وریـدی داده می شود. برای سپتی سمیِ انتروکوکی یا اندوکاردیت، ونکومایسین می تواند، در صورت ترکیب با یک آمینوگلیکوزید، اثرگذار باشد. ونکومایسین خوراکی در درمان کولیت غشای کاذب، مرتبط با آنتی بیوتیک کاربرد دارد.

توسعه مقاومت به ونکومایسین در انتروکوکوس‌ها تأثیر عمده ای در درمان عفونت های مقاوم به چند دارو بر جای نهاد. بخش پیامد های بالینی مقاومت دارویی که پیش از این در همین فصل آمده است و فصل ۱۴ را ببینید.

استافیلوکوکوس اورئوس با حساسیت متوسط نسبت به ونکومایسین در شرایط آزمایشگاهی، از بیماران چند کشور، از جمله آمریکا، جدا گردیده است. این بیماران بیماری های پیچیده ای داشته اند که درمان طولانی مدت با ونکومایسین شامل حال آنها شده است. در بعضی از موارد، به نظر می رسید عفونت ها به درمان با ونکومایسین جواب ندادند.

مقاومت سطح بالا نسبت به ونکومایسین در استافیلوکوکوس اورئوس یک نگرانی عمده بین المللی است. مکانیسم این مقاومت همان مکانیسم مقاومت در بـرابـر ونکومایسین با واسطه ترانسپـوزون در انتروکوکوس هـا (کسب ژن های *VanA* [فصل ۱۴ را ببینید]) یا مکانیسمی شبیه به آن است. چنین جدا شده هایی از چند بیمار کشت داده شده اند و ممکن است در آینده از بیماران بیشتری به دست آیند.

عوارض جانبی نامطلوب عبارتند از: ترومبوفلبیت، بثورات جلدی، ناشنوایی عصبی، لکوپنی (کاهش گلبول های سفید)، و شاید آسیب کلیوی هنگامی که در ترکیب با یک آمینوگلیکوزید استفاده شود.

### تیکوپلانین

تِیکوپلانین واجد ساختـاری مشابه با ساختـار ونکومایسین است. این آنتی بیوتیک علیه استافیلوکوکوس ها (از جمله سویه های مقاوم به متی سیلین)، استرپتوکوکوس هـا، انتروکوکوس هـا، و بسیاری از باکتری هـای گرم مثبتِ دیگـر فعال می باشد. انتروکوکوس هـایی که از مقاومت VavA نسبت به ونکومایسین برخـوردار اند، در بـرابـر تیکوپلانین نیز مقاوم انـد، اما انتروکوکوس هایی که مقاومت VavB نسبت به ونکومایسین دارند، در برابر تیکوپلانین حساس می باشند. نیمه عمر این دارو طولانی بوده و یک بار در روز تجویز می شود. اثرات نامطلوب آن عبارتند از: التهاب موضعی در محل تزریق، ازدیاد حساسیت، و اثر سمی روی گوش (اوتوتوکسیسیته) و اثر سمی روی کلیه (نفروتوکسیسیته). تیکوپلانین در اروپا، اما نه در آمریکا، در دسترس است.

### داپتومایسین

داپتومایسین یک لیپـو پپتید حلقوی است کـه بـه طور طبیعی تـوسط استرپتومایسس روزِئوپوروس تولید می شود. از نظر ساختاری، این آنتی‌بیوتیک یک حلقه اسید آمینه ای ۱۰ عضوی داشته، یک دِکانوئیک اسید ۱۰ کربنه به L- تریپتوفان انتهایی اتصال می یابد. داپتومایسین به واسطه دِپُلاریزاسیون (بر هم زدن قطبیت) غشای باکتریایی در یک روش وابسته به کلسیم، باکتری سیدال است. این عامل در شکل تزریقی در دسترس بوده، به صورت روزانه یک بار تجویز می شود. به شدت به پروتئیـن متصل می گردد و دفع آن از طریـق کلیه هـا صورت می پذیـرد. برای بیمارانی کـه در آنها پاک‌سازی کراتینین کمتر از ۳۰ mL/min است، تنظیم دوز دارو ضروی می باشد.

عارضه نامطلوب اصلی داپتومایسین میوپاتی برگشت پذیر است [میوپاتی یک بیماری عضلانی است که در آن فیبر هـای ماهیچه ای عملکرد خود را از دست می دهند]. به نظر می رسد این عارضه جانبی اغلب با دوز بالاتر (۶ mg/kg/day) روی دهد که برای درمـان باکتریمی استافیلوکوکوس اورئـوس مورد استفاده است. بررسی هفتگی کراتینین فسفوکیناز (CPK) توصیه می شود، و هنگامی که سطوح آن به پنج برابر میزان طبیعی برسد،

مصرف دارو باید قطع گردد. فعلاً، داپتومایسین جهت درمان عفونت های پوست و بافت نرم، ناشی از کوکوس های گرم مثبت حساس و مقاوم و برای باکتریمی استافیلوکوکوس اورئوس مجاز شمرده می شود. در شرایط آزمایشگاهی، به هنگام ترکیب داپتومایسین با جنتامایسین، سینرژیسم مشاهده می گردد و درمان ترکیبی با سایر عوامل نظیر ریفامپین، و آنتی بیوتیک های β- لاکتام در حال بررسی است.

**تلوانسین، دالباوانسین، و اورتاوانسین**

بعضی از گلیکوپپتید های جدید تر با گروه های هیدروفیلیک از مکانیسم های دو گانه ی عمل برخوردار اند. زنجیره جانبی لیپوفیلیک در میان این گروه از عوامل بر نیمه عمر می افزاید. آنها ترانس گلیکوزیلاسیون سنتز دیواره سلولی را با ایجاد کمپلکس با باقیمانه های D- آلانیل - D- آلانین مهار ساخته، و همچنین غشای سلولی را دپلاریزه می نمایند. تِلوانسین، نخستین عامل از این گروه برای گرفتن تأیید در آمریکا برای عفونت های باکتریایی حاد پوست و ساختار پوست، به علاوه برای درمان پنومونی بیمارستانی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم است و نیمه عمر طولانیِ ۹-۷ ساعت و نفوذ خوبی در بافت ها دارد. این عامل عمدتاً از راه کلیه ها دفع می شود.

دالباوانسین اخیراً توسط FDA به تأیید رسیده است و نیمه عمر ۸/۵ روزه آن اجازه تجویز یک بار در هفته را می دهد. توضیحات آن شبیه به تلوانسین است. اوریتاوانسین در تابستان ۲۰۱۴ به تأیید رسید.

این لیپو گلیکوپپتید ها در مقایسه با ونکومایسین، علیه طیف گسترده ای از پاتوژن های گرم مثبت، از جمله MRSA، سویه های استافیلوکوکوس اورئوس با مقاومت حدواسط به ونکومایسین یا VISA (vancomycin-intermediate *S aureus*)، و استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به ونکومایسین یا VRSA (vancomycin-resistant *S aureus*)، فعال تر اند. آنها علیه بعضی از ارگانیسم های گرم مثبت که ممکن است به لینزولید و داپتومایسین مقاوم باشند، دارای فعالیت هستند. واکنش های جانبیِ شایع عبارتند از : اختلال چشایی، تهوع، استفراغ، و نارساییِ برگشت پذیر کلیوی.

**استرپتوگرامین ها**

کوئینوپریستین - دالفوپریستین یک آنتی بیوتیک استرپتوگرامین قابل تزریق، متشکل از مخلوط ۳۰:۷۰ دو مشتق نیمه مصنوعی پریستینامایسین (استرپتوگرامین گروه B) و دالفوپریستین (استرپتوگرامین گروه A) است. این دو ترکیب به طور سینرژیستیک عمل کرده، طیف وسیعی از باکتری های گرم مثبت، از جمله استافیلوکوکوس های مقاوم به متی سیلین، VRE، و پنوموکوکوس های مقاوم به پنی سیلین را مهار می کنند. کوئینوپریستین - دالفوپریستین علیه بعضی از بی هوازی ها و برخی از باکتری های گرم منفی (مانند نیسریا گونوره و هموفیلوس آنفلونزا) فعال است، اما بر روی انتروباکتریاسه ها، پسودوناس آئروژینوزا، یا گونه های اسینتوباکتر اثر نمی گذارد. VRE که به کوئینوپریستین - دالفوپریستین نیز مقاوم باشند، وجود دارند اما نادر هستند. عوارض جانبی اصلی عبارتند از فِلِبیت (التهاب دیواره های ورید) و آرترالژی (درد مفاصل) و میالژی (درد عضلانی).

**اکسازولیدینون ها**

اکسازولیدینون ها کلاس جدیدی از دارو های ضد میکروبی مصنوعی اند که در سال ۱۹۸۷ کشف شدند. لینزولید تنها عاملی است که به طور تجاری در دسترس قرار دارد. طیف ضد میکروبی آن شبیه به طیف ضد میکروبی گلیکوپپتید ها است. لینزولید در مراحل اولیه سنتز پروتئین وارد عمل می شود، و با جلوگیری از تشکیل N- فرمیل متیونیل - tRNA، کمپلکس آغازی در ریبوزوم ۳۰S، در ترجمه اختلال به وجود می آورد. لینزولید از فراهم زیستی ۱۰۰٪ برخوردار است و نسبت به ونکومایسین ارجح می باشد، زیرا به خوبی در ترشحات تنفسی نفوذ می کند. این عامل همچنین به خوبی در استخوان، چربی، و ادرار راه می یابد. لینزولید اغلب به منظور درمان پنومونی، باکتریمی، و عفونت های پوست و بافت نرم، ناشی از استافیلوکوکوس ها و انتروکوکوس های مقاوم به گلیکوپپتید به کار می رود. عارضه جانبی اصلی آن کاهش برگشت پذیر تعداد پلاکت ها است. تِدیزولید در تابستان ۲۰۱۴ برای درمان عفونت های باکتریایی حاد پوست و ساختار پوست، ناشی از ارگانیسم های گرم مثبت حساس، مجوز گرفت. تدیزولید به عنوان یک داروی وریدی یا خوراکی یک بار در روز تجویز می شود. طیف فعالیت آن به طیف فعالیت لینزولید شباهت دارد، اگرچه بعضی از کوکوس های گرم مثبت مقاوم به لینزولید ممکن است به تدیزولید حساس باشند. عوارض جانبی اصلی گوارشی بوده و شامل تهوع، استفراغ و اسهال هستند؛ سردرد و سرگیجه ممکن است رخ دهند. ترومبوسیتوپنی (کاهش پلاکت ها) ممکن است کمتر از آنچه که با لینزولید دیده می شود، باشد.

**باسیتراسین**

باسیتراسین پلی پپتید به دست آمده از سویه‌ای از باسیلوس سوبتیلیس (سویه ترِیسی) است. این آنتی بیوتیک پایدار بوده و به طور خفیف از روده جذب می شود. تنها استفاده آن استعمال موضعی روی پوست، زخم ها، یا غشا های مخاطی است.

باسیتراسین برای باکتری های گرم مثبت، از جمله استافیلوکوکوس های مقاوم به پنی سیلین، باکتری سیدال می باشد. برای استعمال موضعی، غلظت های ۲۰۰۰-۵۰۰ واحد در هر میلی لیتر از محلول یا گرم از پماد مورد

استفاده اند. باسیتراسین، در ترکیب با پلی میکسین B یا نئومایسین جهت سرکوب فلور باکتریایی مخلوط در ضایعات سطحی سودمند است.

باسیتراسین بر روی کلیه اثر سمی بر جای نهاده، منجر به پروتئینوری (افزایش پروتئین های سرم در ادرار)، هماچوری (وجود خون در ادرار)، و احتباس نیتروژن می شود. به این دلیل، فاقد جایگاه درمان منتشره است. گفته می شود که باسیتراسین به سهولت ازدیاد حساسیت را بر می انگیزد.

## پلی میکسین ها

پلی میکسین ها پلی پپتید های کاتیونیِ قلیایی بوده که نفروتوکسیک (سمی برای کلیه) و نوروتوکسیک (سمی برای عصب) هستند. پلی میکسین ها می توانند برای بسیاری از باسیل های بی هوازی گرم منفی – از جمله پسودوموناد ها و سراشیا ها – با اتصال به غشاهای سلولیِ غنی از فسفاتیدیل اتانول آمین و تخریب عملکرد های انتقال فعال و سد تراوایی غشا، باکتری سیدال باشند. تا همین اواخر، پلی میکسین ها، به دلیل سمیت بالا و توزیع ضعیف در بافت ها، اصولاً به شکل موضعی و به ندرت برای عفونت های منتشره استفاده می شدند. پلی میکسین E (کولیستین) به عنوان کولیستیمات سدیم به طور تزریقی در دسترس قرار دارد، و مصرف آن به عنوان دارویی جایگزین برای درمان عفونت های ناشی از اسینتوباکتر بائومانیئی و پسودوموناس آئروژینوزای مقاوم به چند دارو و به عنوان درمان نجات بخش برای عفونت های ناشی از کلبسیئلای مقاوم به کارباپنماز رو به افزایش است. کولیستین علیه این ارگانیسم های گرم منفی خاصیت باکتری سیدالی دارد. زمانی که با آگاهی به کار برده شود، از سمیتی کمتر از آنچه که توصیف شد، برخوردار است.

## آمینوگلیکوزید ها

آمینوگلیکوزید ها گروهی از دارو ها با ویژگی های مشترک شیمیایی، ضد میکروبی، فارماکولوژیک، و سمی هستند. در حال حاضر، این گروه، در بر دارنده استرپتومایسین، نئومایسین، کانامایسین، آمیکاسین، جنتامایسین، توبرامایسین، سیسومایسین، نتیل مایسین، و سایرین است. همگی آنها با اتصال به زیرواحد ۳۰S ریبوزوم باکتریایی و مهار عملکرد آن، سنتز پروتئین را باز می دارند. مقاومت در برابر آنها بدین طریق روی می دهد: (۱) نقص در گیرنده ریبوزومی (جهش یا متیلاسیون جایگاه متصل شونده به rRNAی ۱۶S)، (۲) تخریب آنزیمی دارو (مقاومت قابل انتقال با واسطه پلاسمید که اهمیت بالینی دارد)، و (۳) فقدان تراوایی برای ملکول دارو و فقدان انتقال فعال به درون سلول یا پمپ های برون ریز فعال. باکتری های بی هوازی اغلب در برابر آمینوگلیکوزید ها مقاوم اند، زیرا انتقال از میان غشای سلولی یک فرآیند نیازمند به انرژی است که وابسته به اکسیژن می باشد.

تمام آمینوگلیکوزید ها در pH قلیایی نسبت به pH اسیدی فعالیت بیشتری دارند. تمامی آنها، گرچه با درجات متفاوت، به طور بالقوه اوتوتوکسیک و نفروتوکسیک می باشند. تمام آنها می توانند در صورت نارسایی کلیه، تجمع یابند؛ از این رو، زمانی که احتباس نیتروژن اتفاق می افتد، میزان دوز دارو باید کاملاً تنظیم شود. آمینوگلیکوزید ها به طور گسترده علیه باکتری های انتریک گرم منفی یا به هنگام مشکوک بودن به سپتی‌سمی، مورد استفاده واقع می شوند. در درمان باکتریمی یا اندوکاردیت ناشی از استرپتوکوکوس ها، انتروکوکوس ها، یا بعضی از باکتری های گرم منفی، آمینوگلیکوزید ها به همراه پنی سیلین تجویز می گردند تا ورود آمینوگلیکوزید تسهیل شود. تا زمانی که آزمون های حساسیت در مورد یک جدا شده ی خاص در دسترس قرار گیرند، آمینوگلیکوزیدها بر اساس الگوهای حساسیتِ اخیر در یک دوره یا بیمارستان معین انتخاب می شوند. سودمندی بالینی آمینوگلیکوزید ها با عرضه سفالوسپورین ها و کوئینولون ها کاهش پیدا کرده است، اما آنها همچنان در ترکیب با سایر عوامل (برای نمونه، با سفالوسپورین ها جهت درمان باکتریمی های گرم منفی مقاوم به چند دارو) کاربرد دارند. تمامی آمینوگلیکوزید هایی که دارای بار مثبت می باشند، توسط سدیم پلی آنِتول سولفونات و سایر شوینده های پلی آنیونی، در کشت های خون مهار می گردند. بعضی از آمینوگلیکوزید ها (به ویژه استرپتومایسین) دارو های ضد مایکوباکتریومیِ سودمندی به حساب می‌آیند.

### نئومایسین و کانامایسین

کانامایسین، با دارا بودن فعالیت مشابه و مقاومت متقاطع کامل با نئومایسین، خویشاوندی نزدیکی با آن دارد. پارومایسین نیز از نزدیک خویشاوند بوده و در درمان آمیبیازیس مورد استفاده است. این دارو ها پایدار هستند و جذب آنها از دستگاه روده ای و دیگر سطوح ضعیف می باشد. به دلیل اوتوتوکسیسیته و نوروتوکسیسیته آنها، هیچکدام به طور منتشره استفاده نمی شوند. دوز های خوراکی نئومایسین و کانامایسین، هر دو، اغلب در ترکیب با اریترومایسین، پیش از جراحی روده بزرگ داده می شوند تا فلور روده تقلیل پیدا کند. غیر از این، آنها عمدتاً برای استعمال موضعی روی سطوح عفونی (پوست و زخم ها) محدود می گردند.

### آمیکاسین

آمیکاسین مشتق نیمه مصنوعی کانامایسین است. این آنتی بیوتیک به چند آنزیم که جنتامایسین و توبرامایسین را غیر فعال می سازند، نسبتاً مقاوم است و از این رو می توان آن را علیه بعضی از میکروارگانیسم های مقاوم به دارو به کار گرفت. هرچند، مقاومت باکتریایی ناشی از ناتراوایی به آمیکاسین، به آهستگی رو به افزایش است. بسیاری از باکتری های انتریک گرم منفی

توسط آمیکاسین، در غلظت های به دست آمده پس از تزریق، مهار می شوند. عفونت هـای CNS نیازمند تزریق داخل مایع نخـاعی یا تـزریق داخل بطنی هستند.

به سان آمینوگلیکوزید ها، آمیکاسین (خصوصاً برای بخش شنوایی عصب هشتم) نفروتوکسیک و اوتوتوکسیک است. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه، سطح آن باید کنترل شود.

**جنتامایسین**

جنتامایسین در غلظت هـای ۰/۵–۵ µg/mL برای بسیاری از باکتری های گرم مثبت و گرم منفی، از جمله تعداد زیادی از سویه های پروتئوس، سراشیا، و پسودوموناس، باکتری سیدال است. این آنتی‌بیوتیک علیه استرپتوکوکوس‌ها و گونه های باکتریوئیدز فعال نیست.

جنتامایسین، برای درمـان عفونت هـای وخیم ناشی از باکتری هـای گرم منفیِ مقاوم به سایر دارو ها استفاده می شود. پنی سیلین ها ممکن است در شرایط آزمایشگاهی جنتامایسین را رسوب دهند (و بنابراین نباید با آن مخلوط شوند)، اما آنها در بدن موجـود زنده ممکن است ورود این آمینوگلیکوزید را به درون استرپتوکوکوس‌ها و باسیل‌های گرم منفی تسهیل کرده و به سینرژیسم باکتریایی بیانجامند، که در درمان سپتی سمی و اندوکاردیت سود بخش است.

جنتامایسین، به ویژه در حضور عملکرد ناقص کلیه، دارای اثر سمی است. جنتامایسین سولفات، ۰/۱ درصد، در قالب کرم هـا یا محلول هـای موضعی برای سوختگی ها یا ضایعات پوستی عفونی به کار می رود. چنین کرم هایی باعث انتخاب باکتری های مقاوم به جنتامایسین می شوند.

**توبرامایسین**

این آمینوگلیکوزید شباهت نزدیکی با جنتامایسین داشته، و تقریباً بین آنها مقاومت متقاطع وجود دارد. انجام آزمون های حساسیت مجزا برای آنها مطلوب است. توبرامایسین، در مقایسه با جنتامایسین، فعالیت افزایش یافته اندکی علیه پسودوموناس آئروژینوزا دارد. فرمولاسیون هـای استنشاقی این دارو بـرای درمـان عفونت هـای مزمن پسودوموناس در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس مورد استفاده اند.

ویژگی های فارماکولوژیک توبرامایسین کم و بیش همانند این ویژگی ها در جنتامایسین است. بخش اعظم دارو از طریـق تصفیه گلومرولی دفـع می شود. در نارسایی کلیه، دوز دارو باید کاهش یابد، و بررسی سطوح خونی مطلوب است.

به سان سایر آمینوگلیکوزید ها، توبرامایسین اوتوتوکسیک است، اما شاید نفروتوکسیسیته آن کمتر از جنتامایسین باشد. توبرامایسین را نباید به صورت همزمان با سایر دارو هـایی که واجد عوارض مشابه هستند، یا به همـراه دیورِتیک هـا (دارو های ادرار آور) تجویز نمود، زیرا آنها غلظت های بافتی آمینوگلیکوزید ها را افزایش می دهند.

**نتیل مایسین**

نِتیل مایسین خصوصیات مشترک زیادی با جنتامایسین و توبرامایسین دارد، اما توسط بعضی از باکتری های مقاوم به سایر دارو ها، غیر فعال نمی شود.

کاربرد اصلی نتیل مایسین ممکن است درمان عفونت های ایاتِروژنیک در اشخاص به شدت بیمار و دچار نقص سیستم ایمنی باشد که در خطر بالای ابتلا به سپتی سمی باکتریایی گـرم منفی در بیمارسـتـان هستند [ایاتروژنیک (iatrogenic) : هر شرایط نامطلوب در بیمار که نتیجه ی درمان توسط پزشک یا جراح است].

نتیل مایسین ممکن است تا اندازه ای کمتر از سایـر آمینوگلیکوزید هـا اوتوتوکسیک و نفروتوکسیک باشد.

**استرپتومایسین**

استرپستومایسین نخستین آمینوگلیکوزیدی بود، و در دهه ۱۹۴۰ به عنوان محصول استرپتومایسین گریسِئوس کشف شد. این آمینوگلیکوزید با جزئیات بیشتری مطالعه و نمونه اصلی این کلاس از دارو هـا گردید. به این علت، ویژگی های آن در اینجا بیان می شود، گرچه مقاومت گسترده در میـان میکروارگانیسم ها به طور قابل توجهی از فوایـد بالینی آن کاسته است.

استرپتومایسین، بعد از تزریق عضلانی، سریعاً جذب شده و به طور وسیع در بافت ها، به استثنای CNS، توزیع می شود. تنها ۵٪ از غلظت خارج سلولیِ استرپتومایسین به داخل سلول می رسد. استرپتومایسینِ جـذب شده، از راه تصفیه گلومرولی به درون ادرار دفع می گردد. پس از تجویز خوراکی استرپتومایسین، جذب این آنتی بیوتیک از روده ضعیف بوده، بخش عمده آن در مدفوع دفع می شود.

استرپتومایسین ممکن است به هنگام ترکیب با یک پنی سیلین برای انتروکوکوس هـا (بـرای نمونه، در اندوکاردیـت) باکتـری سیـدال باشد. در تولارومی و طاعون، این آنتی بیوتیک به همراه تتراسایکلین داده می شود. در سل، در ترکیب با سایر دارو های ضد سل (INH، ریفامپین) مورد استفاده است. استرپتومایسین نباید به تنهایی برای درمان هیچ عفونتی استفاده گردد.

کارآیی درمانیِ استرپتومایسین با ظهور سریـع جهش یافته هـای مقاوم محدود گشته است. تمامی سویه های میکروبی، جهش یافته‌های کروموزومی مقـاوم به استرپتومایسیـن را بـا فـراوانی نسبتاً بالا بـه وجـود می آورنـد. جهش یافته های کروموزومی در گیرنده P12 روی ریبوزوم ۳۰S دچار تغییر شده اند. مقاومت میانجی‌گری شونده با پلاسمید موجب تخریب آنزیمی دارو می شـود. انتروکوکوس هـای مقاوم به سطوح بالایـی از استرپتومایسین (۲۰۰۰µg/mL) و جنتامایسین (۵۰۰µg/mL) در برابر عمل سینرژیستیک

این دارو ها با پنی سیلین مقاوم اند.

تب، بثورات جلدی، و سایر تظاهرات آلرژیک ممکن است ماحصل ازدیاد حساسیت نسبت به استرپتومایسین باشند. این مسأله اغلب به دنبال تماس طولانی مدت با دارو، در بیمارانی که دوره درمان آنها به درازا کشیده شده است (برای نمونه، در سل)، یا در کارکنانی که با دارو و تهیه آن سروکار دارند، رخ می دهد (کسانی که محلول ها را آماده می کنند، باید دستکش بپوشند).

استرپتومایسین به شدت برای بخش دهلیزی عصب هشتم جمجمه ای سمی بوده، سبب زنگ زدن گوش، سرگیجه، و ناهماهنگی حرکتی (آتاکسی) می‌شود، که اغلب برگشت ناپذیر می باشد. این آنتی بیوتیک نفروتوکسیسیته متوسطی دارد.

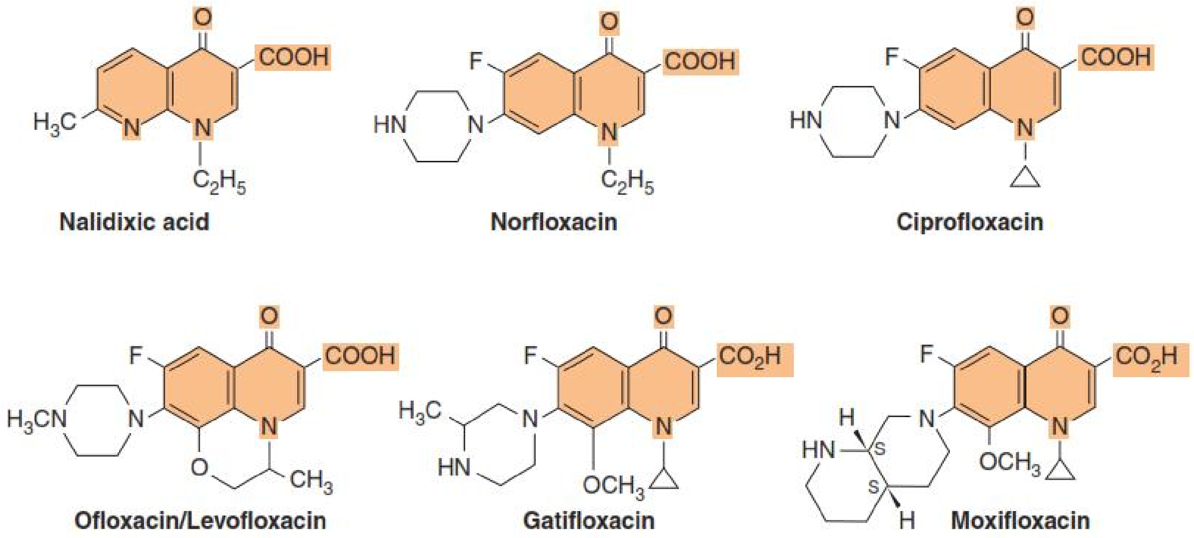
### اسپکتینومایسین

اسپکتینومایسین یک آنتی بیوتیک آمینوسایکلیتول (خویشاوند با آمینوگلیکوزید ها) است که برای تجویز عضلانی به کار می رود. تنها کاربرد آن به شکل دوز واحد در درمان سوزاک ناشی از گونوکوکوس های تولید کننده β- لاکتاماز یا گونوکوکوس های حاضر در اشخاصی است که نسبت به پنی سیلین ازدیاد حساسیت دارند. احتمالاً در حدود ۱۰-۵ درصد از گونوکوکوس ها مقاوم هستند. معمولاً در جایگاه تزریق درد وجود داشته، و ممکن است تهوع و تب پدید آید. هرچند، نفروتوکسیسیته و اوتوتوکسیسیته ممکن است رخ ندهد. این دارو دیگر در آمریکا در دسترس نیست.

### کوئینولون ها

کوئینولون ها آنالوگ های مصنوعی نالیدیکسیک اسید هستند. شیوه عمل تمامی کوئینولون ها مهار سنتز DNA باکتریایی از طریق بلوکه نمودن DNA ژیراز و توپوایزومراز IV است.

کوئینولون‌های اولیه (نالیدیکسیک اسید، اکسولینیک اسید، و سینوکساسین) پس از مصرف خوراکی، سطوح ضد میکروبی منتشره را فراهم نمی ساختند و بنابراین تنها به عنوان ضد عفونی کنندگان ادراری کارآیی داشتند (ادامه بحث را ببینید). مشتقات فلئورینه (مانند سیپروفلوکساسین، نوروفلوکساسین، و سایرین؛ شکل ۳-۲۸ را برای ساختار بعضی از آنها ببینید) فعالیت ضد میکروبی بیشتر و سمیت کمتری دارند و به لحاظ بالینی سطوح سود بخشی را در خون و بافت ها به دست می دهند.




*شکل ۳-۲۸. ساختار بعضی از فلئوروکوئینولون ها.*

### فعالیت ضد میکروبی

فلئوروکوئینولون‌ها انواع زیادی از باکتری ها را مهار می‌کنند، اما طیف فعالیت آنها از دارویی به داروی دیگر متغیر است این دارو ها علیه انتروباکتریاسه ها، از جمله اعضای مقاوم به سفالوسپورین‌های نسل سوم، گونه های هموفیلوس، نیسریا ها، کلامیدیا ها، و سایرین بسیار فعال هستند. پسودوموناس آئروژینوزا و لژیونلا ها توسط مقادیر بالاتر این دارو ها مهار می گردند. کوئینولون ها در فعالیت خود روی پاتوژن های گرم مثبت اختلاف دارند. بعضی از آنها علیه استرپتوکوکوس پنومونیه مقاوم به چند دارو فعال اند. آنها ممکن است علیه استافیلوکوکوس های حساس به متی سیلین و انتروکوکوس فکالیس فعال باشند. VRE معمولاً نسبت به کوئینولون ها مقاوم اند. فلئوروکوئینولون های جدید تر واجد فعالیت افزایش یافته علیه باکتری های بی هوازی بوده، که این موضوع اجازه به کارگیری آنها را به عنوان مونوتراپی (درمان تکی) در درمان عفونت های مخلوط هوازی و بی هوازی می دهد.

فلئوروکوئینولون ها ممکن است همچنین بر روی مایکوباکتریوم

توبرکلوزیس، مایکوباکتریوم فورتوئیتوم، مایکوباکتریوم کانزاسیئی، و گـاهی اوقات مایکوباکتریوم کلونئی اثر بگذارند.

در جریـان درمان با فلئوروکوئینولون، ظهور مقاومت به پسودوموناد ها، استافیلوکوکوس‌ها، و سایر پاتوژن‌ها مشاهده می‌گردد. دست کم دو مکانیسم اصلی از مقاومت به کوئینولون شرح داده شده است. مقاومت کروموزومی به واسطه جهش بروز می‌یابد و مستلزم تغییر در زیر واحد A آنزیم هدف، DNA ژیراز، یا تغییرات در ParC یا ParE ی توپوایزومراز IV است. تغییر در تراوایی غشای خارجی به کاهش تجمع دارو در باکتری منتج می شود. سرانجام، پمپ های برون ریزِ کد شونده توسط پلاسمید، نظیر QepA و OqxAB شرح داده شده اند.

## جذب و دفع

فلئوروکوئینولون ها، پس از مصرف خوراکی، به خوبی جذب شده و با درجات متفاوت، به طور گسترده در مایعات بدنی و بافت ها توزیع می‌شوند، اما آنها به میزان پر اهمیتی به CNS نمی رسند. نیمه عمر سرمی آنها متغیر (۸-۳ ساعت) است و در نارسایی کلیه، بـر اساس داروی اختصاصیِ به کـار رفته، طولانی تر خواهد شد.

فلئورکوئینولون ها عمدتاً از راه کلیه به درون ادرار دفع می گردند، اما قسمتی از دوز آنها ممکن است در کبد متابولیزه شود.

## کاربرد های بالینی

فلئورکوئینولون هـا عموماً در درمان عفونت هـای دستگاه ادراری مؤثر بوده، و بعضی از آنها در درمان پروستاتیت (التهاب پروستات) سودمند واقع می‌شوند. برخی از فلئورکوئینولون ها (نظیر اوفلوکساسین) در درمان بیماری های منتقل شونده جنسی ناشی از نیسریا گونوره و کلامیدیا تراکوماتیس ارزشمند هستند، اما روی ترپونما پالیدوم اثر نمی نهند. هرچند، توسعه مقاومت، مانع استفاده از آنها به عنوان دارو های خط اول در درمـان سوزاک شده است. این دارو ها می توانند عفونت های تنفسی تحتانی ناشی از هموفیلوس آنفلونزا را کنترل کنند (اما ممکن است دارو های انتخابی نباشند). آنها همچنین موجب کنترل انتریت (التهاب روده) ناشی از سالمونلا، شیگلا، یا کمپیلوباکتر می شوند. فلئوروکوئینولون هـا ممکن است برای درمان عفونت هـای اصلی زنان و عفونت های باکتریایی بافت نرم و اوستئومیلیت (التهاب موضعی و مخرب استخوان) با منشأ گرم منفی، مناسب باشند. با آن که آنها می توانند در درمان برخی از عفونت هـای شدید ناشی از پسودوموناد هـا در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس سودمند باشند، اما یک سوم از این قبیل ارگانیسم های موکوئیدی در برابر دارو مقاوم اند. استفاده از فلئوروکوئینولون ها جهت درمان عفونت های مایکوباکتریومی، از جمله مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به چند دارو افزایش یافته است.

## عوارض جانبی

بارز ترین عوارض نامطلوب عبارتند از : تهوع، بی خوابی، سر درد، و سرگیجه. گاهاً، اختلالات گوارشی، نقص در عملکرد کبد، بثورات جلدی، و عفونت های ثانویه، به ویـژه با انتروکوکوس ها و استافیلوکوکوس ها مشاهده می گردد. در نوزاد سگ، تجویز طولانی مدت فلئوروکوئینولون ها آسیب مفصل را به همراه دارد، و به این علت، آنها برای کودکان نیز به ندرت تجویز می شوند، اما در کودکان مبتلا به سیستیک فیبروزیس، استفاده از آنها ضروری است. FDA یک هشدار ایمنی دارویی را در مـورد پیدایش تِندینیت (التهاب تاندون) در بالغین صادر کرده است که منجـر به پارگی تاندون، اغلب تانـدون آشیـل، می شود. دیگر عارضه جانبی جـدی تر طولانی شدن فاصله QTc است. بر هم خوردن گلوکز خـون که به هیپوگِلایسمی (کاهش قند خون) قابل ملاحظه‌ای می‌انجامد، پس از مصرف عوامل جدید تر، نظیر گاتی‌فلوکساسین، گزارش شده است، که از کاربرد آن در آمریکا کاسته است. اعتقاد بر این است که استفاده گسترده از فلئوروکوئینولون ها مسئول افزایش جهانی کولیت کلستریدیوم دیفیسیل می باشد [فاصله QTc : فاصله QT ی اصلاح شده (Corrected QT Interval) کـه فاصله QT را به درستـی تنظیـم می کند. QT میـزان زمـان بین شروع مـوج Q و انتهای مـوج T ی چرخه الکتریکی قلب است. فاصله QT بیانگـر دِپلاریزاسیـون و رِپلاریزاسیـون الکتریکی بطن ها می باشد.].

## سولفونامید ها و تری متوپریم

سولفونامید ها گروهی از ترکیبات با فرمول پایه ای هستند که پیشتر در این فصل نشان داده شد. با جایگـزینی رادیکـال هـای گوناگون R، یک سـری از ترکیبات به دست می آید که ویژگی های فیزیکی، فارماکولوژیک، و ضد باکتریایی آنها تا اندازه ای متفاوت است. مکانیسم پایه عمل تمامی این ترکیبات مهار رقابتی مصرف PABA می‌باشد. استفاده همزمان سولفونامیدها با تری متوپریم به مهار مراحل متابولیکی متوالی و احتمال سینرژیسم ضد باکتریایی منجر می گردد. سولفونامیدها برای بعضی از باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت، کلامیدیا ها، نوکاردیا ها، و پروتوزوئر ها باکتریو استاتیک اند.

سولفونامیـد هـای «محـلول» (بـرای مثال تـری سولفاپیریمیدن هـا، و سولفیسوکسازول)، پس از مصرف خوراکی، به سهولت از راه دستگاه روده ای جـذب شده و در تمام بافت هـا و مایعات بدنی توزیع می شونـد. اکثـر سولفونامید ها سریعاً در ادرار دفع می‌گردند. بعضی از آنها (مانند سولفامتوکسی پیریدازین) دفع بسیار آهسته تری داشته و بنابراین به سمی بودن گرایش دارند. در حال حاضر، سولفونامید ها خصوصاً در درمان نوکاردیوز و حملات

اولیه عفونت های دستگاه ادراری ناشی از باکتری های کولی‌فرم مفید هستند. در مقابل، بسیاری از مننگوکوکوس ها، شیگلا ها، استرپتوکوکوس های گروه A و ارگانیسم های مسبب عفونت های راجعه دستگاه ادراری اکنون مقاوم گشته اند. مخلوطی از پنج قسمت از سولفامتوکسازول به علاوه یک قسمت تری‌متوپریم در عفونت‌های دستگاه ادراری، شیگلوز، سالمونلوز، و عفونت‌های توأم با عفونت های باکتریایی گرم منفی دیگر، و در پنومونی پنوموسیستیس به وفور مورد استفاده قرار می گیرد.

تری متوپریم به تنهایی می تواند درمانی کارآمد برای عفونت های ساده دستگاه ادراری باشد.

### مقاومت

میکروارگانیسم هایی که از PABA ی خارج سلولی استفاده نکرده بلکه، به‌سان سلول‌های پستانداران، می‌توانند اسید فولیکِ از پیش ساخته را استفاده نمایند، به سولفونامید ها مقاوم اند. در بعضی از جهش یافته های مقاوم به سولفونامید، تتراهیدروپتروئیک اسید سنتتاز تمایل بسیار بیشتری به PABA دارد تا به سولفونامید ها. عکس این موضوع برای ارگانیسم های حساس به سولفونامید صدق می کند.

### عوارض جانبی

سولفونامید های محلول ممکن است عوارضی جانبی بر جای بگذارند که به دو دسته تقسیم می شوند : آلرژی و مسمومیت. بسیاری از اشخاص پس از تماس اولیه با این دارو ها ازدیاد حساسیت را بروز می دهند، و پس از مواجهه مجدد با آنها ممکن است تب، کهیر، بثورات جلدی و بیماری های عروقی مزمن نظیر پلی آرتریت نُدوزا [التهاب منتشره و نکروز دهنده سرخرگ های کوچک و متوسط] ایجاد گردد. اثرات سمی به صورت تب، اختلالات گوارشی، سرکوب مغز استخوان که به کم‌خونی یا گرانولوسیتوز (افزایش گرانولوسیت‌ها) و کم‌خونی همولیتیک می انجامد، و اختلال در عملکرد کبد و کلیه تظاهر پیدا می کنند. مسمومیت به ویژه در مبتلایان به ایدز شایع است.

### سایر دارو ها با کاربرد های اختصاصی

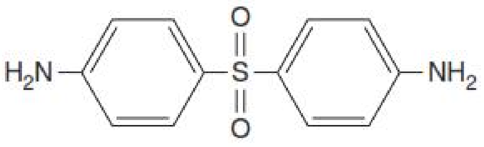
### تری مترکسات

تری مِتْرِکسات آنالوگی از اسید فولیک است که مکانیسم عمل آن مهار دی هیدروفولات رِدوکتاز می باشد. استفاده اصلی از تری مترکسات در درمان عفونت های پنوموسیستیس جیرووِسی در مبتلایان به ایدز است که تری متوپریم – سولفامتوکسازول و پِنتامیدین ایزِتیونات را تحمل نکرده یا به آنها پاسخ نمی دهند.

از آنجـایی که تری مترکسات لیپوفیل است، به طور غیـر فعال از عرض غشای سلولی میزبـان گذشته، مسمومیت، عمدتاً سرکوب مغز استخوان را موجب می شود. از این رو، باید همزمان با لکووُرین کلسیم – یک کوآنزیم احیا شده فولات – تجویز گردد، که به درون سلول‌های میزبان انتقال می‌یابد و این سلول‌ها، اما نه پنوموسیستیس جیرووسی، را در امان نگه می‌دارد.

### داپسون

داپسون یک سولفونِ از نزدیک خویشاوند با سولفونامید ها است. ترکیبی از داپسون و ریفامپین اغلب برای درمان اولیه جذام تجویز می شود. داپسون ممکن است همچنین برای درمـان پنومونی پنوموسیستیس در مبتلایـان به ایدز به کار رود. این آنتی بیوتیک به خوبی از دستگاه گوارش جذب شده و به طور گسترده در بافت ها توزیع می شود. عوارض جانبی آن شایع بوده، مشتمل بـر کم‌خونی همولیتیک، عدم تحمل گوارشی، تب، خارش، و بثورات جلدی است.




**Dapsone**

### مترونیدازول

مترونیدازول یک داروی ضد پروتوزوئری است که در درمـان عفونت هـای تریکومونـاس، ژیاردیا، و آمیبی استفاده می شـود. ایـن عامل همچنین اثـرات چشمگیری در عفونت های باکتریایی بی هوازی، نظیرعفونت های ناشی از گونه‌های باکتروئیدز، و در واژینوز باکتریایی دارد. به نظر می رسد مترونیدازول در آماده سازی روده بزرگ پیش از جـراحی و برای درمان اسهال مرتبط با آنتی بیوتیک، ناشی از کلستریدیوم دیفیسیلِ توکسیژنیک مؤثر باشد. اثـرات نامطلوب شامل اِستوماتیت (ورم مخاط دهان و لثه)، اسهال، و تهوع هستند.

### ضد عفونی کننده های ادراری

این داروها واجد اثرات ضد باکتریایی محدود به ادرار می باشند. آنها در تولید سطوح قابل توجهی از خود در بافت ها ناکارآمد بوده و بنابراین بر عفونت‌های منتشره تأثیر نمی گذارند. با این وجود، آنها به طور مؤثر از تعداد باکتری هـا در ادرار کاسته و از ایـن رو علائم عفونت دستگـاه ادراری تحتانی را به میزان زیادی فرو می نشانند.

ضد عفونی کننده های ادراری ای که معمولاً استفاده می شوند عبارتند از : نیتروفورانتوئین، فسفومایسین، نالیدیکسیک اسید، مِتِنامین مانْدِلات، و متنامین هیپورات. نیتروفورانتوئین علیه بسیاری از باکتری‌ها فعال است اما ممکن است باعث ایجاد ناراحتی های گوارشی شود. فسفومایسین مشتقی از فسفونیک اسید بوده و عمدتاً به عنوان درمان تک دوز برای عفونت های دستگاه ادراری ناشی از اشریشیاکولی و سایر انتروباکتریاسه ها و انتروکوکوس ها، در آمریکا مورد استفاده است. نالیدیکسیک اسید، یک کوئینولون است که تنها در ادرار

اثر می نهد، اما باکتری‌های مقاوم به سرعت در ادرار ظاهر می‌گردند. متنامین ماندلات و متنامین هیپورات، هر دو، ادرار را اسیدی و فرم آلدهید را در آنجا آزاد می سازند. دیگر موادی که ادرار را اسیدی می‌کنند (مانند متیونین)، تکثیر باکتری ها را در ادرار متوقف می نمایند.

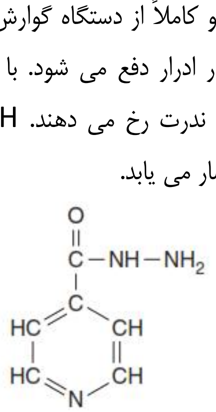
آن دسته از دارو هـای خوراکی با جذب منتشره که با غلظت هـای بالا در ادرار دفع می شوند، معمولاً در عفونت‌های حاد دستگاه ادراری ارجحیت دارند. این داروها عبارتند از : آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین، سولفونامیدها، کوئینولونها، و سایرین.

### داروهایی که بیشتر در درمان عفونت‌های مایکوباکتریومی کاربرد دارند

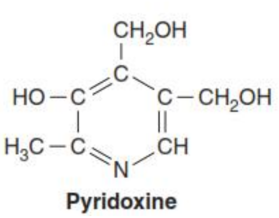
#### ایزونیازید

ایزونیازید روی اکثر باکتری ها تأثیری اندک داشته، اما علیه مایکوباکتریوم‌ها، به ویـژه مایکوباکتریـوم توبرکلوزیس، به طور چشمگیـری فعال است. اکثـر باسیل‌های سل در شرایط آزمایشگاهی توسط ۰/۱-۱ μg/mL از INH مهار و کشته می شوند، اما جمعیت های زیاد باسیل های سل معمولاً در بردارنده تعدادی ارگانیسم مقاوم به INH هستند. به همین دلیل، این دارو در ترکیب با سایـر عوامل ضد باکتریایی (خصوصاً اتامبوتول یا ریفامپین) داده می شـود تا از پیدایش باسیل هـای سل مقاوم بکاهد. INH با مهار سنتز اسید هـای مایکولیک، بـر روی مایکوباکتریـوم هـا عمل می کند. INH و پیریدوکسین آنالوگ هـای ساختـاری می باشند. بیمارانی کـه INH را دریافت می دارنـد، پیریدوکسین را در مقادیـر زیاد دفـع می کنند که به نوریت (التهاب عصب) محیطی منجـر می گردد. با تجویز پیریدوکسین، که نتواند در عمل ضد سل INH تداخل ایجاد کنند، می توان از این عارضه پیشگیری نمود.

ایزونیازید به سرعت و کاملاً از دستگاه گوارش جذب شده و بخشی از آن اَستیله و بخشی دیگر در ادرار دفع می شود. با دوز های معمول، تظاهرات سمی (مانند هپاتیت) به ندرت رخ می دهند. INH آزادانه به درون مایعات بدنی، از جمله CSF انتشار می یابد.



Isoniazid

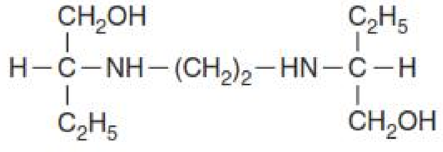


Pyridoxine

در کسانی که نتیجه ی آزمون پوستی توبرکولین از منفی به مثبت تبدیل می شـود و نشانی از بیماری وجـود ندارد، INH ممکن است به عنـوان پروفیلاکسی به کار رود.

#### اتامبوتول

اتامبوتول یک ایزومر D محلول در آب و مقاوم در برابر حرارت با ساختار زیر است :



Ethambutol

بسیاری از سویه هـای مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و مایکوباکتریوم هـای «آتیپیک» (نامعمول) در شـرایط آزمایشگـاهی توسط ۱-۵ μg/mL از اتامبوتول مهار می شوند.

اتامبوتول به خوبی از راه روده جذب می گردد. در حدود ۲۰٪ از دارو در مدفوع و ۵۰٪ از آن در ادرار به شکل تغییر نیافته دفع می شود. دفع دارو در نارسایی کلیه با تأخیر صورت می پذیرد. در مننژیت، اتامبوتول به CSF راه پیدا می کند.

مقاومت در بـرابـر اتامبوتول، به هنگـام تجویز آن به تنهایی، در میـان مایکوباکتریوم ها نسبتاً سریع ظهور می یابد. از این رو، اتامبوتول همواره در ترکیب با سایر دارو های ضد سل داده می شود.

اتامبوتول معمولاً در قالب یک دوز خوراکی واحد تجویز می گردد. ازدیاد حساسیت نسبت به اتامبوتول به ندرت روی می دهـد. شایـع ترین عـوارض جانبی، اختلالات بینایی اند، اما این عـوارض در دوز هـای استاندارد نادر هستند : کاهش در قدرت دید، نوریت چشمی، و شاید آسیب شبکیه چشم در بعضی از بیمارانی که دوز های بالا را برای چند ماه دریافت کرده اند، اتفاق می افتند. اکثر این تغییرات ظاهراً با قطع مصرف اتامبوتول باز می گردند. هرچند، بـررسی دوره ای قدرت بینایی در جریـان درمـان ضروری است. با دوز های پایین، اختلالات بینایی بسیار به ندرت پدید می آیند.

#### ریفامپین

ریفامپین یک مشتق نیمه مصنوعـی ریفامایسین، آنتی بیوتیک تولید شده توسط استرپتومایسس مِدیتِرانئی، است. این عامل در شرایط آزمایشگـاهی علیه بعضی از کوکوس های گرم مثبت و گرم منفی، برخی از باکتری های انتریک، مایکوباکتریوم ها، کلامیدیا، و پاکس ویروس ها فعال می باشد. با آنکه بسیاری از مننگوکوکوس‌ها و مایکوباکتریوم‌ها با کمتر از ۱ μg/mL از ریفامپین مهار می شوند، اما جهش یافته های به شدت مقاوم با فراوانی

$10^{-5}$–$10^{-6}$ در تمام جمعیت های میکروبی وجود دارند. تجویز طولانی مدت ریفامپین به صورت یک داروی واحد اجازه ظهور این جهش یافته های بسیار مقاوم را می دهد. هیچ مقاومت متقاطعی با سایر دارو های ضد میکروبی دیده نمی شود.

ریفامپین قویاً به RNA پلیمراز وابسته به DNA متصل گشته و بنابراین سنتز RNA را در باکتری ها متوقف می سازد. این آنتی بیوتیک مرحله نهایی در سر هم شدن پاکس ویروس ها را بلوکه می نماید. ریفامپین به خوبی در سلول های فاگوسیتیک نفوذ می کند و می تواند ارگانیسم های درونی سلولی را بکشد. جهش یافته های مقاوم به ریفامپین RNA پلیمراز تغییر یافته ای را عرضه می دارند.

ریفامپین پس از مصرف خوراکی، به خوبی جذب شده و به طور گسترده در بافت ها توزیع می شود، و عمدتاً از طریق کبد و به میزان کمتر در ادرار دفع می گردد.

در سل، یک دوز خوراکی واحد همراه با اتامبوتول، INH، یا داروی ضد سل دیگر، به منظور به تأخیر انداختن ظهور مایکوباکتریوم های مقاوم به ریفامپین، تجویز می‌شود. برای مایکوباکتریوم‌های آتیپیک ممکن است رژیمی مشابه به کار رود. در زمان بندی های درمانی کوتاه مدت برای سل، ریفامپین به شکل خوراکی، نخست روزانه (به همراه ایزونیازید) و سپس دو یا سه بار در هفته برای ۹–۶ ماه داده می شود. اما، برای جلوگیری از وقوع «سندرم آنفلونزا» و کم‌خونی، نباید کمتر از دو دوز در هفته تجویز گردد. استفاده از ریفامپین در همراهی با سولفون برای درمان جذام مؤثر است.

ریفامپین خوراکی می تواند اکثر مننگوکوکوس ها را از حاملین بزداید. متأسفانه، سویه های مننگوکوکی بسیار مقاوم در این شیوه انتخاب می شوند. افرادی که در تماس نزدیک با کودکان مبتلا به عفونت هموفیلوس آنفلونزا قرار دارند (برای مثال، اعضای خانواده یا در مهد های کودک) می توانند ریفامپین را به عنوان پروفیلاکسی دریافت نمایند. در عفونت های دستگاه ادراری و در برونشیت مزمن، ریفامپین فاقد کارآیی است، زیرا مقاومت نسبت به آن بی درنگ به وجود می آید.

ریفامپین یک رنگ نارنجی بی ضرر را به ادرار، عرق، و لنز های تماسی می‌بخشد. اثرات نامطلوبِ گهگاهی عبارتند از : بثورات جلدی، ترومبوسیتوپنی (کاهش پلاکت)، پروتئینوری زنجیره سبک، و نقص در عملکرد کبد. ریفامپین آنزیم های میکروزومی (نظیر سیتوکروم P450) را بر می انگیزاند.

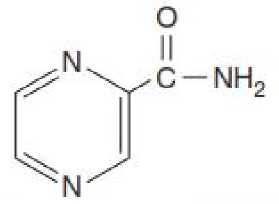
ریفابوتین، یک داروی ضد مایکوباکتریومی خویشاوند، در پیشگیری از عفونت ناشی از کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم مؤثر است.

ریفاکسیمین مشتقی از ریفامپین بوده که دارای یک حلقه اضافی پیریدو ایمیدازول می باشد. این آنتی بیوتیک یک داروی خوراکی غیر قابل جذب سودمند در درمان اسهال مسافرتی است و درمانی نجات بخش برای عود بیماری کلستریدیوم دیفیسیل محسوب می گردد.

ریفاپنتین برای درمان سل استفاده می شود و از آنجایی که فعالیت طولانی تری دارد، در رژیم هایی که یک بار یا دو بار در هفته تجویز می شوند، سودمند است. غذا جذب آن را افزایش می دهد.

### پیرازینامید

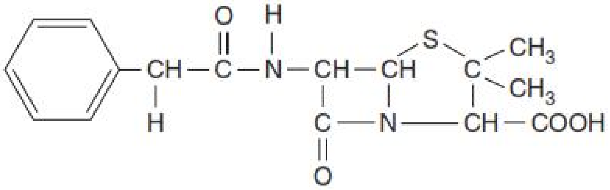
پیرازینامید با نیکوتین آمید خویشاوندی دارد. این عامل از دستگاه گوارش جذب شده و به طور گسترده در بافت ها توزیع می شود. مایکوباکتریوم توبرکلوزیس به سهولت مقاومت را در برابر پیرازینامید توسعه می دهد، اما این دارو هیچ واکنش متقاطعی با INH یا سایر دارو های ضد سل ندارد. اثرات نامطلوب اصلی پیرازینامید مسمومیت کبدی (۵–۱ درصد)، تهوع، استفراغ، ازدیاد حساسیت، و افزایش غیر طبیعی اسید اوریک در خون هستند.



Pyrazinamide (PZA)

### پرسش های مروری

۱. عامل ضد میکروبی با ساختار زیر، دارویی انتخابی برای درمان عفونت‌های ناشی از کدام یک از میکروارگانیسم های زیر لحاظ می گردد؟



الف) باکتروئیدوز فراژیلیس

ب) پسودوموناس آئروژینوزا

پ) ویروس هرپس سیمپلکس

ت) استرپتوکوکوس پایوژنز (استرپتوکوکوس های گروه A)

ث) مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

۲. مقاومت استافیلوکوکوس اورئوس نسبت به داروی نشان داده شده در پرسش ۱ ماحصل کدام مورد است؟

الف) عمل استیل ترانسفراز

ب) عمل β– لاکتاماز

پ) جایگـزینی دی پپتید D-ALa-D-ALa با دی پپتید D-Ala-D-Lac در پپتیدوگلیکان دیواره سلولی
ت) کاهش تراوایی دیواره سلولی باکتریایی نسبت به دارو
ث) پاتوژن درون سلولی بودن

۳. مقاومت استرپتوکوکوس پنومونیه نسبت به داروی نشان داده شده در پرسش ۱ ماحصل کدام مورد است؟
الف) عمل استیل ترانسفراز
ب) عمل β- لاکتاماز
پ) جایگـزینی دی پپتید D-ALa-D-ALa با دی پپتید D-Ala-D-Lac در پپتیدوگلیکان دیواره سلولی
ت) کاهش تراوایی دیواره سلولی باکتریایی
ث) حضور پروتئین های اتصالیِ به طور ژنتیکی تغییر یافته در دیواره سلولی باکتریایی

۴. تمام گفته های زیر درباره مقاومت ضد میکروبی انتروکوکوس ها صحیح است، مگر :
الف) انتروکوکوس هـا در بدن موجـود زنده در برابر سولفامتوکسازول – تری متوپریم مقاوم اند.
ب) سفالوسپورین ها علیه انتروکوکوس ها فعال نیستند.
پ) مقاومت در بـرابـر استرپتوگرامین هـا (کوئینوپریستین – دالفوپریستین) پا به عرصه ظهور نهاده است.
ت) انتروکوکوس های مقاوم به ونکومایسین در اروپا و آمریکا نادر هستند.

۵. یک زن ۲۰ ساله به تب و سرفه خلط دار، حاوی رگه هـای خون، دچـار می شود. او kg ۶ از وزن خود را در ۶ هفته گذشته از دست داده است. رادیوگراف قفسه سینه او، ارتشاح دو طرفه لُب فوقانی همراه با حفره ها را نشان می دهد. بر اساس تاریخچه و یافته های رادیوگراف قفسه سینه، کدام یک از رژیم های دارویی زیر، تا زمان رسیدن نتایج کشت، مناسب ترین رژیم برای درمان اولیه است؟
الف) ایزونیازید، ریفامپین، پیرازینامید، و اتامبوتول
ب) پنی‌سیلین و ریفامپین
پ) سفوتاکسیم، کلیندمایسین و تری متوپریم – سولفامتوکسازول
ت) آمپی‌سیلین – سولباکتام
ث) ونکومایسین، جنتامایسین، و کلینداMایسین

۶. آنتی بیوتیک هـای آمینوگلیکوزیدی به طور مشخص کدام یک از عوارض نامطلوب زیر را ایجاد می کنند؟
الف) کم‌خونی آپلاستیک
ب) تحریک غیر اختصاصی سلول های B
پ) اوتوتوکسیسیته و نفروتوکسیسیته
ت) حساسیت به نور

۷. کدام گروه از عوامل ضد میکروبی زیر از طریق مهار سنتز پروتئین بر روی میکروارگانیسم ها عمل می نمایند؟
الف) فلئوروکوئینولون ها
ب) آمینوگلیکوزید ها
پ) پنی سیلین ها
ت) گلیکوپپتید ها (مانند ونکومایسین)
ث) پلی میکسین ها

۸. ردیفی از مقاومت های ضد میکروبی در باکتری ها وجود دارد. کدام مورد زیر از جمله نگرانی های عمده بین المللی است؟
الف) مقاومت به سولفونامید در نیسریا مننژایتیدیس
ب) مقاومت به پنی سیلین G در نیسریا گونوره
پ) مقاومت به آمپی سیلین در هموفیلوس آنفلونزا
ت) مقاومت به اریترومایسین در استرپتوکوکوس پایوژنز (استرپتوکوکوس های گروه A)
ث) مقاومت به ونکومایسین در استافیلوکوکوس اورئوس

۹. کدام یک از فاکتور های زیر عموماً به هنگام انتخاب درمان ضد میکروبی اولیه برای یک عفونت، در نظر گرفته نمی شود؟
الف) سن بیمار
ب)جایگاه آناتومیک عفونت (برای مثال، مننژیت یا عفونت دستگاه ادراری)
پ) این که بیمار سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارد یا خیر
ت) این که در مکان عفونت ابزاری مصنوعی (برای مثال، مفصل مصنوعیِ لگن، دریچه مصنوعی قلب، و سوند ادراری) کار گذاشته شده است یا خیر
ث) منتظر ماندن برای نتایج کشت و آزمون های حساسیت

۱۰. تمام عوامل زیر از فعالیت خوبی علیه ارگانیسم های گرم مثبت برخوردار هستند، مگر :
الف) داپتومایسین
ب) ونکومایسین
پ) آزترئونام

ت) کوئینوپریستین – دالفوپریستین
ث) تیگسایکلین

۱۱. تیگسایکلین، یک آنتی بیوتیک گلایسیل سایکلین جدید با فعالیتی خوب علیه انواعی از پاتوژن ها، بهترین داروی مورد استفاده برای کدام یک از عفونت های زیر است؟
الف) مننژیت
ب) عفونت‌های درون شکمی ناشی از مخلوط باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی
پ) سپتی سمی نوزادی
ت) التهاب پیشابراه ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس
ث) به عنوان درمان تکی برای باکتریمی ناشی از اسینتوباکتر بائومانیئی

۱۲. کدام یک از آنتی بیوتیک های کارباپنم فاقد فعالیت علیه پسودوموناس آئروژینوزا است؟
الف) ایمیپنم
ب) مروپنم
پ) دوریپنم
ت) ارتاپنم

۱۳. کدام یک از عوامل زیر را نمی توان انتظار داشت که علیه باسیل های گرم منفی اثر پس از آنتی بیوتیکی نشان دهد؟
الف) ایمیپنم
ب) سیپروفلوکساسین
پ) جنتامایسین
ت) آمپی سیلین

۱۴. تمام موارد زیر مکانیسم های معمول مقاومت در برابر پنی سیلین ها هستند، مگر :
الف) تولید β- لاکتاماز ها
ب) تغییر در گیرنده های هدف (PBP ها)
پ) عدم توانایی در فعال سازی آنزیم های اتولیتیک
ت) نقص در سنتز پپتیدوگلیکان
ث) متیلاسیون RNA ی ریبوزومی

۱۵. داروی انتخابی اول برای درمان عفونت های وخیم بی هوازی ناشی از باکتروئیدز فراژیلیس کدام است؟
الف) کلیندامایسین
ب) آمپی سیلین
پ) سفوکسیتین
ت) مترونیدازول
ث) آموکسی سیلین – کلاوولانات

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ت | ۲- ب | ۳- ث |
| ۴- ت | ۵- الف | ۶- پ |
| ۷- ب | ۸- ث | ۹- ث |
| ۱۰- پ | ۱۱- ب | ۱۲- ت |
| ۱۳- ت | ۱۴- ث | ۱۵- ت |

# بخش ۴ ویروس شناسی

## فصل ۲۹ ویژگی های کلی ویروس ها

**مقدمه**

ویروس ها کوچک ترین عوامل عفونت زا (با قطر تقریبی ۳۰۰nm-۲۰) بوده و تنها دارای یک نوع اسید نوکلئیک (RNA یا DNA) به عنوان ژنوم خود هستند. اسید نوکلئیک در پوسته ای پروتئینی، که ممکن است توسط یک غشای حاوی لیپید احاطه شده باشد، جای گرفته است. واحد عفونت زای کامل یک ویریون نامیده می شود. ویروس‌ها در محیط خارج سلولی خنثی‌اند؛ آنها صرفاً در سلول های زنده به تکثیر پرداخته، انگل هایی در سطح ژنتیک لحاظ می گردند. اسید نوکلئیک ویروسی در بر دارنده اطلاعات لازم جهت برنامه نویسی در سلول میزبانِ آلوده به منظور سنتز ماکرومولکول های اختصاصیِ ویروسی است، که برای تولید ویروس های جدید ضروری اند. در جریان چرخه تکثیر، کپی های متعددی از اسید نوکلئیک ویروس و پروتئین های پوشش (coat proteins) تولید می شوند. پروتئین های پوشش گرد هم می آیند تا کپسید را شکل دهند، که اسید نوکلئیک ویروس را پوشانده و آن را در برابر محیط خارج سلولی پایدار می سازد و همچنین اتصال (attachment) و نفوذ (penetration) ویروس به سلو ل‌های حساسِ جدید را در پی تماس تسهیل می نماید. عفونت ویروسی ممکن است تأثیری اندک بر روی سلول میزبان بگذارد یا آن که بدون تأثیر باشد یا ممکن است به آسیب و مرگ سلول بیانجامد.

طیف ویروس‌ها مملوء از تنوع است. ویروس‌ها در ساختار، سازمان، و بیان ژنوم، و تدابیر تکثیر و سرایت به طور چشمگیری اختلاف دارند. طیف میزبانی یک ویروس معین ممکن است وسیع یا بسیار محدود باشد. ویروس ها ارگانیسم های تک سلولی از قبیل مایکوپلاسما، باکتری ها، و جلبک ها و تمام گیاهان و حیوانات عالی را آلوده می‌کنند. اثرات کلی عفونت ویروسی بر روی میزبان در فصل ۳۰ بیان گردیده است.

بیشترین اطلاعات درباره ارتباطات ویروس - میزبان از مطالعه روی باکتریوفاژ ها، ویروس هایی که باکتری ها را مورد حمله قرار می دهند، به دست آمده است. این موضوع در فصل ۷ به بحث گذاشته شده است. ویژگی های هر کدام از ویروس ها در فصول ۴۴-۳۱ مورد بحث قرار گرفته اند.

**اصطلاحات و تعاریف در ویروس شناسی**

طرح های کلی ویروس های واجد تقارن بیست وجهی ( icosahedral symmetry) و تقارن مارپیچی (helical symmetry) در شکل ۱-۲۹ به تصویر کشیده شده اند. شرح اجزای ویروسیِ نشان داده شده در شکل، در ادامه ارائه گشته است.

کپسید : پوسته، یا پوششی، پروتئینی که ژنوم اسید نوکلئیک را در بر می گیرد.

کپسومر ها : واحد هایی مورفولوژیکی که در میکروسکوپ الکترونی بر روی سطح ذرات ویروسی بیست وجهی دیده می شوند. کپسومر ها دسته هایی از پلی پپتید ها را عرضه می دارند، اما این واحد های مورفولوژیک لزوماً با واحد های ساختاریِ به طور شیمیایی معین مطابقت ندارند.

ویروس ناقص (defective virus) : یک ذره ی ویروسی که به لحاظ عملکردی در بعضی از جنبه های همانند سازی نقص دارد.

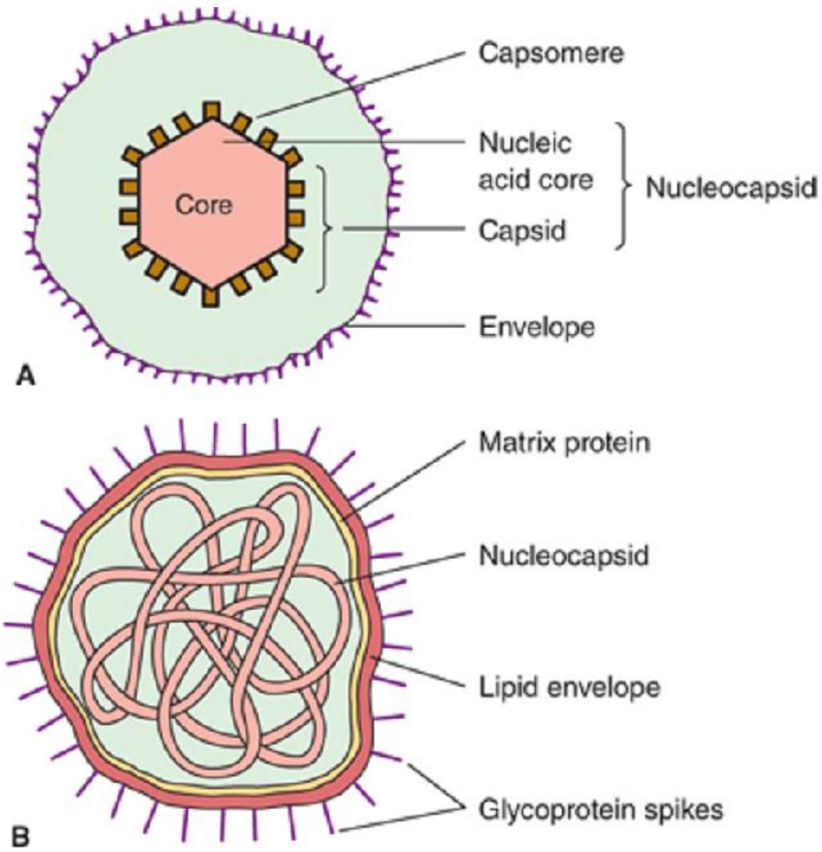
پوشش (envelope) : یک غشای حاوی لیپید که برخی از ذرات ویروسی را احاطه می نماید. این غشا در جریان بلوغ ویروس، به واسطه فرآیند جوانه زدن از میان غشای سلولی کسب می گردد. (شکل ۳-۲۹ را ببینید). گلیکوپروتئین های کد شده توسط ویروس در سطح پوشش قرار می گیرند. این برآمدگی ها پپلومِر نام دارند.

نوکلئوکپسید : کمپلکس پروتئین - اسید نوکلئیک که ارائه دهنده شکل بسته بندی شده ی ژنوم ویروسی می باشد. این اصطلاح معمولاً در مواردی استفاده می شود که نوکلئوکپسید زیرساختاری از یک ذره ی ویروسی پیچیده تر است.

واحد های ساختاری (structural units) : قطعات ساختمانیِ پروتئینیِ پایه در پوشش. آنها معمولاً مجموعه ای از بیش از یک زیرواحد پروتئینیِ نامشابه هستند. واحد ساختاری اغلب با عنوان پروتومِر اشاره می گردد.

زیرواحد (subunit) : یک زنجیره پلی پپتیدیِ ویروسیِ تاخورده ی واحد.

ویریون : ذره ی ویروسی کامل. در برخی موارد (مانند پاپیلوماویروس ها و پیکورناویروس‌ها)، ویریون همان نوکلئوکپسید است. در ویریون‌های پیچیده‌تر (هرپس ویروس ها و اورتومیکسوویروس ها)، ویریون شامل نوکلئوکپسید به علاوه یک پوششِ احاطه کننده است. این ساختار (ویریون) برای انتقال اسید نوکلئیک ویروسی از سلولی به سلول دیگر به خدمت گرفته می شود.




*شکل ۱-۲۹. طرحی کلی که اجزای ذره ویروسی کامل (ویریون) را نشان می‌دهد. A: ویروس پوشش دار با تقارن بیست وجهی. B: ویروس با تقارن مارپیچی.*

**منشأ تکاملی ویروس ها**

منشأ ویروس ها ناشناخته است. میان ویروس های DNA دار (DNA ویروس ها)، ویروس های RNA دار (RNA ویروس ها)، و ویروس هایی که در مراحل متفاوت از چرخه حیات خود هم DNA و هم RNA را به عنوان ماده ژنتیکی به کار می گیرند، تفاوت هایی بنیادی وجود دارد. احتمال دارد انواع متفاوتِ عوامل، از منشأ های متفاوت باشند. دو نظریه درباره منشأ ویروسی می تواند به صورت زیر خلاصه گردد :

۱. ویروس ها ممکن است از اجزای DNA یا RNA ی سلول های میزبان اشتقاق یافته و قادر به همانند سازی خودمختار و تکامل مستقل شده باشند. آنها به ژن‌هایی شباهت دارند که ظرفیت وجود مستقل از سلول را کسب کرده اند. بعضی از توالی های ویروسی با بخش هایی از ژن های سلولیِ به رمز در آورنده دومیْن های عملکردی پروتئین خویشاوند هستند. به نظر می رسد که دست کم بعضی از ویروس ها در این شیوه تکامل پیدا کرده اند.

۲. ویروس ها ممکن است اشکال تجزیه ای انگل های درون سلولی باشند. هیچ مدرکی حاکی از تکامل ویروس ها از باکتری ها، حتی از ارگانیسم های درون سلولی اجباری، مانند ریکتسیا ها و کلامیدیا ها، در دست نیست. با این همه، پاکس ویروس ها آنچنان بزرگ و پیچیده اند که ممکن است به منزله ی محصولات تکاملی بعضی از اجداد سلولی باشند.

**رده بندی ویروس ها**

**مبنای رده بندی**

خصوصیات زیر به عنوان مبنایی برای رده بندی ویروس ها استفاده شده اند. میزان اطلاعات موجود در هر طبقه برای تمام ویروس ها یکسان نیست. اکنون برای شناسایی ویروس، تعیین توالی ژنوم پیش از همه انجام می گیرد، و مقایسات با پایگاه های داده، اطلاعات جزئی تری درباره رده بندی ویروسی، پیش بینی ترکیب پروتئین، و خویشاوندی تاکسونومیک با سایر ویروس ها را فراهم می نماید.

۱. مورفولوژی ویریون، شامل اندازه، شکل، نوع تقارن، حضور یا عدم حضور پپلومر ها، و حضور یا عدم حضور غشا ها.

۲. ویژگی های ژنوم ویروس، شامل نوع اسید نوکلئیک (DNA یا RNA)، اندازه ژنوم، تعداد رشته (تک یا دو)، خطی یا حلقوی، پُلاریته یا قطبیت (مثبت، منفی، دو قطبی)، قطعات (تعداد، اندازه)، توالی نوکلئوتیدی، محتوای G+C، حضور ویژگی های اختصاصی (عناصر تکراری، ایزومریزاسیون، کلاهک انتهای ′۵، پروتئینِ به

طور کووالان متصل شده به انتهای ′۵، ناحیه پلی (A) در انتهای′۳.

۳. سازمان و همانند سازی ژنوم، شامل ترتیب ژن، تعداد و موقعیت قالب های باز خواندن، تدابیر همانند سازی (الگو های رونویسی و ترجمه)، و جایگاه های سلولی (تجمع پروتئین ها، سر هم شدن [assembly] ویریون، رها سازی ویریون).

۴. ویژگی های پروتئین ویروس، شامل تعداد، اندازه، و فعالیت های عملکردیِ پروتئین های ساختاری و غیر ساختاری، توالی اسید آمینه ای، تغییرات (گلیکوزیلاسیون، فسفریلاسیون، میریستیلاسیون) و فعالیت های عملکردیِ اختصاصی (فعالیت‌های ترانسکریپتاز معکوس، نورآمینیداز، ادغام).

۵. ویژگی های آنتی ژنتیک.

۶. ویژگی های فیزیکی شیمیایی ویریون، شامل توده ملکولی، چگالی شناور، پایداری pH، پایداری گرمایی، و حساسیت به عوامل فیزیکی و شیمیایی، به ویژه اتر و شوینده ها.

۷. ویژگی های بیولوژیک، شامل طیف میزبان طبیعی، راه سرایت، ارتباطات ناقل، بیماری زایی، گرایش های بافتی و آسیب شناسی.

**سیستم های جهانی تاکسونومی ویروس**

سیستمی ایجاد شده است که در آن ویروس ها بر پایه مورفولوژی ویریون، ساختار ژنوم، و تدابیر همانند سازی، در گروه های اصلی – موسوم به خانواده ها – تفکیک گردیده اند. نام های خانواده ی ویروس پسوند ویریده می گیرند. جدول ۱-۲۹ یک طرح کاربردی آسان برای رده بندی را بیان می کند. طرح های خانواده های ویروس حیوانی در شکل ۲-۲۹ نشان داده شده اند.

درون هر خانواده، زیرتقسیماتی موسوم به جنس ها، معمولاً بر اساس اختلافات بیولوژیکی، ژنومی، فیزیکی شیمیایی، یا سرولوژیک، جای گرفته‌اند. معیار های مورد استفاده برای معین نمودن جنس ها از خانواده ای به خانواده دیگر فرق می کنند. نام های جنس پسوند ویروس را به دنبال خود می کشند. در چند خانواده (هرپس ویریده، پارامیکسوویریده، پارووویریده، پاکس ویریده، رئوویریده، رتروویریده) گروه بندی بزرگتری به نام زیرخانواده ها تعریف شده است، که بازتاب پیچیدگی ارتباطات میان ویروس های عفونت زا می باشد. راسته های ویروس ممکن است جهت گروه بندی خانواده هایی که خصوصیات مشترک دارند، به کار روند. برای مثال، راسته مونونگاویرال ها مشتمل بر خانواده های بورناویریده، فیلوویریده، پارامیکسوویریده، و رابدوویریده است. در سال ۲۰۱۳، کمیته بین المللی تاکسونومی ویروس ها بیش از ۲۵۰۰ ویروس حیوانی و گیاهی را در قالب ۱۰۳ خانواده و ۴۵۵ جنس، با صد ها ویروسی که هنوز نامی نداشتند، سامان داد.

ویژگی های خانواده های اصلی آن دسته از ویروس های حیوانی که دارای اعضای مهم در بیماری انسانی اند، در جدول ۱-۲۹ خلاصه گردیده اند. آنها به طور مختصر در ادامه، به ترتیبی که در جدول ۱-۲۹ دیده می شود، بحث شده اند، و با جزئیات بیشتر در فصول بعدی خواهند آمد.

جدول ۱-۲۹. خانواده هایی از ویروس حیوانی که دارای اعضای قادر به ایجاد عفونت در انسان ها هستند

| مرکز اسید نوکلئیک | تقارن کپسید | ویریون : پوشش دار یا بدون پوشش | حساسیت به اتر | تعداد کپسومر ها | اندازه ذره ویروس (nm)[a] | اندازه اسید نوکلئیک در ویریون (kb/kbp) | نوع فیزیکی اسید نوکلئیک[b] | خانواده ویروس |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DNA | بیست وجهی | بدون پوشش | مقاوم | ۳۲ | ۱۸-۲۶ | ۵/۶ | ss | پارووویریده |
| | | | | | ۳۰ | ۲/۰-۳/۹ | حلقوی ss | آنِلوویریده |
| | | | | ۷۲ | ۴۵ | ۵ | حلقوی ds | پولیوماویریده |
| | | | | ۷۲ | ۵۵ | ۸ | حلقوی ds | پاپیلوماویریده |
| | | | | ۲۵۲ | ۷۰-۹۰ | ۲۶-۴۵ | ds | آدنوویریده |
| | | پوشش‌دار | حساس | ۱۸۰ | ۴۰-۴۸ | ۳/۲ | حلقوی ds[c] | هپادناویریده |
| | | | | ۱۶۲ | ۱۵۰-۲۰۰ | ۱۵۲-۲۴۰ | ds | هرپس‌ویریده |
| | کمپلکس | پوشش های کمپلکس | مقاوم[d] | | ۲۳۰× ۴۰۰ | ۱۳۰-۳۷۵ | ds | پاکس‌ویریده |
| RNA | بیست‌وجهی | بدون پوشش | مقاوم | ۳۲ | ۲۸-۳۰ | ۷/۲-۸/۴ | ss | پیکورناویریده |
| | | | | | ۲۸-۳۰ | ۶/۴-۷/۴ | ss | آستروویریده |
| | | | | ۳۲ | ۲۷-۴۰ | ۷/۴-۸/۳ | ss | کالیسی‌ویریده |
| | | | | | ۲۷-۳۴ | ۷/۲ | ss | هِپِه‌ویریده |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | ۳۵-۴۰ | ۴ | قطعه‌قطعه ds | پیکوبیرناویریده |
| | | | | | ۶۰-۸۰ | ۱۶-۲۷ | قطعه‌قطعه ds | رئوویریده |
| | | پوشش دار | حساس | ۴۲ | ۵۰-۷۰ | ۹/۷-۱۱/۸ | ss | توگاویریده |
| | نامعلوم یا کمپلکس | پوشش دار | حساس | | ۴۰-۶۰ | ۹/۵-۱۲/۵ | ss | فلاوی‌ویریده |
| | | | | | ۵۰-۳۰۰ | ۱۲-۱۴ | قطعه‌قطعه ds | آرِناویریده |
| | | | | | ۱۲۰-۱۶۰ | ۲۷-۳۲ | ss | کوروناویریده |
| | | | | | ۸۰-۱۱۰ | ۷-۱۱[e] | دیپلوئید SS | رتروویریده |
| | | | | | ۸۰-۱۲۰ | ۱۰-۱۳/۶ | قطعه‌قطعه ds | اورتومیکسوویریده |
| | مارپیچی | پوشش دار | حساس | | ۸۰-۱۲۰ | ۱۱-۲۱ | قطعه‌قطعه ds | بونیاویریده |
| | | | | | ۸۰-۱۲۵ | ۸/۵-۱۰/۵ | ss | بورناویریده |
| | | | | | ۷۵× ۱۸۰ | ۱۳-۱۶ | ss | رابدوویریده |
| | | | | | ۱۵۰-۳۰۰ | ۱۶-۲۰ | ss | پارامیکسوویریده |
| | | | | | ۸۰× ۱۰۰۰[f] | ۱۹/۱ | ss | فیلوویریده |

a. قطر، یا قطر × طول.

b. ds، دو رشته ای (double-stranded)؛ SS، تک رشته ای (single-stranded).

c. رشته (پُلاریته) منفی واجد طول ثابت kb ۳/۲ است؛ دیگری در طول فرق داشته، یک شکاف بزرگ تک رشته ای را به جای می گذارد.

d. جنس اورتوپاکس ویروس، که در بر دارنده پوکس ویروس های بهتر مطالعه شده (مانند واکسینیا) است، به اتر مقاوم می باشد؛ بعضی از پاکس ویروس های متعلق به سایر جنس ها به اتر حساس اند.

e. اندازه مونومر.

f. اشکال رشته ای (فیلامِنتوس) در طول بسیار متفاوت هستند.

## بررسی ویروس های DNA دار

### الف) پاروو ویریده

پاروو ویروس ها (از واژه لاتین پارووس [*parvus*] به معنای کوچک) ویروس هـایی بسیـار کوچک با انـدازه ذره حـدوداً nm ۲۶-۱۸ هستند. این ذرات تقـارن مکعبی (cubic symmetry) داشته، از ۳۲ کپسومـر برخوردار اند، اما فاقد پوشش می باشند. ژنوم آنها DNA ی تک رشته ایِ خطی به اندازه متوسط kb ۵ است. همانند سازی تنها در سلول هـایی رخ می دهد که فعالانه در حال تقسیم اند؛ سر هم شدن کپسید در هسته سلول آلوده اتفاق می افتد. پاروووویروس B19 انسانی در سلول های نابالغ اریتروئید تکثیر نموده و چند پیامد نامطلوب، از جمله بحران آپلاستیک (نارسایی موقت مغز استخوان)، بیماری پنجم، و مرگ جنین را ایجاد می کند (فصل ۳۱ را ببینید).

### ب) آنلوویریده

آنِلوویروس ها (از واژه لاتین آنلو [*anello*] به معنای حلقه) ویریون های بیست وجـهی کوچک (تقریباً به قطـر nm ۳۰) هستند کـه فـاقد پوشش می باشند. ژنـوم ویروسی DNA ی تک رشته ایِ حلقوی، به اندازه kb ۴-۲ است. ژنوم، رشته منفی می باشد. آنلوویروسها شامل تورک تِنوویروس ها اند. آنلوویروس هـا در جمعیت انسانی پـراکنش داشته و همچنین در بسیاری از گونه هـای حیوانی یافت گردیده اند. هیچ بیماریِ خاصی با آنها مرتبط دانسته نشده است.

### پ) پولیوماویریده

ویروس های کوچک (nm ۴۵)، بدون پوشش، مقاوم به حرارت، و مقاوم به اتر هستند که تقارن مکعبی، با ۷۲ کپسومر، را نشان می دهند. نام آنها از واژه یونانی پلی [*poly*] به معنای بسیار [many] و اوما [*oma*] به معنای تومور [tumor] گرفته شده است که به توانایی بعضی از این ویروس ها در ایجاد تومور در میزبان های آلوده اشاره دارد. ژنوم آنها DNA ی دو رشته‌ایِ حلقوی با اندازه kbp ۵ می باشد. این عوامل چرخه رشد آهسته ای داشته، سنتز DNA ی سلول را تحریک می کنند، و درون هسته همانند سازی می نمایند. بهتر شناخته شده ترین پولیوماویروس های انسانی عبارتند از : ویـروس JC، عـامل مسبب لکوانسفالوپاتی (تخـریب غلاف هـای میلینِ پوشش دهنده رشته های عصبی) چند کانونی پیشرونده؛ ویروس BK، که با نفروپاتی (آسیب کلیه) در دریافت کنندگان پیوند ارتباط دارد؛ و ویروس سلول مِرکِل، که ارتباط آن با اکثر کارسینوم های پوستیِ سلول مرکل پی برده شده است. SV40 نیز انسان ها را آلوده می کند. اکثر گونه های حیوانی حامل یک یا تعداد بیشتری پولیوماویروس هستند (فصل ۴۳ را ببینید).

**ت) پاپیلوماویریده**

پاپیلوماویروس ها در بعضی از جنبه‌ها به پولیوماویروس ها شباهت دارند، اما از ژنـوم بزرگتـر (۸ kbp) و اندازه ذره بزرگتـر (۶۰-۵۵ nm) برخـوردار می باشند. نام آنها از واژه لاتین پاپیلا [*papilla*] به معنای برآمدگی نوک دار [nipple] و واژه یونانی اوما [*oma*] به معنای توکور [tumor] گرفته شده است که ضایعات زگیل مانند تولید شونده توسط این ویروس ها را شرح می دهـد. برخی از انواع، عـوامل مسبب سرطان های تناسلی در انسان ها به شمار می روند. پاپیلوماویروس ها بسیار اختصاصی به میزبان و اختصاصی به بافت هستند. تعداد زیـادی از گونه هـای حیـوانی پاپیلوماویروس هـا را حمل می نمایند (فصل ۴۳ را ببینید).

**ث) آدنوویریده**

آدنوویروس ها (از واژه لاتین آدنوس [*adenos*] به معنای غده [gland]) ویروس‌هایی با اندازه متوسط (۹۰nm-۷۰)، و بدون پوشش‌اند که تقارن مکعبی را با اسپایک های فیبریِ بیرون زده از کپسومر ها نشان می دهند که در اتصال به میزبان کمک می کنند. ژنوم آنها DNA ی دو رشته ای خطی، با انـدازه ۴۸-۲۶ kbp می باشد. همانند سازی در هسته انجام می پذیـرد. الگو های پیچیده پیرایش، mRNAها را پدید می آورند. دست کم ۵۷ نوع از این ویروس ها در انسان هـا، به ویژه در غشا هـای مخاطی، عفونت ایجـاد می کنند، و بعضی از انواع می توانند در بافت لنفاوی باقی بمانند. بعضی از آدنوویروس هـا سبب بیماری هـای تنفسی مزمـن، التهاب ملتحمه چشم، و گاسترـوانتریت می شوند. تعدادی از آدنوویروس هـای انسانی می توانند تومور هایی را در نوزاد هامستر القا کنند. بسیاری از سروتایپ هـا حیوانات را آلوده می سازند (فصل های ۳۲ و ۴۳ را ببینید).

**ج) هپادناویریده**

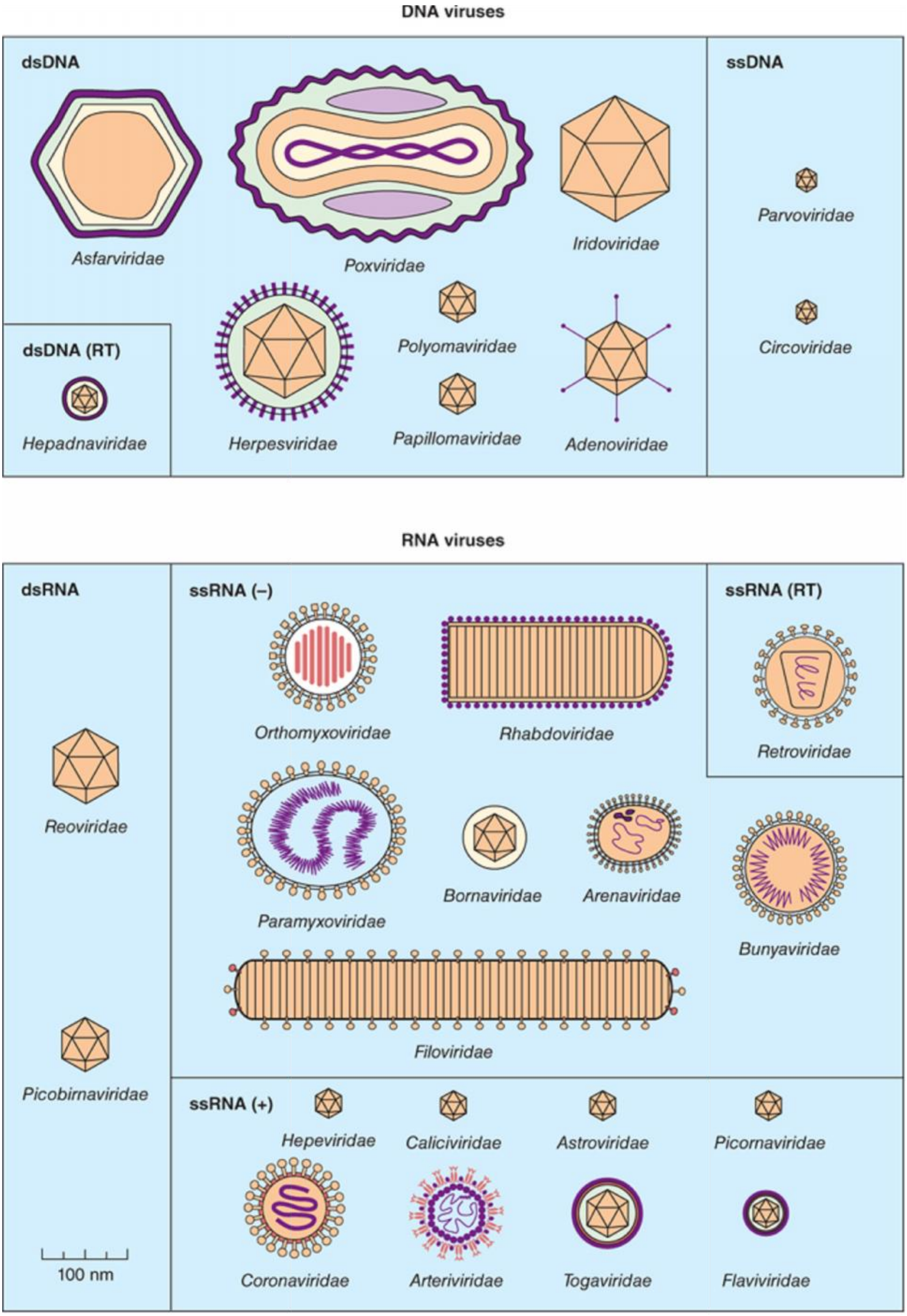
هپادناویروس ها (از واژه لاتین هپا [hepa] به معنای کبد) ویروس هایی کوچک (۴۸-۴۰ nm)، و دارای DNA ی دو رشته ای حلقوی با اندازه ۳/۲ kbp هستند. DNA ی ویروسی در ذرات، واجد یک شکاف تک رشته ای بزرگ است. همانند سازی مستلزم ترمیم شکاف تک رشته‌ای در DNA، رونویسی از RNA، و رونویسی معکوس از RNA به منظور ساخت DNA ی ژنومی است. ویروس متشکل از یک مرکز نوکلئوکپسید بیست وجهیِ nm ۲۷ می باشد که درون پوششی از نزدیـک چسبیده، که حاوی لیپید و آنتی ژن سطحی ویروس است، جای می گیـرد. پروتئین سطحی به طور ویـژه در جریـان تکثیر ویروس، که در کبد اتفاق می افتد، بیش از حد تولید گشته، و به جریان خون می ریزد. هپادناویروس ها باعث ایجاد هپاتیت حاد و مزمن می شوند؛ عفونت های پایدار با خطر بالای بروز سرطان همـراه اند. انـواعی از هپادناویروس هـا شناخته شده انـد که پستانداران و اردک ها را آلوده می کنند (فصل ۳۵ را ببینید).

**چ) هرپس ویریده**

هرپس ویروس ها خانواده ای بزرگ از ویروس ها، با قطر ۲۰۰- ۱۵۰ nm می باشند. نام آنها اشاره به واژه لاتین هرپس [*herpes*] به معنای خزیدن [creep] دارد که ماهیت گسترده شونده ضایعات پوستی ناشی از این ویروس ها را شرح می دهد. نوکلئوکپسید ۱۰۰ nm قطر داشته، دارای تقارن مکعبی و واجد ۱۶۲ کپسومر است، که توسط پوششی حـاوی لیپید محـاط می گردد. ژنوم آنها DNA ی دو رشته ایِ خطی، بـا انـدازه ۲۴۰-۱۲۵ kbp است. حضور توالی های تکراری انتهایی و درونی به ایجاد چند شکل ایزومری از DNA ژنومی منتج می شود. ویریون ها حاوی بیش از ۳۰ پروتئین اند. عفونت های نهفته ممکن است در تمام طول عمر میزبان، معمولاً در سلول‌های گانگلیونی (گره عصبی) و لنفوبلاستوئید (سلول های نابالغی که معمولاً به لنفوسیت های بالغ تمایز می یابند)، پایدار بمانند. هرپس ویروسهای انسانی عبارتند از : هرپس سیمپلکس نوع ۱ و نوع ۲ (ضایعات دهانی و تناسلی)، واریسلا - زوستر ویروس ها (آبله مرغان و زونا)، سایتومگالوویروس، اپستِین - بار ویروس (مونونوکلئوز عفونی و ارتباط آن با نئوپلاسم های انسانی)، هرپس ویروس های انسانی ۶ و ۷ (T لنفوتروپیک)، و هرپس ویروس ۸ (مرتبط با سارکوم کاپوزی). سایر هرپس ویروس ها در بسیاری از حیوانات وجود دارند (فصل های ۳۳ و ۴۳ را ببینید).

**ح) پاکس ویریده**

ویروس هایی بزرگ و آجر مانند یا بیضی شکل، با طول ۴۵۰-۲۲۰ nm، عرض ۲۶۰nm-۱۴۰ و ضخامت ۲۶۰nm-۱۴۰ هستند. ساختار ذره پیچیده بوده، واجد پوششی حاوی لیپید است. نام آنها برگرفته از واژه پاکس [*pokkes*] به معنای کیسه [pouch] است که به مشخـصه ی ضایعات پوستیِ وزیکولیِ آنها اشاره می نماید. ژنوم آنها DNA ی دو رشته ای خطی، و به طور کووالان بسته شده، با انـدازه ۳۷۵-۱۳۰ kbp می باشد. ذرات پاکس ویروس حدوداً ۱۰۰ پروتئین دارند، که بسیاری از آنها، نظیر RNA پلیمراز وابسته به DNA، دارای فعالیت آنزیمی اند. همانند سازی تماماً درون سیتوپلاسم سلول رخ می دهد. همگیِ پاکس ویروس‌ها به تولید ضایعات پوستی گرایش دارند. بعضی از آنها (آبله یا اِسمال پاکس، واکسینیا، و مولوسکوم کونتاژیوزوم) برای انسان ها بیماری زا می‌باشند؛ سایرین که برای حیوانات بیماری زا اند (آبله گاوی یا کوپاکس، و آبله میمون یا مانکی پاکس) می توانند انسان ها را آلوده نمایند (فصل ۳۴ را ببینید).




شکل ۲-۲۹. اشکال و اندازه های نسبی ویروس های حیوانی از خانواده هایی که مهره داران را آلوده می نمایند. در بعضی از طرح ها، برخی از ساختار های درونی ذرات نمایش داده شده اند. تنها آن دسته از خانواده هایی که پاتوژن های انسانی می باشند، در جدول ۱-۲۹ فهرست و در متن توصیف گردیده اند.

### بررسی ویروس های RNA دار

#### الف) پیکورناویریده

پیکورناویروس هـا ویروس هـایی کوچک (۲۸–۳۰ nm)، و مقاوم به اتر هستند که تقارن مکعبی را نشان می‌دهند. ژنوم آنها RNA ی تک رشته ای، و پلاریته مثبت است (یعنی می تواند به عنوان mRNA به خدمت گرفته شود) و اندازه آن ۷/۲–۸/۴ kb می باشد. گروه هایی که انسان ها را آلوده می کنند، عبارتند از : انتروویروس ها (پولیوویروس ها، کوکساکی ویروس ها، اکوویروس ها، و رینوویروس‌ها [بیش از ۱۰۰ سروتایپِ مسبب سرماخوردگی]) و هپاتوویروس ها (هپاتیت A). رینوویروس ها حساس به اسید بوده و چگالی بالایی دارند؛ انتروویروس ها مقاوم به اسید و با چگالی پایین تر هستند. پیکورناویروس ها حیوانات را آلوده ساخته، تب برفکی (بیماری پا و دهان) را در گاو ها و انسفالومیوکاردیت (التهاب و تحلیل ماهیچه های قلبی به همراه ضایعات در سیستم عصبی مرکزی) را در جوندگان ایجاد می کنند (فصل ۳۶ را ببینید).

#### ب) آستروویریده

آستروویروس ها در اندازه به پیکورناویروس ها (۲۸–۳۰ nm) شباهت دارند، اما این ذرات برون‌نمای ستاره ای شکل مشخصی را بر روی سطح خود به معرض نمایش می گذارند. ژنوم آنها RNA ی تک رشته ایِ خطی و پلاریته مثبت، با اندازه ۶/۸–۷/۰ kb است. این عوامل ممکن است با گاستروانتریت در انسان ها و حیوانات ارتباط داشته باشند (فصل ۳۷ را ببینید).

#### پ) کالیسی ویریده

کالیسی ویروس ها مشابه پیکورناویروس ها، اما اندکی بزرگتر (۲۷–۴۰ nm) هستند. به نظر می رسد بر روی سطح خود فرورفتگی‌های فنجان مانند دارند. ژنوم آنها RNA ی تک رشته ای و پلاریته مثبت، با اندازه ۷/۳–۸/۳ kb است؛ ویریون فاقد پوشش می باشد. پاتوژن های انسانی مهم، نوروویروس ها (مانند نورواک ویروس)، عامل گاستروانتریت حاد هستند. سایر عوامل، گربه ها و شیر های دریایی، به علاوه نخستی ها را آلوده می کنند (فصل ۳۷ را ببینید).

#### ت) هپه ویریده

هِپه ویروس ها مشابه کالیسی ویروس ها، ذراتی کوچک (۳۲–۳۴ nm) و مقاوم به اتر هستند. ژنوم آنها RNA ی تک رشته ای، و پلاریته مثبت، با انـدازه ۷/۲ kb است. آنها فاقـد پروتئین متصل شونده به ژنوم (VPg) می باشند. ویروس هپاتیت E انسانی به این گروه تعلق دارد (فصل ۳۵ را ببینید).

#### ث) پیکوبیرناویریده

پیکوبیرناویروس ها ویروس هایی کوچک (۳۵–۴۰ nm) و بدون پوشش بوده که تقارن بیست وجهی دارند. ژنوم، RNA ی خطی، دو رشته ای، قطعه قطعه (دو قسمتی)، در مجموع به اندازه ۴ kb است.

#### ج) رئوویریده

رئوویروس ها ویروس هایی با اندازه متوسط (۶۰–۸۰ nm)، مقاوم به اتر و بدون پوشش و دارای تقارن بیست وجهی هستند. این ذرات واجد دو یا سه پوسته پروتئینی با کانال هایی می باشند که از سطح تا مرکز امتداد یافته اند؛ اِسپایک (میخ) های کوتاهی از سطح ویریون بیرون می زنند. ژنوم آنها RNA قطعه قطعه (۱۰–۱۲ قطعه)، دو رشته ای، و خطی است، کـه در مجـموع ۱۸–۳۰ kbp اندازه دارد. اندازه هر قطعه از RNA از ۲۰۰۰ تا ۳۰۰۰ جفت باز متغیر است. همانند سازی در سیتوپلاسم رخ می دهد؛ بازآرایـی قطعه ژنوم به سهولت اتفاق می افتد. رئوویروس های انسانی شامل روتاویرس ها انـد، که نمای چـرخ مانند ویـژه ای داشته و سبب گاستروانتریت می شونـد. رئوویروس های مشابه از لحاظ آنتی ژنی، حیوانات متعددی را آلوده می کنند. جنس کولتی ویروس در بر دارنده ویروس انسانی تب کنه کلرادو است (فصل ۳۷ را ببینید).

#### چ) آربوویروس ها و ویروس های منتقل شونده توسط جونده

آربوویروس ها و ویروس های منتقل شونده توسط جونده یک گروه از ویروس ها (نه یک خانواده ویروسی) با خصوصیات فیزیکی و شیمیایی متنوع است. آربوویروس ها (بیش از ۳۵۰ نوع از آنها وجود دارد) دارای یک چرخه پیچیده بوده که در آنها بندپایان به عنوان ناقل هایی که ویروس ها را از طریق گزش خود به میزبان های مهره دار انتقال می دهند، نقش آفرینی می‌کنند. به نظر نمی آید همانند سازی ویروسی برای بندپای آلوده مضر باشد. آربوویروس ها انسان ها، پستانداران، پرندگان، و مار ها را آلوده نموده و از پشه ها و کنه ها به عنوان ناقل سود می جویند. پاتوژن های انسانی شامل ویروس های دانگ، تب زرد، تب نیل غربی، و ویروس های انسفالیت هستند. ویروس های منتقل شونده توسط جونده، عفونت های پایداری را در جوندگان ایجـاد کرده و بدون یک ناقل بندپا انتقال می یابند. بیماری هـای انسانی مشتمل بر عفونت های هانتاویروس، و تب لاسا می باشند. ویروس ها در این گروه اکولوژیک به چند خانواده ویروسی شامل آرِناویروس، بونیاویروس، فِلاوی ویروس، رئوویروس، رابدوویروس، و توگاویروس، تعلق دارند (فصل ۳۸ را ببینید).

#### ح) توگاویریده

بسیاری از آربوویروس هایی که پاتوژن های اصلی انسانی به شمار می روند،

موسوم به آلفاویروس ها – به علاوه روبِلا ویروس (ویروس سرخجه) – متعلق به این گروه هستند. آنها واجد پوششی حاوی لیپید بوده و به اتر حساس می باشند، و ژنوم شان RNA ی تک رشته‌ای، و پلاریته مثبت، با انـدازه kb ۱۱/۸–۹/۷ است. ویریون پوشش دار nm ۷۰–۶۵ اندازه دارد. ذرات ویروسی با جوانـه زدن از غشا هـای سلولی میزبـان به بلوغ می رسند. یک مثال، ویروس انسفالیت اسبی شرقی است. ویروس سرخجه ناقل بندپا ندارد (فصل های ۳۸ و ۴۰ را ببینید).

**خ) فلاوی ویریده**

فلاوی ویروس ها ویروس هایی پوشش دار، با قطر nm ۶۰–۴۰، و حاوی RNA ی تک رشته‌ای، و پلاریته مثبت می‌باشند. اندازه ژنوم آنها از ۹/۵kb تا kb ۱۲ فـرق می کند. ویریون های بالغ درون سیسترون های شبکه اندوپلاسمی تجمع می‌یابند. این گروه از آربوویروس ها ویروس تب زرد و ویروس های دانگ را در بر می گیرند. اکثر اعضا به وسیله بندپایان خونخوار انتقال پیدا می کنند. برای ویروس هپاتیت C بندپایی شناخته نشده است (فصل های ۳۵ و ۳۸ را ببینید).

**د) آرناویریده**

آرِناویروس ها ویروس هایی پلئومورفیک، و پوشش‌دار با اندازه ۳۰۰nm–۶۰ (به طور متوسط nm ۱۳۰–۱۱۰) هستند. ژنوم آنها RNA ی قطعه قطعه، تک رشته ای و حلقوی است کـه پلاریته منفی و دو قطبی، با انـدازه کلی kb ۱۴–۱۰ می باشد. همانند سازی در سیتوپلاسم با سر هم شدن از راه جوانه زنی از غشای پلاسمایی رخ می دهد. ویریون ها در جریان بلوغ به ریبوزوم های سلول میزبان وارد می شوند، که به این ذرات ظاهر "شنی" می بخشد. اکثر اعضای این خانواده منحصر به مناطق استوایی آمریکا (یعنی مجموعه تاکاریب) هستند. تمامی آرناویروس های پاتوژن برای انسان ها، در جوندگان عفونت های مزمن ایجاد می کنند. ویروس تب لاسای آفریقا مثالی از این دست می باشد. این ویروس ها به حداکثر شرایط محدود سازی در آزمایشگاه نیاز دارند (فصل ۳۸ را ببینید).

**ذ) کورناویریده**

کوروناویروس ها ذرات nm ۱۶۰–۱۲۰ پوشش دار حاوی ژنوم RNA ی غیر قطعه قطعه تک رشته ای، و پلاریته مثبت، با اندازه kb ۳۲–۲۷ هستند. کورناویروس‌ها همانند اورتومیکسوویروسها می باشند، اما از بیرون زدگی های سطحیِ گلبرگ مانند در یک حاشیه، به سان تاج خورشید (solar corona) برخوردار اند. نوکلئوکپسید های کورناویروس در سیتوپلاسم توسعه پیدا کرده و از طریق جوانه زدن درون وزیکول های سیتوپلاسمی به بلوغ می رسند. این ویروس‌ها طیف میزبانی محدودی دارند. اکثر کورناویروس های انسانی بیماری های حـاد خفیف – سرماخوردگی ها – را در دستگاه تنفسی فوقانی ایجاد می کنند، اما در سال ۲۰۰۳ کورناویروس جدیدی شناسایی گردید که سندرم تنفسی حاد شدید (sever acute respiratory syndrome) یـا سارس (SARS) و سندرم تنفسی خـاور میـانه ( Middle East respiratory syndrome) یـا مِـرس (MERS) را ایجـاد نمود. توروویروس‌ها، که عامل گاستروانتریت اند، جنس متمایزی را شکل می دهند. کورناویروس‌های حیوانی به سهولت عفونت های پایدار را مستقر می سازند و مشتمل بـر ویـروس هپاتیت موشی و ویـروس برونشیت عفونی ماکیـان (پرندگان) می باشند (فصل ۴۱ را ببینید).

**ر) رتروویریده**

رتروویروس ها ویروس هایی کروی (spherical) و پوشش دار (با قطر ۱۱۰nm–۸۰) هستند، که ژنوم آنها حاوی دو کپی از RNA ی تک رشته‌ای، پلاریته مثبت، و خطی (با پلاریته یکسان با mRNA ویروسی) است. هر مونومر RNA، kb ۱۱–۷ اندازه دارد. ذرات دارای یک نوکلئوکپسید مارپیچی درون یک کپسید بیست وجهی هستند؛ ویریون در بر دارنده یک آنزیم ترانسکریپتاز (نسخه بردار) معکوس است که یک کپی DNA از ژنوم RNA را تولید می کند. این DNA حلقوی گشته و درون DNA ی کروموزومی میزبان الحاق می گردد. آنگاه، ویروس از کپی DNA ی "پروویروس" الحاق شده همانند سازی می شود. سر هم شدن ویریون با جوانه زدن روی غشای پلاسمایی رخ می دهـد. میزبـان هـا به طور مزمـن آلوده باقی می مانند. رتروویروس هـا به شکل وسیع توزیع شده اند؛ همچنین پروویروس هـای درونی حاصل از عفونت های قدیمی سلول هـای زایا وجود دارند که در قالب ژن هـای وراثتی انتقال می یابند. ویروس هـای لوکمی (سرطان خـون) و سارکوم (تومور بدخیم بافت همبند) در حیوانـات و انسان هـا (فصل ۴۳ را ببینید)، ویروس های فومی در نخستی ها، و لِنتی ویروس ها (ویروس های نقص ایمنی انسان؛ ویسنا در گوسفند) (فصول ۴۲ و ۴۳ را ببینید) در ایـن گـروه جـای دارند. رتروویروس هـا سندرم نقص ایمنی اکتسابی یا ایـدز (acquired immunodeficiency syndrome [AIDS]) را ایجاد می کنند (فصل ۴۴ را ببینید) و شناسایی انکوژن های سلولی را امکان پذیر می سازند (فصل ۴۳ را ببینید).

**ز) اورتومیکسوویریده**

اورتومیکسوویروس ها ویروس‌هایی پوشش‌دار، با اندازه متوسط ۱۲۰nm–۸۰ هستند که تقارن مارپیچی را نشان می دهند. این ذرات، کروی یا رشته ای بوده، بیرون زدگی هـایی دارند که واجـد فعالیت هماگلوتینین یا نورآمینیداز

می باشند. ژنوم آنها RNA ی قطعه قطعه ی تک رشته ای، پلاریته منفی، خطی، با اندازه کلی ۱۳/۶-۱۰ kb است. هر قطعه بین ۸۹۰ تا ۲۳۵۰ نوکلئوتید دارد. ویروس با جوانه زدن از غشای پلاسمایی به بلوغ می رسد. اورتومیکسوویروس‌ها شامل ویروس های آنفلونزا اند که انسان ها و حیوانات را آلوده می نمایند. زمانی که دو ویروس آنفلونزا یک سلول را آلوده می کنند، ماهیت قطعه قطعه ژنوم اجازه بازآرایی سریع ژنتیکی را داده، احتمالاً میزان بالایی از تنوع را در میان ویروس های آنفلونزا رواج می دهد. گمان می رود بازآرایی ویروسی و انتقال از سایر گونه‌ها ظهور سویه‌های پاندمیک (جهانگیر) انسانی جدید از ویروس های آنفلونزای A را توجیه کند (فصل ۳۹ را ببینید).

### ژ) بونیا ویریده

بونیاویروس ها ذرات پوشش دار کروی یا پلئورموفیک ۱۲۰-۸۰ nm هستند. ژنوم آنها از یک RNA ی سه قطعه ایِ تک رشته ای، پلاریته منفی یا دو قطبی، و حلقوی، با اندازه کلی ۱۹-۱۱ kb ساخته شده است. ذرات ویریون حاوی سه نوکلئوکپسید حلقوی با تقارن مارپیچی می باشند که حدوداً ۲/۵ nm قطر و ۳۰۰۰-۲۰۰ nm طول دارند. همانند سازی در سیتوپلاسم رخ می دهد، و یک پوشش با جوانه زدن در گلژی کسب می گردد. اکثر این ویروس ها از طریق بندپایان به مهره داران منتقل می شوند (آربوویروس ها). هانتاویروس ها به واسطه بندپایان انتقال نمی یابند، بلکه انتقال آنها توسط جوندگانی که عفونت پایدار دارند، با پراکندگی فضولات آلوده در هوا، صورت می گیرد. آنها عامل تب های خونریزی دهنده و نفروپاتی، به علاوه سندرم ریوی شدید هستند (فصل ۳۸ را ببینید).

### س) بورناویریده

بورناویروس ها ویروس هایی پوشش دار، و کروی (۱۳۰-۷۰ nm) می‌باشند. ژنوم آنها RNA ی غیر قطعه قطعه، تک رشته ای، پلاریته منفی، و خطی، با اندازه ۱۰/۵-۸/۵ kb است. در میان ویروس های RNA دار غیر قطعه قطعه و پلاریته منفی، به لحاظ این که همانند سازی و رونویسی از ژنوم ویروسی آنها در هسته رخ می دهد، منحصر به فرد هستند. ویروس بیماری بورنا در حیوانات نوروتروپیک است (به عصب گرایش دارد)؛ ارتباط آن با اختلالات عصبی روانی در انسان ها اثبات نشده است (فصل ۴۲ را ببینید).

### ش) رابدوویریده

رابدوویروس ها ویروس هایی پوشش دار شبیه به گلوله تفنگ (در یک انتها مسطح و در انتهای دیگر کروی)، با اندازه تقریبی ۱۸۰×۷۵ nm هستند. پوشش از اسپایک های ۱۰ nm برخوردار است. ژنوم آنها RNA ی غیر قطعه قطعه، تک رشته ای، پلاریته منفی و خطی، با اندازه ۱۵-۱۱ kb می باشد. این ذرات با جوانه زدن از غشای سلولی شکل می گیرند. ویروس‌ها طیف میزبانی وسیعی دارند. ویروس هاری عضوی از این گروه به شمار می رود (فصل ۴۲ را ببینید).

### ص) پارامیکسوویریده

پارامیکسوویروس ها به اورتومیکسوویروس ها شباهت دارند، اما از آنها بزرگتر (۳۰۰-۱۵۰ nm) هستند. این ذرات پلئومورفیک اند. نوکلئوکپسید داخلی ۱۸-۱۳ nm اندازه داشته و دارای RNA ی غیر قطعه قطعه، تک رشته ای، پلاریته منفی و حلقوی، با اندازه ۲۰-۱۶ kb است. نوکلئوکپسید و هماگلوتینین، هر دو، در سیتوپلاسم ایجاد می شوند. آن دسته که انسان ها را آلوده می نمایند عبارتند از : ویروس های اوریون، سرخک، پارا آنفلونزا، متانوپنومو، و سین سیشیال تنفسی. این ویروس ها طیف میزبانی محدودی دارند. برخلاف ویروس های آنفلونزا، پارا میکسوویروس ها از لحاظ ژنتیکی پایدار اند (فصل ۴۰ را ببینید).

### ض) فیلوویریده

فیلوویروس ها ویروس هایی پوشش دار، و پلئومورفیک هستند که ممکن است بسیار طویل و نخ مانند به نظر رسند. آنها معمولاً ۸۰ nm عرض و حدود ۱۰۰۰ nm طول دارند. پوشش، حاوی پپلومر های بزرگی است. ژنوم آنها RNA ی تک رشته ای، پلاریته منفی، و خطی، با اندازه ۱۹-۱۸ kb می باشد. ویروس های ماربوگ و ابولا تب خونریزی دهنده شدید را در آفریقا ایجاد می کنند. به منظور کار با این ویروس ها، حداکثر شرایط محدود سازی (زیست ایمنی سطح ۴) نیاز است (فصل ۳۸ را ببینید).

### ط) ویروس های نوظهور

ویروس های جدید با فراوانی فزاینده در حال کشف شدن هستن؛ اکثر آنها به خانواده های موجود تعلق دارند، اما ندرتاً، برخی عوامل، غیر قابل رده بندی هستند. بعضی از آنها با بیماری انسانی ارتباط دارند، در حالی که بسیاری از آنها دیگر گونه ها را آلوده می سازند (فصل ۴۸ را ببینید).

### ظ) ویروئید ها

ویروئید ها عوامل عفونت زای کوچکی اند که سبب بیماری در گیاهان می شوند. ویروئید ها عواملی اند که تعریف ویروس های کلاسیک برای آنها مناسب نیست. آنها ملکول های اسید نوکلئیک می باشند که پوشش پروتئینی ندارند. ویروئید های گیاهی ملکول های RNA ی تک رشته ای و حلقویِ به طور کووالان بسته شده ای متشکل از حدود ۳۶۰ نوکلئوتید و دارای ساختاری میله مانند با جفت باز های متعدد هستند. ویروئیدها با مکانیسم کاملاً جدیدی

به تکثیر می پردازند. RNA ی ویروئید هیچ پروتئینی را به رمز در نمی آورد؛ بیماری هـای گیاهی مخـرب، با ساز و کار های نامعلومی توسط ویروئید هـا به وقوع می پیوندند. ویروس هپاتیت D در انسان ها از ویژگی های مشابه با ویروئید ها برخوردار است.

**ع) پریون ها**

پریون ها ذراتی عفونت زا هستند که صرفاً از پروتئین، بدون هیچ اسید نوکلئیک قابل شناسایی، ساخته شده اند. آنها در برابر غیر فعال شدن توسط حرارت، فرم آلدهید و پرتو فرابنفش که ویروس ها را غیر فعال می سازند به شدت مقاومت می ورزند. پروتئین پریون به وسیله یک ژن سلولی منفرد کد می شود. بیماری های پریونی موسوم به «انفسالوپاتی های اسفنجی شکل قابل سرایت»، شامل اسکراپی در گوسفند، بیماری جنون گاوی در گاو ها، و کورو و بیماری کِروتْزْ فلدت – جاکوب در انسان ها هستند (فصل ۴۲ را ببینید).

**اصول ساختار ویروس**

ویروس هـا در اشکال و اندازه هـای متعددی وجـود دارند. جهت رده بندی ویروس و برقراری ارتباطات ساختار – عملکرد پروتئین های ویروسی، دانستن اطلاعات ساختاری ضروری است. ویژگی های ساختاری خاص هر خانواده ی ویروسی بر اساس عملکرد های ویریون تعیین می‌شوند. عملکرد های ویریون عبارتند از : شکل‌گیری و رها سازی ویریون از سلول های آلوده؛ انتقال به میزبان‌های جدید؛ و اتصال، نفوذ، و پوسته برداری در سلول‌های آلوده شده ی جدید. شناخت ساختار ویروس بر درک ما از برخی فرآیندها نظیر بر هم کنش ذرات ویروس با گیرنده های سطحی سلول و آنتی بادی های خنثی کننده می افـزاید. این موضـوع ممکن است به طراحیِ منطقی دارو هـای ضد ویروسی ای بیانجامد که قادرند از اتصال ویروس، پوسته برداری، یا سر هم شدن آن در سلول های حساس جلوگیری کنند.

**انواع تقارن در ذرات ویروس**

میکروسکوپ الکترونی، میکروسکوپ کرایو الکترون و تکنیک های تفرق اشعه X امکان واکافت اختلافات بسیار کوچک در مورفولوژی ویروس ها را فراهم نموده اند. مطالعه تقارن ویروسی به کمک میکروسکوپ الکترونی مستلزم بهره گیری از رنگ های فلزی سنگین (مانند فسفو تگنستات پتاسیم) به منظور تأکید بر ساختار سطحی است. فلز سنگین به سان یک ابر در ذره ویروس نفوذ می کند و ساختار سطحی ویروس ها را به واسطه «رنگ آمیزی منفی» ظاهر می سازد. سطح شاخص تفکیک nm ۴-۳ است (اندازه مارپیچ دوتاییِ DNA، nm ۲ می باشد). هرچند، شیوه های مرسوم آماده سازی نمونه اغلب به از شکل افتادگی و تغییرات در مورفولوژی ذره منجر می شوند. میکروسکوپ کرایو الکترون نمونه های ویروسیِ به سرعت منجمد شده در یخ شیشه ای را به کار می گیرد؛ ویژگی های ساختاریِ بسیار کوچک حفظ می گردند، و استفاده از رنگ آمیزی منفی کنار گذاشته می شود. اطلاعات ساختار سه بعدی را می توان با استفاده از فرآیند های پردازش تصویر در رایانه به دست آورد. مثال‌هایی از بازساخت تصویر ذرات ویروس در فصل‌های بعد نشان داده شده اند (فصل های ۳۲ و ۳۷ را ببینید).

کریستالوگرافی (بلورنگاری) پرتو X می‌تواند اطلاعات واکافت اتمی، عموماً در سطح nm ۰/۳-۰/۲ را در اختیار بگذارد. نمونه باید کریستالین (بلورین) باشد، و این وضعیت تنها برای ویروس‌های کوچک بدون پوشش قابل حصول است. با این همه، امکان به دست آوردن اطلاعات ساختاری با واکافت بالا، در مورد زیرساختارهای به خوبی مشخصِ آماده شده از ویروس‌های پیچیده‌تر وجود دارد.

اقتصاد ژنتیکی نیازمند آن است که یک ساختار ویروسی از تعداد زیادی ملکول همانند از یک یا چند پروتئین ساخته شود. معماری ویروسی را می‌توان بـر پایـه آرایش زیرواحـد هـای مورفولوژیک، در سه نوع گـروه بندی نمود : (۱) تقـارن مکعبی (مانند آدنوویروس هـا)، (۲) تقـارن مارپیچـی (مانند اورتومیکسوویروس هـا)، و (۳) ساختـار هـای کمپلکس (پیچـیده) (مانند پاکس‌ویروس ها).

**الف) تقارن مکعبی**

تمامی تقارن هـای مکعبی مشاهده شده در ویروس هـای حیـوانی، الگوی بیست وجهی (icosahedral pattern) است، که کارآمد ترین آرایش در یک پوسته بسته محسوب می شود. ایکوزاهِدرون دارای ۲۰ وجه (هرکدام یک مثلث متساوی الاضلاع)، ۱۲ رأس و محور های پنج‌گانه، سه‌گانه و دوگانه از تقارن دورانی است. واحد های رأس از پنج واحد مجاور (پنتا والانت یا پنج ظرفیتی) و تمامیِ دیگر واحد ها از شش واحد مجاور (هگزا والانت یا شش ظرفیتی) برخوردار اند.

روی سطح یک ایکوزاهدرون دقیقاً ۶۰ واحد همانند وجود دارد. به منظور ساخت یک ذره در اندازه ای که برای جای دادن ژنوم ویروسی کافی باشد، پوسته های ویروسی از مضرب هایی از ۶۰ واحد ساختاری تشکیل می شوند. در بعضی از موارد، به منظور جای دادن ژنوم ویروسی همراه با زیرواحد های پروتئینی اضافی، ساختار های بزرگتری از کپسید شکل می گیرند.

اکثر ویروس هایی که واجد تقارن بیست وجهی اند، شکل ایکوزاهدرال (بیست وجهی) ندارند، به جای آن، نمای فیزیکی ذره کروی است.

اسید نوکلئیک ویروسی درون ذرات ایزومِتریک (ذرات ریز مساوی) متراکم می شود؛ پروتئین های مرکز، که توسط ویروس کد شده اند – یا، در مورد

پولیوماویروس هـا و پاپیلوماویروس هـا، هیستـون هـای سلولی — در متراکم نمودن اسید نوکلئیک در فرمی که برای بسته بندی مناسب باشد، درگیر هستند. «توالی هـای بسته بندی» (packaging sequences) روی اسید نوکلئیک ویروسی در سر هم شدن به شکل ذرات ویروسی دخالت دارند. در خصوص اسید های نوکلئیکی که می توانند درون یک کپسید بیست وجهیِ معین بسته بندی شوند، محدودیت های اندازه وجود دارد. کپسید های بیست وجهی مستقل از اسید نوکلئیک شکل می گیرند. اکثر نمونه های تهیه شده از ویروس های ایزومتریک حاوی تعدادی ذرات «توخالی» (empty) عاری از اسیـد نوکلئیک ویروسی خواهند بود. بیان پروتئین هـای کپسید از ژن های کلون شده، اغلب به خودمونتاژ (سر هم شدن خود به خودی) و تشکیـل «ذرات شبـه ویـروس» (virus-like particles) توخـالی می انجامد. گروه های ویروسی DNA دار و RNA دار، هر دو، مثال هایی از تقارن مکعبی را نشان می دهند.

**ب) تقارن مارپیچی**

در موارد تقارن مارپیچی، زیرواحد های پروتئینی به تناوب به اسید نوکلئیک ویروسی متصل گشته، آن را به صورت یک مارپیچ می پیچانند. آنگاه، مجموعه (کمپلکس) اسید نوکلئیک ویروسیِ رشته ای - پروتئین درون یک پوشش حاوی لیپید پیچ می خورد. بنابراین، میان پروتئینِ کپسید و اسید نوکلئیک در ویروس های واجد تقارن مارپیچی، بر هم کنش منظم و دوره ای وجـود دارد، موضوعی که در ویروس های واجد تقارن بیست وجهی دیده نمی شود. احتمال تشکیل ذرات مارپیچی «توخالی» نمی رود.

تمامی مثال های شناخته شده از ویروس های حیوانی با تقارن مارپیچی دارای ژنوم RNA می باشند، و به استثنای رابدوویروس، نوکلئوکپسید درون یک توپ در داخل پوشش پیچیده شده است (شکل های ۱-۲۹، B، ۲-۲۹ و ۱-۴۲ را ببینید).

**پ) ساختار های کمپلکس**

بعضی از ذرات ویروسی تقارن مکعبی یا مارپیچی را نشان نمی دهند، بلکه ساختار آنها پیچیده تر است. برای مثال، پاکس ویروس ها آجر مانند بوده، برآمدگی هایی روی سطح بیرونی و یک مرکز و اجسام جانبی در داخل دارند (شکل های ۲- ۲۹ و ۱-۳۴ را ببینید).

**سنجش اندازه ویروس ها**

اندازه کوچک و توانایی عبـور از صافی هـایی که مانع از گـذر باکتری هـا می شوند، ویژگی هـای کلاسیک ویروس هـا به شمار می آیند. هرچنـد، به دلیل آن که بعضی از باکتری ها ممکن است از بزرگ‌ترین ویروس ها کوچک‌تر باشند، توانایی عبور از صافی یک ویژگی منحصر به فرد برای ویروس‌ها لحاظ نمی گردد.

مشاهده مستقیم در میکـروسکوپ الکترونی گسترده تـرین شیـوه مـورد استفاده جهت برآورد اندازه ذره است. ویروس هـا را می تـوان در نمونه هـای تهیه شده از عصاره های بافت و در برش های فوق نازک از سلول های آلوده مشاهده نمود. شیـوه دیگری که می تواند به کار بـرده شود، رسوب در اولترا سانتریفیوژ است. ارتباط بین اندازه و شکل یک ذره و سرعت رسوب آن اجازه تعیین چگالی ذره را می دهد.

**الف) سنجش های مقایسه ای**

قطر ویروس ها از حـدود ۲۰ nm تا ۳۰۰ nm متفاوت است (جـدول ۱-۲۹ را ببینید). بـرای مقـاصد مرجـع، داده هـای زیـر را بایـد در نظر گـرفت : (۱) گونه هـای استافیلوکوکوس قطری حدود ۱۰۰۰ nm (۱ µm) دارند. (۲) ویروس هـای باکتریایی (باکتریوفاژ هـا) در اندازه متغیر اند (۱۰-۱۰۰ nm). بعضی از آنها کروی یا شش ضلعی و دارای دُم هـای کوتاه یـا بلند هستند. (۳) ملکول هـای پروتئینی نمونه در قطر، بین آلبومیـن سرم (۵ nm) و گلوبولین (۷ nm) تا بـرخی هموسیانین هـا (۲۳ nm) قـرار می گیرنـد. (۴) ریبوزوم هـای یوکاریوتی به انـدازه ۲۵-۳۰۰ nm و میتوکندری هـای آنها بسیار بزرگ (۱-۱۰ µm) می باشند. (۵) گلبول های قرمز حدود ۶-۸ µm قطر دارند. (۶) عرض یک موی انسان حدود ۱۰۰ µm است.

اندازه های نسبی و مورفولوژی انواع خانواده های ویروسی در شکل ۲-۲۹ نشان داده شده اند. ذراتی که در قطر، دو برابر اختلاف دارند، در حجم دارای تفاوت هشت برابری می باشند. بنابراین، حجم پاکس ویروس تقریباً ۱۰۰۰ برابر بیشتر از حجم ذره پولیوویروس، و حجم یک باکتری کوچک ۵۰,۰۰۰ برابر بیشتر است.

## ترکیب شیمیایی ویروس ها

**پروتئین ویروسی**

پروتئین های ساختاری ویروس ها دارای چند عملکرد مهم هستند. هدف اصلی آنها تسهیل انتقال اسید نوکلئیک ویروسی از یک سلول میزبانی به دیگری است. آنها برای حفاظت از ژنوم ویروسی در برابر غیر فعال سازی توسط نوکلئاز ها، مشارکت در اتصال ذره ویروس به سلول حساس و تأمین تقارن ذره ویروس به خدمت گرفته می شوند.

پروتئین ها خصوصیات آنتی ژنیِ ویروس را تعیین می کنند. پاسخ ایمنیِ حفاظتی میزبان علیه شاخصه های آنتی ژنی پروتئین ها یا گلیکوپروتئین های آشکار روی سطح ذره ویروس راهبردی می شود. بعضی از پروتئین های سطحی ممکن است همچنین فعالیت های اختصاصی را بروز دهند (برای

مثال، هماگلوتینین ویروس آنفولانزا گلبول های قرمز را آگلوتینه می نماید).

بعضی از ویروس ها آنزیم هایی را (که پروتئین اند) درون ویریون حمل می‌کنند. این آنزیم ها در مقادیر بسیار اندک وجود داشته و احتمالاً در ساختار ذرات ویروس اهمیت ندارند؛ هرچند، آنها برای شروع چرخه تکثیر ویروس به هنگام وارد شدن ویریون به سلول میزبان حیاتی هستند. مثال ها عبارتند از : RNA پلیمراز های حمل شونده توسط ویروس های واجد ژنوم RNA با پلاریته منفی (مانند اورتومیکسوویروس ها و رابدوویروس ها) که برای کپی کردن نخستین mRNA ها لازم می باشند، و نسخه بردار معکوس (رِورس ترانسکریپتاز)، آنزیمی در رتروویروس ها که یکی از کپی از DNA را از RNA ی ویروسی می سازد، که یک مرحله حیاتی در همانند سازی و ترانسفورماسیون است. سرانجام، در این رابطه می توان به پاکس ویروس ها اشاره کرد، که مرکز آنها حاوی یک سیستم رونویسی است؛ آنزیم‌های مختلف زیادی در ذرات پاکس ویروس بسته بندی می شوند.

### اسید نوکلئیک ویروسی

ویروس ها در بر دارنده نوع منفردی از اسید نوکلئیک – DNA یا RNA – می باشند که اطلاعات ژنتیکی لازم برای همانند سازی ویروس را کد می کند. ژنوم ممکن است تک رشته ای یا دو رشته ای، حلقوی یا خطی، و قطعه قطعه یا غیر قطعه قطعه باشد. نوع اسید نوکلئیک، تعداد رشته، و اندازه آن خصوصیات اصلی مورد استفاده برای رده بندی ویروس ها در قالب خانواده ها هستند (جدول ۱–۲۹).

اندازه ژنوم DNA ی ویروسی از ۳/۲kbp (هپادناویروس‌ها) تا ۳۷۵kbp (پاکس ویروس‌ها) فرق می کند. اندازه ژنوم RNA ی ویروسی از حدود ۴kb (پیکورناویروس‌ها) تا ۳۲kb (کوروناویروس‌ها) متغیر است.

تمام گروه‌های ویروسیِ DNA دار اصلی در جدول ۱–۲۹ دارای ژنومی با ملکول منفرد DNA و آرایش خطی یا حلقوی هستند.

RNA های ویروسی در چند شکل وجود دارند. RNA ممکن است یک ملکول منفرد خطی باشد (برای مثال، در پیکورناویروس‌ها). در سایر ویروس‌ها (برای مثال، اورتومیکسوویروس ها) ژنوم از چند قطعه RNA ساخته می شود، که ممکن است به طور شُل درون ویریون به هم پیوسته باشند. RNA ی جدا شده از ویروس های واجد ژنوم پلاریته مثبت (یعنی، پیکورنا ویروس ها، توگاویروس ها) عفونت زا است و این ملکول درون سلول آلوده به عنوان یک mRNA عمل می کند. RNA های جدا شده از ویروس های واجد RNA پلاریته منفی، نظیر رابدوویروس‌ها و اورتومیکسوویروس‌ها، عفونت زا نیستند. در این خانواده های ویروسی، ویریون ها حامل RNA پلیمراز هایی اند که در سلول، ملکول های RNA ی ژنومی را به چند ملکول RNA ی مکمل، که هر کدام ممکن است به عنوان یک mRNA به خدمت گرفته شوند، رونویسی می نمایند.

توالی و ترکیب نوکلئوتید های هر اسید نوکلئیک ویروسی متمایز است. بسیاری از ژنوم های ویروسی تعیین توالی گردیده اند. این توالی ها می توانند ارتباطات ژنتیکی میان جدا شده ها، از جمله ارتباطات غیر منتظره بین ویروس هایی که گمان نمی رود از نزدیک خویشاوند باشند، را برملا کنند. تعداد ژن ها در ویروس می تواند از قالب های بازخواندنِ استنتاج شده از توالی اسید نوکلئیک برآورد شود.

سنجش های واکنش زنجیره ای پلیمراز و تکنیک های هیبریدیزاسیون ملکولی اجازه مطالعه رونویسی از ژنوم ویروس درون سلول های آلوده، به علاوه مقایسه خویشاوندی ویروس های مختلف را می دهد. اسید نوکلئیک ویروسی ممکن است با محتوای G+C آن مشخص گردد. ژنوم های ویروسی DNA دار را می توان با استفاده از اندونوکلئاز های تحدیدی، آنزیم هایی که DNA را در توالی های نوکلئوتیدی اختصاصی می شکافند، تجزیه و تحلیل و مقایسه نمود. هر ژنوم، الگویی مشخص از قطعات DNA را پس از شکافته شدن با یک آنزیم خاص ثمر خواهد داد. با استفاده از کپی های DNA ی کلون شده از RNA (کپی DNA از روی RNA و سپس کلون نمودن آن) نقشه های تحدیدی را می توان برای ژنوم های ویروسی RNA نیز نتیجه گیری کرد.

### پوشش های لیپیدی ویروسی

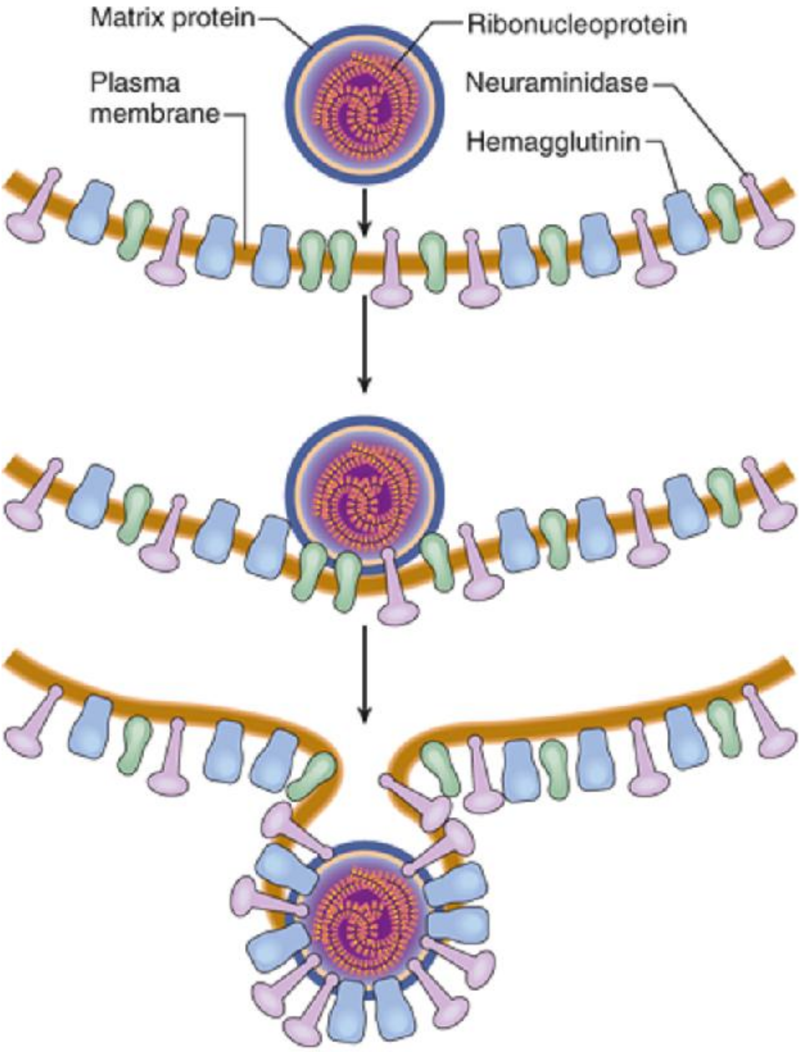
تعدادی از ویروس های مختلف دارای پوششی لیپیدی به عنوان بخشی از ساختار خود هستند. زمانی که نوکلئوکپسید ویروسی از غشای سلولی، در جریان بلوغ جوانه می زند، لیپید کسب می گردد. جوانه زنی تنها در جایگاه هایی روی می دهد که در آن نواحی پروتئین های اختصاصی به ویروس درون غشای سلول میزبان الحاق شده باشند. فرآیند جوانه زنی بر اساس تدبیر همانند سازی ویروس و ساختار نوکلئوکپسید، به طور قابل ملاحظه ای متفاوت است. جوانه زنی ویروس آنفلونزا در شکل ۳–۲۹ به تصویر کشیده شده است.

ترکیب فسفو لیپید پوششِ یک ویریون بر اساس نوع اختصاصی غشای سلولیِ درگیر در فرآیند جوانه زنی تعیین می شود. برای مثال، هرپس ویروس ها از غشای هسته ای سلول میزبان جوانه می زنند، و ترکیب فسفو لیپیدی ویروس خالص شده انعکاس دهنده لیپید های غشای هسته ای است. اکتساب یک غشای لیپید دار مرحله ای جدایی ناپذیر در شکل‌گیری ویریون در بعضی از گروه های ویروسی می باشد (همانند سازی ویروس را ببینید).

همواره پروتئین‌های گلیکوزیله ویروسی‌ای وجود دارند که از پوشش بیرون می زنند و آشکارا بر سطح خارجی ذره ویروس نمایان می شوند. پروتئین‌های غیر گلیکوزیله با منشأ ویروسی نیز وجود دارند که در زیر پوشش قرار گرفته،

آن را به ذره ویروسی لنگر می کنند.

ویروس هـای حـاوی لیپید به اتر و سایـر حلال هـای آلی حساس هستند (جدول ۱–۲۹ را ببینید)، که حـاکی از آن است که مختل شدن محتـوای لیپیدی یا از دست رفتن آن به از دست رفتن عفونت زایـی می انجـامد. ویروس های فاقد لیپید عموماً به اتر و شوینده ها مقاوم اند.




*شکل ۳–۲۹. آزاد سازی ویروس آنفلونزا با جوانه زنی از غشای پلاسمایی. نخست، پروتئین های پوشش ویروسی (هماگلوتینین و نورآمینیداز) درون غشای پلاسمایی میزبان الحاق می گردند. آنگاه نوکلئوکپسید به سطح داخلی غشا دسترسی پیدا کرده و به آن متصل می شود. در همان زمان، پروتئین‌های ویروسی در این جایگاه تجمع می‌یابند و پروتئین‌های غشای میزبان به بیرون رانده می شوند. در نهایت، غشای پلاسمایی جهت تشکیل پوشش ویروسی آزاد سازی همزمان ویریون بالغ جوانه می زند.*

**گلیکوپروتئین های ویروسی**

پوشش های ویروسی حاوی گلیکوپروتئین اند. گلیکوپروتئین های پوشش، در مقایسه با لیپید های موجود در غشا های ویروسی، که از سلول میزبان مشتق می شوند، توسط ویروس به رمز در می آیند. با این همه، قند هایی که به گلیکوپروتئین های ویروسی اضافه می گردند، اغلب بازتاب سلول میزبانی هستند که ویروس در آن رشد یافته است.

گلیکوپروتئین های سطحی ویروس پوشش دار، ذره ویروس را به واسطه بر هم کنش با یک گیرنده سلولی، به سلول هدف متصل می سازند. آنها همچنین اغلب در مـرحله ادغـام غشایی شرکت می جویند. به علاوه، این گلیکوپروتئین هـا آنتی ژن هـای ویـروسی مهمی محسوب می شونـد. گلیکوپروتئین هـا به عنوان نتیجه ای از طرز قرار گیری آنها در سطح خارجی ویریون، غالباً در بر هم کنش ذره ویروس با آنتی بادیِ خنثی کننده دخالت دارند. گلیکوزیلاسیون گسترده پروتئین های سطحی ویروسی ممکن است مانع از خنثی سازی مؤثر ذره ویروس توسط آنتی‌بادیِ اختصاصی شود. ساختار

سه بعدی نواحی آشکار خارجی در هر دو گلیکوپروتئین غشایی ویروس آنفلونزا به کمک بلور نگاری پرتو X مشخص شده اند (شکل ۲-۳۹ را ببینید). چنین مطالعاتی بینش هـایی را درباره ساختار و فعالیت هـای عملکردی گلیکوپروتئین های ویروسی در اختیار نهاده اند.

## کشت و سنجش ویروس ها

### کشت ویروس ها

بسیاری از ویروس ها می توانند در کشت های سلولی یا در تخم مرغ های جنین دار تحت شرایط به شدت کنترل شده رشد نمایند. رشد ویروس در حیوانات همچنان برای جدا سازی اولیه برخی ویروس ها و برای مطالعات پاتوژِنِز (بیماری زایی) بیماری های ویروسی و انکوژِنِز (سرطان زایی) ویروسی کاربرد دارد. آزمایشگاه های تشخیصی برای آن که بر ویروس ها به عنوان عوامل بیماری مهر تأیید بگذارند، کوشش می کنند تا آنها را از نمونه های بالینی برداشت کنند (فصل ۴۷ را ببینید). آزمایشگاه های تحقیقاتی ویروس‌ها را بـه منظور تجـزیه و تحلیل مفصل بیان و همانند سازی ویروسی کشت می دهند.

وجود سلول های رشد یافته در شرایط آزمایشگاهی برای کشت و ویژگی نمایی ویروس ها اساسی است. سه نوع اصلی از کشت های سلولی وجود دارند. کشت های اولیه با استفاده از سلول های از هم پاشیده (معمولاً در اثر ترییپسین) از بافت های میزبانیِ به تازگی بـرداشت شده ایجـاد می گردنـد. به طور کلی، آنها بیش از چند پاساژ در کشت قادر به رشد نیستند. رده های سلولی دیپلوئید، کشت های ثانویه می باشند که متحمل تغییراتی شده اند که اجازه کشت محدود آنها را (تا ۵۰ پاساژ)، با حفظ الگوی کروموزومی طبیعی می دهد. رده های سلولی پیوسته (ممتد) کشت هایی اند که از توانایی رشد طولانی تر – شاید نامحدود – برخوردار اند و از رده های سلولی دیپلوئید یا از بافت های بدخیم اشتقاق می یابند. آنها به طور یکنواخت حاوی تعداد تغییر یافته و نامنظم کروموزوم ها هستند. نوع کشت سلولیِ استفاده شونده برای کشت ویروسی به حساسیت این سلول ها در برابر یک ویروس به خصوص بستگی دارد.

#### الف) شناسایی سلول های آلوده به ویروس

به تکثیر یک ویروس می توان در انواعی از روش ها پی برد :

۱. بروز اثرات سایتوپاتیک (آسیب سلولی)، یعنی تغییرات مورفولوژیک در سلول هـا. انـواع اثرات سایتوپاتیک القا شده توسط ویروس عبارتند از : لیز یا نکروز سلول، تشکیل انکلوژن، شکل‌گیری سلول غول آسا، و واکوئلیزاسیون سیتوپلاسمیک (تشکیل واکوئل در سیتوپلاسم (شکل ۴-۲۹، A، B، و C). اکثر ویروس ها اثرات سایتوپاتیک واضحی را در سلول های آلوده پدید می آورند.

۲. پیدایش یک پروتئین کد شده توسط ویروس، نظیر هماگلوتینین ویروس آنفلونزا. از آنتی‌سرم‌های اختصاصی می‌توان برای شناسایی سنتز پروتئین های ویروسی در سلول های آلوده سود جست.

۳. شناسایی اسید نوکلئیک اختصاصی ویروس. سنجش‌هایی با مبنای ملکولی، نظیر واکنش زنجیره‌ای پلیمراز شیوه های سریع، حساس، و اختصاصی به شمار می روند.

۴. جذب سطحی گلبول های قرمز به سلول های آلوده، موسوم به هِم اَدزورپشِن، در نتیجه ی حضور هماگلوتینین کد شده توسط ویروس (پارا آنفولانزا، آنفولانزا) در غشا های سلولی. این واکنش پیش از آن که تغییرات سایتوپاتیک نمایان گردند، مثبت می شود و در بعضی از موارد، در غیاب اثرات سایتوپاتیک به وقوع می پیوندد (شکل ۴-۲۹، D).

۵. رشد ویروسی در یک تخم مرغ جنین دار ممکن است به مرگ جنین (برای مثال، توسط ویروس هـای انسفالیت)، تولید پاک هـا (آبله دار شدن) یا پلاک هـا روی غشای کوریوآلانتوئیک (برای مثال، تـوسط هرپس، اسمال پاکس، واکسینیا). یـا توسعه هماگلوتینین ها در مایعات یا بافت های جنینی (برای مثال، توسط آنفولانزا) منتهی شود.

#### ب) تشکیل جسم انکلوژن

در جریان تکثیر ویروس درون سلول ها، ساختار هایی اختصاصی به ویروس به نام اجسام انکلوژن (nclusion bodies) ممکن است تولید شوند. آنها به مراتب بزرگتر از ذره ویروس بوده و اغلب به رنگ های اسیدی (مانند ائوزین) تمایل نشان می دهند. این ساختار ها ممکن است در هسته جای گیرند (هرپس ویروس ها؛ شکل ۳-۳۳ را ببینید)، در سیتوپلاسم مستقر گردند (پاکس ویروس ها)، یا در هر دو واقع شوند (ویروس سرخک؛ شکل ۵-۴۰ را ببینید). در بسیاری از عفونت هـای ویروسی، اجسام انکلوژن جایگاه توسعه ویریون هـا (کارخانه هـای ویروسی [viral factories]) هستند. تنوع در ظاهر جسم انکلوژن عمدتاً به ماده ای که برای تثبیت بافت به کار می رود، بستگی دارد.

### سنجش ویروس ها

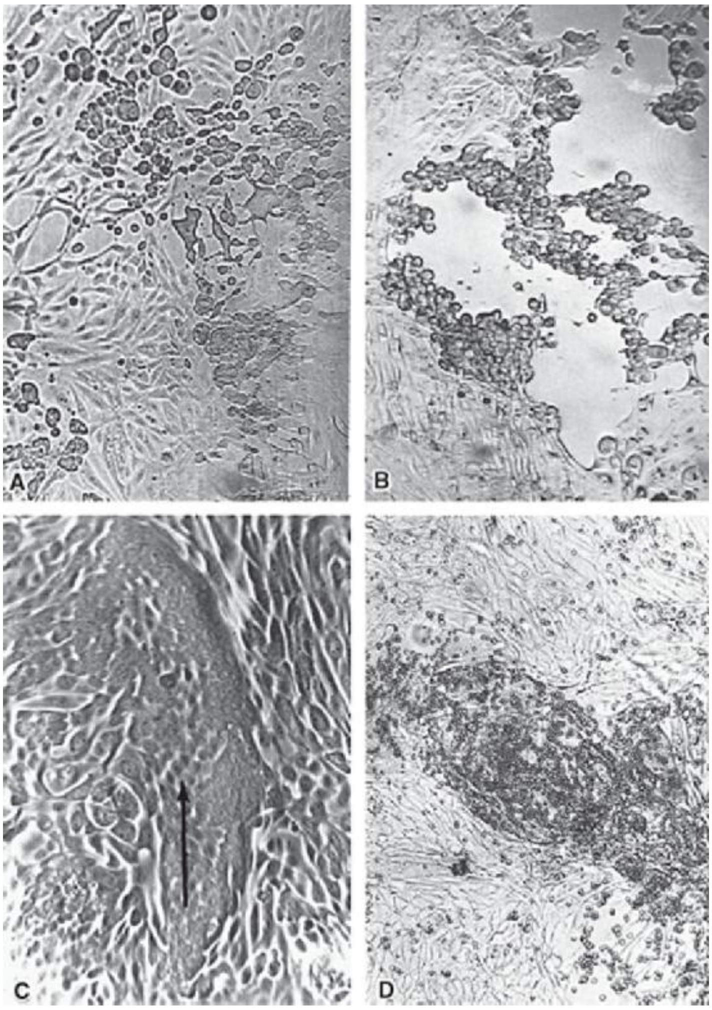
#### الف) سنجش های فیزیکی

سنجش های کمّی بر پایه اسید نوکلئیک، نظیر واکنش زنجـیره ای پلیمراز می توانند تعداد کپی هـای ژنـوم ویروسی را در یک نمونـه تعیین کنند.

ژنوم های عفونت زا و غیر عفونت زا، هر دو، شناسایی می شوند. تنوع توالی ویروس ممکن است از میزان شناسایی و سنجش ویروس در این شیوه بکاهد. انواعی از آزمون های سرولوژیک همچون رادیوایمونواسی و سنجش جاذب ایمنی مرتبط با آنزیم (فصل ۴۷ را ببینید) می توانند برای سنجش مقدار ویروس در یک نمونه، استاندارد گردند. این آزمون ها ذرات عفونت زا از ذرات غیـر عفونت زا بـاز نمی شناسند و گاهی اوقات پروتئین های ویروسی ای را شناسایی می‌کنند که به شکل ذرات سر هم نگشته اند.

برخی ویروس ها در بر دارنده یک پروتئین (هماگلوتینین) می باشند که از توانایی آگلوتینه کردن گلبول‌های قرمز انسان‌ها یا بعضی از حیوانات برخوردار است. سنجش های هماگلوتیناسیون روش هایی آسان و سریع برای سنجش ایـن نـوع از ویروس هـا هستند (فصل ۴۷ را ببینید). هم ذرات عفونت زا و هم ذرات غیـر عفونت زا این واکنش را به دست می دهنـد؛ بنابراین، هماگلوتیناسیون کمیت کلی ویروس حاضر را می سنجد.

ذرات ویروسی را می تـوان مستقیماً در میکروسکوپ الکترونی به واسطه مقایسه با یک سوسپانسیون استاندارد از ذرات لاتکس با انـدازه مشابه، شمارش کرد. اگرچه، در این شیوه به نمونه ی نسبتاً تغلیظ شده ای از ویروس نیاز است، و ذرات ویروس عفونت را نمی توان از ذرات ویروس غیر عفونت زا متمایز ساخت.




*شکل ۴-۲۹. اثرات سایتوپاتیک تولید شده در مونولایـر (تک لایه) هـای سلول های کشت توسط ویروس های مختلف. کشت ها به همان صورتی که معمولاً در آزمایشگاه دیده می شوند، نشان داده شده اند، بدون تثبیت و بدون رنگ‌آمیزی (×۶۰). A: انتروویروس – کروی شدن سریع سلول‌ها تا تخریب کامل پیش می رود. B: هرپس ویروس – نواحی کانونی از سلول های متورمِ کروی شده. C: پارامیکسوویروس – نواحی کانونی از سلول های ادغام شده (سین سیشیوم ها یا توده های سلولی چند هسته ای). D: هِم ادزورپشن. گلبول های قرمز به آن دسته از سلول ها در مونولایر می چسبند که توسط ویروسی آلوده شده باشند که هماگلوتینینِ الحاق شونده در غشای پلاسمایی را ایجاد می نماید. بسیاری از ویروس های پوشش داری که با جوانه زنی از غشا های سیتوپلاسمی به بلوغ می رسند، هِم ادزوربشن را تولید می کنند.*

**ب) شیوه های بیولوژیک**

سنجش های بیولوژیکِ نقطه ی پایان، به اندازه گیری مرگ حیوان، عفونت حیوان، یا اثرات سایتوپاتیک در کشت بافت در یک سری از رقت های ویروس مورد آزمایش بستگی دارند. تیتر به صورت دوز عفونت زای ۵۰٪ یا $ID_{50}$ (50% infectious dose) بیان می‌شود، که عکس رقتِ ویروسی است که در ۵۰٪ از سلول ها یا حیوانات تلقیح شده، اثر به وجود می آورد. نسبت تعداد ذرات عفونت زا به تعداد کل ذرات ویروس به طور چشمگیری متفاوت بوده، از حدود یک به یک تا کمتر از یک به ۱۰۰۰ می باشد، اما غالباً یک به چند صد است. سنجش های موشکافانه مستلزم استفاده از تعداد زیادی تکرار می باشند.

یک سنجش بسیار مورد استفاده برای ویروس عفونت زا، سنجش پلاک (plaque assay) است. هرچند، این سنجش تنها برای ویروس هایی می توانند به کار برده شود که به خوبی در کشت بافت رشد می کنند. تک لایه های سلول های میزبان با رقت های مناسبی از ویروس تلقیح می شوند و پس از جذب سطحی، بر روی آنها پوششی از محیط حاوی آگار یا کربوکسی متیل سلولز قرار می گیرد تا از انتشار ویروس به سرتاسر کشت جلوگیری به عمل آید. بعد از چند روز، سلول هایی که در ابتدا آلوده شده بودند، ویروس هایی را تولید می کنند که صرفاً تا سلول های پیرامونی منتشر می گردند. چرخه های متعدد تکثیر و کشتار سلولی، نواحی کوچکی از عفونت، یا پلاک، را به وجود می آورد. مدت زمان سپری شده از عفونت تا هنگامی که پلاک ها می توانند برای شمارش نمایان گردند، به چرخه همانند سازی ویروس بستگی داشته و می تواند از چند روز (برای مثال، در پولیوویروس) تا ۲ هفته یا بیشتر (برای مثال، در SV40) فرق نماید. تحت شرایط کنترل شده، یک پلاک واحد می تواند از یک ذره ویروس عفونت زای واحد، به نام واحد تشکیل دهنده پلاک یا PFU (plaque-forming unit) ایجاد گردد. اثر سایتوپاتیک سلول های آلوده شده درون پلاک را می توان از سلول های غیر آلوده ی تک لایه، با رنگ آمیزی مناسب یا بدون آن، تشخیص داد و پلاک ها را معمولاً می توان به طور ماکروسکوپی شمرد.

یک شیوه ی سنجش سریع تر، بر پایه تعداد سلول های آلوده ای می باشد که یک آنتی ژن ویروسی را تولید می کنند، نظیر ایمونوفلئورسنس.

برخی ویروس ها (مانند هرپس و واکسینیا) زمانی که به درون غشای کوریو آلانتوئیک یک تخم‌مرغ جنین‌دار تلقیح شوند، پاک (آبله) هایی را شکل می دهند. چنین ویروس هایی می توانند با ربط دادن تعداد پاک های شمارش شده با رقت ویروسیِ تلقیح شده، مورد سنجش قرار گیرند.

**خالص سازی و شناسایی ویروس ها**

**خالص سازی ذرات ویروس**

به منظور انواع خاصی از مطالعات روی ویژگی ها و زیست شناسی ملکولی ویروسی، ویروس خالص باید در دسترس باشد. برای مطالعات خالص سازی، ماده آغازی معمولاً حجم های وسیعی از محیط کشت بافت، مایعات بدنی، یا سلول های آلوده است. گام نخست غالباً مستلزم تغلیظ ذرات ویروس به کمک پرِسیپیتاسیون (رسوب) با سولفات آمونیوم، اتانول، یا پلی اتیلن گلیکول یا به کمک اولترافیلتراسیون (فرا تصفیه) است. هماگلوتیناسیون و شستشو را می توان برای تغلیظ اورتومیکسوویروس ها به کار گرفت (فصل ۳۹ را ببینید). پس از تغلیظ، ویروس را می توان با استفاده از سانتریفیوژ افتراقی، سانتریفیوژ با شیب چگالی، کروماتوگرافی ستونی، و الکتروفورز، از مواد میزبانی تفکیک نمود.

معمولاً جهت دستیابی به خالص سازی کافی، بیش از یک مرحله لازم است. خالص سازی اولیه اکثر مواد غیر ویروسی را برداشت خواهد کرد. این گام نخست ممکن است شامل سانتروفیوژ باشد؛ گام نهایی خالص سازی تقریباً همیشه مستلزم سانتریفیوژ با شیب چگالی است. در سانتریفیوژ سرعتی – ناحیه ای، نمونه‌ای از ویروس تغلیظ شده درون یک شیب چگالی خطیِ از پیش ایجاد شده با منبع سوکروز یا گلیسرول گذرانده می شود و در طی سانتریفیوژ، ویروس به صورت یک باند (نوار) در سرعتی که اساساً بر پایه اندازه و وزن ذره ویروس تعیین می گردد، رسوب می کند.

ویروس‌ها را می توان همچنین در شیب های چگالی کلرید سزیم، تاتارات پتاسیم، سیترات پتاسیم، یا سوکروز به کمک سانتریفیوژ با سرعت بالا خالص ساخت. ماده انتخابی برای شیب ماده ای است که از کمترین سمیت برای ویروس برخوردار باشد. ذرات ویروس به موقعیتی از تعادل مهاجرت می کنند که در آنجا چگالی محلول معادل با چگالی شناور آنها باشد و یک نوار مرئی شکل گیرد.

شیوه های دیگر خالص سازی بر اساس ویژگی های شیمیایی سطح ویروس هستند. در کروماتوگرافی ستونی، ویروس به ماده ای نظیر دی اتیل آمینو اتیل یا فسفو سلولز اتصال می یابد و آنگاه با ایجاد تغییرات در pH یا غلظت نمک جدا سازی آن انجام می شود. الکتروفورز ناحیه ای اجازه تفکیک ذرات ویروس را از آلاینده ها، بر پایه بار (شارژ) می دهد. همچنین، از آنتی سرم های اختصاصی می توان برای برداشت ذرات ویروس از مواد میزبانی بهره گرفت.

ویروس های بیست وجهی نسبت به ویروس های پوشش دار، آسان تر خالص می شوند. از آنجایی که ویروس های پوشش‌دار معمولاً واجد مقادیر متغیری از پوشش در هر ذره هستند، جمعیت ویروسی هم در اندازه و هم در چگالی ناهمگون است.

دستیابی به خلوص کامل ویروس ها دشوار می باشد. مقادیر اندک مواد سلولی به رونشین شدن روی ذرات و خالص شدن همزمان با آنها گرایش

دارند. معیارهای حداقلی برای خالص‌سازی شامل نمای همگن در ریزنگارهای الکترونی و شکست دیگر روش های خالص سازی در برداشت "آلاینده ها" بدون کاهش عفونت زایی است.

### شناسایی یک ذره به عنوان ویروس

هنگامی که یک ذره ی به لحاظ فیزیکی مشخص به دست آمد، پیش از آن که به عنوان یک ذره ویروس تعیین گردد، معیار های زیر باید برای آن صدق نماید :

۱. این ذره بتواند تنها از سلول ها یا بافت های آلوده به دست آید.
۲. ذرات به دست آمده از منابع گوناگون به رغم منشأ سلولی ای که ویروس در آن رشد کرده است، همانند باشند.
۳. اسید نوکلئیک ذرات (DNA یا RNA) دارای همان توالی اسید نوکلئیک سلول‌های میزبانی که این ذرات از آنها به دست آمده اند، نباشد.
۴. درجه فعالیت عفونت زایی نمونه ی تهیه شده مستقیماً با تعداد ذرات حاضر در نمونه تغییر کند.
۵. تخریب این ذره فیزیکی با روش های شیمیایی یا فیزیکی با از دست رفتن فعالیت ویروسی همراه شود.
۶. برخی از ویژگی های ذرات و عفونت زایی آنها (برای مثال، رفتار رسوب در اولترا سانتریفیوژ [سانتریفیوژ با دور بالا]) و منحنی های پایداری pH، باید همانند باشند.
۷. آنتی سرم های تهیه شده علیه ویروس عفونت زا باید با این ذره مشخص بر هم کنش نمایند و بالعکس. مشاهده مستقیم یک ویروس ناشناخته می‌تواند با بررسی شکل‌گیری تجمع در مخلوطی از آنتی سرم و سوسپانسیون ویروسی اولیه، در زیر میکروسکوپ الکترونی صورت گیرد.
۸. این ذرات باید بتوانند بیماری مشخصی را در بدن موجود زنده (چنانچه این قبیل آزمایشات امکان پذیر باشند) القا کنند.
۹. پاساژ دادن این ذرات در کشت بافت باید به تولید ویروس هایی جدید با ویژگی های بیولوژیک و آنتی ژنیک این ویروس بیانجامد.

### ایمنی آزمایشگاهی

بسیاری از ویروس ها پاتوژن های انسانی هستند، و عفونت های کسب شونده از آزمایشگاه می تواند رخ دهد. چنانچه تکنیک صحیحی دنبال نشود، فرآیند های آزمایشگاهی به طور بالقوه مخاطره آمیز خواهند بود. در میان رویداد های شایعی که ممکن است کارکنان آزمایشگاه با آن مواجه گردند، خطر عفونت عبارت است از : (۱) آئروسل ها (ذرات ریز پراکنده شونده در هوا) – ناشی از هموژنیزاسیون (همگن‌سازی) بافت های آلوده، سانتریفیوژ، ارتعاش اولترا سونیک (فرا صوت)، و ظروف شیشه ای شکسته شده؛ (۲) بلعیدن – به واسطه پیپت کردن با دهان، خوردن یا سیگار کشیدن در آزمایشگاه، شستشوی ناکافی دست ها؛ (۳) نفوذ در پوست – ناشی از برخورد سوزن، ظروف شیشه ای شکسته شده، آلودگی دست به واسطه محفظه های نشت کننده، کار با بافت های آلوده، گزش حیوانات؛ و (۴) پاشیدن به درون چشم.

ایمنی زیستی خوب با به کار بستن موارد زیر حاصل می شود : (۱) یادگیری و استفاده از تکنیک های آسپتیک؛ (۲) نخوردن، نیاشامیدن، یا سیگار نکشیدن در آزمایشگاه؛ (۳) استفاده از تجهیزات حفاظتی (روپوش، دستکش، ماسک)، اما آنها را نباید در بیرون از آزمایشگاه پوشید؛ (۴) استریلیزاسیون مواد زائد آزمایشگاهی؛ (۵) استفاده از هود های ایمنی زیستی؛ و (۶) ایمونیزاسیون، چنانچه واکسن های مربوطه در دسترس قرار داشته باشند. هنگامی که کارکنان آزمایشگاه با عوامل پر خطر نظیر فیلوویروس ها (فصل ۳۸ را ببینید) و ویروس هاری (فصل ۴۲ را ببینید) سر و کار دارند، احتیاط های اضافی و اتاقک های محدود کننده ویژه (زیست ایمنی سطح ۴) لازم است.

### واکنش در برابر عوامل فیزیکی و شیمیایی

#### گرما و سرما

در پایداری حرارتی ویروس های مختلف تنوع چشمگیری وجود دارد. ویروس های بیست وجهی به پایداری گرایش داشته، پس از چند ساعت حضور در دمای ۳۷°C، عفونت زایی خود را به طور اندک از دست می دهند. ویروس های پوشش دار به مراتب نسبت به حرارت حساس تر اند، و در دمای ۳۷°C به سرعت تیتر آنها افت می نماید. عفونت زایی ویروسی معمولاً با حرارت دادن در دمای ۶۰-۵۰°C برای مدت ۳۰ دقیقه، از بین می رود، اگرچه استثنائات برجسته ای (نظیر ویروس هپاتیت B، پولیوماویروس ها) دیده می شود.

ویروس ها می توانند با ذخیره سازی در درجه حرارت های زیر انجماد نگهداری گردند و بعضی از آنها ممکن است در برابر لیوفیلیزاسیون [انجماد سریع در درجه حرارت پایین همراه با دهیدراسیون یا از دست رفتن آب به واسطه تصعید در خلاء بالا] پایداری ورزند و بنابراین می توانند در حالت خشک در دمای ۴°C یا حتی در دمای اتاق حفظ شوند. ویروس هایی که در برابر لیوفیلیزاسیون پایدار اند، زمانی که در حالت خشک حرارت ببینند، نسبت به حرارت مقاومت بیشتری دارند. ویروس های پوشش‌دار پس از ذخیره سازیِ طولانی مدت، حتی در دمای ۹۰°C–، عفونت زایی خود را از دست می دهند و مخصوصاً در برابر انجماد و آب شدگی مکرر حساس می شوند.

**پایداری ویروس ها توسط نمک ها**

بسیاری از ویروس‌ها می توانند به منظور مقاوم شدن در برابر غیر فعال سازی ناشی از حرارت به واسطه نمک ها در پایدار گردند، که در آماده سازی واکسن ها اهمیت دارد.

واکسن خوراکی فلج اطفال، که به طور معمول به پایداری نرسیده است، باید در درجه حرارت های انجماد ذخیره گردد تا توانایی آن حفظ شود. با این حال، با افزودن نمک ها به منظور پایدار ساختن ویروس، توانایی می تواند هفته ها در دمای محیط، حتی در دما های بالای نواحی گرمسیری حفظ گردد.

**pH**

ویروس ها معمولاً بین ارزش های pH ۵ تا ۹ پایدار اند. بعضی از ویروس ها (مانند انتروویروس ها) در برابر شرایط اسیدی مقاوم می باشند. تمام ویروس ها در شرایط قلیایی تخریب می شوند. واکنش های هماگلوتیناسیون می توانند نسبت به pH کاملاً حساس باشند.

**تابش**

نور فرابنفش، پرتو X، و ذرات پر انرژی، ویروس ها را غیر فعال می سازند. دوز این تابش ها برای ویروس های مختلف فرق می کند. عفونت زایی عمده ترین خصیصه حساس به تابش است، زیرا همانند سازی مستلزم بیان محتوای کامل ژنتیکی می باشد. ذرات تابش دیده ای که قادر به همانند سازی نیستند، ممکن است همچنان قادر به بیان پاره ای از عملکرد های اختصاصی خود در سلول های میزبان باشند.

**حساسیت به اتر**

حساسیت به اتر می تواند برای تشخیص ویروس های واجد پوشش از ویروس های فاقد آن به کار رود. حساسیت به اتر برای گروه های مختلف ویروس در جدول ۱–۲۹ نشان داده شده است.

**شوینده ها**

شوینده های غیر یونی (مانند نونیدِت P40 و تریتون X-100) تشکیلات لیپیدی غشا های ویروسی را حل می نمایند. پروتئین های ویروسی موجود در پوشش (بدون آنکه ماهیت خود را از دست بدهند) آزاد می‌گردند. شوینده‌های آنیونی (مانند سدیم دودِسیل سولفات) نیز سبب پایداری پوشش های ویروسی می شوند؛ به علاوه، آنها کپسید ها را به صورت پلی پپتید های مجزاء از هم می پاشند.

**فرم آلدهید**

فرم آلدهید به واسطه بر هم کنش با اسید نوکلئیک، عفونت زایی ویروسی را از بین می برد. ویروس هایی که از ژنوم تک رشته ای برخوردار اند، نسبت به آنهایی که دارای ژنوم دو رشته‌ای هستند، بسیار آسان تر غیر فعال می شوند. فرم آلدهید بر روی آنتی ژنیسیته پروتئین ها کمترین اثرات نامطلوب را داشته و از این رو به فراوانی در تولید واکسن های ویروسیِ غیر فعال شده مورد استفاده قرار می گیرد.

**غیر فعال سازی فتودینامیک**

ویروس ها به درجات متفاوتی در برابر رنگ هایی از قبیل آبی تولوئیدن، قرمز خنثی، و پروفِلاوین نفوذ پذیر اند. این رنگ ها به اسید نوکلئیک ویروسی اتصال می یابند و سپس ویروس به غیر فعال شدن با نور مرئی حساس می گردد.

**آنتی بیوتیک ها و سایر عوامل ضد باکتریایی**

آنتی بیوتیک های ضد باکتریایی و سولفونامید ها اثری بر روی ویروس ها بر جای نمی نهند. اگرچه، تعدادی داروی ضد ویروسی در دسترس هستند (فصل ۳۰ را ببینید).

برخی گند زدا ها، نظیرترکیبات آمونیوم چهار ظرفیتی و ترکیبات آلی یُد، علیه ویروس ها مؤثر نیستند. غلظت های بالاتری از کلر، بیش از میزانی که باکتری ها را می کشد، برای تخریب ویروس ها، به ویژه در حضور پروتئین های خارجی مورد نیاز است. برای مثال، کلر به آن میزانی که باسیل های تیفوئید موجود در مدفوع را پس از مواجهه غیر فعال می سازد، برای تخریب ویروس پولیومیلیت حاضر در مدفوع کفایت نمی کند. الکل ها، نظیر ایزوپروپانول و اتانول، علیه برخی ویروس ها، به ویژه پیکورناویروس ها نسبتاً بی تأثیر اند.

**شیوه های رایج در غیر فعال سازی ویروس ها برای مقاصد گوناگون**

ویروس ها ممکن است به دلایل مختلفی غیر فعال شوند؛ نظیر استریلیزاسیون لوازم و تجهیزات آزمایشگاهی، گند زدایی سطوح یا ضد عفونی کردن پوست، سالم ساختن آب آشامیدنی، و تولید واکسن های ویروسیِ غیر فعال شده. روش ها و مواد شیمیاییِ متفاوتی برای این مقاصد مورد استفاده واقع می شوند.

استریلیزاسیون ممکن است با بخار تحت فشار، حرارت خشک، اکسید اتیلن و تابش گاما انجام گیرد. گند زدا های سطح مشتمل بر هیپوکلریت سدیم، گلوتار آلدهید، فرم آلدهید، و پراستیک اسید هستند. ضد عفونی کننده های پوست شامل کلر هگزیدین، اتانول ۷۰٪، و یدوفور ها می باشند. تولید واکسن ممکن است مستلزم بهره‌گیری از فرم آلدهید، β–پروپیولاکتون، پسورالِن + تابش فرابنفش، یا شوینده ها (واکسن های زیرواحدی) جهت

غیر فعال کردن ویروس واکسن باشد.

**تکثیر ویروس ها : مرور**

تکثیر ویروس ها فقط در سلول های زنده روی می دهد. سلول میزبان باید انرژی و ماشین سنتز و پیش ساز های واجد وزن ملکولی پایین را برای سنتز پروتئین ها و اسید های نوکلئیک ویروسی در اختیار بگذارد. اسید نوکلئیک ویروسی اختصاصیت ژنتیکی برای به رمز در آوردن تمامی ماکروملکول های اختصاصی ویروس را به شکلی کاملاً سازمان یافته حمل می‌کند.

برای آن که یک ویروس به تکثیر بپردازد، پروتئین های ویروسی باید توسط ماشین سنتز کننده پروتئین سلول میزبان سنتز گردند. از این رو، ژنوم ویروس باید قادر به تولید mRNA ی عملکردی باشد. ساز و کار هـای متنوعی شناسایی شده اند که به RNA هـای ویروسی اجازه رقابت موفقیت آمیز با mRNA های سلولی را برای تولید مقادیر بسنده ای از پروتئین های ویروسی می دهند.

ویـژگی منحصر به فرد تکثیر ویروسی آن است که ویریون عفونت زا به زودی پس از بر هم کنش با سلول میزبان، متلاشی شده و عفونت زاییِ قابل اندازه گیری آن از دست می رود. این مرحله از چرخه رشد دوره گرفتگی (eclipse period) نام دارد؛ مدت زمان آن هم بر اساس نوع خاص ویروس و هم بر اساس سلول میزبان متفاوت بوده، و با وقفه ای از تجمع سریع ذرات عفونت زای ویروس های جدید دنبال می شود. دوره گرفتگی در واقع یک فعالیت سنتزی شدید است که در آن سلول به سمت برآورده ساختن نیازمند های انگل ویروسی عمل می کند، دوباره جهت می گیرد. در بعضی از موارد، به محض آن که اسید نوکلئیک ویروسی به سلول میزبان راه یافت، متابولیسم سلولی منحصراً به سمت سنتز ذرات جدید ویروسی تغییر مسیر داده، و سلول تخریب خواهد شد. در سایر موارد، روند های متابولیکی سلول میزبان به طور معنی داری تغییر نمی کنند، اگرچه سلول پروتئین ها و اسید نوکلئیک ویروسی را سنتز می نماید اما کشته نمی شود.

پس از سنتز اسید نوکلئیک ویروسی و پروتئین های ویروسی، این اجزا در راستای شکل دادن ویریون های عفونت زای جدید مونتاژ (سر هم) می شوند. شمار ویروس عفونت زا در هر سلول به طور چشمگیری فرق داشته، از تعداد نسبتاً کم تا بیش از ۱۰۰،۰۰۰ ذره تفاوت نشان می دهد. مدت زمان چرخه تکثیر ویروس نیز به طور چشمگیری اختلاف دارد و از ۶ تا ۸ ساعت (پیکورنا ویروس ها) تا بیش از ۴۰ ساعت (بعضی از هرپس ویروس هـا) متفاوت است.

تمام عفونت‌ها ویروسهای جدید را ایجاد نمی نمایند. عفونت های تولیدی یا زایا (productive infections) در سلول‌های مجاز (permissive cells) رخ می دهند و به تولید ویروس عفونت زا می انجامند. عفونت های ناقص یـا عقیم (abortive infections) در تولیـد ویـروس هـای عفونت زای جدید با شکست رو به رو می شونـد، که این مسأله یا به دلیل غیر مجاز و ناقادر بودن سلول در حمایت از بیان تمام ژن های ویروسی است و یا به خاطر معیوب بودن ویروس عفونت زا و عدم حمل برخی از ژن‌های عملکردی می‌باشد. عفونت نهفته (latent infection) ممکن است با باقی ماندن ژنوم های ویروسی، بیان تعداد اندکی از ژن های ویروسی یا عدم بیان آنها، و بقای سلول آلوده روی دهد. الگوی تکثیر ممکن است بر اساس نوع سلول میزبانی آلوده شده، برای یک ویروس معین تغییر کند.

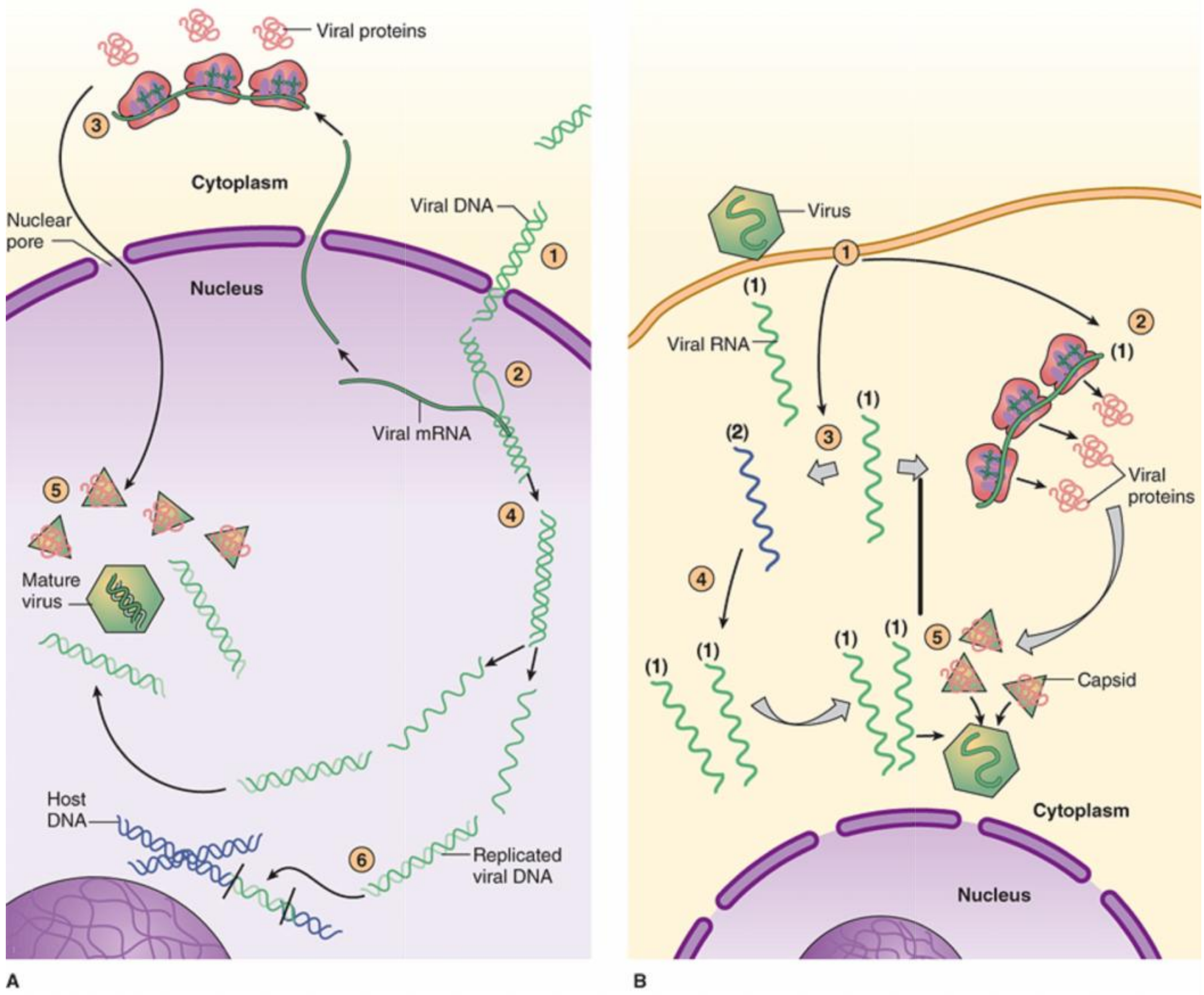
**مراحل کلی در چرخه های تکثیر ویروسی**

انواعی از تدابیر ویروسی متفاوت برای رخ دادن تکثیر در سلول های میزبان تکامل پیدا کرده اند. با آن که جزئیات چرخه های تکثیر از گروهی به گروه دیگر متفاوت است، اما کلیات آن شباهت دارد. چرخه های رشد یک ویروسِ واجد DNA ی دو رشته ای و یک ویروس واجد RNA ی تک رشته ای، و پلاریته مثبت در شکل ۵-۲۹ ترسیم گشته اند. جزئیات برای گروه های اختصاصی ویروسی در فصول بعدی آمده اند.

**الف) اتصال، نفوذ، و پوسته برداری**

مرحله نخست در عفونت ویروسی اتصال است. اتصال (attachment) بر هم کنش یک ویریون با یک جایگاه گیرنده اختصاصی روی سطح یک سلول می باشد. ملکول های گیرنده برای ویروس های مختلف متفاوت بوده، اما عموماً گلیکوپروتئینی هستند. در بعضی از موارد، ویروس به توالی های پروتئینی (برای مثال، پیکورناویروس ها) اتصال می یابد و در مواردی دیگر، به الیگوساکارید ها (برای مثال، اورتومیکسوویروس ها و پارامیکسوویروس ها) متصل می شود. حضور یا فقدان گیرنده ها نقش تعیین کننده مهمی را در گرایش به سلول و بیماری زایی ویروسی بر عهده دارد. تمامی سلول ها در یک میزبان حساس گیرنده های لازم را بیان نخواهند کرد؛ برای مثال، پولیوویروس قادر است تنها به سلول های سیستم عصبی مرکزی و دستگاه روده ایِ نخستی ها اتصال یابد. هر سلول حساس ممکن است برای یک ویروس معین تا ۱۰۰،۰۰۰ جایگاه گیرنده داشته باشد.

پس از اتصال، ذره ویروس به درون سلول برده می شود. این مرحله با عنوان نفوذ (penetration) یا احاطه شدن (engulfment) اشاره می گردد. در بعضی از سیستم ها، این مرحله به وسیله اندوسیتوز با میانجی‌گری گیرنده انجام می گیـرد، و ذرات بلعیده شده ی ویروس به درون اندوزوم هـا جذب می شوند. همچنین مثال هایی از نفوذ مستقیم ذرات از عرض غشای پلاسمایی وجود دارد. در سایر موارد، ادغام پوشش ویریون با غشای پلاسمایی سلول رخ می دهد. این سیستم ها نیازمند بر هم کنش یک پروتئین ادغام ویروسی با یک گیرنده سلولی دوم یا کورِسپتور هستند.




*شکل ۵-۲۹. مثالی از چرخه های رشد ویروسی. A : چرخه رشد یک ویروس واجد DNA ی دو رشته ای و بدون پوشش. در این مثال، مراحل متعدد چرخه تکثیر در هسته اتفاق می افتند. (۱) پس از نفوذ به درون سلول، DNA ی ویروسی پوسته برداری می شود و به هسته راه می یابد. (۲) ژن های ویروسی رونویسی می گردند. (۳) mRNA ها در سیتوپلاسم ترجمه می شوند. پروتئین های به تازگی سنتز شده به هسته راه می یابند. (۴) DNA ی ویروسی در هسته، گاه به کمک پروتئین های به تازگی سنتز شده ی همانند سازی ویروسی، همانند سازی می شود. (۵) DNA ی ویروسی و پروتئین های ساختاری برای تولید ویریون های جدید، در هسته سر هم می شوند. (۶) در مواردی نادر، DNA ی ویروسی ممکن است به عنوان اثر جانبی عفونت، در DNA ی سلولی الحاق گردد. B : چرخه رشد یک ویروس واجد RNA ی تک رشته ای و پلاریته مثبت. در این مثال، چرخه تکثیر در سیتوپلاسم رخ می دهد. (۱) ویروس به سلول راه می یابد و ژنوم RNA ی ویروسی پوسته برداری می شود. (۲) در نتیجه ی ژنوم تک رشته ای، و پلاریته مثبت، RNA مستقیماً ترجمه می شود و پروتئین های ویروسی را تولید می نماید. (۳) یک کپی از RNA ی پلاریته منفی از الگوی مثبت سنتز می گردد. (۴) این کپی برای تولید تعداد زیادی کپیِ پلاریته مثبت مورد استفاده قرار می گیرد. (۵) ملکول های RNA ی پلاریته مثبتِ به تازگی سنتز شده، برای تولید ویریون های جدید، با پروتئین های ساختاری سر هم می شوند.*

پوسته برداری (uncoating) همزمان با نفوذ یا مدت کوتاهی پس از آن اتفاق می افتد. پوسته برداری جدایش فیزیکی اسید نوکلئیک از اجزای ساختاری خارجی ویریون است تا عملکرد ویریون میسر شود. ژنوم ممکن است به صورت اسید نوکلئیک آزاد (پیکورناویروس ها) یا به شکل نوکلئو کپسید (رئوویروس ها) رها گردد. نوکلئوکپسید ها معمولاً حاوی پلیمراز اند. پوسته برداری ممکن است نیازمند pH اسیدی در اندوزوم باشد. عفونت زایی ویروس والد در مرحله پوسته برداری از دست می رود. ویروس ها تنها عوامل عفونی زایی محسوب می شوند که در آنها فروپاشی عامل عفونت زا مرحله‌ای اجباری در مسیر تکثیر است.

**ب) بیان ژنوم های ویروسی و سنتز اجزای ویروسی**

مرحله سنتزی چرخه تکثیر ویروس پس از پوسته برداری از ژنوم ویروسی روی می دهد. موضوع حیاتی در همانند سازی ویروسی آن است که mRNA های اختصاصی باید به منظور بیان موفقیت آمیز و دو برابر شدن اطلاعات ژنتیکی، از اسید نوکلئیک ویروس رونویسی گردند. هنگامی که این عمل صورت پذیرفت، ویروس ها با استفاده از اجزای سلول، mRNA را ترجمه می کنند. کلاس های گوناگون ویروس ها، بر اساس ساختار اسید نوکلئیک ویروسی، مسیر های متفاوتی را به کار می برند. در جدول ۲-۲۹ مسیر های متفاوت رونویسی از اسید نوکلئیک کلاس های مختلف ویروس‌ها (اما نه ضرورتاً مسیرهای همانندسازی) خلاصه شده است. بعضی از ویروس‌ها (مانند رابدوویروس ها) RNA پلیمراز هایی را جهت سنتز mRNA حمل می کنند. ویروس های RNA دار از این نوع، ویروس های رشته منفی (پلاریته منفی) نامیده می شوند، چون ژنوم RNA ی تک رشته ای آنها با mRNA، که به طور قرار دادی رشته مثبت (پلاریته مثبت) در نظر گرفته می شود، مکمل است. ویروس های رشته منفی باید RNA پلیمراز خود را تدارک ببینند، چرا که سلول های یوکاریوتی فاقد آنزیم هایی اند که قادر به سنتز mRNA از الگوی RNA باشند.

در جریان همانند سازی ویروس، تمام ماکروملکول‌های اختصاصی آن در یک توالی بسیار سازمان یافته سنتز می شوند. در بعضی از عفونت های ویروسی، به طور برجسته، عفونت هایی که در آنها ویروس‌های حاوی DNA دو رشته‌ای دخالت دارند، پروتئین‌های اولیه زودهنگام (early proteins) ویروسی مدت کمی پس از عفونت سنتز می گردند و پروتئین های تأخیریِ دیرهنگام (late proteins) تنها در انتهای عفونت، بعد از سنتز DNA ی ویروسی، ساخته می شوند. ژن های زودهنگام ممکن است زمانی که محصولات دیرهنگام به وجود آیند، خاموش گردیده یا ممکن است روشن بمانند. در مقابل، بیشتر اطلاعات ژنتیکی ویروس های RNA دار، اما نه همه، در یک زمان بیان می شوند. علاوه بر این کنترل های زمانی ( temporal controls )، کنترل‌های کمّی (quantitative controls) نیز وجود دارند، زیرا تمامی پروتئین های ویروسی در مقادیر یکسانی ساخته نمی شوند. پروتئین های اختصاصی به ویروس ممکن است میزان رونویسی از ژنوم یا ترجمه mRNA ی ویروسی را تنظیم نمایند.

ویروس های حیوانی کوچک و باکتریوفاژ ها مدل های خوبی برای مطالعات بیان ژن هستند. توالی های نوکلئوتیدی کامل بسیاری از ویروس ها روشن شده اند. این موضوع کشف ژن های همپوشانی را در پی داشته است که در بعضی از توالی های DNA برای سنتز دو پلی پپتید متفاوت، با استفاده از دو قالب باز خواندن متفاوت یا به واسطه دو ملکول mRNA با استفاده از قالب باز خواندن مشابه اما با نقاط شروع متفاوت، مورد استفاده قرار می گیرند. یک سیستم ویروسی (آدنوویروس) نخستین بار پدیده پردازش mRNA موسوم به «پیرایش» (splicing) را افشا کرد، که به موجب آن توالی‌های mRNA کد کننده یک پروتئین معین، از توالی های مجزا شده ای در الگو تولید می شوند. الگو دارای توالی های فاصله انداز غیر رمز است که پیرایش نمی گردند. اخیراً، چند ویروس DNA دار (هرپس ویروس، پولیوماویروس) یافت شده اند که RNA های کوچک (میکرو RNA ها) را به رمز در می آورند؛ این RNA های کوچک (تقریباً ۲۲ نوکلئوتید) در سطح جدیدی از تنظیمِ پس از رونویسی ژن، به واسطه تجزیه mRNA های هدف یا با القای مهار ترجمه این mRNA ها، عمل می‌کنند.

گسترده ترین تنوع در تدابیر بیان ژن در میان ویروس های RNA دار به چشم می خورد (جدول ۳-۲۹). بعضی از ویریون‌ها (اورتومیکسوویروس ها، رئوویروس ها) حامل پلیمراز اند؛ برخی سیستم ها (اورتومیکسوویروس ها، رتروویروس ها) پیام های تحت ژنومی را به کار می برند، که گاه به واسطه پیرایش تولید می‌شوند؛ و بعضی ویروس‌ها (پیکورناویروس‌ها، رتروویروس‌ها) پیش‌ساز های پلی پروتئین بزرگی را سنتز کرده که برای تولید محصولات پایانی ژن پردازش و شکسته می شوند. در HIV، پروتئاز ویروسی برای این عمل لازم است، که آن را به هدفی برای داروهای مهارگر پروتئاز تبدیل می سازد.

میزان درگیر شدن آنزیم های اختصاصی به ویروس در این فرآیند ها از گروهی به گروه دیگر فرق می کند. ویروس های DNA دار که در هسته تکثیر می نمایند، عموماً DNA پلیمراز، RNA پلیمراز و آنزیم های پردازش سلول میزبان را مورد استفاده قرار می دهند. ویروس های بزرگتر (هرپس ویروس ها و پاکس ویروس ها) نسبت به ویروس های کوچکتر، وابستگی کمتری به عملکرد های سلولی دارند. این مسأله یکی از دلایلی است که ویروس های بزرگتر را در برابر شیمی‌درمانی ضد ویروسی حساس‌تر می سازد (فصل ۳۰ را ببینید)، زیرا تعداد بیشتری فرآیند اختصاصی در آنها به عنوان اهدافی برای عمل دارو در دسترس قرار می گیرند.

جایگاه درون سلولی ای که در آنجا رویداد های متفاوت در همانند سازی ویروسی به وقوع می پیوندند، از گروهی به گروه دیگر تغییر می یابند (جدول ۴-۲۹). عمومیت های اندکی نیز محتمل است. پروتئین ویروسی در سیتوپلاسم بر روی پلی زوم های ساخته شده از mRNA ی اختصاصی ویروس و ریبوزم های سلول میزبان سنتز می گردد. بسیاری از پروتئین های ویروسی متحمل تغییرات (گلیکوزیله شدن، اسیله شدن، شکسته شدن، و غیره) می شوند. DNA ی ویروسی معمولاً در هسته تکثیر پیدا می کند. RNA ی ژنومی ویروسی معمولاً در سیتوپلاسم دو برابر می گردد. اگرچه استثنائاتی نیز وجود دارد.

جدول ۲–۲۹. مسیر های رونویسی اسید نوکلئیک برای کلاس های گوناگون ویروس

| نوع اسید نوکلئیک ویروسی | حد واسط ها | نوع mRNA | مثال | توضیحات |
|---|---|---|---|---|
| ±ds DNA | ندارد | +mRNA | اکثر ویروس های DNA دار (مانند هرپس ویروس، آدنوویروس) | |
| +ss DNA | ±ds DNA | +mRNA | پاروویروس ها | |
| ±ds RNA | ندارد | +mRNA | رئوویروس ها | ویریون حاوی RNA پلیمراز است که هر قطعه را به mRNA رونویسی می کند. |
| +ss RNA | ±ds RNA | +mRNA | پیکورناویروس ها، توگاویروس ها، فلاوی ویروس ها | اسید نوکلئیک ویروسی عفونت زا است و به عنوان mRNA به خدمت گرفته می شود. در توگاویرس‌ها، +mRNA کوچکتری نیز برای برخی پروتئین ها شکل می گیرد. |
| –ss RNA | ندارد | +mRNA | رابدوویروس ها، پارامیکسوویروس ها، اورتومیسکوویروس ها | اسید نوکلئیک ویروسی عفونت زا نیست؛ ویریون حاوی RNA پلیمراز است که +mRNA های کوچکتر از ژنوم را می‌سازد. در اورتومیسکوویروس‌ها، +mRNA ها از هر قطعه رونویسی می شوند. |
| +ss RNA | –DNA، ±DNA | +mRNA | رتروویروس ها | ویریون حاوی نسخه بردار معکوس است؛ RNA ی ویروسی عفونت زا نیست، اما DNA ی مکملی که از سلول ترانسفورمه ایجاد می شود، عفونت زا می باشد. |

–، رشته منفی؛ +، رشته مثبت؛ ±، مارپیچی حاوی یک رشته مثبت و یک رشته منفی؛ ds، دو رشته‌ای (double stranded)؛ ss، تک رشته‌ای (single stranded).

جدول ۳–۲۹. مقایسه تدابیر همانند سازی چند خانواده مهم از ویروس های RNA دار

| | گروه بندی بر پایه **RNA** ی ژنومی[a] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **ویروس‌های رشته مثبت** | | | **ویروس‌های رشته منفی** | | **ویروس‌های دورشته ای** |
| **مشخصه** | **پیکورناویریده** | **توگاویریده** | **رتروویریده** | **اورتومیسکوویریده** | **پارامیکسوویریده و رابدوویریده** | **رئوویریده** |
| ساختار RNA ژنومی | ss | ss | ss | ss | ss | ds |
| پلاریته RNA ژنومی | مثبت | مثبت | مثبت | منفی | منفی | |
| ژنوم قطعه قطعه | ۰ | ۰ | ۰[b] | + | ۰ | + |
| عفونت زایی RNA ژنومی | + | + | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ |
| RNA ژنومی به عنوان پیک | + | + | + | ۰ | ۰ | ۰ |
| پلیمراز همراه با ویریون | ۰ | ۰ | +[c] | + | + | + |
| پیام های تحت ژنومی | ۰ | ۰ | + | + | + | + |
| پیش ساز های پلی پروتئین | + | + | + | ۰ | ۰ | ۰ |

a. +، حضور ویژگی اشاره شده در خانواده ویروسی؛ ۰، عدم حضور ویژگی اشاره شده در خانواده ویروسی؛ ds، دو رشته ای؛ منفی، مکمل با mRNA؛ مثبت، دارای پلاریته یکسان با mRNA؛ ss، تک رشته ای.

b. رتروویروس ها حاوی یک ژنوم دیپلوئید (دو کپی از RNA ی ژنومی غیر قطعه قطعه) هستند.

c. رتروویروس ها حاوی یک نسخه بردار معکوس (DNA پلیمراز وابسته به RNA) هستند.

جدول ۴-۲۹. خلاصه چرخه های تکثیر در خانواده های ویروسی اصلی

| | | موقعیت درون سلولی | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| خانواده ویروس | حضور پوشش ویریون | همانند سازی ژنوم | تشکیل نوکلئوکپسید[a] | بلوغ ویریون | چرخه تکثیر (ساعت[b]) |
| **ویروس های DNA دار** | | | | | |
| پاروووویریده | . | N | N | N | |
| پولیوماویریده | ۰ | N | N | N | ۴۸ |
| آدنوویریده | ۰ | N | N | N | ۲۵ |
| هپادناویریده | + | N | C | M–E | |
| هرپس‌ویریده | + | N | N | M | ۱۵-۷۲ |
| پاکس‌ویریده | ۰ | C | C | C | ۲۰ |
| **ویروس های RNA دار** | | | | | |
| پیکورناویریده | ۰ | C | C | C | ۶-۸ |
| رئوویریده | ۰ | C | C | C | ۱۵ |
| توگاویریده | + | C | C | M–P | ۱۰-۲۴ |
| فلاوی ویریده | + | C | C | M–E | |
| رتروویریده | + | N | C | M–P | |
| بونیاویریده | + | C | C | M–G | ۲۴ |
| اورتومیسکوویریده | + | N | N | M–P | ۱۵-۳۰ |
| پارامیسکوویریده | + | C | C | M–P | ۱۰-۴۸ |
| رابدوویریده | + | C | C | M–P | ۶-۱۰ |

a. سنتز پروتئین های ویروسی همواره در سیتوپلاسم رخ می دهد.
b. ارزش های نشان داده شده برای دوره تکثیر تقریبی هستند؛ محدوده ها حاکی از آن می باشند که اعضای مختلف در یک خانواده ویروسی معین با سینتیک های متفاوت به تکثیر می پردازند. انواع متفاوت سلول میزبان نیز بر سینتیک تکثیر ویروس تأثیر می نهند.
C، سیتوپلاسم (cytoplascm)؛ M، غشاها (membranes)؛ M–E، غشاهای شبکه اندوپلاسمی (endoplasmic reticulum membranes)؛ M–G؛ غشا های گلژی (Golgi membranes)؛ M–P ، غشا های پلاسمایی (plsma membranes)؛ N، هسته (nucleus).

**پ) شکل گیری و رها سازی**

ژنوم های ویروسیِ به تازگی سنتز شده و پلی پپتید های کپسید در راستای تشکیل ویروس های جدید سر هم می شوند. در حالی که کپسید های بیست وجهی می توانند در غیاب اسید نوکلئیک به هم فشرده گردند، نوکلئوکپسید ویروس های واجد تقارن مارپیچی نمی تواند بدون RNA ی ویروسی شکل گیرد. به طور کلی، ویروس های فاقد پوشش در سلول های آلوده تجمع یافته و این سلول ها نهایتاً لیز می شوند و ذرات ویروس را آزاد می نمایند.

ویروس های پوشش دار از طریق فرآیند جوانه زدن به بلوغ می رسند. گلیکوپروتیئن های اختصاصی پوشش ویروس در غشا های سلولی الحاق می گردند؛ سپس، نوکلئوکپسید های ویروسی در این جایگاه های تغییر یافته، از میان غشا جوانه می زنند و در جریان جوانه زنی، پوشش کسب می شود. جوانه زنی غالباً در غشای پلاسمایی رخ می دهد، اما ممکن است از سایر غشا های سلول نیز اتفاق افتد. ویروس های پوشش دار عفونت زا نخواهند بود، تا آنکه پوشش خود را به دست آورند. از این رو، ویریون‌های عفونت زای جدید معمولاً درون سلول آلوده تجمع نمی یابند.

بلوغ ویروسی گاهی اوقات یک فرآیند ناکارآمد می باشد. مقادیر زیادی از اجزای ویروسی ممکن است تجمع پیدا کنند و در تشکیل اجسام انکلوژن در سلول درگیر شوند. به عنوان پیامدی از اثرات زیانبار و اساسی از همانند سازیِ ویروسی، سرانجام اثرات سایتوپاتیک سلولی توسعه پیدا کرده و سلول می میرد. با این همه، نمونه هایی وجود دارد که در آنها سلول توسط ویروس آسیب نمی بیند و عفونت های پایدار و طولانی مدت حادث می شود (فصل ۳۰ را ببینید). مکانیسم های القا شده توسط ویروس ممکن است آپوپتوز را تنظیم کنند، که یک رخدادِ به طور ژنتیکی برنامه ریزی شده است که سلول را متحمل خود تخریبی می سازد. بعضی از عفونت های ویروسی آپوپتوز زودهنگام را به تأخیر می اندازند، که فرصتِ زمانی لازم برای تولید شمار زیادی از ویروس‌های جدید را می دهد. به طور جایگزین، برخی از ویروس ها

در مراحل دیرهنگام، آپوپتوز را فعالانه القا می سازند، که می تواند انتشار ویروس های جدید را به سلول های جدید تسهیل نماید.

## ژنتیک ویروس های حیوانی

تجزیه و تحلیل ژنتیکی روشی قدرتمند برای درک ساختار و عملکرد ژنوم ویروسی، محصولات ژنی آن، و نقش هـایی که در عفونت و بیماری دارند، به حساب می آید. تغییرات در ویژگی هـای بیولوژیکی، ناشی از جهش، می تواند به طور طبیعی انواع (واریانت) های ویروسی را ایجاد کند. تنوع در ویژگی های ویروسی اهمیت زیادی برای پزشکی انسانی دارد. ویروس هایی که بر روی سطح خود دارای آنتی ژن های پایدار هستند (ویروس فلج اطفال، ویروس سرخک) را می توان توسط واکسیناسیون کنترل نمود. کنترل سایر ویروس ها که به صورت انواع آنتی ژنی متعدد وجود دارند (رینوویروس ها) یا آن که مکرراً تغییر می یابند (ویروس آنفلولانزای A) توسط واکسیناسیون دشوار است؛ ژنتیک ویروسی ممکن است به توسعه واکسن های کارآمدتر کمک کند. بعضی از انواع عفونت های ویروسی پی در پی رخ می دهند (ویـروس هـای پـارا آنفولانـزا) یا در حضور آنتی بادی، پایـدار می مانند (رتروویروس هـا) و ممکن است به وسیله دارو های ضد ویروسی بهتر کنترل شوند. آنالیز ژنتیکی در شناسایی فرآیند های اختصاصی ویروس که ممکن است اهداف مناسبی برای توسعه درمان ضد ویروسی به شمار روند، کمک کننده خواهد بود.

اصطلاحات زیر در بحث ژنتیک، بنیادی هستند : ژنوتیپ به ساختار ژنتیکی یک ارگـانیسم اشاره دارد. فنوتیپ به خصوصیات قابل مشاهده یک ارگـانیسم اشاره می کند، کـه توسط ژنوتیپ در همکـاری با محیط ایجـاد می گردند. جهش یک تغییر قابل توارث در ژنوتیپ می باشد. ژنوم مجموعه ژن هـای یک ارگـانیسم است. ویروس نوع وحشی (wild-type virus) به ویروس اولیه اشاره می نماید که جهش یافته ها از آن اشتقاق پیدا کرده و با آن مقایسه می شونـد؛ این اصطلاح ممکن است به درستی ویـروس را به صورتی که در طبیعت جدا می‌شود، مشخص نسازد. جدا شده های ویروسیِ تازه از میزبان طبیعی تحت عنوان جداشده‌های زمینه‌ای (field isolates) یا جدا شده های اولیه (primary isolates) اشاره می گردند.

## نقشه برداری از ژنوم های ویروسی

تکنیک های سریع و دقیق زیست شناسی ملکولی شناسایی محصولات ژنی و نقشه برداری (تعیین نقشه [mapping]) از ژن‌های را روی ژنوم ویروسی را تسهیل نموده اند. نقشه برداری بیوشیمیایی، ژنتیکی، و فیزیکی را می توان با استفاده از تکنیک های کلاسیک ژنتیک، انجام داد. تجزیه و تحلیل توالی و مقایسه با ویروس های شناختـه شده، اغلب برای نقشه برداری ژنوم های ویروسی، مقایسه فیلوژنی، و پیش بینی ویژگی های فعال به کار می روند.

از اندونوکلئاز های تحدیدی می توان برای شناسایی سویه های اختصاصی ویروس های DNA دار سود جست. DNA ی ویروسی جدا می شود و با یک اندونوکلئاز اختصاصی انکوبه می گردد تا توالی های DNA ی حساس به این نوکلئاز شکافته شوند. قطعات بر پایه اندازه در الکتروفورز تفکیک خواهند شد. قطعات بزرگتر به واسطه اثرات گزینشی ژل با سرعت کمتری حرکت می کنند، به نحوی که ارتباط معکوسی بین اندازه و مهاجرت مشاهده می شود.

نقشه های فیزیکی می توانند با نقشه های ژنتیکی مرتبط شوند. این موضوع اجازه می دهد تا محصولات ژن ویروسی به نواحی مجزایی از ژنوم، که به واسطه قطعات تحدیدی تعیین شده اند، نقشه برداری گردند. رونویسی mRNA ها در سرتاسر چرخه تکثیر، می تواند به قطعات اختصاصی DNA تخصیص یابد. به کمک موتاژِنز (جهش زایی) می توان جهش هایی را در جایگاه های معینی از ژنوم برای مطالعات عملکردی وارد ساخت.

## انواع جهش یافته های ویروس

جهش یافته‌های کشنده شرطی (conditional-lethal mutants) جهش یافته هایی اند که (در آنها ویروس عفونت زا تولید نگشته) تحت یک سـری از شرایط، موسوم به شرایط غیـر مجـاز ( nonpermissive conditions)، کشته می شوند، اما تحت شرایط دیگر، به نام شرایط مجـاز (permissive conditions) ویروس هـای عفونت زای معمول را ثمر می دهند. جهش یافته هـای حساس به حرارت در دمای هـای پایین (مجاز) رشد کرده اما در دما هـای بالا (غیـر مجاز) از رشد باز می ایستند. جهش یافته های محدود به میزبان قادر به رشد در یک نوع سلول (سلول مجاز) هستند، اما در نوع دیگر (سلول غیـر مجاز) عفونت بی ثمر روی می دهـد. مطالعات عفونت مخلوط با زوج های جهش یافته ها تحت شرایط مجاز و غیر مجاز می تواند اطلاعاتی را درباره عملکرد های ژن و مکانیسم های همانند سازی ویروسی در سطح ملکولی در اختیار بگذارد.

## ویروس های ناقص

یک ویروس ناقص (defective virus) ویروسی است که فاقد یک یا تعداد بیشتری ژن عملکردی لازم برای تکثیر ویروسی است. ویروس های ناقص برای بعضی از مراحل همانند سازی یا بلوغ، به فعالیت کمک کنندگی از سوی ویروس دیگر نیاز دارند.

یک نوع از ویروس ناقص بخشی از ژنوم خود را ندارد (یعنی جهش یافته حذفی است). محتوای از دست رفته توسط حذف ممکن است از یک توالی بازی کوتاه تا مقدار زیادی از ژنوم متغیر باشد. جهش یافته‌های خود به خودیِ

حذفی ممکن است در تکثیر ویروس هومولوگ (هم نهاد) مداخله کنند و ذرات ویروس ناقص مداخله گر ( defective interfering virus particles) نامیده شوند. ذرات ناقص مداخله گر قطعاتی حیاتی از ژنوم را از دست داده اند اما حاوی پروتئین های طبیعی کپسید هستند؛ آنها به ویروس هومولوگ عفونت زا به عنوان کمک کننده همانند سازی نیاز دارند، و با تکثیر ویروس هومولوگ مداخله می نمایند.

دسته دیگری از ویروس های ناقص نیازمند یک ویروس غیر خویشاوندِ شایسته کننده همانند سازی (replication-competent) به عنوان کمک کننده هستند. مثال‌ها عبارتند از : ویروس های اقماری همراه با آدنو و ویروس هپاتیت D (عامل دلتا)، که به ترتیب تنها در حضور عفونت همزمان آدنوویروس انسانی و ویروس هپاتیت B به تکثیر می‌پردازند.

پسودوویریون‌ها (ویریون‌های کاذب) نوع متفاوتی از ذرات ناقص می‌باشند که به جای ژنوم ویروسی، دارای DNA ی سلول میزبان هستند. در جریان تکثیر ویروس، گاهی اوقات کپسید تکه هایی تصادفی از اسید نوکلئیک میزبان را به جای اسید نوکلئیک ویروسی فرا می گیرد. چنین ذراتی به هنگام مشاهده با میکروسکوپ الکترونی به سان ذرات عادی ویروس به نظر می رسند، اما آنها تکثیر نمی نمایند. به لحاظ نظری، ممکن است پسودوویریون ها قادر به ترانسداکسیون کردن اسید نوکلئیک سلولی از یک سلول به دیگری باشند.

رتروویروس های ترانسفورمه شده معمولاً ناقص اند. بخشی از ژنوم ویروسی حذف و تکه ای از DNA با منشأ سلولی که یک پروتئین ترانسفورمه کننده را کد می کند، جایگزین آن شده است. این ویروس ها اجازه شناسایی انکوژن های سلولی را می دهند (فصل ۴۳ را ببینید). برای آن که ویروس ترانسفورمه قادر به تکثیر شود، به رتروویروس دیگری به عنوان کمک کننده نیاز است.

**بر هم کنش ها در میان ویروس ها**

هنگامی که دو یا تعداد بیشتری ذره ویروسی یک سلول میزبان را آلوده کنند، آنها ممکن است در انواعی از روش ها بر هم کنش نمایند. برای آن که بر هم کنش رخ دهد، آنها باید به اندازه کافی از نزدیک خویشاوند بوده، معمولاً درون خانواده ویروسیِ واحدی جای داشته باشند. بر هم کنش ژنتیکی، ویروس های جدیدی را به وجود می آورد که به لحاظ وراثتی (ژنتیکی) متفاوت از والد هستند. ویروس های جدیدِ تولید شده، به عنوان پیامدی از بر هم کنش غیر ژنتیکی به ویروس های والد شباهت دارند.

**الف) نوترکیبی**

نوترکیبی (recombination) به تولید ویروس های جدید (ویروس های نوترکیب) می انجامد که حامل صفاتی اند که همزمان در هر والد یافت نمی شوند. مکانیسم کلاسیک بدین نحو است که رشته های اسید نوکلئیک می شکنند، و بخشی از ژنوم یک والد به بخشی از ژنوم والد دوم متصل می گردد. ویروس نوترکیب از نظر ژنتیکی پایدار بوده، پس از همانند سازی، ویروس های جدیدِ همانند خود را به وجود می آورد. ویروس هایی که متحمل نوترکیبی می شوند، به طور چشمگیری در فراوانی متفاوت اند. در مورد ویروس هایی که ژنوم قطعه قطعه دارند، (مانند ویروس آنفلوانزا) تشکیل نوترکیب ها به جای آن که یک رخداد کراس اُوِر واقعی باشد، ماحصل بازآرایی قطعات مجزای ژنوم است، و به سهولت اتفاق می‌افتد (فصل ۳۹ را ببینید).

**ب) کامل سازی**

این موضوع به بر هم کنش محصولات ژن ویروسی در سلول هایی که با دو ویروس آلوده شده اند اشاره دارد، که در آنها یک یا هر دو ویروس ممکن است ناقص باشند. این حالت به همانند سازی از یک یا هر دو ویروس تحت شرایطی منتهی می گردد که در آن شرایط همانند سازی معمولاً رخ نمی‌دهد. مبنای کامل سازی (complementation) آن است که یک ویروس محصولی ژنی را تأمین می کند که ویروس دوم در آن محصول نقص دارد، و بدین ترتیب به ویروس دوم اجازه رشد را می دهد. ژنوتیپ های دو ویروس دست نخورده باقی می مانند.

**پ) مخلوط شدن فنوتیپی**

یک مورد ویژه از کامل سازی مخلوط شدن فنوتیپی ( phenotypic mixing)، یا همراهی ژنوتیپ با یک فنوتیپ هترولوگ (غیر هم نهاد) است. این موضوع هنگامی رخ می دهد که ژنوم یک ویروس به طور تصادفی درون کپسیدی متشکل از اجزای هر دو ویروس وارد شود. چنانچه ژنوم توسط یک پوشش پروتئینیِ کاملاً هترولوگ پوشانده شود، این مثال بارز از مخلوط شدن فنوتیپی، «ماسک گذاری فنوتیپی» (phenotypic masking) یا ترانس کپسیداسیون نام دارد. این نوع مخلوط شدن یک تغییر ژنتیکی پایدار نیست زیرا، با همانند سازی، والدی که به لحاظ فنوتیپی مخلوط است، ویروس های جدیدی را با کپسید های مشتق شده از ژنوم آن ثمر خواهد داد.

مخلوط شدن فنوتیپی معمولاً میان اعضای متفاوت از یک خانواده ویروسی روی می دهد؛ پروتئین های مخلوط شده ی کپسید باید قادر به بر هم کنش صحیح باشند تا یک کپسیدِ به لحاظ ساختاری سالم شکل گیرد. اگرچه، مخلوط شدن فنوتیپی می تواند همچنین بین ویروس های پوشش دار رخ دهد، و در این مورد ویروس ها از نزدیک خویشاوند نیستند. نوکلئوکپسید یک ویروس توسط پوششی که برای نوکلئوکپسید دیگری اختصاصی است،

احاطه می گردد، پدیده ای که «شکل گیری پسودوتایپ» (شکل گیری نوع کاذب [pseudotype formation]) نامیده می‌شود. مثال‌های متعددی از شکل گیری پسودوتایپ در میان ویروس های توموریِ RNA دار وجود دارد (فصل ۴۳ را ببینید). نوکلئوکپسید ویروس اِستوماتیت وزیکولار، یک رابدوویروس، دارای گرایشی نامعمول برای درگیر شدن در شکل گیری پسودوتایپ با ماده پوشش غیر خویشاوند است.

**ت) تداخل**

عفونت کشت های سلولی یا عفونت حیوانات کامل با دو ویروس اغلب مهار تکثیر یکی از این ویروس ها را به دنبال دارد؛ این اثر، تداخل (interference) نامیده می شود. تداخل در حیوانات از ایمنی اختصاصی متمایز است. به علاوه، تداخل با تمام ترکیب شدن های ویروسی رخ نمی دهد؛ دو ویروس ممکن است با همان کارآیی که در عفونت های منفرد دارند، یک سلول را آلوده ساخته و در آن تکثیر نمایند.

چند مکانیسم به عنوان عوامل تداخل شرح داده شده اند : (۱) یک ویروس ممکن است توانایی ویروس دوم را برای جذب سطحی به سلول باز دارد. ویروس این عمل را با بلوکه نمودن گیرنده ها (رتروویروس ها، انتروویروس‌ها) یا با تخریب گیرنده ها (اورتومیکسوویروس ها) انجام می‌دهد. (۲) یک ویروس ممکن است برای اجزای دستگاه همانندسازی (مانند پلیمراز، فاکتور آغاز ترجمه) با ویروس دوم به رقابت بپردازد. (۳) ویروس اول ممکن است موجب تولید یک مهارگر (اینترفرون؛ فصل ۳۰ را ببینید) توسط سلول آلوده شود که تکثیر ویروس دوم را مهار می کند.

**ناقل های ویروسی**

فناوری DNA ی نوترکیب تولید مواد بیولوژیک، هورمون ها، واکسن ها، اینترفرون، و سایر محصولات ژن را کاملاً متحول کرده است. ژنوم های ویروسی مهندسی شده اند تا به عنوان ناقل های همانند سازی و بیان هم برای ژن های ویروسی و هم برای ژن های سلولی به خدمت گرفته شوند. تقریباً هر ویروسی می تواند به یک ناقل تبدیل گردد، در صورتی که شناخت درباره عملکرد های همانند سازی، کنترل های رونویسی، و سیگنال های بسته‌بندی آن کافی باشد. فناوری ناقل ویروسی هم بر پایه ویروس های DNA دار (مانند SV40، پاروویروس، پاپیلوماویروس گاوی، آدنوویروس، هرپس ویروس، واکسینیا ویروس) و هم بر پایه ویروس های RNA دار (مانند پولیوویروس، سیندبیس ویروس، رتروویروس) استوار است. هر سیستم از مزایا و معایب مشخصی برخوردار می باشد.

ناقل های شاخصِ بیان یوکاریوتی حاوی عناصر تنظیمی ویروسی (پروموتر ها [promoters] یا افزایش گر ها [enhancers]) هستند که رونویسی از ژن کلون شده ی مطلوبِ مجاور با آنها، سیگنال ها برای خاتمه کارآمد و پلی‌آدنیلاسیون رونوشت ها، و یک توالی انترونی که در دو طرف آن جایگاه‌های دهنده و پذیرنده واقع گشته اند، را کنترل می کنند. ممکن است توالی هایی وجود داشته باشند که در یک سلولِ بخصوص ترجمه را افزایش دهند یا بر بیان تأثیر بگذارند. اصول فناوری DNA ی نوترکیب در فصل ۷ توصیف و به تصویر کشیده شده است. این دستاورد امکان تولید مقادیر زیادی از یک آنتی ژن خالص را برای مطالعات ساختاری یا برای مقاصد واکسن می دهد.

**تاریخ طبیعی (اکولوژی) و شیوه های انتقال ویروس ها**

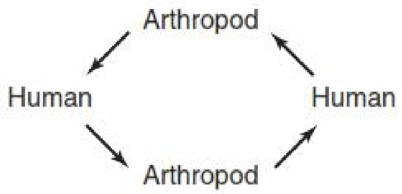
اکولوژی مطالعه بر هم کنش ها میان ارگانیسم های زنده و میحط آنها است. ویروس های مختلف دارای نبوغی تکامل یافته بوده و غالباً از مکانیسم های پیچیده ای برای بقا در طبیعت و سرایت از یک میزبان به دیگری بهره مند می باشند. شیوه ای که یک ویروس معین از آن برای انتقال سود می جوید به ماهیت بر هم کنش میان ویروس و میزبان بستگی دارد.

ویروس ها ممکن است به روش های زیر انتقال پیدا کنند :

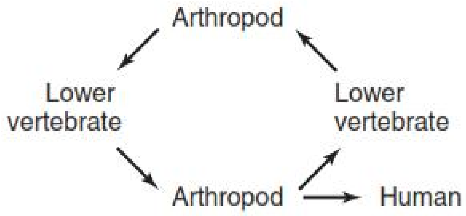
۱. انتقال مستقیم از شخصی به شخص دیگر به واسطه تماس. راه های اصلی این انتقال عبارتند از : قطرات یا ذرات عفونت زای پراکنده شونده در هوا (مانند آنفولانزا، سرخک، آبله)؛ تماس جنسی (مانند پاپیلوماویروس، هپاتیت B، هرپس سیمپلکس نوع ۲، ویروس نقص ایمنی انسان)؛ تماس دست به دهان، دست با چشم، یا دهان با دهان (مانند هرپس سیمپلکس، رینوویروس، ویروس اپستین – بار)؛ یا تبادل خون آلوده (مانند هپاتیت B، ویروس نقص ایمنی انسان).
۲. انتقال غیر مستقیم از راه مدفوعی – دهانی (مانند انتروویروس‌ها، روتاویروس ها، هپاتیت عفونی A) یا توسط اشیاء (مانند نوروالک ویروس، رینوویروس).
۳. انتقال از حیوانی به حیوان دیگر، که در آن انسان ها میزبان تصادفی لحاظ می گردند. این انتقال ممکن است به واسطه گاز گرفتگی (هاری) یا به واسطه قطرات یا ذرات عفونت زای پراکنده شونده در هوا در مکان هایی که جوندگان به وفور حضور دارند، باشد (مانند آرناویروس ها، هانتاویروس ها).
۴. انتقال از طریق یک ناقل بندپا (مانند آربوویروس ها، که اکنون عمدتاً با عنوان توگاویروس ها، فلاوی ویروس ها و بونیاویروس‌ها رده‌بندی می شوند).

دست کم سه الگوی متفاوت از انتقال در میان ویروس های منتقل شونده توسط بندپا تشخیص داده شده است :

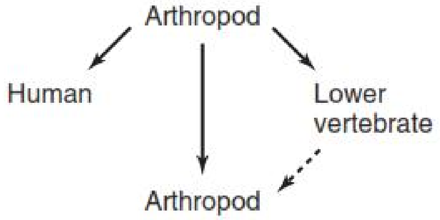
۱. چرخه انسان – بندپا؛ مثال ها : تب زرد شهری، دانگ. این چرخه در مناطق پر جمعیت آلوده به ناقل ها مربوط رخ می دهد.




۲. چرخه مهره دار پست – بندپا با عفونت مماسی ( tangential infection) انسان ها؛ مثال ها: تب زرد جنگلی، انسفالیت سِنت لوئیس. انسان آلوده یک میزبان پایانی یا «بُن بَست» (dead-end host) است [میزبانی که عوامل عفونت زا را به دیگر میزبان های حساس منتقل نمی سازد]. این الگو یک مکانیسم انتقال شایع تر می باشد.




۳. چرخه بندپا – بندپا با عفونت گاه و بی گاه ( occasional infection) انسان ها و مهره داران پست؛ مثال ها: تب کنه کلرادو، انسفالیت لاکِروس.




در این چرخه، ویروس ممکن است از طریق تخم (انتقال از راه تخمدان) از بندپای بالغ به اولاد آن منتقل شود؛ بنابراین، این چرخه ممکن است با فاصله یک میزبان مهره دارِ مبتلا به ویرمی یا بدون چنین فاصله ای تداوم یابد.

در مهره داران، تهاجم اکثر ویروس ها واکنشی شدید را بر می انگیزد، که معمولاً دوره آن کوتاه است. نتیجـه ی این تهاجـم، سرنوشت ساز می باشد. میزبان از پا در می آید یا آن که از راه تولید آنتی بادی های خنثی کننده ی ویروس، به حیات خود ادامه می دهد. صرف نظر از نوع پیامد، اقامت ویروس فعال معمولاً کوتاه خواهد بود؛ با این همه، عفونت هـای پایدار یا نهفته که ماه ها یا سال ها دوام می آورند، ممکن است اتفاق بیافتند. (هپاتیت B، هرپس سیمپلکس، سایتومگالوویروس، رتروویروس ها). در ناقلین بندپای ویروس، معمولاً این ارتباط به طور کامل متفاوت است. ویروس ها در بندپا تأثیری اندک داشته یا فاقد تأثیـر اند و در سرتـاسر حیات طبیعی بندپا فعال باقی می مانند. بنابراین، بندپا ها، برعکس مهره داران، به عنوان میزبان ها و مخـازن دائـمی (permanent hosts and reservoirs) عمل می کنند.

**بیماری های ویروسیِ در حال ظهور**

به علت تغییرات گستـرده در رویکرد هـای اجتماعی، فناوری و محیط – به علاوه پایین آمدن کارآیی روش های گذشته در کنترل بیماری – امروزه بر وسعت طیف بیماری هـای عفونی افزوده شده است. عواملی جدید ظاهر گردیـده اند و بـروز بیماری هـایی که زمـانی تصور می شـد تحـت کنترل در آمده اند، افزایش یافته است. اصطلاح «بیماری‌های عفونی در حال ظهور» (emerging infectious diseases) به این پدیده ها اشاره دارد.

بیماری های ویروسی به دنبال یکی از سه الگوی کلی پدیدار می شوند : شناسایی یک عامل جدید، افزایش ناگهانی در بیماری های ناشی از یک عامل اندمیک، و تهاجم به یک جمعیت میزبانیِ جدید.

ترکیب هایی از فاکتور ها در ظهور بیماری دست دارند. بعضی از فاکتور ها مواجهه انسان با پاتوژن های ناشناخته را افزایش می دهند؛ سایرین موجب انتشار عفونت های موضعی می شوند؛ و عواملی دیگر در ویژگی های ویروس یا پاسخ های میزبان به عفونت تغییر ایجاد می کنند. فاکتور ها عبارتند از : (۱) تغییرات محیطی (یخ زدایی، سد سازی یا سایر تغییرات در اکوسیستم‌های آب، سیل یا خشکسالی، قحطی)، (۲) رفتار انسانی (رفتار جنسی، مصرف دارو، تفریحات در فضای باز)، (۳) پدیده های اجتماعی اقتصادی و جمعیتی (جنگ، فقر، رشد و مهاجرت جمعیت، تخریب شهری)، (۴) مسافـرت و تجـارت (مسافرت جـاده ای، مسافـرت بین المللی)، (۵) تولید غذا (جهانی شدن منابـع غذایـی، تغییرات در شیوه هـای فـرآوری و بسته بندی مـواد غـذایی)، (۶) مـراقبت هـای بهداشتی (ابزار هـای جدیـد پزشکی، تـزریق خـون، پیونـد اندام و بافت، دارو هـای ایجـاد کننده سرکوب ایمنی، استفاده گستـرده از آنتی بیوتیک هـا)، (۷) سازگـاری میکـروبی (تغییرات در ویـرولانس، توسعه مقاومت دارویی، کوفاکتـور هـا در بیمـاری هـای مـزمـن)، و (۸) اقدامات بهداشت عمومـی (اقدامـات ناکـافی در بهداشت و کنتـرل ناقـل، قطع برنامه هـای پیشگیری، نبود کارکنان آموزش دیده به تعداد کافی).

مثال ها از عفونت های ویروسی نوظهور در نواحی مختلف جهان عبارتند از : ویروس ابولا، ویروس نیپاه، بیماری ریوی هانتاویروس، عفونت ویروس نقص ایمنی انسان، تب خونریزی دهنده دانگ، ویروس نیل غربی، تب ریفت

والی و انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی (که مورد آخر یک بیماری پریونی است).

همچنین از نگرانی های بالقوه استفاده احتمالی از اندام های حیوانات به عنوان پیوند های خارجی است. از آنجایی که تعداد اندام های در دسترس از دهندگان انسانی نمی تواند نیاز تمام بیماران در حال انتظار را پاسخ دهد، پیوند خارجی از اندام‌های حیوانات یک جایگزین لحاظ می‌گردد. نگرانی هایی درباره ورود اتفاقی پاتوژن های ویروسی از این گونه های دهنده به انسان ها وجود دارد.

**عوامل بیوتروریسم**

عوامل بیوتروریسم، میکروارگانیسم ها (توکسین‌ها) یی اند که می توانند برای ایجاد مرگ و بیماری در انسان ها، حیوانات یا گیاهان با مقاصد تروریستی به کار روند. چنین میکروارگانیسم‌هایی می‌توانند برای افزایش ویرولانس آنها، مقاوم ساختن آنها به داروها یا واکسن ها، یا ارتقای توانایی آنها جهت انتشار در محیط، به طور ژنتیکی تغییر داده شوند.

عوامل بالقوه برای بیوتروریسم بر اساس سهولت انتشار یا سرایت از شخصی به شخص دیگر، میزان مرگ و میر، توانایی ایجاد هراس عمومی، و لزوم آمادگی بهداشت عمومی، به دسته های خطر طبقه بندی می شوند. عوامل ویروسی ای که در بالا ترین دسته خطر قرار دارند، آبله و تب های خونریزی دهنده هستند؛ باکتری های واقع در بالا ترین دسته خطر شامل عوامل سیاه زخم، بوتولیسم، طاعون، و تولارمی می باشند.

**خلاصه فصل**

- ویروس ها کوچک ترین ذرات عفونت زا هستند و فقط از یک نوع اسید نوکلئیک (DNA یا RNA) برخوردار می باشند.
- ویروس های شناخته شده بسیار متنوع بوده، در اندازه، شکل، و محتوای ژنتیکی تفاوت دارند. تنها در بعضی از انواع یک پوشش لیپیدی وجود دارد.
- ویروس ها بر پایه خصوصیات مشترک، نظیر مورفولوژی ویریون، ساختار ژنوم، ویژگی های پروتئین ویروسی، و تدابیر همانند سازی، در گروه هایی، که با نام خانواده معین می شوند، رده بندی می گردند.
- ویروس های انگل های درون سلولی اجباری هستند و تنها در سلول های زنده به تکثیر می پردازند. اسید نوکلئیک ویروسی محصولات اختصاصی ویروس را کد می کند، و سلول میزبان انرژی، پیش ساز های بیوشیمیایی، و ماشین بیوسنتزی را در اختیار می گذارد.
- مراحل در تکثیر ویروسی عبارتند از : اتصال از راه متصل شدن به گیرنده های اختصاصی روی سطح سلول، ورود به درون سلول، پوسته برداری از ژنوم ویروسی، بیان تنظیم شده ی رونوشت های ویروسی، همانند سازی از اسید نوکلئیک ژنومیِ ویروسی، سر هم شدن ویروس های جدید، و رها سازی ویریون های جدید از سلول. مدت زمان چرخه تکثیر در میان ویروس های مختلف بسیار متفاوت است. سلول های آلوده ممکن است کشته شوند یا آن که با اندکی آسیب، زنده بمانند. تمام عفونت ها به تولید ویروس های جدید نمی انجامند.
- بیماری های ویروسی جدید در حال ظهور اند، و بیماری های عفونیِ در حال ظهور نامیده می شوند، زیرا عوامل جدید شناخته می شوند، عوامل شناخته شده تکامل و گسترش می یابند، و جمعیت های میزبانیِ جدیدی آلوده می گردند.
- بعضی از ویروس ها بر پایه سهولت انتقال میزبان به میزبان و میزان های مرگ و میر، از عوامل بالقوه برای بیوتروریسم شمرده می شوند.

**پرسش های مروری**

۱. بعضی از ویروس ها با تقارن مارپیچیِ نوکلئوکپسید ویروسی مشخص می گردند. کدام یک از گفته های زیر درباره ویروس های واجد تقارن مارپیچی صحیح تر است؟

الف) تمام ویروس های پوشش دارِ واجد تقارن مارپیچی در یک خانواده ویروسی رده بندی می شوند.

ب) نوکلئکسید های مارپیچی عمدتاً در ویروس های DNA دار یافت می شوند.

پ) تمام ویروس های انسانی واجد نوکلئوکپسید مارپیچی دارای پوشش هستند.

ت) ذرات مارپیچیِ توخالیِ فاقد اسید نوکلئیک معمولاً به میزان زیادی در سلول های آلوده تولید می شوند.

۲. سلول آلوده به ویروس اغلب تغییراتی مورفولوژیک را بروز می دهد که اثرات سایتوپاتیک نام دارند. کدام یک از از گفته های زیر درباره تغییرات سایتوپاتیکِ القا شده توسط ویروس صحیح تر است؟

الف) آنها شاخص بیماری برای یک ویروس عفونت زا هستند.

ب) آنها به ندرت با مرگ سلول همراه اند.

پ) ممکن است شامل شکل‌گیری سلول غول آسا شوند.

ت) تنها با میکروسکوپ الکترونی می توانند مشاهده گردند.

۳. ویروس ها معمولاً به واسطه بر هم کنش اولیه با گیرنده های مستقر روی سطح سلول ها، عفونت را آغاز می نمایند. کدام یک از گفته های زیر درباره گیرنده های سلولی برای ویروس ها صحیح تر است؟
الف) گیرنده های سلولی برای ویروس ها عملکرد سلولی مشخصی ندارند.
ب) تمام ویروس هـا درون یک خانواده ویروسی معین از گیرنده هـای سلولی یکسانی استفاده می کنند.
پ) تمام سلول ها در میزبان حساس گیرنده ویروسی را بیان خواهند نمود.
ت) عفونت موفقیت آمیـز یک سلول توسط ویروس ممکن است مستلـزم بر هم کنش با بیش از یک نوع گیرنده باشد.

۴. کدام مورد زیر می تواند برای سنجش کمّی تیتر عفونت زای ویروس ها استفاده شود؟
الف) سنجش پلاک
ب) بررسی با میکروسکوپ الکترونی
پ) هماگلوتیناسیون
ت) واکنش زنجیره ای پلیمراز
ث) آنزیم ایمونواسی

۵. کدام‌یک از گفته های زیر درباره اسید نوکلئیک ویروسی یک اصل است؟
الف) ویروس‌ها هم RNA و هم DNA دارند.
ب) بعضی ویروس ها حاوی یک ژنوم قطعه قطعه هستند.
پ) اسید نوکلئیک ویروسیِ خالص شده از هر ویروس معمولاً عفونت زا است.
ت) اندازه ژنوم ویرورسی در میـان ویروس هـای انسانیِ شناخته شده مشابه می باشد.

۶. دو جهش یافته از پولیوویروس جدا شده اند، یکی (MutX) با جهش در ژن X و دیگری (MutY) با جهش در ژن Y. چنانچه سلول ها با هر یک از جهش یافته ها به تنهایی آلوده گردنـد، هیچ ویروسی تولید نخواهد شد. در صورتی که یک سلول به طور همزمان با MutX و MutY آلوده شود، کدام یک از موارد زیر به احتمال زیاد رخ می دهد؟
الف) بازآرایی قطعات ژنـوم ممکن است اتفاق افتد و ویروس نوع وحشی به وجود آید.
ب) ژنوم هـا ممکن است به طور معکوس به DNA رونویسی شونـد و ویروس های MutX و MutY، هر دو، تولید گردند.
پ) کامل سازی میان محصولات ژنیِ جهش یافته ممکن است روی دهد و ویروس های MutX و MutY، هر دو، تولید شوند.
ت) سلول هـا در فـراوانی بالا تغییر پیـدا خـواهند کـرد، بنابراین تـوسط جهش یافته های پولیوویروس کشته نخواهند شد.

۷. کدام یک از ویروس هـای زیر دارای یک ژنوم RNA است که پس از خالص شدن عفونت زا می باشد؟
الف) ویروس آنفولانزا
ب) پولیوویروس
پ) پاپیلوماویروس
ت) ویروس سرخک
ث) روتاویروس

۸. ویروس های متعلق به کدام گروه زیر احتمالاً عفونت های نهفته را ایجاد می نمایند؟
الف) پاکس‌ویروس ها
ب) فیلوویروس ها
پ) هرپس ویروس ها
ت) ویروس های آنفولانزا
ث) کالیسی ویروس ها

۹. بعضی از ویروس ها یک RNA پلیمراز وابسته به RNA ی ویروسی را کد می کنند. کدام یک از گفته های زیر یک اصل درباره RNA پلیمراز های ویروسی محسوب می شود؟
الف) تمام ویروس های RNA دار ملکول RNA پلیمراز را درون ذرات ویروس حمل می کنند، زیرا برای شروع چرخه بعدی عفونت به آن نیاز دارند.
ب) آنتی بادی های ضد RNA پلیمراز ویروسی عفونت زایی ویروس را خنثی می سازند.
پ) ویروس های RNA دار رشته منفی RNA پلیمراز وابسته به RNA خود را به همراه دارند، زیرا سلول های یوکاریوتی فاقد چنین آنزیم هایی هستند.
ت) پروتئین های RNA پلیمراز ویروسی همچنین به عنوان یک پروتئینِ ساختاریِ مرکزیِ اصلی در ذره ویروس به خدمت گرفته می شود.

۱۰. کدام یک از گفته های زیر درباره مورفولوژی ویروس صحیح است؟
الف) تمام ویروس های RNA دار شکل کروی دارند.
ب) بعضی از ویروس ها حاوی تاژک می باشند.
پ) برخی از ویروس های واجد ژنوم DNA دارای یک هسته ابتدایی هستند.
ت) پروتئین های سطحی ویروس ژنوم ویروسی را از نوکلئاز ها در امان نگه می دارند.
ث) نوکلئوکپسید های مارپیچی با ویروس های واجد DNA ی تک رشته ای

یافت می شوند.

۱۱. بسیاری از ویروس ها می توانند در آزمایشگاه رشد کنند. کدام یک از گفته های زیر درباره تکثیر ویروس صحیح نیست؟
الف) بعضی از ویروس ها می‌توانند در محیط های عاری از سلول به تکثیر بپردازند.
ب) بعضی از ویروس های پستانداران می توانند در تخم‌مرغ کشت داده شوند.
پ) بعضی از ویروس هایی که طیف میزبانی گسترده ای دارند، می توانند در انواع متعددی از سلول ها تکثیر نمایند.
ت) بعضی از ویروس های انسانی می توانند در موش رشد کنند.
ث) اکثر نمونه های تهیه شده از ویروس دارای نسبت های واحد ذره به عفونت زای بیشتر از ۱ می باشند.

۱۲. به هنگام کار با ویروس ها، عفونت های آزمایشگاهی می توانند کسب گردند، مگر آن که از اصول خوب ایمنی آزمایشگاهی پیروی شود. کدام مورد زیر یک شیوه خوب از ایمنی زیستی نیست؟
الف) استفاده از هود های ایمنی زیستی
ب) استفاده از روپوش و دستکش های آزمایشگاهی
پ) اجتناب از پیپت کردن با دهان
ت) ریختن مواد زاید آزمایشگاهی در ظرف شویی آزمایشگاه
ث) نخوردن و نیاشامیدن

۱۳. محدوده ی اندازه ی ویروس های کوچک با کدام مورد زیر یکسان است؟
الف) گونه های استافیلوکوکوس
ب) گلوبولین سرم
پ) گلبول های قرمز
ت) ریبوزوم های یوکاریوتی
ث) میتوکندری ها

۱۴. کدام مورد زیر فاکتور مهمی در پیدایش پدیده بیماری های ویروسیِ در حال ظهور به شمار نمی رود؟
الف) مسافرت بین المللی
ب) مقاومت آنتی بیوتیکی
پ) جنگل زدایی
ت) جنگ
ث) پیوند اندام و بافت

۱۵. آربوویروس ها در چند خانواده ویروسی متفاوت رده بندی شده اند، اما آنها بر پایه کدام خصوصیت مشترک زیر با هم گروه بندی می شوند؟
الف) تکثیر فقط در انسان ها
ب) دارا بودن DNA و RNA با هم
پ) انتقال به واسطه ناقل ها
ت) ایجاد تب های خونریزی دهنده
ث) ایجاد انسفالیت

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- پ | ۲- پ | ۳- ت |
| ۴- الف | ۵- ب | ۶- پ |
| ۷- ب | ۸- پ | ۹- پ |
| ۱۰- ت | ۱۱- الف | ۱۲- ت |
| ۱۳- ت | ۱۴- ب | ۱۵- پ |

# فصل ۳۰ بیماری زایی و کنترل بیماری های ویروسی

**اصول بیماری های ویروسی**

فـرآیند بنیادی عفونت ویروسی چـرخه همانند سازی ویروس است. پاسخ سلولی به عفونت ممکن است از اثر ناآشکار تا سایتوپاتولوژی (آسیب سلولی) به همراه مرگ سلول تا هایپرپلازی (افزایش تعداد سلول ها) یا سرطان متغیر باشد.

بیماری ویروسی نابهنجاری زیان‌بخشی است که ماحصل عفونت ویروسی ارگانیسم میزبـان می باشد. بیماری بالینی در یک میزبـان شامل علائم و نشانه‌های آشکار می شود. یک سندرم، گروهی اختصاصی از علائم و نشانه‌ها است. به آن دسته از عفونت های ویروسی که در تولید هر گونه علائمی در میزبـان ناتوان اند، ناآشکار (تحـت بالینی) گفته می شود. در واقع، اکثـر عفونت های ویروسی بیماری ایجاد نمی کنند (شکل ۱-۳۰).

اصول مهمی که به بیماری ویروسی مربوط می شوند، عبارتند از : (۱) بسیاری از عفونت های ویروسی تحت بالینی هستند؛ (۲) بیماری مشابهی ممکن است توسط انواعی از ویروس ها به وجود آید؛ (۳) یک ویروس ممکن است انواعی از بیماری ها را ایجاد نماید؛ (۴) بیماری تولید شده به مورفولوژی ویروس ارتباطی ندارد؛ و (۵) پیـامد عفونت در هر مـورد بخصوص هم با فاکتور های ویروسی و هم با فاکتور های میزبانی تعیین می شود و متأثر از ژنتیک هر دو است.

بیماری زایی ویروسی (viral pathogenesis) فرآیندی است که به هنگام آلوده شدن میزبان توسط ویروس رخ می دهد. بیماری زاییِ بیماری (disease pathogenesis) زیر مجموعه ای از وقایع در جریان یک عفونت است که به تظاهر بیماری در میزبان می انجامد. یک ویروس برای یک میزبان بخصوص پاتوژنیک (بیماری زا) است، چنانچه بتواند آن میزبان را آلوده سازد و نشانه های بیماری را در آن پدید آورد. سویه ای از یک ویروس معین ویرولانت تر از سویه دیگر است، چنانچه معمولاً بیماری شدید تری را در یک میزبان حساس ایجاد کند. ویرولانس (شدت بیماری زایـی) ویروسی در حیوانـات سالم نباید با سایتوپاتوژنیسیته (آسیب زایـی سلولی) سلول های کشت شده اشتباه گرفته شود؛ ویروس هایی که در شرایط آزمایشگاهی بسیار سایتوسیدال (کشنده ی سلول) هستند، ممکن است در بدن موجـود زنـده بی ضرر باشند، و بالعکس، ویروس های غیر سایتوسیدال ممکن است بیماری شدیدی را موجب شوند. ویژگی هـای مهم دو طبقه کلی از بیماری هـای ویروسی حاد (موضعی و منتشره) در جدول ۱-۳۰ مقایسه گردیده اند.

**بیماری زایی بیماری های ویروسی**

به منظور ایجاد بیماری، ویروس ها باید به یک میزبان راه یابند، در تماس با سلول های حساس قرار گیرند، تکثیر پیدا کنند، و آسیب سلولی را موجب شوند. درک مکـانیسم های بیماری زایی ویروسی در سطح ملکولی برای طراحی راه کار های ضد ویروسی ثمربخش و اختصاصی ضروری است. بیشتر دانش ما از بیماری زایی ویروسی بر پایه مدل هـای حیوانی می باشد، زیرا چنین سیستم هایی را می توان به آسانی دستکاری و مطالعه نمود.

**مراحل در بیماری زایی ویروسی**

مراحل اختصاصی در بیماری زایی ویروسی عبارتند از : ورود ویروس به میزبان، تکثیر اولیه ویروس، گسترش ویروس، آسیب سلولی، پاسخ ایمنی میزبان، زدودن ویروس یا استقرار عفونت پایدار، و دفع ویروس.

**الف) ورود و تکثیر اولیه**

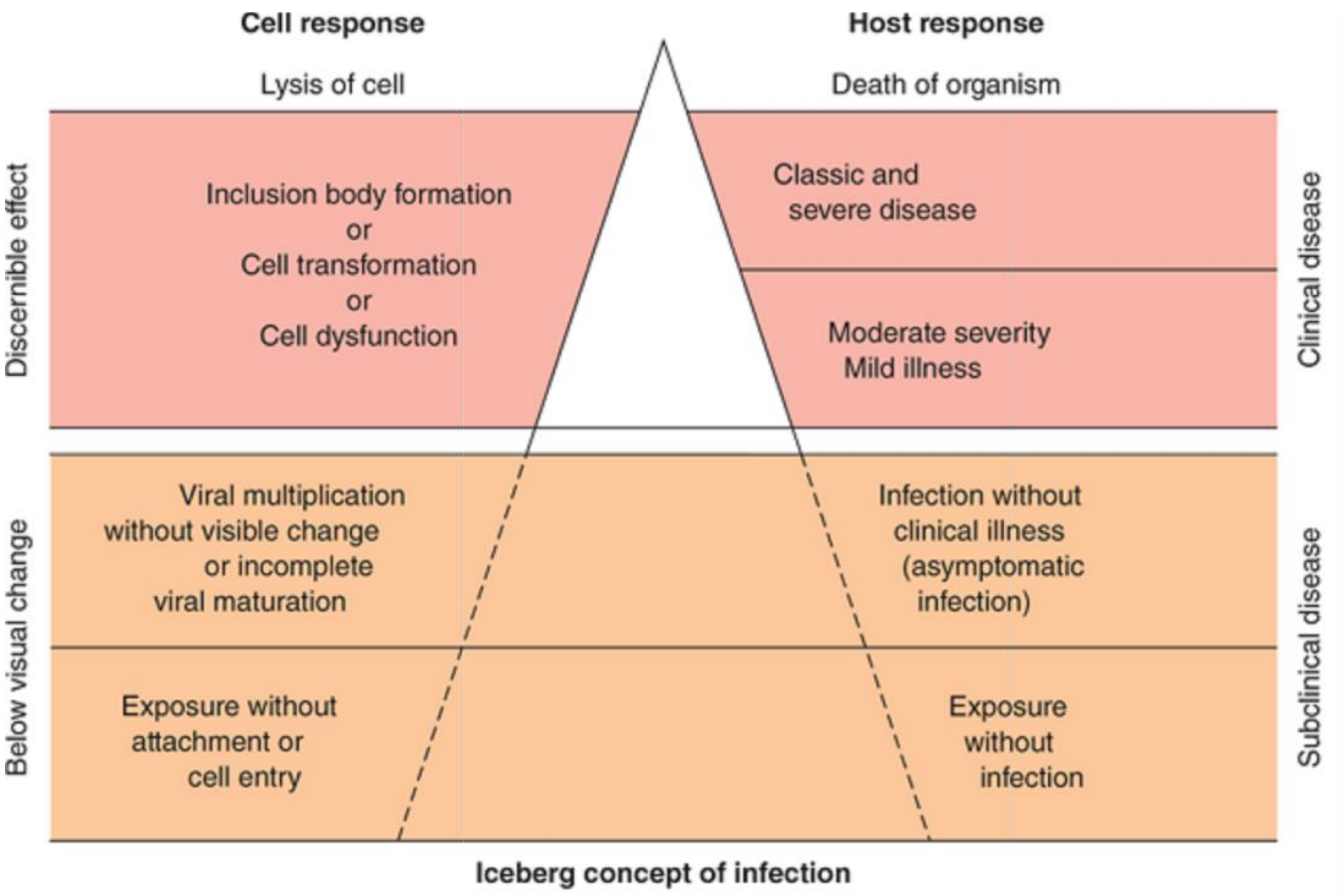
اکثر عفونت های ویروسی هنگامی آغاز می شوند که ویروس به سلول های یکی از سطوح بدن – پوست، دستگاه تنفسی، دستگاه گوارش، دستگاه ادراری تناسلی، یا ملتحمه چشم – متصل و وارد آنها شود. اکثر ویروس ها از راه مخاط های دستگاه تنفسی یا گوارش به میزبان های خود راه می یابند (جدول ۲-۳۰). استثنائات اصلی، آن دسته از ویروس هایی اند که از طریق سوزن (هپاتیت B، ویروس نقص ایمنی انسان [HIV])، به واسطه تزریق خون، یا از طریق ناقل های حشره ای (آربوویروس ها) وارد می شوند.

پس از ورود، اسید نوکلئیک ویروسی و پروتئین های مرتبط با ویریون با ماکروملکول ها برهم کنش می کنند تا در نهایت ویریون های جدید را تولید نمایند که با برون ریزی یا لیز سلولی، از سلول میزبان آزاد می گردند. مکانیسم های اختصاصی تکثیر بسیار متغیر بوده و می توانند با تکیه بر یک یا چند مرحله حد واسط از تولید، کاملاً پیچیده باشند. ویریون های آزاد شده سپس قادر به اتصال به سایر سلول های مجاور و آلوده ساختن آنها هستند، که به گسترش موضعی عفونت می انجامد.

**ب) گسترش ویروسی و گرایش به سلول**

بعضی از ویروس ها، نظیر ویروس های آنفولانزا ( عفونت های تنفسی) و نوروویروس ها ( عفونت های گوارشی) بیماری را در جایگاه ورود ایجاد نموده و معمولاً گسترش منتشره ندارند. سایرین می توانند تا جایگاه هـای دور

گسترده شوند (مانند سایتومگالوویروس [CMV]، HIV، ویروس هاری) و تظاهرات اضافی بیماری را موجب شوند (شکل ۲-۳۰) مکانیسم‌های گسترش ویروسی تفاوت دارند، اما شایع ترین راه، گردش خون یا سیستم لنفاوی است. حضور ویروس در جریان خون ویرِمی نامیده می شود. ویریون ها ممکن است در پلاسما آزاد باشند (مانند انتروویروس ها، توگاویروس ها) یا با انواع خاصی از سلول ها همراه گردند (مانند ویروس سرخک) (جدول ۳-۳۰). ویروس ها ممکن است درون این سلول ها تکثیر شوند (برای مثال، اپستین - بار ویروس [EBV] لنفوتروپیک است و می تواند همچنان که گسترش می یابد، درون گلبول های سفید تکثیر شود). بعضی از ویروس ها به منظور گسترش در میزبان، امتداد آکسون های عصبی را می پیمایند (برای مثال، هاری به مغز مهاجرت می کند، هرپس سیمپلکس ویروس [HSV] برای ایجاد عفونتهای نهفته، رهسپار گانگیون ها می شود.




*شکل ۱-۳۰. انواع پاسخ های میزبانی و سلولی نسبت به عفونت ویروس.*

جدول ۱-۳۰. ویژگی های مهم بیماری های ویروسی حاد

| | عفونت های موضعی | عفونت های منتشره |
|---|---|---|
| مثال بیماری اختصاصی | تنفسی (رینوویروس) | سرخک |
| جایگاه آسیب شناسی | مکان ورود | مکان دور |
| دوره کمون | نسبتاً کوتاه | نسبتاً طولانی |
| ویرِمی | غایب | حاضر |
| دوره مصونیت | متغیر — ممکن است کوتاه باشد | معمولاً تمام عمر |
| نقش آنتی بادی ترشحی (IgA) در مقاومت | معمولاً مهم | معمولا بی اهمیت |

ویروس هـا اختصاصیت بـه انـدام و سلول یا گرایش ویـروسی ( viral tropism) را نشان می دهند. بنابراین، گرایش (tropism) الگوی بیماری منتشره ی تولید شونده در جریان عفونت ویروسی را تعیین می کند. به عنوان مثال، ویروس هپاتیت B به هپاتوسیت های کبدی (سلول های کبد) گرایش داشته و هپاتیت، بیماری اصلی ناشی از این ویروس است.

گرایش بافت و سلول توسط یک ویروس معین معمولاً بازتاب حضور گیرنده های اختصاصی سطح سلول برای آن ویروس است. گیرنده ها اجزایی از سطح سلول اند که ناحیه ای از سطح ویروس (کپسید یا پوشش) می تواند به طور اختصاصی با آنها بر هم کنش کرده و عفونت را آغاز نماید. گیرنده ها تشکیلاتی سلولی هستند که در متابولیسم طبیعی سلول عمل می کنند، اما همچنین برحسب اتفاق از تمایل برای یک ویروس خاص برخوردار شده اند. هویت گیرنده های سلولیِ اختصاصی برای بعضی از ویروس ها معلوم گردیده است، اما در بسیاری از موارد ناشناخته باقی مانده است.

سطح بیان گیرنده سطحی سلول و تغییرات پس از ترجمه ای، بر توانایی ویروس ها در آلوده ساختن انواع مختلف سلول تأثیر می گذارند. برای مثال، ویروس آنفولانزا به پروتئاز های سلولی به منظور شکستن هماگلوتینین کد شده توسط ویروس نیاز دارد تا ویروس ها را قادر به آلوده نمودن سلول های جدید سازد، و همچنین برای رها سازی ویریون های به تازگی شکل گرفته، به یک آنزیم گلیکولیتیک (نورآمینیداز) نیازمند می باشد. در بافت هایی که پروتئین های مناسب را بیان ننمایند، دور های متعددی از تکثیر ویروسی رخ نخواهد داد.

جدول ۲-۳۰. راه های معمول عفونت ویروسی در انسان ها

| راه ورود | گروه ویروس | تولید علائم موضعی در مکان ورود | تولید عفونت فراگیر بعلاوه بیماری اختصاصی اندام |
|---|---|---|---|
| دستگاه تنفسی | پاروویروس | | B19 |
| | آدنوویروس | اکثر انواع | |
| | هرپس ویروس | اپستین – بار ویروس، هرپس سیمپلکس ویروس | واریسِلا ویروس (ویروس آبله مرغان) |
| | پاکس‌ویروس | | اِسمال پاکس (ویروس آبله) |
| | پیکورناویروس | رینوویروس ها | بعضی از انتروویروس ها |
| | توگاویروس | | روبِلا ویروس (ویروس سرخجه) |
| | کوروناویروس | اکثر انواع | |
| | اورتومیکسوویروس | آنفولانزا ویروس (ویروس آنفولانزا) | |
| | پارامیسکوویروس | ویروس های پارا آنفولانزا،<br>ویروس سین‌سیشیال تنفسی | موپس ویروس (ویروس اوریون)، مِئاسْلِس ویروس (ویروس سرخک) |
| دهان، دستگاه روده‌ای | آدنوویروس | بعضی انواع | |
| | کالیسی ویروس | نوروویرس ها | |
| | هرپس ویروس | ویروس اپستین – بار، هرپس سمپلکس ویروس | سایتومگالوویروس |
| | پیکورناویروس | | بعضی از انتروویروس ها، از جمله پولیوویروس،<br>و ویروس هپاتیت A |
| پوست | | | |
| جراحت خفیف | پاپیلوماویروس | اکثر انواع | |
| | هرپس ویروس | هرپس سمپلکس ویروس | |
| | پاکس‌ویروس | ویروس مولوسکوم کونتاژیوزوم، ویروس اورف | |
| تزریق | هپادناویروس | | هپاتیت B |
| | هرپس ویروس | | ویروس اپستین ـ بار، سایتومگالوویروس |
| | رتروویروس | | ویروس نقص ایمنی انسان |
| گزش | توگاویروس | | بسیاری از گونه‌های متعدد،<br>از جمله ویروس انسفالیت اسبی شرقی |
| | فلاوی ویروس | | بسیاری از گونه ها، از جمله ویروس تب زرد |
| | رابدوویروس | | رِیبیئِس ویروس (ویروس هاری) |

جدول ۳-۳۰. گسترش ویروس از راه جریان خون

| | مثال ها | |
|---|---|---|
| نوع سلول همراه | ویروس های DNA دار | ویروس های RNA دار |
| لنفوسیت‌ها | ویروس اپستین - بار، سایتومگالوویروس، ویروس هپاتیت B، ویروس JC، ویروس BK | اوریون، سرخک، سرخجه، ویروس نقص ایمنی انسان |
| مونوسیت ها - ماکروفاژ ها | سایتومگالوویروس | پولیوویروس، ویروس نقص ایمنی انسان، ویروس سرخک |
| نوتروفیل ها | | ویروس آنفولانزا |
| گلبول های قرمز | پاروویروس B19 | ویروس تب کنه کلرادو |
| هیچکدام (آزاد در پلاسما) | | توگاویروس، پیکورناویروس |

### پ) آسیب سلول و بیماری بالینی

تخریب سلول‌های آلوده به ویروس در بافت‌های هدف و تغییرات فیزیولوژیکِ تولید شده در میزبان، متأثر از آسیب بافتی، تا حدودی مسئول بروز بیماری است. بعضی از بافت ها، نظیر اپیتلیوم روده، می توانند به سرعت بازآفرینی شوند و در برابر آسیب وسیع، بهتر از سایر بافت ها، نظیر مغز، پایداری می ورزند. تعدادی از اثرات فیزیولوژیک ممکن است ماحصل نقص غیرکشنده در عملکرد های اختصاصی سلول ها، نظیر از دست رفتن تولید هورمون، باشند. بیماری بالینیِ ناشی از عفونت ویروسی نتیجه ی مجموعه پیچیده ای از رخداد ها است و بسیاری از فاکتور هایی که درجه بیماری را تعیین می‌کنند شناخته نشده اند. علائم عمومیِ مرتبط با بسیاری از عفونت های ویروسی، از قبیل بی حالی و بی اشتهایی، ممکن است پیامد عملکرد های پاسخ میزبان، مانند تولید سایتوکاین باشند. بیماری بالینی یک نشانگر برای عفونت ویروسی است؛ عفونت های ناآشکار ناشی از ویروس ها بسیار شایع اند.

### ت) بهبود عفونت

پس از عفونت ویروسی، میزبان از پای در می آید یا آنکه به بهبودی می رسد، و یا یک عفونت مزمن مستقر خواهد شد. مکانیسم های بهبود هم پاسخ ایمنی ذاتی و هم پاسخ ایمنی انطباقی را در بر می گیرند. اینترفرون (IFN) و سایر سایتوکاین ها، ایمنی هومورال و ایمنی با واسطه سلول و احتمالاً دیگر فاکتور های دفاعی میزبان شرکت می جویند. اهمیت نسبی هر یک از این اجزا بر اساس ویروس و بیماری متفاوت است.

اهمیت فاکتور های میزبانی در اثرگذاری روی پیامد عفونت های ویروسی توسط رویدادی در دهه ۱۹۴۰ تبیین گردید که در آن به ۴۵,۰۰۰ کارمند نظامی واکسن تب زرد آلوده به ویروس هپاتیت B تلقیح گشت. اگرچه این افراد احتمالاً هدف مواجهه های قابل مقایسه قرار گرفتند، هپاتیت بالینی صرفاً در ۲٪ از آنها (۹۱۴ مورد) رخ داد، و از میان این تعداد نیز تنها ۴٪ بیماری شدیدی را توسعه دادند. تعیین مبنای ژنتیکی حساسیت میزبان (host susceptibility) برای اکثر عفونت ها به جای خود باقی ماند.

در عفونت های حاد، بهبود با زدودن ویروس و تولید آنتی بادی اختصاصی به ویروس همراه است. استقرار عفونت مزمن مستلزم اثر متقابل ویروس و ایمنی میزبان است، و ویروس ممکن است به طور مادام العمر به حالت نهفته در آید، یا پس از آن، دوباره فعال شده، ماه ها تا سال ها بعد، به بیماری بیانجامد.

### ث) دفع ویروس

مرحله نهایی در بیماری زایی دفع (برون ریزی) ویروس عفونت زا به محیط است. این مرحله گامی ضروری در نگاهداشت عفونت ویروسی در جمعیت میزبانان شمرده می شود. دفع معمولاً از سطوح بدنی درگیر در ورود ویروس اتفاق می افتد (شکل ۲-۳۰). دفع بر اساس عامل خاص درگیر، در مراحل متفاوتی از بیماری روی می دهد. در جریان مرحله دفع ویروسی، یک شخص آلوده، برای افراد در تماس عفونت زا می باشد. در بعضی از عفونت های ویروسی، مانند هاری، انسان ها عفونت های پایانی را عرضه می دارند و دفع رخ نمی دهد. دو مثال از بیماری زاییِ ناشی از عفونت های ویروسیِ منتشر، در شکل ۳-۳۰ نشان داده شده اند.

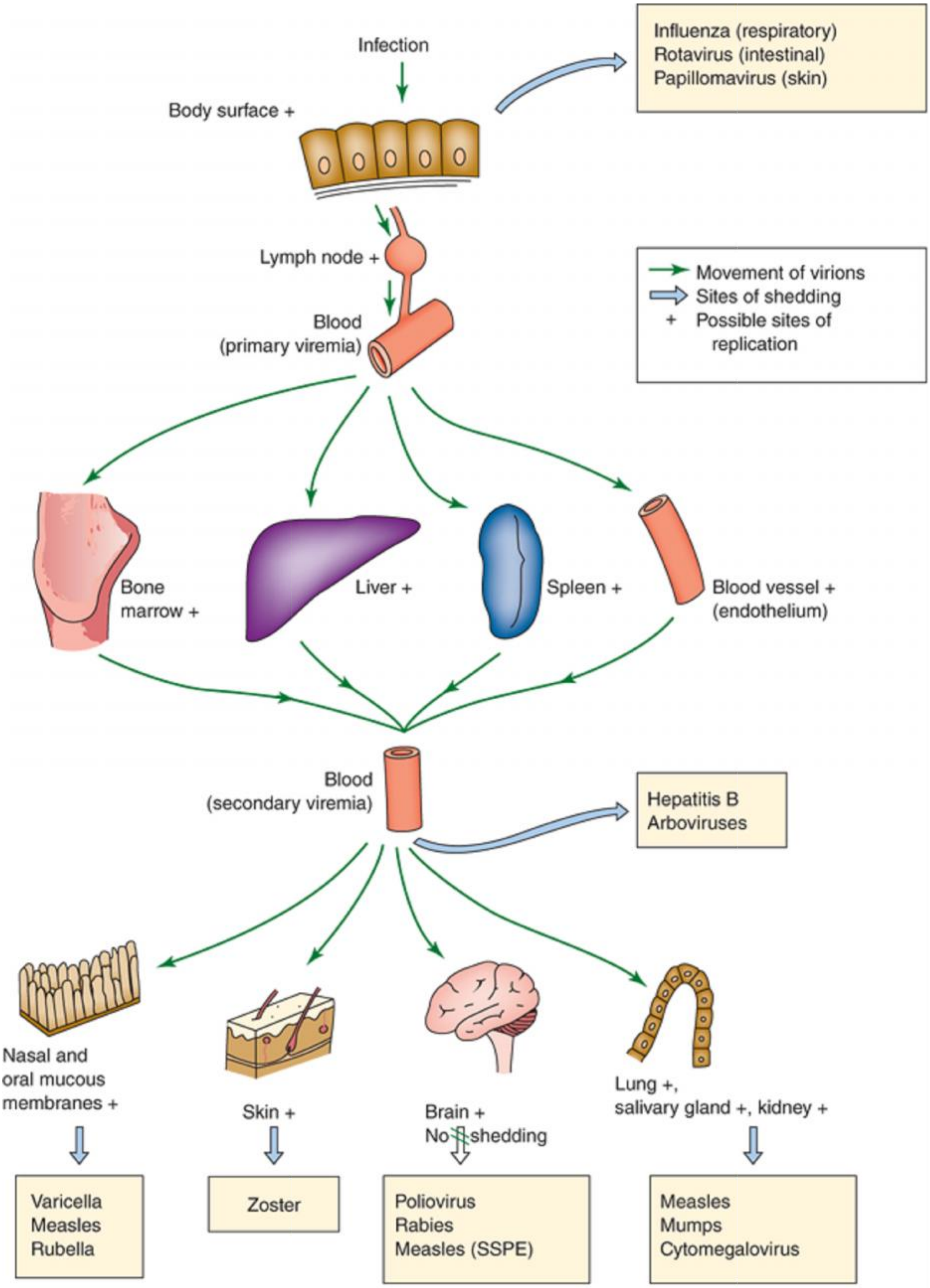
## پاسخ ایمنی میزبان

پیامد عفونت های ویروسی بازتاب تأثیر متقابل بین فاکتور های ویروسی و میزبانی است. مکانیسم های دفاع غیر اختصاصی میزبان معمولاً پس از عفونت ویروسی بسیار زود فرا خوانده می شوند. در میان پاسخ های ایمنی ذاتی، بارز ترینِ آنها القا TFN ها است (ادامه بحث را ببینید). در جریان زمانی که صرف می شود تا ایمنی هومورال و ایمنی با واسطه سلول القا گردند، این پاسخ ها به جلوگیری از رشد ویروسی کمک می کنند.

### الف) پاسخ ایمنی ذاتی

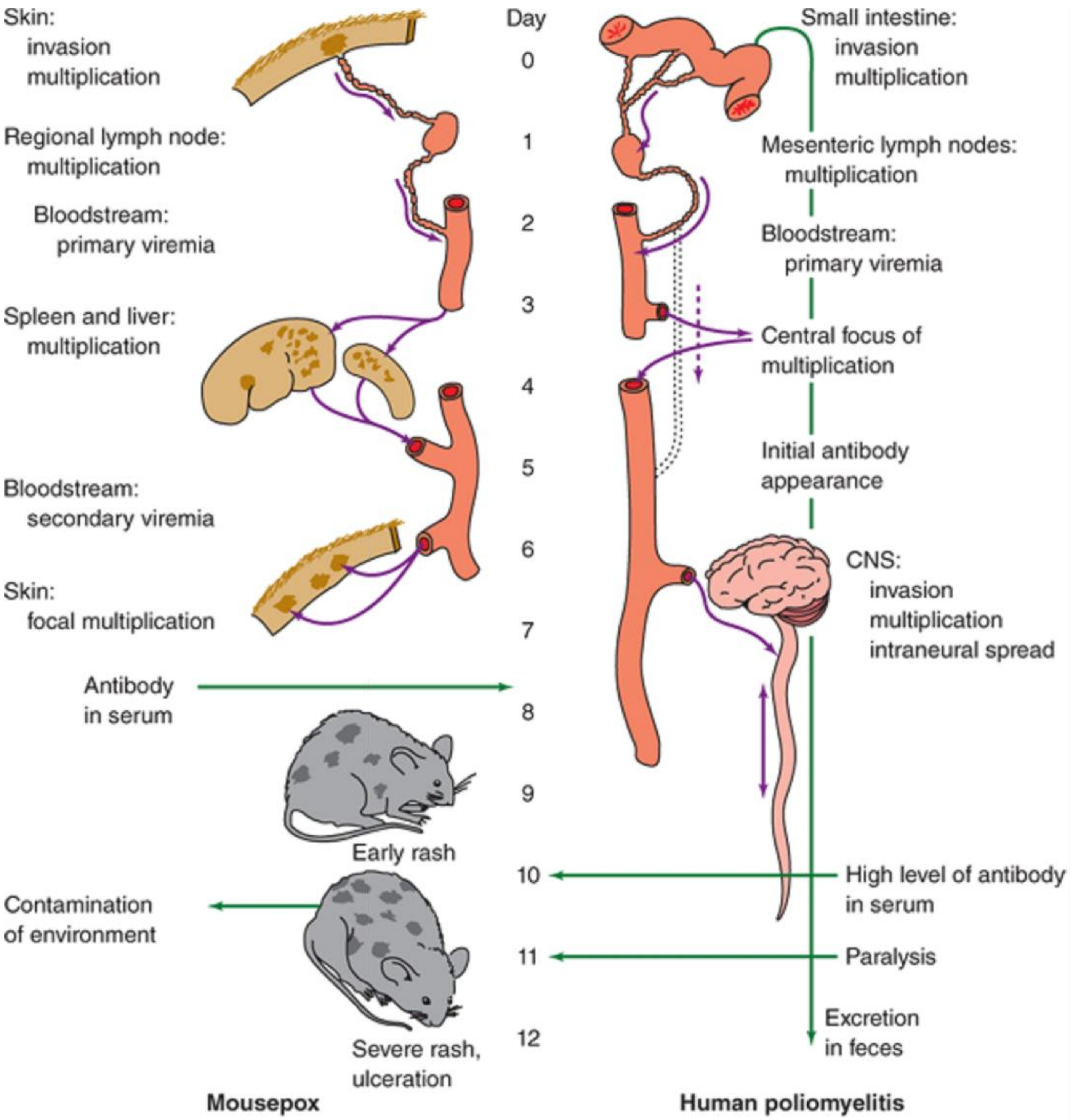
پاسخ ایمنی ذاتی عمدتاً با میانجی گری IFN ها است که پروتئین هایی کد شده توسط میزبان بوده، از اعضای خانواده بزرگ سایتوکاین اند که تکثیر

ویروسی را باز می دارند. آنها بسیار سریع (ظرف چند ساعت) در پاسخ به عفونت ویروسی یا سایر القاگر ها تولید می شوند و یکی از نخستین پاسخ دهنده هـای بدن در دفاع علیه عفونت ویروسی هستند. IFN ها همچنین ایمنی هومورال و سلولار را تنظیم نموده و فعالیت های تنظیمیِ وسیعی روی رشد سلولی دارند.




*شکل ۲-۳۰. مکانیسم هـای گسترش ویروس داخل بدن در عفونت های ویروسی انسانی. + بیانگر جایگاه هـای احتمالی تکثیر ویروس است؛ پیکان هـای بزرگ*

بیانگر جایگاه هـای دفع ویروس هستند، و مثال هـایی از بیماری هـایی که در آنها راه دفع اهمیت دارد، بیان گردیده اند. انتقال از طریق خون به واسطه تزریق خون در مـورد ویروس هپاتیت B و به واسطه نیش پشه در مـورد بـرخی از عفونت هـای آربوویروس روی می دهـد. SSPE: پان انسفالیت اسکلروزان تحـت حـاد (subacute sclerosing panencephalitis).




شکل ۳-۳۰. تصاویـر ترسیمی از بیماری زایـی عفونت های ویروسی منتشر (موس پاکس و پولیومیلیت). این ویروس ها متصل شده و به طور موضعی تکثیـر می شوند، و از طریق سیستم لنفی و گردش خون به جایگاه های دور گسترش یافته، به تکثیر بیشتری می رسند و می توانند بیماری را پدید آورند، و پس از آن، از طریق جایگاه اولیه ی عفونت، به محیط می ریزند. CNS، سیستم عصبی مرکزی (central nervous system).

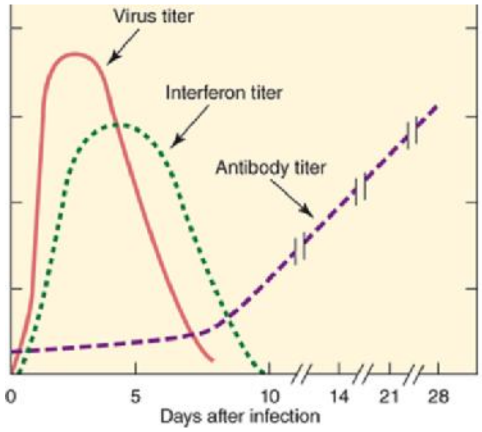
گونه های متعددی از IFN ها وجود دارند که در سه گروه کلی، با عناوین IFN-α، IFN-β، و IFN-γ تقسیم می شوند (جدول ۴-۳۰) IFN-α و IFN-β، هر دو، IFN های نوع I یا IFN ویروسی لحاظ می گردند، IFN-γ، IFN نوع II یا IFN ایمنی (ایمیون) می باشد. عفونت با ویروس ها یک القاگر قدرتمند تولید IFN-α و IFN-β است؛ ویروس های RNA دار نسبت به ویروس های DNA دار، القاگر های قدرتمندتر IFN هستند. IFN ها همچنین می توانند به واسطه RNA دو رشته ای و اندوتوکسین باکتریایی القا شوند. IFN-γ در پاسخ به اکثر ویروس ها القا نمی شود، اما با تحریک میتوژن، القا می گردد [میتوژن ماده ای شیمیایی است که یک سلول را به آغاز تقسیم سلولی ترغیب نموده، ماشه میتوز را می کشد].

جدول ۷-۳۰. ویژگی های اینترفرون های انسانی

| | نوع | | |
|---|---|---|---|
| **ویژگی** | **آلفا** | **بتا** | **گاما** |
| نام کنونی | IFN-α | IFN-β | IFN-γ |
| نام پیشین | گلبول سفید | فیبروبلاست | اینترفرون ایمیون |
| نام نوع | نوع I | نوع II | نوع III |
| تعداد ژن هایی که برای خانواده کد می شوند | ۲۰ یا بیشتر | ۱ | ۱ |
| منبع سلولی اصلی | اکثر سلول ها | اکثر سلول ها | لنفوسیت ها |
| عاصل القا کننده | ویروس ها؛ dsRNA | ویروس ها؛ dsRNA | میتوژن ها |
| پایداری در pH=۲/۰ | پایدار | پایدار | ناپایدار |
| گلیکوزیله | خیر | بله | بله |
| اینترون در ژن ها | خیر | خیر | بله |
| هومولوژی (همسانی) با IFN-α | ۸۰-۹۵ درصد | ۳۰ درصد | کمتر از ۱۰ درصد |
| موقعیت کروموزومی ژن ها | ۹ | ۹ | ۱۲ |
| اندازه پروتئین ترشح شده (تعداد اسید آمینه ها) | ۱۶۵ | ۱۶۶ | ۱۴۳ |
| گیرنده IFN | IFNAR | IFNAR | IFNGR |
| موقعیت کروموزومی ژن های گیرنده IFN | ۲۱ | ۲۱ | ۶ |

dsRNA، RNA ی دو رشته ای (double-stranded RNA)؛ IFN، اینترفرون (interferon)

IFN ها اندکی پس از عفونت ویروسی در حیوانات سالم قابل شناسایی بوده و سپس از تولید ویروس می کاهند (شکل ۴-۳۰). آنتی بادی ها تا چند روز پس از فروکش کردن تولید ویروس، در خون حیوان ظاهر نمی شوند. این ارتباط زمانی پیشنهاد می کند که IFN یک نقش اصلی را در دفاع غیر اختصاصی میزبان علیه عفونت های ویروسی بر دوش می کشد، به علاوه، این واقعیت را پیشنهاد می نماید که افراد فاقد گاماگلوبولین معمولاً، به سان اشخاص سالم، از عفونت ویروسی اولیه به بهبودی می رسند.




*شکل ۴-۳۰. تصویر سینتیک اینترفرون و سنتز آنتی بادی پس از عفونت ویروسیِ تنفسی. ارتباطات زمانی پیشنهاد می کنند که اینترفرون‌ها در سیستم دفاع اولیه میزبان علیه عفونت های ویروسی درگیر هستند.*

IFN ترشح و به گیرنده های سلولی متصل می شود، و در آنجا، با پیش بردن سنتـز سایـر پروتئین های باز دارنـده ی تکثیـر ویروسی، یک حالت ضد ویروسی را القا می سازد. چند مسیری که به نظر می رسد درگیـر باشند، عبارتند از : (۱) یک پروتئین کیناز وابسته به dsRNA، PKR، که فاکتور آغاز سلولی eIF-2 را فسفریله و غیر فعـال ساخته و بنابراین از تشکیل کمپلکس آغـاز، که برای سنتـز پروتئین ویـروسی ضـروری است، ممانعت می کنـد؛ (۲) یک اولیگو نوکلئوتید سنتتاز، 2-5A سنتتاز، که یک اندونوکلئاز سلولی، RNase L را فعال نموده که آن نیز به نو به خود mRNA را تجزیه می کند؛ (۳) یک فسفودی استـراز، که مانع از طویـل شدن زنجیـره پپتید می گردد؛ و (۴) نیتریک اکسید سنتتاز، که توسط IFN-γ در ماکروفاژ ها القا می شود.

ویروس ها با بهره گیری از مکانیسم هایی متفاوتی فعالیت های مهاری IFN ها روی تکثیر ویروس را بلوکه می‌کنند. مثال‌ها عبارتند از : پروتئینهای ویروسی اختصاصی که القـای بیان IFN را بـاز می دارند (هرپس ویـروس، پاپیلوماویروس، فیلوویروس، ویروس هپاتیت C، روتاویروس)، از فعال سازی پروتئیـن کینـاز PKR کلیـدی جلوگیـری می کنند (آدنوویـروس، هـرپس ویروس هـا)، یک مهارگـر سلولی PKR را فعال می نمایند ( آنفولانـزا، پولیوویروس)؛ انتقال سیگنال القا شده تـوسط IFN را متوقف می سازنـد (آدنوویروس، هرپس ویروس ها، ویروس هپاتیت B)، یا با عمل کردن به عنوان یک گیـرنده محـلول IFN، IFN-γ را خنثی می کنند (میکسوما ویروس).

**ب) پاسخ ایمنی انطباقی**

اجزای هومورال و سلولار پاسخ ایمنی، هر دو، در کنترل عفونت ویروسی دخالت دارند. ویروس هـا یک پاسخ بافت را بر می انگیزانند که متفاوت از پاسخ به باکتری هـای پاتوژن است. در حالی که گلبول های سفید پلی مورفو نوکلئر پاسخ سلولی اصلی به التهابِ حاد ناشی از باکتری های پاتوژن را تشکیل می دهند، تجمع سلول های مونو نوکلئر و لنفوسیت ها واکنش التهابی آسیب های غیر بغرنج ویروسی را معین می سازد.

پروتئین های به رمز در آمده توسط ویروس به عنوان اهدافی برای پاسخ ایمنی به خدمت گرفته می شوند. سلول های آلوده به ویروس ممکن است به عنوان نتیجه ای از شناسایی پلی پپتید های ویروسی روی سطح سلول، توسط لنفوسیت هـای T ی سایتوتوکسیک لیز گردنـد. ایمنی هومورال از میزبـان در برابر عفونت مجدد با همان ویروس محافظت می نماید. آنتی بادیِ خنثی کننده که مستقیماً علیه پروتئین های کپسید راهبردی می شود، آغاز عفونت ویروسی را، احتمالاً در مرحله اتصال، ورود، یا پوسته برداری، متوقف می‌سازد. آنتی بادی IgA ی ترشحی در حفاظت علیه عفونت با ویروس هایی که از طریق دستگاه تنفسی یا گوارشی وارد می شوند، اهمیت دارد.

خصوصیات ویژه برخی ویروس ها ممکن است اثراتی بنیادی روی پاسخ ایمنی میزبان بگذارد. بعضی از ویروس ها سلول های سیستم ایمنی را آلوده ساخته و به آنها آسیب می زنند. گیرا ترین مثال، رتروویروسی انسانی است که با سندرم نقص ایمنی انسان (ایدز) ارتباط دارد. این ویروس لنفوسیت های T را آلوده می کنند و توانایی عملکرد آنها را از بین برده، به سندرم نقص ایمنی اکتسابی یـا AIDS (ایـدز) [ acquired immunodeficiency syndrome] می انجامند. (فصل ۴۴ را ببینید).

حساسیت میزبـان و پاسـخ نسبت به عفونت، به طور ژنتیـکی تعیین می گردد؛ این اختلافات اغلب در ژن های پاسخ ایمنی هستند. برای مثال، حساسیت نسبت به برونشیولیت ویروس سین سیشیال تنفسی با ژن هـای ایمنی ذاتی مرتبط است.

ویروس ها انواعی از راه ها را تکامل داده اند تا با بهره گیری از آنها پاسخ ایمنی میزبان را سرکوب کنند یا از آن بگریزند و بنابراین از ریشه کن شدن برحذر بمانند. اغلب، پروتئین هـای ویروسیِ درگیـر در تنظیم پاسخ ایمنی (از شدت آن کـاستن) برای رشد ویروس در کشت بافت حیـاتی نیستند، و ویـژگی آنها تنها در تجـربیات بیماری زایی در حیوانـات آشکار می گـردد. ویروس ها علاوه بر آلوده کردن سلول های سیستم ایمنی و بی اثر کردن عملکرد آنها (HIV)، ممکن است نورون‌هایی را که کمپلکس اصلی سازگاری بافتی (MHC) کلاس I را به میزان اندک بیان کرده یا بیان نمی کنند، آلوده نمایند (هرپس ویروس)، یا ممکن است پروتئین‌های تنظیم‌گر ایمنی را به رمز در آورند که عملکـرد MHC را باز داشته (آدنوویروس، هرپس ویروس) یـا مانـع از فعالیت سایتوکـاین می شونـد (پاکس‌ویروس، ویروس سرخـک). ویروس ها ممکن است دچار جهش گردند و جایگاه های آنتی ژنی آنها روی پروتئین‌های ویریون تغییر یابد (ویروس آنفولانزا، HIV) یا ممکن است سطح بیان پروتئین های سطحی ویروسی را رو به پایین تنظیم کنند (هرپس ویروس). میکرو RNA های کد شده توسط ویروس ممکن است هدف رونوشت های سلولی اختصاصی قرار گیرند و ورود پروتئین ها به پاسخ ایمنی ذاتی را سرکوب کنند (پولیوویروس، هرپس ویروس).

پاسخ ایمنی به یک ویروس یا واکسن مکن است بیماری ناشی از عفونت بعدی با ویروس های مشابه را تشدید نماید. برای مثال، تب خونریزی دهنده ویروس دانگ می تواند در نتیجـه ی پاسخ ایمنی شدیـد به عفونت، در اشخاصی که پیش از این دست کم یک عفونت قبلی با سروتایپ دیگری از دانگ داشته اند، بروز یابد.

اثر نامطلوب بالقوه دیگری از پاسخ ایمنی توسعه اتو آنتی بادی ها از طریق فرآیندی موسوم به تقلید ملکولی (molecular mimicry) است. چنانچه یک آنتی ژن ویروسی آنتی بادی هـایی را فرا بخواند که به طور

اتفاقی یک شاخصه آنتی ژنی را روی یک پروتئین سطحی در بافت های سالم بشناسند، آسیب یا از دست رفتن عملکرد سلولی، غیر مرتبط با عفونت ویـروسی، ممکن است حاصل شود. سپـس، میـزبان ممکن است بیمـاری خود ایمنیِ پس از عفونت زایی ( postinfectious autoimmune disease)، نظیر سندرم گوئیلاین – بار (Guillain-Barre syndrome) مرتبط با عفونت قبلی سرخک، را تجربه نماید.

**پایداری ویروسی : عفونت های مزمن و نهفته ویروس**

هنگامی که ویروس نخست یک میزبان حساس را آلوده می سازد، عفونت ها حـاد (acute) هستند. عفونت های ویروسی معمولاً خود محدود شونده اند. با این همه، گاهی اوقات، ویروس برای دوره های مدیدی از زمان در میزبان پایدار می ماند. بر هم کنش طولانی مدت ویروس – میزبان ممکن است چند شکل داشته باشد. عفونت های مزمن (chronic)، که همچنین عفونت‌های پایدار (persistent) نام دارند، آن دسته از عفونت ها اند که ویروسِ تکثیر شونده می تواند به طور پیوسته، اغلب در سطوح پایین، یافت گردد؛ علائم بالینی خفیفی وجود داشته یا آن که ممکن است هیچ علائمی آشکار نشود. عفونت های نهفته (latent) آن دسته از عفونت ها می باشند که در آنها ویروس به شکل مخفی (پنهان) باقی مانده، در اکثر زمـان ها هیچ ویروس جدیدی تولید نمی شود. عود های گهگاهیِ بیماریِ بالینی می توانند پدید آیند؛ ویروس عفونت زا را می تـوان در جریـان عـود هـا بـرداشت کـرد. توالی های ویروسی ممکن است در بافت هایی که در بر دارنده عفونت های نهفتـه هستند، بـه کمک تکنیک هـای ملکولی قابـل شناسایی باشنـد. عفونت های ناآشکار یا تحت بالینی (Inapparent or subclinical) آن دسته از عفونت ها به حساب می آیند که هیچ نشانه ی آشکاری از حضور آنها در دست نیست.

عفونت های مزمن با تعدادی از ویروس های حیوانی رخ می دهند، و پایداری در برخی نمونه ها به سن میزبان در هنگام آلوده شدن بستگی دارد. در انسان ها، برای مثال، عفونت های ویروس سرخجه و سایتومگالوویروس (CMV) در رحم کسب می شوند و به طور مشخص دوره پایداری آنها کوتاه است، که این موضوع احتمالاً به علت توسعه ظرفیـت ایمونولوژیک جهت برهم کنش با عفونت، در حین بلوغ نوزاد می باشد. نوزادان مبتلا به ویروس هپاتیت B غالباً به طور پایدار آلوده شده اند (حاملین مزمن)؛ اکثر حاملین بدون علامت هستند (فصل ۳۵ را ببینید).

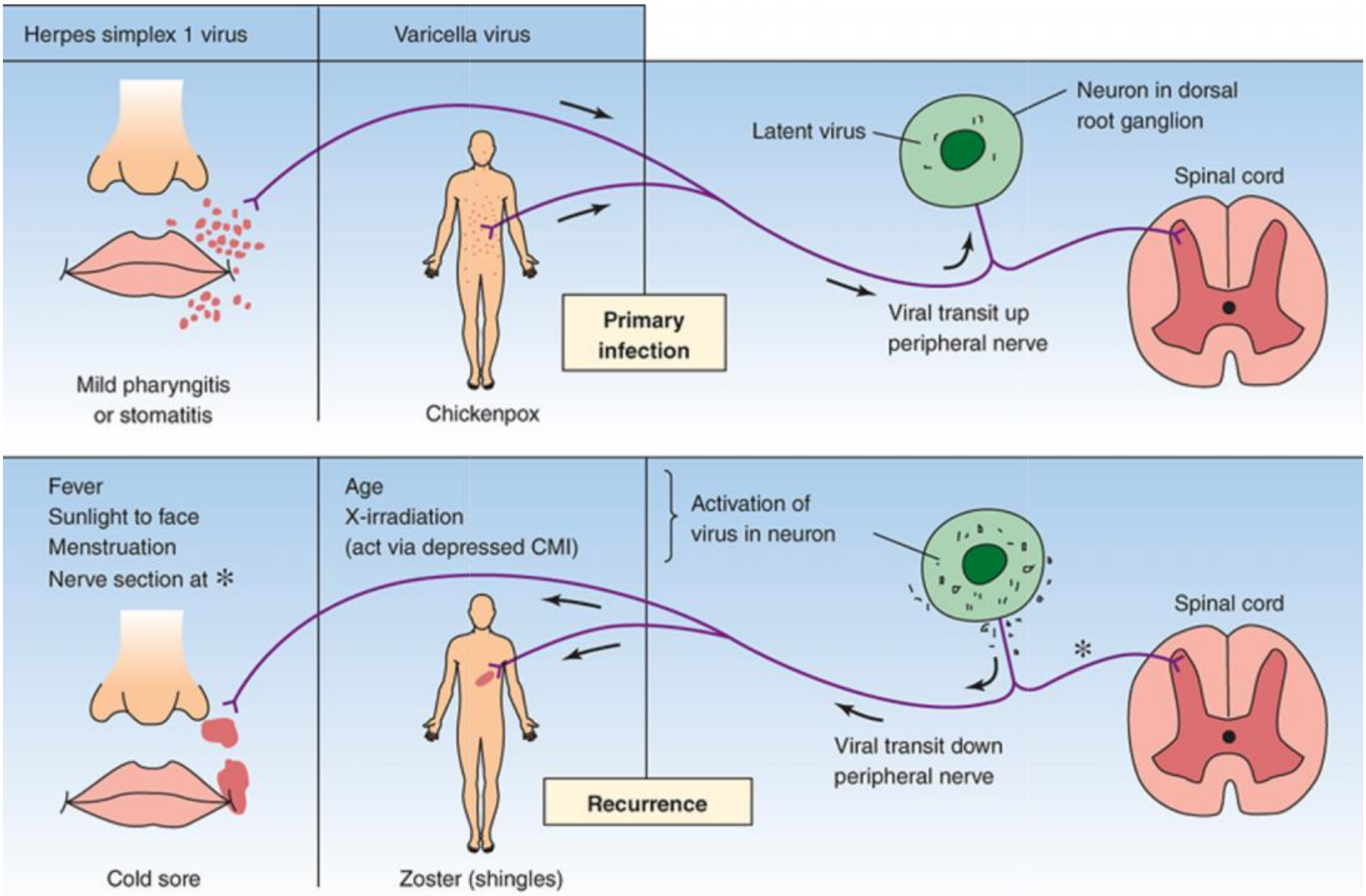
هرپس ویروس‌ها معمولاً عفونت‌های نهفته را ایجاد می کنند. ویروس‌ها هرپس سیمپلکس (HSV ها) (تبخال) به گانگلیون های حسی راه یافته و در حالت غیر عفونت زا باقی می مانند (شکل ۵-۳۰). ممکن است فعال شدن مجدد دوره ای وجود داشته باشد که در جریان آن ضایعات حاوی ویروس عفونت زا در جایگاه های سطحی بدن ظاهر می شوند. ویروس چیکنِ پاکس یا آبله مرغان (واریسلا – زوستر) نیز در گانگلیون های حسی پنهان می شود. عود ها نادر هستند و سال ها بعد، معمولاً به دنبال توزیع به یک عصب محیطی به وقوع می پیوندند (زونا). سایر اعضای خانواده هرپس ویروس، از جمله CMV و EBV، نیز عفونت های نهفته را به وجود می آورند. همگی آنها ممکن است در اثر سرکوب ایمنی مجدداً فعال شوند. متعاقباً، عفونت های دوباره فعال شده هرپس ویروس ممکن است برای کسانی که درمان سرکوب کننده ایمنی را دریافت داشته اند، پیامد وخیم تری را برجای نهند.

انسفالوپاتی های اسنجی شکل یک گروه از عفونت‌های مزمن، پیشرونده، و کشنده CNS می باشند که توسط عوامل غیر معمول و سرایت پذیری موسوم به پریون ها ایجاد می گردند. گمان نمی رود پریون ها ویروس باشند. بهتریـن مثال هـا از این نوع عفونت «آهستـه»، اسکـراپی در گوسفند و انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی در گاو هستند؛ کورو و بیماری کروتـز فلدت – جاکوب در انسان ها روی می دهند.

**مروری بر عفونت های تنفسی ویروسی حاد**

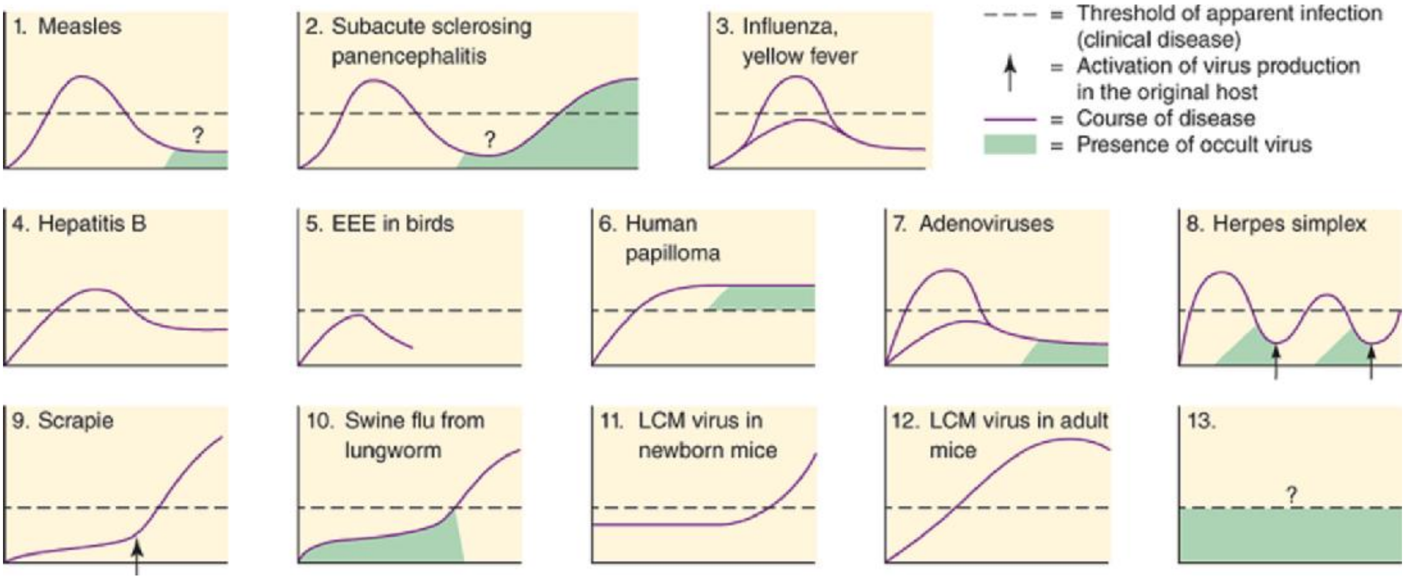
انواع متعددی از ویروس ها از راه دستگاه تنفسی، عمدتاً در شکل قطرات یا بزاقِ پراکنده شده در هوا، به بدن دسترسی پیدا می کنند. این شیوه شایع‌ترین راه ورود ویروس به میزبان است. به رغم مکانیسم هـای حفاظتی میزبـان سالم، نظیر حضور مخـاط که اکثر سطوح را می پوشاند، عملکرد مـژه ای، مجموعه سلول‌های لنفوئیدی، ماکروفاژ های حبابچه ای، و IgA ی ترشحی، عفونت موفقیت آمیز رخ می دهد. بسیاری از عفونت ها در دستگاه تنفسی به صورت موضعی باقی می‌مانند، اگرچه بعضی از ویروس‌ها به دنبال گسترشِ منتشره، علائم بیماریِ ویژه خود را به وجود می آورند (مانند ویروس های آبله مرغان، سرخک، سرخجه؛ جدول ۲-۳۰ و شکل ۲-۳۰ را ببینید).

عفونت های ویروسی بار سنگینی از بیماری را بر جهان تحمیل می کنند. این عفونت‌ها، همراه با بیماری اسهال به عنوان عامل مسبب دوم، شایع ترین علل مرگ و میر کودکانِ زیر ۵ سال هستند. بر اساس این که عفونت در دستگاه تنفسی فوقانی متمرکز شود یا دستگاه تنفسی تحتانی، علائم بیماری توسط میزبان ظاهر می گردند (جدول ۵-۳۰). شدت عفونت تنفسی می تواند از ناآشکار تا توان فرسا متغیر باشد. اگرچه تشخیص قطعی مستلزم جدا سازی ویـروس، شناسایی توالی هـای ژن ویروسی، یا اثبات در تیتر آنتی بادی است، غالباً می توان با در نظرگ رفتن علائم اصلی، سن بیمار، زمان (فصل) سال، و الگوی بیماری در جامعه، بیماری ویروسی اختصاصی را نتیجه گیری کرد.




شکل ۵-۳۰. عفونت های نهفته هرپس ویروس ها. مثال ها هم برای ویروس هرپس سیمپلکس و هم برای ویروس واریسلا – زوستر نشان داده شده اند. عفونت های اولیه در دوران کودکی یا نوجوانی رخ داده، با استقرار ویروس نهفته در گانگلیون های مغزی یا نخاعی دنبال می شوند. بعد ها که فعال سازی اتفاق می افتد، تبخال یا زونا بازگشت می کند. بازگشت برای زونا نادر می باشد. CMI، ایمنی با واسطه سلول (cell-mediated immunity).

عفونت های ویروسی پایدار ممکن است نقشی دوررس در بیماری انسانی ایفا کنند. عفونت های ویروسی پایدار با انواع بخصوصی از سرطان ها در انسان ها (فصل ۴۳ را ببینید) به علاوه بیماری های تحلیل پیشرونده CNS انسان ها (فصل ۴۲ را ببینید) ارتباط دارند. نمونه هایی از انواع مختلف عفونت های ویروسی پایدار در شکل ۶-۳۰ ارائه گردیده اند.




شکل ۶-۳۰. انواع مختلف بر هم کنش های ویروس – میزبان : عفونت‌های آشکار [apparent] (بیماری بالینی [clinical])، ناآشکار [inapparent]

*(تحت بالینی [subclinical])، مزمن [chronic]، نهفته [latent]، مخفی [occult]، و آهسته [slow]. (۱) سرخک یک دوره حاد را پدید می آورد که تقریباً همواره به لحاظ بالینی آشکار بوده، به مصونیت طولانی مدت می انجامد. (۲) سرخک ممکن است همچنین با بقای عفونت نهفته در پان انسفالیت اسکلروزان تحت حاد همراه شود (فصل ۴۰ را ببینید). (۳) تب زرد و آنفولانزا از الگوی مشابه با الگوی سرخک پیروی می کنند، به استثنای این که غالباً عفونت ممکن است به جای بالینی، تحت بالینی باشد. (۴) در هپاتیت B، بهبود از بیماری بالینی ممکن است با عفونت مزمنی همراه گردد که در آن ویروس در خون کاملاً فعال باقی بماند. (۵) برخی از عفونت ها، به ویژه در گونه های خاصی، همیشه تحت بالینی هستند، نظیر انسفالومیلیت اسبی شرقی یا EEE (eastern equine encephalomyelitis) در بعضی از گونه های پرندگانی که سپس به عنوان مخازن ویروس عمل می کنند. (۶) در پاپیلومای انسانی، دوره عفونت مزمن است؛ هنگامی که سرطان گردن رحم بروز می یابد، ویروس در حالت مخفی (غیر تکثیر شونده [not replicating]) به سر می برد. (۷) عفونت انسان ها با برخی آدنوویروس ها ممکن است بالینی یا تحت بالینی باشد. ممکن است عفونت نهفته طولانی شکل گیرد که در جریان آن ویروس در کمیتی اندک باقی بماند؛ ویروس ممکن است همچنین پس از بیماری حضور داشته باشد. (۸) فعال شدن مجدد دوره ای ویروس هرپس سیمپلکس نهفته، که ممکن است در سرتاسر حیات انسان رخ دهد، اغلب به دنبال یک رویداد حاد اولیه اِستوماتیت (ورم مخاط دهان و لثه) در کودکی، اتفاق می‌افتد. (۹) عفونت ممکن است برای دوره های مدیدی از زمان تا پیش از آشکار شدن آن تشخیص داده نشود. مثال هایی از چنین عفونت های «آهسته» که مشخصه آنها دوره های کمون طولانی است، اِسکراپی در گوسفند و کورو در انسان ها هستند (که گمان می رود ناشی از پریون ها باشند، نه ویروس ها). (۱۰) در خوک‌هایی که کرم‌های ریوی حاوی ویروس را خورده اند، «آنفولانزا»ی خوکی تا زمانی که محرکی مناسب، تولید ویروس و، به نو به آن، بیماری را القا کند، به شکل مخفی باقی می ماند. [کرم های ریوی (lungworms) کرم هایی اند که انگل مهره داران می شوند. آنها به ریه یا دستگاه تنفسی میزبانان خود مهاجرت کرده و برونشیت یا پنومونی را ایجاد می نمایند]. (۱۱) ویروس کوریومننژیت لنفوسیتی یا LCM (lymphocytic choriomeningitis) ممکن است به واسطه عفونت رحم، در موش ها استقرار یابد. شکلی از تحمل ایمونولوژیک بروز پیدا می کند که در آن سلول های T ی اختصاصی به ویروس فعال نمی شوند. علیه پروتئین های ویروسی آنتی بادی تولید می گردد؛ این آنتی بادی و ویروس LCM موجود در گردش خون، کمپلکس های آنتی‌ژن – آنتی بادی را تشکیل می دهند که بیماری کمپلکس ایمنی را در میزبان موجب می شود. حضور ویروس LCM در این عفونت مزمن (ویروس در گردش خون با بیماری اندک یا بدون بیماری آشکار) ممکن است با انتقال به یک میزبان نشان‌دهنده [indicator host] (برای مثال موش های بالغ از یک نسل عاری از ویروس) پی برده شود. (۲) تمام موش های بالغ علائم حاد کلاسیکِ مرتبط با کوریومننژیت لنفوسیتی را توسعه داده و غالباً می میرند. (۱۳) احتمالی که عفونت با یک ویروس مخفی را نشان می دهد که از تکثیرِ قابل شناسایی برخوردار نیست. اثبات حضور چنین ویروسی کاری دشوار محسوب می شود، هرچند توجه پژوهشگران سرطان را به خود جلب می کند (فصل ۴۳ را ببینید).*

جدول ۵-۳۰. عفونت های ویروسی دستگاه تنفسی

| | | **شایع ترین عوامل ویروسی** | | |
|---|---|---|---|---|
| **سندرم ها** | **علائم اصلی** | **نوزادان** | **کودکان** | **بالغین** |
| سرماخوردگی (کامِن کولد) | گرفتگی بینی، آبریزش بینی | رینو، آدنو | رینو، آدنو | رینو، کورونا |
| التهاب حلق (فارنژیت) | گلودرد | آدنو، هرپس سمپلکس | آدنو، کوکساکی | آدنو،کوکساکی |
| التهاب حنجره یا خروسک (لارِنژیت یا کِروپ) | گرفتگی صدا، سرفه ناگهانی | پارا آنفولانزا، آنفولانزا | پارا آنفولانزا، آنفولانزا | پارا آنفولانزا، آنفولانزا |
| التهاب نای و نایژه (تِراکِئوبرونشیت) | سرفه | پارا آنفولانزا، سین سیشیال تنفسی | پاراآنفولانزا،آنفولانزا | آنفولانزا، آدنو |
| التهاب نایژه (برونشیولیت) | سرفه، تنگی نفس | سین‌سیشیال تنفسی، پارا آنفولانزا | نادر | نادر |
| پنومونی | سرفه، درد قفسه سینه | سین‌سیشیال تنفسی، آنفولانزا | آنفولانزا، پارا آنفولانزا | آنفولانزا، آدنو |

**مروری بر عفونت های ویروسی دستگاه گوارش**

بسیاری از ویروس ها عفونت را از راه دستگاه گوارش آغاز می نمایند. تعداد اندکی از عوامل، از قبیل HSV و EBV، احتمالاً سلول های دهان را آلوده می سازند. ویروس ها در دستگاه گوارش با IgA ی ترشحی و ترکیبات خشنِ

درگیر در هضم مواد غذایی – اسید، نمک هـای صفراوی (پاک‌کننده ها) و آنزیم های پروتئولیتیک – رو به رو می شوند. از ایـن رو، ویروس هایی که قادر به شروع عفونت از این مسیر هستند، همگی مقاوم به اسید و مقاوم به نمک های صفراوی می باشند.

گاستروانتریت حاد اشاره به بیماری گوارشی کوتاه مدتی دارد که علائم آن از اسهال خفیف و آبکی تا بیماری تب دار شدیدی که مشخصه آن استفراغ، اسهال، و تظاهرات منتشره است، تغییر می کند. رتروویروس ها، ویروس های نوروالک و کالیسی ویروس‌ها از عوامل اصلی گاستروانتریت به شمار می روند. نوزادان و کودکان، بیشتر تحت تأثیر قرار می گیرند، و شیـوع های وسیعی می توانند رخ دهند، که یک نگرانی مهم در بهداشت عمومی است.

بعضی از ویروس هـایی که عفونت هـای روده ای را ایجـاد می کنند، از پروتئاز هـای میزبـان به منظور تسهیل عفونت سود می جویند. به طور کلی، هضم پروتئولیتیک، کپسید ویروس را با شکافتن یک پروتئین سطحی ویروسی تغییر داده، آنگاه یک رخداد اختصاصی، نظیر اتصال ویروس یا ادغام غشا را آسان می سازد.

انتروویروس ها، کوروناویروس ها، و آدنوویروس ها نیز دستگاه گوارش را آلوده می نمایند، اما عفونت هـای ناشی از آنها اغلب بدون علامت هستند. بعضی از انتروویروس ها، به طور بارز پولیوویروس ها، و ویروس هپاتیت A، عوامل مهم بیماری منتشره اند، اما علائم روده ای را به وجود نمی آورند.

**مروری بر عفونت های ویروسی پوستی**

اپیتلیوم کراتینه ی پوست سدی محکم و نفوذ ناپذیر در برابر ورود ویروس ها است. با این وجود، تعداد اندکی از ویروس ها قادر به رخنه در این سد و آغاز عفونت در میزبان هستند (جدول ۲–۳۰ را ببینید). بعضی از ویروس ها (پاکس ویروس ها، پاپیلوماویروس ها، HSV ها) از میان خراشیدگی های کوچک پوست راه می یابند، سایرین (آربوویروس ها) به واسطه گزش ناقلین بندپا یا به واسطه میزبان های مهره دار آلوده (ویروس هاری، ویروس هرپس B) وارد می‌شوند. همچنین ویروس های دیگری (ویروس هپاتیت B، HIV) در جـریان تزریق خون یا سایـر کار هایی که ممکن است با سوزن های آلوده انجام گیرند، نظیر طب سوزنی و خالکوبی وارد می گردند.

تعداد کمی از عوامل (پاپیلوماویروس هـا و مولوسکوم کونتاژیوزوم) در جایگـاه ورود به صورت موضعی باقی مانده و ضایعاتی را در آنجـا ایجـاد می نمایند؛ اکثر عوامل به دیگر جایگاه ها گسترش پیدا می کنند. لایه اپیدرم (روپـوست) عـاری از عـروق خونی و رشته هـای عصبی است، بنابرایـن ویروس هایی که سلول های اپیدرمی را آلوده می سازند، گرایش به موضعی ماندن دارند. ویروس هایی که تا عمق بیشتر، یعنی دِرم (میان پوست) داخل می شوند، به عروق خونی، مجاری لنفاوی، سلول های دندریت، و ماکروفاژ ها دسترسی دارند و معمولاً گسترده شده و عفونت هـای منتشره را به وجـود می آورند.

بسیاری از بثورات جلدیِ فراگیـر در ارتباط با عفونت های ویروسی پدید می آیند، زیرا ویروس پس از تکثیر در دیگر جایگاه ها، از راه جریان خون به پوست گسترش می یابد. این قبیل عفونت هـا از مسیری دیگـر سرچشمه می گیرنـد (برای مثال، عفونت های ویروس سرخک از راه دستگـاه تنفسی به وقـوع می پیوندند)، و با گسترش خونی، به پوست رسیده، بثورات را شکل می دهند.

ضایعات در بثورات جلدی با عناوین ماکول، پاپول، وزیکول، یا پوستول مشخص می گردند. ماکول ها (خال های کوچک، مسطح و بی‌رنگ)، که در اثر اتساع موضعی عروق خونی درم ایجاد می گردند، چنانچه در ناحیه آنها ادم و ترشح سلولی وجود داشته باشد، تا پاپول ها (جوش های نوک تیز) پیشرفت می کنند. وزیکول ها (تاول ها) در صورتی شکل می گیرند که اپیدرم درگیر شود و اگر ترشح التهابی، گلبول های سفید پلی مورفونوکلئر را به ضایعه ارسال دارد، به پوستول (جوش چرک دار) تبدیل می‌شوند. زخم و ایجاد پوسته روی آن فرآیند بعدی است. هنگامی که درگیری عروق درمی شدید تر باشد، بثورات خونریزی دهنده و کوچک زیر پوست (لکه‌های هموراژیک و پِتیشیال) به وجود می آیند.

ضایعات پـوستی غالبـاً در سرایت ویروس نقشی ایفا نمی کنند. ویروس عفونت زا از بثورات ماکوپاپولار سرخک یا از بثورات همراه با عفونت آربوویروس به محیط دفع نمی شود. در مقابل، ضایعات پوستی در انتشار پاکس ویروس ها و هرپس سیمپلکس ویروس ها اهمیت دارند. در مایعات موجود در بثورات وزیکوپاپولار، ذرات ویروس عفونت زا با تیتر هـای بالا حضور داشته و به واسطه تماس مستقیم با سایر میزبان ها، قادر به شروع عفونت هستند. هرچند، حتی در این موارد، اعتقاد بر این است که ویریون‌های حاضر در ترشحات دهانی ممکن است نسبت به ضایعات پوستی، در سرایت بیماری مهم تر باشند.

**مروری بر عفونت های ویروسی سیستم عصبی مرکزی**

ویروس ها می‌توانند از دو مسیر به مغز دسترسی پیدا کنند : از راه گـردش خون (گسترش خونی [hematogenous spread]) و از راه رشته های عصب محیطی (گسترش نورونی [neuronal spread]). دسترسی از خون ممکن است با رشد از میان اندوتلیوم عروق کوچک مغزی، با انتقال غیر فعال از عرض اندوتلیوم عروق، با گذر از میان شبکه کوروئید به مایع مغزی نخاعی، یا با انتقال درون مونوسیت ها، گلبول های سفید، یا لنفوسیت های آلوده روی دهد. پس از آن که سد خون – مغز شکسته شد، گسترش فراگیر در سرتاسر مغز و نخاع امکان پذیر می شود. بین سطح ویرمی حاصل از یک ویروس

نوروتروپیک (دارای گرایش به عصب) که توسط خون منتقل می گردد و توان تهاجمی آن به عصب ارتباط وجود دارد.

مسیر دیگـر به CNS راه اعصاب محیطی است. ویریون هـا می توانند در انتها های عصب حسی یا حرکتی برداشت شوند و از طریق سیناپس های داخل نورونی یا عفونت سلول های شوآن، به درون آکسون ها حرکت کنند. هرپس ویروس هـا در آکسون هـا حـرکت نموده، به نورون ریشه خلفی گانگلیون ها می رسند.

مسیر گسترش منحصراً یکی از این دو راه نیست، و یک ویروس ممکن است بیش از یک شیوه را به کار ببرد. بسیاری از ویروس ها، از جمله هرپس ویروس‌ها، توگاویروس‌ها، فلاوی ویروس‌ها، انتروویروس‌ها، رابدوویروس‌ها، پارامیکسوویروس‌ها، و بونیاویروس‌ها، می توانند CNS را آلوده ساخته و منثژیـت (التهاب مننژ)، انسفالیـت (التهاب مغز)، یا هر دو، را ایجـاد کنند. انسفالیـت ناشی از ویروسی هرپس سیمپلکس شایـع ترین عامل انسفالیـت اسپورادیک (تک گیر) در انسان ها است.

واکنش های پاتولوژیک نسبت به عفونت ویروسیِ سایتوسیدال (کشنده سلول) در CNS شامل نکروز، التهاب، و فاگوسیتوز توسط سلول های گلیال می باشند. علت علائم در بعضی از عفونت های CNS، نظیر هاری، روشن نیست. انسفالیتِ پس از عفونت که بعد از عفونت های سرخک (در حدود یک در هر ۱۰۰۰ مورد) و به طور نادر تر پس از عفونت‌های سرخجه رخ می دهد، با دِمیلیناسیون (از دست رفتن میلین) اتوایمنی بدون تحلیل نورونی مشخص می گردد.

چند بیماری نادرِ تحلیل برنده نورون، موسوم به عفونت های ویروسی آهسته، وجود دارند، که همگی کشنده هستند. ویژگی این عفونت ها شامل یک دوره کمون طولانی مدت (ماه ها تا سال ها) است که با حمله بیماری بالینی و وخامتِ پیشرونده دنبال شده، ظرف چند هفته تا چند ماه به مرگ می انجامد؛ معمولاً تنها CNS درگیر می شود. بعضی از عفونت‌های ویروسی، از قبیل لکوانسفالوپاتیِ چند کانونی پیشرونده (پولیوماویروس JC) و پان انسفالیت اسکلروزان تحت حاد (ویروس سرخک) در اثر ویروس های شاخص به وجود می آیند. در مقابل، انسفالوپاتی های اسفنجی شکل تحت حاد، که نمونه آنها اسکراپی است، بیماری هایی پریونی بوده و از عواملی به نام پریون ناشی می شوند. در چنین عفونت هایی، تغییرات نوروپاتولوژیک مشخص رخ می دهد، اما فراخوانی پاسخ التهابی یا ایمنی صورت نمی پذیرد.

### مروری بر عفونت های ویروسی مادرزادی

شمار اندکی از ویـروس هـا در جنین انسان بیماری ایجـاد می کنند. اکثـر عفونت های ویروسی مادرزادی به ویرمی و درگیری جنین منجر نمی شوند. روی هم رفته، چنانچه ویروس از جفت بگذرد و عفونت در رحم روی دهد، ممکن است به جنین آسیبی جدی وارد گردد.

سه اصل مربوط به پیدایش نقص های مادرزادی عبارتند از : (۱) توانایی ویروس در آلوده ساختن زن باردار و سرایت پیدا کردن آن به جنین؛ (۲) مرحله ای از بارداری که در آن عفونت اتفاق می افتد؛ و (۳) توانایی ویروس در آسیب رساندن به جنین، مستقیماً (با عفونت جنین) یا به طور غیر مستقیم (با عفونت مادر) که سبب تغییر در محیط جنینی می شود (مانند تب). توالی رویداد هایی که ممکن است پیش از تهاجم ویروس به جنین یا پس از آن رخ دهند، در شکل ۷–۳۰ نشان داده شده است.

ویروس سرخجه و CMV در حـال حاضر عوامل اصلی مسئـول برای نقص هـای مادرزادی در انسان هـا هستند (فصل های ۳۳ و ۴۰ را ببینید). عفونت هـای مادرزادی همچنین می توانند در نتیجـه ی هرپس سیمپلکس، واریسلا – زوستر، هپاتیت B، سرخک، ویروس اوریون، HIV، پاروویروس، و بعضی از انتروویروس ها حادث شوند (جدول ۶–۳۰).

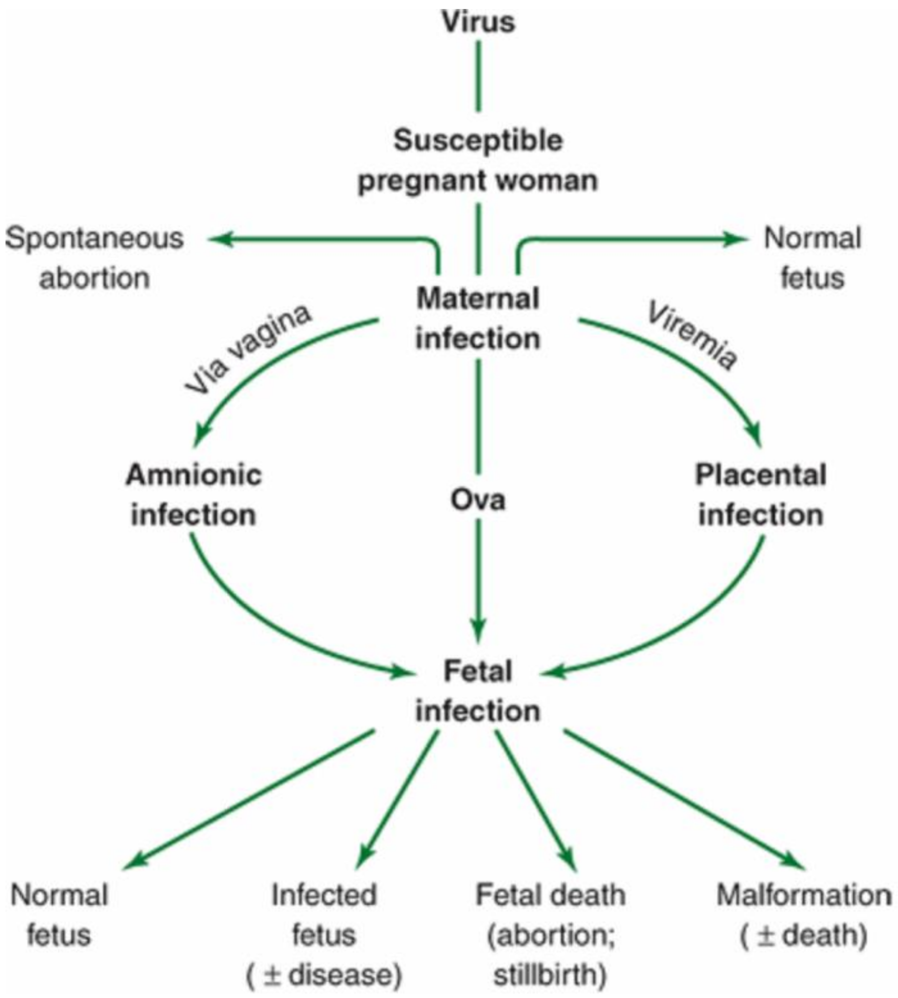
عفونت‌های رحم ممکن است به مرگ جنین، زایمان زودرس، عقب‌ماندگی داخل رحمی رشد، یا عفونت پایدارِ پس از تولد منتهی گردند. نقص در نمو اندام ها، از جمله نقص های قلبیِ مادرزادی، آب مروارید، ناشنوایی، کوچکی جمجمه، و رشد ناکافی دست ها و پا ها ممکن است رخ دهد. بافت جنینی به سرعت در حال ازدیاد است. عفونت و تکثیر ویروسی ممکن است سلول ها را تخـریب کند یا عملکـرد آنها را دچـار تغییر سازد. ویروس هـای لیتیک، مانند هرپس سیمپلکس، ممکن است مـرگ جنین را در پـی داشته باشنـد. ویروس های کمتر سایتولیتیک، مانند سرخجه، ممکن است از سرعت تقسیم سلولی بکاهند. چنانچه این مسأله در جریـان مرحله ای حیـاتی در نمو اندام به وقوع بپیوندد، نقص های ساختاری و نابهنجاری های مادرزادی ممکن است پدید آیند.

بسیاری از ویروس های فوق می‌توانند بیماری شدیدی را در نوزادان ایجاد کنند (جدول ۶–۳۰ را ببینید). چنین عفونت هایی ممکن است از ترشحات تناسلی آلوده در جریان زایمان (تولد)، مدفوع، یا خون، از مادر گرفته شونـد. به طور کمتر معمول، عفونت ها ممکن است در طی هفته های نخستِ پس از زایمان (پس از تولد از منشأ مادری، اعضای خانواده، کارکنان بیمارستان، یا به واسطه تزریق خون کسب گردند. HIV می تواند از طریق شیر مادر مبتلا انتقال یابد.

### اثر سن میزبان

سن میزبـان در بیماری زایـی ویروسی یک فاکتور لحـاظ می شود. بیماری شدید تـر غالباً در نوزادان پدید می آید. علاوه بر بلوغ پاسخ ایمنی با سن، به نظر می رسد تغییراتی مرتبط با سن در حساسیت نسبت به برخی از انواع عفونت هـای ویروسی وجود داشته باشد. عفونت هـای ویروسی معمولاً در

تمام گروه هـای سنی اتفاق می افتند، اما ممکن است تأثیر اصلی خود را در زمان های متفاوتی از حیات بر جای بگذارند. مثال ها عبارتند از : سرخجه، که شدید ترین اثر آن برروی نوزادِ در رحم است؛ و انسفالیت سِنت لوئیس، که شدید ترین اثر را در سالمندان دارد.




*شکل ۷–۳۰. عفونت ویروسیِ جنین*

جدول ۵–۳۰. کسب عفونت های ویروسی مهم نزدیک تولد[a]

| | فراوانی زمان عفونت | | | |
|---|---|---|---|---|
| ویروس | پیش از تولد[b] (در رحم) | تولد[c] (در جریان زایمان) | پس از تولد[d] (پس از زایمان) | بروز نوزادی[e] (در هر ۱۰۰۰ مورد تولد زنده) |
| سرخجه | + | – | نادر | ۰/۱–۰/۷ |
| سایتومگالوویروس | + | ++ | + | ۵–۲۵ |
| هرپس سیمپلکس | + | ++ | + | ۰/۳–۰/۵ |
| واریسلا – زوستر | + | نادر | نادر | نادر |
| هپاتیت B | + | ++ | + | ۰–۷ |
| انتروویروس | + | ++ | + | نامعمول |
| HIV | + | ++ | + | متغیر |
| پاروویروس B19 | + | – | – | نادر |

a .perinatal
b .prenatal
c .natal
d .postnatal
e .neonatal

**تشخیص عفونت های ویروسی**

چند راه متفاوت برای تشخیص عفونت های ویروسی وجود دارد (شکل ۸-۳۰) (فصل ۴۷ را ببینید). روش هایی که عمدتاً استفاده می شوند، شیوه های شناسایی سریع هستند. این روش ها مشتمل بر شناسایی آنتی ژن با استفاده از آنتی بادی های مونوکلونالِ اختصاصی به ویروس و آزمون اسید نوکلئیک یا واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) با استفاده از پروب های اختصاصی برای شناسایی همزمان ویروس های متعدد می باشند. کشت ویروس یا آزمون های سرولوژیک برای پاسخ های آنتی بادیِ اختصاصی آهسته به نتیجه می رسند، اما جهت مطالعات تحقیقاتی و اپیدمیولوژیک سودمند اند. در آینده ای نزدیک، فناوریِ مبتنی بر اسید نوکلئیک (nucleic acid-based technology) با استفاده از PCR خودکار مولتی پلکس (automated multiplexed PCR)، میکروآرِی های پُرچگال (چگالیِ عالی) (high-density microarrays)، و تعیین توالی عمیق (deep sequencing)، احتمالاً رویکرد های تشخیص ویروسی را تغییر خواهند داد. از آنجایی که تعداد نسبتاً اندکی از درمان های ضد ویروسی وجود دارند، دانش درباره عامل ویروسیِ عفونت زای اختصاصی معمولاً درمان بیمار را تغییر نمی دهد، اما می تواند در تعیین پیش آگهی و مدیریت بیمار سودمند باشد.

**پیشگیری و درمان عفونت های ویروسی**

**شیمی درمانی ضد ویروسی**

برخلاف ویروس ها، باکتری ها و پروتوزوئر ها جهت تکثیر به ماشن سلولی میزبان متکی نیستند. بنابراین، فرآیند های اختصاصی این ارگانیسم‌ها اهدافی را برای توسعه دارو های ضد باکتریایی و ضد پروتوزوئری در اختیار می نهند. از آنجایی که ویروس‌ها انگل‌های درون سلولی اجباری‌اند، عوامل ضدویروسی باید قادر به مهار انتخابی عملکرد های ویروسی بدون آسیب زدن به میزبان باشند، که این مسأله توسعه چنین دارو هایی را با دشواری رو به رو ساخته است. محدودیت دیگر آن است که بسیاری از دور های همانند سازی ویروس در جریان مرحله کمون انجام می شود و ویروس پیش از آشکار شدن علائم، گسترش می یابد که این موضوع دارو را نسبتاً بی اثر می نماید.

علیه ویروس هایی نیاز به دارو های ضد میکروبی فعال وجود دارد که برای آنها واکسنی در دسترس نبوده یا آن که به دلیل تعدد سروتایپ ها (برای مثال در رینوویروس ها) یا به دلیل یک ویروس دائماً در حال تغییر (مانند آنفولانزا، HIV)، واکسن کارآیی بالایی ندارد. هنگامی که واکسن کارآمد نشان ندهند، می توان از عوامل ضد ویروسی برای درمان عفونت های به وجود آمده استفاده کرد. به منظور کاهش میزان مرگ و میر و کاستن از زیان اقتصادی حاصل از عفونت های ویروسی و درمان تعداد فزاینده ی بیماران دچار سرکوب ایمنی که در خطر بالای ابتلا به بیماری قرار دارند، عوامل ضد ویروسی مورد نیاز می باشند.

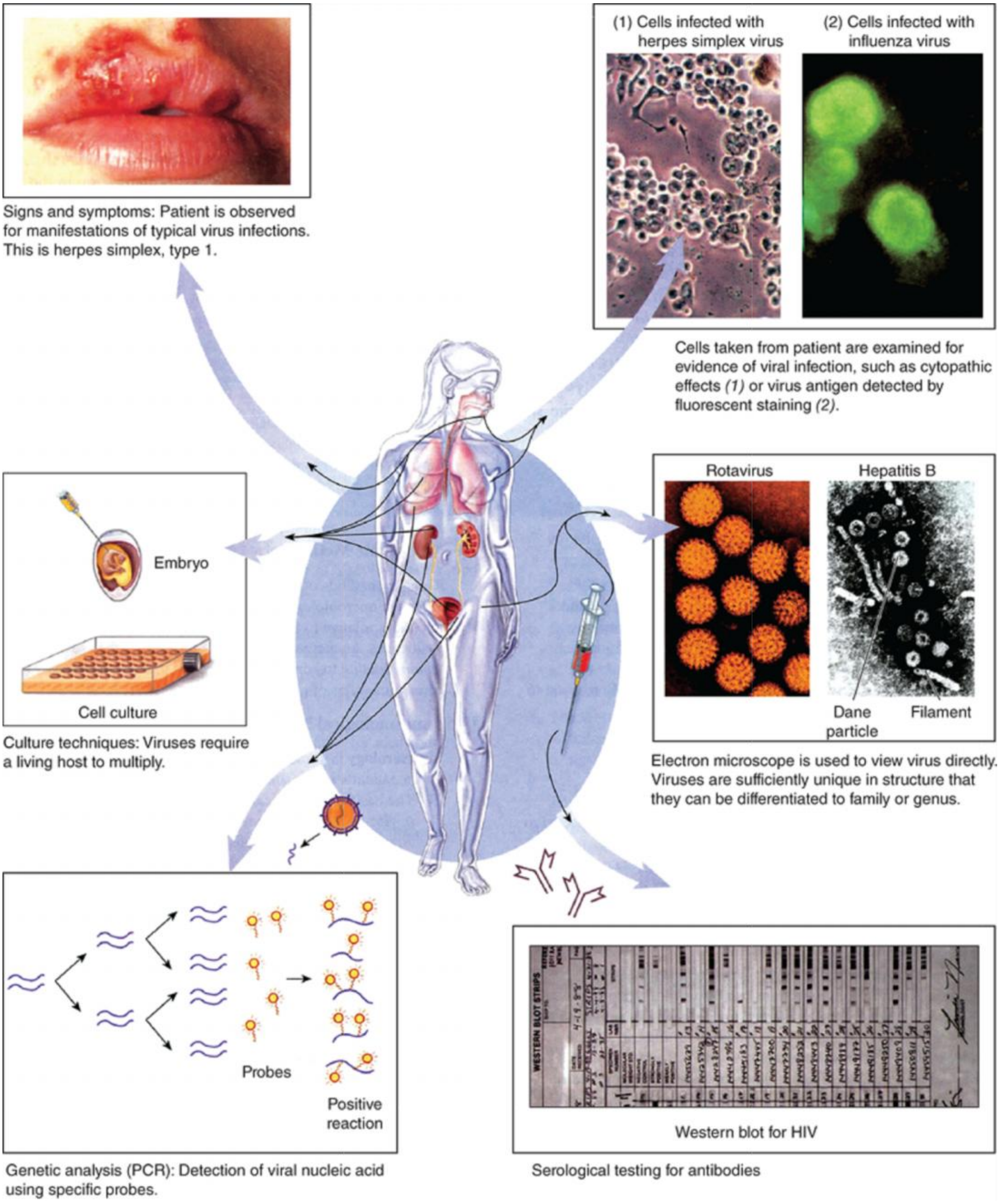
مطالعات ویروس شناسی ملکولی در شناسایی عملکرد های خاصی از ویروس که بتوان از آنها به عنوان اهدافی برای درمان ضد ویروسی بهره گرفت، با موفقیت همراه بوده اند. مراحلی در جریان عفونت های ویروسی که می توانند مورد هدف قرار گیرند، عبارتند از : اتصال ویروس به سلول های میزبان، پوسته برداری از ژنوم ویروسی، سنتز اسید نوکلئیک ویروسی، ترجمه پروتئین های ویروسی، و سر هم شدن و رها سازی ذرات جدید ویروس. توسعه عوامل ضد ویروسی ای که بتوانند فرآیند های همانند سازی ویروسی و میزبانی را از یکدیگر تشخیص دهند، دشوار است، اما دارو های موفقی، به ویژه برای عفونت های مزمن ( مانند HIV، هپاتیت C) توسعه پیدا کرده اند. تعدادی ترکیب توسعه پیدا کرده اند که در درمان بیماری ویروسی ارزشمند هستند (جدول ۷-۳۰). مکانیسم عمل در میان عوامل ضد ویروسی متفاوت است، و می تواند فعالیت آنزیمیِ یک پروتئین ویروسی را هدف گیرد یا برهم کنش میزبان – پروتئین ویروسی را بلوکه نماید. بعضی از دارو ها پیش از آن که بتوانند به عنوان یک مهارگر همانند سازیِ ویروس عمل کنند، باید توسط آنزیم هایی در سلول فعال شوند؛ اکثر دارو های انتخابی در سلول آلوده به وسیله یک آنزیم به رمز در آمده توسط ویروس، فعال می گردند.

برای به حداقل رساند ظهور ویروس های مقاوم به دارو، کاستن از سمیت های دارویی، طراحی دارو های ضد ویروسیِ اختصاصی‌تر بر پایه بینش های ملکولی روی ساختار دیگر اهداف ویروسی، و توسعه دارو های ضد ویروسی برای ویروس هایی که در حال حاضر دارویی برای آنها موجود نیست، کوشش های آتی ایجاب می نماید.

**الف) نوکلئوزید و آنالوگ های نوکلئوزید**

اکثر عوامل ضد ویروسیِ در دسترس آنالوگ (مشابه) های نوکلئوزید هستند. آنها با مهار پلیمرازهای لازم برای همانندسازی اسید نوکلئیک، مانع از همانند سازی اسید نوکلئیک می شوند. به علاوه، بعضی از آنالوگ ها می توانند، به عنوان پایان گر، در اسید نوکلئیک الحاق گردند و سنتز بیشتر را بلوکه کنند.

آنالوگ‌هاعلاوه بر آنزیم‌های کد شده توسط ویروس، می توانند آنزیم‌های سلولی را نیز مهار سازند. نتیجه بخش ترین آنالوگ ها آنهایی اند که به طور اختصاصی قادر به مهار آنزیم های کد شده توسط ویروس بوده و کمترین مهار را روی آنزیم های مشابه سلول میزبان اعمال می نمایند. به دلیل نسبت های بالای جهش، واریانت های ویروسیِ مقاوم به دارو معمولاً در طی زمان به وجود می آیند، اما گاه به سرعت ظاهر می شوند. استفاده ترکیبی از داروهای ضد ویروسی (برای مثال، درمان «سه دارویی» که علیه عفونت های HIV به کار می رود) می تواند ظهور واریانت های مقاوم را به تأخیر اندازد.




*شکل ۸–۳۰. خلاصه ای از روش های مورد استفاده برای تشخیص عفونت های ویروسی. عمدتاً آزمون های شناسایی آنتی ژن و سنجش های اسید نوکلئیک استفاده می شوند، زیرا نتایج آنها می تواند به سرعت به دست آید.*

جدول ۷–۳۰. مثال هایی از ترکیبات ضد ویروسی مورد استفاده برای درمان عفونت های ویروسی

| دارو | آنالوگ نوکلئوزید | مکانیسم عمل | طیف ویروسی |
|---|---|---|---|
| آسیکلوویر | بله | مهارگر پلیمراز ویروسی | هرپس سیمپلکس، واریسلا – زوستر |
| آدِفوویر | بله | مهارگر پلیمراز ویروسی | HBV |
| آمانتادین | خیر | بلوکه‌کننده پوسته‌برداری ویروسی | آنفلونزای A |
| بوسپْرِویر | خیر | مهارگر پروتئاز HCV | HCV |
| سیدوفوویر | خیر | مهارگر پلیمراز ویروسی | CMV، هرپس سیمپلکس، پولیوماویروس |
| دیدانوزین (ddI) | بله | مهارگر آنزیم نسخه‌بردار معکوس | HIV-1، HIV-2 |
| انتِکاویر | بله | مهارگر آنزیم نسخه‌برداری معکوس | HBV |
| فوسکارنت | خیر | مهارگر پلیمراز ویروسی | هرپس ویروس ها، HIV-1، HBV |
| اِنفوویرتید | خیر | مهارگر ادغام HIV (بلوکه کننده ورود ویروس) | HIV-1 |
| گانسیکلوویر | بله | مهارگر پلیمراز ویروسی | سایتومگالوویروس |
| ایندیناویر | خیر | مهارگر پروتئاز HIV | HIV-1، HIV-2 |
| اینترفرون (اینترفرون پگیله [پلی اتیلن گلیکول دار]) | خیر | فعال گر پاسخ ایمنی | HBV،HCV، سایرین |
| لامی وودین (3TC) | بله | مهارگر آنزیم نسخه‌بردار معکوس | HIV-1، HIV-2، HBV |
| لوپیناویر | خیر | مهارگر پروتئاز HIV | HIV-1 |
| ماراویروک | خیر | مهارگر ورود (بلوکه‌کننده اتصال به CCR5) | HIV-1 |
| نِویراپین | خیر | مهارگر آنزیم نسخه‌بردار معکوس | HIV-1 |
| اوسِلتامی ویر | خیر | مهارگر نورآمینیداز ویروسی | آنفولانزای A و B |
| رالتِگْراویر | خیر | مهارگر اینتگراز | HIV-1 |
| ریباویرین | بله | شاید بلوکه‌کننده کلاهک‌گذاری mRNA ویروسی | ویروس سین‌سیشیال تنفسی، آنفولانزای A و B، تب لاسا، هپاتیت C، سایرین |
| ریتوناویر | خیر | مهارگر پروتئاز HIV | HIV-1، HIV-2 |
| ساکوئیناویر | خیر | مهارگر پروتئاز HIV | HIV-1، HIV-2 |
| سیمِپرِویر | بله | مهارگر پروتئاز HCV | HCV |
| سوفوسبووسر | بله | مهارگر پلیمراز ویروسی | HCV |
| اِستاوودین (d4T) | بله | مهارگر آنزیم نسخه بردار معکوس | HIV-1، HIV-2 |
| تِلاپرِویر | خیر | مهارگر پروتئاز HCV | HCV |
| تِلْبی وودین | بله | مهارگر پلیمراز ویروسی | HBV |
| تِنوفوویر | بله | مهارگر پلیمراز ویروسی | HBV |
| تری فلوریدین | بله | مهارگر پلیمراز ویروسی | هرپس سیمپلکس، سایتومگالوویروس، واکسینیا |
| والاسیکلوویر | بله | مهارگر پلیمراز ویروسی | هرپس ویروس |
| ویدارابین | بله | مهارگر پلیمراز ویروسی | هرپس ویروس، واکسینیا، HBV |
| زالسیتابین (ddC) | بله | مهارگر آنزیم نسخه بردار معکوس | HIV-1، HIV-2، HBV |
| زیدووودین (AZT) | بله | مهارگر آنزیم نسخه بردار معکوس | HIV-1، HIV-2، HTLV-1 |

*HBV، ویروس هپاتیت B (hepatitis B virus)؛ HIV-1، HIV-2، ویروس نقص ایمنی انسان (human immunodeficiency virus) انواع ۱ و ۲؛ HTLV-1، ویروس لوکمی سلول T انسان (human T cell leukemia virus)، نوع ۱؛ CMV، سایتومگالوویروس (Cytomegalovirus).*

**ب) مهارگر های آنزیم نسخه بردار معکوس**

مهارگر های غیر نوکلئوزیدیِ نسخه بردار معکوس با اتصال مستقیم به نسخه بردار معکوسِ کد شده توسط ویروس و مهار فعالیت آن، عمل می نماید. هرچند، جهش یافته های مقاوم سریعاً ظاهر گردیده، و این دارو ها را تنها در

درمان چند دارویی سودمند می سازند.

**پ) مهارگر های پروتئاز**

مهارگر های پروتئاز نخست به عنوان عوامل تقلیدی از پپتید که درون جایگاه فعال آنزیم پروتئازِ HIV گنجانده می شدند، به کمک مدل پردازی رایانه ای طراحی گردیدند. چنین دارو هایی پروتئاز ویروسی را مهار می کنند. پروتئاز ویروسی در مرحله دیرهنگام چرخه تکثیر، جهت شکافتن پیش ساز های پلی پپتیدی *gag* و *gag-pol* ویروسی لازم می باشد تا مرکز ویریون بالغ شکل گیرد و آنزیم نسخه بردار معکوس، که در دور بعدی عفونت به کار خواهد رفت، فعال شود. مهارگر های پروتئاز به طور موفقیت آمیزی برای درمان عفونت های HIV و HCV استفاده شده اند.

**ت) مهارگر های اینتگراز**

مهارگر های اینتگراز HIV فعالیت اینتگراز ویروسی، آنزیم کلیدی در تکثیر HIV را مهار می سازند. بدون اینتگراسیون (الحاق) DNA ی کد شده توسط ویروس به کروموزوم میزبان، چرخه حیات نمی تواند تداوم یابد. رالتِگراویر نخستین مهارگر اینتگراز بود که در سال ۲۰۰۷ به تأیید رسید.

**ث) مهارگر های ادغام**

مهارگر های ادغام HIV با مختل ساختن ادغام پوشش ویروسی با غشای سلولی، از عفونت سلولی جلوگیری می کنند. عامل نمونه، اِنفوویرتید، یک پپتید است که به gp41 متصل می شود و تغییرات ساختاریِ منجر به آغاز ادغام غشا را بلوکه می نماید.

**ج) دیگر انواع عوامل ضد ویروسی**

نشان داده شده است که تعداد دیگری از انواع ترکیبات تحت برخی شرایط دارای فعالیت ضد ویروسی اند.

آمانتادین و ریمانتادین به طور اختصاصی ویروس‌های آنفولانزای A را با بلوکه نمودن پوسته برداری ویروسی، مهار می سازند. آنها باید به طور پیشگیرانه (پروفیلاکتیک) تجویز گردند تا اثر حفاظتی معنی داری داشته باشند.

اوسِلتامی ویر یک مهارگر نورآمینیداز است که از رها سازی ذرات ویروس آنفولانزا از سلول های آلوده جلوگیری می کند.

فوسکارنِت (فسفونوفورمیک اسید)، یک آنالوگ آلی از پیروفسفات غیر آلی (معدنی) است، که به طور انتخابی DNA پلیمراز های ویروسی و آنزیم های نسخه بردار معکوس را در جایگاه متصل شونده به پیروفسفات مهار می کند.

آسیکلوویر یک آنالوگ گوآنوزینیِ مهارگر DNA پلیمراز است که برای درمان عفونت های HSV و واریسلا – زوستر ویروس مورد استفاده قرار می گیرد. پیش داروی والاسیکلوویر دارویی استری است که می تواند به طور خوراکی خورده شود و به آسیکلوویر متابولیزه گردد.

گانسیکلوویر یک مهارگر نوکلئوزیدی DNA پلیمراز است که علیه CMV فعال می باشد. اختصاصیت آن از فسفریلاسیون توسط کیناز های اختصاصی به ویروس تنها در سلول های آلوده به ویروس می آید. والگانسیکلوویر پیش دارویی برای گانسیکلوویر است که به طور خوراکی در دسترس می باشد.

**واکسن های ویروسی**

مقصود از به کار بردن واکسن های ویروسی سود جستن از پاسخ ایمنی میزبان جهت پیشگیری از بیماری ویروسی است. عملاً معلوم شده است که چند واکسن در کاهش بروز سالانه ی بیماری ویروسی به میزان قابل توجهی کارآیی دارند (شکل ۹–۳۰). واکسیناسیون مقرون به صرفه ترین شیوه در پیشگیری از عفونت های شدید ویروسی است.

**الف) اصول کلی**

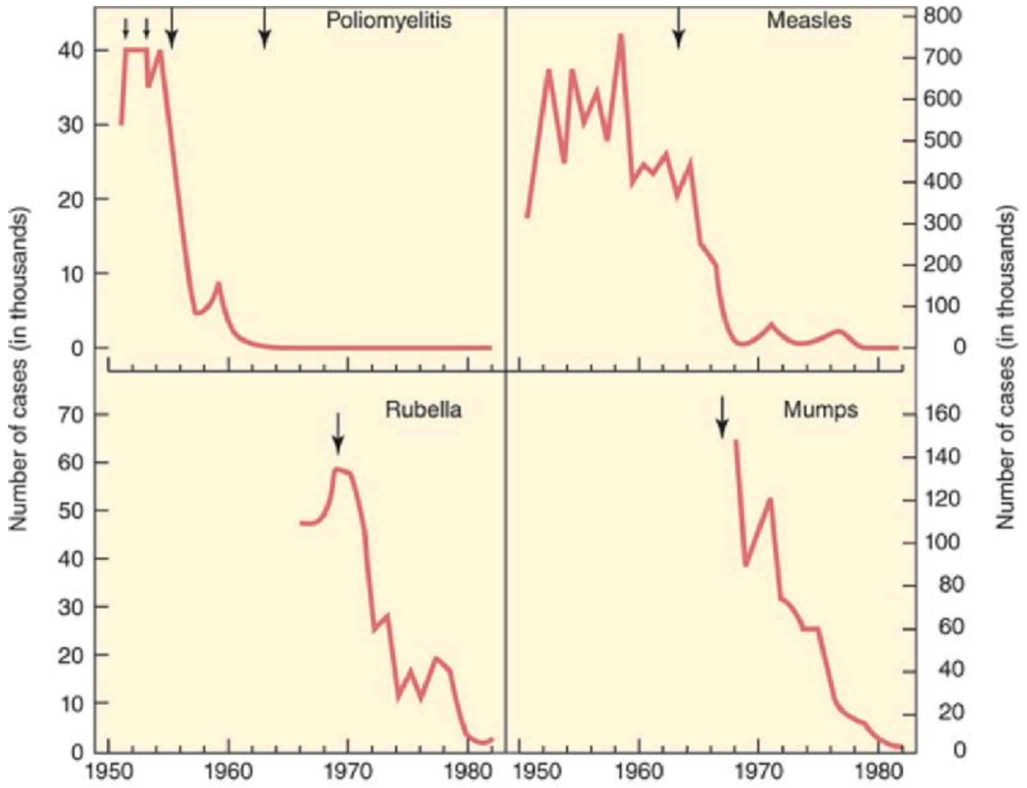
ایمنی در برابر عفونت ویروسی بر توسعه پاسخ ایمنی علیه آنتی ژن های سطحیِ مستقر روی سطح ذرات ویروس یا سلول‌های آلوده به ویروس استوار است. برای ویروس های پوشش دار، آنتی ژن های مهم، گلیکوپروتئین های سطحی هستند. اگرچه حیوانات آلوده ممکن است علیه پروتئین های مرکز ویریون یا پروتئین های غیر ساختاریِ درگیر در تکثیر ویروس آنتی بادی تولید کنند، گمان می رود این پاسخ ایمنی نقش اندکی در بروز مقاومت نسبت به عفونت ایفا کند یا آن که نقشی نداشته باشد.

واکسن هایی برای پیشگیری از چند بیماری انسانیِ مهم در دسترس هستند. واکسن هایی که به طور رایج در دسترس قرار دارند (جدول ۸–۳۰) جزء به جزء در فصول مرتبط با خانواده ها و بیماری های ویروسی خاص شرح داده شده اند.

بیماری‌زایی یک عفونت ویروسی خاص بر روی اهداف ایمونوپروفیلاکسی (پیشگیری ایمنی) تأثیر می گذارد. ایمنی مخاطی (IgA موضعی) در مقاومت علیه عفونت با ویروس هایی که در غشا های مخاطی به تکثیر می پردازند (رینوویروس‌ها، ویروس‌های آنفولانزا، روتاویروس‌ها) یا ویروس‌هایی که از راه مخاط هجوم می آورند (پاپیلوماویروس)، اهمیت دارد. ویروس هایی که دارای شیوه ویرمی از گسترش می باشند (پولیو، هپاتیت A و B، تب زرد، واریسلا، اوریون، سرخک) توسط آنتی‌بادی‌های سرم کنترل می گردند. ایمنی با واسطه

سلول نیز در پیشگیری علیه عفونت‌های منتشره (سرخک، هرپس) دست دارد.

برخی خصوصیات یک ویروس یا یک بیماری ویروسی ممکن است تولید یک واکسن کارآمد را با دشواری رو به رو سازد. وجود سروتایپ هـای متعدد، برای مثال، در رابطه با رینوویروس‌ها و شمار زیاد مخازن حیوانی، برای مثال، در رابطه با ویروس آنفولانزا، تولید واکسن را مشکل می نمایند. دیگـر موانع شامل الحـاق DNA ی ویـروسی به درون DNA ی کروموزومی میزبـان (رتروویروس‌ها) و عفونت سلول های سیستم ایمنی میزبان (HIV) می باشند.




*شکل ۹-۳۰. بروز سالانه ی بیماری های ویروسی مختلف در آمریکا. تاریخ عرضه واکسن با پیکان نشان داده شده است.*

جدول ۸-۳۰. واکسن های ویروسی به تأیید رسیده در آمریکا (۲۰۱۱)

| استفاده | واکسن | نوع | سوبسترای سلولی |
|---|---|---|---|
| رایج | هپاتیت A | کشته شده | فیبروبلاست های دیپلوئید انسان (MRC-5) |
| | هپاتیت B | زیرواحدی (HBsAg) | مخمر (DNA نوترکیب) |
| | آنفولانزای A و B | کشته شده | تخم مرغ های جنین دار |
| | آنفولانزای A و B | زنده (داخل بینی) | تخم مرغ های جنین دار |
| | سرخک | زنده | فیبروبلاست های جنین جوجه |
| | اوریون | زنده | تخم مرغ های جنین دار و فیبروبلاست های جنین جوجه |
| | پاپیلوما | زیرواحدی (L1) | مخمر (DNA نوترکیب) |
| | پولیوویروس (IPV) | کشته شده | سلول های کلیه میمون (وِرو) |
| | پولیوویروس (OPV) | زنده | سلول های کلیه میمون |
| | هاری | کشته شده | فیبروبلاست های دیپلوئید انسان (MRC-5) یا سلول های دیپلوئید ریه جنین میمون رِزوس یا فیبروبلاست های جوجه |
| | روتاویروس[a] | زنده | سلول های کلیه میمون (ورو) |
| | سرخجه | زنده | فیبروبلاست های دیپلوئید انسان (WI-38) |
| | واریسلا | زنده | فیبروبلاست های دیپلوئید انسان (MRC-5) |
| | زوستر | زنده | فیبروبلاست های دیپلوئید انسان (MRC-5) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| شرایط خاص | آدنوویروس[b] | زنده | فیبروبلاست های دیپلوئید انسان (WI-38) |
| | انسفالیت ژاپنی | کشته شده | مغز موش |
| | آبله | زنده | لنف گوساله |
| | تب زرد[c] | زنده | تخم مرغ های جنین دار |

a. یک واکسن روتاویروس زنده در سال ۱۹۹۹ به دلیل ارتباط آن با در هم رفتگی روده نوزادان از بازار پس گرفته شد. واکسنِ به تأیید رسیده در سال ۲۰۰۶ متفاوت است و با در هم رفتگی روده همراه نیست.

b. توسط ارتش آمریکا استفاده شده است؛ دیگر در دسترس نمی باشد.

c. به هنگام مسافرت به نواحی اندمیک استفاده می شود.

HBsAg، آنتی ژن سطحیِ هپاتیت B (hepatitis B surface antigen)؛ IPV، واکسن غیـر فعال شده ی فلج اطفال ( inactivated polio vaccine)، OPV، واکسن خوراکیِ فلج اطفال (oral polio vaccine).

**ب) واکسن های ویروس کشته شده**

واکسن های غیـر فعال شده (ویروس کشته شده) با خالص سازی نمونه های حاوی ویروس برای یک میزبان خاص و سپس غیـر فعال سازی عفونت زایی ویروس در شیوه‌ای که حداقل آسیب به پروتئین‌های ساختاری ویروس برسد، ساخته می شونـد؛ غالباً مواجهه اندک با فرمالیـن صورت می گیـرد (جدول ۹-۳۰). برای بعضی از بیماری ها، واکسن های ویروس کشته شده فعلاً تنها واکسن های در دسترس هستند.

واکسن های ویروس کشته شده که از ویریون های کامل آمده می شوند، عموماً توسعه آنتی بادیِ در گردش علیه پروتئین های پوشش ویروس را تحریک نموده، درجاتی از مقاومت به آن سویه ویروس را اعطا می کنند.

مزایای واکسن های غیر فعال شده در آن است که بازگشت ویرولانس در ویروس واکسن وجود نداشته و این که آنها می توانند هنگامی که ویروس ضعیف شده ی قابل قبول در دسترس نیست، ساخته شوند. معایب واکسنهای ویروس کشته شده عبارتند از : ایمنی نسبتاً مختصر که نیازمند یادآور برای حفظ اثر بخشی است، پاسخ ضعیف با واسطه سلول، و حساسیت شدید گاه به گاه به عفونت بعدی.

**پ) واکسن های ویروس زنده ضعیف شده**

در واکسن های ویروس زنده از جهش یافته های ویروسی استفاده می شود. این جهش یافته ها از نظر آنتی ژنی با ویروس نوع وحشی همپوشانی دارند، اما در بعضی از مـراحل بیماری زاییِ بیماری محدود گشته اند (جدول ۹-۳۰ را ببینید).

مبنای ژنتیکی برای تضعیف در اکثر واکسن هـای ویروسی روشن نیست، چون آنها به طور تجربی با پاساژ هـای متوالی در حیوانات یا کشت هـای سلولی (معمولاً از یک گونه متفاوت از میزبان طبیعی) انتخاب می گردنـد. همچنان که بر دانش ما در خصوص ژن های ویروسیِ درگیر در بیماری زاییِ بیماری افـزوده می شود، ویروس هـای ضعیف شده ی واکسن کاندید را می توانیم در آزمایشگاه مهندسی نماییم.

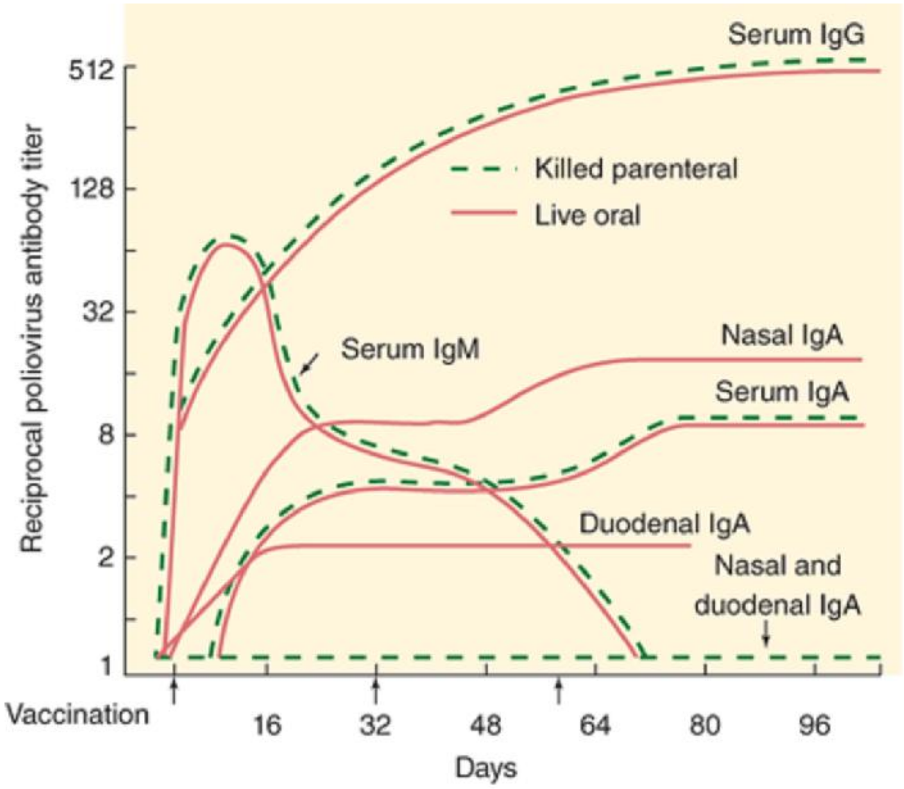
واکسن های ویروس ضعیف شده با توجه به تأثیر آنها در ایمنی، دارای مزیتی به سان عفونت طبیعی هستند. ویروس های ضعیف شده در میزبان تکثیر کرده، تولید طولانی مدت آنتی بادی را تحریک می کنند و پاسخ خوبی از ایمنی با واسطه سلول را ایجاد می نمایند، و تولید آنتی بادی و مقاومت در راه ورود را موجب می شوند (شکل ۱۰-۳۰). معایب واکسن های ویروس زنده ی ضعیف شده عبارتند از : خطر بازگشت به ویرولانس بیشتر، عفونت شدید در میزبان های برخوردار از سیستم ایمنیِ به خطر افتاده، و محدودیت در ذخیـره و عمر مفیـد در بعضی از مـوارد. به علاوه، عوامل خارجی (مانند پولیوویروس SV40 سیمیـان، سیرکوویروس خوکی) در واکسن های ذخیـره شده یافت می شوند.

**ت) استفاده صحیح از واکسن های کنونی**

یک واکسن کارآمد علیه بیماری حفاظت ایجاد نمی کند مگر آنکه در دوز صحیح به اشخاص حساس داده شود. نقص در رسیدن دوره های کامل ایمونیزاسیون به تمام نواحی جمعیتی، در پیدایش مستمر سرخک در افرادی که از واکسیناسون سر باز می زنند، بازتاب داشته است. اصطلاح ایمنی جمعی (herd immunity) به این واقعیت اشاره دارد که خطر ابتلا به عفونت در میان اشخاص حساس در یک جمعیت با حضور تعداد کافی از اشخاص ایمن کاهش می یابد. این واقعیت، در کاهش های چشمگیر در بروز بیماری، حتی هنگامی که تمام اشخاص حساس واکسینه نشده باشند، بازتـاب پیدا می کند. هرچند، آستانه ی ایمنی لازم برای این حفاظت غیـر مستقیم به فاکتور هـای متعددی بستگی دارد، که از آن جمله عبارتند از : قابلیت سرایت عامل عفونت زا، ماهیت ایمنیِ القا شده توسط واکسن، و پراکنش اشخاص ایمن. اشخاصی که در نتیجه ی ایمنی جمعیت، حفظ شده هستند، نسبت به عفونت طی مواجهه، حساس باقی می مانند. این مسأله می تواند، هنگـامی که گروهی از

اشخاص حساس گرد هم می آیند، به شیوع هـای بیماری، نظیر شیوع هـای اوریون در میان دانشجویان در آمریکا، بیانجامد.

برخی از واکسن های ویروسی برای استفاده کل جمعیت توصیه شده اند. سایر واکسن های تنها برای استفاده اشخاصی که در خطر ویژه ی حاصل از شغل، مسافرت یا سبک زندگی قرار دارند، توصیه می شوند. به طور کلی، به کارگیری واکسن های ویروس زنده برای زنان باردار و افرادی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند، صحیح نیست.




*شکل ۱۰–۳۰. پاسخ آنتی بادی های سرمی و ترشحی به تجویز خوراکی واکسن فلج اطفال زنده ی ضعیف شده و به تلقیح داخل عضلانی واکسن فلج اطفال کشته شده.*

جدول ۹–۳۰. مقایسه خصوصیات واکسن های ویروسی کشته شده و زنده

| ویژگی | واکسن کشته شده | واکسن زنده |
|---|---|---|
| تعداد دوز | متعدد | منفرد |
| نیاز به ادجوانت | بله | خیر |
| دوره ایمنی | کوتاه تر | بلند تر |
| کارآیی حفاظت (تقلید دقیق‌تری از عفونت طبیعی) | کم تر | بیشتر |
| ایمونوگلوبولین های تولید شده | IgG | IgA و IgG |
| ایجاد ایمنی مخاطی | ضعیف | بله |
| ایجاد ایمنی با واسطه سلول | ضعیف | بله |
| باقی ماندن ویروس ویرولانت در واکسن | محتمل | خیر |
| بازگشت به ویرولانس | خیر | محتمل |
| دفع ویروس واکسن و انتقال آن به افراد غیرایمن | خیر | محتمل |
| تداخل با سایر ویروس ها در میزبان | خیر | محتمل |
| پایداری در دمای اتاق | بالا | پایین |

### ث) چشم انداز های آتی واکسن

زیست‌شناسی ملکولی و فناوری‌های نوین با هم در می آمیزند تا رویکرد های تازه ای برای توسعه واکسن خلق گردند. در بسیاری از این رویکرد ها از الحاق اسید نوکلئیک در فرآورده پایانی اجتناب شده، امن بودن واکسن بهبود می یابد. مثال هایی که در این زمینه در جریان هستند را می توان به صورت زیر فهرست نمود. موفقیت نهایی این رویکرد های نو همچنان ادامه دارد.

۱. استفاده از تکنیک های DNA نوترکیب برای الحاق ژن به رمز در آورنده پروتئین مورد نظر در ژنوم یک ویروس غیر ویرولانت که می تواند به عنوان واکسن تجویز شود (مانند ویروس واکسینیا).
۲. گنجاندن صرفاً آن دسته از اجزای تحت ویروسی در واکسن که برای تحریک آنتی بادی حفاظتی نیاز اند و بنابراین به حداقل رساندن وقوع واکنش های نامطلوب نسبت به واکسن.
۳. استفاده از پروتئین های خالص جدا شده از ویروس خالص شده یا پروتئین های سنتز شده از ژن های کلون گشته (واکسن ویروس هپاتیت B ی نوترکیب حاوی پروتئین های ویروسی سنتز شده در سلول های مخمر است). بیان ژن (های) کلون شده گاه به تشکیل ذرات شبه ویروس توخالی منتهی می شود.
۴. استفاده از پپتید های سنتتیک (مصنوعی) که با شاخصه های آنتی ژنی روی یک پروتئین ویروسی همخوانی داشته، بنابراین هر گونه احتمال بازگشت ویرولانس را به دلیل عدم حضور اسید نوکلئیک ویروسی منتفی می سازد، اگرچه پاسخ ایمنی القا شده توسط پپتید های مصنوعی به طور قابل ملاحظه ای ضعیف تر از پاسخ ایمنی القا شده توسط پروتئین دست نخورده است.
۵. توسعه واکسن های خوراکی در گیاهانی ترانسژنیک که آنتی ژن های ویروس های بیماری زا را سنتز می کنند، ممکن است شیوه مقرون به صرفه جدیدی برای تحویل واکسن ها باشد.
۶. استفاده از واکسن های DNA ی بدون پوشش، که به طور بالقوه ساده، ارزان، و امن هستند. در این واکسن ها، پلاسمید های نوترکیب که حامل ژن پروتئین مورد نظر می باشند به میزبان تزریق و DNA، پروتئین ایمنی زا را تولید می نمایند.
۷. تجویز واکسن به شکل موضعی به منظور تحریک آنتی بادی در راه ورود (نظیر واکسن های اسپری برای ویروس های بیماری تنفسی).

### خلاصه فصل

- بیماری زاییِ ویروسی هنگامی به جریان می افتد که یک ویروس یک میزبان را آلوده سازد.
- اکثر ویروس ها از طریق دستگاه تنفسی یا دستگاه گوارش به میزبانان خود راه می یابند.
- اکثر عفونت های ویروسی خود محدود شونده بوده و توسط میزبان زدوده می شوند، اما برخی از آنها به عفونت های طولانی مدتِ مزمن (پایدار) می انجامند.
- پاسخ های ایمنی ذاتی و انطباقی، هر دو (اجزای هومورال و سلولار، هر دو) در بهبود از عفونت های ویروسی اهمیت دارند.
- اینترفرون ها سایتوکاین هایی اند که در پاسخ ایمنی ذاتیِ ضد ویروسی در میزبان از نقش مرکزی برخوردار می باشند.
- هم فاکتور های ویروسی و هم فاکتور های میزبانی پیامد عفونت های ویروسی را تعیین می کنند.
- بعضی از ویروس ها عفونت های موضعی را در جایگاه اولیه ورود پدید می آورند؛ سایر ویروس ها گسترش یافته و بیماری را در جایگاه هایی دور در بدن ایجاد می نمایند.
- تعداد اندکی از ویروس ها موجب آلوده شدن جنین در رحم می شوند و ممکن است آسیب شدیدی را به همراه داشته باشند که به مرگ جنین یا نابهنجاری های مادر زادی منجر گردد.
- دارو های ضد ویروسیِ مؤثر باید به طور انتخابی عملکرد های ویروسی و نه فرآیند های سلولی را مهار سازند.
- واکسن های ویروسی، کارآمد ترین شیوه برای پیشگیری از عفونت های ویروسی محسوب می گردند؛ واکسن ها علیه چند بیماری ویروسی وخیم در دسترس قرار دارند.
- واکسن های ویروس کشته شده و ویروس زنده، هر دو، در دسترس می باشند؛ هر نوع مزایا و معایب خاص خود را دارا است.

### پرسش های مروری

۱. اینترون ها بخش مهمی از دفاع میزبانی علیه عفونت های ویروسی به شمار می روند. شیوه اصلی عمل اینترفرون کدام است؟
الف) اینترفرون در سرم اشخاص سالم وجود داشته، نقش نظارتی روی ویروس ها دارد.
ب) اینترفرون ذرات ویروسی را پوشانده و اتصال آنها را به سلول ها بلوکه می کند.
پ) اینترفرون سنتز یک یا چند پروتئین سلولی را القا کرده که ترجمه یا رونویسی را متوقف می سازند.
ت) اینترفرون از سلول آلوده به ویروسی که آن را تولید می کند، در برابر

مرگ سلولی محافظت می نماید.

۲. یک دختر ۹ ماهه به دلیل تب و سرفه مزمن به اورژانس برده می شود. در معاینه پزشکی صدای خس خس در سمت چپ قفسه سینه او شنیده می شود. در رادیوگراف از قفسه سینه، در سمت چپ ریه یک ارتشاح مشاهده می گردد. پنومونی تشخیص داده می شود. کدام یک از موارد زیر محتمل ترین عامل این بیماری است؟

الف) روتاویروس

ب) رینوویروس

پ) آدنوویروس

ت) ویروس سین سیشیال تنفسی

ث) کوکساکی ویروس

۳. کدام یک از موارد زیر یک اصل پایه درباره بیماری ویروسی است؟

الف) یک نوع ویروس یک نوع سندرم بالینی منفرد را ایجاد می کند.

ب) بسیاری از عفونت های ویروسی تحت بالینی بوده و بیماری بالینی را به وجود نمی آورند.

پ) نوع بیماریِ تولید شده توسط یک ویروس را می‌توان براساس مورفولوژی ویروس پیش بینی کرد.

ت) یک سندرم بیماری خاص یک عامل ویروسی منفرد دارد.

۴. پوست یک سد ناتراوا در برابر ورود ویروس است، اما تعداد اندکی از ویروس ها قادر به شکستن این سد و آغاز عفونت در میزبان هستند. کدام یک از موارد زیر یک مثال از ویروسی است که از راه خراشیدگی های پوست وارد می شود؟

الف) آدنوویروس

ب) روتاویروس

پ) رینوویروس

ت) پاپیلوماویروس

ث) ویروس آنفولانزا

۵. یک مرد ۴۰ ساله به HIV/AIDS مبتلا است که با شمار پایین CD4 و بار بالای ویروسی مشخص می گردد. درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال یا HAART (highly active antiretroviral therapy) شروع می شود. یکی از دارو هایی که تحت بررسی قرار دارد یک آنالوگ نوکلئوزید است که آنزیم نسخه بردار معکوس ویروسی را مهار می کند و هم علیه HIV و هم علیه HBV فعال می باشد. این دارو کدام است؟

الف) آسیکلوویر

ب) آمانتادین

پ) ریباویرین

ت) ساکوئیناویر

ث) لامی وودین

ج) فوزئون

۶. در رابطه با بیمار مبتلا به HIV/AIDS در پرسش ۵، یک عامل تقلید از پپتید که مانع از شکافتن پیش ساز های پروتئین ساختاری ویروسی توسط ویروس می شود، به عنوان داروی دوم انتخاب می گردد. این دارو کدام است؟

الف) آسیکلوویر

ب) آمانتادین

پ) ریباویرین

ت) ساکوئیناویر

ث) لامی وودین

ج) فوزئون

۷. یک زن ۶۳ ساله به منظور درمان لوکمی (سرطان خون) در بیمارستان بستری می شود. یک روز بعد از پذیرش، او به لرز، تب، سرفه، سردرد، و درد عضلانی دچار می گردد. بیمار اظهار می دارد که همسر وی نیز چند روز پیش از این، بیماری مشابهی داشته است. درباره شیوع یک ویروس تنفسی در کادر بخش شیمی درمانی و بیماران بستری در این بخش نگرانی وجود دارد. یک آمین مصنوعی که ویروس آنفولانزای A را با بلوکه نمودن پوسته برداریِ ویروسی مهار می سازد، جهت درمان پروفیلاکتیک در کارکنان و بیماران انتخاب می شود. این دارو کدام است؟

الف) آسیکلوویر

ب) آمانتادین

پ) ریباویرین

ت) ساکوئیناویر

ث) لامی وودین

ج) فوزئون

۸. کدام یک از گفته های زیر یکی از مزایای واکسن های ویروس کشته شده را بر واکسن های ویروس زنده ی ضعیف شده بازگو می کند؟

الف) واکسن های ویروس کشته شده نسبت به واکسن های ویروس زنده ی ضعیف شده، طیف گسترده تری از پاسخ های ایمنی را القا می نمایند.

ب) واکسن های ویروس کشته شده نسبت به واکسن های ویروس زنده ی

ضعیف شده، تقلید دقیق تری از عفونت های طبیعی را انجام می دهند.
پ) واکسن های ویروس کشته شده خطر احتمالی انتقال ویروس واکسن به اشخاص حساس را در پی ندارند.
ت) واکسن های ویروس کشته شده علیه عفونت های ویروسی تنفسی مؤثر هستند، زیرا آنها ایمنی مخاطی خوبی را القا می کنند.

۹. کدام یک از عبارات زیر به درستی آنتی بادی های خنثی کننده ویروسی را توصیف می نماید؟
الف) علیه شاخصه هـای پروتئین ویروسی روی سطح خارجی ذره ویروس راهبردی می شوند.
ب) نسبت به اینترفرون، پس از عفونت ویروسی زود تر ظاهر می گردند.
پ) علیه توالی های اسید نوکلئیک ویروسی راهبردی می شوند.
ت) تنها به واسطه ویروس های مسبب بیماری القا می شوند.
ث) در ایمنی نسبت به عفونت ویروسی از اهمیت اندکی برخوردار اند.

۱۰. بسیاری از ویروس ها برای شروع عفونت، از دستگاه تنفسی به عنوان راه ورود سود می جویند. کدام‌یک از گروه های ویروسی زیر این کار را انجام نمی دهد؟
الف) آدنوویروس
ب) کروناویروس
پ) هپادناویروس
ت) پارامیکسوویروس
ث) پاکس ویروس

۱۱. کدام یک از واکسن هـای مجـاز ویروسی زیر یک واکسن زیرواحدی می باشد که به کمک فناوری DNA ی نوترکیب تهیه شده است؟
الف) سرخک – اوریون – سرخجه
ب) واریسلا
پ) هپاتیت A
ت) پاپیلوما
ث) روتاویروس
ج) هاری

۱۲. کدام یک از گفته های زیر درباره اینترفرون ها کمتر از همه صحیح می باشد؟
الف) اینترفرون ها پروتئین هایی اند که در راه های متعددی بر دفاع های میزبانی تأثیر می گذارند. یکی از این راه ها القای حالت ضد ویروسی است.
ب) اینترفرون ها تنها توسط سلول های آلوده به ویروس سنتز می شوند.
پ) اینترفرون ها نه تنها ویروسی که اینترفرون را القا کرده است، بلکه طیف گسترده ای از ویروس ها را باز می دارند.
ت) اینترفرون ها سنتز یک ریبونوکلئاز را بر می انگیزند که mRNA ی ویروسی را تجزیه می کند.

۱۳. تمام گفته های زیر درباره واکسن های ویروسی صحیح است، مگر :
الف) در واکسن های زنده ی ضعیف شده، ویروس توانایی ایجاد بیماری را از دست می دهد، اما توانایی القای آنتی بادیِ خنثی کننده حفظ می شود.
ب) در واکسن هـای زنده ی ضعیف شده، احتمال بازگشت ویرولانس از نگرانی ها است.
پ) با واکسن های غیر فعال شده، ایمنی مخاطیِ IgA معمولاً القا می شود.
ت) با واکسن های غیر فعال شده، ایمنی حفاظتی عمدتاً ناشی از تولید IgG است.

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- پ | ۲- ت | ۳- ب |
| ۴- ت | ۵ – ث | ۶- ت |
| ۷- ب | ۸- پ | ۹- الف |
| ۱۰- پ | ۱۱- ت | ۱۲- ب |
| ۱۳- پ | | |

# فصل ۳۱ پاروووویروس ها

## مقدمه

پاروووویروس ها ساده ترین ویروس های حیوانیِ DNA دار هستند. تکثیر آنها به دلیل ظرفیت پایین کد کنندگی ژنوم به عملکرد های تأمین شونده توسط سلول های میزبانیِ در حال تکثیر یا به عفونت همزمان با ویروس های کمک کننده وابسته است. پاروووویروس B19 برای انسان ها بیماری زا بوده و به سلول های اجدادی اریتروئید (گلبول های قرمز) گرایش دارد. این ویروس عامل بیماری‌هایی است که عبارتند از : اریتما اینفِکتیوزوم («بیماری پنجم»)، یک سندرم جلدی شایع در دوران کودکی [در لیست بیماری های شایع دوران کودکی، نام بیماری پنجم را پذیرا شد]؛ سندرم پلی آرترالژی – آرتریت (درد و ورم مفاصل) در بالغین سالم؛ بحران آپلاستیک (نارسایی موقت مغز استخوان) در بیماران مبتلا به نابهنجاری‌های همولیتیک؛ کم خونی مزمن در افرادی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند؛ و مرگ جنین. بوکاویروس های انسانی، در نمونه های تنفسی کودکان مبتلا به بیماری تنفسی حاد و در نمونه های مدفوع یافت شده اند، اما نقش آنها در بیماری به اثبات نرسیده است.

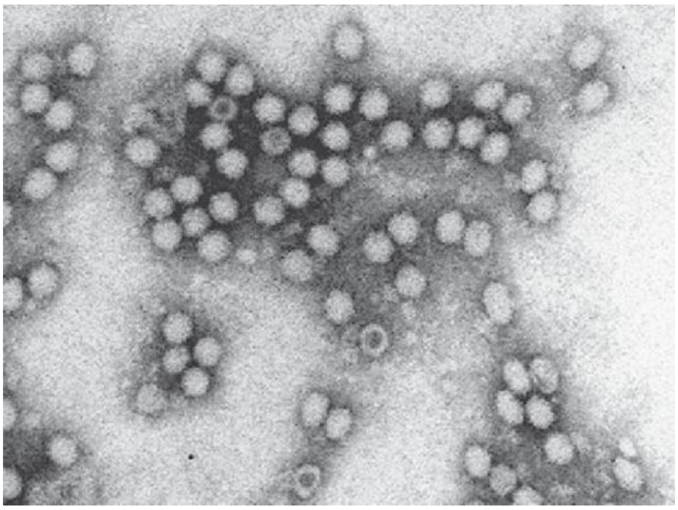
## ویژگی های پاروووویروس ها

ویژگی هـای مهم پاروووویروس هـا در جدول ۱-۳۱ ذکر گردیده انـد. هم پاروووویروس هـایی که به طور خود مختار (autonomous) تکثیـر می نمایند و هم پاروووویروس های ناقص (defective) وجود دارند.

## ساختار و ترکیب

ذرات بیست وجهی و فاقد پوشش از nm ۲۶-۱۸ قطر برخوردار اند (شکل ۱-۳۱). ذرات دارای وزن ملکولی $۱۰^{۶}$×۶/۲-۵/۵ و چگالی شناور سنگین $g/cm^3$ ۱/۴۲-۱/۳۹ هستند. ویریون ها در برابر غیر فعال شدن به شدت مقاومت می ورزند. آنها بین pH=۳ و pH= ۹ پایـدار بوده و در حـرارت ۵۶°C به مدت ۶۰ دقیقه دوام می آورند، اما می توان آنها را توسط فرمالین، β- پروپیولاکتون، و عوامل اکسید کننده غیر فعال ساخت.

ویریون ها واجد دو پروتئین پوشش می باشند که با یک همپوشانی (در توالی قالب خواندن DNA) به رمز در می آیند، به نحوی که VP2 در توالی اسید آمینه ای همانند بخش کربوکسی VPI است. پروتئین بزرگ کپسید، VP2، در حدود ۹۰٪ از پروتئین ویریون را به خود اختصاص می دهد. ژنوم یک DNA ی تک رشته ای، خطی و به اندازه تقریبی ۵ کیلو باز است. یک ویروس خود مختار، B19، ۵۵۹۶ نوکلئوتید را در بر دارد؛ یک پاروووویروس ناقص، AAV-2، حاوی ۴۶۸۰ باز است. معمولاً پاروووویروس‌های خود مختار عمدتاً رشته های DNA ی مکمل با mRNA ی ویروسی را در کپسید خود جای می دهند؛ ویروس های ناقص رشته های DNA ی هر دو پلاریته را با فراوانی یکسانی در ویریون های مجزا کپسید گذاری می کنند.



*شکل ۱-۳۱. ریزنگار الکترونی از ذرات پاروووویروس.*

## رده بندی

دو زیر خانواده از پاروووویریده وجود دارد : پاروووویرینه، که مهره داران را آلوده می نماید و دِنسوویرینه، که حشرات را آلوده می سازد. پاروووویرینه مشتمل بر سه جنس است. پاروووویروس B19 انسانی شایـع ترین عضو از جنس اریتروویـروس می باشد. سه ژنوتیپ انسانی در ایـن جنس وجـود دارد. سه بوکاویروس انسانی در جنس بوکاویروس قرار دارند. ویروس پان لکوپنی گربه سانان و پاروووویروس سگ سانان، که هر دو از عوامل مهم بیماری های دامپزشکی اند، به عنوان اعضای جنس پاروووویروس رده بندی شده و از بسیاری از حیوانات دیگر جدا می شوند. جنس دِپندوویروس اعضایی را در خود گنجانده است که ناقص اند و برای تکثیر به یک ویروس کمک کننده (یک آدنوویروس یا هرپس ویروس) تکیه می کنند. «ویروس های همراه آدنو» (adeno-associated viruses) انسانی با هیچ بیماری ای ارتباط ندارند.

## تکثیر پاروووویروس

کشت پاروووویروس B19 انسانی دشوار است. فقط سلول های اجدادی اولیه اریتروئید برای عفونت B19 مجاز شناخته شده اند. گیرنده سلولی برای B19 آنتی ژن P گروه خونی (گلوبوزید) است. آنتی ژن P روی گلبول های قرمز بالغ، سلول های اجدادی اریتروئید، مگاکاریوسیست ها، سلول های اندوتلیال،

جفت، و کبد و قلب جنین ابراز می شود، که این موضوع به توزیع گرایش بافتی باریک ویروس B19 کمک می نماید. گمان می رود اینتگرین α5β1 یک کورسپتور برای ورود B19 باشد.

پاروووویروس ها جهت تکثیر وابستگی زیادی به عملکرد های سلولی دارند. همانند سازی DNA ی ویروسی در هسته رخ می دهد. پاروووویروس ها فاقد توانایی تحـریک سلول هـای در حال استراحت برای شروع سنتز DNA می باشند، بنابراین آنها باید سلول هـای در حال تقسیم را آلوده نمایند. یک یا تعداد بیشتری DNA پلیمراز سلولی درگیر هستند. توالی های پایانی روی DNA ی خطی پاروووویروس به عنوان پرایمر هایی برای آغاز سنتز DNA مورد استفاده قرار می گیرند. پروتئین غیر ساختاری، NS1، برای تکثیر ویروس ضروری است. دو پروتئین کپسید وجود دارد. تکثیر ویروسی به مرگ سلول می انجامد.

جدول ۱-۳۱. ویژگی های مهم پاروووویروس ها

| |
|---|
| **ویریون :** بیست وجهی، nm ۲۶-۱۸ قطر، ۳۲ کپسومر |
| **ترکیب :** DNA (۲۰٪)، پروتئین (۸۰٪) |
| **ژنوم :** DNA ی تک رشته ای، خطی، kb ۵/۶، وزن ملکولی ۲-۱/۵ میلیون |
| **پروتئین ها :** یک پروتئین بزرگ (VP2) و یک پروتئین کوچک (VP1) |
| **پوشش :** ندارند |
| **تکثیر :** در هسته، وابسته به عملکرد های سلول های میزبانی در حال تقسیم |
| **خصوصیات برجسته :**<br>ویروس های بسیار ساده<br>پاتوژن انسانی، B19، به سلول های اجدادی گلبول قرمز گرایش دارد.<br>یک جنس دارای ویروس هایی است که تکثیر ناقص دارند و نیازمند یک ویروس کمک کننده هستند. |

**عفونت های پاروووویروس در انسان ها**

**بیماری زایی و آسیب شناسی**

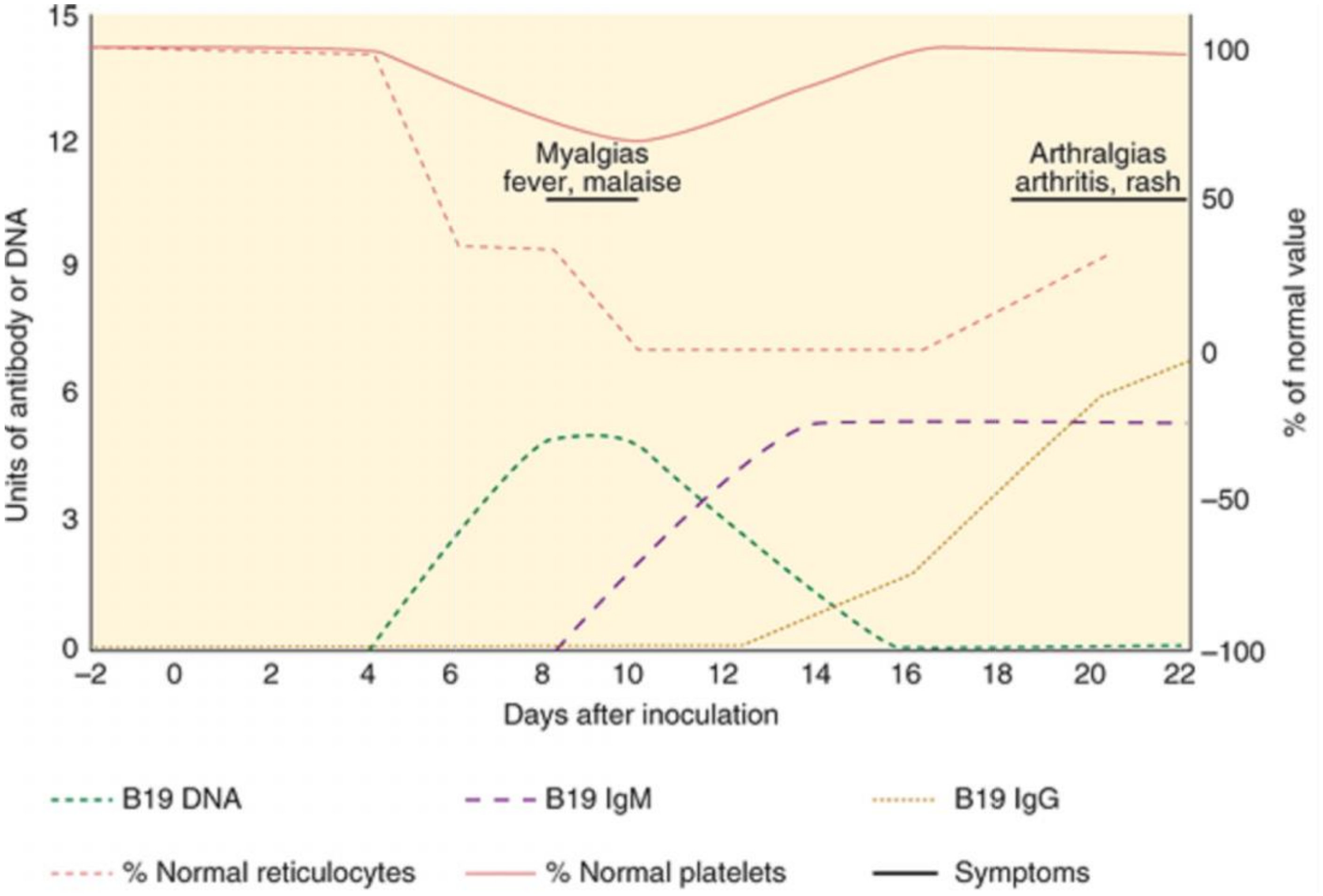
یک دوره شاخص از عفونت پاروووویروس B19 انسانی در بالغین در شکل ۲-۳۱ به تصویر کشیده شده است. B19 در چند بیماری به عنوان عامل مسبب دست دارد (جدول ۲-۳۱). سلول های نابالغ در رده اریتروئید اهداف اصلی برای پاروووویروس B19 هستند. از این رو گمان می رود جایگاه های اصلی تکثیر ویروس در بیماران شامل مغز استخوان در بالغین، و بعضی از سلول های خونی و کبد جنین باشند. تکثیر ویروسی موجب مرگ سلول و ایجاد وقفه در تولید گلبول های قرمز می شود. در بیمارانی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند، عفونت های پایدار B19 روی داده، به کم خونی مزمن منتج می گردند. در موارد مرگ جنین، عفونت های مزمن ممکن است باعث ایجاد کم خونی شدید در جنین شده باشند.

از آنجایی که پاروووویروس های غیر ناقص به منظور تکثیر به سلول های میزبانی در حال تقسیم نیاز دارند، بیماری های شناخته شده پاروووویروس اختصاصیت هدف را منعکس می سازند (شکل ۳-۳۱).

به دنبال عفونت های B19، آنتی بادی های ایمونوگلوبولین M (IgM) و IgG اختصاصی به ویروس، هر دو، ایجاد می شوند. عفونت های پایدار پاروووویروس در مبتلایان به نقص ایمنی که در ساخت آنتی بادی های خنثی کننده ویروس ناتوان اند، به کم خونی منتهی می شوند. همچنین در خون، پوست، لوزه، کبد، و بافت های سینوویوم (مایع زلالی مفاصل) داوطلبان برخوردار از سیستم ایمنی کارآمد، سطوح پایینی از DNA ی B19، و به میزان کمتر، DNA ی ویروس نوع ۲ شناسایی شده است. بثورات جلدی مرتبط با اریتما اینفکتیوزوم دست کم تا اندازه ای با واسطه کمپلکس ایمنی ایجاد می شوند.

جدول ۲-۳۱. بیماری‌های انسانی مرتبط با پاروووویروس B19

| سندرم | میزبان یا شرایط | ویژگی های بالینی |
|---|---|---|
| اریتما اینفکتیوزوم | کودکان (بیماری پنجم)، بالغین | بثورات جلدی، آرترالژی - آرتریت |
| بحران آپلاستیک گذرا | همولیز زمینه ای | کم خونی حاد شدید |
| آپلازی گلبول قرمز کامل | نقص های ایمنی | کم خونی مزمن |
| هیدروپْس فِتالیس | جنین | کم خونی کشنده |




*شکل ۲-۳۱. یافته های بالینی و آزمایشگاهی در جریان دوره عفونت پاروووویروس B19 انسانی در بالغین داوطلب. در مرحله نخست بیماری بروز همزمان علائم شبه آنفولانزا و ویرمی وجود دارد (روز های ۱۲-۶)؛ مرحله دوم بیماری با بثورات جلدی همراه است که در حدود روز ۱۸ ام نمایان می گردند.*

B19 را می توان در خون و ترشحات تنفسی بیماران آلوده یافت. احتمالاً انتقال از راه تنفسی است. هیچ مدرکی حاکی از دفع ویروس در مدفوع یا ادرار وجود ندارد. ویروس می تواند در اثر تزریق خون یا فرآورده های خونی آلوده (عصاره های لخته کننده و ایمونوگلوبولین) و از مادر به جنین انتقال یابد. از آنجایی که B19 در تیتر های بسیار بالا حضور دارد و به افزودنی های خشن که ویروس های پوشش دار را غیر فعال می کنند، مقاوم است، عصاره های فاکتور لخته کننده (انعقادی) مشتق شده از پلاسما می توانند در پایان آلوده شده باشند و برای حضور DNA ی B19 غربالگری می شوند. شیوع آنتی بادی های ضد B19 در میان افراد مبتلا به هموفیلی نسبت به جمعیت کلی بیشتر است؛ کمترین سطح ویروس در فرآورده های خونی که قادر به ایجاد عفونت باشد، مشخص نیست.

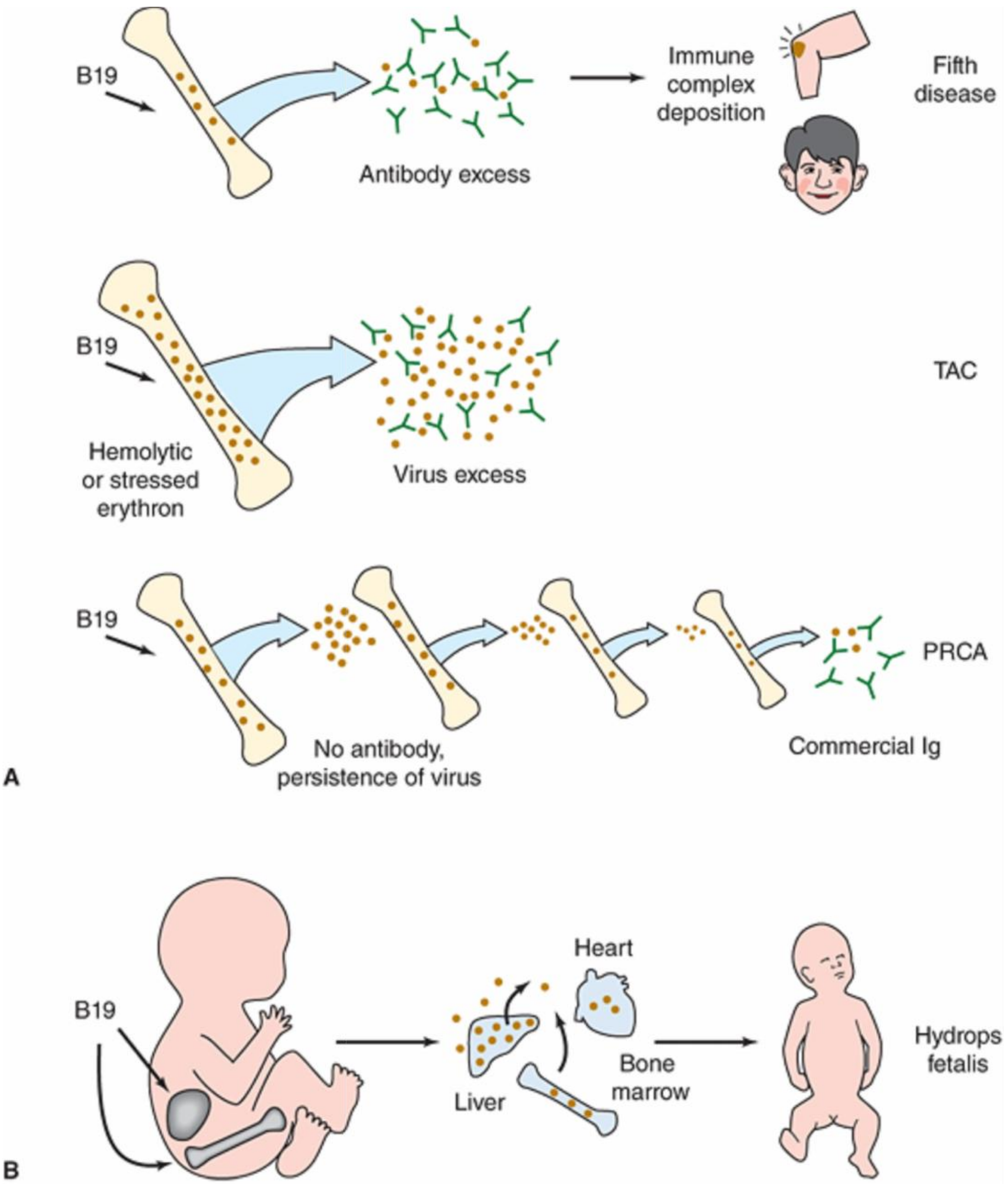
بیماری‌زایی عفونت بوکاویروس انسانی هنوز شناخته نشده است. از آنجایی که بوکاویروس در نمونه های تنفسی یافت شده است، تصور می شود دستگاه تنفسی را آلوده می کند و انتقال آن از راه تنفسی صورت می پذیرد. این ویروس همچنین در نمونه های مدفوع و سرم مشاهده شده است.

چند پاروووویروس بیماری زای حیوانات در سلول های مخاط روده تکثیر نموده و سبب انتریت (التهاب روده) می شوند. پاروووویروس ها همچنین می توانند در شناساگر های آزمایشگاهی آلوده یافت شوند، که با ماهیت بسیار پایدار آنها سازگار است.

**یافته های بالینی**

**الف) اریتما اینفکتیوزوم (بیماری پنجم)**

شایع ترین تظاهر عفونت پاروووویروس B19 انسانی اریتمای اینفِکتیوزوم (erythema infectiosum) یا بیماری پنجم (fifth disease) است. این بیماری اریتماتوس اکثراً در کودکانی که در اوایل سن مدرسه هستند و گاه در بالغین ایجاد می شود. علائم ممکن است با بثورات جلدی توأم گردند، که نمای شاخص «گونه سیلی خورده» دارند (شکل ۴-۳۱). هر دو موارد اسپورادیک (تک گیر) و اپیدمیک (همه گیر) این بیماری توصیف شده اند. درگیری مفصل یک مشخصه بارز در موارد ابتلای بالغین است؛ مفاصل دست ها و زانو ها غالباً تحت تأثیر قرار می گیرند. علائم به آرتریت روماتوئید شباهت داشته و آرتروپاتی (آسیب مفصل) ممکن است هفته ها، ماه ها، یا سال ها پا بر جا بماند.




شکل ۳-۳۱. بیماری زایی بیماری ناشی از پاروویروس B19 انسانی. A : در کودکان و بالغین. TAC، بحران آپلاستیک گذرا ( transient aplastic crisis)؛ PRCA، آپلازی گلبول قرمز کامل (pure red cell aplasia). B : در عفونت های جنینی.

دوره کمون معمولاً ۲-۱ هفته است، اما ممکن است تا ۳ هفته نیز طول بکشد. ویرمی ۱ هفته پس از عفونت رخ می دهد و حدود ۵ روز باقی می‌ماند. در جریان دوره ویرمی، ویروس در نمونه های حاصل از شستشوی بینی و غرغره کردن حضور دارد، که بیانگر وجـود آن در دستگـاه تنفسی فوقـانی –

به احتمال زیاد حلق – و بنابراین نشان دهنده جایگاه دفع ویروس می باشد. مرحله نخست بیماری در انتهای هفته اول روی می‌دهد؛ علائم شبه آنفولانزا، شامل تب، بی‌حالی، درد عضلانی، لرز، و خارش پدید می‌آیند. نخستین رویداد بیماری به لحاظ زمانی با ویرمی و رتیکلوسیتوپنی (کاهش رتیکلوسیت ها) و شناسایی کمپلکس های ایمنی پاروووویروس – IgM در گردش خون منطبق است. بعد از دوره کمون حدوداً ۱۷ روزه، مرحله دوم بیماری آغاز می گردد. ظهور بثورات جلدی اریتماتوس (قرمز رنگ) روی صورت و بثورات جلدی توری مانند روی دست ها و پا ها یا تنه ممکن است با علائم مفصلی، به ویژه در بالغین، همراه باشد. این بیماری کوتاه مدت است و بثورات جلدی پس از گذشت ۴-۲ روز محو می شوند، اگرچه علائم مفصلی ممکن است زمان بیشتری باقی بمانند. آنتی بادی های IgG اختصاصی حدود ۱۵ روز پس از عفونت ظاهر می شوند.

*شکل ۴-۳۱. اریتما اینفکِتیوزوم (بیماری پنجم). نمای شاخص «گونه سیلی خورده» با بثورات روی صورت.*

**ب) بحران آپلاستیک گذرا**

پاروووویروس B19 عامل بحران آپلاستیک گذرا است که ممکن است کم خونی همولیتیک مزمن، برای مثال در اشخاص مبتلا به بیماری گلبول قرمز داسی شکل، تالاسمی ها و کم خونی های همولیتیک اکتسابی در بالغین، را وخیم تر سازد. بحران آپلاستیک گذرا ممکن است همچنین پس از پیوند مغز استخوان ایجاد گردد. این سندرم یک ایست ناگهانیِ سنتز گلبول قرمز در مغز استخوان است و بازتاب آن غیاب پیش ساز های اریتروئید در مغز استخوان می باشد، که با وخیم تر شدن سریع کم خونی همراه می گردد، عفونت از تولید گلبول های قرمز کاسته، موجب کاهش در سطح هموگلوبین خون محیطی می شود. ایست موقتی تولید گلبول های قرمز تنها در بیماران مبتلا به کم‌خونی همولیتیک مزمن آشکار می‌گردد، زیرا طول عمر گلبول‌های قرمز آنها کوتاه است؛ با وقفه ۷ روزه در اریتروپویئسیس (تولید گلبول‌های قرمز) انتظار ایجاد کم خونی قابل شناسایی در اشخاص سالم نمی رود. تعداد اندکی از بیماران مبتلا به کم خونی بثورات جلدی دارند. علائم بحران آپلاستیک گذرا در جریان مرحله ویرمی عفونت به وجود می آیند.

**پ) عفونت B19 در مبتلایان به نقص ایمنی**

B19 ممکن است در بیمارانی که سیستم ایمنی ناقص دارند، باعث ایجاد عفونت های پایدار و منجر به سرکوب مغز استخوان و کم خونی مزمن شود. این بیماری به آپلازی گلبول قرمز کامل موسوم است. کم خونی شدید بوده، و بیماران به تزریق خون نیازمند هستند. این کم خونی در جمعیت بیماران دارای نقص ایمنی مادرزادی، بیماری های بدخیم، ایدز، و پیوند عضو مشاهده می گردد.

**ت) عفونت B19 در جریان بارداری**

عفونت ویروس B19 در مادر ممکن است یک خطر جدی برای جنین شمرده شود، که پیامد آن هیدروپْس فِتالیس (تجمع مایع در جنین) و مرگ جنین در اثر کم خونی شدید است. خطر کلی عفونت پاروووویروس انسانی در جریان بارداری پایین می باشد؛ از دست دادن جنین در کمتر از ۱۰٪ از عفونت های مادری اولیه روی می دهد. مرگ جنین غالباً پیش از هفته ۲۰ ام بارداری اتفاق می افتد. اگرچه انتقال درون رحمیِ پاروووویروس انسانی شایع است (و میزان انتقال ۳۰٪ یا بالاتر برآورد می شود)، اما مدرکی که نشان دهد عفونت B19 نابهنجاری های فیزیکی ایجاد می کند، در دست نیست. انتقال از مادر به جنین ممکن است غالباً در زنان بارداری رخ دهد که از بار ویروسی بالای پلاسما برخوردار اند.

**ث) عفونت های تنفسی و گوارشی بوکاویروس انسانی**

بوکاویروس انسانی در ۱/۵ تا ۱۱/۳ درصد از نمونه های دستگاه تنفسی کودکان مبتلا به عفونت های تنفسی شناسایی شده است. این ویروس در بین کودکانی که به خس خس حاد سینه دچار هستند، شایع است. هرچند، از آنجایی که بوکاویروس اغلب در عفونت های مخلوط به همراه سایر ویروس ها وجود دارد، این که عامل بیماری تنفسی حاد در کودکان باشد، در ابهام باقی مانده است. ویروس حدوداً در ۳٪ از نمونه های مدفوع گرفته شده از کودکان مبتلا به گاستروانتریت یافت شده است. نسبت های عفونت همزمان با سایر پاتوژن های روده ای بالا می باشد، بنابراین هر نقش مسبب بوکاویروس نامعلوم می ماند.

**تشخیص آزمایشگاهی**

حساس ترین آزمون، شناسایی DNA ی ویروسی است. آزمون های در دسترس عبارتند از: واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR)، هیبریدیزاسیون

پروب برای سرم یا عصاره های بافت، و هیبریدیزاسیون بافت تثبیت شده در محل. واکنش زنجیره ای پلیمراز حساس ترین سنجش محسوب می گردد. DNA ی B19 در سرم، سلول های خونی، نمونه های بافت، و ترشحات تنفسی شناسایی شده است. در جریان عفونت های حاد، بار ویروسی در خون می تواند تقریباً به $۱۰^{۱۱}$ کپی ژنوم در هر میلی لیتر برسد. سنجش های PCR که برای B19 وضع می شوند، ممکن است در شناسایی سویه های غیر B19، به دلیل اختلافات توالی به موفقیت نائل نگردند. در حال حاضر، تنها سنجشِ در دسترس برای بوکاویروس انسانی PCR می باشد. DNA ی بوکاویروس در سرم، نمونه های مدفوع، و نمونه های تنفسی یافت شده است.

سنجش های سرولوژیک بر پایه آنتی ژن های نوترکیب پاروویروس B19، که با استفاده از سیستم های بیان باکتریایی یا باکولوویروس در شرایط آزمایشگاهی تولید گشته اند، برای اندازه‌گیری آنتی بادی ها مورد استفاده قرار می گیرند. به نظر می‌رسد ذرات شبه ویروس VP2 به عنوان آنتی ژن برای شناسایی آنتی بادی، مناسب باشند. شناسایی آنتی بادی IgM ویروس B19 دلالت بر عفونت اخیر می نماید؛ این آنتی بادی برای ۳-۲ ماه پس از عفونت حضور دارد. آنتی بادی IgG ویروس B19 که علیه اپیتوپ های ساختاری واقع روی VP1 و VP2 تولید می شود، سال ها باقی می ماند، اگرچه پاسخ های آنتی بادی علیه اپیتوپ های خطی ظرف چند ماه پس از عفونت تقلیل می یابند. در مبتلایان به نقص ایمنی که به عفونت های مزمن B19 دچار شده اند، ممکن است آنتی بادی یافت نگردد. در این دسته از بیماران، عفونت مزمن با شناسایی DNA ی ویروسی تشخیص داده می شود.

سنجش های شناسایی آنتی ژن می توانند تیتر های بالایی از ویروس B19 را در نمونه های بالینی بشناسند. ایمونوهیستوشیمی برای شناسایی آنتی ژن های B19 در بافت های جنین و مغز استخوان مورد استفاده قرار گرفته است.

B19 انسانی و بوکاویروس های انسانی به دشواری رشد می کنند. جدا سازی ویروس برای پی بردن به عفونت به کار نمی رود.

### اپیدمیولوژی

ویروس B19 بسیار شایع می باشد. عفونت ها در تمام سال، در تمام گروه های سنی و به صورت موارد اسپورادیک یا شیوع رخ می دهند. شیوع ها اکثراً در مدارس اتفاق می افتند. عفونت پاروویروس در کودکی شایع است؛ آنتی بادی اغلب بین سنین ۵ و ۱۹ سالگی توسعه می یابد. تا ۶۰٪ از کل بالغین و ۹۰٪ از سالمندان سرم مثبت هستند. به نظر می رسد عفونت B19 از راه دستگاه تنفسی منتقل شود. ویروس ها در محیط پایدار اند، و سطوح آلوده ممکن است همچنین در انتقال درگیر باشند. انتقال میان فرزندان خانواده و میان کودکان در مدارس و مهد های کودک شیوه اصلی انتقال لحاظ می گردد. منشأ عفونت از مادر در جریان بارداری، اغلب کودک بزرگتر مادر است. بسیاری از عفونت ها تحت بالینی هستند. میزان ابتلا به ویروس در تماس های مستعد، ۲۰ تا ۵۰ درصد تخمین زده می شود.

انتقال B19 از بیماران مبتلا به بحران آپلاستیک به اعضای کادر بیمارستان به اثبات رسیده است. در حالی که بیماران مبتلا به بحران آپلاستیک در جریان دوره بیماری خود عفونت را منتقل می سازند، بیماران مبتلا به بیماری پنجم احتمالاً با زمان شروع بثورات جلدی، دیگر آلوده کننده نمی باشند.

اپیدمیولوژی بوکاویروس انسانی روشن نیست. این ویروس در کودکان یافت شده است و به نظر می رسد از پراکنش جهانی برخوردار است.

### درمان

بیماری پنجم و بحران آپلاستیک گذرا به طور علامتی درمان می شوند. کم خونی شدید ناشی از مورد اخیر ممکن است به تزریق خون نیاز داشته باشد.

ترکیبات تجاری ایمونوگلوبولین، حاوی آنتی بادی های خنثی کننده پاروویروس انسانی اند. آنها گاهی اوقات می توانند عفونت های پایدار B19 را در بیمارانی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند و در کسانی که به کم خونی دچار هستند، بهبود بخشند.

هیچ درمانی برای عفونت بوکاویروس انسانی وجود ندارد.

### پیشگیری و کنترل

هیچ واکسنی علیه پاروویروس انسانی وجود ندارد، اگرچه امید است در آینده بتوان برای آن واکسنی تولید کرد. واکسن های مؤثر علیه پاروویروس های حیوانی جهت استفاده در گربه ها، سگ ها، و خوک ها در دسترس قرار دارند. هیچ داروی ضد ویروسی ای موجود نیست.

توجه به نکات صحیح بهداشتی، از قبیل شستشوی دست ها و ننوشیدن از ظروف مشترک، به پیشگیری از انتشار B19 از راه ترشحات تنفسی، ذرات پراکنده شونده در هوا، و اشیاء کمک می نماید. احتیاط های تماس و پاکسازی شدید اتاق بیمار ممکن است به جلوگیری از انتقال B19 از بیماران مبتلا به بحران آپلاستیک و بیماران واجد نقص ایمنی با عفونت B19 مزمن کمک کند.

### خلاصه فصل

- پاروویروس ها، ویروس هایی کوچک، و بسیار ساده، با ژنوم DNA ی تک رشته ای منفرد هستند.
- ویروس B19 انسانی سلول های اجدادی اریتروئید را هدف می گیرد.

- B19 با اریتما اینفکتیوزوم (بیماری پنجم)، بحران آپلاستیک گذرا، آپلازی گلبول قرمز کامل، و هیدروپس فتالیس (عمدتاً در اوایل بارداری) مرتبط است.
- بوکاویروس های انسانی با بیماری تنفسی حاد و گاستروانتریت در کودکان ارتباط دارند، اما این رابطه عملاً اثبات نشده است.
- B19 انسانی و بوکاویروس های انسانی به دشواری رشد می نمایند؛ تشخیص آزمایشگاهی بر سنجش های ملکولی تکیه می کند.

**پرسش های مروری**

۱. کدام یک از موارد زیر ویژگی فیریکوشیمیایی پاروووویروس ها را به بهترین وجه توصیف می کند؟

الف) ذره ویروس پوشش دار

ب) ژنوم DNA ی تک رشته ای

پ) عفونت زایی در مواجهه با اتر از دست می رود.

ت) ویریون تقارن مارپیچی را نشان می دهد.

ث) ویریون حدوداً همان اندازه هرپس ویروس ها را دارد.

۲. یک کودک ۸ ساله اخیراً اریتما اینفکتیوزوم داشته است. مادر ۳۳ ساله او متعاقباً به آرترالژی و به دنبال آن آرتریت دردناک همراه با تورم در مفاصل کوچک هر دو دست دچار می شود. پاروووویروس B19 انسانی علاوه بر گرایش آشکار به مفاصل، به کدام نوع سلول گرایش بالایی دارد؟

الف) لنفوسیت های Tی CD4

ب) سلول های لوله ای کلیه

پ) سلول های اریتروئید

ت) سلول های گلیال

ث) پلاک های پییر

۳. کودک ۸ ساله در پرسش ۲ یک بیماری با بیش از یک مرحله داشته است. کدام یک از علائم زیر با مرحله دوم بیماری منطبق است؟

الف) گلودرد

ب) بثورات جلدی

پ) سردرد

ت) اسهال

ث) سرفه

۴. یک مرد ۴۲ ساله مبتلا به HIV/ ایدز، بحران آپلاستیک گذرا را نشان می دهد. با استفاده از واکنش زنجیره ای پلیمراز، پاروووویروس B19 در سرم او شناسایی می شود. این بیمار احتمالاً عفونت پاروووویروس B19 را از شخص دیگری کسب کرده است. محتمل ترین راه انتقال این ویروس کدام است؟

الف) تماس با ترشحات یا قطرات تنفسی

ب) تماس با بثورات جلدی

پ) فعالیت جنسی

ت) تزریق خون

۵. کدام مورد زیر بیماری ای است که در آن نقش پاروووویروس B19 به اثبات نرسیده است؟

الف) اریتما اینفکتیوزوم (بیماری پنجم)

ب) بحران آپلاستیک گذرا

پ) هیدروپس فتالیس

ت) هپاتیت برق آسا

۶. کدام مورد زیر تکثیر پاروووویروس B19 انسانی را به بهترین وجه توصیف می کند؟

الف) سلول های در حال استراحت را به تکثیر شدن تحریک می نماید.

ب) آنتی ژن P گروه خونی را به عنوان گیرنده سلولی به کار می برد.

پ) به سرعت عفونت های پایدار را مستقر می سازد.

ت) کل چرخه تکثیر در سیتوپلاسم روی می دهد.

ث) تولید ویروس عفونت زای جدید مستلزم حضور یک ویروس کمکی است.

۷. کدام‌یک از گفته های زیر درباره عفونت های انسانی ناشی از پاروووویروس B19 صحیح تر است؟

الف) پاروووویروس B19 به آسانی از راه تماس جنسی منتقل می شود.

ب) بیماران مبتلا به بیماری منتشر ناشی از پاروووویروس B19 باید با آسیکلوویر درمان گردند.

پ) پاروووویروس B19 هیچ نوع بیماری انسانی را پدید نمی آورد.

ت) هیچ واکسنی برای پاروووویروس انسانی وجود ندارد.

۸. بوکاویروس انسانی یک پاروووویروسِ به تازگی کشف شده می باشد. این ویروس غالباً در کدام نوع نمونه شناسایی می شود؟

الف) ادرار

ب) خون بند ناف

پ) ترشحات تنفسی

ت) کبد جنین

ث) مغز استخوان

۹. کدام یک از موارد زیر به عنوان یک درمان یا پیشگیری کننده برای عفونت های پارووویروس B19 در دسترس است؟

الف) ایمونوگلوبولین تجاری

ب) واکسن حاوی آنتی ویروسیِ VP2 ی نوترکیب

پ) پیوند مغز استخوان

ت) یک داروی ضد ویروسی که بر هم کنش ویروس - گیرنده را بلوکه می کند.

۱۰. اریتروویروس ها و بوکاویروس های انسانی در تمام ویژگی های زیر اشتراک دارند، مگر :

الف) ذرات ویروسی کوچک و بدون پوشش

ب) دشواری در کشت

پ) ایجاد کم خونی

ت) پراکنش جهانی

ث) موجود نبودن واکسن

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ب | ۲- پ | ۳- ب |
| ۴- الف | ۵- ت | ۶- ب |
| ۷- ت | ۸- پ | ۹- الف |
| ۱۰- پ | | |

# فصل ۳۲ آدنوویروس ها

### مقدمه

آدنوویروس ها توانایی تکثیر و ایجاد بیماری را در دستگاه های تنفسی، گوارشی، ادراری، و در چشم دارا هستند. بسیاری از عفونت های آدنوویروس تحت بالینی بوده و ویروس ممکن است ماه ها در میزبان باقی بماند. در حدود یک سوم از ۵۷ سروتایپ انسانیِ شناخته شده، مسئول اکثر موارد بیماری آدنوویروس انسانی می باشند. تعداد اندکی از آنها به عنوان مدل هایی برای القا سرطان در حیوانات به خدمت گرفته می شوند. آدنوویروس ها برای مطالعات ملکولی و بیوشیمیایی فرآیند های سلول یوکاریوتی، به طور ویژه سیستم هایی ارزشمند محسوب می گردند. آنها همچنین ناقل های سودمندی برای رویکرد های ژن درمانی هستند.

### ویژگی های آدنوویروس ها

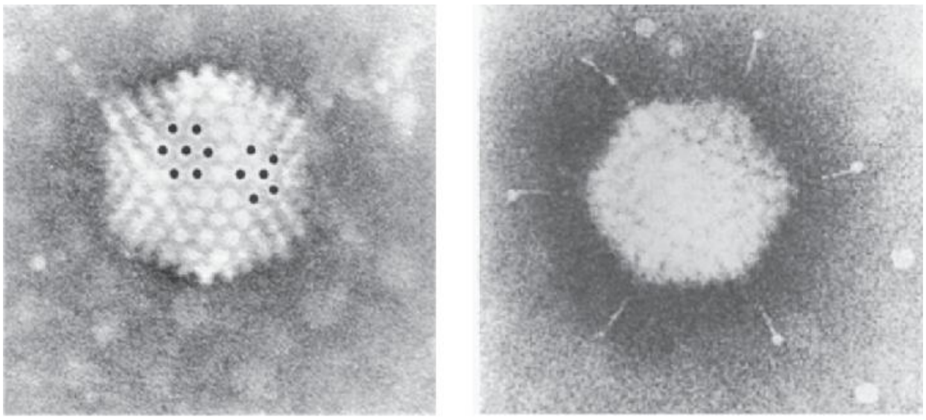
ویژگی های مهم آدنوویروس ها در جدول ۱-۳۲ ذکر گردیده اند.

جدول ۱-۳۲. ویژگی های مهم آدنوویروس ها

| |
|---|
| **ویریون :** بیست وجهی، nm ۹۰-۷۰ قطر، ۲۵۲ کپسومر؛ فیبر از هر رأس بیرون زده است. |
| **ترکیب :** DNA (۳۱٪)، پروتئین (۸۷٪) |
| **ژنوم :** DNA ی دو رشته ای، خطی، kbp ۴۵-۲۶، پروتئین متصل شده به انتها ها، عفونت زا |
| **پروتئین ها :** آنتی ژن های مهم (زیرساخت های هگزون، پنتون؛ فیبر) به پروتئین های اصلی خارجی کپسید متصل اند. |
| **پوشش :** ندارند |
| **تکثیر :** در هسته |
| **خصوصیات برجسته :** مدل هایی عالی برای مطالعات ملکولیِ فرآیند های سلول یوکاریوتی |

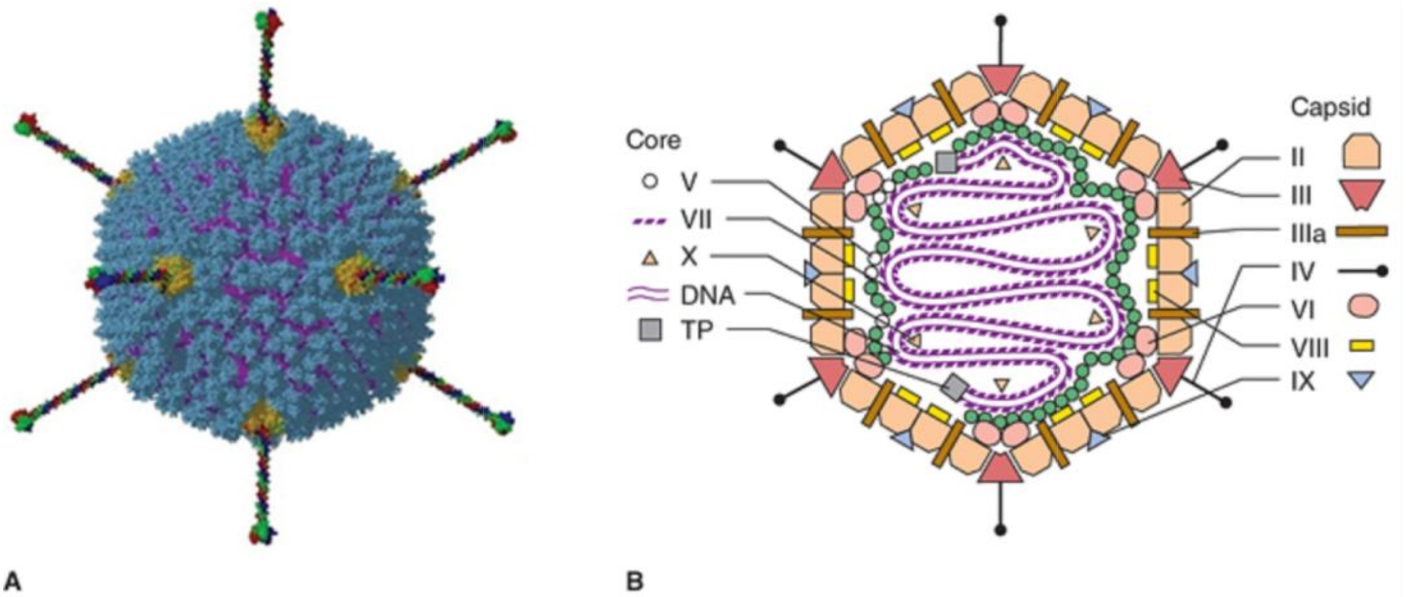
### ساختار و ترکیب

آدنوویروس ها nm ۹۰-۷۰ قطر داشته و تقارن بیست وجهی را نشان می دهند. کپسید در آنها از ۲۵۲ کپسومر ساخته شده است. پوشش وجود ندارد. آدنوویروس ها در میان ویروس های بیست وجهی منحصر به فرد هستند، در این که آنها دارای ساختاری موسوم به «فیبر» که از هر ۱۲ رأس بیرون می زند، یا زیرساخت های پنتون می‌باشند (شکل‌های ۱-۳۲ و ۲-۳۲). بقیه کپسید از ۲۴۰ کپسومر هگزون تشکیل شده است. هگزون ها، پنتون ها، و فیبر ها آنتی ژن های اصلی آدنوویروس اند که در رده بندی ویروسی و تشخیص بیماری اهمیت دارند.



A B

*شکل ۱-۳۲. ریزنگار های الکترونی از آدنوویروس. A : ذره ویروسی تقارن مکعبی را نشان داده و بدون پوشش است. یک کپسومر هگزون (احاطه شده توسط شش هگزون یکسان) و یک کپسومر پنتون (احاطه شده توسط پنج پنتون) به صورت نقاط خال مانند مشخص اند. B : به ساختار های فیبر که از کپسومر های پنتون رأس بیرون زده اند توجه نمایید ( ۲۸۵,۰۰۰ ).*




*شکل ۲-۳۲. مدل هـایی از ویریون آدنوویروس. A : بـازسازی تصویر سه بعدی از ذره ویروسی دست نخورده ی آدنوویروس که فیبر هـای بیرون زده از زیرساخت های پنتون (penton bases) را نشان می دهد. B : برشی خاص از ذره آدنوویروس که اجزای پلی پپتیدی و DNA را نشان می دهد. هیچ برش واقعی از ویریون بیست وجهی دارای تمامی این اجـزا نیست. تشکیلات ویریون، به استثنای پروتئین انتهایی یا TP (terminal protein)، با شماره هـای پلی‌پپتید آنها نام‌گذاری شده اند.*

ژنوم DNA (‎۲۶-۴۵ kbp‎) خطی و دو رشته ای است. محتوای گوانین به علاوه سیتوزین DNA در آدنوویروس های گروه A (انواع ۱۲، ۱۸، و ۳۱) که شدیداً انکوژن (سرطان زا) هستند، در کمترین حد (۴۸–۴۹ درصد) بوده، و میـزان آن در سایـر انواع، بالا، تا ۶۱٪ است. این مشخصه معیـاری برای گروه بندی جدا شده های انسانی محسوب می شود. پروتئین به رمز در آمده توسط ویـروس است به طور کووالان به هر انتهای '۵ ژنـوم خطی متصل می گردد. DNA را می تـوان در شکل عفونت زا جدا ساخت، و عفونت زایی آن را با برداشت پروتئین انتهایی به کمک پروتئولیز، دست کم ۱۰۰ برابر کاهش داد. DNA در مرکز ویریون متراکم می شود؛ یک پروتئین کد شده توسط ویروس، پلی پپتید VII (شکل ۲-۳۲، B) در شکل گیری ساختار مرکز اهمیت دارد. تخمین زده می شود ۱۱ پروتئین ویریون وجود داشته باشد؛ موقعیت های ساختاری آنها در ویریون در شکل ۲-۳۲، B نشان داده شده است. کپسومر های هگزون و پنتون اجزای اصلی روی سطح ذره ویروس هستند. اپیتوپ های اختصاصی به گروه و اختصاصی به نوع هم بر روی پلی پپتید های هگزون و هم بر روی پلی پپتید های فیبر حضور دارند. تمام آدنوویروس های انسانی این آنتی ژنیسته مشترک هگزون را نشان می دهند. پنتون ها در ۱۲ رأس کپسید واقع شده و دارای فیبر های بیرون زده از خود هستند. زیرساخت پنتون واجد یک فعالیت شبه توکسینی است که باعث ظهور سریع اثرات سایتوپاتیک (آسیب سلولی) و انفصال سلول ها از سطحی که روی آن رشد می کنند، می شود. یک آنتی ژن واکنش پذیر گروه دیگر نیز توسط زیرساخت پنتون عرضه می گردد. فیبر ها در بر دارنده آنتی ژن های اختصاصی به نوع هستند که در سروتایپینگ حائز اهمیت می باشند. فیبر ها با فعالیت هماگلوتیناسیون ارتباط دارند. از آنجایی که هماگلوتینین اختصاصی به نوع است، آزمون های مهار هماگلوتیناسیون یا HI (‎hemagglutination-inhibition‎) معمولاً برای تایپینگ (تعیین نوع) جـدا شده هـا استفاده می شوند. با این وجود، احتمال دارد جدا شده هایی که نوترکیب اند و در سنجش هـای خنثی سازی یا Nt (neutralization) و HI واکنش هـای مغایر می دهند، به دست آیند.

**رده بندی**

آدنوویروس ها از گونه های وسیعی به دست آمده و در پنج جنس گروه بندی شده اند. تمام آدنوویروس های انسانی در جنس ماسْت آدنوویروس رده بندی گردیده اند. دست‌کم ۵۷ نوع متمایز آنتی ژنیک از انسان ها و انواع متعدد دیگری نیز از حیوانات گوناگون جدا شده اند.

آدنوویروس هـای انسانی بر پایه ویژگی های ژنتیکی، فیزیکی، شیمیایی، و بیولوژیـکی، بـه هفت گـروه (A-G) تقسیـم می شونـد (جـدول ۲-۳۲). آدنوویروس های یک گروه معین دارای فیبر هایی با طول مشخص بوده، هومولوژی قابل ملاحظه DNA (افزون بر ۸۵٪ در مقایسه با کمتر از ۲۰٪ با اعضای سایر گروه ها) را نشان می دهند، و از ظرفیت های مشابهی برای آگلوتینه کردن گلبول های قرمز میمون یا رت برخوردار اند. اعضای یک گروه

معین از آدنوویروس در محتـوای گوانین به علاوه سیتوزین (G+C) و در توانایی ایجاد تومور در نوزاد جوندگان، شبیه یکدیگر هستند. به طور معنی دار، ویروس های درون یک گروه معین از نظر انتشار اپیدمیولوژیک و همراهی با بیماری، رفتار مشابهی را بروز می دهند.

جدول ۲-۳۲. طرح رده بندی برای آدنوویروس های انسانی

| گروه | سروتایپ ها | هماگلوتیناسیون | | درصد G+C[a] در DNA | توانایی انکوژنی | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | گروه | نتیجه | | توموریژنیسیته در بدن موجود زنده[b] | ترانسفورماسیون سلول‌ها |
| A | ۱۲، ۱۸، ۳۱ | IV | ندارد | ۴۸-۴۹ | بالا | + |
| B | ۳، ۷، ۱۱، ۱۴، ۱۶، ۲۱، ۳۴، ۳۵، ۵۰، ۵۵ | I | میمون (کامل) | ۵۰-۵۲ | متوسط | + |
| C | ۱، ۲، ۵، ۶، ۵۷ | III | رت (ناکامل) | ۵۷-۵۹ | پایین یا ندارد | + |
| D | ۸-۱۰، ۱۳، ۱۵، ۱۷، ۱۹، ۲۰، ۲۲-۳۰، ۳۲، ۳۳، ۳۶-۳۹، ۴۲-۴۹، ۵۱، ۵۳، ۵۴، ۵۶ | II | رت (کامل) | ۵۷-۶۱ | پایین یا ندارد[c] | + |
| E | ۴ | III | رت (ناکامل) | ۵۷ | پایین یا ندارد | + |
| F | ۴۰، ۴۱ | III | رت (ناکامل) | ۵۷-۵۹ | پایین یا ندارد | + |
| G | ۵۲ | نامشخص | ۵۵ | نامشخص | نامشخص | نامشخص |

a. گوانین به علاوه سیتوزین.
b. القا تومور در نوزاد هامستر.
c. آدنوویروس ۹ می تواند تومور پستان را در رت ها القا کند.

### تکثیر آدنوویروس

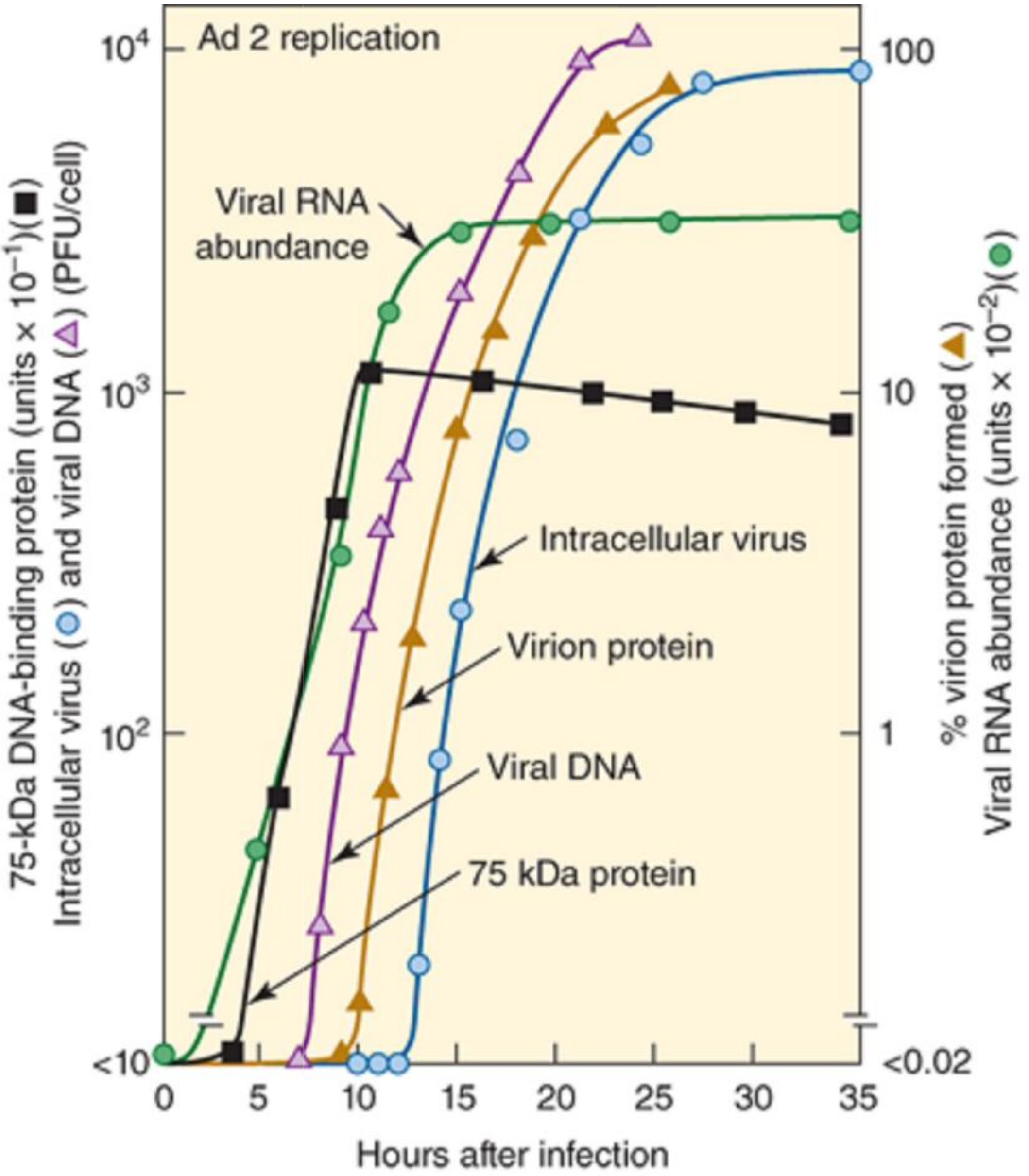
آدنوویروس ها تنها در سلول هایی با منشأ اپیتلیال به خوبی تکثیر می نمایند. چرخه تکثیر به وقایع زودهنگام و دیرهنگام تقسیم می شود. بیانِ به دقت تنظیم شده ی وقایع متوالی در چرخه آدنوویروس در شکل ۳-۳۲ خلاصه شده است. تمایز میان وقایع زودهنگام و دیرهنگام در سلول های آلوده مطلق نیست؛ بیان ژن های زودهنگام در سرتاسر چرخه تداوم می یابد؛ تعداد کمی از ژن‌ها در زمان‌های «حدواسط» بیان می‌گردند؛ و سطوح پایینی از رونویسی دیرهنگام ممکن است بلافاصله پس از عفونت اتفاق افتند.

#### الف) اتصال، نفوذ، و پوسته برداری ویروس

ویروس از راه ساختار های فیبر به سلول ها متصل می شود. گیرنده سلول میزبان برای بعضی از سروتایپ ها CAR یا گیرنده کوکساکی - آدنوویروس (Coxackie-adenobirus receptor) است، که عضوی از اَبَرخانواده ژن ایمونوگلوبولین می باشد. بر هم کنش زیرساخت پنتون با اینتگرین های سلولی پس از اتصال، مرحله درون‌گیر شدن را به پیش می برد. جذب سطحی (adsorbtion) و درون‌گیر شدن (internalization) مراحلی مجزا در فرآیند عفونت آدنوویروس بوده، مستلزم بر هم کنش پروتئین های فیبر و پنتون با پروتئین های مختلف هدف سلولی هستند. ویروس جذب شده، در اندوزوم ها درون‌گیر می‌شود؛ اکثریت ذرات (~ ۹۰) طی روندی که ماشه آن با pH اسیدی اندوزوم کشیده می شود، به سرعت از اندوزوم ها به درون سیتوزول حرکت می کنند (نیمه عمر ~ ۵ دقیقه). احتمالاً میکروتوبول ها در انتقال ذرات ویروس از سیتوپلاسم به هسته درگیر هستند. پوسته برداری در سیتوپلاسم شروع شده و در هسته به اتمام می رسد؛ شاید رها سازی DNA در غشای هسته ای رخ دهد. پوسته برداری فرآیندی سازمان یافته و متوالی است که به طور روشمند بر هم کنش های پایدار کننده ای را که در جریان بلوغ ذره ویروس ایجاد گردیده بودند، می شکنند.

#### ب) وقایع زودهنگام

مراحلی که قبل از آغاز سنتز DNA ی ویروسی به وقوع می پیوندند، تحت عنوان وقایع زودهنگام (early events) تعریف می شوند. هدف از وقایع زودهنگام القای سلول میزبان برای ورود به مرحله S چرخه سلولی است تا شرایطی به وجود آید که به تکثیر ویروس، بیان عملکرد های ویروسی ای که مانع از اجزای مکانیسم های دفاع میزبانی روی سلول آلوده می شود، و سنتز محصولات ژنی لازم برای همانند سازی DNA ی ویروسی منجر گردد.




*شکل ۳-۳۲. دوره زمانی چرخه تکثیر آدنوویروس. زمان بین عفونت و پیدایش نخستین ویروس جدید، دوره گرفتگی (eclipse period) است. به تنظیم متوالی وقایع اختصاصی در چرخه تکثیر ویروس توجه نمایید. PFU به مفهوم «واحد تشکیل دهنده پلاک» (plaque-forming unit)، معیاری از ویروس عفونت زا، می باشد.*

رونوشت های زودهنگام ("E") از هفت ناحیه کاملاً مجزای ژنوم ویروسی و از هر دو رشته DNA ی ویروسی حاصل می‌شوند. بیش از ۲۰ پروتئین زودهنگام وجود دارد که در سلول های آلوده به آدنوویروس سنتز می گردند. بسیاری از این پروتئین ها غیـر ساختـاری بوده و در همانند سازی DNA درگیر اند. ژن E1A به طور ویژه مهم است؛ این ژن باید به منظور روی دادن رونویسی از سایر نواحی زودهنگام بیان شود. تنظیم چرخه سلول به واسطه محصولات ژن E1A انجام می گیرد. ناحیه زودهنگام E1B پروتئین هایی را به رمز در می آورد که از مرگ سلولی (آپوپتوز) ناشی از عملکرد های E1A ممانعت می کنند؛ این عمل برای جلوگیری از مرگ سلولی زودرس که بر بازده ویروس اثر نامطلوب می گذارد، ضروری است. نواحی E1A و E1B صرفاً در بر دارنده ژن های آدنوویروسیِ درگیر در ترانسفورماسیون (تغییر شکل) سلول می باشند؛ محصولات این ژن ها به پروتئین های سلولی (برای مثال، pRb، p300، p53) که پیشرفت چرخه سلولی را تنظیم می نمایند، اتصال می یابند. پروتئین های زودهنگام به وسیله پروتئین ۷۵ kDa متصل شونده به DNA که در شکل ۳-۳۲ نشان داده شده است، عرضه می گردند.

**پ) همانند سازی از DNA ی ویروسی و وقایع دیرهنگام**

همانند سازی DNA ی ویروسی در هسته اتفاق می افتد، پروتئین انتهاییِ به رمز در آمده توسط ویروس، که به طور کووالان به آن اتصال دارد، به عنوان

پرایمری برای آغاز سنتز DNA ی ویروسی عمل می کند.

وقایع دیرهنگام (late events) همزمان با آغاز سنتز DNA ویروسی شروع می شوند. پروموتر اصلی دیرهنگام، بیان ژن های دیرهنگام ("L") کد کننده پروتئین های ساختاری ویروس را کنترل می نماید. یک رونوشت اولیه بزرگ (با طول تقریبی ۲۹,۰۰۰ نوکلئوتید) وجود دارد، که پردازش آن به واسطه پیرایش صورت می گیرد تا دست کم ۱۸ mRNA دیرهنگام متفاوت تولید شود. این mRNAها بر اساس استفاده از جایگاه های افزودن پلی (A) گروه بندی (L1 تا L5) می شوند. رونوشت های پردازش شده به سیتوپلاسم، جایی که سنتز پروتئین های ویروسی صورت می پذیرد، انتقال پیدا می کنند.

هرچند رونویسی از ژن های میزبان تا پایان دوره عفونت ادامه دارد، اما تعداد اندکی از توالی های ژنتیکی میزبان به سیتوپلاسم منتقل می گردند. کمپلکسی متشکل از پلی پپتید ۵۵ کیلو دالتونی E1B و پلی پپتید ۳۴ کیلو دالتونی E4 مانع از تجمع سیتوپلاسمی mRNA های سلولی شده و تجمع mRNA های ویروسی را تسهیل می کند. ممکن است این کمپلکس با متمرکز کردن مجدد یک فاکتور سلولی احتمالی که برای انتقال mRNA ضرورت دارد، این عمل را به انجام برساند. مقادیر بسیار زیادی از پروتئین‌های ساختاری ویروسی ایجاد می شوند.

به طور جالب توجه، مطالعات با mRNA هگزون آدنوویروس به این کشف عمیق منجر گشت که mRNA های یوکاریوتی معمولاً با ژن های خود هم‌خط نبوده، بلکه محصولات پیرایش شده از نواحی رمزی مجزا در DNA ی ژنومی هستند.

### ت) سر هم شدن و بلوغ ویروسی

مورفوژنِز (شکل گیری) ویریون در هسته رخ می دهد. هر کپسومر هگزون یک ترایمر (سه واحدی) از پلی پپتیدهای یکسان است. پنتون متشکل از پنج پلی پپتید زیرساخت پنتون و سه پلی پپتید فیبر می باشد. یک «پروتئین داربست» (scaffold protein) دیرهنگام، به رمز در آمده توسط L4، به تجمع پلی پپتید های هگزون کمک می کند، اما بخشی از ساختار نهایی نیست.

کپسومر ها در هسته به طور خود به خودی در قالب کپسید های توخالی سر هم (خود مونتاژ) می شوند. DNA ی بدون پوشش در این کپسید های از پیش شکل گرفته وارد می گردد. یک عنصر DNA ی عمل کننده سیس نزدیک بـه انتهای دست چپ کروموزوم ویروسی به عنـوان یک سیگنال بسته بندی عمل می نماید که برای واقعه شناسایی DNA – کپسید ضروری است. پروتئین داربست ویروسی دیگـری، به رمـز در آمده در گـروه L1، کپسید گذاری DNA را تسهیل می کند. سرانجام، پروتئین های پیش ساز مرکز می شکنند، و به ذره اجازه انسجام ساختار آن را داده، و پنتون ها اضافه می شوند. یک سیستئین پروتئازِ به رمز در آمده توسط ویروس در شکستن پروتئین های پیش ساز نقش دارد. آنگاه ذره بالغ، پایدار، عفونت زا، و مقاوم به نوکلئازها است. چرخه عفونت زایی آدنوویروس تقریباً ۲۴ ساعت زمان می‌برد. فرآیند سر هم شدن کم بازده است؛ در حدود ۸۰٪ از کپسومر های هگزون و ۹۰٪ از DNA ی ویروسی استفاده نمی شود. با این وجود، حدوداً ۱۰۰,۰۰۰ ذره ویروسی در هر سلول تولید می گردد. پروتئین های ساختاریِ مرتبط با ذرات ویروسی بالغ در شکل ۲-۳۲، B فهرست شده اند.

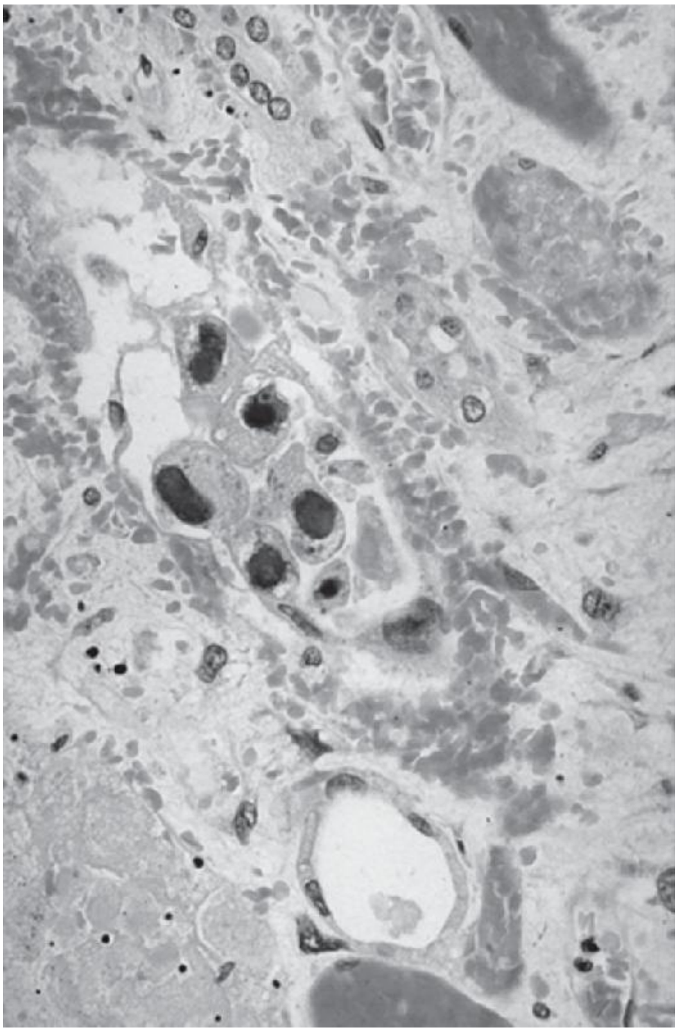
### ث) اثرات ویروس روی مکانیسم های دفاعی میزبان

آدنوویروس ها با کد نمودن چند محصول ژنی، به تقابل با مکانیسم های دفاع ضد ویروسی میزبان بر می خیزند. RNA های VA کوچک و بسیار زیاد موجب حفاظت از اثر ضد ویروسی اینترفرون می شوند. آنها این کار را با ممانعت از فعال سازی یک کیناز القا پذیر توسط اینترفرون (که فاکتور ۲ آغاز یوکاریوتی را فسفریله و غیر فعال می کند) انجام می دهند. پروتئین های ناحیه E3 آدنوویروس، که برای رشد ویروسی در کشت بافت غیر ضروری‌اند، سیتولیز سلول های آلوده توسط پاسخ های میزبان را مهار می سازند. پروتئین ۱۹ کیلو دالتونی gp ناحیه E3 حرکت آنتی ژن کپیلکس اصلی سازگاری بافتی کلاس I به سطح سلول را بلوکه کرده، از این طریق از سلول آلوده در برابر لیز با واسطه لنفوسیت T ی سایتوتوکسیک محافظت می نماید. سایر پروتئین های کد شده توسط E3 از القای سیتولیز توسط سایتوکاین TNF-α (فاکتور نکروز دهنده تومور α) جلوگیری می کنند.

### پ) اثرات ویروس روی سلول ها

آدنوویروس ها برای کشت های سلولی انسان، خصوصاً سلول های اولیه کلیه و سلول های ممتد اپیتلیال، سایتوپاتیک (آسیب زننده به سلول) هستند. اثر سایتوپاتیک (cytopathic effect) معمولاً شامل کروی شدگی آشکار، بـزرگ شدگی آشکار، و تجـمع سلول هـای آلوده به صورت خوشه هـای انگور مانند است. سلول های آلوده حتی اگر کروی شوند و از سطح شیشه ای که روی آن رشد کرده اند، جدا گردند لیز نخواهند شد.

در سلول های آلوده به بعضی از انواع آدنوویروس ها، انکلوژن های درون هسته ای کروی حاوی DNA دیده می شود (شکل ۴-۳۲). این انکلوژن‌های هسته ای ممکن است با انکلوژن های سایتومگالوویروس اشتباه گرفته شوند، امـا عفونت هـای آدنوویروس سینسیتیوم هـا یا سلول هـای غـول آسای چند هستـه ای را به وجـود نمی آورند. هرچند تغییرات سایتولوژیک (سلول شناسی) بـرای آدنوویروس هـا شاخص بیماری نیستند، امـا بـرای مقاصد تشخیصی در کشت بافت و نمونه های بیوپسی کمک کننده می باشند.



*شکل ۴-۳۲. سایتوپاتولوژی آدنوویروس در بافت انسان. سلول‌های اپیتلیال لوله ای به همراه اجسام انکلوژن بازوفیلیک، گرفته شده از یک بیمار مبتلا به التهاب نکروز دهنده شبکه لوله ای کلیه (× ۴۵۰) [basophilic : دارای تمایل برای رنگ های بازی].*

ذرات ویروس در هسته غالباً آرایش های کریستالین (بلورین) را به نمایش می گذارند. سلول های آلوده به ویروس‌های گروه B همچنین کریستال هایی متشکل از پروتئین بدون اسید نوکلئیک دارند. ذرات ویروس پس از به اتمام رسیدن چرخه و مرگ سلول، درون سلول باقی می مانند.

آدنوویروس هـای گونه C عفونت های نهفته را در لوزه ها و آدنوئید های کودکان، به طور غالب در لنفوسیت های T، مستقر می سازند. نمونه های گرفته شده از اکثر کودکان حاوی DNA ی ویروسی اند؛ هرچند DNA در بافت های گرفته شده از نوجوانان و بالغین، معمولاً کمتر یافت می گردد. عمدتاً انواع ۱، ۲، و ۵ از آدنوویروس پی برده می شوند. چرخه تولیدی ویروس در لنفوسیت ها نادر است.

آدنوویروس هـای انسانی طیـف میزبـانی باریکی دارنـد. هنگامی کـه سلول های نشأت گرفته از گونه هایی دیگر غیر از انسان ها، آلوده گردند، آدنوویروس هـای انسانی معمولاً متحمل چرخه تکثیـر بی ثمر شده و هیچ ویروس عفونت زای جدیدی تولید نمی شود.

**ژن درمانی**

آدنوویروس ها به عنوان ناقلان تحویل ژن برای سرطان درمانی، ژن درمانی، و مطالعات ایمونیزاسیون ژنتیکی استفاده شده اند. آدنوویروس‌ها مورد توجه می باشند، زیرا ویروس های نوترکیب که چرخه تکثیر ناقص دارند، دارای مزایای بازدهی بالای ترانسداکسیونِ انواع متعدد سلول ها و سطوح بالایی از بیان کوتاه مدت ژن های ترانسداکسیون شده هستند؛ هرچند، محدودیت های مهمی شامل ایمونوژنیسیته ی بالای آنها و رواج ایمنیِ از پیش حاضر در انسان ها نسبت به آدنوویروس های سروگروه C وجود دارد (انواع ۲ و ۵ به طور گسترده به عنوان ناقل استفاده می شوند). سایر محدودیت ها عبارتند از : بیان گیرنده متغیر (CAR) روی سلول های مختلف و عدم موفقیت در الحاق به درون DNA ی کروموزومی به منظور تسهیل در بیان طولانی مدت ترانسژن. کوشش هایی در حال انجام است تا با طراحی ناقل و استفاده از تکنیک های هدف گیری بتوان بر این محدودیت ها فائق آمد.

در یک درمان ضد سرطانی جدید، از یک آدنوویروس ضعیف شده، اما دارای توانایی تکثیر، استفاده می شود. این آدنوویروس به گونه ای مهندسی شده است تا تنها در سلول های سرطانی هدف به تکثیر بپردازد. این «درمان انکولیتیک» (oncolytic therapy) به قصد کشتار مستقیم سلول های تومور، به واسطه تکثیر لیتیک ویروسی، به کار می رود.

**حساسیت حیوان و ترانسفورماسیون سلول ها**

اکثر حیوانـات آزمایشگـاهی به سهولت با آدنوویروس هـای انسانی آلوده نمی شوند، اگرچه هامستر های تازه متولد شده به عفونت کشنده با نوع ۵ دچار می گردند، و حیوانات بالغ و جوان اجازه تکثیر آدنوویروس نوع ۵ را در ریه خود می دهند. چندین سروتایپ، به ویژه انواع ۱۲، ۱۸، و ۳۱، هنگامی که به نوزاد هامستر تلقح شوند، قادر به القای تومور می باشند (جدول ۲-۳۲). تمام آدنوویروس ها می توانند صرف نظر از توانایی انکوژنیک (سرطان زایی) موجود زنده، سلول های کشت را از لحاظ مورفولوژی تغییر دهند (فصل ۴۳ را ببینید). تنها بخش کوچکی از ژنـوم آدنوویروس (کمتر از ۲۰٪) در اکثـر سلول های ترانسفورمه حضور دارد.

ژن های ترانسفورماسیون کننده در آدنوویروس های انسانی در ناحیه زودهنگام (E1A و E1B) در انتهای دست چپ ژنوم ویروسی واقع شده اند. یک استثناء نوع ۹ است؛ کـه در آن، ژن E4 برای تومـور زایـی در پستان رت هـا لازم می باشد. مطالعات روی ژن هـای ترانسفورماسیون کننده در آدنوویروس هـا، مکانیسم هـای کنترل رشد سلولی را که در بسیاری از انـواع سلول های سرطانی تغییر می کنند، آشکار نموده است.

ماهیت به شدت انکوژنیک آدنوویروس نوع ۱۲ ممکن است به یک اثر از ناحیه زودهنگام آن نسبت داده شود که سنتز آنتی ژن های اصلی سازگاری بافتی (H2 یا HLA) را در بعضی از سلول های آلوده یا ترانسفورمه خاموش می‌کند، و بدین طریق از تخریب ناشی از لنفوسیت های T ی سایتوتوکسیک جلوگیری می نماید.

به نظر نمی رسد آدنوویروس ها در پیدایش سرطان انسانی اهمیت داشته باشند.

## عفونت های آدنوویروس در انسان ها

### بیماری زایی

آدنوویروس ها سلول های اپیتلیال دستگاه تنفسی، چشم، دستگاه گوارش، و دستگاه ادراری را آلوده ساخته و در آنها تکثیر می شوند. آدنوویروس‌ها معمولاً دوردست تر از گره های لنفاوی ناحیه ای گسترش نمی یابند. ویروس های گروه C سال‌ها به شکل عفونت های نهفته در آدنوئید ها (بافت های لنفاوی) و لوزه ها حضور داشته و ماه ها پس از عفونت اولیه، از راه مدفوع خارج می شوند. در واقع، نام «آدنوویروس» انعکاس دهنده برداشت جدا شده آغازی از نمونه های آدنوئید انسان است.

اکثر آدنوویروس های انسانی پس از خورده شدن، در اپیلتیوم روده تکثیر می نمایند، اما به جای آن که علائم آشکاری از بیماری نمایان باشد، معمولاً عفونت های تحت بالینی شکل می گیرند. استثنائات، سروتایپ های ۴۰ و ۴۱ هستند، که می توانند بیماری گوارشی را ایجاد نمایند.

### یافته های بالینی

در حدود یک سوم از سروتایپ های انسانی شناخته شده معمولاً با بیماری انسانی ارتباط دارند. باید توجه داشت که یک سروتایپ واحد ممکن است بیماری های بالینی متفاوتی را ایجاد کند و، بالعکس، بیش از یک سروتایپ ممکن است عامل یک بیماری بالینی باشد. آدنوویروس های ۷-۱ شایع ترین انواع در سرتاسر جهان بوده و اکثر موارد بیماری مرتبط با آدنوویروس را به خود اختصاص می دهند.

آدنوویروس ها مسئول تقریباً ۵٪ از موارد بیماری تنفسی حاد در کودکان به شمار می روند، اما آنها در بالغین به مراتب کمتر با بیماری تنفسی در ارتباط اند. بیشتر عفونت ها خفیف و خود محدود شونده هستند. این ویروس ها گاهی در سایر اندام ها، به ویژه چشم و دستگاه گوارش سبب بیماری می شوند.

### الف) بیماری های تنفسی

علائم شاخص شامل سرفه، گرفتگی بینی، تب، و گلودرد می باشند. این سندرم غالباً در نوزادان و کودکان تظاهر می یابد و معمولاً ویروس های گروه C، به ویژه انواع ۱، ۲، و ۵، در پیدایش آن دخالت دارند. عفونت با انواع ۳، ۴، و ۷ اغلب در نوجوانان و بالغین رخ می دهد. تشخیص این موارد از دیگر موارد عفونت های تنفسی ویروسی که علائم مشابهی را نشان می دهند، دشوار است.

تصور می شود آدنوویروس ها – خصوصاً انواع ۳، ۷، و ۲۱ – مسئول حدوداً ۱۰ تا ۲۰ درصد از پنومونی ها در دوران کودکی باشند. در کودکان کوچکتر، پنومونی آدنوویروسی با میزان مرگ و میری حدوداً ۱۰ درصد گزارش شده است.

یک شیوع از بیماری تنفسی شدید، که با مواردی مرگ همراه بود، در سال ۲۰۰۷ در اثر واریانت جدیدی از آدنوویروس ۱۴ به وقوع پیوست. اشخاص از همه سنین، از جمله بالغین جوان و سالم، مبتلا گشتند.

آدنوویروس ها عامل یک سندرم بیماری تنفسی حاد در میان سربازان نظامی (به هنگام سربازگیری) شمرده می شوند. مشخصه این سندرم تب، گلودرد، گرفتگی بینی، سرفه، و بی حالی است، که گاه به پنومونی منتهی می گردد. این سندرم به شکل اپیدمی در شرایط خستگی، استرس، و ازدحام، مدت کوتاهی پس از آغاز خدمت سربازی در بین نظامیان جوان روی می‌دهد. این بیماری از انواع ۴ و ۷ و گاهاً از نوع ۳ ناشی می شود. ارتش آمریکا در دهه ۱۹۹۰ واکسیناسیون علیه آدنوویروس ها (انواع ۴ و ۷) را متوقف ساخت، که به دنبال آن اپیدمی وسیعی هزاران سرباز در حال تعلیم را بیمار نمود.

### ب) عفونت های چشمی

درگیری ملایم چشم ممکن است بخشی از سندرم های تنفسی – حلقی ناشی از آدنوویروس ها باشد. تب حلقی ملتحمه ای به شکل اپیدمی، برای مثال در اردو های تابستانی کودکان (التهاب ملتحمه چشم استخر شنا) ("swimming pool conjunctivitis") و در ارتباط با انواع ۳ و ۷ رخ می دهد. دوره التهاب ملتحمه چشم (کونژکتیویت) ۲-۱ هفته است و بهبود کامل بدون بر جای ماندن هیچ پیامدی، نتیجه ی معمول است.

یک بیماری شدید تر، التهاب ملتحمه و قرنیه چشم (کراتوکونژکتیویت) است که آن نیز به شکل اپیدمیک بروز پیدا می کند. این بیماری ناشی از انواع ۸، ۱۹، و ۳۷ است. کراتوکونژکتیویت عمدتاً در بالغین روی داده و به شدت مسری است. آدنوویروس ها می توانند هفته ها در روشویی ها و حوله ها باقی بمانند، و این جایگاه ها ممکن است منبعی از سرایت را فراهم سازند. بیماری با التهاب حاد ملتحمه چشم مشخص می‌شود، که با التهاب قرنیه (کراتیت) دنبال می گردد و معمولاً ظرف ۲ هفته برطرف می شود، اما ممکن است تیرگی زیر اپیتلیال تا ۲ سال در قرنیه پا بر جا بماند. عفونت آدنوویروسیِ قرنیه از طریق بر هم کنش کپسید های ویروس با سلول های

میزبان، التهاب را بر می انگیزد.

یک مطالعه در ژاپن (۲۰۰۱-۱۹۹۰)، جایی که نوع ۳۷ عامل اصلی کراتوکونژکتیویت اپیدمیک است، نشان داد که در طی گذر زمان، جهش هایی در ژنوم ویروسی ایجاد شده است و برخی جهش ها با اپیدمی های بیماری ارتباط داشته‌اند.

**پ) بیماری گوارشی**

بسیاری از آدنوویروس ها در سلول های روده ای تکثیر نموده و در مدفوع وجود دارند، اما حضور اکثر سرتایپ ها ارتباطی با بیماری گوارشی ندارد. اگرچه، دو سروتایپ (انواع ۴۰ و ۴۱) با گاستروانتریت در کودکان خردسال مرتبط بوده و ممکن است ۱۰-۵ درصد از موارد گاستروانتریت ویروسی در کودکان بزرگتر را به خود اختصاص دهند. انواع ۴۰ و ۴۱ آدنوویروس به وفور در مدفوع های اسهالی وجود دارند. کشت آدنوویروس های روده ای بسیار دشوار است.

**ت) سایر بیماری ها**

بیمارانی که سیستم ایمنی آنها به خطر افتاده است، ممکن است به انواع عفونت های آدنوویروسی شدید و گاه و بی‌گاه دچار گردند. شایع ترین مسأله ناشی از عفونت آدنوویروس در دریافت کنندگان پیوند، بیماری تنفسی است که ممکن است تا پنومونی شدید پیش تازد و ممکن است کشنده باشد (معمولاً انواع ۷-۱). کودکانی که پیوند کبد را دریافت کرده اند، ممکن است هپاتیت آدنوویروسی را توسعه دهند. به علاوه، کودکانی که پیوند قلب شده‌اند، در صورت بروز عفونت میوکاردی ناشی از آدنوویروس، در خطر بالای از دست دادن پیوند قرار می گیرند. کودکان دریافت کننده پیوند سلول بنیادی خون‌ساز ممکن است در اثر طیف وسیعی از انواع آدنوویروس ها، به عفونت دچار شوند. در مبتلایان به سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز) ممکن است عفونت های آدنوویروس، به ویژه در دستگاه گوارشی، پدید آید.

انواع ۱۱ و ۲۱ ممکن است در کودکان، به ویژه در پسران، التهاب خونریزی دهنده مثانه (سیستیتِ هموراژیک) را به وجود آورند. ویروس ها معمولاً در ادرار چنین بیمارانی حضور دارند.

**ایمنی**

برخلاف اکثر عوامل عفونت زای تنفسی، آدنوویروس‌زها ایمنی کارآمد و طولانی مدتی را در برابر عفونت مجدد القا می کنند. چنین موضوعی ممکن است بازتاب این واقعیت باشد که آدنوویروس ها همچنین گره های لنفاوی ناحیه ای و سلول هـای لنفوئیدی را در دستگاه گوارش آلوده می سازنـد. به نظر می رسد مقاومت نسبت به بیماری بالینی با حضور آنتی بادی های خنثی کننده در گردش خون، که احتمالاً برای تمام عمر باقی می مانند، ارتباط مستقیمی داشته باشد. هرچند آنتی بادی های خنثی‌کننده اختصاصی به نوع ممکن است در برابر علائم بیماری بایستند، اما آنها ممکن است همیشه از عفونت مجدد جلوگیری نکنند (عفونت های ناشی از آدنوویروس ها بدون آن که بیماری آشکاری را به وجود آورند، مکرراً رخ می دهند).

آنتی بادی هـای مادری معمولاً از نـوزادان در برابر عفونت هـای تنفسی شدید حاصل از آدنویروس محافظت می نمایند. آنتی بادی های خنثی کننده علیه یک یا چند نوع در بیش از ۵۰٪ از نوزادان ۱۱-۶ ماهه یافت شده اند. بالغین سالم عموماً علیه چند نوع دارای آنتی بادی هستند.

یک پاسخ آنتی بادی واکنش پذیـر گـروه، متفاوت از آنتی بادی خنثی کننده اختصـاصی به نـوع، ممکن است بـه وسیله آزمـون هـای تثبیت کمپلمان یا CF (complement-fixation)، ایمونوفلئورسنس یا IF (immunofluorescence)، یا سنجش جاذب ایمنی مرتبط با آنزیم یا ELISA (الایزا) (enzyme-linked immunosorbent assay) سنجیده شود. آنتی بادی های اختصاصی به گروه حفاظتی نبوده، با گذر زمان تقلیل می یابند، و آشکار کننده سروتایپ های عفونت های ویروسی قبلی نیستند.

**تشخیص آزمایشگاهی**

**الف) یافتن، جدا سازی، و شناسایی ویروس**

برای آن که جدا سازی ویروس به بهترین نحو انجام پذیرد، نمونه ها باید در آغاز بیماری از جایگاه های تحت تأثیر جمع آوری گردند. بر اساس بیماریِ بالینی، ویروس ممکن است از مدفوع یا ادرار یا از سوآب حلق، ملتحمه، یا رکتوم بـرداشت شود. دوره دفع آدنوویروس در بیماری هـای مختلف فـرق می کند : از حلق بالغین مبتلا به سرماخوردگی، ۳-۱ روز؛ از حلق، مدفوع و چشم، بـرای تب حلقی ملتحـمه ای، ۵-۳ روز؛ از چشم، بـرای کراتوکونژکتیویت، ۲ هفته؛ از حلق و مدفوع کودکان مبتلا به بیماری تنفسی، ۶-۳ هفته؛ و از ادرار، حلق، و مدفوع بیماران واجد سیستم ایمنیِ به خطر افتاده، ۱۲-۲ ماه.

جـدا سازی ویروس در کشت سلولی نیازمند سلول هـای انسانی است. سلول هـای اولیه کلیه جنین انسان حساس تـرین سلول هـا می باشند. اما معمولاً در دسترس نیستند. رده هـای پایـدار سلول اپیتلیال انسان، نظیر HEp-2، HeLa، و KB حساس اند، اما نگاهداشت آنها بدون از بین رفتن در طول زمان (۲۸ روز)، که برای یافتن ویروس های واجد رشد آهسته لازم است، دشوار می باشد. جدا شده ها را می توان توسط آزمون ایمونوفلئورسنس با استفاده از آنتی بادیِ آنتی هگزون روی سلول های آلوده، به عنوان آدنوویروس شناسایی کرد. آزمون های HI (مهار هماگلوتیناسیون) و Nt

(خنثی سازی) آنتی ژن های اختصاصی به نوع را می سنجد و می توانند برای شناسایی سروتایپ های اختصاصی استفاده شوند.

یافتن آدنوویروس عفونت زا ممکن است با بهره گیـری از تکنیک شِل ویال به سرعت حاصل گردد. نمونه هـای ویروسی مستقیماً در سلول های کشت بافت سانتریفیوژ می شوند؛ کشت ها به مدت ۲-۱ روز انکوبه گشته و آنگـاه با آنتی بادی هـای مونوکلونـال به طور مستقیم علیه یک اپیتوپ واکنش پذیر گروه روی آنتی ژن هگزون، مورد آزمـون قـرار می گیـرند. همچنین، سلول های اپیتلیال بینی یک بیمار ممکن است مستقیماً به منظور یافتن آنتی ژن های ویروسی رنگ آمیزی شوند.

سنجش‌های واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) را می توان برای تشخیص عفونت هـای آدنوویروس در نمونه هـای بافت یا مایعات بدنی به کار برد. در این سنجش ها، معمولاً از پرایمر های یک توالیِ حفظ شده ویروسی (مانند هگزون، VA I) که می توانند تمامی سروتایپ ها را بیابند، استفاده می شود. سنجش هایی از PCR با استفاده از یک جفت پرایمر که قطعات حفظ شده در یک نواحی بسیار متغیر از ژن هگزون را هدف می گیرند، توصیف شده اند. این سنجـش هـا قـادر به شناسایی تمامی سروتایپ هـای شناختـه شده ی آدنوویروس های انسانی هستند، و تعیین توالی آمپلیکون اجازه شناسایی سروتایپ را می دهـد. این شیـوه در مقایسه با هفتـه هـا زمـان کـه بـرای جدا سازی ویروس و به دنبال آن خنثی سازی صرف می شود، سریع تر است. اگرچه، حساسیت سنجش PCR ممکن است به یافتن آدنوویروس های نهفته در بعضی از بیماران بیانجامد.

ویژگی نمایی DNA ی ویروسی به واسطه هیبریدیزاسیون یا الگو های هضم اندونوکلئاز تحدیدی می تواند یک جدا شده را به عنوان آدنوویروس، و گروه آن را شناسایی کند. این شیوه به ویژه برای انواعی که به دشواری کشت می گردند، سودمند است.

آدنوویروس های مشکل پسند روده ای را می توان با بررسی مستقیم عصاره های مدفوع توسط میکروسکوپ الکترونی، الایزا، یا آزمون های لاتکس آگلوتیناسیون یافت. در یک رده از سلول های جنینی کلیه انسان که با قطعه ای از DNA ی آدنوویروس ۵ ترانسفورمه شده اند (سلول‌های ۲۹۳)، این آدنوویروس ها را می توان با دشواری جدا ساخت.

از آنجایی که آدنوویروس ها از توانایی بقای طولانی مدت در روده و بافت لنفوئیدی برخوردار اند و به دلیل دفع مجدد ویروس که می تواند توسط سایـر عفونت هـا به جلو انداخته شود، مفهوم جـدا سازی ویروسی باید با احتیاط تفسیر گردد. برداشت ویروس از چشم، ریه، یا دستگاه تناسلی مشخصه ی عفونت فعلی است. جدا سازی ویروس از ترشحات حلق یک فرد مبتلا به بیماری تنفسی می تواند بـا بیماری بالینی مـرتبط در نظر گرفتـه شـود. جدا سازی ویروس از نمونه های مدفوعی نتیجه ای قطعی به همراه ندارد، مگر آن که یکی از انـواع مشکل پسند از یک بیمار مبتلا به گاستروانتریـت به دست آید.

### ب) سرولوژی

عفونت انسان ها با هرکدام از آدنوویروس ها افزایش در آنتی بادی های تثبیت کننده کمپلمان علیه آنتی ژن های گروه آدنوویروس (که در تمام انواع مشترک است) را تحریک می نماید. آزمون CF یک شیوه کاربردیِ آسان برای پی بردن به عفونت با هر عضو از گروه آدنوویروس است، اگرچه این آزمون حساسیت پایینی دارد. افزایش چهار برابری یا بیشتر در تیتر آنتی بادی تثبیت کننده کمپلمان بین سرم های مرحله حاد و مرحله نقاهت حاکی از عفونت اخیر با یک آدنوویروس است، اما هیچ کلیدی را درباره نوع اختصاصیِ درگیر در اختیار نمی گذارد.

چنانچه شناسایـی اختصاصی پاسخ سرولوژیـک یک بیمار لازم باشد، می توان از آزمون های Nt یا HI سود جست، آزمون Nt حساس تر است. در اکثر موارد، تیتر آنتی بادی خنثی کننده در اشخاص آلوده افزایش چهار برابری یا بیشتر علیه نوع آدنوویروس برداشت شده از بیمار را نشان می دهد.

### اپیدمیولوژی

آدنوویروس ها در تمامی بخش های جهان وجود دارند. آنها در تمام مدت سال حضور داشته و معمولاً شیوع های اجتماعی بیماری را موجب نمی شوند. شایع ترین سروتایپ ها در نمونه های بالینی، انواع کم تعداد تنفسی (۱، ۲، ۳، ۵، و ۷) و انواع گاستروانتریت (۴۰ و ۴۱) هستند. آدنوویروس ها از راه تماس مستقیم، از راه مدفوعی – دهانی، از راه قطرات تنفسی، یا از راه اشیا آلوده گسترش می یابند. اکثر بیماری های مربوط به آدنوویروس به لحاظ بالینی مشخص نبوده، و بسیاری از عفونت ها تحت بالینی اند.

عفونت هـای ایجـاد شده تـوسط انواع ۱، ۲، ۵، و ۶ عمدتـاً در جریـان سال هـای نخست زندگی رخ می دهند؛ انواع ۳ و ۷ در جریـان سال هـای مدرسه گرفته می شوند؛ و برخورد با سایـر انواع (نظیر ۴، ۸، و ۱۹) تا دوران بلوغ اتفاق نمی افتد.

اگرچه آدنوویروس ها فقط عامل ۵-۲ درصد از کل بیماری های تنفسی در جمعیت های عمومی به شمار می روند، بیماری تنفسی ناشی از انواع ۳، ۴، و ۷ در فراخوانی های خدمت سربازی معمول بوده و می تواند میزان بروز بالایی داشته باشد.

عفونت های چشمی می توانند به چند طریق منتقل گردند، اما انتقال دست به چشم به طور ویژه حائز اهمیت است. شیوع های کونژکتیویت استخر شنا احتمالاً از راه آب، معمولاً در تابستان، روی می دهند، و عموماً از انواع ۳ و ۷ ناشی می شوند. کراتوکونژکتیویت اپیدمیک یک بیماری شدیـد و بسیار

مسری است. این بیماری، که توسط نوع ۸ ایجاد می گردد، در سال ۱۹۴۱ از راه جزایر هاوایی از استرالیا به سواحل اقیانوس آرام انتشار یافت. بیماری به سرعت از طریق کارخانه های کشتی سازی انتشار پیدا کرد (از این رو «چشم کارگاه کشتی سازی» ["shipyard eye"] نام گرفت)، و آمریکا را درنوردید. در آمریکا، بروز آنتی بادی های خنثی کننده علیه نوع ۸ در جمعیت عمومی بسیار پایین (۱٪ ~) است، اما در ژاپن بیش از ۳۰٪ می باشد. اخیراً، انواع ۱۹ و ۳۷ آدنوویروس عامل همه گیری های کراتوکونژکتیویت اپیدمیکِ شاخص بوده اند. شیوع های کونژکتیویت تا مطب های چشم پزشکان ردیابی گردید که احتمالاً از محلول های چشمی یا ابزار های تشخیصی آلوده ناشی شده بود.

بروز عفونت آدنوویروس در بیمارانی که پیوند مغز استخـوان شده اند، از حدود ۵ تا ۳۰ درصد تخمین زده می‌شود. بروز گزارش شده در کودکان نسبت به بالغین بالاتر است. در بیماران ممکن است عفونت های منتشر کشنده پدید آید. انواع ۳۴ و ۳۵ عمده ترین انواع یافت شونده در دریافت کنندگان پیوند مغز استخـوان و پیوند کلیه هستند. محتمل تـرین منبع عفونت در بیماران پیوندی فعالیت مجـدد ویروس درونی است، اگرچـه در جمعیت کودکان، عفونت های اولیه ممکن است یک فاکتور محسوب گردند.

**درمان**

هیچ درمان اختصاصی ای برای عفونت های آدنوویروس وجود ندارد.

**پیشگیری و کنترل**

شستشوی دقیق دست ها آسان ترین راه پیشگیری از عفونت ها است. سطوح محیطی را می توان با هیپوکلریت سدیم گند زایی کرد. در مجموعه های گروهی، استفاده از حوله هـای کاغذی توصیه می شود، زیـرا سایـر حوله هـا می توانند منبعی از عفونت در شیـوع باشند. خطر شیـوع هـای کونژکتیویت منتقل شونده تـوسط آب را می تـوان با کلر افزایـی استخـر هـای شنا و فاضلاب هـا به حداقل رساند. رعایت شرایط کامل آسپتیک در جریـان معاینات چشم، همـراه با استریل نمودن کافی تجهیـزات، جهت کنترل کراتوکونژکتیویت اپیدمیک ضروری است.

کوشش ها برای کنترل عفونت های آدنوویروس در نیرو های نظامی بر روی واکسن متمرکز گشت. واکسن آدنوویروس زنده حاوی انواع ۴ و ۷، که در کپسول های ژلاتینی قرار داشت و به طور خوراکی تجویز می شد، در سال ۱۹۷۱ عـرضه گردید. در ایـن روش، ویروس دستگـاه تنفسی را، که در آن می تواند بیماری ایجاد کند، دور می زند و در روده، جایی که تکثیر نموده و آنتی بادی های خنثی کننده را القا می کند، آزاد می شود.

**خلاصه فصل**

- آدنوویروس ها، ویروس هایی بیست وجهی و بدون پوشش، و با ژنوم DNA هستند.
- آدنوویروس ها در سرتـاسر جهان وجـود داشته و در طول سال حضور دارند؛ شیوع های اجتماعی بیماری نامعمول می باشند.
- آدنوویروس ها مدل هایی عالی برای مطالعات ملکولیِ فرآیند های سلول یوکاریوتی اند.
- چندین سروتایپ در حیوانـات آزمایشگـاهی تومور ایجـاد نموده و به عنـوان مدل هـایی بـرای مطالعات مکـانیسم هـای سرطان به خدمت گرفته می شوند.
- ویروس هـای گـروه C عفونت هـای نهفته طولانی مدت را در لوزه ها و آدنوئید ها مستقر می سازند.
- ویروس هـای گـروه C عفونت هـای تنفسی را در کودکان (انواع ۱-۷) و در فـراخوانی هـای سربـازی (انواع ۳، ۴، و ۷) ایجـاد می کنند.
- انواع ۸، ۱۹، و ۳۷ عفونت های چشمی شدید (کراتوکونژکتیویت اپیدمیک) را موجب می گردند.
- آدنوویروس های روده ای، انواع ۴۰ و ۴۱، عامل گاستروانتریت در کودکان هستند.
- آدنوویروس هـا می توانند بیماری شدیـد منتشر را در بیمـاران دریافت کننده پیوند و در بیمـاران دارای سیستـم ایمنیِ به خطر افتاده، ایجاد نمایند.
- هیچ درمان اختصاصی ای برای عفونت های آدنوویروس وجود ندارد.

**پرسش های مروری**

۱. کدام پروتئین آدنوویروس رونویسی زودهنگام از ژن هـای ویروسی را تنظیم و چرخه سلولی را تغییر می دهد؟

الف) فیبر

ب) هگزون

پ) پنتون

ت) پروتئین انتهایی

ث) پروتئین ناحیه E1

ج) سیستئین پروتئیناز

چ) پروتئین ناحیه E3

۲. کدام پروتئین آدنوویروس به عنوان پرایمر برای آغـاز سنتز DNA ی ویروسی به خدمت گرفته می شود؟
الف) فیبر
ب) هگزون
پ) پنتون
ت) پروتئین انتهایی
ث) پروتئین ناحیه E1
ج) سیستئین پروتئیناز
چ) پروتئین ناحیه E3

۳. کدام پروتئین آدنوویروس اکثریت کپسومر های سازنده کپسید ویروس را تشکیل می دهد؟
الف) فیبر
ب) هگزون
پ) پنتون
ت) پروتئین انتهایی
ث) پروتئین ناحیه E1
ج) سیستئین پروتئیناز
چ) پروتئین ناحیه E3

۴. یک کودک ۳ ماهه به اسهال آبکی و تب به مدت ۱۰ روز دچار می شود. روتاویروس یا انواع ۴۰ و ۴۱ آدنوویروس عوامل مشکوک هستند. کدام نوع نمونه می تواند مناسب ترین نمونه برای یافتن آدنوویروس نوع ۴۰ و ۴۱ در این بیمار باشد؟
الف) خون
ب) ادرار
پ) سوآب ملتحمه
ت) مدفوع
ث) سوآب حلق
ج) مایع مغزی نخاعی

۵. کدام یک از بیماری های انسانی زیر با آدنوویروس ها ارتباط ندارد؟
الف) سرطان
ب) سرماخوردگی ها
پ) بیماری های تنفسی حاد
ت) کراتوکونژکتیویت
ث) گاستروانتریت
ج) سیستیت هموراژیک

۶. یک کودک ۲/۵ ساله که به مهد کودک می رود، یک عفونت تنفسی خفیف را کسب می نماید. سایر کودکان در مهد کودک نیز بیماری مشابهی دارند. کدام انواع آدنوویروس محتمل ترین عوامل این بیماری ها هستند؟
الف) انواع ۴۰ و ۴۱
ب) انواع ۸، ۱۹، و ۳۷
پ) انواع ۱، ۲، ۵، و ۶
ت) انواع ۳، ۴، و ۷
ث) انواع ۲۱، ۲۲، ۳۴، و ۳۵

۷. کدام انواع آدنوویروس از عوامل شایع بیماری تنفسی در میان سربازان در آغاز خدمت می باشند؟
الف) انواع ۴۰ و ۴۱
ب) انواع ۸، ۱۹، و ۳۷
پ) انواع ۱، ۲، ۵، و ۶
ت) انواع ۳، ۴، و ۷
ث) انواع ۲۱، ۲۲، ۳۴، و ۳۵

۸. کدام گروه از اشخاص زیر در پایین ترین خطر ابتلا به بیماری آدنوویروسی قرار دارند؟
الف) بالغین سالم
ب) کودکان
پ) دریافت کنندگان پیوند مغز استخوان
ت) سربازان در شروع خدمت
ث) مبتلایان به ایدز

۹. آدنوویروس ها می توانند عفونت هـای چشمیِ به شدت مسری را پدید آورند. کدام مورد با کمترین احتمال راه سرایت در جریان یک شیوع از کراتوکونژکتیویت اپیدمیک است؟
الف) استخر های شنا
ب) حوله ها
پ) گزش پشه
ت) دست به چشم
ث) ابزار های چشمی آلوده

۱۰. ۵۱ سروتایپ شناخته شده از آدنوویروس انسانی وجود دارد. کدام یک از

گفته های زیر صحیح تر است؟

الف) انواع را نمی توان از نظر سرولوژی متمایز ساخت.

ب) همگی آنها عفونت های تنفسی را در کودکان ایجاد می کنند.

پ) اکثر انواع به خوبی در لنفوسیت های T تکثیر می نمایند.

ت) دو نوع موجب گاستروانتریت می شوند.

۱۱. تمام گفته های زیر درباره آدنوویروس ها صحیح است، مگر :

الف) آدنوویروس ها از یک ژنوم DNA ی دو رشته ای و یک کپسید بدون پوشش ساخته شده اند.

ب) آدنوویروس ها هم گلودرد و هم پنومونی را ایجاد می کنند.

پ) آدنوویروس ها تنها از یک نوع سرولوژیک برخوردار اند.

ت) آدنوویروس ها عامل تومور در پستانداران، اما نه در انسان ها، هستند.

۱۲. کدام وضعیت زیر با کمترین احتمال ناشی از آدنوویروس ها است؟

الف) کونژکتیویت

ب) پنومونی

پ) فارنژیت

ت) گلومرولونفریت

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ث | ۲- ت | ۳- ب |
| ۴- ت | ۵- الف | ۶- پ |
| ۷- ت | ۸- الف | ۹- پ |
| ۱۰- ت | ۱۱- پ | ۱۲- ت |

# فصل ۳۳ هرپس ویروس ها

## مقدمه

خانواده هرپس ویروس در بر دارنده تعدادی از مهم ترین پاتوژن‌های ویروسیِ انسانی است. از نظر بالینی، هرپس ویروس ها طیفی از بیماری ها را به وجود می آورند. بعضی از آنها محدوده میزبان – سلول وسیعی دارند، و سایرین از گستره میزبان – سلول باریکی برخوردار اند. ویژگی برجسته هرپس ویروس‌ها توانایی آنها در برقراری عفونت های پایدارِ مادام العمر در میزبان های خود و فعال شدن مجدد دوره ای می‌باشد. فعال شدن مجدد و مکرر آنها در مبتلایان به سرکوب ایمنی، عواقب وخیمی را به دنبال دارد.

عفونت باز فعال شده ممکن است به لحاظ بالینی کاملاً متفاوت از بیماری ناشی از عفونت اولیه باشد. هرپس ویروس ها از تعداد زیادی ژن برخوردار هستند، که حساسیت بعضی از آنها نسبت به شیـمی درمـانیِ ضد ویروسی به اثبات رسیده است.

هرپس ویروس هایی که معمولاً انسان ها را آلوده می سازند، از هرپس ویروس انسانی ۱ یا HHV-1 (human herpesvirus 1) تا HHV-8 شماره گذاری می شوند، اما معمولاً با نام هر ویروس اشـاره می گردند. آنها به ترتیب، عبارتند از : هرپس سیمپلکس ویروس ( herpes simplex virus) نوع ۱ و نوع ۲ (HSV-1 و HSV-2)، واریسلا – زوستر ویروس (VZV)، سایتومگالوویروس (CMV)، اپستین – بار ویروس (EBV)، هرپس ویروس ۶ (HHV-6)، هرپس ویروس ۷ (HHV-7)، و هرپس ویروس ۸ (HHV-8 که همچنین به عنوان هرپس ویروس مرتبط با سارکوم کاپوزی یا KSHV [Kaposi sarcoma-associated herpesvirus] شناخته می شود). ویروس هرپس B ی میمون ها نیز می تواند انسان ها را آلوده کند. نزدیک به ۱۰۰ ویروس از گروه هرپس وجود دارند که بسیاری از گونه های حیوانی مختلف را آلوده می نمایند.

## ویژگی های هرپس ویروس ها

ویژگی های مهم هرپس ویروس ها در جدول ۱-۳۳ خلاصه گردیده اند.

جدول ۱-۳۳. ویژگی های مهم هرپس ویروس ها

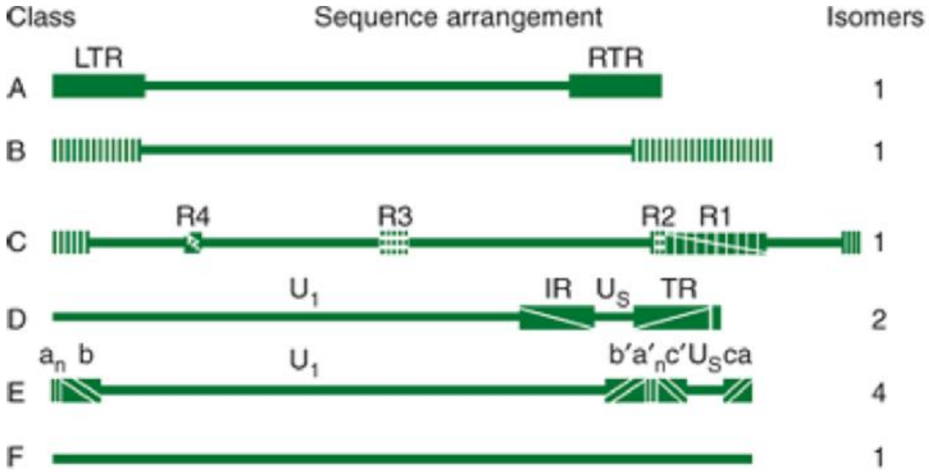
| |
|---|
| **ویریون :** کروی، ۲۰۰-۱۵۰ nm قطر (بیست وجهی) |
| **ژنوم :** DNA ی دو رشته ای، خطی، ۲۴۰-۱۲۵ kbp، توالی های تکراری |
| **پروتئین ها :** بیش از ۳۵ پروتئین در ویریون |
| **پوشش :** دارای گلیکوپروتئین های ویروسی، گیرنده های Fc |
| **تکثیر :** در هسته، جوانه زدن از غشای هسته‌ای |
| **خصوصیات برجسته :**<br>به رمز درآوردن آنزیم های متعدد<br>برقراری عفونت های نهفته<br>بقای نامحدود در میزبان های آلوده<br>باز فعال سازی مکرر در مبتلایان به سرکوب ایمنی<br>بعضی مسبب سرطان |

## ساختار و ترکیب

هرپس ویروس ها، ویروس هایی بزرگ هستند. اعضای مختلف این گروه در جزئیات معماری اشتراک داشته و در میکروسکوپ الکترونی غیرقابل تمایز اند. تمام هرپس ویروس ها دارای مرکزی از DNA ی دو رشته ای، در شکل مارپیچی می باشند که توسط یک پوسته پروتئینی احاطه گشته اند که تقارن بیست وجهی را به نمایش گذاشته و ۱۶۲ کپسومر دارد. نوکلئوکپسید با پوششی مشتق شده از غشای هسته ای از سلول آلوده محاط می گردد و حاوی اسپایک های گلیکوپروتئینیِ ویروسی با طول تقریبی ۸ nm است. یک ساختـار بی شکل، گاهـاً نامتقـارن، بین کپسید و پوشش وجـود دارد که تِگیومِنت [tegument] (پوشش طبیعی) نامیده می شود. اندازه فرم پـوشش دار ۲۰۰-۱۵۰ nm است؛ ویـریـون «بدون پـوشش» ۱۲۵ nm می باشد.

ژنوم DNA ی دو رشته ای (۲۴۰-۱۲۵ kbp) خطی است. یک ویژگی

جالب از DNA ی هرپس ویروسی آرایش توالی آن است (شکل ۱-۳۳). ژنوم های هرپس ویروس توالی های تکراری انتهایی و درونی دارند. بعضی از اعضا، نظیر HSV ها متحمل بازآرایی های ژنوم شده، «ایزومر» های متفاوت ژنوم را به وجود می آورند. ترکیب بازی DNA هرپس ویروس ها (G+C) از ۳۱ تا ۷۵ درصد متغیر است. به استثنای HSV-1 و HSV-2، که ۵۰٪ هومولوژی (همسانی) توالی را نشان می دهند و هرپس ویروس هـای انسانی (human herpesviruses) ۶ و ۷ (HHV-6 و HHV-7)، که هومولوژی محدود (۵۰-۳۰ درصد) را در توالی به نمایش می گذارند، میان هرپس ویروس های گوناگون، هومولوژی اندکی در DNA به چشم می‌خورد. مواجهه با اندونوکلئاز های تحدیدی به طور مشخص برای هرپس ویروس ها و حتی برای سویه هـای متفاوت هر نوع، الگو هـای مختلف برش را ثمر می دهد. این «انگشت نگاری» (fingerprinting) سویه ها اجازه ردیابی اپیدمیولوژیک یک سویه معین را می دهد.




*شکل ۱-۳۳. طرحی کلی از آرایش های توالی DNA های هرپس ویروس. کلاس های ژنومی A، B، C، D، E، و F به ترتیب در ویروس گربه ماهی بستر رودخانه (channel catfish virus)، هرپس ویروس سایمیری (herpesvirus saimiri)، اپستین – بار ویروس، واریسلا – زوستر ویروس، هرپس سیمپلکس ویروس ها، و توپایا هرپس ویروس (tupaia herpesvirus) وجود دارند. خطوط افقی نشان دهنده نواحی منحصر به فرد هستند. دومِین های تکراری به صورت مستطیل نشان داده شده اند : تکرار های انتهایی چپ و راست یا LTR و RTR (left and right terminal repeats) برای کلاس A؛ تکرارهای R1 تا R4 برای تکرار های درونی کلاس C، و تکرار های درونی و انتهایی یا IR و TR (internal and terminal repeats) کلاس D. در کلاس B، توالی های انتهایی به دفعات متعدد در هر دو انتها تکراری اند. انتها های کلاس E مشتمل بر دو عنصر (سازه) است. توالی های تکراری (ab و ca) در جهتی معکوس الحاق گشته، توالی های منحصر به فرد را در دومِین های بلند (U1) و کوتاه (Us) تفکیک نموده اند. ژنوم‌های کلاس F فاقد تکرار های انتهایی می باشند. اجزای ژنوم در کلاس های D و E معکوس هستند. در کلاس D (واریسلا – زوستر ویروس)، اجزای کوتاه نسبت به بلند، معکوس بوده، و DNA، دو جمعیت (ایزومـر) را شکل می دهد که از نظر جهتِ جزء کوتاه اختلاف دارند. در کلاس E (هرپس سیمپلکس ویروس)، اجزای کوتاه و بلند، هر دو، می توانند معکوس گردند، و DNA ی ویروسی متشکل از چهار ایزومر است.*

ژنوم هرپس ویروس بزرگ بوده و دست کم ۱۰۰ پروتئین متفاوت را کد می کند. از این میان، بیش از ۳۵ پلی پپتید در ساختار ذره ویروس درگیر هستند. هرپس ویروس ها ردیفی از آنزیم های اختصاصی به ویروس را کد می نمایند که در متابولیسم اسید نوکلئیک، سنتز DNA، بیان ژن، و تنظیم پروتئین (DNA پلیمـراز، هلیکـاز – پرایمـاز، تیمیدین کینـاز، فاکتـور هـای رونویسی، پروتئین کیناز ها) دست دارند. به نظر می رسد بسیاری از ژن های هرپس ویروس هومولوگ های ویروسی ژن های سلولی باشند.

**رده بندی**

رده بندی اعضای متعدد خـانواده هـرپس ویـروس پیچـیده است. یـک تقسیم بندی سودمند، تقسیم در قالب زیرخانواده هـا، بر پایـه ویژگی هـای بیولوژیکیِ این عوامل، می باشد (جدول ۲-۳۲). آلفا هرپس ویروس هـا، ویروس هایی سریع رشد و سایتولیتیک (لیز کننده سلول) اند که به برقراری عفونت هـای پایـدار در نورون هـا گرایش دارند؛ HSV (جنس سیمپلکس ویروس) و واریسلا – زوستر ویروس (جنس واریسِلو ویروس) از اعضای این زیرخانواده به شمار می روند. بتا هرپس ویروس ها آهسته رشد بوده و ممکن است سایتومگالیک (بزرگ ساز سلول آلـوده) باشند و در غـدد ترشحـی و کلیه ها به حالت نهفته در آیند؛ CMV در جنس سایتومگالوویروس رده بندی می شود. همچنین در اینجا، در جنس روزِئولوویروس، HHV-6 و HHV-7

گنجانده شده اند؛ بر اساس معیار های بیولوژیک، آنها به گاما هرپس ویروس ها شبیه تر اند، زیرا لنفوسیت ها را آلوده می کنند (T لنفوتروپیک یا دارای گرایش به لنفوسیت T هستند)، اما آنالیز ملکولی ژنو م های شان آشکار ساخته است که آنها خویشاوندی نزدیک تری با بتا هرپس ویروس ها دارند. گاما هرپس ویروس ها، که به طور نمونه با EBV (جنس لنفوکریپتویروس) نشان داده می شود، سلول های لنفوئید را آلوده کرده و در این سلول ها به حالت نهفته باقی می مانند. KSHV، موسوم به HHV-8، در جنس رادینوویروس رده بندی گردیده است.

تعداد زیادی از هرپس ویروس‌ها حیوانات را آلوده می نمایند. برجسته ترین آنها عبارتند از : ویروس B (هرپس ویروس سیمیه یا سِرکوپیتِسین هرپس ویروس ۱) در جنس سیمپلکس ویروس؛ هرپس ویروس های سایمیری و آتِلِس میمون ها، هر دو جنس رادینوویروس؛ مارموسِت هرپس ویروس (جنس سیمپلکس ویروس)؛ و ویروس پسودورَبیئس خوک ها و رینوتراکِئیت ویروس گاوی عفونی گاو ها، هر دو در جنس واریسلو ویروس.

خویشاوندی آنتی ژنی اندکی میان اعضای گروه هرپس ویروس وجود دارد. تنها HSV-1 و HSV-2 در تعداد قابل ملاحظه ای از آنتی ژن ها سهیم اند. HHV-6 و HHV-7 تعداد کمی اپیتوپ واکنش پذیر متقاطع را عرضه می کنند.

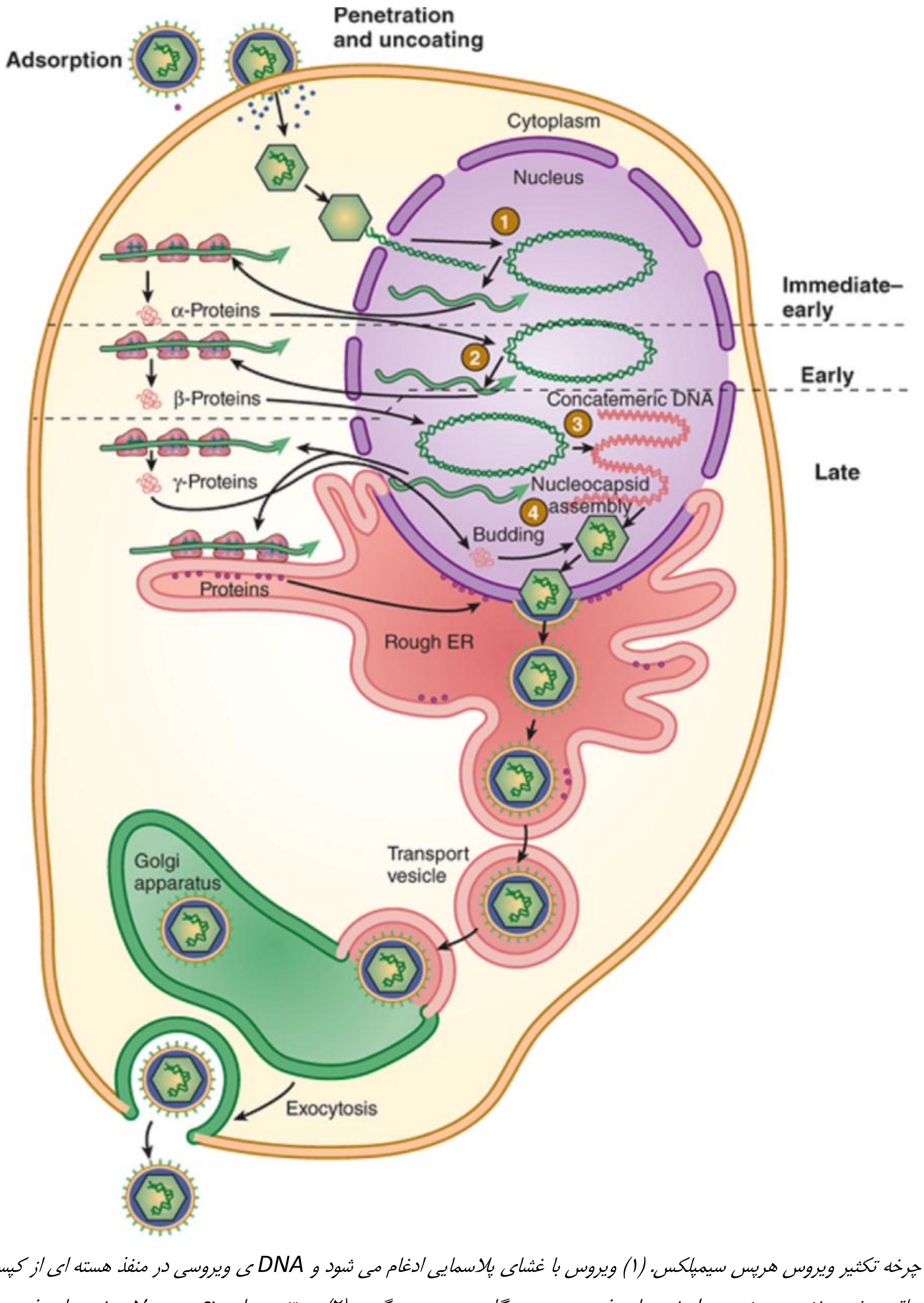
جدول ۲–۳۳. رده بندی هرپس ویروس های انسانی

| | ویژگی های بیولوژیک | | | مثال ها | |
|---|---|---|---|---|---|
| زیرخانواده (هرپس ویرینه) | چرخه رشد و سایتوپاتولوژی | عفونت های نهفته | جنس («– ویروس») | نام رسمی («هرپس ویروس انسانی») | |
| آلفا | کوتاه، سایتولیتیک | نورون‌ها | سیمپلکس<br>واریسلو | ۱<br>۲<br>۳ | هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۱<br>هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۲<br>واریسلا – زوستر ویروس |
| بتا | طولانی، سایتومگالیک<br>طولانی، لنفوپرولیفِراتیو | غدد، کلیه‌ها<br>بافت لنفوئید | سایتومگالو<br>روزئولو | ۵<br>۶<br>۷ | سایتومگالوویروس<br>هرپس ویروس انسانی ۶<br>هرپس ویروس انسانی ۷ |
| گاما | متغیر، لنفوپرولیفراتیو | بافت لنفوئید | لنفوکریپتو<br>رادینو | ۴<br>۸ | اپستین – بار ویروس<br>هرپس ویروس مرتبط با سارکوم کاپوزی |

**تکثیر هرپس ویروس**

چرخه تکثیر HSV در شکل ۲–۳۳ خلاصه شده است. پس از اتصال به گیرنده های سلولیِ اختصاصی از راه گلیکوپروتئین های پوشش، ویروس به واسطه ادغام با غشای سلولی، به سلول وارد می گردد. چند هرپس ویروس به گلیکوز آمینو گلیکان های سطحی سلول، عمدتاً هپاران سولفات اتصال می یابند. اتصال ویروس همچنین نیازمند متصل شدن یک یا چند گیرنده همراه (کو رسپتور) (مانند اعضای ابرخانواده ایمونوگلوبین) است. بعد از ادغام، کپسید از میان سیتوپلاسم به منفذ هسته ای منتقل می گردد، پوسته برداری روی می دهد، و DNA با هسته همراه می شود. DNA ی ویروسی بی درنگ متعاقب آزاد سازی از کپسید، یک حلقه را شکل می دهد. بیان ژنوم ویروسی به شدت تنظیم شده بوده، به طور متوالی در شیوه ای آبشاری به نظم در می آید. VP16، یک پروتئین تگیومنت، با چند پروتئین سلولی در می آمیزد (کمپلکس به وجود می آورد) و بیان اولیه ژن ویروسی را فعال می نماید. ژن های فوری – زودهنگام بیان گردیده، پروتئین های "α" را ثمر می دهند. این پروتئین ها اجازه بیان مجموعه زودهنگام ژن ها را، که به پروتئین های "β" ترجمه می شوند، می دهند. همانند سازی DNA ی ویروسی شروع می شود و رونوشت های دیرهنگام که پروتئین های "γ" را ایجاد می کنند، تولید می گردند. بیش از ۵۰ پروتئین مختلف در سلول های آلوده به هرپس ویروس سنتز می شوند. بسیاری از پروتئین های α و β آنزیم ها یا پروتئین های متصل شونده به DNA اند؛ اکثر پروتئین های γ اجزای ساختاری هستند.

DNA ی ویروسی در سرتاسر چرخه همانند سازی توسط RNA پلیمراز II سلولی اما با مشارکت فاکتور های ویروسی، رونویسی می‌شود. سنتز DNA ویروسی با مکانیسم حلقه غلتان (rolling-circle mechanism) صورت می پذیرد. هرپس ویروس ها در این که تعداد زیادی آنزیمِ درگیر در سنتز DNA را کد می کنند، از سایر ویروس های DNA دار متفاوت اند. این آنزیم ها اهداف خوبی برای توسعه دارو های ضد ویروسی بوده اند. DNA ی ویروسیِ به تازگی سنتز شده، در نوکلئوکپسید های توخالیِ از پیش شکل گرفته در هسته سلول بسته بندی می گردد.



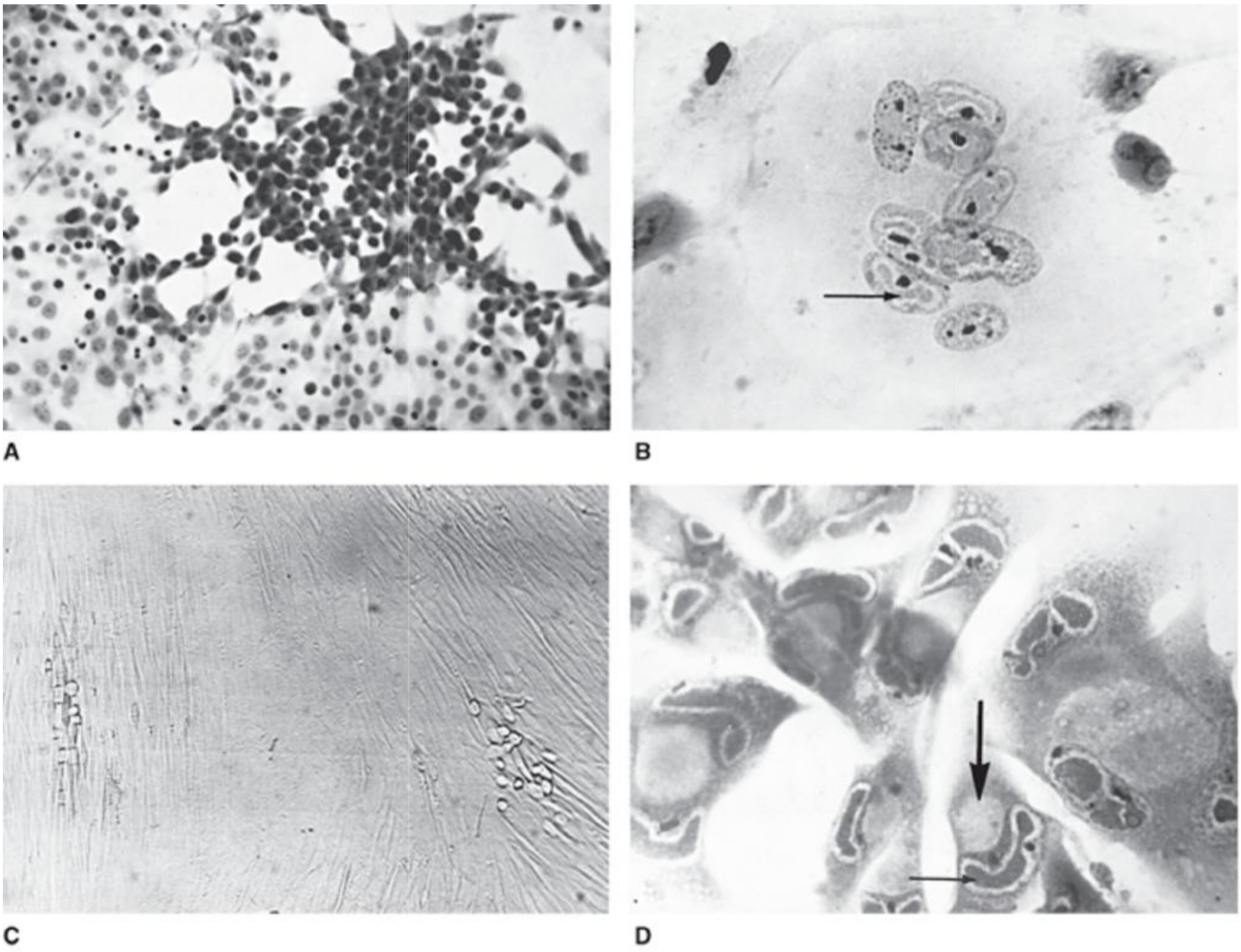

شکل ۲-۳۳. چرخه تکثیر ویروس هرپس سیمپلکس. (۱) ویروس با غشای پلاسمایی ادغام می شود و DNA ی ویروسی در منفذ هسته ای از کپسید آزاد گشته، به دنبال آن، حلقوی شدن ژنوم و رونویسی از ژن های فوری – زودهنگام صورت می گیرد. (۲) پروتئین های α، محصولات ژن های فوری – زودهنگام، رونویسی از ژن های زودهنگام را تحریک می کنند. (۳) پروتئین های β، محصولات ژن های زودهنگام، در همانند سازی DNA عمل نموده، DNA ی کانکاتِمریک را ثمر می دهند. ژن های دیرهنگام رونویسی می شوند. (۴) پروتئین های γ، محصولات ژن های دیرهنگام و عمدتاً مشتمل بر پروتئین های ساختاری ویروسی، در سر هم شدن ویریون مشارکت می نمایند. DNA ی ویروسی واجد طول واحد، از کانکاتمر ها می شکند و درون کپسید ها بسته بندی می گردد. ذرات ویروسی پوشش دار در شبکه اندوپلاسمی (ER) تجمع پیدا کرده و از سلول انتقال می یابند.

بلوغ ویروس با جوانه زدن نوکلئوکپسید ها از میان غشای هسته ایِ داخلیِ تغییر یافته، اتفاق می افتد. آنگاه ذرات ویروس پوشش دار با حرکت وزیکولی به سطح سلول انتقال پیدا می کنند.

طول چرخه تکثیر از حدود ۱۸ ساعت برای HSV تا بیش از ۷۰ ساعت برای CMV فرق دارد. سلول هایی که به طور مؤثر با هرپس ویروس ها آلوده می شوند، به طور تغییر ناپذیر کشته خواهند شد. سنتز ماکروملکولی میزبان در اوایل عفونت باز می ایستد؛ سنتز طبیعی DNA و پروتئین به هنگام شروع تکثیر ویروس، کمابیش متوقف می گردد. اثرات سایتوپاتیک القا شده توسط هرپس ویروس های انسانی کاملاً مشخص اند (شکل ۳-۳۳).

تعداد قالب های باز خواندن که از توانایی به رمز در آوردن پروتئین برخوردار اند، در ژنوم های هرپس ویروس از حدود ۷۰ تا بیش از ۲۰۰ متغیر است. در مورد HSV، تقریباً نیمی از ژن ها برای رشد در سلول های کشت شده نیاز نیستند. ژن های دیگری احتمالاً برای بقای ویروس در بدن میزبان طبیعی لازم می باشند.

اخیراً هرپس ویروس هایی یافت شده اند که میکرو RNA های متعدد را بیان می نمایند. این microRNA ها، RNA هایی کوچک ( تقریباً ۲۲ نوکلئوتید) و تک رشته ای هستند که عملکردِ پس از رونویسی داشته، بیان ژن را تنظیم می کنند. پیش بینی می شود این میکرو RNA های ویروسی در تنظیم عملکرد های سلولی و ورود به مرحله نهفته چرخه حیات ویروس یا خروج از آن (یا هر دو) اهمیت دارند و اهداف جالبی برای توسعه درمان ضد ویروسی جدید به حساب می آیند.




*شکل ۳-۳۳. اثرات سایتوپاتیک القا شده توسط هرپس ویروس ها. A: هرپس سیمپلکس ویروس در سلول های HEp-2 (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین [H&E]، × ۵۷)، با تمرکز اولیه روی سلول های متورم و کروی. B: واریسلا – زوستر ویروس در سلول های کلیه انسان (رنگ آمیزی H&E، × ۲۲۸)، با سلول غول آسای چند هسته دار حاوی انکلوژن های اسیدوفلیک درون هسته ای (پیکان). C: سایتومگالوویروس در فیبروبلاست های انسان (رنگ آمیزی نشده، × ۳۵)، با دو کانون از اثرات سایتوپاتیکِ آهسته در حال توسعه. D: سایتومگالوویروس در فیبروبلاست های انسان (رنگ آمیزی H&E، × ۲۲۸)، که سلول های غول آسا با انکلوژن های اسیدوفیلیک در هسته ها (پیکان کوچک) و سیتوپلاسم (پیکان بزرگ) را نشان می دهد. مورد آخر، به طور مشخص بزرگ و کروی است.*

**مروری بر بیماری های هرپس ویروس**

انواع وسیعی از بیماری ها به عفونت با هرپس ویروس مرتبط اند. عفونت اولیه و بیماریِ باز فعال شده توسط یک ویروس معین ممکن است انواع متفاوت سلول ها را درگیر کنند و تظاهرات بالینی متفاوتی را بروز دهند.

HSV-1 و HSV-2 سلول های اپیتلیال را آلوده ساخته و در نورون ها عفونت های نهفته را مستقر می سازند. نوع ۱ به طور کلاسیک با ضایعات دهانی حلقی همراه است و حملات راجعه «تبخال» (fever blisters) را به وجود می آورد. نوع ۲ عمدتاً مخاط های تناسلی را آلوده نموده و بیشتر مسئول تبخال (هرپس) تناسلی است. هر دو ویروس همچنین موجب بیماری نورولوژیک می شوند. HSV-1 عامل اصلی انسفالیت اسپورادیک در آمریکا محسوب می شود. هم نوع ۱ و هم نوع ۲ می توانند عفونت هـای نوزادی را، که اغلب شدید اند، ایجاد کنند.

VZV در عفونت اولیـه سبب آبله مرغـان (chickenpox) (واریسلا) می شود و عفونت نهفته را در نورون ها استقرار می دهد. در فعال سازی مجدد، این ویروس باعث ایجاد زونا (زوستر) (shingles) می شود. بالغینی که برای بار نخست با واریسلا – زوستر ویروس آلوده گردند، مستعد بروز پنومونی های ویروسی شدید می شوند.

CMV در سلول های اپتلیال دستگاه تنفسی، در غدد بزاقی، و در کلیه ها به تکثیر می پردازد و در لنفوسیت ها پایدار می ماند. این ویروس مونونوکلئوز عفونی (هتروفیل منفی) را ایجاد می نماید. در نوزادان ممکن است بیماری انکلوژن سایتومگالیک روی دهد. CMV یک عامل مهم نقص‌های مادرزادی و عقب ماندگی ذهنی است.

EBV در سلول های اپیتلیال حلق دهانی (اوروفارنکس) و غده پاروتید تکثیـر می نماید و عفونت های نهفته را در لنفوسیت ها استقـرار می دهـد. EBV مونونوکلئوز عفونی را ایجاد کرده و مسبب اختلالات لنفوپرولیفراتیو (شرایطی که لنفوسیت هـا بیش از حـد تولید می شوند)، به ویژه در بیماران واجد سیستم ایمنیِ به خطر افتاده، است.

HHV-6 لنفوسیت های T را آلوده می کند. این ویروس معمولاً در دوران نوزادی کسب می شود و عامل اِگزانتِم سوبیتوم (روزئولا اینفانتوم) است. HHV-7، که آن نیز یک ویروس T لنفوتروپیک می باشد، هنوز با هیچ بیماری اختصاصی ای مرتبط دانسته نشده است.

HHV-8 با توسعه سارکوم کاپوزی، یک تومور عروقی که در مبتلایان به ایدز شایع است، ارتباط دارد.

هرپس ویروس B میمون های ماکاک می تواند انسان ها را آلوده کند. این قبیل عفونت ها نادر هستند، اما چنانچه رخ دهند، معمولاً به بیماری نورولوژیک شدیدی منجر شده و اغلب کشنده می باشند.

هرپس ویروس های انسانی در بیمارانِ دچار سرکوب ایمنی (دریافت کنندگان پیوند، مبتلایان به سرطان) مکرراً فعال گشته و ممکن است عامل بیماری های شدیدی نظیر پنومونی یا لنفوم ها شوند.

هرپس ویروس ها با بیماری های بدخیم در انسان ها و حیوانات پست ارتباط دارند : EBV با لنفوم بورکیت کودکان آفریقایی، با کارسینوم حلق بینی (نازوفارنکس)، و با سایر اختلالات لنفوپرولیفراتیو؛ KSHV با سارکوم کاپوزی؛ ویروس بیماری مارِک با لنفوم مرغ ها؛ و تعدادی از هرپس ویروس های نخستی ها با سارکوم های رتیکولومْ سِل و لنفوم ها در میمون ها.

## عفونت های هرپس ویروس در انسان ها

### هرپس سیمپلکس ویروس ها

HSV ها به شدت در جمعیت انسانی پراکنش دارند. آنها محدوده میزبانی وسیعی داشته، قادر به تکثیر در انواع متعددی از سلول ها و آلوده ساختن تعداد زیادی از حیوانات مختلف هستند. رشد آنها سریع بوده و بسیار سایتولیتیک‌اند. HSV ها مسئول طیفی از بیماری ها، از ژِنژیوواستوماتیت (التهاب دهان و لثه) تا کِراتوکونژکتیویت (التهاب ملتحمه و قرنیه)، انسفالیت (التهاب مغز)، بیماری تناسلی، و عفونت نوزادان، می باشند. HSV ها عفونت های نهفته را در سلول‌های عصبی مستقر می سازند؛ بازگشت بیماری شایع است.

#### ویژگی های ویروس ها

دو HSV متمایز وجود دارد : نوع ۱ و نوع ۲ (HSV-1 و HSV-2) (جدول ۳–۳۳). ژنوم آنها در ساختار مشابه است و هومولوژیِ قابل توجهی را در توالی نشان می دهند. با این همه، آنها را می توان به واسطه آنالیز توالی یا به وسیله آنالیز DNA ی ویروسی به کمک آنزیم تحـدیدی، از یکدیگـر باز شناخت. این دو ویروس، به لحـاظ سرولوژیک، واکنش پذیـر متقاطـع بوده، اما در هر یک، تعدادی پروتئین منحصر به فـرد حضور دارد. به طور کلاسیـک، HSV-1 از طریق تماس، معمولاً با نقش آفرینی بزاق آلوده، انتشار می یابد، و سرایت HSV-2 به طور جنسی یا از عفونت تناسلی مادر به نوزاد صورت می گیـرد. هرچنـد، این الگو هـا کمتر متمایـز می شونـد و هر دو ویروس می توانند تضاهرات دیگری را پدید آورند.

چرخه رشد HSV به سرعت پیش رفته، برای تکمیل نیازمند ۱۶–۸ ساعت زمان است. ژنوم HSV بزرگ (~۱۵۰ kbp) می باشد و می تواند دست کم ۷۰ پلی پپتید را به رمز در آورد؛ عملکرد بسیاری از این پروتئین ها در تکثیر یا حالت نهفتگی روشن نیست. حداقل هشت گلیکوپروتئین ویروسی در زمره محصولات ژنیِ دیرهنگام ویروسی هستند. یکی از آنها (gD) توانمند ترین القاگـر آنتی بادی هـای خنثی کننده است. گلیکوپروتئین C یک پروتئین متصل شونده به جزء C3b کمپلمان بوده و gE یک گیرنده Fc است، که به بخش Fc در ایمونوگلوبولین G (IgG) متصل می گردد. گلیکوپروتئین G

اختصاصی به نوع است و اجازه تمایز آنتی ژنیک میان HSV-1 (gG-1) و HSV-2 (gG-2) را می دهد.

**بیماری زایی و آسیب شناسی**

**الف) آسیب شناسی**

از آنجایی که HSV عفونت های سایتولیتیک را ایجاد می کند، تغییرات پاتولوژیک (آسیب شناسی) ماحصل نکروز سلول های آلوده به همراه پاسخ التهابی هستند. ضایعات ایجاد شده توسط HSV-1 و HSV-2 در پوست و غشا های مخاطی یکسان و شبیه به ضایعات ناشی از VZV می باشند.

تغییرات به وجود آمده توسط HSV در عفونت های اولیه و راجعه مشابهت داشته، اما درجه آنها فرق می کند که بازتاب محتوای سایتوپاتولوژی (آسیب شناسی سلولی) حاصل از ویروس است.

تغییرات مشخص هیستوپاتولوژیک (آسیب شناسی بافتی) عبارتند از : متورم شدن سلول های آلوده، تولید اجسام انکلوژنِ درون هسته ای کودری (Cowdry) نوع A، به حاشیه رفتن کروماتین، و تشکیل سلول های غول آسای چند هسته ای. ادغام سلول شیوه ای مؤثر به منظور گسترش سلول به سلول HSV، حتی در حضور آنتی بادی خنثی کننده محسوب می شود.

جدول ۳-۳۳. مقایسه هرپس سیمپلکس ویروس های نوع ۱ و نوع ۲

| خصوصیات | HSV-1 | HSV-2 |
|---|---|---|
| بیوشیمیایی | | |
| ترکیب بازی DNA ی ویروسی (G+C) (٪) | ۶۷ | ۶۹ |
| چگالی شناور DNA ویروسی ($g/cm^3$) | ۱/۷۲۶ | ۱/۷۲۸ |
| چگالی شناور ویریون ها ($g/cm^3$) | ۱/۲۷۱ | ۱/۲۶۷ |
| هومولوژی بین DNA های ویروسی (٪) | ~۵۰ | ~۵۰ |
| بیولوژیک | | |
| ناقل ها یا مخازن حیوانی | ندارد | ندارد |
| جایگاه نهفتگی | گانگلیون های سه قلو | گانگلیون های خاجی |
| اپیدمیولوژیک | | |
| سن برای عفونت اولیه | کودکان خردسال | بالغین جوان |
| راه انتقال شاخص | تماس (اغلب بزاق) | جنسی |
| ارتباطات بالینی شاخص | | |
| عفونت اولیه : | | |
| التهاب دهان و لثه | + | - |
| التهاب حلق و لوزه | + | - |
| التهاب ملتحمه و قرنیه | + | - |
| عفونت های نوزادی | ± | + |
| عفونت راجعه : | | |
| سرماخوردگی ها، تبخال | + | - |
| التهاب قرنیه | + | - |
| عفونت اولیه یا راجعه : | | |
| هرپس جلدی | | |
| پوست بالای کمر | + | ± |
| پوست پایین کمر | ± | + |
| دست ها و بازو ها | + | + |
| ورم هرپسی بند آخر انگشت | + | + |
| اگزما هرپتیکوم | + | - |
| هرپس تناسلی | ± | + |
| انسفالیت هرپسی | + | - |
| مننژیت هرپسی | ± | + |

**ب) عفونت اولیه**

HSV به واسطه تماس شخص حساس با فردی که ویروس را دفع می کند، انتقال می یابد. برای آن که عفونت آغـاز گردد، ویروس باید با غشا هـای مخاطی یا پوست خـراش خورده مواجـه شود (پوست سالم مقاوم است). تکثیر ویروس نخست در جایگاه عفونت رخ می دهد. آنگاه، ویروس به انتها های عصب موضعی هجوم می برد و با حرکت آکسونی عقب رونده به گانگلیونهای ریشه خلفی می رسد و سپس در آنجا به تکثیر بیشتر پرداخته، حالت نهفته برقرار می‌شود. در حالی که عفونت‌های اوروفارنکسی HSV-1 به عفونت‌های نهفته در گانگلیون های سه قلو (trigeminal) می انجامد، عفونت‌های تناسلی HSV-2 به عفونت‌های نهفته گانگلیون های خاجی (sacral) منجر می شوند.

عفونت های اولیه HSV معمولاً خفیف هستند؛ در واقع، اکثر آنها بدون علامت می باشند. بیماری منتشره تنها به ندرت شکل می گیرد. گاه HSV می تواند به سیستم عصبی مرکزی راه یابد و موجب مننژیت یا انسفالیت شود. هنگامی که سیستم ایمنی یک میزبان به خطر می افتد و قادر به محدود ساختـن تکثیر ویروس و ویرمیِ حاصله نیست، درگیـری گستـرده اندام ها می تواند روی دهد.

**پ) عفونت نهفته**

ویروس به صورت نهفته در حالتی غیر تکثیر شونده در گانگلیون های آلوده پا بر جا می ماند؛ صرفاً ژن های ویروسی بسیار کمی بیان می گردند. پایداری ویروس به طور نهفته در گانگلیون های آلوده برای تمام عمر میزبان ادامه دارد. هیچ ویروسی را نمی توان بین بازگشت (عود) ها در جایگاه معمول ضایعات بازگشتی یا نزدیک به آن برداشت کرد. محرک هایی چون آسیب آکسون، تب، فشار های فیزیکی یا روحی، و مواجهه با نور فرابنفش می توانند ویـروس را از حالت نهفته خـارج و مجـدداً فعال نمایند. ویروس از مسیـر آکسون ها به عقب رفته، به جایگاه محیطی می رسد و تکثیر در پوست یا غشا های مخاطی از سر گرفته می شود. به رغم ایمنیِ اختصاصیِ هومورال و سلولار علیه HSV، فعال شدن های مجدد خود به خودی در میزبان اتفاق می افتند. با این همه، ایمنی می تواند تکثیر موضعی ویروس را محدود کند، به نحوی که عفونت های بازگشتی وسعت و شدت کمتری دارند. بسیاری از عود ها بدون علامت بوده، تنها با برون ریزی ویروس در ترشحات، خود را نشان می دهند. رخـداد هـای علامت دار عفونت بازگشتی HSV-1 معمولاً به صورت تبخال در نزدیکی لب تظاهر می یابند. بیش از ۸۰٪ از جمعیت انسانی نگهدارنده HSV-1 در شکل نهفته هستند، اما بخش اندکی از آن بازگشت ها را تجربه می نمایند. این که چرا بعضی از اشخاص به عفونت‌های مجدد دچار می شوند، اما سایرین به چنین عفونت هایی مبتلا نمی گردند، روشن نیست.

**یافته های بالینی**

HSV-1 و HSV-2 ممکن است ماهیت های بالینی متعددی را سبب شوند، و عفونت هـا ممکن است اولیـه یا راجـعه باشند (جـدول ۳-۳۳ را ببینید). عفونت های اولیه در افرادی که آنتی بادی ندارند رخ داده و از نظر بالینی در بیشتر اشخاص ناآشکار اند اما به تولید آنتی بادی و استقرار عفونت های نهفته در گانگلیون های حسی منجر می شوند. ضایعات راجعه شایع هستند.

**الف) بیماری اوروفارنکسی**

عفونت های اولیه HSV-1 معمولاً بدون علامت اند. بیماری علامت دار غالباً در کودکان کوچک (۵-۱ ساله) اتفاق افتاده و مخاط گونه و لثه را در دهان درگیر می نماید (شکل ۴-۳۳، A). دوره کمون، کوتاه (حدود ۵-۳ روز، با محدوده ۱۲-۲ روز) است، و بیماری بالینی ۳-۲ هفته باقی می ماند. علائم عبارتند از : تب، گلودرد، ضایعـات وزیکولی و زخمی، ژنژیوواِستوماتیت (التهاب دهان و لثه)، و بی حالی. ژنژیویت (التهاب لثه؛ لثه های متورم و حساس) بارز ترین و شایع ترین ضایعه است. عفونت های اولیه در بالغین معمولاً موجب فارِنژیت (التهاب حلق) و تونسیلیت (التهاب لوزه ها) می شوند. لنف آدنوپاتی (آسیب غدد لنفاوی) ممکن است رخ دهد.

بیماری راجعه با دستـه ای از وزیکول هـا که غالبـاً در حاشیه لب متمرکز می گردند، مشخص می شود (شکل ۴-۳۳، B). در ابتدا درد شدیدی وجود دارد، اما طی ۵-۴ روز فرو می نشیند. ضایعات، مراحل کورک دار و پوسته دار شدن را پشت سر می گذارنـد، و بهبـودی بدون بر جـای ماندن اثـر زخـم معمولاً ظـرف ۱۰-۸ روز کامل می شـود. ممکن است ضایعـات مکـرراً و در فواصل گونـاگون، در همان موقعیت بازگشت نمایند. فراوانی بازگشت هـا در میـان اشخاص به طور چشمگیری فرق می کند. بسیاری از بازگشت های توأم با برون ریـزی دهانی، بدون علامت بوده و دوره کوتـاهی ( ۲۴ ساعت) دارند.

**ب) التهاب ملتحمه و قرنیه**

عفونت هـای HSV ممکن است در چشم رخ دهنـد و التهاب ملتحمه و قرنیـه (کراتوکونژکتیویت) شدیدی را ایجاد کنند. ضایعات راجعـه چشمی شایع اند و به صورت التهاب قرنیه (کراتیت) دِندرِیتیک یا زخم های قرنیه یا به شکل وزیکول‌های روی پلک ها ظاهر می شوند. در کراتیت راجعه، احتمال پیشروی درگیری تا بافت همبند قرنیه، همراه با کدورت دائمی و نابینایی وجود دارد.

*شکل ۴-۳۳. A: ژنژیوواستوماتیت اولیه هرپس سیمپلکس. B: عفونت راجعه هرپس سیمپلکس در لب ها.*

### پ) هرپس تناسلی

بیماری تناسلی معمولاً از HSV-2 ناشی می شود، اگرچه HSV-1 نیز می‌تواند رخداد های بالینی هرپس تناسلی را ایجاد نماید. عفونت های اولیه هرپس تناسلی می توانند شدید باشند و بیماری می تواند حدود ۳ هفته پا بر جا بماند. هرپس تناسلی با ضایعات وزیکولار اولسِراتیو (وزیکول زخمی) در آلت تناسلی مرد، یا در گردن رحم، بخش بیرونی آلت تناسلی، واژن و پرینئوم زن مشخص می گردد. ضایعات بسیار دردناک هستند و ممکن است با تب، بی‌حالی، سوزش ادرار، و لنف آدنوپاتیِ کشاله ران همراه شوند. پیامد ها شامل ضایعات فرا تناسلی (تقریباً ۲۰٪ از موارد) و مننژیت آسپتیک (تقریباً ۱۰٪ از موارد) می باشند. دفع ویروس حدوداً ۳ هفته ادامه دارد.

به دلیل واکنش پذیری متقاطع آنتی ژنی میان HSV-1 و HSV-2، ایمنیِ از پیش موجود باعث فراهم آمدن حفاظتی محدود علیه عفونت هتروتیپیک (عفونت با نوع دیگر) می شود. یک عفونت اولیه HSV-2 در شخصی که قبلا نسبت به HSV-1 مصون شده است، شدت کمتری دارد.

بازگشت عفونت های هرپس تناسلی شایع بوده و بازگشت ها معمولاً خفیف اند. تعداد محدودی وزیکول ظاهر گشته و بهبودی تقریباً طی ۱۰ روز حاصل می شود. دفع ویروس صرفاً برای چند روز صورت می گیرد. بعضی از بازگشت ها بدون علامت بوده، با پایداری دفع آنوژنیتال (ناحیه بین مقعد و آلت تناسلی) برای کمتر از ۲۴ ساعت همراه اند. صرف نظر از علامت دار یا بدون علامت بودن بازگشت، شخصی که ویروس را دفع می کند، می تواند عفونت را به شریک جنسی خود انتقال دهد.

### ت) عفونت های پوستی

پوست سالم به HSV مقاوم است، بنابراین عفونت های جلدی HSV در اشخاص سالم نادر هستند. ضایعات موضعی ناشی از HSV-1 و HSV-2 ممکن است در خراش هایی که با ویروس آلوده گردیده اند (هرپس تروماتیک یا هرپس ناشی از جراحت) پدید آیند. این ضایعات بر روی انگشتان دندانپزشکان و کارکنان بیمارستان (ورم هرپسی بند آخر انگشت) و بر روی بدن کشتی‌گیران (هرپس گِلادیاتوروم یا مَت هرپس [هرپس تشک کشتی]) دیده می شوند.

هنگامی که در اشخاص مبتلا به بیماری های پوستی، نظیر اگزما (پوست افروختگی) یا سوختگی ها عفونت های جلدی رخ دهند، اغلب شدید و تهدید کننده حیات هستند، زیرا این بیماری ها اجازه تکثیر موضعی وسیع و گسترش ویروس را می دهند. اگزما هرپتیکوم یک عفونت اولیه، معمولاً ناشی از HSV-1، در شخص مبتلا به اگزمای مزمن است. در موارد نادر، این بیماری ممکن است کشنده باشد.

### ث) مننژیت / انسفالیت

شکل وخیمی از مننژیت یا انسفالیت ممکن است توسط هرپس ویروس ایجاد گردد. عفونت های HSV-1 شایع‌ترین عامل انسفالیت اسپورادیک کشنده در آمریکا محسوب می شوند. این بیماری میزان بالایی مرگ و میر داشته و آن دسته از افرادی که زنده می مانند، غالباً در آنها نقص عصبی به چشم می خورد. به نظر می رسد در حدود نیمی از مبتلایان به انسفالیت HSV، عفونت های اولیه و بقیه آنها عفونت های راجعه داشته اند.

### ج) هرپس نوزادی

عفونت HSV نوزادی ممکن است در رحم، در جریان زایمان، یا پس از تولد کسب گردد. مادر شایع ترین منبع عفونت در تمام موارد است. تخمین زده می شود در هر ۵۰۰۰ زایمان، حدوداً ۱ مورد هرپس نوزادی روی دهد. ظاهراً نوزاد تازه متولد شده قادر به محدود ساختن تکثیر و گسترش HSV نبوده و به توسعه یک بیماری شدید گرایش دارد.

شایع ترین راه عفونت (تقریباً ۷۵٪ از موارد) برای سرایت HSV به نوزاد در جریان تولد، تماس با ضایعات هرپسی در کانال زایمان است. به منظور اجتناب از عفونت، در زنان مبتلا به ضایعات هرپس تناسلی، زایمان از طریق عمل سزارین صورت می پذیرد.

هرپس نوزادی (تبخال نوزادی) می تواند پس از تولد از مواجهه با HSV-1 و HSV-2 کسب گردد. منابع عفونت شامل اعضای خانواده و کارکنانی از بیمارستان هستند که ویروس را دفع می کنند. در حدود ۷۵٪ از عفونت های هرپس نوزادی از HSV-2 ناشی می شوند. به نظر نمی رسد هیچ تفاوتی در ماهیت و شدت هرپس نوزادی در میان نوزادان زودرس یا کامل، در عفونت های ناشی از HSV-1 یا HSV-2، یا در بیماری کسب شونده در جریان زایمان یا پس از زایمان، وجود داشته باشد.

عفونت های هرپس نوزادی تقریباً همواره علامت دار اند. میزان مرگ و میر در بیماری درمان نشده ۵۰٪ است. کودکان مبتلا به هرپس نوزادی سه دسته بیماری را نشان می دهند : (۱) ضایعات موضعی روی پوست، چشم، و دهان؛ (۲) انسفالیت با درگیری موضعی پوست یا بدون آن؛ و (۳) بیماری منتشر با درگیر نمودن اندام های متعدد، از جمله سیستم عصبی مرکزی. وخیم ترین پیش آگهی (با میزان مرگ و میری حدود ۸۰٪) درباره نوزادان مبتلا به عفونت منتشر صدق می کند، که در بسیاری از آنها انسفالیت به وجود آمده است. علت مرگ نوزادان مبتلا به بیماری منتشر معمولاً پنومونیت (التهاب بافت ریه) ویروسی یا کوآگولوپاتی (اختلال انعقادی) درون رگی می باشد. بسیاری از بقا یافتگان از عفونت های شدید، با اختلال عصبی دائمی همراه خواهند بود.

**چ) عفونت ها در میزبان های واجد سیستم ایمنی به خطر افتاده**

بیمارانی که سیستم ایمنی آنها به خطر افتاده است، در خطر بالایی برای توسعه عفونت های شدید HSV به سر می برند. آنها شامل اشخاصی اند که سیستم ایمنی آنها به واسطه بیماری یا درمان سرکوب شده است (خصوصاً آن دسته که ایمنی سلولیِ ناقص دارند) و افرادی که دچار سوء تغذیه هستند. دریافت کنندگان پیوند های کلیه، قلب، و مغز استخوان در خطر ویژه ای برای عفونت های شدید هرپس قرار دارند. بیماران مبتلا به بدخیمی های خونی و مبتلایان به ایدز بیشتر به عفونت های HSV گرفتار شده و این عفونت ها در آنها شدید تر است. ضایعات هرپسی ممکن است گسترش یابد و دستگاه تنفسی، مری و مخاط روده را درگیر کند. کودکانی که سوء تغذیه دارند مستعد ابتلا به عفونت های HSV منتشر و کشنده می باشند. در اکثر موارد، بیماری بازتاب فعال سازی مجدد عفونت نهفته HSV است.

**ایمنی**

بسیاری از نوزادان به طور غیر فعال آنتی بادی مادری را کسب می کنند. این آنتی بادی ها در جریان ۶ ماه نخست زندگی از دست می روند، و دوره بالا ترین حساسیت به عفونت اولیه هرپس بین ۶ ماهگی و ۲ سالگی است. آنتی بادی هایی که از طریق جفت از مادر کسب می شوند، علیه عفونت نوزادی کاملاً حفاظت بخش نیستند، اما ظاهراً عفونت را کاهش می دهند، اگرچه سبب پیشگیری از آن نمی شوند. آنتی بادی های ضد HSV-1 در جمعیت، در اوایل کودکی شروع به نمایان شدن می کنند؛ با فرا رسیدن بلوغ، آنها در اکثر اشخاص حضور دارند. آنتی بادی های ضد HSV-2 در سن بلوغ و فعالیت جنسی به وجود می آیند.

در جریان عفونت های اولیه، آنتی بادی های IgM موقتاً ظاهر گشته و به دنبال آنها، آنتی بادی های IgG و IgA پدیدار می‌شوند و برای دوره هایی طولانی دوام می آورند. هرچه عفونت اولیه شدید تر باشد یا عود ها بیشتر تکرار شوند، بر سطح پاسخ آنتی بادی افزوده خواهد شد. اگرچه، الگوی پاسخ آنتی بادی به فراوانی عود های بیماری وابسته نیست. ایمنی با واسطه سلول و فاکتور های غیر اختصاصی میزبان (سلول های کشنده طبیعی، اینترفرون) هم در کنترل عفونت اولیه HSV و هم در کنترل عود های آن اهمیت دارند. بعد از بهبودی از عفونت اولیه (ناآشکار، خفیف، یا شدید)، ویروس در حالت نهفته در حضور آنتی بادی ها حمل می‌شود. این آنتی بادی ها از عفونت مجدد یا باز فعال سازی ویروس نهفته پیشگیری نمی نمایند، اما ممکن است از بیماری بعدی بکاهند.

**تشخیص آزمایشگاهی**

**الف) واکنش زنجیره ای پلیمراز**

سنجش های واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) را می توان برای یافتن ویروس به کار گرفت و این سنجش ها حساس و اختصاصی‌اند. تقویت PCR روی DNA ی ویروسی ای که از مایع مغزی نخاعی گرفته شده است، حساس ترین راه شناسایی بوده و برای تشخیص منتژیت / انسفالیت هرپسی توصیه می شود.

**ب) جدا سازی و شناسایی ویروس**

کشت ویروس، به ویژه برای تشخیص بیماری مخاطی جلدی، معمولاً استفاده می شود. ویروس ممکن است از ضایعات هرپسی جدا گردد و ممکن است همچنین در نمونه های تنفسی، بافتها، و مایعات بدنی، هم در جریان عفونت اولیه و هم در جریان دوره های بدون علامت یافت شود. از این رو، جداسازی HSV به تنهایی گواهی بسنده برای دلالت بر عامل مسبب بودن ویروس در بیماری تحت بررسی نیست.

تلقیح ویروس به کشت های بافت برای جدا سازی آن کاربرد دارد. HSV به سهولت کشت می گردد، و اثرات سایتوپاتیک آن معمولاً تنها ظرف ۳-۲

روز پدید می آیند. آنگاه، عامل با استفاده از آزمـون خنثی سازی (Nt) یا رنگ آمیزی ایمونو فلئورسنس با آنتی سرم اختصاصی مورد شناسایی قرار می گیرد. کشت شِل ویال می تواند جهت پی بردن به تکثیر HSV درون سلول ها پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون، با استفاده از آنتی بادی های فلئورسنت، استفاده شود. تایپینگ جـدا شده های HSV ممکن است به کمک مونوکلونـال آنتی بادی ها یا به واسطه آنالیز DNA ی ویروسی با اندونوکلئاز های تحـدیدی انجام شود، اما تایپینگ تنها در مطالعات اپیدمیولوژیک مورد استفاده است.

### پ) سایتوپاتولوژی

یک شیوه سایتولوژیک سریع، رنگ آمیزی تکه های به دست آمده از قاعده یک وزیکول (برای مثال با رنگ آمیزی گیسما) است؛ حضور سلول های غول آسای چند هستـه ای بیانگر حضور هرپس ویروس (HSV-1، HSV-2، یا واریسلا – زوستر) بوده، سبب تشخیص این ضایعـات از ضایعـات ناشی از کوکساکی ویروس ها یا ضایعـاتی با منشأ غیـر ویروسی می شود. تکنیک حساس تـر، شناسایی آنتی ژن فلئورسنت روی لام های حـاوی سلول های آلوده به ویروس است.

### ت) سرولوژی

آنتی بادی ها ۷–۴ روز پس از عفونت ظاهر شده و ظرف ۴–۲ هفته به اوج می رسند. آنها با نوسانات خفیفی برای تمام عمر باقی می مانند. شیوه های شناساییِ در دسترس عبارتند از خنثی سازی، ایمونوفلئورسنس، و الایزا.

ارزش تشخیصی سنجش های سرولوژیک با آنتی ژن های متعدد مشترک میان HSV-1 و HSV-2 محدود می شود. همچنین ممکن است برخی پاسخ های یادآور هتروتروپیک نسبت بـه VZV در اشخاص آلوده به HSV و بالعکس روی دهد. استفاده از آنتی بادی های اختصاصی به نوع HSV، که در بعضی از آزمایشگـاه های تحقیقـاتی در دسترس قـرار دارد، اجـازه انجـام آزمون های سرولوژیکی معنی دار تری را می دهد.

## اپیدمیولوژی

HSV در سرتاسر جهان پراکنش دارد. هیچ مخزن حیوانی یا ناقلی برای ویروس های انسانی وجود ندارد. انتقال آن به واسطه تماس با ترشحات آلوده است. اپیدمیولوژی HSV-1 و HSV-2 فرق می کند. HSV-1 احتمالاً نسبت به هر ویروس دیگری، از حضور با ثبات تری در انسان ها برخوردار است. عفونت اولیه در اوایـل زندگی اتفاق می افتد و معمولاً بدون علامت می باشد؛ گاهاً، عفونت باعث بروز بیماری اوروفارنکسی (ژنژیوواستوماتیت در کودکان، فارنژیت در بالغین جوان) می گردد. آنتی بادی ها توسعه می یابند، اما ویروس از بدن زدوده نمی شود؛ وضعیت حاملی، که در تمام طول حیات پا بر جا می ماند، به وجود آمده و با حملات راجعه ی گذرای تبخال نشان داده می‌شود.

بالا ترین بروز عفونت HSV-1 در کودکان ۶ ماهه تا ۳ ساله رخ می دهد. ۹۰–۷۰ درصد از اشخاص در بلوغ دارای آنتی بادی های نوع ۱ هستند. در شیوع سرمی، میزان بالایی تنوع جغرافیایی به چشم می خورد. قشر متوسط افراد در کشور های توسعه یافته نسبت به کسانی که در جمعیت‌های اجتماعی اقتصادی پایین تری زندگی می کنند، آنتی بادی ها را دیرتر در زندگی خود به دست می آورند. شاید این موضوع انعکاس دهنده شرایط پر ازدحـام تر زندگی و بهداشت ضعیف تر در میان دسته دوم از افراد باشد. ویروس به واسطه تماس مستقیم با بزاق آلوده یا از راه ظروف آلوده به بزاق فردی که ویروس را دفع می‌کند، انتشار می یابد. منبع عفونت برای کودکان معمولاً یک فرد بالغ مبتلا به ضایعه علامت دار یا بدون علامت است که ویروس را در بزاق خود دفع می نماید.

فراوانی عفونت هـای راجعه HSV-1 در میـان اشخـاص کاملاً متفاوت است. در هر زمان معلوم، ۵–۱ درصد از بالغین سالم، اغلب در غیاب علائم بالینی، ویروس را دفع خواهند کرد.

HSV-2 معمولاً در قالب یک بیمـاری منتقل شونـده جنسی کسب می گردد، بنابراین آنتی بادی های ضد این ویروس به ندرت پیش از بلوغ یافت می شوند. تخمین زده می شود که حـدود ۶۰–۴۰ میلیون فـرد آلوده در آمریکـا وجود داشته باشد. مطالعات شیـوع آنتی بادی، در نتیجه ی واکنش پذیری متقاطع بین HSV نوع ۱ و نوع ۲، پیچیده شده اند. بررسی ها با استفاده از آنتی ژن های گلیکوپروتئینیِ اختصاصی به نوع اخیراً تعیین نموده است که ۱۷٪ از بالغین در آمریکا دارای آنتی بادی های HSV-2، با شیوع سرمی بالاتر در میان زنان نسبت به مردان، و بالاتر در میان سیاه پوستان نسبت به سفید پوستان هستند، و در سیاه پوستان ۴۹–۳۰ ساله به ۶۵٪ می رسد.

فعال شدن مجدد و دفع بدون علامت هم با HSV-1 و هم با HSV-2 رخ می دهد. هم عفونت هـای علامت دار و هم عفونت هـای بدون علامت، مخـزنی از ویروس را برای انتقال به اشخاص حساس فـراهم می آورند. مطالعات تخمین زده اند که انتقال هرپس تناسلی در بیش از ۵۰٪ از موارد، از تماس جنسی در غیاب ضایعات یا علائم ناشی می شود.

عفونت های HSV تناسلی مادرزادی خطراتی را هم برای مادر و هم برای جنین به همراه دارند. ندرتاً، زنان باردار ممکن است پس از عفونت اولیه، بیماری منتشر را با میزان مرگ و میر بالا توسعه دهند. عفونت اولیه پیش از هفته ۲۰ ام بارداری با سقط جنین خود به خودی همراه است. جنین ممکن است عفونت را به عنوان پیامدی از دفع ویروس از ضایعات راجعه در کانال زایمان مادر در زمان وضع حمل، کسب نماید. برآورد ها از فراوانی دفع گردن

رحمی ویروس در میان زنان باردار کاملاً متفاوت است.

عفونت های HSV تناسلی احتمال ابتلا به عفونت های ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) نوع ۱ را افزایش می دهند، زیرا ضایعات زخمی در سطح مخاطی باز هستند.

**درمان، پیشگیری و کنترل**

چندین داروی ضد ویروسی مؤثر علیه عفونت های HSV به تأیید رسیده اند، که از آن جمله می توان به آسیکلوویر، والاسیکلوویر، و ویدارابین اشاره کرد (فصل ۳۰ را ببینید). تمام آنها مهارگر های سنتز DNA ویروسی می باشند. آسیکلوویر، یک آنالوگ نوکلئوزید، به وسیله تیمیدین کیناز HSV، مونو فسفریله شده و آنگاه توسط کیناز های سلولی به تری‌فسفات تبدیل می شود. آسیکلوویر تری فسفات به واسطه پلیمراز HSV به طور مؤثر در DNA ی ویروسی الحاق گشته، سپس در آنجا از طویل شدن زنجیره جلوگیری می‌کند. این دارو ها ممکن است تظاهرات بالینی را سرکوب، زمان بهبود را کوتاه، و بازگشت های هرپس تناسلی را کمتر نمایند. با این همه، HSV در گانگلیون های حساس، به شکل نهفته باقی می ماند. سویه های ویروسی مقاوم به دارو ممکن است ظاهر شوند.

نوزادان و اشخاص مبتلا به اگزما باید از رویارویی با کسانی که ضایعات هرپسی فعال دارند، محافظت شوند.

به بیماران مبتلا به هرپس تناسلی باید توصیه کرد که دفع بدون علامت اغلب روی می دهد و این که با درمان ضد رتروویروسی و استفاده از کاندوم می توان خطر سرایت را کاهش داد.

واکسن های آزمایشی از انواع گوناگون ابداع گردیده اند. یک رویکرد، بهره گیری از آنتی ژن های گلیکوپروتئینیِ خالص شده ای که در پوشش ویروس یافت، و در بعضی از سیستم های نوترکیب بیان می شوند، است. چنین واکسن هایی ممکن است برای پیشگیری از عفونت های اولیه سودمند باشند. واکسن گلیکوپروتئینی نوترکیب HSV-2 امید بخش، در پیشگیری از عفونت های هرپس ویروس در یک آزمایش بالینی بزرگ در سال ۲۰۱۰ با شکست مواجه گردید.

**واریسلا – زوستر ویروس**

واریسلا (آبله مرغان) یک بیماری ملایم و به شدت مسری، عمدتاً در کودکان است، که به لحاظ بالینی با بثورات (جوش های) وزیکولی روی پوست و غشا های مخاطی مشخص می گردد. این بیماری ممکن است در بالغین و در اشخاصِ واجد سیستم ایمنیِ به خطر افتاده، شدید باشد.

زوستر (زونا) یک بیماری تک گیر در سالمندان یا اشخاصِ واجد سیستم ایمنیِ به خطر افتاده، است که با درد و بثوراتی جلدی مشخص می شود که در توزیع، به پوست عصب دار شده با یک گانگلیون حسی منفرد محدود می گردد. ضایعات آن به ضایعات حاصل از واریسلا شباهت دارند.

هر دو بیماری از یک ویروس ناشی می شوند. در حالی که آبله مرغان یک بیماری حاد است که به دنبال تماس اولیه با ویروس به وجود می آید، زونا پاسخ میزبانِ نسبتاً ایمن به فعال شدن مجدد ویروس واریسلا است که به شکل نهفته در گانگلیون های حسی حضور دارد.

**ویژگی های ویروس**

واریسلا ـ زوستر ویروس از حیث مورفولوژیک همانند HSV است. این ویروس هیچ مخزن حیوانی ای ندارد. ویروس در کشت های بافت جنینی انسان به تکثیر پرداخته و اجسام انکلوژن درون هسته ای شاخص را تولید می کند (شکل ۳–۳۳، B را ببینید). تغییرات سایتوپاتیک آن نسبت به تغییرات سایتوپاتیک القا شده توسط HSV، کانونی تر بوده و بسیار آهسته تر گسترش می یابند. ویروس عفونت زا قاطعانه همراه سلول باقی می‌ماند و تکثیر متوالی با پاساژ سلول های آلوده نسبت به تکثیر از مایعات کشت بافت، آسان تر انجام می گیرد.

یک ویروس باعث ایجاد آبله مرغان و زونا می شود. جدا شده های ویروسی از وزیکول های بیماران مبتلا به آبله مرغان یا زونا هیچ تنوع ژنتیکی معنی داری را نشان نمی دهند. تلقیح از وزیکول زونا به کودکان موجب پیدایش آبله مرغان می شود.

**بیماری زایی و آسیب شناسی**

**الف) آبله مرغان**

راه عفونت، مخاط های دستگاه تنفسی یا ملتحمه چشم است (شکل ۵–۳۳). به دنبال تکثیر آغازین در گره های لنفاوی ناحیه ای، ویرمی اولیه، ویروس را گسترش داده و منجر به تکثیر آن در کبد و طحال می شود. ویرمی ثانویه با دخالت سلول های مونونوکلئر آلوده، ویروس را به پوست، جایی که بثورات شاخص توسعه می یابند، انتقال می دهد. تورم سلول های اپیتلیال، زوال بالون مانند (ballooning degeneration) و تجمع مایعات بافتی، به تشکیل وزیکول می انجامد (شکل ۶–۳۳).

تکثیر و گسترش واریسلا – زوستر ویروس با پاسخ های ایمنی هومورال و سلولار محدود می شود. اینترفرون نیز احتمالاً درگیر است. نشان داده شده است که یک پروتئین کد شونده توسط واریسلا – زوستر ویروس، ORF61، به تقابل با مسیر β- اینترفرون بر می خیزد. این عمل احتمالاً در بیماری زایی عفونت ویروسی دست دارد.

**ب) زونا**

ضایعات پوستی زونا به لحاظ هیستوپاتولوژیک (آسیب شناسی بافتی) به سان

ضایعات آبله مرغان هستند. علاوه بر آن، التهاب حاد اعصاب و گانگلیون‌های حسی وجود دارد. اغلب تنها یک گانگلیون منفرد ممکن است درگیر شود. به عنوان یک قاعده، توزیع ضایعات در پوست دقیقاً با نواحی عصب دار سازی (عصب رسانی) از یک گانگلیون ریشه خلفی منطبق است.

روشن نیست چه عاملی ماشه فعال شدن مجدد عفونت های VZV را در گانگلیون ها می کشد. باور بر این است که رو به کاهش نهادن توان ایمنی اجازه تکثیر ویروسی در یک گانگلیون را داده، التهاب و درد شدیدی را موجب می شود. ویروس در عصب، رو به پایین حرکت کرده، به پوست می رسد و تشکیل وزیکول را القا می کند. احتمالاً ایمنی با واسطه سلول مهم ترین دفاع میزبانی در مهار VZV است. باز فعال شدن ها اسپورادیک بوده و به ندرت رخ می دهند.

**یافته های بالینی**

**الف) آبله مرغان**

آبله مرغان تحت بالینی نامعمول است. دوره کمون بیماری شاخص ۲۱-۱۰ روز می باشد. بی حالی و تب نخستین علائـم به شمار رفته، به زودی با بثورات، ابتدا بر روی تنه و سپس بر روی صورت، و دست ها و پا ها، و مخاط گونه و حلق در دهـان دنبال می شونـد. وزیکول هـای تازه ی متـوالی در دستجات ظاهر می گردند، به نحوی که تمامی مراحل ماکول، پاپول، وزیکول و پوسته دار شدن ممکن است در یک زمان دیده شوند (شکل ۷-۳۳). بثورات در حدود ۵ روز دوام می آورند و اکثر کودکان چند صد ضایعه پوستی را توسعه می دهند.

① Varicella-zoster virus is inhaled; infects mucosal cells in nose and throat.

② The virus infects nearby lymph nodes, replicates, and enters the bloodstream (primary viremia).

③ Infection of other body cells occurs, with replication in liver and spleen, resulting in secondary viremia.

④ The virus causes successive crops of skin lesions, which evolve into blisters and crusts.

⑤ Immune system eliminates the infection except for some virions that establish latent infections inside nerve cells.

⑥ If immunity wanes with age or other reason, the virus persisting in the nerve ganglia can infect the skin, causing herpes zoster.

⑦ Transmission to others occurs from respiratory secretions and skin.

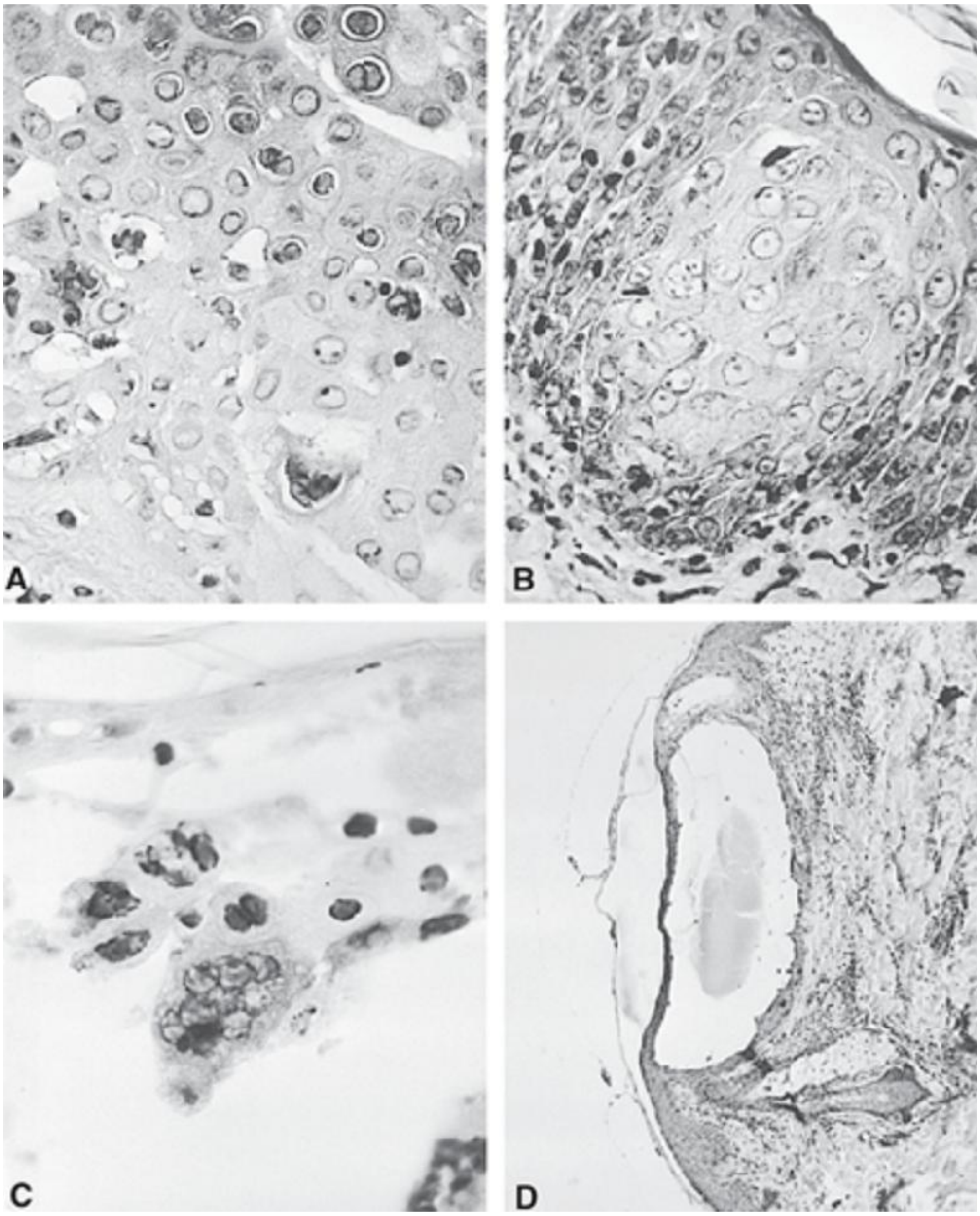
*شکل ۵-۳۳. بیماری زایی عفونت اولیه ناشی از واریسلا - زوستر ویروس. دوره کمون همراه با ویـرمی اولیه ۱۰ تا ۲۱ روز طول می کشد. مرحله ویـرمی ثانویه، به انتقال ویروس به پوست و نواحی مخـاطی تنفسی منتج می شود، جایی که تکثیر در سلول های اپیدرمی، بثورات مشخص (آبله مرغان) را ایجاد می کند. ایمنی اختصاصی به واریسلا - زوستر ویروس، به منظور پایان بخشیدن به تکثیر ویروسی ضروری است. ویروس در جریان عفونت اولیه به سلول های گانگلیونی ریشه سه قلو و خلفی دسترسی پیدا کرده و حالت نهفته برقرار می شود.*

در کودکان سالم، به ندرت بغرنج شدن بیماری اتفاق می افتد، و میزان مـرگ و میـر بسیـار پایین است. در مـوارد نادری، انسفالیت رخ می دهـد و می تواند برای حیات مخاطره آمیز باشد. بقا یافتگان از انسفالیت آبله مرغان ممکن است با پیامد دائمی همراه گردند. در آبله مرغان نوزادی، عفونت درست قبل از تولد یا پس از آن از مادر گرفته می شود، و پاسخ ایمنی کافی برای تغییر بیماری وجود ندارد. ویروس اغلب به طور کامل منتشر می شود و

ممکن است مرگ نوزاد را در پی داشته باشد. مواردی از سندرم آبله مرغان در جریان بارداری، شرح داده شده اند.

پنومونی آبله مرغان در کودکان سالم نادر است اما شایع ترین پیامد در نوزادان، بالغین و بیماران واجد سیستم ایمنی به خطر افتاده محسوب می شود. پنومونی مسئول بسیاری از مرگ های مرتبط با آبله مرغان است.

بیماران واجد سیستم ایمنی به خطر افتاده، شامل بیماران دچار بدخیمی، دریافت کنندگان پیوند، افراد آلوده به HIV، و آن دسته که دوز های بالایی از کورتیکواستروئید ها را دریافت می نمایند، در خطر فزاینده ابتلا به عوارض آبله مرغان قرار دارند. انعقاد درون رگی منتشر ممکن است رخ دهد که به سرعت کشنده است. کودکان مبتلا به سرطان خون (لوکمی) به طور ویژه مستعد توسعه بیماری منتشر واریسلا – زوستر ویروس هستند.




*شکل ۶-۳۳. تغییرات هیستولوژیک مشخص عفونت واریسلا – زوستر ویروس. پانچ بیوپسی از وزیکول های واریسلا – زوستر ویروس، تثبیت شده، و رنگ آمیزی شده با هماتوکسیلین – ائوزین. A: عفونت اولیه که "زوال بالون مانند" سلول ها همراه با هسته های بازوفیلی و کروماتینِ به حاشیه رانده شده را نشان می دهد (۴۸۰×). B: عفونت دیرتر که انکلوژن های درون هسته ای ائوزینوفیلیِ احاطه شده با هاله های شفاف وسیع را نشان می دهد (۴۸۰×). C: سلول غول آسای چند هسته ای در سقف وزیکول واریسلا (۴۸۰×). D: منظره یک وزیکول اولیه با بزرگنمایی پایین که جدا شدن اپیدرم (آکانتولیز)، ادِم درِم و تجمع سلول مونونوکلئر را نشان می دهد (۴۰×).*

**ب) زونا**

زونا معمولاً در اشخـاص واجـد سیستم ایمنی به خطـر افتاده، به عنـوان نتیجه ای از بیماری، درمان، یا سالمندی پدید می آید، اما گهگاهی در بالغین سالم نیز بروز می یابد. زونا معمولاً با درد شدیـد در ناحیـه ای از پوست یا مخاط آغاز می گردد که با یک یا چند گروه عصب و گانگلیون حسی تأمین شده است. ظرف روز هـای اندکی پس از شروع، دسته ای از وزیکول هـا بر روی پوستی که با اعصابِ تحت تأثیر تأمین گشته است، نمایان می شونـد. غالبـاً تنه، سـر، و گـردن تحـت تأثیر قـرار می گیـرند و بخـش عصـب سه قلو چشمی در ۱۵-۱۰ درصد از مـوارد درگیـر می شـود (شکل ۸-۳۳). شایع ترین عارضه زونا در سالمندان، درد هـای عصبیِ پس از هرپسی (postherpetic neuralgia) است، کـه زمـان آن بـه درازا کشیـده شده، ممکن است ماه هـا تـداوم یابد. این عارضـه به ویـژه بعد از زونـای چشمی (ophthalmic zoster) شایع می باشد. بیماریِ درونی (احشایی) (visceral disease)، مخصوصاً پنومونی، مسئول مرگ هایی است که در بیمارانِ مبتلا به زونا که دچار سرکوب ایمنی اند (در کمتر از ۱٪ از بیماران) روی می دهد.

بیماری سیستم عصبی مرکزی واریسلا زوستر، عمدتاً مننژیت، اغلب بدون بثورات شاخص زونا تظاهر می یابد.

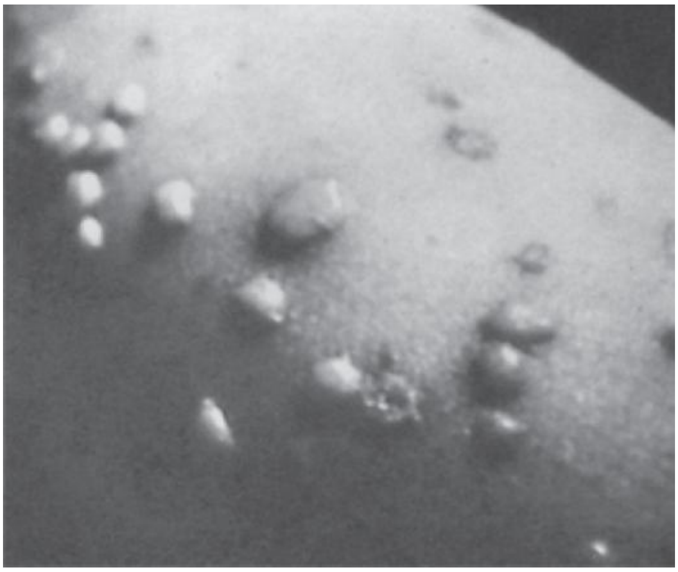
**ایمنی**

ویروس های آبله مرغان و زونا یکی بوده و این دو بیماری ماحصل تفاوت در پاسخ های میزبان هستند. اعتقاد بر این است که عفونت قبلی با آبله مرغان، در برابر آبله مرغان ایمنی مادام العمر اعطا می کند. آنتی بادی های القا شده بـا واکسن آبله مرغان دست کم ۲۰ سال پایـدار می مانند. زونـا در حضـور آنتی بادی خنثی کننده علیه آبله مرغان حادث می شود.

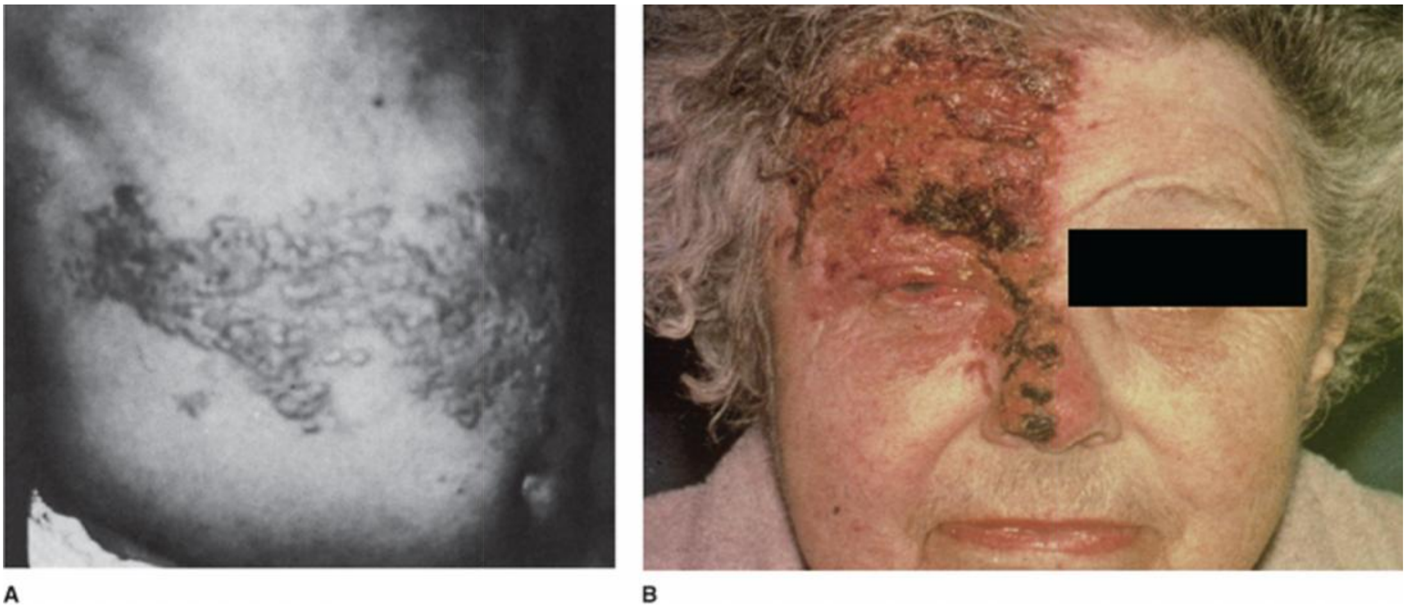
در اشخاص مبتلا به عفونت HIV، ممکن است در تیتر آنتی بادیِ ضد آبله مرغان افزایش روی دهد.

توسعه ایمنی با واسطه سلول، اختصاصی به واریسلا - زوستر ویروس، هم در بهبود آبله مرغان و هم در بهبود زونا اهمیت دارد. ظهور اینترفرون نیز ممکن است در بهبودی دست داشته باشد.

واریسلا - زوستر ویروس، به سان سایر هرپس ویروس ها، راه هایی را برای گریز از پاسخ های ایمنی میزان توسعه می دهد. برای مثال، این ویروس بیان آنتی ژن کمپلکس اصلی سازگاری بافتی کلاس های I و II، و مسیر اینترفرون β را رو به پایین تنظیم می نماید.



*شکل ۷-۳۳. «دستجات» متعدد ضایعات پوستی آبله مرغان*



A B

*شکل ۸-۳۳. A: هرپس زوستر در جایگاه توزیع اعصاب قفسه سینه. B: عارضه چشمی هرپس زوستر.*

**تشخیص آزمایشگاهی**

فرآیند های تشخیصی سریع برای واریسلا – زوستر ویروس به لحاظ بالینی سودمند اند. سنجش های شناسایی آنتی ژن با فلئورسنت مستقیم و PCR برای حساسیت، اختصاصیت، و سرعت، سودمند هستند. DNA ی ویروسی را می توان در مایع وزیکولی، خراشیدگی های پوستی، CSF، مایعات بدنی، و نمونه های بافت مورد شناسایی قرار داد. در اسمیر های رنگ آمیزی شده حاصل از خراش دادن یا کشیدن سوآب روی قاعده وزیکول ها (اسمیر تِزانک)، سلول های غول آسای چند هسته ای دیده می شوند (شکل ۶-۳۳ را ببینید). این سلول ها در وزیکول های غیـر هرپسی حضور ندارند. وجود آنتی ژن های ویروسی درون سلولی را می توان به واسطه رنگ آمیزی ایمونو فلئورسنس اسمیر های مشابه به اثبات رساند. هرپس ویروس ها را بر اساس نمای مورفولوژیک ذرات در مایعات وزیکولیِ بررسی شونده با میکروسکوپ الکترونی، می توان از پاکس ویروس ها باز شناخت (شکل ۹-۳۳).

با استفاده از کشت سلول های انسانی، ظرف ۷-۳ روز می توان ویروس را در ابتدای دوره بیماری از مایع وزیکول جدا نمود. واریسلا – زوستر ویروس بسیار حساس است، و کشت های سلولی باید به طور خاص حساس نیستند.

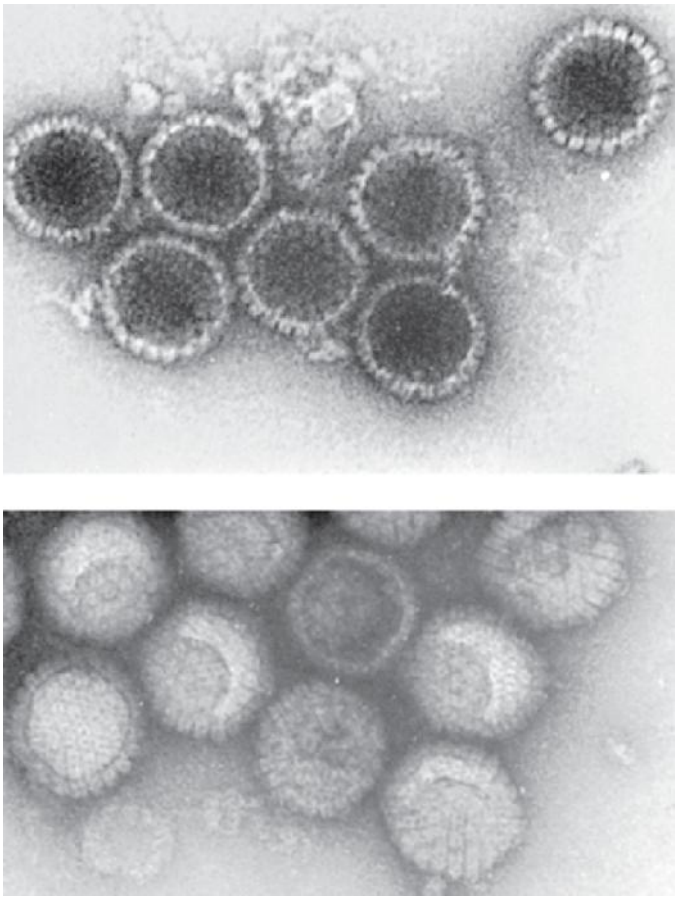
PCR برای VZV شیوه ای ارجح در تشخیص انسفالیت VZV است. هرچند، DNA ی ویروسی ممکن است در CSF در زمان عرضه، غیر قابل شناسایی باشد. برخی مطالعات نشان داده اند که انکلوژن آنتی بادی های CSF IgM علیه VZV می تواند حساسیت تشخیص را بهبود ببخشد.

با آزمون های مختلف، از جمله فلئورسنت آنتی بادی و آنزیم ایمونواسی، می‌توان به افزایش در تیتر آنتی‌بادی اختصاصی در سرم بیمار پی برد. انتخاب سنجش مورد استفاده به هدف آزمون و تجهیـزات آزمایشگـاهیِ در دسترس بستگی دارد. ایمنی با واسطه سلول مهم است، اما اثبات آن دشوار می باشد.

**اپیدمیولوژی**

آبله مرغان و زونا در سرتاسر جهان رخ می دهند. آبله مرغان به شدت مسری بوده و یک بیماری شایع اپیدمیک در دوران کودکی به شمار می رود (اکثر موارد در کودکان زیر ۱۰ سال اتفاق می افتند). این بیماری در بالغین نیز دیده می شود. در آب و هوای معتدل، آبله مرغان در زمستـان و بهار نسبت به تابستان، به مراتب شایع تر است. زونا به شکل اسپورادیک، عمدتاً در بالغین و بدون شیوع فصلی روی می‌دهد. حدود ۲۰-۱۰ درصد از بالغین در طی زندگی خـود، معمولاً پس از سن ۵۰ سالگی، دست کم یک حمله زونا را تجـربه خواهند کرد.

یک واکسن آبله مرغان زنده ی ضعیف شده در دسترس قرار دارد. در دوره پیش از استفاده از واکسن، سالیانه ۴ میلیون نفر در آمریکا به آبله مرغان دچار می شدند، که ۱۱,۰۰۰ نفر از آنها بستری می گشتند و ۱۰۰ مورد مرگ رخ می داد. از زمان عرضه واکسن در سال ۱۹۹۵، پیوسته در بروز بیماری آبله مرغان کاهش وجود داشته است؛ با این همه، شیوع های آبله مرغان در میان کودکان، در سن مدرسه ادامه دارد، زیرا بعضی از کودکان واکسینه نشده اند و واکسن در اشخاص واکسینه شده ۸۵-۸۰ درصد کارآیی دارد.



*شکل ۹-۳۳. بالا : ذرات هرپس ویروس بر گرفته از مایع وزیکولیِ انسان، رنگ آمیـزی شده با اورانیل استـات جهت نشان دادن مرکـز حـاوی DNA (۱۴۰,۰۰۰×). پایین : ویریـون هـای رنگ آمیـزی شـده جهت نشان دادن کپسومـر هـای پروتئینی پوشش ویـروس (۱۴۰,۰۰۰×). تـوجـه : هرپس ویروس های مختلف را نمی توان به کمک میکروسکوپ الکترونی از یکدیگر تمیز داد.*

آبله مرغان به واسطه قطرات پراکنده شونده در هوا و در پی تماس مستقیم انتشار می یابد. یک بیمار مبتلا به آبله مرغان احتمالاً مدت کوتاهی قبل از ظاهر شدن بثورات تا چند روز نخست پس از آن، عفونت زا (قادر به سرایت دادن بیماری) است. عفونت تماسی در زونا، شاید به دلیل عدم حضور ویروس در دستگاه تنفسی فوقانی در موارد معمول، کمتر شایع است. بیماران مبتلا به زونا، شاید به دلیل آن که DNA ی ویروسی اغلب در بزاق آنها حضور دارد، منبعی از آبله مرغان، برای کودکان حساس محسوب می شوند. برای بیماران

مشکوک به بیماری VZV، به منظور جلوگیری از انتقال عفونت به اشخاص حساس، احتیاط هـای منتقل شونده توسط هـوا در نظر گرفته می شود. با استفاده از شیوه تقویت PCR، DNA ی VZV در نمونه های بـر گرفتـه از اتاق هـای بیمارستانی حـاوی بیماران مبتلا بـه عفونت های فعال آبله مرغان (۸۲٪) و زونا (۷۰٪) یافت شده است.

## درمان

آبله مرغان در کودکان سالم یک بیماری خفیف بوده و به درمان نیاز ندارد. نوزادان و بیماران واجد سیستم ایمنی به خطر افتاده که عفونت در آنها شدید است، باید تحت درمان قرار گیرند.

۷- گلوبولین از تیتر بالای آنتی بادی ضد VZV (ایمونوگلوبولین واریسلا - زوستر) را می توان به منظور پیشگیری از بروز بیماری در بیماران مواجهه شونده با آبله مرغان، که در خطر بالای توسعه بیماری شدید هستند، استفاده نمود. پس از شروع شدن آبله مرغان، دیگر ایمونوگلوبولین ارزش درمانی درمانی نخواهد داشت. ایمونوگلوبولین استاندارد، به دلیل تیتر پایین آنتی بادی آبله مرغان، فاقد ارزش است. ایمونوگلوبولین واریسلا - زوستر (VariZIG) اکنون برای پروفیلاکسی بیماران در معرض خطر یا برای کسانی که فاقد مدرکی سرولوژیک از ایمنی اند، در دسترس می باشد.

چند ترکیب ضد ویروسی، از جمله آسیکلوویر، والاسیکلوویر، فامسیکلوویر و فوسکارنِت، علیه آبله مرغـان تأثیـر درمـانی دارند. آسیکلوویر می توانـد از توسعه بیماری منتشره در بیماران واجد سیستم ایمنی سرکوب شده که به آبله مرغان مبتلا گشته اند، پیشگیری نماید و همچنین قادر است پیشرفت زونا در بالغین را بـاز دارد. به نظر نمی رسد آسیکلوویر از درد هـای عصبیِ پس از هرپسی جلوگیری کند.

## پیشگیری و کنترل

یک واکسن آبله مرغان زنده ی ضعیف شده در سال ۱۹۹۵ برای استفاده عموم در آمریکا به تأیید رسید. واکسن مشابهی برای تقریباً ۳۰ سال در ژاپن به طور موفقیت آمیز مورد استفاده قرار گرفت. دوز واحدی از این واکسن در القای حفاظت در برابر آبله مرغان در کودکان بسیار مؤثر (۸۵-۸۰ درصد کارآمد) است، اما در بالغین کارآیی کمتری (۷۰٪) دارد. کارآیی این واکسن در پیشگیری از بیماری شدید حدود ۹۵٪ می باشد. حدود ۵٪ از افراد ۱ ماه پس از ایمونیزاسیون، بثورات خفیف مرتبط با واکسن را توسعه می دهند. در سال ۲۰۰۶، دو دوز از این واکسن برای کودکان توصیه شد، و گزارش گردید که این برنامه اجرایی در پیشگیری از بیماری آبله مرغان بیش از ۹۸٪ مؤثر بوده است. سرایت ویروس واکسن نادر است، اما می تواند هنگامی که شخصی واکسینه شده دارای بثور است، اتفاق افتد. دوره ایمنی حفاظتیِ القا شده توسط واکسن روشن نیـست، امـا احتمالاً طولانـی می باشد. عفونت آبله مرغـان می تواند در اشخاص واکسینه شده ایجاد شود، اما این افراد معمولاً به بیماری خفیفی دچار می گردند.

یک واکسن زونا در سال ۲۰۰۶ در آمریکا تأیید شد. این واکسن ۱۴ مرتبه قوی تـر واکسن آبله مرغان است. نشان داده شده است که این واکسن هم در کاهش فراوانی شیوع های زونا و هم در کاستن از شدت بیماری آن، در بالغین مؤثر می باشد. واکسن زونا برای آن دسته از افرادی که شرایط پزشکی مزمن دارند و برای اشخاص بالاتر از ۶۰ سال توصیه می شود.

## سایتومگالوویروس

CMV هرپس ویروس های همه جـا حاضر و عامل شایـع بیماری انسانی است. CMV شایع ترین عامل عفونت مادرزادی بوده، که می تواند به نابهنجاری های شدید بیانجامد.

عفونت ناآشکار در جریان کودکی و نوجوانی شایع می باشد. عفونت های شدید CMV غالباً در بالغینی دیده می شوند که سیستم ایمنی سرکوب شده دارنـد. عفونت هـای CMV بـه صورت بیمـاری انکلوژن سایتـومگالیـک (cytomegalic inclusion disease) تظاهر می یابند، که نام آن از تمایل برای حجیم کردن سلول های آلوده به CMV با اجسام انکلوژن درون سلولی گرفته شده است.

## ویژگی های ویروس

CMV بزرگترین محتوای ژنتیکی هرپس ویروس های انسانی را دارا است. ژنوم DNA آن (۲۴۰ kbp) به میـزان قابل توجهی بزرتر از ژنوم HSV می باشد. از میان پروتئین هـای متعدد کـد شونده تـوسط ویروس (~۲۰۰)، تنها ویـژگی تعداد اندکی از آنها مشخـص شده است. یکی از آنها، یک گلیکوپروتئین سطحـی سلول است که به عنـوان گیرنده Fc عمل کـرده، می تواند به طور غیر اختصاصی به بخش Fc ایمونوگلوبولین ها اتصال پیدا کند. این موضوع ممکن است به واسطه فراهم آوردن پوششی حفاظتی از ایمونوگلوبولین های نامرتبط میزبان، به سلول های آلوده کمک کند تا از زدوده شدن توسط سیستم ایمنی بگریزند.

پروموتر - افزایش‌گر فوری - زودهنگام اصلی CMV، در نتیجه ی تمرکز جایگاه های متصل شونده برای فاکتور های رونویسی سلولی، یکی از قدرتمند تریـن افزایش‌گر های شناخته شده است. این پروموتر - افزایش‌گر به طور تجربی برای حمایت از بیان سطح بالای ژن های خارجی به کار رفته است.

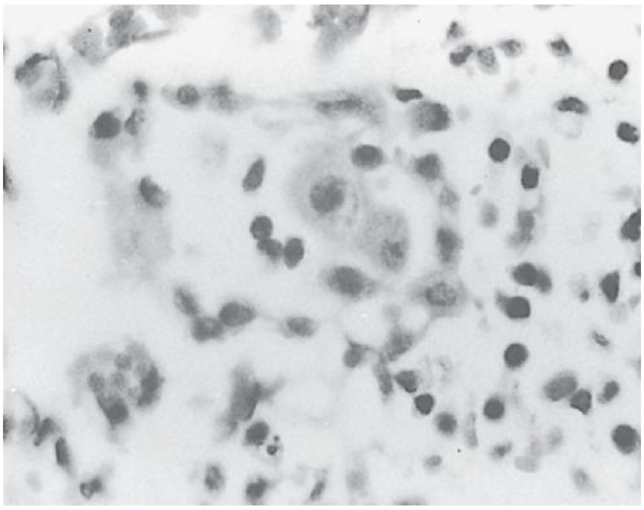
بسیاری از سویه های CMV، که از نظر ژنتیکی متفاوت اند، در جمعیت انسانی پراکنده هستند. این سویه ها از لحاظ آنتی به اندازه کافی خویشاوند

می باشند، به نحـوی که اختلافات سویـه احتمالاً شاخصه هـای مهمی در بیماری انسانی شمرده نمی شوند.

CMV ها بسیار اختصاصی به گونه و اختصاصی به نوع سلول اند. تمام کوشش ها جهت آلوده نمودن حیوانات با CMV انسانی با شکست همراه بوده است. تعدادی CMV حیوانی وجود داشته، که همگی آنها اختصاصی به گونه اند.

CMV انسانی در شرایط آزمایشگاهی صرفاً در فیبروبلاست های انسان تکثیر می شود، اگرچـه این ویروس اغلب از سلول هـای اپیتلیال به دست می آید. CMV در سلول های کشت شده بسیار آهسته به تکثیر پرداخته، رشد آن آهسته تر از رشد HSV به پیش می رود. ویروس بسیار کوچک، عاری از سلول می شود؛ عفونت عمدتاً سلول به سلول گسترش می یابد. ممکن است چند هفته زمان صرف شود تا لایه کاملی از سلول های کشت به عفونت دچار گردد.

CMV اثر سایتوپاتیک مشخصی را بر جای می گذارد (شکل ۳-۳۳، C را ببینید). علاوه بر انکلوژن های درون هسته ای شاخص هرپس ویروس ها، انکلوژن های سیتوپلاسمی پیرامون هسته ای نیز شکل می گیرند. سلول‌های چند هستـه ای دیده می شوند. بسیاری از سلول هـای تحـت تأثیـر به طور چشمگیری بزرگ می گردند. سلول های سایتومگالیکِ حـاوی انکلوژن را می توان در نمونه های بر گرفته از اشخاص آلوده یافت (شکل ۱۰-۳۳).



*شکل ۱۰-۳۳. سلول های «سایتومگالیک» شاخصِ به شدت بزرگ شده در اثر عفونت سایتومگالوویروس، حاضر در ریه یک نوزاد زودرس که از بیماری منتشر سایتومگالوویروس جان باخته است.*

**بیماری زایی و آسیب شناسی**

**للف) میزبان های سالم**

CMV ممکن است در چند راه متفاوت، که همگی مستلزم تماس نزدیک با ماده حاوی ویروس هستند، از شخصی به شخص دیگر منتقل شود. در کودکان بزرگتر و بالغین سالم، پس از مواجهه با ویروس، دوره کمون ۴ تا ۸ هفته ای وجود دارد. ویروس یک عفونت منتشره را ایجاد می‌کند؛ این ویروس از ریه، کبد، مـری، روده بـزرگ، کلیه ها، مونوسیت ها، و لنفوسیت های T و B جدا شده است. بیماری یک سندرم شبه مونونوکلئوز عفونی می باشد، اگرچـه اکثر عفونت هـای CMV تحـت بالینی انـد. به سان تمامی هرپس ویروس ها، CMV ها عفونت های نهفته مادام العمر را مستقر می سازند. ویروس می تواند متناوباً از حلق و در ادرار، ماه ها تا سال ها پس از عفونت اولیه دفع شود (شکل ۱۱-۳۳). به نظر نمی رسد عفونت CMV طولانی مدت کلیه در اشخاص سالم زیان بخش باشد.

ایمنی بـا واسطه سلول در عفونت هـای اولیـه تضعیف می شـود (شکل ۱۱-۳۳)، و این مسأله ممکن است در پایداری عفونت ویروسی دست داشته باشد. ممکن است ماه ها زمان ببرد تا پاسخ های سلولار بهبود یابند.

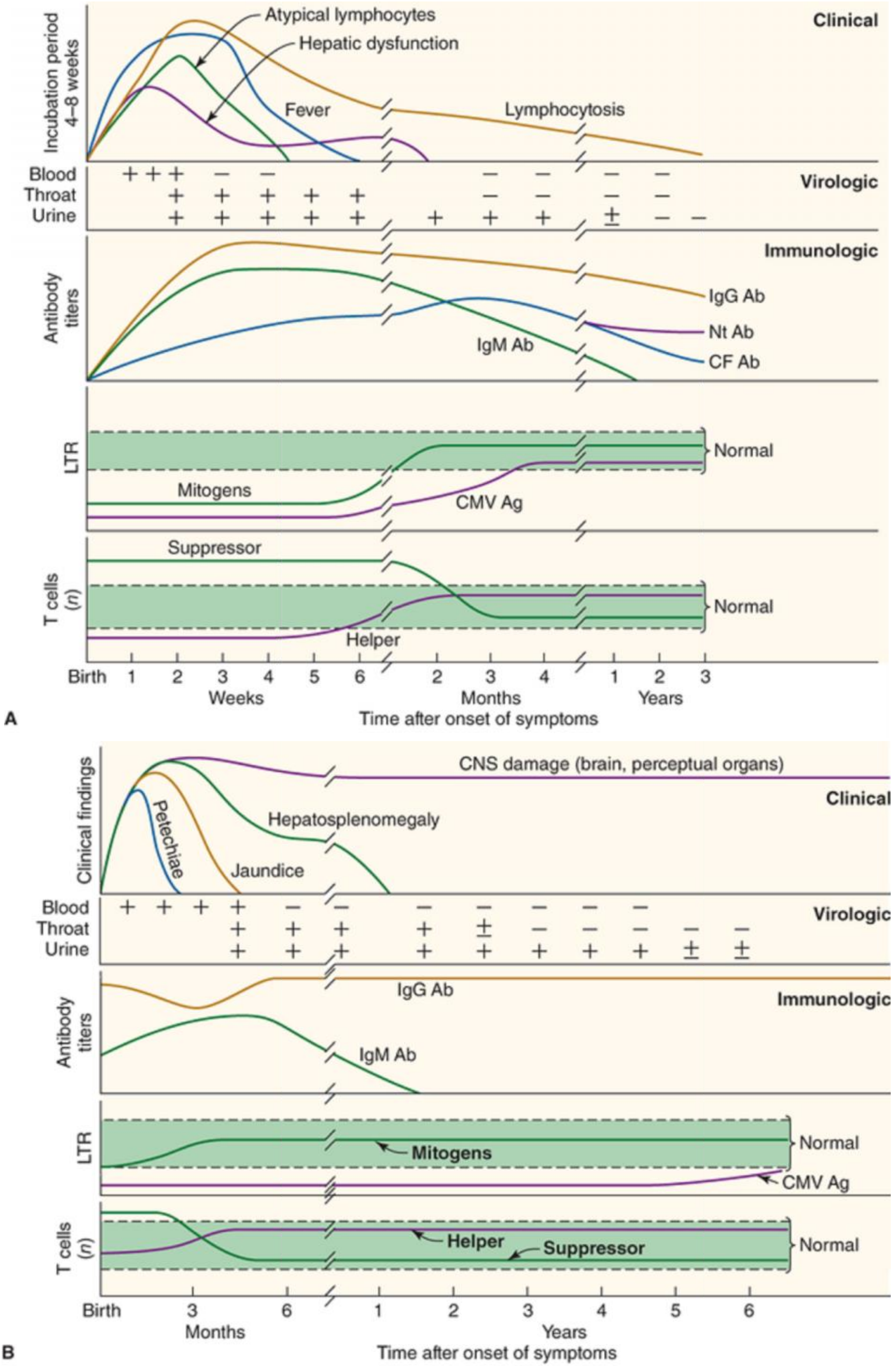
**ب) میزبان های واجد سیستم ایمنی سرکوب شده**

عفونت هـای اولیه CMV در میزبان هـای واجد سیستم ایمنی سرکوب شده نسبت به میزبان هـای سالم، به مراتب شدید تـر هستند. اشخـاصی که در بیشترین خطر ابتلا به بیماری CMV می باشند، عبارتند از : دریافت کنندگان پیوند عضو، دارندگـان تومـور هـای بدخیم که شیـمی درمـانی می شونـد، و مبتلایان به ایـدز. در این افـراد، میزان و مدت دفع ویروس افـزایش پیدا می کند، و عفونت به منتشر شدن در بدن متمایل‌تر است. پنومونی شایع‌ترین پیامد می باشد.

احتمالاً پاسخ ایمنی میزبان سبب نگاهداشت CMV به حالت نهفته در اشخاص سرم مثبت می شود. عفونت های باز فعال شده غالباً در بیماران واجد سیستم ایمنی به خطر افتاده، نسبت به میزبان های سالم، بیشتر روی می دهند. عفونت های باز فعال شده اگرچه معمولاً شدت کمتری دارند، ممکن است همچون عفونت های اولیه ویرولانت باشند.

**پ) عفونت های مادرزادی و نزدیک تولد**

عفونت های جنینی و نوزادیِ ناشی از CMV ممکن است شدید باشند (شکل ۱۲-۳۳). هر ساله در حدود ۱٪ از تولد های زنده در آمریکا عفونت های مادرزادی CMV دارند، و در حدود ۱۰-۵ درصد از آنها به بیماری انکلوژن سایتومگالیک دچار خواهند شد. درصد بالایی از کودکان مبتلا به این بیماری، نقائص رشدی و عقب ماندگی ذهنی را نشان خواهند داد.

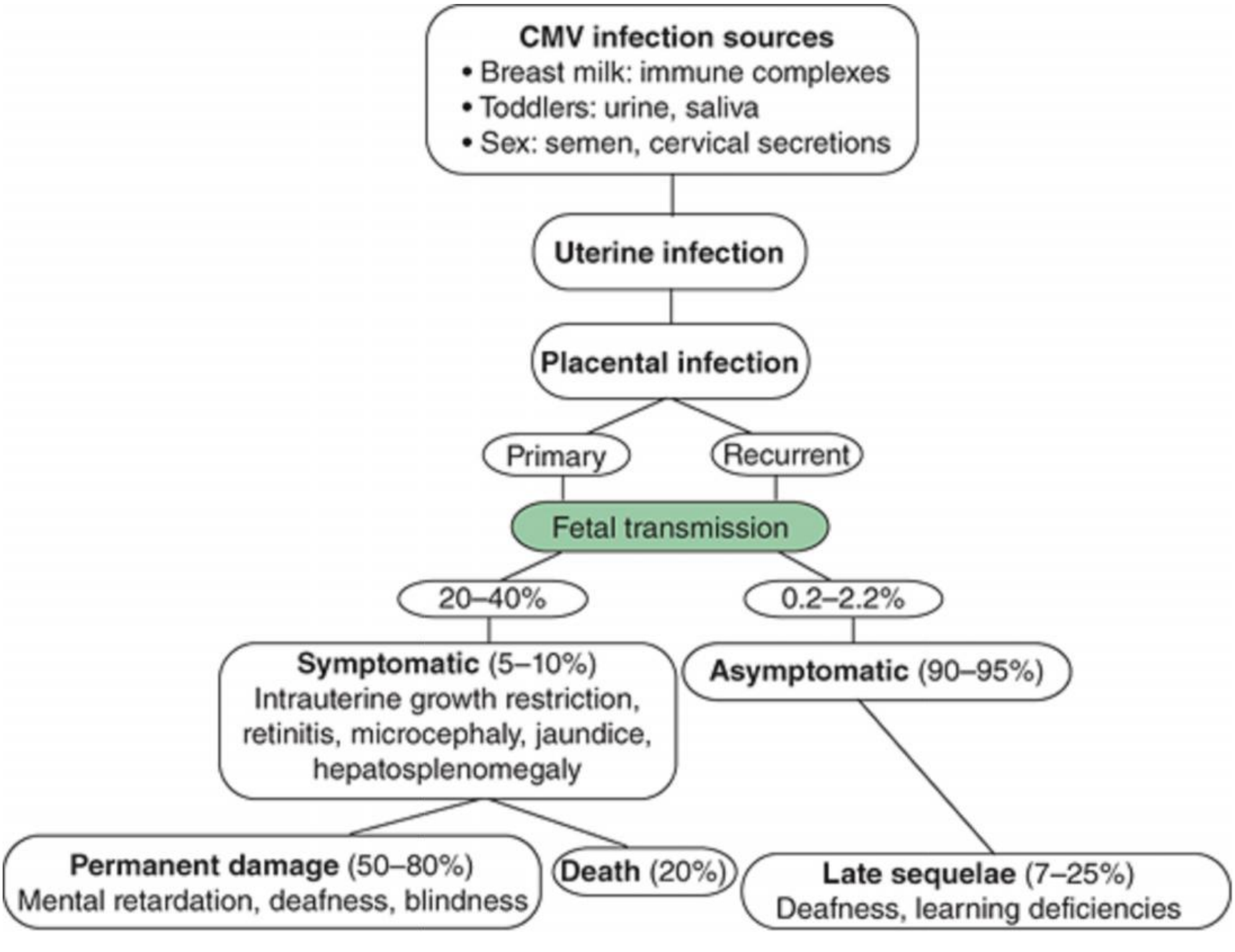



شکل ۱۱-۳۳. ویـژگی هـای بالینی، ویرولوژیک، و ایمونولوژیک عفونت سایتومگالوویروس. (A) در اشخـاص سالم و در نـوزادانی که به طور مادرزادی آلـوده

*شده‌اند (B). Ab، آنتی بادی؛ Ag، آنتی ژن؛ CF، تثبیت کمپلمان (complement fixing)؛ CMV، سایتومگالوویروس؛ CNS، سیستم عصبی مرکزی (central nervous system)؛ Ig، ایمونوگلوبولین؛ LTR، پاسخ ترانسفورماسیون لنفوسیت (lymphocyte transformation response)؛ Nt، خنثی کننده (neutralizing).*

ویروس می‌تواند هم با عفونت مادری اولیه و هم با عفونت باز فعال شده مادر، به نوزاد در رحم سرایت یابد. در حدود یک سوم از زنان باردار مبتلا به عفونت اولیه، ویروس را منتقل می سازند. بیماری انکلوژن سایتومگالیک فراگیر غالباً ماحصل عفونت های مادری اولیه است. هیچ مدرکی حاکی از تأثیر گذاری سن بارداری در زمان عفونت مادری بر بروز بیماری در جنین وجود ندارد. انتقال درون رحمی حدوداً در ۱٪ از زنان سرم مثبت روی می‌دهد. آسیب جنین به ندرت ماحصل عفونت های مادری باز فعال شده است؛ عفونت نوزاد به صورت تحت بالینی، گرچه مزمن، باقی می ماند (شکل ۱۱–۳۳ را ببینید).

CMV همچنین می تواند در پی مواجهه نوزاد با ویروس در دستگاه تناسلی مادر در جریان زایمان و از شیر مادر کسب گردد. در این موارد، نوزادان معمولاً از قبل کمی از آنتی بادی های مادری را دریافت داشته اند، و عفونت های سایتومگالوویروسی که نزدیک تولد کسب می شوند، گرایش به تحت بالینی بودن دارند. عفونت‌های CMV کسب شونده در اثر تزریق خون، بر اساس مقدار ویروس دریافت شده و وضعیت سرولوژیک دهنده خون، در میان نوزادان فرق خواهند داشت. چه CMV در رحم کسب شود یا نزدیک تولد نسبت به هنگامی که ویروس بعداً در زندگی کسب گردد، عفونت مزمن تری را ایجاد می کند (شکل ۱۱–۳۳ را ببینید).




*شکل ۱۲–۳۳. عفونت های مادرزادی ناشی از سایتومگالوویروس و نقائص هنگام تولد در کودکان علامت‌دار و بدون علامت. عفونت سایتومگالوویروس شایع‌ترین عفونت درون رحمی همراه با نقائص مادرزادی است.*

### یافته های بالینی

#### الف) میزبان های سالم

عفونت اولیه CMV در کودکان بزرگتر و بالغین معمولاً بدون علامت است، اما گاهاً یک سندرم مونوکلئوز عفونی خود به خودی را به وجود می آورد. برآورد می شود که CMV عامل ۵۰-۲۰ درصد از موارد مونونوکلئوز هتروفیل - منفی (غیر EBV) باشد.

مونونوکلئوز CMV یک بیماری ملایم بوده، و پیامد ها در آن نادر است. هپاتیت تحت بالینی معمول می باشد. در کودکان زیر ۷ سال، هپاتو اسپلنو مگالی (بزرگ شدن کبد و طحال) غالباً مشاهده می شود.

#### ب) میزبان های واجد سیستم ایمنیِ به خطر افتاده

در اشخاص واجد سیستم ایمنیِ به خطر افتاده، هم بر میزان ابتلا به بیماری و هم بر میزان مرگ و میر حاصل از عفونت های اولیه و راجعه CMV افزوده می شود. پنومونی، عارضه ای رایج است. ویروس ممکن است پنومونی، کولیت، رتینیت، یا هپاتیت را موجب شود، یا آن که عفونت منتشر را ایجاد نماید. فعال شدن مجدد ویروس در دریافت کنندگان پیوند مغز استخوان رخ می دهد. لکوپنی (کاهش گلبول های سفید) مرتبط با ویروس، در دریافت کنندگان پیوند عضو سخت شامه شایع است؛ همچنین، برونشیولیت (التهاب نایژک ها) در دریافت کنندگان پیوند ریه، آتِرواسکلروز (تصلب شرایین) بعد از پیوند قلب، و پس زدن پیوند کلیه در اثر CMV، دیده می شود. CMV در مبتلایان به ایدز که تحت درمان قرار نگرفته اند، بیماری منتشر ایجاد می کند؛ کولیت (التهاب روده) و کوریورِتینیت (التهاب پوشش خلفی و شبکیه چشم) از مسائل شایع هستند، که مورد دوم اغلب تا نابینایی پیش می تازد.

#### پ) عفونت های مادرزادی و نزدیک تولد

عفونت مادرزادی ممکن است به مرگ جنین در رحم بیانجامد (شکل ۱۲-۳۳ را ببینید). بیماری انکلوژن سایتومگالیک نوزادان با درگیری سیستم عصبی مرکزی و سیستم رتیکلواندوتلیال مشخص می گردد. ویژگی های بالینی عبارتند از : عقب ماندگی رشد درون رحمی، یرقان، هپاتواسپلنومگالی، ترومبوسیتوپنی (کاهش در تعداد پلاکت ها)، میکروسفالی (کوچک شدن سر) و رِتینیت (التهاب شبکیه چشم). میزان مرگ و میر در حدود ۲۰٪ است. اکثریت بقا یافتگان نارسایی های پر اهمیتی را ظرف ۲ سال در سیستم عصبی مرکزی نشان خواهند داد. کاهش شدید شنوایی، اختلالات چشمی، و عقب ماندگی ذهنی شایع هستند. در حدود ۱۰٪ از نوزادان مبتلا به عفونت تحت بالینی CMV مادرزادی، شنوایی خود را از دست می دهند. برآورد شده است که یک در هر ۱۰۰۰ نوزاد متولد شده در آمریکا، در نتیجه ی عفونت مادرزادی CMV، به شدت عقب مانده اند.

بسیاری از زنانی که قبلاً با CMV آلوده گشته اند، فعال شدن مجدد ویروس را نشان داده و در جریان بارداری شروع به دفع آن از گردن رحم می کنند. نوزادان ممکن است در زمان تولد از راه کانال آلوده زایمان، به عفونت دچار شوند، با آن که آنها دارای تیتر بالایی از آنتی بادی مادری می باشند که از طریق جفت کسب کرده اند. این نوزادان تقریباً در سنین ۱۲-۸ هفتگی دفع ویروس را آغاز می نمایند. آنها چندین سال به دفع ویروس ادامه می دهند، اما سالم باقی می مانند.

عفونت اکتسابی با CMV شایع و معمولاً ناآشکار است. ویروس هفته ها یا ماه ها در بزاق و ادرار اشخاص آلوده می ریزد. CMV ممکن است یکی از علل پنومونی در نوزادان کمتر از ۶ ماه باشد.

### ایمنی

آنتی بادی های ضد CMV در سرم انسان ها، در آمریکا، بر اساس سن، از حدود ۴۰٪ در نوجوانان تا بیش از ۸۰٪ در اشخاص بالاتر از ۶۰ سال، افزایش پیدا می کند. فعال شدن مجدد عفونت نهفته در حضور ایمنی هومورال اتفاق می افتد. حضور آنتی بادی در شیر مادر از انتقال عفونت به نوزادی که از شیر مادر تغذیه می کنند، جلوگیری نمی نماید. آنتی بادی مادری بیشتر مانع از توسعه بیماری شدید می شود تا ممانعت از انتقال ویروس.

### تشخیص آزمایشگاهی

#### الف) کشت، واکنش زنجیره ای پلیمراز و سنجش های شناسایی آنتی ژن

سنجش های PCR برای شناسایی ویروس در گردش خون، CSF، و ادرار استفاده می شوند. سنجش های PCR می توانند داده هایی را در خصوص بار ویروسی در اختیار بگذارند، که این داده ها می توانند در پیش بینی بیماری CMV در بیماران واجد سیستم ایمنی به خطر افتاده اهمیت داشته باشند. آنتی بادی های مونوکلونال علیه آنتی ژن های ویروسی را می توان برای شناسایی گلبول های سفید ویروس مثبتِ برگرفته از بیماران به کار برد.

#### ب) جدا سازی ویروس

فیبروبلاست های انسانی در کوشش ها برای جدا سازی ویروس استفاده شده اند. ویروس را می توان به آسانی از مایع حاصل از شستشوی حلق و از ادرار برداشت کرد. در کشت ها، برای نمایان شدن تغییرات سایتولوژیک، متشکل از کانون های کوچکی از سلول های متورم و نیمه شفاف با انکلوژن های درون هسته ای بزرگ، معمولاً به ۳-۲ هفته زمان نیاز است (شکل ۳-۳۳، C و D را ببینید). برای تشخیص سریع تر، کشت های شِل ویال اجازه شناسایی آنتی ژن CMV را با استفاده از آنتی بادی های فلئورسنت، پیش از توسعه اثر سایتوپاتیک، می دهند.

**پ) سرولوژی**

انواع متعددی از سنجش ها می توانند آنتی بادی های IgG ی CMV، که بیانگر عفونت گذشته (و پتانسیل برای عفونت مجدد) هستند، را بیابند. یافتن آنتی بادی هـای IgM پیشنهاد بـر عفونت فعلی می کند. سنجش هـای سرولوژیک برای بیماران واجـد سیستم ایمنی به خطر افتاده، مفید نیستند. به علاوه، تکنیک هـای سرولوژیک نمی توانند اختلافـات سویـه را میـان جدا شده ها باز شناسند.

**ت) آزمون مقاومت**

آزمون مقاومت CMV مستلزم تعیین توالی ژن های ویروسی کیناز (UL97) و DNA پلیمراز (UL54) و مقایسه با پایگاه داده جهش های معلوم مقاومت است. جهش های UL97 می توانند مقاومت به گانسیکلوویر را اعطا نمایند، در حالی که جهش های UL54 می تواننند مقاومت به گانسیکلوویر، سیدوفوویر، و فوسکارنِت را ببخشند.

**اپیدمیولوژی**

CMV در تمام بخش هـای جهان اندمیک است؛ اپیدمی هـا نامشخص اند. ویروس در سرتاسر سال وجود داشته، تغییرات فصلی در نسبت هـای عفونت مشاهده نمی گردد.

شیـوع عفونت بـر اساس وضعیـت اجتماعی اقتصادی، شـرایط زندگی، و شیوه هـای بهداشتی متفاوت است. شیوع آنتی بادی ممکن است در بالغین در گروه هـای اجتماعی اقتصادی بالا در کشور هـای توسعه یافته، متوسط (۷۰-۴۰ درصد) باشد. این شیوع در کودکان و بالغین در کشور های در حال توسعه و در گروه های اجتماعی اقتصادی پایین در کشور های توسعه یافته ۹۰٪ است.

عفونت های جدید تقریباً همیشه بدون علامت اند. پس از عفونت، ویروس از چند جایگاه دفع می شود. تا هنگامی که ویروس نهفته مجدداً فعال گردد، دفع ویروسی ممکن است سال ها، غالباً به تناوب، ادامه یابد. بنابراین، مواجهه با CMV شایع و معمول است.

انسان تنها میزبان شناخته شده برای CMV است. انتقال مستلزم تماس نزدیک شخص به شخص می باشد. ویروس ممکن است در ادرار، بزاق، منی، شیر مادر، و ترشحات گردن رحم دفع و در گلبول های سفید در گردش، حمل شود. انتشار دهانی و تنفسی احتمالاً راه های غالب انتقال CMV اند. CMV می تواند به واسطه تزریق خون منتقل شود، گرچه این خطر با فرآورده های خونیِ کاهش یافته از گلبول سفید، کاهش پیدا می کند. دریافت کنندگان سرم منفی پیوند عضو سخت، هنگامی که یک عضو سرم مثبت را دریافت نمایند، در خطر بالایی قرار دارند.

عفونت هـای درون رحمی ممکن است بیماری شدیدی را در نـوزادان به وجود آورند. در حدود ۱٪ از نوزادانی که در آمریکا متولد می شوند به CMV آلوده شده‌اند. اکثریت آنها عفونت های تحت بالینی، اما مزمن دارند؛ ۱۰-۵ درصد دارای بیماری انکلوژن سایتومگالیک با نقائص رشدیِ همراه، و مرگ و میر بالا هستند. عفونت هـای مادرزادی، اعم از این که ظاهر تحت بالینی یا بالینی داشته باشند، به عفونت هـای مزمن، با دفـع ویروسیِ قابل پی بردن برای سال ها، منتهی می شوند. تعداد بسیار بیشتری از نوزادان در ماه هـای نخست زندگی، اغلب از راه شیر آلوده مادر یا به واسطه انتشار پرستاری، به CMV آلوده می شوند. اکثر این عفونت ها تحت بالینی بوده اما معمولاً، با پایداری دفع ویروسی، مزمن اند.

بسیاری از زنان در آمریکا، در سن باروری، در جریان بارداری در خطر ابتلا به عفونت اولیه CMV هستند. انتقال در رحم حدوداً در ۴۰٪ از عفونت های اولیه مادران روی می دهـد. این قبیل عفونت های مادری اولیه در جریـان بارداری مسئول اکثـر موارد بیماری انکلوژن سایتومگالیک می باشند. سایر عفونت های مادرزادی ماحصل فعال شدن مجدد عفونت های نهفته مادری هستند. انتقال در رحم از چنین عفونت های دوباره فعال شده نادر (۱٪~) است.

بر میزان عفونت های CMV در جمعیت هایی که سیستم ایمنی سرکوب شده دارند، به میزان قابل توجهی افزوده می شود؛ دریافت کنندگان پیوند غالباً به عفونت ها دچار می گردند، و اکثر این عفونت ها ناشی از باز فعال شدن ویروس نهفته خود آنها است.

**درمان و کنترل**

درمان دارویی عفونت های CMV نتایج امیدوار کننده ای را نشان داده است. گانسیکلوویر، یک نوکلئوزید از لحاظ ساختاری خویشاوند با آسیکلوویر، به طور موفقیت آمیزی برای درمان عفونت های CMV مخاطره آمیز برای حیات، در بیماران واجد سیستم ایمنی سرکوب شده، مـورد استفاده قرار گرفتـه است. از شدت رتینیت (التهاب شبکیه چشم)، ایسوفاژیت (التهاب مری)، و کولیت (التهاب روده بزرگ) به کمک گانسیکلوویر کاسته می شود. به علاوه، درمان زودهنگام با گانسیکلوویر از بروز پنومونی CMV در دریافت کنندگان پیوند مغز استخوان می کاهد. گانسیکلوویر همچنین از دست رفتن پیشرونده ی شنوایـی را در نوزادان مبتلا به عفونت هـای مادرزادی کنترل می کنـد. فوسکارنت، یک آنالوگ فسفات معدنی، جهت درمان رتینیت CMV توصیه می شود. آسیکلوویر و والاسیکلوویر در درمان دریافت کنندگان پیوند مغز استخوان و کلیه سودمند نشان داده اند.

اقدامـات کنترلی خاصی برای پیشگیری از انتشار CMV در دستـرس نیستند. جدا سازی نوزادان مبتلا به بیماری فراگیر انکلوژن سایتومگالیک از

سایر نوزادان اقدامی مقتضی است.

غربالگری دهندگان و دریافت کنندگان پیوند برای آنتی بادیِ ضد CMV ممکن است تا حـدودی از انتقال CMV اولیه پیشگیری نماید. جمعیت CMV – سرم منفیِ دریافت کنندگان پیوند، گروه پر خطر برای عفونت های CMV می باشد. بیماران دریافت کننده پیوند عضو سخت ممکن است درمان پروفیلاکتیک گانسیکلوویر را به منظور پیشگیری از توسعه بیماری CMV دریافت نمایند؛ این درمان باید در برابر گرایش گانسیکلوویر در ایجاد لکوپنی سنجیده شود. تجویز IgG انسانیِ تهیه شده از منابع پلاسمای به دست آمده از اشخاص سالم با تیتر بالای آنتی‌بادی ضد CMV (ایمونوگلوبولین CMV)، در آزمایشات برای کاهش بروز عفونت های ویروسی در دریافت کنندگان پیوند، نتایجی مغایـر را نشان داده است. تهیـه ایمونوگلوبولین CMV با محدودیت همراه است.

هنگامی که نوزادان به تزریق های متعدد خون نیاز دارند، یا زمانی که بیماران، پیوند مغز استخوان را پشت سر گذاشته اند، استفاده از خون دهندگان سرم منفی توصیه شده است.

هم واکسن زنده CMV و هم واکسن نوترکیب آن تحت توسعه هستند.

**اپستین – بار ویروس**

EBV یک ویروس همه جا حاضر است که عامل مسبب مونونوکلئوز عفونی حاد می باشد و با سرطان (کارسینوم) نازوفارنکس، لنفوم بورکیت، لنفوم های هوچکین و غیر هوچکین، سایر نابهنجاری های لنفوپرولیفراتیو در اشخاص دارای سیستم ایمنی ناقص، و سرطان معده (کارسینوم گاستریک) ارتباط دارد.

**ویژگی های ویروس**

ژنوم DNA ی EBV حاوی حدوداً ۱۷۲ kbp بوده، دارای ۵۹٪ محتوای G+C است، و تقریباً ۱۰۰ ژن را کد می کند. دو سویه اصلی از EBV، انواع A و B، وجود دارد.

**الف) زیست شناسی اپستین – بار ویروس**

سلول هدف اصلی برای EBV لنفوسیت B است. هنگامی که لنفوسیت های B ی انسان به EBV آلوده شونـد، رده هـای سلولی ممتـد می توانند ایجـاد گردند، که حاکی از نامیـرا شدن این سلول ها توسط ویروس است. شمار بسیار اندکی از سلول هـای نامیـرا ویروس عفونت زا را تولیـد می کنند. مطالعات آزمایشگاهی EBV در نتیجه ی فقدان یک سیستم سلولیِ کاملاً مجاز که قادر به تکثیر ویروس باشد، با دشواری رو به رو شده است.

EBV عفونت سلول های B را با اتصال به گیرنده ویروسی، که گیرنده جزء C3d کمپلمان (CR2 یا CD21) است، شروع می نماید. EBV بدون پشت سر نهادن یک دوره تکثیر ویروسی کامل، وارد حالت نهفته می شود. نماد های حالت نهفته شامل پایداری ویروسی، بیان محدود شده ی ویروس، و پتانسیل برای فعالیت مجدد و تکثیر لیتیک هستند.

بازده نامیرا شدن سلول B تـوسط EBV کاملاً بالا است. هنگامی که ویروس به سطح سلولی متصل می شود، سلول هـا جهت ورود به چرخه سلولی فعال می گردند. متعاقباً، مجموعه محدودی از ژن ها بیان گشته، و سلول ها به طور نامحدود قادر به تکثیر می شوند. ژنوم خطی EBV یک حلقه را شکل داده و در جریان مرحله S (سنتز) چرخه سلولی تقویت می شود؛ اکثریت DNA ی ویروسی در سلول های نامیرا به صورت اپی زوم های حلقوی وجود دارند.

لنفوسیت‌های B ی نامیرا شده در اثر EBV عملکرد های متمایز شده ای، نظیر ترشح ایمونوگلوبولین، را ابزار می دارند. محصولات فعال سازی سلول B (مانند CD23) نیز بیان می شونـد. چند الگـو از بیان ژن نهفتـه ویروسی، بـر پایـه طیف پروتئیـن هـا و رونوشت هـایی که بیان می گـردند، مـورد شناسایی قرار گرفته است. این الگو ها عبارتند از : آنتی ژن های هسته ای EBV [EBV nuclear antigens] (EBNA1، 2، 3A-3C، LP)، پروتئین هـای نهفتـه غشایـی [latent membrane proteins] (LMP1، LMP2) و RNA های کوچک ترجمه نشده (EBER ها).

در هر زمان معین، تعداد بسیار کمی از سلول ها (کمتر از ۱۰٪) در جمعیت نامیرا، ذرات ویروس را آزاد می سازند. به واسطه انواعی از محرک ها، از جمله عوامل القـا کننده شیمیایی، یا ایمونوگلوبولینی که با سطـح سلول اتصال عرضی برقرار می کند، حالت نهفته می تواند بر هم بریزد و ژنوم EBV جهت تکثیر در یک سلول، فعال شود.

EBV در بدن موجود زنده می تواند در سلول های اپیتلیال اوروفارنکس، غده پاروتید (غده بناگوشی)، و گردن رحم به تکثیر بپردازد؛ این ویروس در سلول هـای اپیتلیال بعضی از سرطان هـای نازوفارنکس یافت شده است. با وجود آن که سلول هـا اپیتلیال در بدن دارای گیرنده EBV هستند، این گیرنده در سلول های کشت شده از دست می رود.

EBV با تعدادی از نابهنجاری هـای لنفوپرولیفراتیو در ارتباط است. بیان ژن ویروسی در این سلول هـا (لنفوسیت هـا) محـدود گردیده و از فقط EBNA1 تا دسته کاملی از پروتئین های یافت شونده در سلول های B ی به طور نهفته آلوده، متغیر است.

**ب) آنتی ژن های ویروسی**

آنتی ژن های EBV، بر پایه مرحله ای از چرخه حیات ویروسی که در آن بیان می گردند، به سه کلاس تقسیم می شونـد : (۱) آنتی ژن هـای مرحله نهفته (latent phase antigens) توسط سلول هایی که به طور نهفته

آلوده شده اند، سنتز می شوند. این آنتی ژن ها شامل EBNA ها و LMP ها می باشند. بیان آنها آشکار می نماید که ژنوم EBV حضور دارد. تنها EBNA1 برای حفظ اپی زوم های DNA ی ویروسی مورد نیاز بوده، به طور یکنواخت بیان می شود؛ بیان سایر آنتی ژن های مرحله نهفته ممکن است در سلول های متفاوتی تنظیم گردد. LMP-1 یک گیرنده فاکتور فعال شده رشد را تقلید می کند. (۲) آنتی ژن های زودهنگام (early antigens) پروتئین هایی غیر ساختاری اند که سنتز آنها به همانند سازی DNA ی ویروسی وابسته نیست. بیان آنتی ژن های زودهنگام گویای تکثیر زایای ویروسی است. (۳) آنتی ژن های دیرهنگام (late antigens) اجزای ساختاری کپسید ویروس (آنتی ژن کپسید ویروس) و پوشش ویروس (گلیکوپروتئین ها) می باشند. آنها در سلول هایی که متحمل عفونت زایا (تولیدی) ویروسی شده اند، به وفور ایجاد می شوند.

**پ) عفونت های تجربی حیوانات**

EBV برای انسان ها به شدت اختصاصی به گونه است. هرچند، تلقیح EBV به تامارین های کاتن – تاپ (بوزینه هایی که پوشش پنبه مانند دارند) غالباً سبب پیدایش لنفوم های بدخیم کشنده در آنها می شود.

**بیماری زایی و آسیب شناسی**

**الف) عفونت اولیه**

EBV معمولاً از طریق بزاق آلوده انتقال می یابد و عفونت در اوروفارنکس (حلق دهانی) آغاز می گردد. تکثیر ویروسی در سلول های اپیتلیال (یا سطح لنفوسیت های B) حلق و غدد بزاقی رخ می دهد. بسیاری از اشخاص، هفته ها تا ماه ها پس از عفونت، سطوح پایینی از ویروس را دفع می کنند. سلول های B ی آلوده عفونت را از نازوفارنکس به سرتاسر بدن گسترش می دهند. در اشخاص سالم، اکثر سلول‌های آلوده به ویروس حذف می شوند، اما تعداد اندکی از لنفوسیت هایی که به طور نهفته آلوده گشته اند، برای تمام عمر میزبان باقی می مانند (یک در $۱۰^{۵}$–$۱۰^{۶}$ سلول B).

عفونت های اولیه در کودکان معمولاً تحت بالینی اند، اما چنانچه در بالغین جوان اتفاق افتند، اغلب مونونوکلئوز عفونی حاد را توسعه می دهند. مونونوکلئوز یک تحریک پلی کلونال لنفوسیت ها است. سلول های B ی آلوده به EBV به سنتز ایمونوگلوبولین می پردازند. اتو آنتی بادی ها شاخص بیماری هستند. آنتی بادی هتروفیل که با آنتی ژن‌های روی گلبول های قرمز گوسفند بر هم کنش می‌نماید، یک اتو آنتی بادی کلاسیک می باشد.

**ب) فعال شدن مجدد از حالت نهفته**

فعال شدن مجدد عفونت های نهفته EBV می تواند روی دهد، که نشانه آن افزایش سطح ویروس در بزاق و DNA در سلول های بدن است. این فعال شدن های مجدد معمولاً از نظر بالینی خاموش اند. مشخص شده است که سرکوب ایمنی سبب عفونت مجدد می شود، که گاه با پیامد های وخیمی همراه است.

**یافته های بالینی**

اکثر عفونت های اولیه در کودکان بدون علامت هستند. در نوجوانان و بالغین جوان، سندرم کلاسیکِ مرتبط با عفونت اولیه، مونوکلئوز عفونی (در حدود ۵۰٪ از عفونت ها) است. EBV همچنین با چند نوع سرطان ارتباط دارد.

**الف) مونونوکلئوز عفونی**

پس از یک دوره ی کمون ۵۰–۳۰ روزه، علائم سردرد، تب، بی حالی، خستگی، و گلودرد پدید می آیند. بزرگی گره های لنفاوی و طحال مشخص است. بعضی از بیماران نشانه های هپاتیت را توسعه می دهند.

بیماری شاخص، خود محدود شونده بوده و ۴–۲ هفته دوام می آورد. در جریان بیماری، بر تعداد گلبول های سفید در گردش خون، با غالبیت لنفوسیت ها، افزوده می شود. بسیاری از آنها لنفوسیت های بزرگ و نامعمول T هستند. تب خفیف و بی‌حالی ممکن است هفته ها تا ماه ها پس از بیماری حاد پایدار بماند. در میزبان های سالم، پیامد ها نادر می باشند.

**ب) سرطان**

EBV با لنفوم بورکیت، کارسینوم نازوفارنکس، لنفوم های هوچکین و غیر هوچکین، و کارسینوم معده ارتباط دارد. اختلالات لنفوپرولیفراتیوِ پس از پیوند که با EBV مرتبط اند، یک پیامد در بیماران واجد سیستم ایمنی ناقص هستند. سرم های گرفته شده از بیماران مبتلا به لنفوم بورکیت یا کارسینوم نازوفارنکس دارای سطوح بالا رفته ای از آنتی بادی بر ضد آنتی ژن های اختصاصی به ویروس می باشند، و بافت های توموری حاوی DNA ی EBV بوده و تعداد محدودی از ژن های ویروسی را بیان می نمایند.

لنفوم بورکیت یک تومور فک در کودکان و بالغین جوان آفریقایی است (فصل ۴۳ را ببینید). اکثر تومور های آفریقایی (بیش از ۹۰٪) DNA ی EBV را داشته و آنتی ژن EBNA1 را بیان می کنند. در سایر بخش های جهان، تنها حدود ۲۰٪ از لنفوم های بورکیت در بر دارنده DNA ی EBV می باشند. گمان می رود که EBV ممکن است در مرحله ای زودهنگام در لنفوم بورکیت با نامیرا کردن سلول های B، درگیر باشد. مالاریا، یک کوفاکتور (فاکتور همراه) شناخته شده، ممکن است گسترش سلول های آلوده به EBV را تسریع نماید. در نهایت، ترانسلوکاسیون (جا به جایی) های مشخص کروموزومی ای وجود دارند که ژن های ایمونوگلوبولین را درگیر

کرده و به تنظیم زدایی بیان پروتو – انکوژن *c-myc* منجر می گردند.

کارسینوم (سرطان) نازوفارنکس (حلق بینی) یک سرطان سلول های اپیتلیال است و و در مردان چینی شایع می باشد. DNA ی EBV دائماً در سلول های کارسینوم نازوفارنکس یافت می شود و بیماران دارای سطوح بالایی از آنتی بادی علیه EBV هستند. EBNA1 و LMP1 بیان می شوند. اعتقاد بر این است که فاکتور هـای ژنتیکی و محیطی در بـروز کارسینوم نازوفارنکس اهمیت دارند.

اشخاصی که سیستم ایمنی آنها ناقص است به ابتلا به بیماری های لنفوپرولیفراتیو ناشی از EBV، که ممکن است کشنده باشند، مستعد انـد [لنفوپرولیفراتیو شرایطی است که در آن لنفوسیت هـا بیش از اندازه تولیـد می شوند]. از ۱ تا ۱۰ درصد از بیماران دریافت کننده پیوند، اغلب به هنگام تجربه یک عفونت اولیـه، به اختلال لنفوپرولیفراتیو مرتبط با EBV دچـار می گردند. لنفوم هـای تهاجمی سلول B ی مونوکلونال ممکن است توسعه یابند.

مبتلایان به ایدز مستعد ابتلا به لنفوم های مرتبط با EBV و لکوپلاکی مـودار دهـان (oral hairy leukoplakia) [یک رشد زگیـل مانند روی زبـان] هستند؛ این عارضـه، تمرکـز تکثیر EBV بر روی اپیتلیـال می باشد. تقریبـاً تمامی لنفوم هـای غیـر هوچکینِ سیستم عصبی مرکـزی با EBV مرتبط اند، اما کمتر از ۵۰٪ از لنفوم هـای منتشره، EBV – مثبت هستند. به علاوه، EBV با بیماری کلاسیک هوچکین در ارتباط بوده، ژنوم ویروسی تا ۵۰٪ موارد، در سلول های بدخیم رید – استِرْنْبِرگ یافت می شود.

## ایمنی

عفونت های EBV یک پاسخ ایمنی شدید را که مشتمل بر آنتی بادی هایی بر ضد بسیاری از پروتئین های اختصاصی به ویروس، تعدادی پاسخ های ایمنی با واسطه سلول، و ترشح لنفوکاین ها است، فـرا می خواند. ایمنی با واسطه سلول و سلول‌های T ی سایتوتوکسیک در محدود ساختن عفونت‌های اولیه و کنترل عفونت های مزمن اهمیت دارند.

آزمون سرولوژیک جهت تعیین الگوی آنتی بادی های اختصاصی علیه کلاس های متفاوت از آنتی ژن های EBV، راه معمول مشخص کردن وضعیت بیمار از نظر عفونت EBV است.

## تشخیص آزمایشگاه

### الف) سنجش های ملکولی برای شناسایی ویروس

سنجش های PCR برای DNA ی EBV می توانند ویروس را در خون، مایعات بدنی، و بافت ها بشناسند. شیوه های کمّی PCR می توانند پیشروی ویروسی را معین سازند و برای نظارت بر توسعه اختلال لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند یا PTLD ( post-transplant lymphoproliferative disorder) در اوایل، در بیماران دریافت کننده پیوند مورد استفاده اند. آزمون پلاسما، ویرمی (اغلب مرتبط با پیشروی PTLD) را شناسایی خواهد نمود، در حالی که با خون کامل می توان EBV الحاق شده به درون ژنوم گلبول سفید یا عفونت های نهفته را شناسایی کرد. RNA های EBER هم در سلول هایی که به طور نهفته آلوده شده اند و هم در سلول هایی که به طور لیتیک آلوده گشته اند، به فراوانی بیان می گردند و هدف تشخیصی سودمندی را به منظور شناسایی سلول های آلوده به EBV، به واسطه هیبریدیزاسیـون، در اختیار می نهند. آنتی ژن هـای ویروسی را می تـوان مستقیماً در بافت های لنفی و در کارسینوم های نازوفارنکس به اثبات رساند. در جریان مرحله حاد عفونت، حدود ۱٪ از لنفوسیت های گردش خون در بردارنده شاخص های EBVخواهند بود؛ پس از بهبودی از عفونت، حدود یک در ۱ میلیون لنفوسیت B ویروس را حمل خواهند کرد.

### ب) جدا سازی ویروس

EBV را می توان از بزاق، خون محیطی، یا بافت لنفی به واسطه نامیـرا نمودن لنفوسیت هـای طبیعی انسان، که معمولاً از خون بند ناف به دست می آیند، جدا کرد. این روش، دشوار و وقت گیر (مستلزم گذشت ۷-۶ هفته زمـان) بوده، به تجهیـزات تخصصی نیاز دارد و به ندرت انجـام می شود. همچنین امکان کشت دادن لنفوسیت های B ی "به طور خود به خودی تغییر یافته" در اثر DNA ی EBV، از بیماران آلوده به ویروس وجود دارد. هر عامل نامیرا کننده ی برداشتی، با یافتن DNA ی EBV یا آنتی ژن های اختصاصی به ویروس در لنفوسیت هـای نامیرا شده، به عنوان EBV تأیید می گردد.

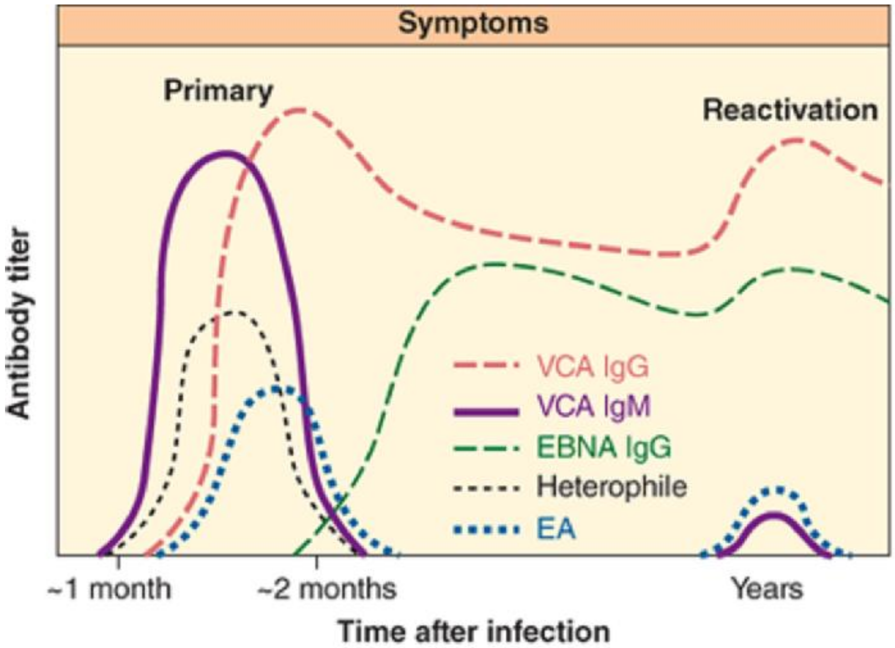
### پ) سرولوژی

روش های معمول سرولوژیک برای شناسایی آنتی بادی های ضد EBV عبارتند از : آزمون های الایزا، سنجش های ایمونوبِلات، و آزمون های ایمونوفلئورسنس غیر مستقیم با استفاده از سلول های لنفی EBV – مثبت.

الگوی شاخص پاسخ های آنتی بادی علیه آنتی ژن های اختصاصی به EBV پس از عفونت اولیه، در شکل ۱۳-۳۳ نشان داده شده است. در اوایل بیماری حاد، افزایشی گذرا در آنتی بادی های IgM علیه کپسید ویروس روی داده، ظرف چند هفته با آنتی بادی های IgG علیه این آنتی ژن، که برای تمام عمـر باقی می مانند، جایگـزین می شود. اندکی بعد، علیه این آنتی ژن اولیه، آنتی بادی هایی توسعه پیدا می کنند که برای چند ماه داوم می آورند. چند هفته پس از عفونت حاد، آنتی بادی های ضد EBNA و ضد آنتی ژن غشا به وجود آمده و در تمام عمر پا بر جا می مانند.

آزمون کمتر اختصاصیِ آگلوتیناسیون هتروفیل ممکن است جهت تشخیص عفونت های EBV به کار رود. در طی مونونوکلئوز عفونی، اکثر بیماران آنتی بادی های هتروفیل گذرایی را توسعه می دهند که سلول های گوسفند را آگلوتینه می کنند. آزمون های نقطه ای که به طور تجاری در دسترس اند، مناسب می باشند.

آزمون های سرولوژیک برای آنتی بادی های ضد EBV به برخی تفاسیر نیاز دارند. حضور آنتی بادی از نوع IgM علیه آنتی ژن کپسید ویروسی گویای عفونت فعلی است. آنتی بادی از نوع IgG علیه آنتی ژن کپسید ویروسی، شاخصی از عفونت گذشته و بیانگر مصونیت می باشد. آنتی بادی های ضد آنتی ژن زودهنگام گواه عفونت ویروسی فعلی هستند، گرچه این قبیل آنتی بادی ها اغلب در بیماران مبتلا به لنفوم بورکیت یا کارسینوم نازوفارنکس یافت می شوند. آنتی بادی های ضد آنتی ژن های EBNA عفونت گذشته با EBV را آشکار می سازند، گرچه پی بردن به افزایش در آنتی بادی آنتی EBNA پیشنهاد بر یک عفونت اولیه خواهد نمود. تمامی اشخاص علیه EBNA آنتی بادی توسعه نمی دهند.




*شکل ۱۳-۳۳. الگوی شاخص شکل گیری آنتی بادی علیه آنتی ژن های اختصاصی به اپستین – بار ویروس (EBV) پس از عفونت اولیه. اشخاصی که اخیراً به عفونت دچار شده اند، علیه آنتی ژن کپسید ویروسی [viral capsid antigen] دارای آنتی بادی های ایمونوگلولولین M (IgM) و IgG هستند (VCA IgM، VCA IgG)؛ تنها آنتی بادی های IgG سال ها باقی می مانند. آنتی بادی های هتروفیل گذرا توسعه پیدا کرده که می توانند سلول های گوسفند را آگلوتینه کنند. آنتی بادی های ضد آنتی ژن های اولیه (EA) در بسیاری از بیماران پدید آمده و چند ماه پا بر جا می مانند. چند هفته پس از عفونت حاد، آنتی بادی های ضد آنتی ژن های EBV ی همراه هسته ای یا EBNA (EBV nuclear-associated antigens) و ضد آنتی ژن غشا (membrane antigen) آشکار می گردند و برای تمام عمر باقی می مانند.*

**اپیدمیولوژی**

EBV در تمام بخش های جهان، با سرم مثبت بودن بیش از ۹۰٪ از بالغین، شیوع دارد. این ویروس عمدتاً در پی تماس با ترشحات اوروفارنکس (حلق دهانی) انتقال می یابد. در کشور های در حال توسعه، عفونت ها در اوایل زندگی رخ می دهند؛ بیش از ۹۰٪ از کودکان در سن ۶ سالگی آلوده هستند. این عفونت ها در اوایل دوران کودکی معمولاً بدون هر گونه بیماریِ قابل تشخیصی حادث می شوند. عفونت های ناآشکار به ایمنی دائمی در برابر مونونوکلئوز عفونی منجر می گردند. در کشور های صنعتی، بیش از ۵۰٪ از عفونت های EBV تا پایان نوجوانی و دوران جوانی، به تعویق می افتند. در تقریباً نیمی از موارد، عفونت با مونونوکلئوز عفونی تظاهر پیدا می کند. برآورد می شود سالیانه ۱۰۰,۰۰۰ مورد مونونوکلئوز عفونی در آمریکا به وجود آید.

**پیشگیری، درمان و کنترل**

هیچ واکسنی علیه EBV در دسترس نیست.

آسیکلوویر از دفع EBV از اوروفارنکس در جریان دوره تجویز دارو

می کاهد، اما بر تعداد سلول های B ی نامیرا شده به واسطه EBV، تأثیری نمی گذارد. آسیکلوویر بر روی علائم مونونوکلئوز فاقد اثر است و برای آن اثر سودمندی در درمان لنفوم هـای مرتبط با EBV در بیماران واجد سیستم ایمنی به خطر افتاده، اثبات نگردیده است.

با انتقال انتخابیِ سلول های T ی واکنش پذیر با EBV، امید درمان بیماری لنفوپرولیفراتیو مرتبط با EBV می رود.

**هرپس ویروس انسانی ۶**

HHV-6 که T- لنفوتروپیک است، نخست در سال ۱۹۸۶ شناسایی گردید. جدا شده های اولیه از کشت سلول های مونونوکلئرِ خون محیطیِ بیماران مبتلا به اختلالات لنفوپرولیفراتیو به دست آمدند.

**ویژگی های ویروس**

DNA ی ویروس kbp ۱۷۰-۱۶۰ اندازه داشته و از ترکیب میانگین ۴۴-۴۳ درصد G+C برخوردار است. آرایش ژنتیکی ژنـوم هرپس ویروس انسانی ۶ به آرایش ژنـوم CMV انسانی شباهت دارد.

به نظر می رسد HHV-6 از لحاظ آنتی ژنی با سایر هرپس ویروس های انسانیِ شناخته شده غیرخویشاوند باشد. استثنا در این خصوص، واکنش‌پذیری متقاطع محدودی است که با HHV-7 دارد. جدا شده های HHV-6 به دو گروه آنتی ژنیکِ از نزدیک خویشاوند اما متمایز (با نام های A و B) تفکیک می شوند.

ویروس در لنفوسیت های T ی CD4 به خوبی رشد می نماید. سایر انواع سلول ها، از جمله سلول های B، سلول هایی با منشأ گلیال، فیبروبلاست و مگاکاریوسیت، نیـز از تکثیـر ویروسی حمایـت می کنند. سلول هـا در اوروفارنکس باید آلوده شوند، زیرا ویروس در بزاق حضور دارد. روشن نیست کدام سلول ها در بدن به طور نهفته آلوده می شوند. CD46 انسان گیرنده سلولی برای این ویروس است.

**اپیدمیولوژی و یافته های بالینی**

مطالعات سرواپیدمیولوژیک با استفاده از آزمون هـای ایمونو فلئورسنس برای آنتی بادی هـای سرم، یا سنجش هـای PCR برای DNA ی ویروسی در بزاق یا سلول هـای خونی، از انتشار وسیع HHV-6 در جمعیت حکـایت می کنند. برآورد می شود بیش از ۹۰٪ از کودکان بالای ۱ سال و بالغین، ویروس - مثبت باشند.

عفونت های ناشی از HHV-6 معمولاً در اوایل کودکی رخ می دهند. عفونت اولیه باعث ایجـاد اِگزانتِم سوبیتوم (روزئولا اینفانتوم، یا بیماری «ششم») می شـود، کـه یک بیماری خفیـف شایـع در دوران کودکی بـا مشخصات تب و بثورات جلدی است. ظاهراً واریانت 6B عامل این بیماری می باشد. این ویروس با حملات تب دار در کودکان ارتباط دارد.

گمان می رود روش انتقال HHV-6 از راه ترشحات دهانی است. این واقعیت که هرپس ویروس انسانی ۶ یک عامل همه جا حاضر است، پیشنهاد بر دفع آن در محیط از حاملین آلوده می کند.

عفونت ها برای تمام عمر باقی می مانند. عفونت مجدد در بیماران دریافت کننده پیوند و در جریان بارداری به طور شایـع به چشم می خورد. پیامد های عفونتِ دوباره فعال شده مورد مطالعه قرار نگرفته اند. باز فعال شدن هرپس ویروس انسانی ۶ تقریباً در نیمی از بیمارانی که پیوند سلول بنیادی خون ساز را داشته اند، روی می دهـد، و می تواند با استفاده از PCR خون مـورد شناسایی قرار گیرد. این عفونت های مجدد مدت کوتاهی پس از پیوند اتفاق می افتند و با پیوندِ با تأخیر، اختلال سیستم عصبی مرکزی، و افزایش مرگ و میر توأم هستند.

**هرپس ویروس انسانی ۷**

یک هرپس ویروس انسانیِ T - لنفوتروپیک، به نام HHV-7، نخست در سال ۱۹۹۰ از سلول های T ی فعال شده ای جدا گردید که از لنفوسیت های خون محیطی اشخاص سالم برداشت شده بودند.

HHV-7 از لحاظ ایمونولوژیک متمایز از هرپس ویروس انسانی ۶ است، اگرچه آنها در سطح DNA حدوداً از ۵۰٪ هومولوژی برخوردار اند.

به نظر می رسد HHV-7 یک عامل همه‌جا حاضر باشد. اکثر عفونت‌های حاصل از آن در دوران کودکی رخ می دهند، اما نسبت به سن بسیار پایین تر بروز عفونت ناشی از HHV-6، دیرتر حادث می شوند. عفونت های پایدار در غدد بزاقی استقرار یافته، و ویروس می تواند از بزاق اکثر افراد به دست آید. در یک مطالعه وسیع بر روی بالغین سالم، ۷۵٪ از اشخاص مورد مطالعه، در طی دوره ۶ ماهه مطالعه، یک یا چند بار ویروس عفونت زا را در بزاق خود دفع نمودند. عفونت اولیه ناشی از HHV-7، به سان HHV-6، با روزئولا اینفانتوم در نوزادان و کودکان بزرگتر مرتبط است. بیماری دیگری که با هرپس ویروس انسانی ۷ ارتباط داشته باشد، هنوز به اثبات نرسیده است.

**هرپس ویروس انسانی ۸**

یک هرپس ویروس جدید، با نام HHV-8 و نیز موسوم به KSHV، نخست در سال ۱۹۹۴ در نمونه‌های سارکوم کاپوزی شناسایی گردید. هرپس ویروس سارکوم کاپوزی یا KSHV (Kaposi sarcoma herpes virus) لنفوتروپیک است و نسبت به سایـر هرپس ویروس هـای شناختـه شده، خویشاوندی نزدیکتری با EBV و هرپس ویروس سایمیری دارد. ژنوم KSHV (~۱۶۵ kbp) دارای ژن های متعدد خویشاوند با ژن های تنظیمیِ

سلولیِ درگیر در تکثیر سلول، آپوپتوز، و پاسخ های میزبان (سایکلین D، سایتوکاین ها، گیرنده شیمیوکاین) است که احتمالاً در بیماری زایی ویروسی دست دارند. این همانندیِ ملکولی با ژن های تنظیمی سلول، ویژگی بارز ویروس می باشد. KSHV عامل سارکوم کاپوزی (تومور عروقی ساختار سلولی مخلوط) است و در بیماری زایی لنفوم های مبتنی بر حفره بدن (body cavity-based lymphomas) که در مبتلایان به ایدز روی می دهند و در بیماری چند کانونی کاستِلمَن ( multicentric Castleman disease) نقش دارد.

KSHV مانند سایر هرپس ویروس ها همه جا حاضر نیست؛ در حدود ۵٪ از کل جمعیت آمریکا و اروپای شمالی، از گواه سرولوژیک عفونت KSHV برخوردار اند. تماس با ترشحات دهانی احتمالاً شایع ترین راه انتقال محسوب می شود. ویروس همچنین می تواند از راه جنسی، از مادر به کودک، از راه خون، و از طریق پیوند عضو انتقال یابد. در آفریقا، همچنین DNA ی ویروسی در نمونه های شیر مادر شناسایی شده است. عفونت ها در آفریقا شایع (بیش از ۵۰٪) بوده و در اوایل عمر کسب می شوند.

با استفاده از سنجش های PCR می توان DNA ی ویروسی را در نمونه های بیمار شناسایی کرد. کشت مستقیم ویروس دشوار و غیر عملی است. سنجش های سرولوژیک برای ارزیابی آنتی بادی پایدار ضد KSHV، با استفاده از ایمونو فلئورسنس غیر مستقیم، وسترن بلات، و الایزا، در دسترس هستند.

فوسکارنت، فامسیکلوویر، گانسیکلوویر، و سیدوفوویر علیه تکثیر KSHV فعال می باشند. سطح تکثیر KSHV و درصد سارکوم های جدید کاپوزی در بیماران HIV- مثبت، به دلیل درمان ضد رتروویروسی مؤثر، به طور قابل توجهی کاسته شده است، که این موضوع احتمالاً بازتاب نظارت دوباره سیستم ایمنی علیه سلول های آلوده به KSHV می باشد.

## ویروس B

ویروس هرپس B ی میمون های دنیای قدیم (اروپا، آسیا، و آفریقا) برای انسان ها به شدت پاتوژنیک است. انتقال پذیری این ویروس به انسان ها محدود می باشد، اما عفونت هایی که در اثر آن رخ می دهند، با مرگ و میر بالا (۶۰٪~) همراه اند. بیماری ویروس B در انسان مِیلیت (التهاب نخاع) بالا رونده ی حاد و انسفالومیلیت (التهاب نخاع و مغز) است.

### ویژگی های ویروس

ویروس B یک هرپس ویروس شاخص بوده که در ماکاک ها (میمون های دنیای قدیم در آسیا) بومی است. ویروس B در رِزوس، سینومولگوس، و سایر میمون های ماکاک (جنس ماکاکا) وجود دارد. این ویروس، هرپس ویروس سِرکوپیتِسین ۱ نامیده می شود، که جایگزین نام قدیمی تر هرپس سیمیِه می باشد. سازمان ژنوم آن به سازمان ژنوم HSV، با ژن های متعددی که به طور هم خط آرایش یافته اند، شباهت دارد. محتوای G+C ژنوم ویروس B ۷۵٪ است، که بالا ترین میزان در میان هرپس ویروس ها محسوب می شود. به سان تمامی هرپس ویروس ها، ویروس B عفونت های نهفته را در میزبان های آلوده مستقر می سازد. این ویروس به خوبی در کشت های کلیه میمون، کلیه خرگوش، و سلول های انسانی با چرخه رشد کوتاه، به تکثیر می پردازد. اثرات سایتوپاتیک آن به اثرات سایتوپاتیک HSV شباهت دارد.

### بیماری زایی و آسیب شناسی

عفونت های ویروس B به ندرت در میمون های رزوس موجب بیماری می شوند. ضایعات وزیکولی اوروفارنکس ممکن است رخ دهند که به ضایعات اوروفارنکسیِ ناشی از HSV در انسان ها شبیه می باشند. ضایعات تناسلی نیز پدید می آیند. بسیاری از میمون های رزوس واجد عفونت های نهفته ویروس B اند که ممکن است در شرایط استرس، دوباره فعال گردند.

ویروس به سایر میمون ها، خرگوش ها، خوکچه های هندی، رت ها، و موش‌ها انتقال می یابد. خرگوش ها پس از تلقیح ویروس B، به طور معمول عفونت های کشنده را توسعه می دهند.

عفونت های ویروس B در انسان ها معمولاً ماحصل گازگرفتگی میمون‌ها هستند، اگرچه انتقال عفونت از راه تنفسی یا پاشیدن روی چشم نیز ممکن است. ویژگی بارز عفونت های ویروس B در انسان ها تمایل بسیار شدیدی است که در ایجاد بیماری نورولوژیک (عصبی) دارند. بسیاری از بقا یافتگان، اختلال عصبی خواهند داشت.

### اپیدمیولوژی و یافته های بالینی

ویروس B به واسطه تماس مستقیم با ویروس یا مواد حاوی ویروس منتقل می شود. انتقال در میان میمون های ماکاکا، بین میمون ها و انسان ها، و ندرتاً از انسان به انسان صورت می گیرد. ویروس ممکن است در بزاق، ملتحمه چشم، مایعات وزیکولی، نواحی تناسلی، و مدفوع میمون ها حضور داشته باشد. انتقال تنفسی می تواند روی دهد. تماس مستقیم با قفس حیوانات و با کشت های سلولی میمون آلوده، سایر منابع عفونت به شمار می روند.

عفونت در میزبان طبیعی به ندرت با بیماری آشکار همراه است. عفونت های ویروس B در گروه (مجموعه) های میمون های رزوس بسیار شایع می باشند. شیوع سرمی در حیوانات بالغ ۷۰٪ یا بالاتر است. از آنجایی که عفونت های نهفته ممکن است مجدداً فعال گردند، حیوانات سرم مثبت مخازنی برای انتقال عفونت های ویروس B هستند. فراوانی دفع ویروس B

توسط میمون ها احتمالاً بیش از ۳٪ نیست.

اشخاصی که با میمون های ماکاک مواجه اند، شامل محققین پزشکی، دامپزشکان، صاحبان حیوانات دست آموز، و کارگران باغ وحش، در خطر کسب عفونت ویروس B قرار دارند. کسانی که با این افراد در تماس نزدیک هستند نیز تا حدودی در خطر می باشند.

## درمان و کنترل

پس از آن که بیماری بالینی تظاهر پیدا کرد، هیچ درمان اختصاصی ای برای آن وجود ندارد. اگرچه، بلافاصله پس از مواجهه، درمان با آسیکلوویر توصیه می شود. معلوم نیست که γ- گلوبولین درمان مؤثری برای عفونت های انسانی ویروس B باشد. هیچ واکسنی در دسترس نیست.

با انجام فرآیند های صحیح در آزمایشگاه و در هنگام سر و کار داشتن با میمون های ماکاک و مدیریت آنها، می توان خطر عفونت های ویروس B را کاهش داد. این خطر، ماکاک ها را به عنوان حیوانات دست آموز نامناسب می سازد.

## خلاصه فصل

- هرپس ویروس ها ویروس هایی بزرگ با ژنوم DNA ی دو رشته ای هستند؛ حدود ۱۰۰ هرپس ویروس مختلف شناخته شده است که گونه های مختلف را آلوده می نمایند.
- اعضای خانواده هرپس ویروس در ویژگی های بیولوژیکی تفاوت چشمگیری دارند.
- تمام هرپس ویروس ها عفونت های نهفته مادام العمر را مستقر می سازند.
- چند هرپس ویروس از پاتوژن های مهم انسان ها بوده و انواع وسیعی از بیماری ها را پدید می آورند.
- بیماری های مرتبط با عفونت اولیه و عفونت باز فعال شده توسط یک هرپس ویروس معین ممکن است به طور برجسته متفاوت باشند.
- هرپس ویروس ها ممکن است بیماری شدیدی را در اشخاص واجد سیستم ایمنیِ به خطر افتاده ایجاد کنند.
- انواع ۱ و ۲ از ویروس هرپس سیمپلکس در هومولوژیِ برخی از توالی اشتراک داشته، محدوده ی میزبانیِ گسترده، رشد سریع، و استقرار عفونت های نهفته در سلول های عصبی را به نمایش می گذارند.
- هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۱ معمولاً با ضایعات اوروفارنکسی مرتبط است، و نوع ۲ عمدتاً عفونت های تناسلی را ایجاد می کند.
- چند داروی ضد ویروسی علیه هرپس سیمپلکس ویروس مؤثر اند.
- هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۱ شایع ترین عامل انسفالیت کشنده ی اسپورادیک است.
- واریسلا – زوستر ویروس در عفونت اولیه کودکان موجب آبله مرغان و پس از فعال سازی مجدد در بالغین موجب زونا می شود.
- یک واکسن آبله مرغان زنده ی ضعیف شده در دسترس است. مدل قوی تر این واکسن برای پیشگیری از زونا در افراد بزرگتر مجوز گرفته است.
- سایتومگالوویروس ها علل مهم نقص های مادرزادی و عقب ماندگی ذهنی پس از عفونت های مادرزادی هستند.
- عفونت های ناآشکار با سایتومگالوویروس ها در دوران کودکی شایع می باشند.
- دریافت کنندگان پیوند عضو در خطر ابتلا به بیماریِ باز فعال شده ی سایتومگالوویروس، به ویژه پنومونی، قرار دارند.
- واریسلا – زوستر ویروس و سایتومگالوویروس در کشت سلولی به آهستگی رشد می کنند.
- اپستین – بار ویروس عفونت های نهفته را در لنفوسیت های B مستقر می سازد.
- اپستین – بار ویروس مونونوکلئوز عفونی را ایجاد نموده و با چند سرطان انسانی، از جمله لنفوم بورکیت و کارسینوم نازوفارنکس، ارتباط دارد.
- هرپس ویروس سارکوم کاپوزی عامل سارکوم کاپوزی، یک تومور عروقی، است.

## پرسش های مروری

۱. یک پسر ۳ ساله که پیش از این سالم بوده است، به یک بیماری ویروسی کلاسیک دوران کودکی دچار می شود. کدام یک از عفونت های ویروسی اولیه دوران کودکیِ زیر معمولاً بدون علامت است؟

الف) سایتومگالوویروس

ب) اپستین – بار ویروس

پ) ویروس هپاتیت B

ت) واریسلا – زوستر ویروس

ث) پاروووویروس B19

۲. کدام یک از موارد زیر درمان توصیه شده برای عفونت تناسلی HSV می باشد؟

الف) آسیکلوویر

ب) واکسن ویروس زنده ی ضعیف شده

پ) ایمونوگلوبولین هرپس

ت) اینترفرون آلفا

ث) ریباویرین

۳. اکثر عفونت های هرپس ویروس در سراسر جهان اندمیک اند. کدام یک از ویروس های زیر اختلافات جغرافیایی برجسته ای را در شیوع سرمی نشان می دهد؟

الف) سایتومگالوویروس

ب) اپستین – بار ویروس

پ) هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۲

ت) هرپس ویروس سارکوم کاپوزی

ث) واریسلا – زوستر ویروس

۴. یک زن دانشجوی ۱۹ ساله به تب، گلودرد، و لنف آدنوپاتی همراه با لنفوسیتوز (افزایش تعداد لنفوسیت ها) با سلول های غیر معمول و افزایش در آگلوتینین های سلول گوسفند، دچار می شود. محتمل ترین تشخیص کدام است؟

الف) هپاتیت عفونی

ب) مونونوکلئوز عفونی

پ) آبله مرغان

ت) عفونت هرپس‌سیملپلکس

ث) مننژیت ویروسی

۵. یک اسمیر تِزانک که از تکه های حاصل از خراشیدن یک وزیکول روی پوست به دست آمده است، سلول های غول آسای چند هسته ای را نشان می دهد. سلول های غول آسای چند هسته ای با کدام یک از ویروس های زیر در ارتباط اند؟

الف) واریسلا – زوستر

ب) واریولا ماژور

پ) کوکساکی ویروس

ت) مولوسکوم کونتاژیوزوم

۶. کدام یک از گفته های زیر درباره بتا هرپس‌ویروس ها صحیح نیست؟

الف) آنها در میزبان های آلوده عفونت های نهفته را مستقر ساخته و به طور نامحدود باقی می مانند.

ب) آنها در بیماران واجد سیستم ایمنی به خطر افتاده، دوباره فعال می شوند.

پ) اکثر عفونت های ناشی از آنها تحت بالینی اند.

ت) آنها می توانند سلول های لنفی را آلوده نمایند.

ث) آنها در سلول‌های کشت شده دارای چرخه تکثیر کوتاه بوده و سایتولیتیک هستند.

۷. یک زن ۲۸ ساله به هرپس تناسلی راجعه مبتلا گشته است. کدام یک از گفته های زیر درباره عفونت های هرپس تناسلی صحیح می باشد؟

الف) فعا شدن مجدد ویروس نهفته در جریان بارداری هیچ خطری برای نوزاد به همراه ندارد.

ب) ویروس نمی تواند در غیاب ضایعات آشکار منتقل شود.

پ) رویداد های راجعه حاصل از فعالیت مجدد ویروس نهفته به شدید تر بودن از عفونت اولیه گرایش دارند.

ت) عفونت های هرپس تناسلی می توانند از هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۱ یا ۲ ناشی شوند.

ث) هرپس سیمپلکس ویروس نهفته را می توان در سلول های دندریتیک یافت.

۸. کدام یک از ویروس های زیر عامل سندرم شبه مونونوکلئوز بوده و در ادرار دفع می شود؟

الف) سایتومگالوویروس

ب) اپستین – بار ویروس

پ) هرپس ویروس انسانی ۶

ت) واریسلا – زوستر ویروس

ث) هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۲

۹. در یک زن ۵۳ ساله تب و نشانه های عصبی موضعی پدید می آیند. تصویر برداری رزونانس مغناطیسی یا MRI ( magnetic resonance imaging) یک ضایعه را در لُب گیجگاهی چپ آشکار می سازد. کدام یک از آزمون های زیر مناسب ترین آزمون برای تشخیص انسفالیت هرپس سیمپلکس در این بیمار است؟

الف) بیوپسی مغز

ب) اسمیر تزانک

پ) سنجش واکنش زنجیره ای پلیمراز برای DNA ی ویروسی در مایع مغزی نخاعی

ت) آزمون سرولوژیک برای آنتی بادی IgM ضد ویروسی

۱۰. کدام یک از تومور های زیر ناشی از ویروسی به غیر از اپستین – بار

ویروس است؟

الف) لنفوم های پس از پیوند

ب) بیماری هوچکین

پ) سارکوم کاپوزی

ت) لنفوم های غیر هوچکین سیستم عصبی مرکزی، مرتبط با ایدز

ث) لنفوم بورکیت

۱۱. شیوعی از بثورات جلدی موسوم به "مَت هرپس" (تبخال تشک کشتی) در میـان دانش آمـوزان دبیرستانی که در یک مسابقه کشتی شرکت کرده بودند، روی داد. کدام یک از گفته های زیر دقیق تر است؟

الف) این بثورات در میان کشتی‌گیران مسری نیستند.

ب) عامل مسبب، هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۱ است.

پ) ضایعات معمولاً ۱ ماه یا بیشتر داوم می آورند.

ت) عامل مسبب، واریسلا – زوستر ویروس است.

ث) دانش آموزان باید قبل از شرکت در مسابقات کشتی، واکسینه شوند.

۱۲. واکسن زونا برای کدام یک از گروه های زیر توصیه می شود؟

الف) نوجوانان سالم

ب) افراد بالاتر از ۶۰ سال

پ) زنان باردار

ت) کسانی که هیچگاه آبله مرغان نداشته اند.

۱۳. شایع ترین عفونت مادرزادی از کدام مورد ناشی می شود؟

الف) واریسلا – زوستر ویروس

ب) هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۲

پ) هرپس ویروس انسانی ۸ (هرپس ویروس سارکوم کاپوزی)

ت) سایتومگالوویروس

ث) پاروووویروس

۱۴. کدام گروه زیر در خطر بالایی برای ابتلا به زونا قرار دارد؟

الف) اشخاص در سنین بالا

ب) بیماران مبتلا به درماتیتِ آتوپیک

پ) زنان باردار

ت) اشخاصی که با واکسن آبله مرغان واکسینه شده اند.

ث) نوزادان مبتلا به عفونت مادرزادی

۱۵. کدام مـورد زیـر بهتریـن توضیـح برای عمل انتخـابیِ آسیکلوویر (آسیکلوگوآنوزین) در سلول های آلوده به هرپس سیمپلکس ویروس (HSV) است؟

الف) آسیکلوویر به طور اختصاصی به گیرنده های ویروسی فقط روی سطح سلول های آلوده به HSV اتصال می یابد.

ب) آسیکلوویر در اثـر فسفـوکیناز کـد شده تـوسط ویـروس فقط درون سلول های آلوده به HSV فسفریله می شود.

پ) آسیکلوویر بـه طور انتخـابی RNA پلیمـراز را در ویـریون HSV مهار می سازد.

ت) آسیکلوویر به طور اختصاصی پروتئین ماتـریکس HSV را بلوکه نموده، از این طریق، از رها سازی HSV جدید ممانعت به عمل می آورد.

۱۶. تمام گفته های زیر درباره حالت نهفتگیِ هرپس ویروس صحیح است، مگر :

الف) محرک هـای درونی می توانند باعث فعال شدن مجدد عفونت نهفته، همراه با القای بیماری علامت دار شوند.

ب) در جریان نهفتگی، آنتی بادی ضد ویروسی در سرم اشخاص آلوده قابل اثبات نیست.

پ) فعال شدن مجدد هرپس ویروس های نهفته در بیمارانی که ایمنیِ با واسطه سلول در آنها آسیب دیده است، نسبت به بیماران برخوردار از سیستم ایمنی کارآمد، شایع تر است.

ت) ویروس می توانـد از سلول هـایی که به طور نهفته آلوده شده انـد، به واسطه کشت همزمان با سلول های حساس، برداشت شود.

۱۷. در کدام یک از وضعیت هـای زیر، واکسن هـا در پیشگیری از بیماری هرپس ویروس مؤثر نشان داده اند؟

الف) عفونت اولیه هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۱

ب) عفونت مجدد هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۲

پ) عفونت مجدد واریسلا – زوستر ویروس

ت) عفونت اولیه سایتومگالوویروس

ث) عفونت مجدد اپستین – بار ویروس

۱۸. هرپس سیمپلکس ویروس و سایتومگالوویروس در بسیاری از ویژگی ها اشتراک دارند. در کدام ویژگی زیر کمترین احتمال اشتراک وجود دارد؟

الف) عامل مهم بیماری و مرگ و میر در نوزادان

ب) نابهنجاری های مادرزادی ناشی از عبور از جفت

پ) عامل مهم بیماری شدید در اشخاص دچار سیستم ایمنی سرکوب شده

ت) عفونت های خفیف و ناآشکار

۱۹. هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۱ (HSV-1) در چند شیوه مختلف از هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۲ (HSV-2) متمایـز است. کـدام یک از گفته های زیر از کمترین صحت برخوردار می باشد؟

الف) HSV-1 نسبت به HSV-2 ضایعـات را عمدتـاً در بالای ناف پدید می آورد.

ب) عفونت ناشی از HSV-1 با هیچ توموری در انسان ارتباط ندارد.

پ) آنتی سرم ضد HSV-1 به مراتب کارآمد تر از آنتی سرم ضد HSV-2 است.

ت) در حالی که HSV-1 عود های مکرر را ایجاد می کند، عفونت HSV-2 به ندرت بازگشت می نماید.

۲۰. تمام گفته های زیر درباره اپستین – بار ویروس صحیح است، مگر :

الف) بسیاری از عفونت ها خفیف یا ناآشکار اند.

ب) عفونت اولیه در اوایل حیات کسب می گردد، و به احتمال زیاد تصویر شاخص مونونوکلئوز عفونی تظاهر می یابد.

پ) لنفوسیت هایی که به طور نهفته آلوده گشته اند، پس از رویداد حاد عفونت، دائماً پایدار اند.

ت) عفونت در برابر رویداد دوم مونوکلئوز عفونی مصونیت اعطا می نماید.

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱– ت | ۲– الف | ۳– ت |
| ۴– ب | ۵– الف | ۶– ث |
| ۷– ت | ۸– الف | ۹– پ |
| ۱۰– پ | ۱۱– ب | ۱۲– ب |
| ۱۳– ت | ۱۴– الف | ۱۵– ب |
| ۱۶– ب | ۱۷– پ | ۱۸– ب |
| ۱۹– ت | ۲۰– ت | |

# فصل ۳۴ پاکس ویروس ها

**مقدمه**

پاکس ویروس ها بـزرگ ترین و پیچـیده ترین ویروس های آلوده کننده انسان ها هستند. این خانواده گروه بزرگی از عواملی را در بر می گیـرد که از لحاظ مورفولوژیک شبیه به هم بوده و در یک آنتی ژن نوکلئوپروتئینی مشترک سهیم اند. عفونت های ایجاد شونده توسط اکثر پاکس ویروس ها با بثورات جلدی مشخص می گردند، اگرچه ضایعات به وجود آمده توسط بعضی از اعضای این خانواده به طور بارز پرولیفِراتیو (تکثیری) هستند. این گـروه واجـد واریولا ویروس عامل مسبب آبله (smallpox) است، بیمـاری ای ویروسی که در طول تاریخ ثبت شده، انسان ها را مبتلا ساخته است.

با آن که آبله به دنبال کوشش های گسترده سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۸۰ از جهان ریشه‌کن گشت، این نگرانی وجود دارد که ویروس بتواند بار دیگر و در قالب یک جنگ افزار بیولوژیک ظاهر شود.

لزوم آشنایی با ویروس واکسینیا (مورد استفاده در واکسیناسیون های آبله) و پیامد های احتمالی آن در انسان ها می رود. همچنین لازم است تا از سایر بیماری های پاکس ویروس آگـاه باشیم، زیـرا این بیماری ها ممکن است به آبله شباهت داشته باشند و با بهره گیری از شیوه های آزمایشگاهی، متمایـز گردند. سرانجام، ویروس واکسینیا به عنوان ناقل (وِکتور) مورد مطالعات وسیع قـرار گرفته است تا بتوان ژن هـای ایمنی ساز فعال را در قالب واکسن هـای ویروسی زنده برای انواعی از بیماری هـای ویروسی در انسان هـا و حیوانات اهلی عرضه کرد.

**ویژگی های پاکس ویروس ها**

ویژگی های مهم پاکس ویروس ها در جدول ۱-۳۴ ذکر گردیده اند.

جدول ۱-۳۴ ویژگی های مهم پاکس ویروس ها

| |
|---|
| **ویریون :** ساختار پیچیده، بیضوی یا آجر مانند، ۴۰۰-۳۰۰ nm طول × ۲۳۰ nm قطر؛ سطح خارجی برآمدگی های شیار مانند را نشان می دهد؛ حاوی مرکز و اجسام جانبی |
| **ترکیب :** DNA (۳٪)، پروتئین (۹۰٪)، لیپید (۵٪) |
| **ژنوم :** DNA ی دو رشتـه ای، خطی، به انـدازه ۳۷۵-۱۳۰ kbp؛ دارای حلقه های انتهایی، واجد محتـوای G+C پایین (۴۰-۳۰ درصد) مگـر در پارا پاکس ویروس (۶۳٪) |
| **پروتئین ها :** ویریون ها در بر دارنده بیش از ۱۰۰ پلی پپتید هستند؛ آنزیم های متعددی در مرکز، از جمله یک سیستم رونویسی، حضور دارند. |
| **پوشش :** سر هم شدن ویریون مستلزم شکل گیری غشا های متعدد است. |
| **تکثیر :** کارخانه های سیتوپلاسمی |
| **خصوصیات برجسته :**<br>بزرگ ترین و پیچیده ترین ویروس ها؛ بسیار مقاوم در برابر غیر فعال شدن<br>پروتئین های کد شده توسط ویروس به گریز از سیستم دفاعی میزبان کمک می کنند.<br>آبله نخستین بیماری ویروسی بود که از جهان ریشه کن گردید. |

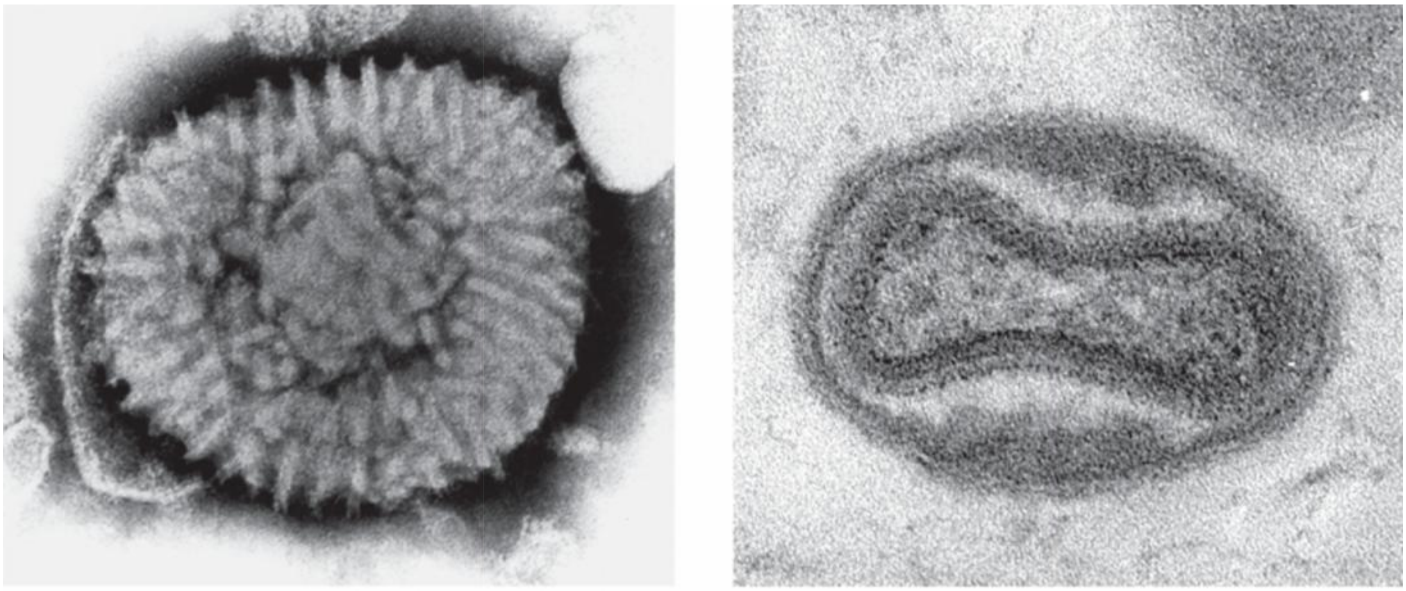
**ساختار و ترکیب**

پاکس ویروس ها به اندازه کافی بزرگ هستند تا در زیر میکـروسکوپ نوری به عنوان ذرات عاری از خصوصیـات دیده شوند. در میکروسکوپ الکترونی آنها به صورت ذرات آجر مانند یا بیضوی با اندازه تقریبی ۲۳۰ × ۴۰۰-۳۰۰ نانومتر نمایان می گردند. ساختار آنها پیچیده است و با تقارن بیست وجهی یا تقارن مارپیچی مطابقت ندارند. سطح خارجی ذرات دارای برآمدگی های شیار مانند است. یک غشای لیپوپروتئینی خارجی، یا پوشش، مرکز و دو ساختار با عملکرد ناشناخته، موسوم به اجسام جانبی، را احاطه می کند (شکل ۱-۳۴).

مرکز حاوی ژنوم بزرگ ویروسی به صورت DNA دو رشته ای و خطی(kbp ۳۷۵-۱۳۰) می باشد. توالی ژنومی کامل چند پاکس ویروس، از جمله واکسینیا و واریولا مشخص شده است. ژنوم واکسینیا حدود ۱۸۵ قالب باز خواندن دارد. DNA واجد تکرارهای انتهایی معکوس با طول متغیر است و رشته ها در انتها ها توسط حلقه هایی با پیچ تند به هم مرتبط اند. تکرار های انتهایی معکوس ممکن است مشتمل بر توالی های رمز باشند، بنابراین بعضی از ژن ها در هر دو انتهای ژنوم حضور دارند. DNA غنی از باز های آدنین و تیمین است.

ترکیب شیمیایی پاکس ویروس به ترکیب شیمیایی یک باکتری شباهت دارد. واکسینیا ویـروس به طور غالب متشکل از پروتئیـن (۹۰٪)، لیپیـد (۵٪)، و DNA (۳٪) است. بیش از ۱۰۰ پلی پپتید ساختـاری در ذرات ویروس شناسایی شده اند. تعدادی از پروتئین هـا گلیکوزیله یا فسفریله اند. لیپید هـا کلسترول و فسفو لیپید ها می باشند.

ویریون حاوی آنزیم های متعدد، از جمله یک سیستم رونویسی است که می تواند mRNA ی ویروسی را سنتز، پلی آدنیله، کلاهک گذاری، و متیله کند.



A B

*شکل ۱-۳۴. ریزنگار هـای الکترونی از ویریون هـای واکسینیا (اورتوپاکس ویروس). A: ذره ی به طور منفی رنگ آمیزی شده برآمدگی هـای شیـار مانند یـا سازه های لوله ای را نشان می دهد که سطح را می پوشانند (×۲۲۸,۰۰۰). B: برش نازک از ویریون واکسینیا یک مرکزِ دو طرف مقعر، دو جسم جانبی، و یک غشای خارجی را نشان می دهد (×۲۲۰,۰۰۰)*

**رده بندی**

پاکس ویروس ها بر پایه این که میزبان های حشره ای یا مهـره دار را آلوده سازند، به دو زیرخانواده تقسیم می گردند. پاکس ویروس هـای مهـره داران در نُه جنس جای می گیرند، و اعضای یک جنس معین مورفولوژی و طیـف میزبانی، به علاوه بعضی خویشاوندی های آنتی ژنی را به نمایش می گذارند.

اکثر پاکس ویروس هـایی که می توانند در انسان هـا بیماری ایجاد کنند، در جنس هـای اورتوپاکس ویروس و پارا پاکس ویروس گنجـانده شده اند؛ همچنین چند پاکس ویروس وجود دارند که در جنس هـای یاتاپاکس ویروس و مولوکسی پاکس ویروس رده بندی می شوند (جدول ۲-۳۴).

اورتوپاکس ویروس ها طیف میزبانی گسترده ای داشته، بر چندین مهره‌دار اثر می نهند. آنها شامل ویروس های اِکتِرومِلیا (آبله موشی یا موس پاکس [mouspox])، آبله شتری یا کَمِل پاکس (camelpox)، آبله گاوی یا کوپاکس (cowpox)؛ آبله میمون یا مانکی پاکس (monkeypox)، واکسینیا، و واریولا (آبله انسانی یا اِسمال پاکس [smallpox]) هستند. چهار ویروس آخـر برای انسان ها عفونت زا می باشند. واکسینیا ویروس تنها در جنبه هـای جزئی مورفولوژی، متفاوت از ویروس هـای واریولا و کوپاکس است. این ویروس از نظر ساختار و تکثیر، پیش نمونه ی پاکس ویروس ها محسوب می شود. مانکی پاکس ویروس می تواند جوندگان، میمون ها، و انسان ها را آلوده کند و ممکن است از لحـاظ بالینی به اسمال پاکس شبیه باشد.

بعضی از پاکس ویروس هـا طیـف میـزبانی محـدودی داشته و صرفـاً خرگوش ها (فیبروما و میکسوما) یا فقط پرندگان را آلوده می نمایند. سایرین عمدتاً در گوسفند (آبله گوسفندی یا شیپ پاکس [sheeppox]) و بز (آبله بزی یا گوت پاکس [goatpox]) یا گاو ها (پسودوکوپاکس، یا گرهک شیردوش [milker’s nodule]) عفونت ایجاد می کنند.

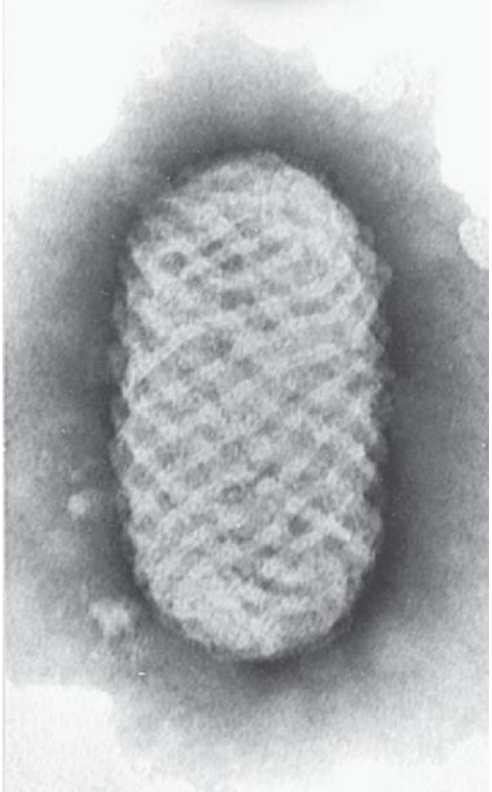
پارا پاکس ویروس‌ها از لحاظ مورفولوژی متمایز اند. پارا پاکس ویروس‌ها در مقایسه با اورتوپاکس ویروس ها تا اندازه ای کوچک تر (۱۶۰nm × ۲۶۰) بـوده و سطح آنها یک الگـوی چلیپایی (ضربدری) را نشان می دهـد (شکل

۲-۳۴). ژنوم آنها کوچک تر (kbp ۱۳۵~) و دارای محتوای گوانین به علاوه سیتوزین بالاتر (۶۳٪) نسبت به ژنوم اورتوپاکس ویروس ها (kbp ۲۵۰-۱۷۰، G+C ۴۰-۳۰ درصد) است.

تمامی پاکس ویروس های مهره داران از یک آنتی ژن نوکلئوپروتئینی مشترک در مرکز برخوردار اند. میان ویروس های واقع در یک جنس معین واکنش پذیری متقاطع سرولوژیک وجود دارد، اما در بین جنس ها واکنش پذیری بسیار محدودی به چشم می خورد. در نتیجه، ایمونیزاسیون با ویروس واکسینیا هیچ حفاظتی را در برابر بیماری ناشی از پارا پاکس ویروس ها یا پاکس ویروس های رده بندی نشده فراهم نمی کند.

جدول ۲-۳۴. پاکس ویروس های مسبب بیماری در انسان ها

| جنس | ویروس | میزبان اولیه | بیماری |
|---|---|---|---|
| اورتوپاکس ویروس | واریولا (ماژور و ماینور) | انسان ها | آبله (اکنون ریشه‌کن شده است) |
| | واکسینیا | انسان ها | ضایعه موضعی؛ مورد استفاده در واکسیناسیون آبله |
| | بوفالوپاکس | واترِ بوفالو | به ندرت عفونت های انسانی؛ ضایعه موضعی |
| | مانکی پاکس | جوندگان، میمون ها | به ندرت عفونت های انسانی؛ ضایعه فراگیر |
| | کوپاکس | گاو ها | به ندرت عفونت های انسانی؛ ضایعه زخمی موضعی |
| پاراپاکس ویروس | اورف | گوسفند | به ندرت عفونت های انسانی؛ ضایعه موضعی |
| | پسودوکوپاکس | گاو ها | |
| | بووین پاپولار استوماتیتیس | گاو ها | |
| مولوسکی پاکس ویروس | مولوسکوم کونتاژیوزوم | انسان ها | تعداد زیادی گرهک خوش خیم پوستی |
| | تاناپاکس | میمون ها | به ندرت عفونت های انسانی؛ ضایعه موضعی |
| یاتاپاکس ویروس | یاباپاکس | میمون ها | بسیار به ندرت و اتفاقی عفونت های انسانی؛ تومور های پوستی موضعی |



*شکل ۲-۳۴. ریزنگار الکترونی از ویروس اورف (پاراپاکس ویروس). به الگوی مشخص چلیپایی (ضربدری) سطح ویریون توجه نمایید (×۲۰۰,۰۰۰)*

**تکثیر پاکس ویروس**

چرخه تکثیر واکسینیا ویروس در شکل ۳-۴۳ خلاصه گردیده است. پاکس ویروس ها در این که کل چرخه تکثیر آنها در سیتوپلاسم سلول های آلوده به وقوع می پیوندد، در میان ویروس های DNA دار منحصر به فرد هستند. اگرچه، احتمال دست داشتن فاکتور های هسته ای در رونویسی و سر هم شدن ویریون می رود. همچنین، پاکس ویروس ها بر اساس این واقعیت که مرحله پوسته برداری از آنها مستلزم حضور یک پروتئینِ کد شونده توسط ویروس و به تازگی سنتز شده، است از تمامی دیگر ویروس های حیوانی باز شناخته می شوند.

**الف) اتصال، نفوذ، و پوسته برداری ویروس**

ذرات ویروس با سطح سلول تماس برقرار کرده و با غشای سلولی ادغام می شوند. بعضی از ذرات ممکن است درون واکوئل ها نمایان شوند. مراکز ویروسی به درون سیتوپلاسم رها می گردند. در میان چند آنزیم موجود در ذره پاکس ویروس، RNA پلیمراز ویروسی جای دارد که در حدود نیمی از ژنوم ویروسی را به mRNA اولیه رونویسی می کند. این mRNA ها درون مرکز ویروس رونویسی گشته و آنگاه به داخل سیتوپلاسم آزاد می شوند. از آنجایی که آنزیم های ضروری درون مرکزی ویریون واقع گردیده اند، رونویسی اولیه

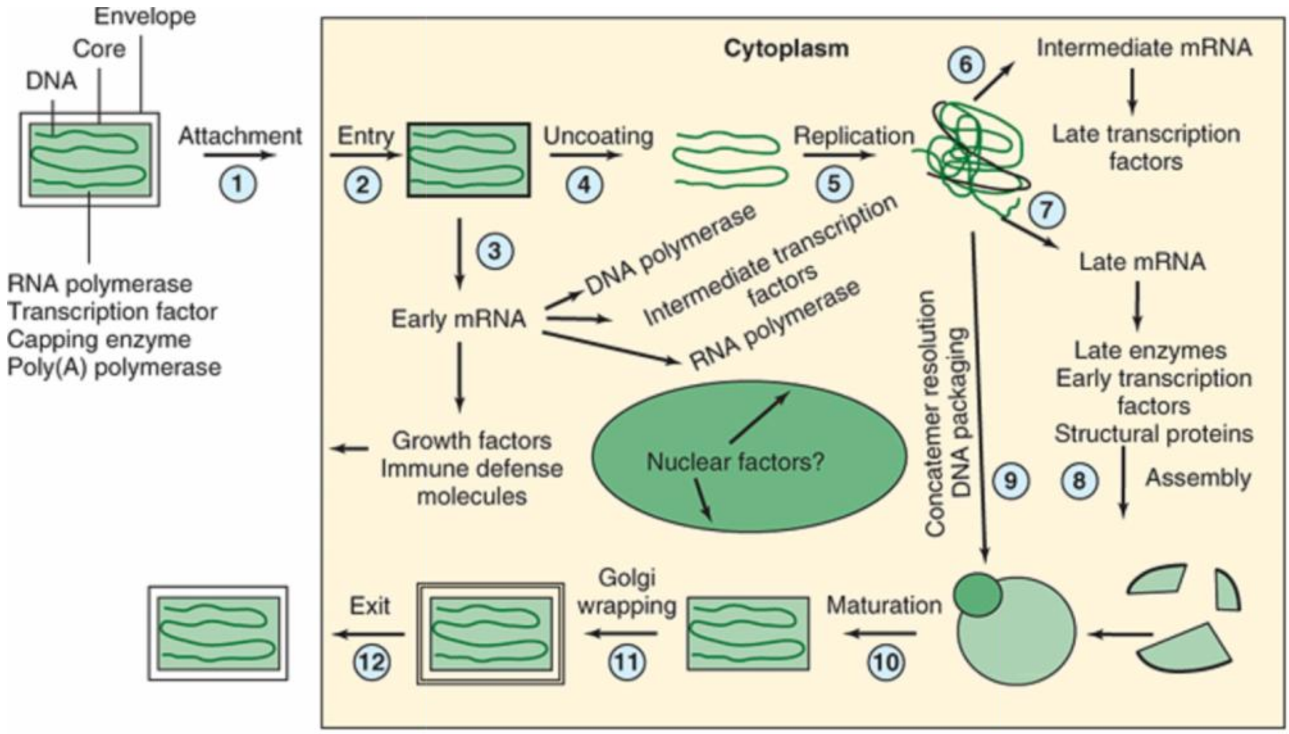
(زودهنگام) تحت تاثیر مهارگر های سنتز پروتئین قرار نمی گیرد. پروتئین "پوسته برداری" که بر روی مرکز عمل می نماید یک پروتئین در میان بیش از ۵۰ پلی پپتیدی است که در اوایـل عفونت ساخته می شوند. در دومین گـام از مرحـله پوسته برداری، آزاد سـازی DNA ی ویروسی از مرکـز صـورت می پذیرد؛ این گام هم نیازمند RNA و هم نیازمند سنتز پروتئین است. سنتز ماکروملکول های سلول میزبان در این مرحله باز داشته می شود.

پاکس ویروس های غیر فعال شده توسط حرارت را می توان به واسطه پاکس ویروس های زنده یا پاکس ویروس های غیر فعال شده توسط خردل نیتروژن (کـه DNA را غیـر فعال می کند) دوبـاره فعال نمود. ایـن فـرآیند به بـاز فعال سازی غیـر ژنتیکی (nongenetic reactivation) موسوم است و ماحصل عملکرد پروتئین پوسته بـرداری می باشد. ویروس غیـر فعال شده توسط حرارت، به دلیل حساسیت حرارتی RNA پلیمراز، به تنهایی قادر به انجام گام دوم پوسته برداری نیست. ظاهراً ویروس کشته شده توسط حرارت، الگو را در اختیار نهاده و ویروس دوم، آنزیم های لازم برای رونویسی را فراهم می آورد. هر پاکس ویروس مهره داری می تواند هر پاکس ویروس مهره‌دار دیگر را مجدداً فعال سازد.

**ب) همانند سازی DNA ی ویروسی و سنتز پروتئین های ویروسی**

در میان پروتئین های زودهنگام ساخته شده پس از عفونت واکسینیا ویروس، آنزیم هـای درگیـر در همانند سازی DNA، از جمله یک DNA پلیمراز و تیمیدن کیناز جـای دارند. همانند سازی DNA ی ویروسی در سیتـوپلاسم اتفاق می افتد و به نظـر می رسد با آنزیـم هـای کـد شده تـوسط ویروس به انجام برسد. همانند سازی DNA ی ویروسی به زودی پس از رها سازی DNA ویروس در گام دوم از پوسته برداری شروع می شود. این رویداد ۶-۲ ساعت بعد از عفونت، در نواحی مجـزایی از سیتوپلاسم رخ می دهد، کـه در ریزنگار هـای الکترونی به عنوان «کارخانه هـا» (factories) یا اجسام انکلوژن (inclusion bodies) به چشم می آیند. تعداد اجسام انکلوژن در هر سلول با کثرت عفونت متناسب است، که پیشنهاد می کند هر ذره ویروسی می تواند یک کارخانه را القا نماید. میزان های بالایی از نوترکیبی هومولوگ (هم نهاد) درون سلول های آلوده به پاکس ویروس روی می دهند. از این ویژگی به طور تجربی برای ساخت و طرح ریزی جهش ها بهره برداری شده است.

الگوی بیان ژن ویروسی با آغاز همانند سازی DNA ی ویروسی به طور برجسته تغییر می یابد. سنتز بسیاری از پروتئین های زودهنگام باز می ایستد. یک کلاس حدواسط کوچک از ژن ها وجود دارد که بیان آنها از نظر زمانی پیش از بیان کلاس دیرهنگـام ژن ها حـادث می شود. mRNA ی ویروسی دیرهنگام به تعداد زیادی از پروتئین های ساختاری و تعداد اندکی از دیگر پروتئین های ویروسی و آنزیم ها ترجمه می گردد.




*شکل ۳-۳۴. طرح کلی از چرخه تکثیر واکسینیا ویروس. تکثیر این ویروس DNA دار بزرگ در سیتوپلاسم رخ می دهد. (۱) ذرات ویروس به سلول ها اتصال می یابند. (۲) ادغـام با غشای سلول و رها سازی مراکز ویروسی در سیتوپلاسم صورت می پذیـرد. (۳) مراکز با استفاده از آنزیم های ویروسی و فاکتور های رونویسی موجود در خود، mRNA های اولیـه را تولید می نمایند؛ این mRNA ها به پروتئین های رونویسی متعدد با عملکـرد های همانند سازی ترجمه*

*می شوند. (۴) مراکـز، پوسته بـرداری گشته و (۵) DNA ی ویروسی همانند سازی می گـردد. (۶ و ۷) ژن های حـدواسط و دیرهنگـام رونویسی می شوند؛ محصولات شامل پروتئین های ساختاریِ ویروسی هستند. (۱۰-۸) سر هم شدن ویریون های عفونت زا در ساختار های غشا رخ می دهد. (۱۱) پوشش ها در گلژی و غشای پلاسمایی کسب و (۱۲) رها سازی ویریون های جدید پوشش دار اتفاق می افتد.*

**پ) بلوغ**

سر هم شدن ذره ویروسی از اجزای سازنده آن فرآیندی پیچیده است. بعضی از ذرات به واسطه جوانه زدن از سلول، آزاد می شوند، اما اکثریت ذرات پاکس ویروس درون سلول میزبان باقی می مانند. در حدود ۱۰/۰۰۰ ذره ویروسی در هر سلول شکل می گیـرد. این که چگونه اجـزای گوناگون سیستم رونویسی درون مرکـز ذره ی ویروسیِ سر هم شده الحاق می گردند، روشن نیست.

**ت) ژن های ویروسیِ تغییر دهنده میزبان**

یک پلی پپتید کد شده توسط یکی از ژن های زودهنگام واکسینیا ویروس با فاکتور رشد اپیدرمی و با فاکتور رشد ترانسفورم کننده آلفا از نزدیک خویشاوند است. تولید فاکتور هـای رشدی مشابه با فاکتور های رشد اپیدرمی توسط سلول‌های آلوده به ویروس می تواند بیماری‌های پرولیفراتیو (تکثیری) مرتبط با اعضای خانواده پاکس ویروس، نظیر ویروس های شوب فیبروما (خرگوش)، یابا تومور (میمون)، و مولوسکوم کونتاژیوزوم (انسان) را توجیه کند.

چند ژن پاکس ویروس به ژن های کد کننده پروتئین هایی از پستانداران شباهت داشته، می توانند مکانیسم های دفاعی میزبان را مهار سازند. مثال ها عبارتند از : گیرنده فاکتور نکروز دهنده تومور، گیرنده گاما اینترفرون، گیرنده اینترلوکین ۱، و یک پروتئین متصل شونده به کمپلمان. این تغییر دهنده های سیستم دفاعی میزبان، که توسط ویروس کد شده اند احتمالاً با شبکه های کمپلمان و سایتوکاین که در پاسخ ایمنی میزبان در برابر عفونت ویروسی اهمیت دارند، به تقابل بر می خیزند، که اجازه افزایش در تکثیر ویروسی را داده و، شاید، انتقال ویروس را آسان می نماید.

**عفونت های پاکس ویروس در انسان ها : واکسینیا و واریولا**

**کنترل و ریشه کنی آبله**

کنترل آبله (اِسمال پاکس) به واسطه عفونت تعمدی با اشکال ملایم تر بیماری، قرن ها انجام می گرفت. این روش که واریولاسیون (آبله کوبی) نام داشت، خطر آفرین بود، اما از اثرات فاجعه آمیز اپیدمی های بزرگ کاست، و میزان موارد منتهی به مرگ را از ۲۵٪ به ۱٪ کاهش داد . اِدوارد جِنِر در سال ۱۷۹۸ واکسیناسیون با ویروس زنده آبله گاوی (کوپاکس ویروس) را ابداع کرد.

در سال ۱۹۶۷، سازمان بهداشت جهانی مبارزه ای سرتاسری را برای ریشه‌کنی آبله آغاز نمود. جنبه های اپیدمیولوژیک بیماری (که در ادامه شرح داده شده اند) کوشش برای ریشه کنی کامل آن را آسان ساخت. در آن زمان ۳۳ کشور با آبله اندمیک و ۱۵-۱۰ میلیون مورد در سال وجود داشت. آخرین مورد آسیایی در سال ۱۹۷۵ در بنگلادش روی داد و آخرین قربانی در سال ۱۹۷۷ در سومالی تشخیـص داده شد. در سال ۱۹۸۰ رسماً اعلام شد که آبله ریشه کن گردیده است. چند دلیل برای این موفقیـت برجسته وجود داشت : سروتایپ واحدی از ویروس وجود داشت؛ اکثر عفونتها از لحاظ بالینی آشکار بودند؛ واکسن به سهولت آماده می‌شد و پایدار و امن بود؛ واکسن می توانست به سادگی توسط کارکنان بهداشت در محل داده شود؛ و واکسیناسیـونِ بخش عمده‌ای از جمعیت جهان ضرورت نداشت. موارد آبله ردیابی شد، و اشخاصی که با بیمار تماس برقرار کرده بودند، واکسینه گردیدند.

با آن که مدرکی حاکی از سرایت آبله در هیچ جایی از جهان وجود نداشت، سازمان بهداشت جهانی به بررسی ۱۷۳ مورد احتمالی از آبله در بین سال‌های ۱۹۷۹ و ۱۹۸۴ پرداخت. تمام بیماری هـا بـه غیـر از آبله و اکثراً آبله مرغان یا سایـر بیماری هـای ایجاد کننده بثورات بودند. حتی پس از آن، یک مـورد مشکوک از آبله به یک وضـع فوق العاده بـرای بهداشت همگـانی تبدیـل می شود و باید از راه ارزیابی بالینی، جمع آوری نمونه های آزمایشگاهی، برای تشخیص، و جدا سازی تماس بی درنگ مورد بررسی قرار گیرد.

حضور موجـودی هـای ویروس ویرولانت آبله در آزمایشگـاه هـا به دلیل عفونت آزمایشگـاهی و انتشار متعاقب آن در جامعـه، از نگرانی هـا محسوب می شود. موجودی های ویروس واریولا از قرار معلوم در تمام آزمایشگـاه هـا معدوم شده اند، مگـر در دو مرکـز همکاری سازمـان بهداشت جهانی (یکی در آتلانتا و دیگـری در مسکو) که کـار تشخیصی و تحقیقاتی روی پاکس ویروس های خویشاوند با واریولا را رها نکرده اند. اگرچـه، در دهـه ۱۹۹۰ پی برده شد که اتحـاد جماهیـر شوروی سابق اسمال پاکس ویروس را در برنامه جنگ بیولوژیکی خود به کار گرفته است. روشن نیست امروزه چه تعداد از کشور ها ممکن است به ایـن ویـروس دست یافتـه باشند. اسمال پاکس ویروس یک عامل زیستْ تهدیدیِ بالقوه خطرناک لحاظ می گردد. به دلیل ریشه کنی جهانی واریولا ویروس و قطع برنامه هـای واکسیناسیون، جمعیت انسانیِ کنونی ایمنی پایینی نسبت به آبله داشتـه یا فاقـد ایمنی در برابر آن است و بنابراین به عفونت با اسمال پاکس ویروس به شدت حساس می باشد.

دانشمندان محقق ممکن است از مراکز همکاری، بخش هـایی از ژنوم واریولا ویروس ، اما نه ژنوم کامل را به دست آورند. توزیع، سنتز، و کار با واریولا ویروس با توصیه‌هایی از سوی سازمان بهداشت جهانی انجام می‌گیرد.

**مقایسه ویروس های واکسینیا و واریولا**

واکسینیا ویروس، عاملی که برای واکسیناسیون آبله استفاده می‌شود، گونه ای متمایز از اورتوپاکس ویروس است. نقشه های اندونوکلئاز تحـدیدی از ژنوم واکسینیا ویروس با نقشه های اندونوکلئاز تحـدیدی ویروس کوپاکس (آبله گاوی)؛ که باور بر این بود جد آن است، به طور مشخص تفاوت دارد. مدتی پس از استفاده اولیـه از "کوپاکس" ویـروس توسط جنـر، این ویروس به "واکسینیا ویروس" تبدیل شد؛ زمـان و دلایـل این تغییر روشن نیست. واکسینیا ویروس ممکن است محصول نوترکیبی ژنتیکی، یک گونـه جـدیـد اشتقـاق یافته از کوپاکس ویروس و واریولا ویروس در اثر پاساژ متوالی، یا یک ویروس از یک جنس در حال حاضر متمایز باشد.

واریولا طیف میزبانی باریکی دارد (تنها انسان هـا و میمون هـا را آلوده می سازد) اما واکسینا طیف میزبانی وسیعی داشته که شامل خرگوش ها و موش‌ها هم می شود. بعضی از سویه‌های واکسینیا می‌توانند در خرگوش های آزمایشگـاهی بیماری شدیدی را موسـوم به رَبیت پاکس (آبله خرگوشی) پدید آورند. واکسینیا ویروس همچنین گاو و واتِر بوفالو [water buffalo: گاو میـش اهلی شده ی آسیـایی] را آلـوده می کند، و در هنـد، بیماری در بوفالو هـا (بوفالوپاکس) پا بر جا مانده است. ویروس هـای واکسینیا و واریولا، هـر دو، در غشـای کوریـو آلانتوئیک جنیـن ۱۰ تا ۱۲ روزه جـوجـه رشـد می نمایند، امـا واریولا زخم هـای آبله (پاک هـای) به مـراتب کوچک تـری را تولید می کند. هر دو در چند نوع از رده هـای سلولی جوجه و نخستی رشد می کنند.

توالی هـای نوکلئوتیدی واریولا (kb ۱۸۶) و واکسینیا (kb ۱۹۲) مشابه بوده، واگـرا ترین بخش آنها در نواحی انتهایی ژنـوم است. از ۱۸۷ پروتئین احتمالی، ۱۵۰ مورد آن بین دو ویروس به طور قابل ملاحظه‌ای شباهت دارند، ۳۷ پروتئین باقیمانده، واگـرا یا اختصاصی به واریولا، هستند و ممکن است ارائه دهنده شاخصه هـای بالقوه ویرولانس باشند. توالی ها منشاء واریولا ویروس را آشکار نساخته یا طیف میزبانی اکیداً انسانی یا ویرولانس ویـژه آن را شرح نمی دهند.

**بیماری زایی و آسیب شناسی آبله**

اگرچـه آبله ریشه کن گـردیده است اما بیماری زایـی آن (کـه پیشتـر در همین جـا بازگـو شد) برای دیگر عفونت های پاکس ویروس آموزنـده است. بیماری زایـی موس پاکس (آبله موشی) در شکل ۳-۳۰ به تصویـر کشیده شده است.

راه ورود واریولا ویروس غشا هـای مخاطی دستگاه تنفسی فوقـانی است. پس از ورود ویروس، گمـان می رود چنین وقایعی رخ دهنـد : (۱) تکثیر اولیه در بافت لنفی نزدیک به جایگاه ورود؛ (۲) ویرمی موقت و عفونت سلول هـای رتیکلواندوتلیال در سرتـاسر بدن؛ (۳) مرحله ثانویه تکثیر در این سلول هـا که به: (۴) ویرمی ثانویه و شدید تر؛ و (۵) بیماری بالینی می انجامد.

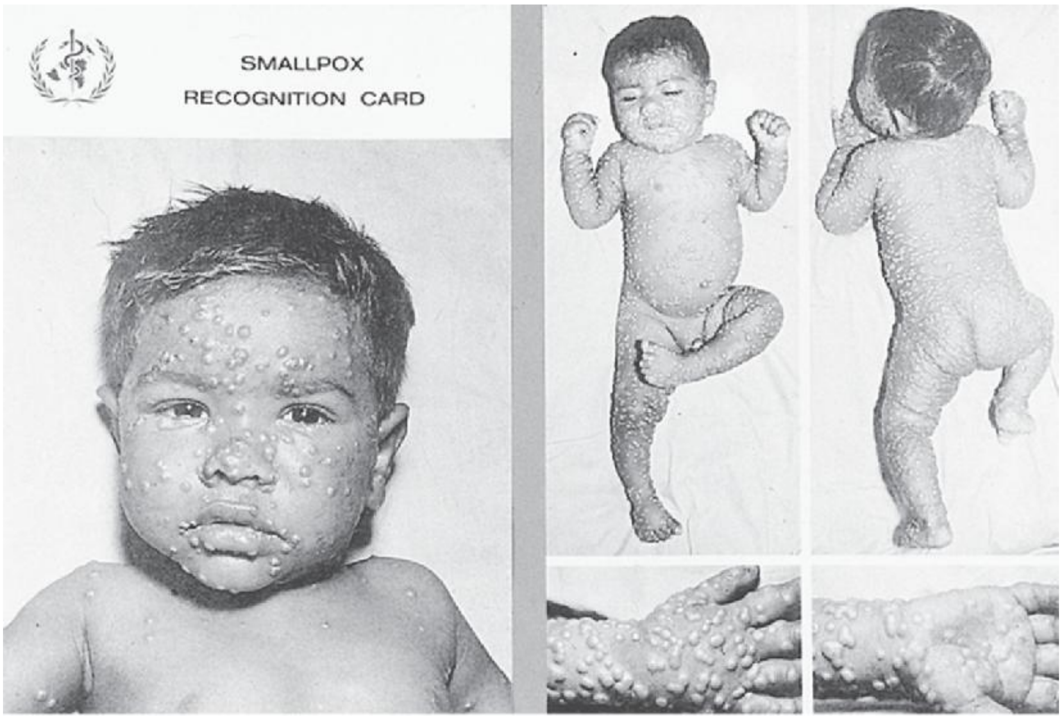
در مرحله قبل از پیدایش بثورات جلدی، بیماری به ندرت عفونت زا است. در روز هـای ششم تـا نهم، ضایعـات در دهان، گـرایش به زخمی شدن و دفع ویروس دارند. بنابراین، در اوایل بیماری، ویروس عفونت زا از ضایعات دهانی و دستگاه تنفسی فوقانی منشأ می گیـرد. پس از آن پوستول هـا پاره می شوند و ویروس به محیطی که بیمار مبتلا به آبله در آن به سر می بـرد، می ریزد.

بـررسی هیستوپاتولوژیک (آسیب بافتی) پوست، تکثیر و انکلوژن های سیتوپلاسمی قشر خار دار را نشان می دهد. تجمعی از سلول های مونونوکلئر، خصوصاً پیرامون عـروق در کوریـوم [لایه رشتـه ای پوست، درست در زیـر اپیدرم] به چشم می خورد. سلول اپیدرمی در اثر باد کردگی سیتوپلاسم، متورم گشته و متحمل «زوال بالون مانند»، با بزرگ شدن واکوئل های سیتوپلاسمی، می شوند. غشای سلولی پاره شده و با سلول های مجاوری که به طور مشابه تحت تاثیر قرار گرفته اند در می آمیزد، و به تشکیل وزیکول ها می انجامد. وزیکول ها بزرگ می شوند و آنگاه مملو از گلبول های سفید و پسماند های بافت می گردند. درگیری در تمام لایه های پوست، یا نکروز متعاقب دِرم، رخ می دهد. بنابراین، بعد از عفونت واریولا، اِسکار (جـای زخـم) به وجود می آیـد. هیستـوپاتولوژی مشابهی در نتیجـه ی واکسینا مشاهـده می شود، اگرچه واکسینیا ویروس معمولاً ضایعات پوستولی را تنها در جایگاه تلقیح ایجاد می نماید.

**یافته های بالینی**

دوره کمـون واریولا (آبله) ۱۴-۱۰ روز است. آغـاز بیماری معمولاً ناگهانی می باشد. تب و بی‌حالی ۵-۱ روز پیش از نمایان شدن سندرم جلدی (اِگزانتِم) وجود دارد. سندرم جلدی در قالب ماکول ها شروع شده، آنگاه پاپول ها، سپس وزیکول ها، و نهایتاً پوستول ها شکل می گیرند. آنها پس از گذشت حدوداً دو هفته کوچکتر شده، اسکارهای صورتی رنگی بر جای می‌مانند که به آهستگی کمرنگ و محـو می شوند. در هر ناحیه تحت تأثیر ضایعات معمولاً (برخلاف آبله مرغان) در همان مرحله بروز یافت می گردند.

یک "کارت تشخیص آبله" (smallpox recognition card) تهیه شده توسط سازمان بهداشت جهانی، بثورات شاخص را نشان می دهد (شکل ۴-۳۴) بیشترین ضایعات بر روی صورت وجـود داشته و بر روی تنه ضایعات کمتری دیده می شود. در موارد شدید، بثورات، هموراژیک (خونریزی دهنده) هستند. میزان مرگ و میر موردی از ۵ تا ۴۰ درصد متغیر است. در واریولای خفیف، موسوم به واریولا ماینور، یا در اشخاص واکسینه شده، میزان مرگ و میر زیر ۱٪ می باشد.




*شکل ۴-۳۴. بثورات آبله. «کارت تشخیص آبله» از سازمان بهداشت جهانی که توزیع و ماهیت بثورات شاخص آبله را در یک کودک واکسینه نشده نشان می دهد.*

**ایمنی**

تمامی ویروس هـای واقع در جنس اورتوپاکس ویروس به لحاظ آنتی ژنیک آنچنـان از نزدیک خـویشاوند اند که از نظر سرولوژیک نمی تـوان آنها را به سهولت از یکدیگر تمیز داد. عفونت با یکی از آنها پاسخ ایمنی ای را القا می سازد که با تمام دیگر اعضای گروه بر هم کنش می نماید.

یک حمله از آبله حفاظت کاملی را علیه عفونت مجـدد فراهم می آورد. واکسیناسیون با واکسینیا ایمنی علیه ویروس واریولا را برای دست کم ۵ سال و گاه بیشتر القا می کند. آنتی بادی ها به تنهایی برای بهبود عفونت اولیه پاکس ویروس کافی نیستند. در میزبان انسانی، آنتی بادی هـای خنثی کننده ظـرف چند روز پس از حمله آبله توسعه می یابند اما از پیشرفت ضایعـات پیشگیـری نمی نمایند، و بیماران ممکن است در مرحله پوستولی با دارا بودن سطوح بالای آنتی بادی جـان خود را از دست بدهند. ایمنی با واسطه سلول احتمالاً اهمیت بیشتری از آنتی بادی هـای در گردش دارد. بیمارانی کـه به هیپوگاماگلوبولینِمی (کاهش گاماگلوبولین) دچار هستند، عموماً به طور طبیعی نسبت به واکسیناسیـون واکنش نشان داده و ایمنی به رغـم فقدان آشکـار آنتی بادی تـوسعه پیـدا می کند. بیمارانی کـه هم در پاسخ ایمنی سلولی و هم در پاسخ آنتی بادی دچـار نقص انـد، پس از واکسیناسیون، یک بیماری پشرونده، و معمولاً کشنده را بروز خواهند داد.

تولید اینترفرون (فصل ۳۰ را ببینید) دیگر مکانیسم ایمنی احتمالی است. حیواناتی که در معرض تابش قرار گرفته اند، بدون آنتی بادیِ قابل شناسایی یا ازدیاد حساسیت تاخیری، با همان سرعتی از عفونت واکسینیا به بهبودی می رسند که حیوانات کنترل مواجه نشده با تابش، به آن دست می یابند.

**تشخیص آزمایشگاهی**

چند آزمون برای تأیید تشخیص آبله در دسترس هستند. اکنون که بیماری آبله احتمالاً ریشه‌کن گردیده است، تشخیص تمام مواردی که به آبله شباهت دارند، حائز اهمیت می باشد. آزمون‌ها بر شناسایی DNA یا آنتی ژن ویروسیِ برگرفتـه از ضایعه، بـررسی میکروسکوپی مستقیم مـواد به دست آمـده از ضایعات پوستی، بـرداشت ویروس از بیمار و، با اهمیت کمتر، اثبـات حضـور آنتی بادی در خون استوار اند.

**الف) جدا سازی و شناسایی ویروس**

ضایعـات پوستی نمونه هـای انتخـابی برای شناسایـی و جـدا سازی ویروس هستند. پاکس ویروس‌ها پایدار بوده و هفته‌ها حتی بدون نگهداری در یخچال زنده خواهند ماند.

بررسی مستقیم مواد بالینی در زیر میکروسکوپ الکترونی برای شناسایی سریع ذرات ویروسی (طی حـدوداً یک ساعت) استفاده می شود و به آسانی می‌تواند بین عفونت پاکس ویروس و آبله مرغان (که ناشی از هرپس ویروس است) فرق بگذارد. اورتوپاکس ویروس ها را نمی توان توسط میکروسکوپ الکترونی از یکدیگر تشخیص داد، زیـرا آنها در اندازه و مورفولوژی به هم

شبیه اند. هر چند، آنها را می توان به سهولت از تاناپاکس ویروس و پاراپاکس ویروس ها باز شناخت.

آزمون‌های واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) که برای پاکس ویروس‌های گوناگون اختصاصی اند، در دسترس قرار داشته و می توان از آنها به منظور شناسایی سود جست.

آنتی ژن ویروسی را می توان به کمک ایمونوهیستوشیمی در بافت ها و در مواد جمع آوری شده از ضایعات پوستی شناسایی کرد. بسیاری از آنتی ژن ها واکنش پذیر متقاطع بوده و اورتوپاکس ویروس ها را به عنوان یک گروه می شناسند. استفاده از PCR یا برش DNA ی ویروسی با آنزیم تحدیدی یا تجزیه و تحلیل پلی پپتید ها در سلول های آلوده با پاکس ویروس می تواند خصوصیات متمایز واریولا، واکسینیا، مانکی پاکس، و کوپاکس را نشان دهد.

می توان از کشت های سلولی برای جدا سازی ویروس استفاده کرد، گرچه این کار باید تنها در شرایط زیست ایمنی سطح ۴ انجام گیرد. این اورتوپاکس ویروس ها به خوبی در سلول های کشت شده رشد می‌کنند؛ پارا پاکس ویروس ها و تاناپاکس ویروس به میزان کمتری رشد نموده و ویروس مولوسکوم کونتاژیوزوم قادر به رشد نیست.

جدا سازی ویروس با تلقیح مایع وزیکولی به درون غشای کوریوآلانتوئیک جنین جوجه انجام می پذیرد. این روش آسان ترین راه برای تشخیص موارد آبله از واکسینیا فراگیر (عمومی شونده در بدن) است، زیرا ضایعات تولید شده توسط این ویروس ها در روی غشا تفاوت آشکاری با هم دارند. طی ۳-۲ روز، پاک های واکسینیا بزرگ می شوند و مرکز آنها نکروزه می گردد؛ پاک های واریولا به مراتب کوچکتر اند. کوپاکس و مانکی پاکس ضایعات خونریزی دهنده ی مشخصی را ایجاد می کنند. پاراپاکس ویروس‌ها، ویروس مولوسکوم کونتاژیوزوم، و تاناپاکس ویروس بر روی این غشا رشد نمی نمایند.

### ب) سرولوژی

سنجش های آنتی بادی می‌توانند برای تایید تشخیص عفونت پاکس ویروس استفاده شوند. آنتی بادی ها بعد از هفته نخست عفونت نمایان می گردند که می توان با آزمون های مهار هماگلوتیناسیون، خنثی سازی، سنجش جاذب ایمنی مرتبط با آنزیم، یا ایمونو فلئورسنس به حضور آنها پی برد. هیچ کدام از این آزمون ها بین اورتوپاکس ویروس ها فرق نخواهند گذاشت.

### درمان

درمان آبله عمدتاً حمایتی است. ایمونوگلوبولین واکسینیا برای بیماریِ مستقر، سودمندی نشان نداده است.

متی سازون یک عامل شیمی درمانی است که تا به لحاظ تاریخی علیه پاکس ویروس ها از ارزیابی شده است. این عامل به صورت پروفیلاکسی، مؤثر است، اما در درمان بیماریِ مستقر سودمند واقع نمی شود. سیدوفوویر، یک آنالوگ نوکلئوتید، در شرایط آزمایشگاهی و در بدن موجود زنده، علیه پاکس ویروس ها فعالیت نشان می دهد. این عامل برای درمان عفونت های مولوسکوم کونتاژیوزوم و ویروس اورف مورد استفاده است.

مطالعات روی میمون ها آشکار نموده است که درمان ضد ویروسی در کاهش مرگ و میر ناشی از عفونت ویروسِ کشنده، کارآمدتر از واکسیناسیون آبله پس از مواجهه با ویروس است.

### اپیدمیولوژی

سرایت آبله به واسطه تماس بین افراد اتفاق می افتد. آبله به شدت مسری است. ویروس در محیط خارج سلولی پایدار می ماند، اما انتقال آن اغلب با انتشار تنفسی است. ویروس خشک شده در پوسته های ضایعات جلدی، می تواند بر روی لباس ها یا سایر مواد بقا داشته باشد و به عفونت منتج شود؛ این ویژگی گاه در جنگ های اولیه بیولوژیکی به کار رفته است.

بیماران در جریان نخستین هفته از بثورات جلدی تا شروع تب، بسیار عفونت زا هستند. قطرات تنفسی قبل از ضایعات پوستی، عفونت زا می باشند.

جنبه های اپیدمیولوژیک زیر مسئول ریشه‌کنی آبله اند : هیچ مخزن غیر انسانی برای آن شناخته نشده است. یک سروتایپ پایدار وجود دارد. واکسنی کارآمد برای آن وجود دارد. موارد عفونت های تحت بالینی رخ نمی دهند. وضعیت حاملِ بدون علامت مزمن برای ویروس پیش نمی آید. از آنجایی که ویروس از ضایعات دهانی و حلقی (و بعداً پوستی) در محیط پخش می شود، وضع بیماران مبتلا به اندازه کافی وخیم بوده که بیماری را سرایت دهند، از این رو آنها احتمالاً آنچنان بیمار اند که به سرعت مورد توجه کادر پزشکی قرار می گیرند. انتشار بیماری مستلزم برقراری تماس نزدیک است، بنابراین با شناسایی تماس های یک بیمار و به کار بستن اقدامات کنترلیِ اختصاصی برای افرادی که تماس داشته اند، می توان چرخه سرایت را گسست.

سازمان بهداشت جهانی با استفاده از برنامه نظارت - مهار (surveillance-containment program) در ریشه‌کنی آبله موفق بوده است. منبع هر شیوع تعیین گشت و تماس های حساس همگی شناسایی و واکسینه شدند.

### واکسیناسیون با واکسینیا

واکسینیا ویروس برای واکسیناسیون، از ضایعات وزیکولی (لنف [lymph]) تولید شده در پوست گوساله فراهم می آید، یا آن را می توان در جنین جوجه رشد داد. واکسن نهایی حاوی ۴۰٪ گلیسرول جهت پایداری ویروس و ۰/۴٪ فنل جهت تخریب باکتری ها است. استاندارد های سازمان بهداشت جهانی

مستلزم آن است که واکسن های آبله قدرت شان کمتر از ۱۰^۸ واحد تشکیل دهنده پاک در هر میلی لیتر نباشد. یک واکسن جدید واکسینیای زنده ی تولید شده در کشت سلولی در سال ۲۰۰۷ برای استفاده در آمریکا مجوز گرفت. این واکسن واکسینیا، فاقد ویروس آبله (واریولا) می باشد.

واکسیناسیون آبله با یک خطر قابل اندازه گیـری قطعی همـراه بوده است. در آمریکا، خطر مرگ ناشی از تمامی عوارض برای واکسیناسیون اولیه ۱ در میلیون و برای واکسیناسیون مجدد ۰/۶ در میلیون بود. برای کودکان زیر ۱ سال، خطر مرگ ۵ در هر یک میلیون واکسیناسیون اولیه بود. عوارض شدید واکسیناسیون در همراهی با نقص ایمنی، سرکوب ایمنی، تومور های بدخیم، و بارداری روی می داد (شکل ۵-۳۴). این شرایط به علاوه اگزمـا، آلـرژی به یک جـزء واکسن، و زندگی در خانواده ای که در آن شخصی به واکسن حساس است، استفاده از واکسن واکسینیا را غیر مجاز می سازند.

موفقیت در ریشه کنی آبله به معنای آن است که واکسیناسیون روتین دیگر توصیه نمی شود.

واکسینیا ویروس در تحقیقات مورد استفاده قرار گرفته است و عفونت های کسب شونده از آزمایشگاه را ایجاد کرده است. توصیه فعلی آن است که کارکنانی از آزمایشگاه که با کشت ها یا حیوانات آلوده به واکسینیا یا سایر اورتوپاکس ویروس های آلوده کننده انسان ها سر و کار دارند، دست کم هر ۱۰ سال باید واکسینه شوند. نگرانی های اخیر درباره حمله تروریستی احتمالی با ویروس آبله، واکسیناسیون در یک مقیاس محدود را برای نظامیان و کارکنان مراقبت های بهداشتی به همراه داشته است.

*شکل ۵-۳۴. اگزما واکسیناتوم در یک کودک مبتلا به اگزما. این بیماری به دنبال مواجهه با یکی از اعضای خانواده که به تازگی واکسینه شده است، ایجاد می شود.*

### عفونت های مانکی پاکس

ویروس مانکی پاکس گونه ای از اورتوپاکس ویروس است. بیماری مانکی پاکس (آبله میمون) نخست در سال ۱۹۵۸ در میمون های در قفس شناسایی گردید. عفونت های انسانی ناشی از این ویروس در اوایل دهه ۱۹۷۰ در غرب و مرکز آفریقا و پس از ریشه کنی اسمال پاکس (آبله انسانی) از این نواحی، کشف شدند.

این بیماری یک بیماری نادر و مشترک بین انسان و حیوان است که در دهکده هـای دور افتاده در جنگل هـای استـوایی گرمسیـری، به ویـژه در کشور هـای حـوزه کنگو در آفریقا و شاید در غـرب آفریقا یافت می شود. بیماری احتمالاً به واسطه تماس مستقیم با حیوانات وحشیِ کشته شده به خاطر غذا و پوست، کسب می گردد. میزبانی که مخزن اولیه بیماری است ناشناخته می باشد، اما سنجاب ها و جوندگان می توانند آلوده شوند.

ویژگی های بالینی مانکی پاکس انسانی به ویژگی های بالینی آبله شبیه هستند، اما معمولاً از شدت کمتری برخوردار اند. لنف آدنوپاتیِ مشخص که در اکثر بیماران رخ می دهد، ویژگی ای است که در آبله یا آبله مرغان دیده نمی شود.

عوارض بیماری، شایـع و اغلب جدی اند. آنها عمومـاً ناراحتی ریوی و عفونت هـای ثانویه باکتریایی را شامل می شوند. در بیماران واکسینه نشده میـزان مرگ و میـر به حـدود ۱۰٪ می رسد. واکسیناسیون با واکسینیا نه حفاظتی در برابر مانکی پاکس ایجاد می کند و نه از شدت بیماری می کاهد. از زمان قطع واکسیناسیون آبله، بر تعداد موارد مانکی پاکس انسانی در نواحی گرمسیری آفریقا به طور چشمگیری افزوده شده است.

به طور کلی، اعتقاد بر این است که عفونت مانکی پاکس در انسان به آسانی از شخصی به شخص دیگر منتقل نمی شود. برآورد های گذشته حاکی از آن بودند که تنها حدوداً در ۱۵٪ از تماس های خانوادگیِ حساس، مانکی پاکس از بیماران کسب می شود. هر چند، در سال ۱۹۹۶ و ۱۹۹۷، یک شیوع در زئیر پیشنهاد داد که پتانسیل بالاتری برای انتقال شخص به شخص وجود دارد.

اولین شیوع از مانکی پاکس در نیمکره غربی در سال ۲۰۰۳ در آمریکا اتفاق افتاد. بیش از ۸۰ مورد انسانی (بدون مرگ)، عمدتاً در ایالت های غرب میانه تشخیص داده شد. منبع شیوع تا یک فروشگاه حیوانات دست آموز خارجی ردیابی گردید، جایی که ظاهراً رت های آفریقاییِ وارداتی ویروس را به سگ های هامون دست آموز (از جوندگان بومی آمریکای شمالی) منتقل و آنها نیز ویروس را به انسان ها سرایت می دادند. احتمال دارد این جدا شده از ویروس مانکی پاکس یک ویروسِ به طور طبیعی ضعیف شده از غرب آفریقا بوده باشد که نسبت به ویروس هـای جدا شده از آفریقای مرکـزی، برای انسان ها پاتوژنی کمتری داشته است.

### عفونت های کوپاکس

کوپاکس ویروس گونه ای دیگر از اورتوپاکس ویروس است. بیماری کوپاکس (آبله گاوی) نسبت به بیماری های آبله سایر حیوانات، ملایم‌تر بوده و ضایعات

به پستان و نوک آن محدود می شوند (شکل ۶-۳۴، A). عفونت انسان ها به واسطه تماس مستقیم در جریان شیر دوشی رخ می دهد، و ضایعه ناشی از این عفونت معمولاً محدود به دست های شیر دوشان است (شکل ۶-۳۴، D). بیماری در اشخاص واکسینه نشده، نسبت به کسانی که با واکسینیا ویروس واکسینه شده اند شدت بیشتری دارد.

کوپاکس ویروس به لحاظ ایمونولوژیک و در طیف میزبان، شبیه به واکسینیا ویروس است. این ویروس همچنین از نظر ایمونولوژیک با واریولا ویروس از نزدیک خویشاوند می باشد. جنر مشاهده نمود آن دسته از افرادی که آبله گاوی داشتند، در برابر آبله انسانی مصون بودند. کوپاکس ویروس را می توان به واسطه تولید ضایعات خونریزی دهنده قرمز سیر در غشای کوریو آلانتوئیک جوجه، از واکسینیا ویروس تشخیص داد.

ظاهراً، مخزن طبیعی کوپاکس یک جونده است. و گاو ها و انسان ها صرفاً میزبان‌هایی تصادفی اند. گربه های اهلی نیز نسبت به کوپاکس ویروس حساس هستند. بیش از ۵۰ مورد در گربه سانان از انگلیس گزارش شده است، اما تصور می شود سرایت ویروس از گربه ها به انسان ها نامعمول باشد. کوپاکس دیگر در گاو ها به صورت همه گیر نیست، اگرچه موارد گاوی و انسانیِ مرتبط گاهاً به چشم می خورند. کوپاکس گربه سانان تک گیر است و انتقال آن احتمالاً از یک جونده وحشی کوچک، وُل های مزرعه (انواع موش های شمال اروپا و آمریکا) رخ می دهد. موارد انسانی (همراه با ضایعات پوستیِ خونریزی دهنده، تب، و ضعف عمومی) ممکن است بدون هر تماس حیوانی مشخص اتفاق افتند و ممکن است تشخیص داده نشوند. هیچ درمانی وجود ندارد.

### عفونت های بوفالوپاکس

بوفالوپاکس ویروس مشتقی از واکسینیا ویروس است که در هند، از زمان قطع واکسیناسیون آبله، در واتِر بوفالو پا بر جا مانده است. بیماری در بوفالو – و گاه در گاو ها – از کوپاکس باز شناخته نمی شود. بوفالوپاکس می تواند به انسان ها سرایت یابد، و ضایعات موضعی آبله پدید آید. این نگرانی وجود دارد که انتقال انسان به انسان نیز رخ دهد.

### عفونت های اورف ویروس

اورف ویروس گونه ای از پارا پاکس ویروس است. این ویروس عامل یک بیماری در گوسفند و بز بوده که شیوع جهانی دارد (شکل ۶-۳۴، C). این بیماری همچنین درماتیت پوستولی مُسری ( contagious pustular dermatitis) یا عفونت دهانْ زخم (sore mouth) نامیده می شود.

اورف در پی تماس مستقیم با حیوان آلوده، به انسان ها منتقل می گردد. اورف یک بیماری شغلی در کسانی است که با گوسفند و بز سر و کار دارند. گزارشات اخیر از آمریکا بر ارتباط گذرا میان ضایعات انسانی و واکسیناسیون اخیر گله های گوسفند و بز با ویروس زنده ی اورف تأکید می ورزند. عفونت با اورف ویروس به واسطه جراحت پوستی آسان تر روی می دهد. عفونت انسان ها معمولاً به شکل یک ضایعه منفرد بر روی انگشت، دست، یا ساعد خود را نشان می دهد (شکل ۶-۳۴، F)، اما ممکن است روی صورت یا گردن نیز ظاهر شود. ضایعات، گرهک های بزرگ و نسبتاً دردناک با پوست ملتهبِ پیرامونی هستند. عفونت به ندرت فراگیر (گسترده شونده در بدن) می گردد. بهبود بیماری چند هفته زمان می برد.

بررسی با میکروسکوپ الکترونی می تواند یک عفونت پارا پاکس ویروس را در بدن تایید نماید، اما تنها PCR یک پارا پاکس ویروس را به طور قاطع به عنوان اورف ویروس می شناسد.

### مولوسکوم کونتاژیوزوم

مولوسکوم کونتاژیوزوم یک تومور خوش خیم اپیدرمی است که فقط در انسان ها بروز پیدا می کند (اگرچه شواهدی حاکی از وجود یک ویروس از نزدیک خویشاوند، در اسب ها در دست است). عامل مسبب به عنوان تنها عضو از جنس مولوسکی پاکس ویروس رده بندی می شود.

این ویروس به حیوانات منتقل نمی گردد و در کشت بافت رشد نمی کند. این ویروس به کمک میکروسکوپ الکترونی در ضایعه انسانی مطالعه شده است. ویروس خالص شده، بیضوی یا آجر مانند بوده، حدوداً ۲۳۰×۳۳۰ nm اندازه دارد؛ این ویروس به واکسینیا شبیه است. آنتی بادی های ضد آن با هیچ پاکس ویروس دیگری واکنش پذیر متقاطع نیستند.

DNA ی این ویروس از نظر اتصال عرضی انتهایی و تکرار های انتهایی معکوس، به DNA ی واکسینیا ویروس شباهت دارد. محتوای کلی G+C آن در حدود ۶۰٪ می باشد. توالی ژنوم کامل ویروس مولوسکوم کونتاژیوزوم (~۱۹۰kbp) مشخص شده است. این توالی دست کم ۱۶۳ ژن را در بر دارد، که حدود دو سوم از آنها با ژن های اسمال پاکس و کوپاکس مشابهت دارند.

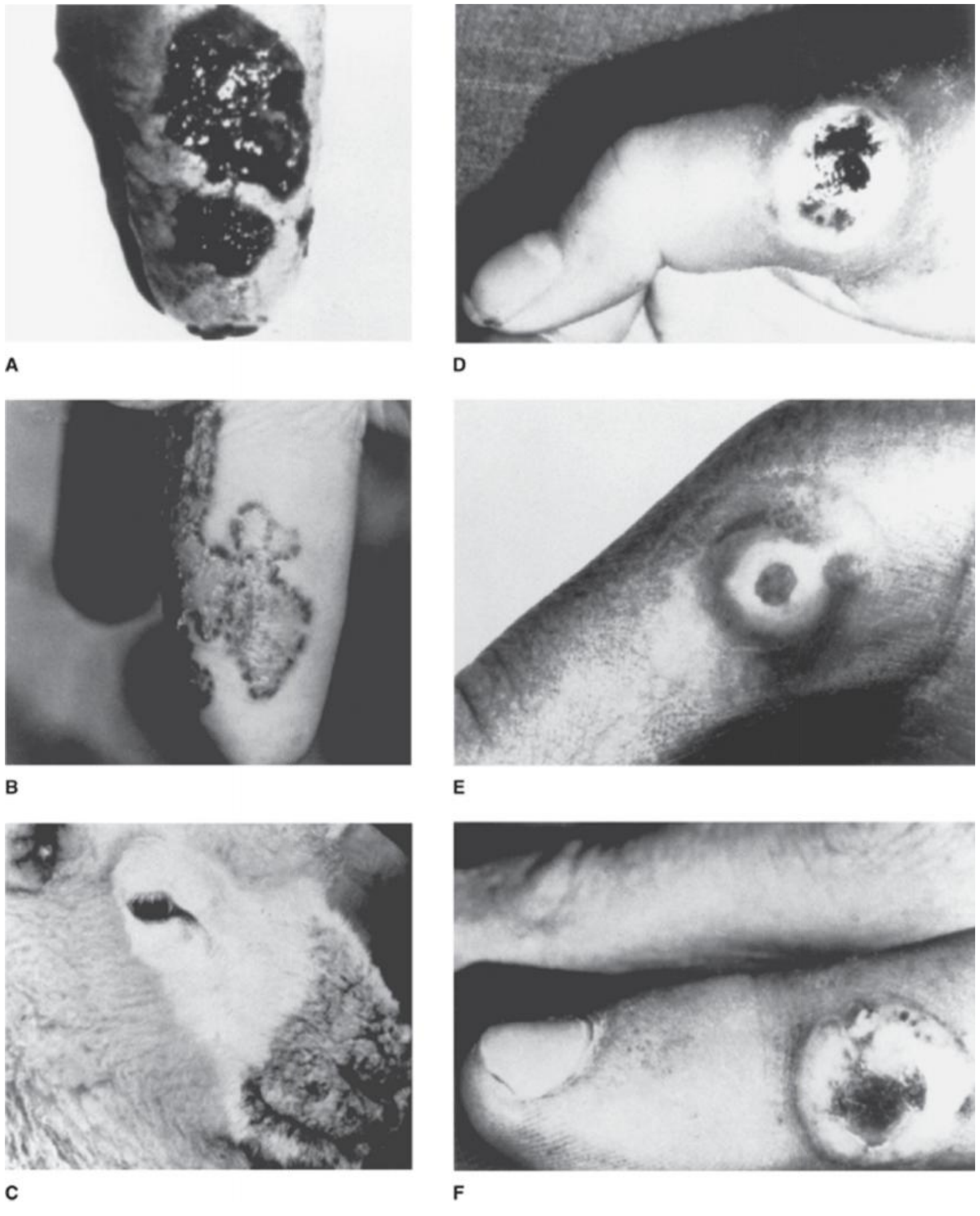
ضایعات ناشی از این بیماری تومور هایی کوچک، صورتی رنگ، و زگیل مانند بر روی صورت، بازو ها، پشت، و باسن هستند (شکل ۷-۳۴) آنها ندرتاً در کف دست ها، کف پا ها، یا روی غشا های مخاطی یافت می‌شوند. بیماری هم به شکل اسپورادیک و هم به شکل اپیدمیک در سرتاسر جهان رخ می دهد و در کودکان نسبت به بالغین شایع تر است. این بیماری به واسطه تماس مستقیم و غیر مستقیم (برای مثال توسط آرایشگر ها؛ استفاده مشترک از حوله، استخر های شنا) گسترش می یابد.

بروز مولوسکوم کونتاژیوزوم به عنوان یک بیماری منتقل شونده جنسی در بالغین جوان رو به افزایش است. این بیماری همچنین در بعضی از مبتلایان به ایدز دیده شده است. پوست مبتلایان به ایدز، در اواخر بیماری شان، با

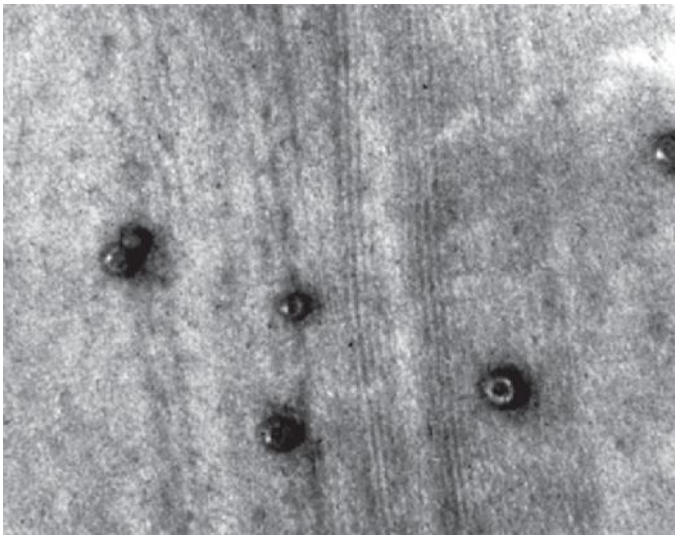
پاپول‌های متعدد پوشیده می شود. اگرچه ضایعه شاخص یک پاپول ناف مانند است، ضایعات در نواحی مرطوب تناسلی ممکن است ملتهب یا زخمی گردند و ممکن است با ضایعات ناشی از هرپس سیمپلکس ویروسی (HSV) اشتباه گرفته شوند.

دوره کمون ممکن است تا ۶ ماه به درازا بکشد. ضایعات ممکن است خارش داشته باشند، که به خود تلقیحی می انجامد. این ضایعات ممکن است تا ۲ سال باقی بمانند، اما نهایتاً به طور خود بخودی پسرفت می کنند. ویروس یک ایمونوژن (ایمنی زا) ضعیف است؛ حدود یک سوم از بیماران هیچگاه علیه آن آنتی بادی تولید نمی نمایند. حملات ثانویه معمول هستند.

معمولاً به طور بالینی می‌توان به تشخیص مولوسکوم کونتاژیوزوم نائل آمد. با این حال می توان یک ماده نیمه جامد پنیر مانند را از ضایعات کشید و برای تشخیص آزمایشگاهی به کار برد. PCR می تواند توالی های DNA ی ویروسی را شناسایی کند و میکـروسکوپ الکتـرونی می تواند ذرات پاکس ویروس را بیابد.



*شکل ۶-۳۴. کوپاکس، پسودوپاکس، و اورف در حیوانات و انسان ها. A: زخم کوپاکس بر روی نوک پستان گاو، ۷ روز پس از بروز نشانه ها. B: پسودوپاکس (ویروس گرهک شیردوش) روی نوک پستان گاو. C: دهان پوشیده از دلمه در یک گوسفند، ناشی از اورف ویروس. D، E، و F: ضایعات ناشی از این ویروس ها بر روی دست. D: کوپاکس. E: گرهک شیردوش (پسودوپاکس) . F: اورف.*



شکل ۷-۳۴. ضایعات مولوسکوم کونتاژیوزوم در انسان ها.

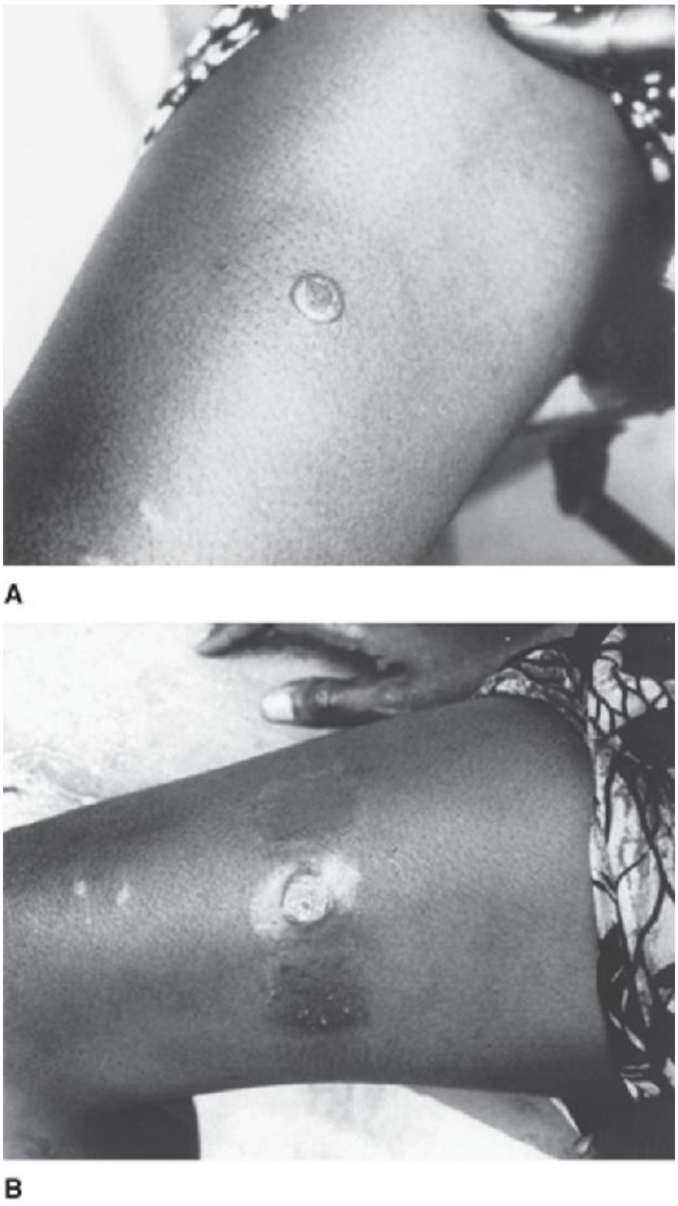
**عفونت های تاناپاکس و یابا مانکی تومور پاکس ویروس**

تاناپاکس یک عفونت پوستی نسبتاً شایع در بخش هایی از آفریقا، عمدتاً کنیا و جمهوری دموکراتیک کنگو است. میزبان طبیعی آن احتمالاً میمون می باشد، اگرچه احتمال دارد مخزن دیگری وجود داشته باشد و میمون‌ها تنها میزبان های تصادفی باشند. راه انتقال آن روشن نیست.

ویروس های تاناپاکس و یابا مانکی تومور از لحاظ سرولوژیک با هم خویشاوند اند، اما از تمامی دیگر پاکس ویروس ها متمایز هستند. آنها در جنس یاتاپاکس ویروس رده بندی می شوند. آنها از لحاظ مورفولوژیک به اورتوپاکس ویروس ها شباهت دارند. اندازه ژنوم تاناپاکس ویروس ۱۶۰ kbp است؛ اندازه ژنوم یابا مانکی تومور پاکس ویروس کوچک تر (۱۴۵ kbp؛ ۳۲/۵ درصد G+C) می باشد. این ویروس‌ها فقط در کشت سلول‌های میمون و انسان، همراه با اثرات سایتوپاتیک، رشد می کنند. آنها بر روی غشای کوریو آلانتوئیک تخم مرغ های جنین دار رشد نمی نمایند.

تانا پاکس با یک دوره تب دار ۴-۳ روزه، که میت واند شامل سردرد و درماندگی باشد، شروع می شود. معمولاً تنها یک یا دو ضایعه پوستی وجود دارد؛ پوستولاسیون هیچگاه رخ نمی دهد (شکل ۸-۳۴). بهبودی ممکن است ۷-۴ هفته زمان ببرد.

یابا مانکی تومور پاکس ویروس هیستوسیتوم های خوش خیم را ۲۰-۵ روز پس از تزریق زیر جلدی یا داخل عضلانی به میمون ها ایجاد می کند [هیستوسیتوم ها تومورهایی متشکل از هیستوسیت‌ها یا همان ماکروفاژ های بافتی هستند]. این تومور ها پس از گذشت تقریباً ۵ هفته پسرفت می کنند. تزریق داخل وریدی این ویروس موجب پیدایش هیستوسیتوم های متعدد در ریه، قلب، و ماهیچه‌های اسکلتی می شود. تغییرات نئوپلاستیک (تومور زایی) واقعی رخ نمی دهند. ویروس به سهولت از بافت توموری جدا می شود، و در سلول های توموری، انکلوژن های مشخص یافت می گردند. میمون ها از گونه های مختف، و انسان ها، به اثرات پرولیفراتیو سلولی این ویروس حساس اند، اما سایر حیوانات آزمایشگاهی غیر حساس می باشند.



شکل ۸-۳۴. ضایعات تولید شده توسط تاناپاکس ویروس. A: ده روز پس از پیدایش ضایعه. B: سی و یک روز پس از پیدایش ضایعه.

**خلاصه فصل**

- پاکس ویروس ها ویروس هایی بزرگ و پیچیده اند که حاوی آنزیم های متعدد، از جمله یک سیستم رونویسی، می باشند.
- خانواده پاکس ویریده ویروس واریولا، عامل آبله (اِسمال پاکس)، را در بر دارد، که نخستین بیماریِ ویروسیِ ریشه کن شده از جهان است.

- پاکس ویروس ها پروتئین هایی را به رمز در می آورند که سیستم ایمنی میزبان را مهار می سازند.
- واکسینیا ویروس برای واکسیناسیون آبله و به عنوان یک مدل آزمایشگاهی برای پاکس ویروس ها استفاده می شود.
- با واکسیناسیون آبله در همراهی با نقص ایمنی، سرکوب ایمنی، بدخیمی ها، و بارداری خطر وجود دارد.
- اکثر عفونت های پاکس ویروس با بثورات توأم اند.
- ویروس آبله یک عامل بالقوه برای تهدید زیستی به شمار می رود، زیرا امروزه جمعیت انسانی مصونیت اندکی داشته یا مصون نیست.
- چند پاکس ویروس حیوانی، از جمله مانکی پاکس، کوپاکس، اورف، و تاناپاکس، می توانند انسان ها را آلوده نمایند.
- بیماران برخوردار از علائمی که پیشنهاد بر ویروس های آبله می دهند، لازم است تا همراه با درمان حمایتی، مجزا گردند، تا زمانی که آبله از نظر تشخیصی نفی گردد.
- مولوسکوم کونتاژیوزوم تومور های اپیدرمی خوش خیم را ایجاد می کند.

**پرسش های مروری**

۱. یکی از کارکنان خدمات اورژانس، که ۴۰ سال دارد، به دلیل احتمال وقوع حمله بیوتروریسم، واکسن آبله را دریافت نموده است. او درباره این واکسن پرس و جو می کند و در می یابد که شایع ترین واکنش نامطلوب یا عارضه پس از واکسیناسیون واکسینیا (آبله) عبارت است از :

الف) واکسینیای فراگیر

ب) اگزما واکسیناتوم

پ) واکسینیای پیشرونده

ت) واکنش آلرژیک شدید

ث) خود تلقیحی (اتوتلقیح) ناخواسته

۲. فرد ذکر شده در پرسش ۱ همچنین درباره موارد منع واکسیناسیون آگاه می شود. کدام یک از شرایط زیر برای استفاده از واکسن واکسینیا (آبله) تحت وضعیت های عادی غیر اورژانسی، یک شرط غیر مجاز (که مانع از به کار بردن واکسن شود) نیست؟

الف) سرکوب ایمنی

ب) آلرژی شدید به یکی از اجزای واکسن

پ) تماس خانگی با شخص مبتلا به اگزما

ت) بارداری

ث) واکسیناسیون قبلی آبله

۳. کدام یک از پاکس ویروس های زیر فقط انسان ها را آلوده می سازد؟

الف) مانکی پاکس

ب) مولوسکوم کونتاژیوزوم

پ) تاناپاکس

ث) یابا تومور ویروس

۴. پسری ۷ ساله بر روی دست و بازوی چپ خود دارای ضایعات شبه آبله است. او یک جونده دست آموز دارد که از آفریقای جنوبی وارد شده است. در پسر و در جونده، مانکی پاکس تشخیص داده می شود. کدام یک از گفته های زیر درباره مانکی پاکس ویروس صحیح تر است؟

الف) بیماری بالینی به آبله شباهت دارد.

ب) عفونت های انسانی هیچگاه کشنده نیستند.

پ) واکسیناسیون آبله ایمنی به همراه ندارد.

ت) عفونت ها به سهولت در میان اعضای خانواده منتقل می شوند.

ث) ذرات ویروس را می توان با استفاده از میکروسکوپ الکترونی از ویروس آبله انسانی تشخیص داد.

۵. کدام یک از موارد زیر بهترین توصیف برای واکسن مجوز دار واکسینیا (آبله) فعلی است؟

الف) ویروس آبله زنده ی ضعیف شده

ب) ویروس آبله غیر فعال شده

پ) ویروس واکسینیای زنده

ت) ویروس واکسینیای غیر فعال شده

ث) واکسن بازآرایی شده حاوی هر دو ویروس واکسینیا و آبله

۶. کدام یک از موارد زیر در خصوص تکثیر واکسینیا ویروس در سلول های کشت شده صدق نمی کند؟

الف) چرخه تکثیر ویروسی در سیتوپلاسم سلول های آلوده رخ می دهد.

ب) مرحله پوسته برداری که به آزاد سازی ژنوم ویروسی منجر می شود؛ نیازمند یک پروتئین ویروسیِ به تازگی سنتز شده است.

پ) رونویسی زودهنگام از بیش از ۵۰ ژن ویروسی، درون مرکز ویروس و پیش از همانند سازی DNA ی ویروسی اتفاق می افتد.

ت) ذرات ویروسیِ به تازگی شکل گرفته، به واسطه جوانه زدن از غشای هسته‌ای به بلوغ می رسند.

۷. یک پرستار اورژانس، که ۳۷ سال دارد، به دلیل خطر بیوتروریسم، برای آبله واکسینه می شود. دوازده روز بعد، او به یک عارضه اصلی واکسن دچار

می گردد. درمان با ایمونوگلوبولین واکسینیا برای او در نظر گرفته می شود. برای کدام یک از شرایط زیر، درمان با ایمونوگلوبولین واکسینیا سودمند نیست؟

الف ) واکسینیای فراگیر

ب) واکسینیای پیشرونده

پ) انسفالیت پس از واکسن

ت) اگزما واکسیناتوم

ث) واکسینیای چشمی

۸. پرستار دیگری از همان اورژانس پرسش ۷، به دلیل خطر بیوتروریسم، برای آبله واکسینه می شود. در چه زمانی او در برابر آبله کاملاً مصون لحاظ می گردد؟

الف) ده روز پس از دوز اول واکسن، صرف نظر از پاسخ در جایگاه تزریق

ب) ده روز پس از دوز دوم واکسن، صرف نظر از پاسخ در جایگاه تزریق

پ) پس از پیدایش هر واکنشی در جایگاه تزریق

ت) پس از پیدایش یک ضایعه وزیکولی یا پوستولی در جایگاه تزریق

ث) پس از پیدایش بثورات فراگیر در شخص واکسینه شده

۹. کدام یک از موارد زیر سبب مواجهه با واکسینیا نمی شود؟

الف) واکسیناسیون آبله

ب) تماس نزدیک با شخصی که اخیراً واکسینه شده است.

پ) مواجهه درون رحمی

ت) تزریق ایمونوگلوبولین واکسینیا

۱۰. یک محقق خواهان آن است که ژنوم کامل واریولا ویروس را برای مطالعات واکسن به دست آورد. کدام مورد زیر منبع مناسبی برای این DNA ویروسی است؟

الف) مراکز کنترل و پیشگیری بیماری

ب) یک مرکز همکاری کننده با سازمان بهداشت جهانی

پ) مجموعه کشت نوع آمریکایی

ت) یک همکار دارنده ی کلون واریولا ویروس

ث) دادن ژنوم ویروسی کامل منع شده است.

۱۱. دانشمندانی که در آزمایشگاه با کشت ها یا حیوانات آلوده به واکسینیا ویروس کار می کنند، در خطر مواجهه اتفاقی با این ویروس هستند. کدام عامل زیر کمترین سودمندی را برای این دانشمندان در حفاظت علیه عفونت ناخواسته با واکسینیا ویروس دارا است؟

الف) استفاده صحیح از تجهیزات حفاظتی نظیر دستکش و عینک ایمنی

ب) پاکسازی مکان کار آزمایشگاهی پیش از آزمایش

پ) واکسیناسیون آبله

ت) دقت در هنگام کار با سوزن

ث) استفاده از هود زیست ایمنی

۱۲. تمام موارد زیر به واکسینیا ویروس منتسب است، مگر :

الف) می تواند بیماری شدید موضعی یا منتشر را ایجاد نماید.

ب) ویروس زنده ی ضعیف شده آبله است.

پ) می تواند ایمنی را ایجاد کند که تنها چند سال دوام می آورد.

ت) برای بیش از ۲۰۰ سال استفاده شده است.

ث) توالی های ژنیِ کد شونده برای سایر پروتئین های ویروسی می توانند در ژنوم آن الحاق گردند.

۱۳. ریشه کنی آبله به واسطه چند ویژگی از ویروس آسان گردید. کدام مورد زیر کمترین دخالت را در ریشه کنی آبله داشته است؟

الف) ویروس از یک نوع آنتی ژنیک برخوردار است.

ب) عفونت ناآشکار نادر است.

پ) تجویز واکسن زنده به طور قابل اعتماد ایمنی را القا می نماید.

ت) ویروس در سیتوپلاسم سلول های آلوده به تکثیر می پردازد.

۱۴. واکسیناسیون با واکسن واکسینیا (آبله [اسمال پاکس]) در برابر عفونتهای ناشی از تمام پاکس ویروس های زیر حفاظت به همراه دارد، مگر :

الف) مولوسکوم کونتاژیوزوم

ب) واریولا

پ) کوپاکس

ت) مانکی پاکس

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱– ث | ۲– ث | ۳– ب |
| ۴– الف | ۵– پ | ۶– ت |
| ۷– پ | ۸– ت | ۹– ت |
| ۱۰– ث | ۱۱– ب | ۱۲– ب |
| ۱۳– ت | ۱۴– الف | |

# فصل ۳۵ ویروس های هپاتیت

**مقدمه**

هپاتیت ویروسی یک بیماری منتشره است که اصولاً کبد را درگیر می نماید. اکثر موارد هپاتیت ویروسی حاد در کودکان و بالغین، توسط یکی از عوامل زیر ایجاد می شوند : ویروس هپاتیت A (HAV)، عامل مسبب هپاتیت ویروسی نوع A (هپاتیت عفونی)؛ ویروس هپاتیت B (HBV)،که با هپاتیت ویروسی B (هپاتیت سرمی) ارتباط دارد؛ ویروس هپاتیت C (HCV)، عامل هپاتیت C (عامل معمول هپاتیت پس از تزریق خون)؛ هپاتیت D (HDV)، یک ویروس ناقصِ وابسته به عفونت همزمان با HBV؛ یا ویروس هپاتیت E (HEV) عامل هپاتیت منتقل شونده از طریق روده. ویروس های به خوبی مشخص شده دیگری نیز می توانند هپاتیت اسپورادیک ایجاد کنند، نظیر ویروس تب زرد، سایتومگالوویروس، اپستین – بار ویروس، هرپس سیمپلکس ویروس، ویروس سرخجه، و انتروویروس ها، که در فصل های دیگر بحث گردیده اند. ویروس های هپاتیت باعث التهاب حاد کبد می شوند، که یک بیماری بالینی با مشخـصه تب، علائـم گوارشی همچون تهوع و استفراغ، و یرقان منجـر می گردد. صرف نظر از نوع ویروس، در جریان بیماری حاد کبدی، ضایعات هیستوپاتولوژیک یکسانی مشاهده می شوند.

**ویژگی های ویروس های هپاتیت**

خصوصیات پنج ویروس شناخته شده هپاتیت در جدول ۱–۳۵ ذکر گردیده‌اند. نامگذاری ویروس های هپاتیت، آنتی ژن ها و آنتی بادی ها در جدول ۲–۳۵ ارائه شده اند.

جدول ۱–۳۵. خصوصیات ویروس های هپاتیت

| ویروس | هپاتیت A | هپاتیت B | هپاتیت C | هپاتیت D | هپاتیت E |
|---|---|---|---|---|---|
| خانواده | پیکورناویریده | هپادناویریده | فلاوی ویریده | رده بندی نشده | هپِه ویریده |
| جنس | هپاتوویروس | اورتوهپادناویروس | هپاسی ویروس | دلتا ویروس | هپه ویروس |
| ویریون | ۲۷nm، بیست وجهی | ۴۲nm ، کروی | ۶۰nm کروی | ۳۵nm کروی | ۳۰–۳۲nm بیست وجهی |
| پوشش | ندارد | دارد (HBsAg) | دارد | دارد (HBsAg) | ندارد |
| ژنوم | ssRNA | dsDNA | ssRNA | ssRNA | ssRNA |
| اندازه ژنوم (kb) | ۷/۵ | ۳/۲ | ۹/۴ | ۱/۷ | ۷/۲ |
| پایداری | مقاوم به حرارت و اسید | حساس به اسید | حساس به اتر و اسید | حساس به اسید | مقاوم به حرارت |
| انتقال | مدفوعی – دهانی | تزریقی | تزریقی | تزریقی | مدفوعی – دهانی |
| شیوع | بالا | بالا | متوسط | پایین، ناحیه ای | ناحیه ای |
| بیماری برق آسا | نادر | نادر | نادر | شایع | در بارداری |
| بیماری مزمن | هیچگاه | اغلب | اغلب | اغلب | هیچگاه |
| انکوژنیک | – | + | + | نامعلوم | – |

ds، دو رشتـه ای (double stranded)؛ HBsAg، آنتی ژن سطحـی هپاتیت B (hepatitis B surface antigen)؛ ss، تک رشتـه ای ( single stranded).

**هپاتیت نوع A**

HAV عضوی مشخص از خانواده پیکورناویروس (فصل ۳۶ را ببینید) است. HAV یک ذره کروی ۲۷ تا ۳۲ نانومتری با تقارن مکعبی می باشد، که یک ژنوم RNA ی تک رشته ای به اندازه ۷/۵ kb دارد. این ویروس به جنسی از پیکورناویروس، موسوم به هپاتوویروس، اختصاص داده شده است. تنها یک سروتایپ از آن شناخته شده است. واکنش پذیـری متقاطع آنتی ژنیک با HBV یا با سایـر ویروس هـای هپاتیت وجود ندارد. تجـزیه و تحلیل توالی ژنومیِ ناحیـه متغیـری که فقط ژن هـای 1D و 2A را در بـر می گیـرد، جدا شده های HAV را به هفت ژنوتیپ تقسیم می کند. ویژگی های مهم خانواده پیکورناویریده در جدول ۱–۳۶ لیست شده اند.

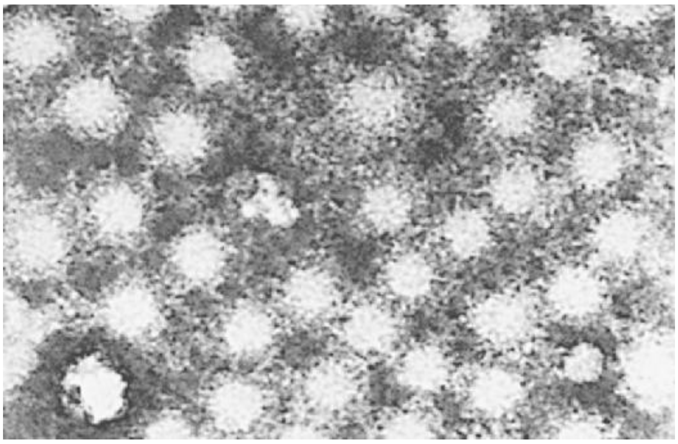
HAV در برابر اتـر ۲۰٪، اسید (pH =۱/۰ برای ۲ ساعت)، و حـرارت (۶۰°C برای ۱ ساعت) پایداری می ورزد، و عفونت زایی آن می تواند پس از خشک شدن و ذخیره سازی در دمای ۲۵°C برای دست کم ۱ ماه و در دمای ۲۰°C- و برای سال ها حفظ شود. این ویروس با اتوکلاو کردن (۱۲۱°C به مدت ۲۰ دقیقه)، با جوشاندن در آب به مدت ۵ دقیقه، با حرارت خشک دیدن (۱۸۰°C به مدت ۱ ساعت)، با قرارگیری در معرض تابش فرابنفش (۱ دقیقه در ۱/۱ وات) ، با مواجهه با فرمالین (رقت ۱:۴۰۰۰ به مدت ۳ روز در ۳۷°C)، یا با مواجهه با کلر (ppm ۱۵-۱۰ به مدت ۳۰ دقیقه) تخریب می‌گردد. حرارت دادن غذا تا بالای ۸۵°C (۱۸۵°F) برای ۱ دقیقه و گند زدایی سطوح با هیپوکلریت سدیم (رقت ۱:۱۰۰ از سفید کننده کلر) جهت غیر فعال ساختن HAV ضروری هستند. مقاومت نسبی HAV در برابر فرآیند های گند زدایی بر لزوم به کار بستن اقدامات احتیاطی اضافی در برخورد با بیماران مبتلا به هپاتیت و فرآورده های آنها تاکید می نماید.

HAV در آغاز با استفاده از ایمیون الکترون میکروسکوپ به عنوان سیستم شناسایی، در نمونه های مدفوعی و کبدی مورد شناسایی قرار گرفت (شکل ۱-۳۵). سنجش هـای حساس سرولوژیک و شیوه هـای واکنش زنجیـره ای پلیمـراز (PCR) امکان شناسایی HAV را در نمونه هـای مدفوعی و سایـر نمونه ها، و امکان اندازه گیری آنتی بادی را در سرم فراهم نموده اند.

انواع رده های سلولی نخستی‌ها از رشد HAV حمایت خواهند کرد، اگرچه جدا شده های ویروسی تازه، به دشواری وفق یافته و رشد می کنند. معمولاً، اثرات سایتوپاتیک آشکار نمی گردند. جهش ها در ژنوم ویروسی، در جریان وفق یافتن ویروس ها با کشت بافت، انتخاب می شوند.

جدول ۲-۳۵. نامگذاری و تعاریف ویروس های هپاتیت، آنتی ژن ها و آنتی بادی ها

| بیماری | جزء سیستم | تعریف |
|---|---|---|
| هپاتیت A | HAV | ویروس هپاتیت A، عامل مسبب هپاتیت عفونی. یک پیکورناویروس ، پیش نمونه جنس هپاتوویروس |
| | Anti-HAV | آنتی بادی ضد HAV . قابل شناسایی به هنگام شروع علائم؛ پایداری مادام العمر |
| | IgM anti-HAV | آنتی بادی ضد HAV از کلاس IgM. نشان دهنده عفونت اخیر با هپاتیت A؛ حداکثر ۶-۴ ماه پس از عفونـت، مثبت می ماند. |
| هپاتیت B | HBV | ویروس هپاتیت B. عامل مسبب هپاتیت سرمی. یک هپادناویروس |
| | HBsAg | آنتی ژن سطحی هپاتیت B. آنتی ژن (هـای) سطحی HBV در کمیت هـای زیاد در سرم قابل شناسایی اسـت؛ چند ساب تایپ شناسایی شده اند. |
| | HBeAg | آنتی ژن e ی هپاتیت B. مرتبط با نوکلئوکپسید HBV؛ نشان دهنده تکثیر ویروسی؛ به عنوان آنتی ژن محلـول در سرم گردش می کند. |
| | HBcAg | آنتی ژن مرکز هپاتیت B |
| | Anti-HBs | آنتی بادی ضد HBsAg. نشان دهنده عفونت گذشتـه با HBV و مصونیت در بـرابـر آن، حضـــور آنتـی بـادی غیر فعال از HBIG یا پاسخ ایمنی از واکسن HBV |
| | Anti-HBe | آنتی بادی ضد HBeAg. حضور در سرم حامل HBsAg پیشنهاد بر تیتر پایین تر HBV می‌کند. |
| | Anti-HBc | آنتی بادی ضد HBcAg. نشان دهندهٔ عفونت با HBV در زمان نامعلومی در گذشته |
| | IgM anti-HBc | آنتی بادی ضد HBcAg از کلاس IgM. نشان دهنده عفونت اخیـر با HBV ؛ برای ۶-۴ ماه پـس از عفونـت، مثبت می ماند. |
| هپاتیت C | HCV | ویروس هپاتیت C، عامل شایع مسبب هپاتیت پس از تزریق خون. یک فلاوی ویروس، جنس هپاسی ویروس |
| | Anti HCV | آنتی بادی ضد HCV |
| هپاتیت D | HDV | ویروس هپاتیت D. عامل مسبب هپاتیت دلتا؛ تنها در حضور HBV عفونت ایجاد می کند. |
| | HDAg | آنتی ژن دلتا (delta-Ag). قابل شناسایی در اوایل عفونت حاد HDV |
| | Anti-HDV | آنتی بادی ضد delta-Ag (anti-delta) نشان دهنده عفونت گذشته یا فعلی با HDV |
| هپاتیت E | HEV | ویروس هپاتیت E. ویروس هپاتیت منتقل شونده از روده. عامل اپیدمی‌های وسیع در آسیا، شمال و غرب آفریقـا، و مکزیک؛ انتقال مدفوعی – دهانی یا به واسطه آب. یک هپه ویروس |
| ایمونوگلوبولین ها | IG | ایمونوگلوبولین USP. دارای آنتی‌بادی‌های ضد HAV؛ فاقد آنتی‌بادی‌های ضد HBsAg، HCV یا HIV |
| | HBIG | ایمونوگلوبولین هپاتیت B. دارای تیترهای بالایی از آنتی بادی ضد HBV |



*شکل ۱-۳. ریزنگار الکترونی از ویروس های ۲۷ نانومتری هپاتیت A تجمع پیدا کرده با آنتی بادی (×۲۲۲,۰۰۰) به حضور "هاله" آنتی بادی پیرامون هر ذره توجه نمایید.*

**هپاتیت نوع B**

HBV به عنـوان یک هپادناویروس رده بندی شده است (جـدول ۳-۳۵) HBV عفونت های مزمن را، به ویژه در نوزادان مستقر می سازد؛ این ویروس فاکتور اصلی در توسعه نهایی بیماری کبد و کارسینوم هپاتوسلولار (سرطان سلول کبدی) در این دسته از افراد است.

جدول ۳-۳۵. ویژگی‌های مهم هپادناویروس ها[a]

| |
|---|
| **ویریون :** قطر کلی حدود ۴۲ nm (نوکلئوکپسید ها، ۱۸ nm) |
| **ژنوم :** یک ملکول DNA ی دو رشته ای، حلقوی، ۳/۲ kbp. در ویریون، رشته DNA ی منفی طول کامل دارد و رشته DNA ی مثبت به طور ناتمام کامل است. شکاف (gap) باید در شروع چرخه همانند سازی کامل گردد. |
| **پروتئین ها :** دو پلی پپتید اصلی (یکی گلیکوزیله) در HBsAg حضور دارند؛ یک پلی پپتید در HBcAg حضور دارد. |
| **پوشش :** دارای HBsAg و لیپید |
| **تکثیر :** از طریق یک کپی RNA ی حدواسط از ژنوم DNA (HBcAg در هسته؛ HBsAg در سیتوپلاسم) هم ویـروس بـالغ و هـم ذرات کـروی ۲۲ nm متشکل از HBsAg، از سطح سلول ترشح می شوند. |
| **خصوصیات برجسته :**<br>این خانواده از انواع متعددی ایجاد شده است که انسان ها و حیوانات پست (مانند موش خرما، سنجاب، و اردک) را آلوده می کنند.<br>عامل هپاتیت حاد و مزمن؛ اغلب تا وضعیت حاملیِ دائمی و سرطان سلول کبدی پیش می رود. |

a. برای ویروس هپاتیت A، ویژگی های پیکورناویروس ها (جدول ۱-۳۶) را ببینید، برای ویروس هپاتیت C، توصیف فلاوی ویروس ها (جدول ۱-۳۸) را ببینید. HBcAg، آنتی ژن مرکز هپاتیت C؛ HBsAg، آنتی ژن سطحی هپاتیت B.

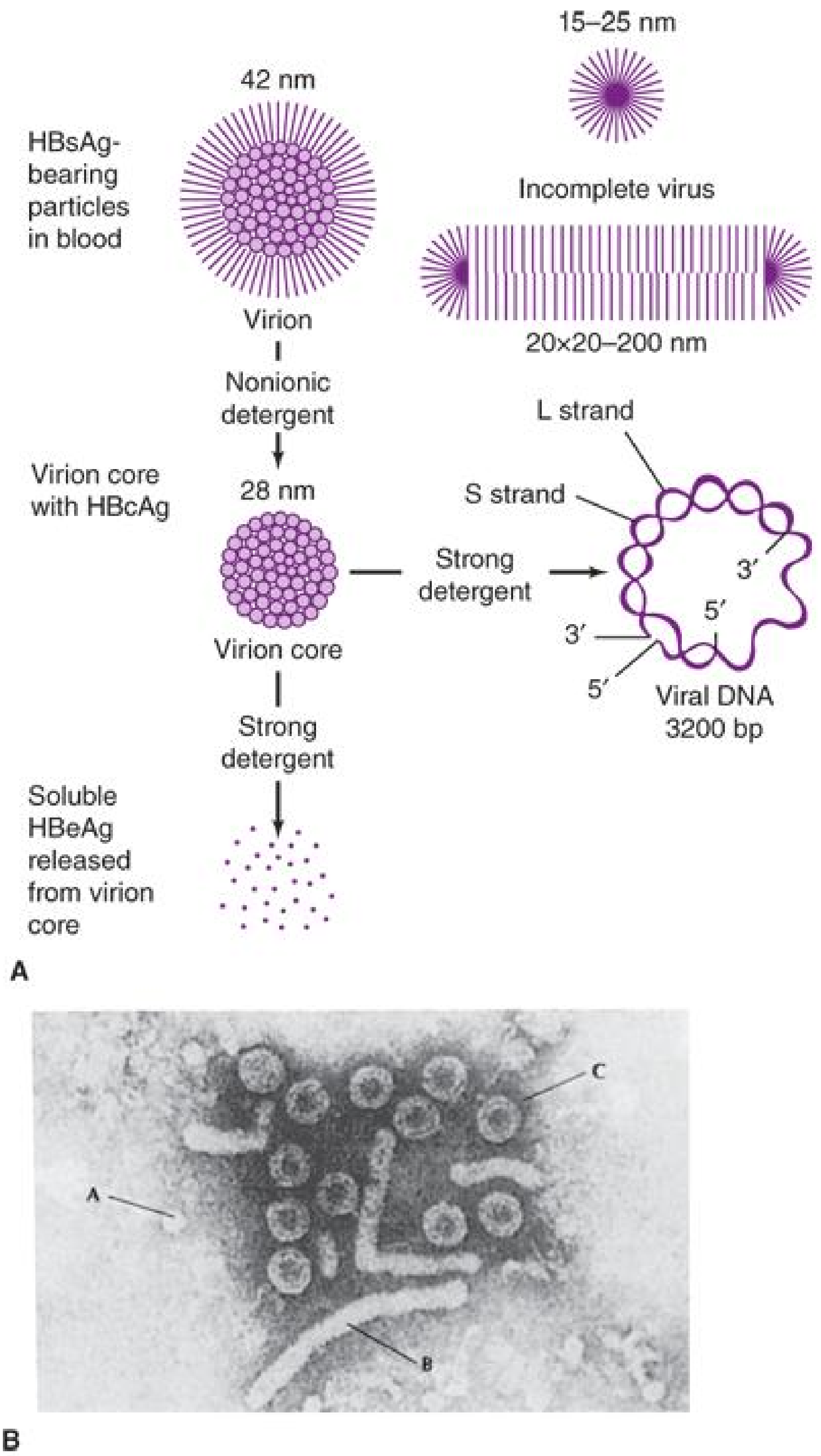
**الف) ساختار و ترکیب**

بررسی سرم آنتی ژن سطحی هپاتیت HBsAg) B) – مثبت با میکروسکوپ الکترونی، سه شکل مورفولوژیک را آشکار می کند [HBsAg : hepatitis B surface antigen] (شکل های ۲-۳۵ و ۳-۳۵، A). فراوان ترین آنها ذراتی کروی با قطر ۲۲nm اند (شکل ۳-۳۵، B). این ذرات کوچک منحصراً از HBsAg ایجـاد می شونـد – و بنابراین اشکـال لوله ای (توبولار) یـا رشته ای (فیلامنتوس) از همان قطر برخوردار اند، اما ممکن است بیش از ۲۰۰nm طول داشته باشند – و ماحصل تولید بیش از اندازه HBsAg اند. ویریون های کروی بزرگترِ ۴۲ نانومتری (که در ابتدا تحت عنوان ذرات دان [Dane particles] از آنها یاد می شد) به طور کمتر مشاهده می گردند (شکل ۲-۳۵ را ببینید) سطح خارجی، یا پوشش، HBsAg دارد و یک مرکز نوکلئوکپسید داخلی که واجد آنتی ژن مرکز هپاتیت HBcAg) B) است، را احاطه می کند [hepatitis B core antigen : HBcAg] (شکل ۳-۳۵، C). طول متغیر ناحیه تک رشته‌ای ژنوم DNA ی حلقوی، به پیدایش ذراتی ناهمگـون از نظر ژنتیکی، با طیـف وسیـعی از چگالی هـای شنـاور می انجامد.

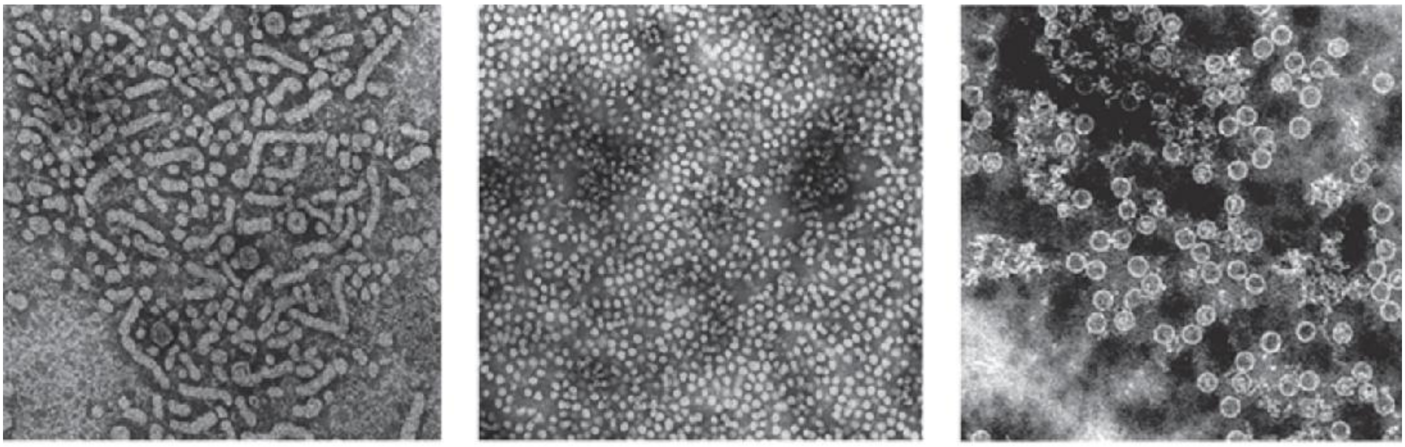
ژنـوم ویـروسی (شکل ۴-۳۵) از DNA ی حلقویِ بـه طور ناتـمام دو رشته ای، به طول ۳۲۰۰ جفت باز، تشکیل شده است. جدا شده های متفاوت HBV به میزان ۹۸-۹۰ درصد در هومولوژیِ توالی نوکلئوتیدی اشتراک دارند. رشته منفی طول کامل DNA (رشته L یا بلند [long]) با تمام mRNA های HBV مکمل می باشد؛ رشته مثبت (S یا کوتاه [short] متغیر و بین ۵۰ و ۸۰ درصد از طول واحد است.

چهـار قالب بـاز خواندن وجـود دارد که هفت پلی پپتیـد را به رمـز در می آورند. این پلی پپتید ها مشتمل بر پروتئین های ساختاری سطح و مرکز ویریون، یک فعال‌گر ترانس کوچک رونویسی (X) و یک پروتئین بزرگ پلیمراز (P) واجد فعالیت هـای DNA پلیمـراز، تـرانسکریپتاز معکوس، و RNase H می باشند. ژن S سه کـدون شروع در قالب دارد و HBsAg اصلی، به علاوه پلی پپتید هـایی که همچنین دارای توالی هـای pre-S2 یا

pre-S1 و pre-S2 هستند را کد می کند. ژن C حاوی دو کدون شروع در قالب است و HBcAg به علاوه پروتئین HBe را کد می نماید، که برای تولید آنتی ژن e ی هپاتیت B محلول (HBeAg) پردازش می شود.




*شکل ۲-۳۵. اشکال ویروسی و تحت ویروسی هپاتیت B. A : نمای ترسیمی از سه فرم آنتی ژن سطحی هپاتیت B (HBsAg) دار که می توانند در سرم حاملین ویروس هپاتیت B (HBV) مورد شناسایی قرار گیرند. ذره دانِ کروی ۴۲ نانومتری را می توان توسط شوینده های غیر یونی پاره کرد تا مرکز ۲۸ نانومتری واجد ژنوم DNA ی ویروسیِ به طور ناتمام دو رشته ای آن آزاد شود. یک آنتی ژن محلول، موسوم به آنتی ژن e ی هپاتیت B (HBeAg)، ممکن است به واسطه مواجهه با شوینده ای قوی، از ذرات مرکز آزاد گردد. HBcAg، آنتی ژن مرکز هپاتیت B. B : ریزنگاری الکترونی که سه فرم HBsAg دار متمایز را نشان می دهد : ذرات کروی پلئومورفیک (A)، اشکال رشته ای (B)، و ذرات دان کروی ۴۲ nm، شکل عفونت زای HBV (C).*



A B C

شکل ۳-۳۵. *A : پلاسمای انسانیِ بخش بندی نشده ی آنتی ژن سطحی هپاتیت B (HBsAg) – مثبت. رشته ها، ذرات کروی ۲۲ nm، و تعداد اندکی ویریون ۴۲ nm نشان داده شده اند (×۲۲۷,۰۰۰). B : HBsAg خالص شده (×۵۵,۰۰۰). C : آنتی ژن مرکز هپاتیت C، خالص شده از هسته سلول های کبدی آلوده (×۱۲۲,۴۰۰). قطر ذرات مرکز، ۲۷ nm است.*

ذراتی که حاوی HBsAg اند، از لحاظ آنتی ژنی پیچیده هستند. هر یک دارای یک آنتی ژن اختصاصی به گروه ، *a*، به علاوه دو جفت زیرشاخصه ی متقابلاً انحصاری، *d/y* و *w/r* می باشند. بنابراین، چهار فنوتیپ HBsAg مشاهده شده است : *adw*، *ayw*، *adr*، و *ayr*. در آمریکا *adw* ساب تایپ (زیرنوع) غالب است. این نشانگر هـای اختصاصی به ویـروس در بررسی های اپیدمیولوژیک سودمند واقع می شوند، زیرا موارد ثانویه، همان ساب تایپ قبلی را دارند.

پایداری HBsAg همواره همانند پایداری عامل عفونت زا نیست. اگرچه، هر دو در دمای ۲۰°C- برای بیش از ۲۰ سال و نسبت به انجماد و آب شدن مکرر پایدار هستند. ویروس همچنین در دمای ۳۷°C به مدت ۶۰ دقیقه پایدار بوده و پس از خشک شدن و ذخیره گردیدن در دمای ۲۵°C دست کم ۱ هفته زنده می مانـد. HBV (اما نه HBsAg) به دما هـای بالاتر (۱۰۰°C برای ۱ دقیقه) یا دوره های انکوباسیون طولانی تر (۶۰°C برای ۱ ساعت) حساس می‌باشد. HBsAg در pH = ۲/۴ حداکثر تا ۶ ساعت پایدار است، اما عفونت زایی HBV تحت این شرایط از دست می رود. هیپوکلریت سدیم، ۰/۵٪ (برای مثال، رقت ۱:۱۰ سفید کننده کلر)، در غلظت‌های پایین پروتئین، آنتی ژنیسیته را ظرف ۳ دقیقه از بین می برد، اما نمونه های رقیق نشده سرم به غلظت های بالاتری از هیپوکلریت سدیم (۵٪) نیاز دارند. HBsAg با تابش فرابنفش روی پلاسما یا سایر فرآورده های خونی تخریب نگشته و عفونت زایی ویروسی نیز ممکن است با چنین مواجهه ای پا بر جا بماند.

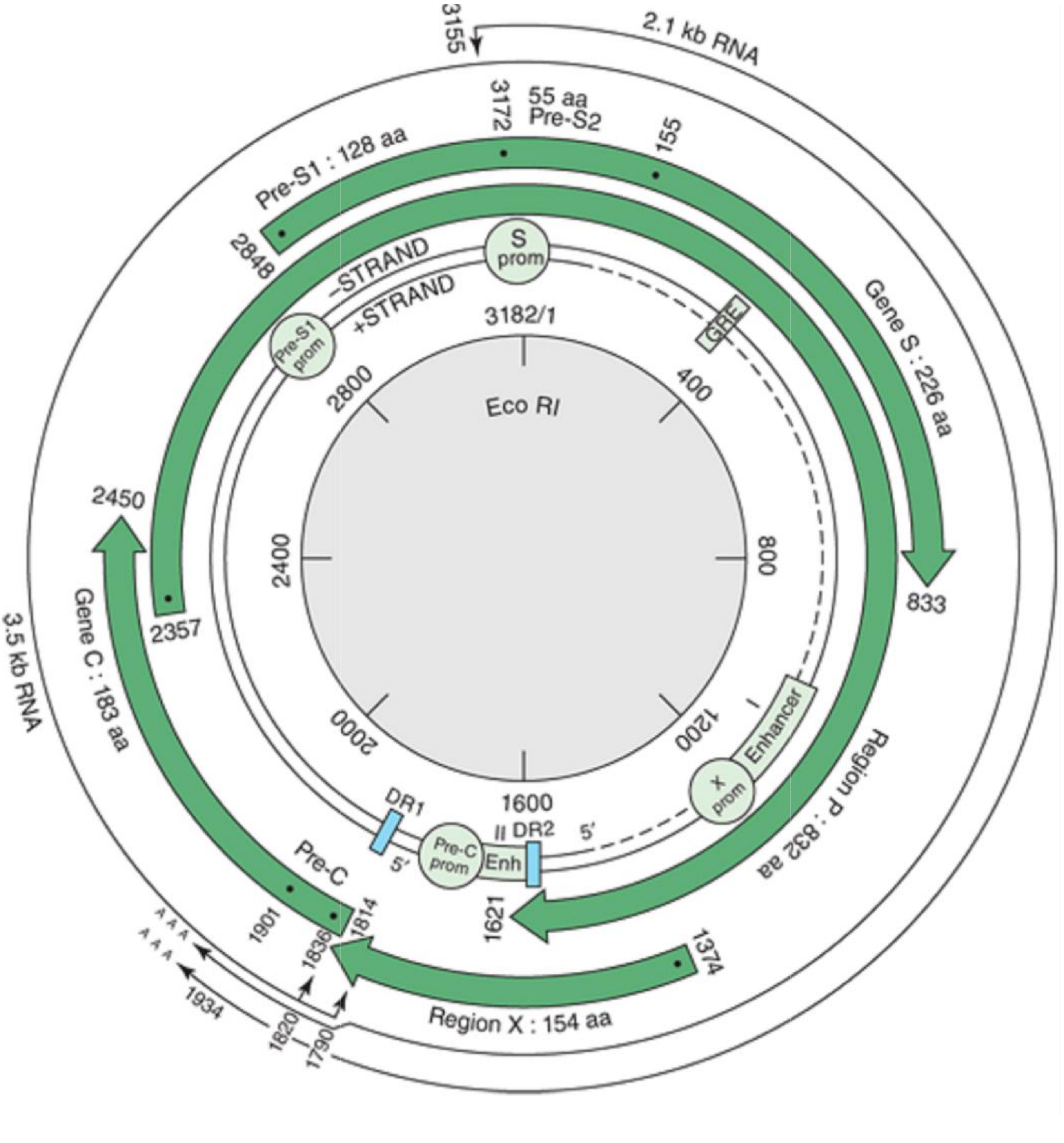
**ب) تکثیر ویروس هپاتیت B**

ویریون عفونت زا به سلول ها متصل و بدون پوشش می شود (شکل ۵-۳۵) در هسته، ژنوم ویروسیِ به طور ناتمام دو رشته ای به DNA ی دو رشته ایِ حلقویِ به طور کووالان بسته شده یا cccDNA ( covalently closed circular double-stranded DNA) تبدیل می گردد. ccDNA به عنوان الگویی برای تمام رونوشت های ویروسی از جمله یک RNA ی پیش ژنوم (pregenome) kb ۳/۵، به خدمت گرفته می‌شود. RNA ی پیش ژنوم با HBcAg به تازگی سنتز شده، به حالت کپسید دار در می آید. درون مرکز، RNA پلیمراز به واسطه رونویسی معکوس، یک کپی از DNA ی رشته منفی را سنتـز می کند. پلیمراز سنتـز رشته DNA ی مثبت را آغـاز می نماید، اما این فرآیند کامل نمی شود. مراکز از غشا های پیش گلژی (pre-Golgi) جوانه زده، پوشش های HBsAg دار را به دست می آورند، و ممکن است سلول را ترک گویند. از طرفی، مراکز خارج شده ممکن است دوباره به درون هسته وارد شوند و دور دیگری از تکثیر را در همان سلول آغاز نمایند.

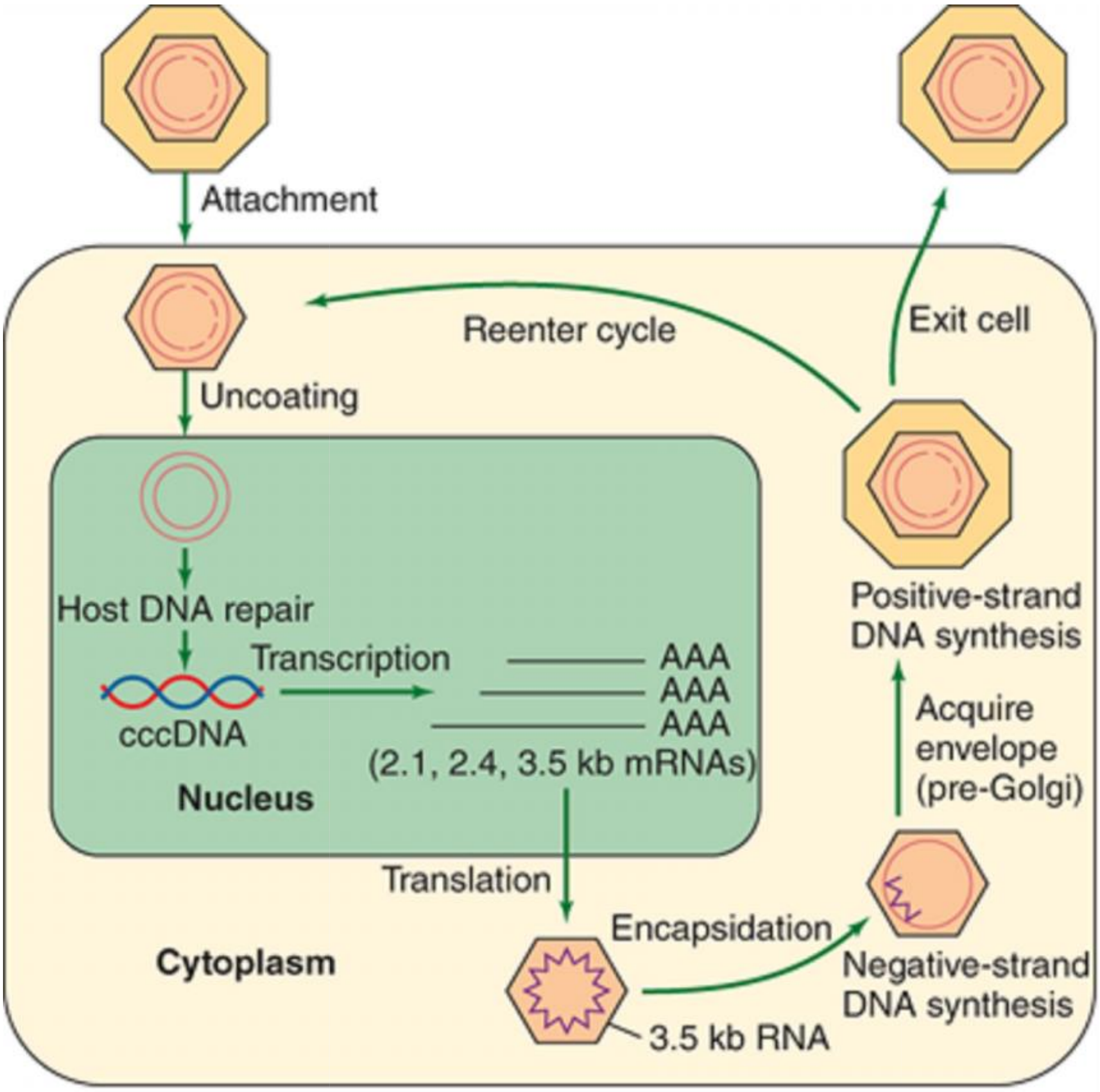
**هپاتیت نوع C**

مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیک و آزمایشات در شامپزانزه هـا در گذشته، پیشنهاد داده است کـه چند عامل هپاتیت غیـر A، غیر B یا NANB (non-A, non-B) وجود دارند که ، بر پایه آزمایشات سرولوژیک، با HAV یا HBV خویشاوند نیستند. عامل اصلی به عنوان هپاتیت C (HCV) مورد شناسایی قـرار گرفت. HCV یک ویروس با RNA ی رشته مثبت است که به عنوان خـانواده فلاوی ویریده، جنس هپاسی ویروس رده بندی می شود. ویروس های گوناگون می توانند بر اساس آنالیز توالی RNA، در دست کم شش ژنوتیپ اصلی (کلِاد) و بیش از ۱۰۰ ساب تایپ (زیرنوع) متمایز گردند. کلاد ها با ۳۵-۲۵ درصد اختلاف در سطح نوکلئوتید، از یکدیگر متفاوت اند، ساب تایپ ها با ۲۰-۱۵ درصد اختلاف، با هم فرق می کنند. ژنوم به اندازه

۹/۴ kb بوده و یک پروتئین مرکز، دو گلیکوپروتئین پوشش و چند پروتئین غیر ساختاری را به رمز در می‌آورد (شکل ۶-۳۵). بیان کلون‌های cDNA ی HCV در مخمر، توسعه آزمون های سرولوژیک برای آنتی بادی های ضد HCV را در پی داشت. اکثر مـوارد هپاتیت NANB ی پس از تزریق خون، توسط HCV پدید می آیند.




*شکل ۴-۳۵. سازمان ژنتیکی ژنوم ویروس هپاتیت B. چهار قالب بـاز خواندن هفت پپتید را، که با پیکان هـای بزرگ نشان داده شده اند، به رمـز در می آورند. توالی های تنظیمی (پروموتر ها [prom]، افزایشگر ها یا اینهانسر ها [Enh]، و عنصر پاسخ دهنده گلوکوکورتیکوئید یا گلوکوکورتیکوئید ریسپانسیو اِلِمِنت [GRE] مشخص اند. تنها دو رونوشت اصلی (mRNA های core/pre-genome و S) نشان داده شده اند. DR1 و DR2 دو توالیِ مستقیما تکراری (directly repeated sequence) ۱۱ جفت بازی در انتها های '۵ از DNA ی رشته منفی و رشته مثبت هستند.*

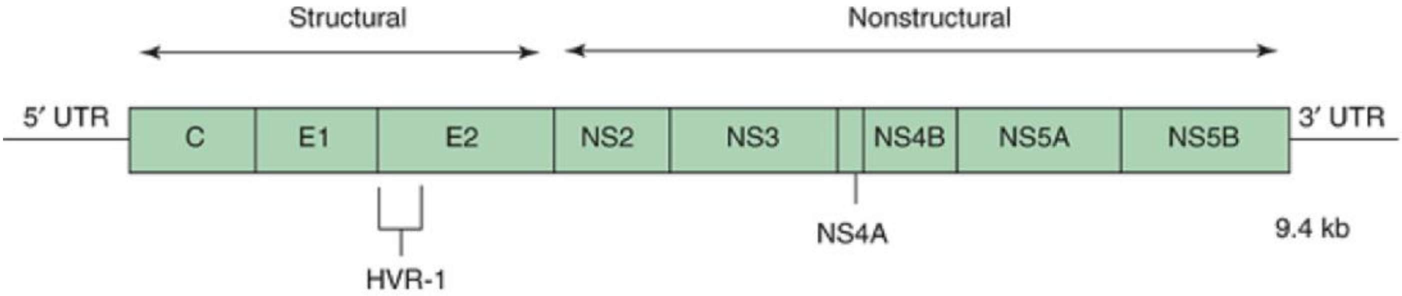



*شکل ۵–۳۵. چرخه تکثیر ویروس هپاتیت B (HBV). اتصال HBV به یک گیرنده روی سطح هپاتوسیت ها (سلول های کبدی) از راه بخشی از ناحیه pre-S از آنتی ژن سطحی هپاتیت B (HBsAg) صورت می گیرد. پس از پوسته برداری از ویروس، آنزیم های سلولی نامعلومی DNA ی به طور ناتمام دو رشته ای را به DNA ی حلقویِ به طور کووالان بسته شده (ccc) تبدیل می کنند، که می توان آن را در هسته شناسایی کرد. cccDNA به عنوان الگویی برای تولید mRNA های HBV و RNA ی پیش ژنوم ۳/۵ کیلو بازی به خدمت گرفته می شود. پیش ژنوم به واسطه یک سیگنال بسته بندی واقع در نزدیکی در انتهای '۵ از RNA، به شکل ذرات مرکز به تازگی سنتز شده، کپسید دار می گردد، و در آنجا به عنوان الگویی برای ترانسکریپتاز معکوس (کد شده درون ژن پلیمراز) عمل می کند. فعالیت RNase H از پلیمراز، الگوی RNA را در هنگام سنتز شدن DNA ی رشته منفی برداشت می نماید. سنتز DNA ی رشته مثبت درون مرکز تا تکمیل شدن پیش نرفته، به ایجاد حدواسط های همانند سازی مشتمل بر DNA ی رشته منفی با طول کامل ( full-length minus-strand DNA) به علاوه DNA ی رشته مثبت با طول متغیر (variable-length positive-strand DNA) (۸۰–۲۰ درصد) منتهی می شود. ذرات مرکز که حاوی این حد واسطهای همانند سازی اند، از غشا های پیش گلژی (با کسب HBsAg در طی این روند) جوانه زده و ممکن است از سلول خارج شوند یا آن که ممکن است مجدداً به چرخه عفونت درون سلولی وارد گردند.*

بیشتر عفونت های جدید ناشی از HCV تحت بالینی‌اند. اکثریت مبتلایان به HCV (۹۰–۷۰ درصد) هپاتیت مزمن را بروز می دهند و بسیاری از آنها در خطر پیشرفت بیماری تا هپاتیت مزمن فعال و سیروز (۲۰–۱۰ درصد) هستند. در ۵–۱ درصد از اشخاص آلوده، HCV به کارسینوم هپاتوسلولار (سرطان سلول کبدی) می انجامد، که پنجمین عامل شایع سرطان در سراسر جهان می باشد. سالانه حدود ۲۵,۰۰۰ نفر در آمریکا از بیماری کبدی مزمن و سیروز

جان خود را از دست می دهند؛ به نظر می رسد HCV عامل اصلی این وضعیت (تقریباً ۴۰٪ از این موارد) است.

ویروس در جریان عفونت‌های مزمن، متحمل گوناگونی در توالی می شود. این جمعیت ویروسی مرکب (کمپلکس) تحت عنوان «شبه گونه‌ها» (-quasi species) اشاره می‌گردد. این تنوع ژنتیکی ارتباطی با اختلافات در بیماری بالینی ندارد، اگرچه در پاسخ به درمان ضدویروسی، بر حسب ژنوتیپ ویروس، اختلافاتی به چشم می خورد.




*شکل ۶–۳۵. سازمان ژنتیکی ژنوم ویروس هپاتیت C. قالب باز خواندن منفرد به صورت یک پلی پروتئین، که مورد پردازش قرار می گیرد، بیان می‌شود؛ موقعیت دومئن های ساختاری و غیر ساختاری نشان داده شده اند. HVR-1 بیانگر ناحیه بسیار متغیر (highly variable region) از گلیکوپروتئین پوشش است.*

**هپاتیت نوع D (هپاتیت دلتا)**

یک سیستم آنتی ژن – آنتی بادی به نام آنتی ژن دلتا (delta-Ag) و آنتی بادی (anti-delta) در بعضی از عفونت های HBV شناسایی شده است. این آنتی ژن درون برخی از ذرات HBsAg یافت می شود. در خون، HDV (عامل دلتا) حاوی آنتی ژن دلتا (HDAg) می باشد که توسط یک پوشش HBsAg احاطه گردیده است. این عامل ۳۵–۳۷ nm اندازه دارد و دارای چگالی شناور ۱/۲۴–۱/۲۵ g/mL در کلرید سزیم (CsCl) است. ژنوم HDV یک RNA ی پلاریته منفی، حلقوی، و تک رشته ای، با انـدازه ۱/۷ kb می باشد. این ویروس کوچک ترین پاتوژن انسانی شناخته شده است و به پاتوژن هـای گیاهی تحـت ویروسی، (یعنی ویروئید هـا) شباهت دارد. ژنوم HDV فاقد هومولوژی با ژنوم HBV است. HDAg تنها پروتئین کد شونده توسط RNA ی HDV بوده و متمایـز از شاخصه هـای آنتی ژنیک HBV می باشد. HDV یک ویروس ناقص است که پوشش HBsAg را به منظور انتقال کسب می کند. این عامل اغلب با شدیدترین اشکال هپاتیت در بیماران HBsAg – مثبت ارتبـاط دارد. HDV در جنس دلتـا ویـروس رده بنـدی می گردد که به هیچ خانواده ویروسی ای نسبت داده نمی شود.

**هپاتیت نوع E**

HEV از طریق روده انتقال می یابد و در کشور های در حال توسعه، جایی که گاهاً منابع آب و غذا به مدفوع آلوده می شوند به شکل اپیدمیک رخ می دهد. نخستین بـار HEV در نمونه هـای جمع‌آوری شده در جـریان شیـوع ۱۹۵۵ در دهلی نـو، مشاهده گردیـد. در این شیـوع، ۲۹,۰۰۰ مـورد هپاتیت یرقـانی، پس از آلودگی منبع آب آشامیدنی شهر با فاضلاب، به وقـوع پیوست. در سال ۱۹۷۸، در منطقه کشمیـر هند، یک اپیدمی روی داد که ۱۷۰۰ مورد مرگ برای آن برآورد گردید. زنان باردار چنانچه هپاتیت برق آسا را توسعه دهند، ممکن است میزان مرگ و میر بالایی (۲۰٪) داشته باشند. ژنوم ویروس کلون شده است. این ژنوم یک RNA ی تک رشته ای، و پلاریته مثبت، با اندازه ۷/۲ kb است. این ویروس در خانواده هِپِه ویریده، در جنس هپـه ویروس جـای گرفته است. HEV به کالیسی ویروس هـا شباهت دارد، اما از آنها متمایـز است. سویه هـای حیوانی HEV در سرتـاسر جهان شایع هستند. مدرکی حـاکی از عفونت هـای HEV و شبـه HEV در جوندگـان، خوک، گوسفند، و گاو در آمریکـا وجود دارد. احتـمال انتشار ویروس از حیوانـات به انسان ها می رود.

**عفونت های ویروس هپاتیت در انسان ها**

**آسیب شناسی**

هپاتیت اصطلاحی کلی به معنای التهاب کبد می‌باشد. از لحاظ میکروسکوپی، تخریب لکه دار سلول پارانشیمی، با نکروز هپاتوسیت ها (یک واکنش التهابی منتشره در لُب کبد) و از هم گسستگی تار و پود سلول های کبدی وجود دارد. ایـن تغییرات پارانشیمی با هایپرپلازی (پُرباختگی) در سلول هـای رتیکلو اندوتلیال (کوپفِر)، ارتشاح پِری پورتال (پیرامون سیاهرگ ورودی کبد) با سلول هـای مونونوکلئر، و تخریب سلولی همـراه اند. نواحی موضعی شده ی نکـروز اغلب مشاهـده می گـردند. در اواخـر دوره بیماری، در مجـاورت هپاتوسیت های در حال تخریب، ماکروفاژ ها تجمع می یابند. حفظ داربست

رتیکلوم اجازه باز سازی هپاتوسیت را می دهد، به نحوی که معماری بسیار منظم لُب کبد نهایتاً می تواند بازآفرینی شود. بافت کبدیِ آسیب دیده معمولاً طی ۱۲–۸ هفته ترمیم می گردد.

حاملین مزمن HBsAg ممکن است دارای مدرک آشکاری از بیماری کبد بوده یا آن که چنین مدرکی در آنها مشاهده نشود. هپاتیت ویروسی مزمن (برطرف نشده)، یک بیماری خفیف و خوش خیم است که در ۱۰–۸ درصد از بیماران بالغ تا هپاتیت B ی حاد پیش می رود،که با هپاتومِگالی (بزرگ شدن کبد) و گـاه میزان هـای غیـر طبیعی آمینو ترانسفراز مشخص می گـردد. از لحاظ بافت شناسی، معماری لُب کبد حفظ می شود، اگرچه التهاب سیاهرگ ورودی کبد، هپاتوسیت هـای متـورم و رنگ پریده (آرایـش سنگفـرشی [cobblestone arrangement])، و فیبروز ناچیز یا عدم فیبروز وجود دارد. این ضایعه اغلب در حاملین بدون علامت مشاهده شده، معمولاً تا سیروز پیشرفت نمی کند و پیش آگهی مطلوبی دارد.

هپاتیت مزمن فعال طیفی از تغییرات هیستولوژیک (بافت شناسی) از التهاب و نکروز تا فروپاشی داربست طبیعی رتیکلوم با ایجاد پُل بین نواحی پورتال و سیاهرگ های کبدی ترمینال (انتهایی) را در بر می گیرد. HDV در ۵۰–۱۰ درصد از مبتلایان به هپاتیت مزمن فعال یافت شده است.

گـاهی از اوقات در جریـان هپاتیت ویروسی فعال، ممکن است آسیب گسترده تری رخ دهد که از بازسازی منظم سلول کبدی جلوگیری کند. چنین نکروز برق آسا یا وسیعی در ۲–۱ درصد از بیماران مبتلا به یرقان ناشی از هپاتیت B دیده می شود. این وضعیت در کسانی کـه به طور همـزمان با HDV آلوده گشته اند، نسبت به کسانی که HDV در آنها حضـور ندارد، ۱۰ برابر شایع تر است.

هیچکدام از ویروس های هپاتیت به طور مشخص سایتوپاتوژنیک (آسیب زننده به سلول) نیستند، و اعتقاد بر این است که آسیب سلولی در هپاتیت با واسطه ایمنی دیده می شود.

HBV و HCV، هر دو، نقش معنی داری در توسعه سرطان سلول کبدی ایفا می نمایند که ممکن است سال های زیادی (۶۰–۱۵ سال) پس از استقرار عفونت مزمن نمایان گردد.

**یافته های بالینی**

ویژگی های بالینی عفونت های ناشی از HAV، HBV، و HCV در جدول ۴–۳۵ خلاصه گردیده اند. در هر مورد، احتمال ایجاد یک وجه تمایز قابل اعتماد بین موارد ناشی از ویروس های هپاتیت وجود ندارد.

بیماری هـای ویروسی دیگـری که ممکن است خـود را در قالب هپاتیت نشان دهند عبارتند از : مونوکلئوز عفونی، تب زرد، عفونت سایتومگالوویروس، تبخال، سرخجه، و بعضی از عفونت هـای انتروویروس. گاه هپاتیت ممکن است به عنوان یک عارضه از لپتوسپیروز، سفلیس، سل، توکسوپلاسموز، و آمِبیازیس اتفاق افتد، کـه همگی آنها به درمـان دارویـی اختصاصی حساس می باشند. موارد غیر عفونی شامل انسداد صفراوی، سیروز صفراوی اولیه، بیماری ویلسون، سمیت دارویـی، و واکنش هـای ازدیـاد حساسیت به دارو هستند.

در هپاتیت ویروسی، شروع یرقان اغلب پیش از ظهور علائم گوارشی نظیر تهوع، استفراغ، آنورِکسی (بی‌اشتهایی شدید)، و تب خفیف است. یرقان ممکن است ظرف چند روز پس از دوره مقدماتی (پیش نشانه) ظاهر شود، اما هپاتیت غیر یرقانی شایع تر است.

تظاهرات خارج کبدی هپاتیت ویروسی (عمدتاً نوع B) عبارتند از : یک پیش نشانه شبه بیماری موقتی سرم مشتمل بر تب، بثورات جلدی، و پلی آرتریت (ورم چند مفصلی)؛ واسکولیت نکروز دهنده یا التهاب نکرو دهنده عـروق (پلی آرتریت نِدوزا [التهاب منتشره و نکروز دهنده سرخرگ هـای کوچک و متـوسط])؛ و گلومرولونفـریت (التهاب گلومـرول های کلیـوی). [توجـه شود که دو کلمه آرتریت در این جملات با هم فـرق می کنند؛ مورد اول به صورت arthritis و مورد دوم بدون حرف h، یعنی به صورت arteritis نوشته می شود]. کمپلکس های ایمنی در گردش خون به عنوان عامل این سندرم ها پیشنهاد گردیده اند. بیماری های همراه با عفونت های HCV شامل کِرایوگلوبولینمی (حضور کمیت هـای غیر طبیعی از کـرایو گلوبولیـن که در مواجهه با سرمـا، در عـروق کوچک رسوب می کند) و گلومـرولونفریت هستند. در عفونت هـای HAV، تظاهـرات خـارج کبدی نامعمول می باشند.

هپاتیت ویروسی ساده به نـدرت بیش از ۱۰ هفته بدون بهبـودی ادامـه می یابد. عـود بیماری در ۲۰–۵ درصد از مـوارد روی داده و با اختلالاتی در عملکرد کبد، با بازگشت علائم بالینی یا بدون آن، تظاهر پیدا می کند.

میانگین دوره کمون برای هر نوع هپاتیت ویروسی متفاوت است (جدول ۴–۳۵ را ببینید). اگرچه، همپوشانی قابل توجهی در زمان وجود دارد، و بیمار ممکن است نداند چه هنگام با یک فرد آلوده تماس داشته است. بنابراین، دوره کمون در تعیین عامل ویروسیِ اختصاصی سودمند واقع نمی شود.

در عفونت HAV، شروع بیماری به طور ناگهانی (ظرف ۲۴ ساعت) است؛ در مقابل، در عفونت هـای HBV و HCV، شـروع بیماری ناآشکـار و آهسته گستر می باشد. در اکثـر موارد هپاتیت A، بهبودی کامل رخ می دهد (جدول ۵–۳۵). بیماری در بالغیـن نسبت به کودکان شدید تـر است؛ در کودکـان بیماری اغلب مـورد توجه قـرار نمی گیرد. عود عفونت HAV می تواند ۴–۱ ماه پس از پیدایش علائم اولیه روی دهد.

جدول ۴-۳۵. ویژگی های اپیدمیولوژیک و بالینی انواع A، B، و C از هپاتیت ویروسی

| ویژگی | هپاتیت ویروسی نوع A | هپاتیت ویروسی نوع B | هپاتیت ویروسی نوع C |
|---|---|---|---|
| دوره کمون | ۵۰-۱۰ روز (میانگین ۳۰-۲۵) | ۱۸۰-۵۰ روز (میانگین ۹۰-۶۰) | ۱۶۰-۱۵روز (میانگین ۵۰) |
| توزیع سنی اصلی | کودکان[a]، بالغین جوان | ۲۹-۱۵ سالگی[b]، نوزادان | بالغین[b] |
| بروز فصلی | تمام سال اما اوج آن در پاییز | تمام سال | تمام سال |
| راه عفونت | عمدتاً مدفوعی - دهانی | عمدتاً تزریقی | عمدتاً تزریقی |
| پیدایش ویروس | | | |
| خون | ۲ هفته قبل از یرقان تا ۱ هفته بعد از آن یا کمتر | ماه ها تا سال ها | ماه ها تا سال ها |
| مدفوع | ۲ هفته قبل از یرقان تا دو هفته بعد از آن | منفی | احتمالاً منفی |
| ادرار | نادر | منفی | احتمالاً منفی |
| بزاق، منی | نادر (بزاق) | غالباً مثبت | مثبت (بزاق) |
| ویژگی های بالینی و آزمایشگاهی | | | |
| شروع | ناگهانی | ناآشکار و آهسته گستر | ناآشکار و آهسته گستر |
| تب بالای ۳۸°C (۱۰۰/۴°F) | معمول | کمتر معمول | کمتر معمول |
| مدت بالا رفتن آمینو ترانسفراز | ۳-۱ هفته | ۶-۱ ماه | ۶-۱ ماه |
| ایمونوگلوبولین‌ها (سطوح IgM) | بالا | طبیعی تا کمی بالا | طبیعی تا کمی بالا |
| عوارض | نامعمول، بدون مزمن شدن | مزمن شدن در ۱۰-۵ درصد (۹۵٪ از نوزادان) | مزمن شدن در ۹۰-۷۰ درصد |
| میزان مرگ و میر (موارد یرقانی) | کمتر از ۵ درصد | کمتر از ۲-۱ درصد | ۱-۰/۵ درصد |
| HBsAg | منفی | مثبت | منفی |
| ایمنی | | | |
| همگون (همولوگ) | بله | بله | احتمالاً خیر |
| ناهمگون (هترولوگ) | خیر | خیر | خیر |
| مدت | احتمالاً مادام العمر | احتمالا مادام العمر | احتمالاً خیر |
| ایمونوگلوبولین داخل عضلانی (IG ، γ- گلوبولین، ISG) | دائماً از یرقان پیشگیری می کند | تنها در صورتی که ایمونوگلوبولین از توان کافی علیه HBV برخوردار باشد، از یرقان پیشگیری می کند | تنها در صورتی که ایمونوگلوبولین از توان کافی علیه HCV برخوردار باشد، از یرقان پیشگیری می کند |

a. هپاتیت غیر یرقانی در کودکان شایع است.

b. در میان گروه سنی ۲۹-۱۵ سال، هپاتیت B و C اغلب با استعمال مواد مخدر و بی بند و باری جنسی ارتباط دارد. بیماران مبتلا به ویروس هپاتیت B یا C ی مرتبط با تزریق خون عموماً بالای ۲۹ سال دارند.

HBsAg، آنتی ژن سطحی هپاتیت B؛ HBV، ویروس هپاتیت B؛ IG، ایمونوگلوبولین؛ IgM، ایمونوگلوبولین M؛ ISG، ایمونوگلوبولین سرم.

جدول ۵-۳۵. پیامد های عفونت با ویروس هپاتیت A

| پیامد | کودکان | بالغین |
|---|---|---|
| عفونت ناآشکار (تحت بالینی) (٪) | ۹۵-۸۰ | ۲۵-۱۰ |
| بیماری یرقانی (٪) | ۲۰-۵ | ۹۰-۷۵ |
| بهبودی کامل (٪) | بیش از ۹۸ | بیش از ۹۸ |
| بیماری مزمن (٪) | - | - |
| میزان مرگ و میر (٪) | ۰/۱ | ۲/۱-۰/۳ |

پیامد عفونت با HBV، از بهبودی کامل تا پیشروی در جهت هپاتیت مزمن و به ندرت مرگ ناشی از بیماری برق آسا، متفاوت است. در بالغین، ۸۰–۶۵ درصد از عفونت ها ناآشکار بوده، ۹۵–۹۰ درصد از تمام بیماران به بهبودی کامل می رسند. در مقابل، ۹۵–۸۰ درصد از نوزادان و کودکان مبتلا به HBV به ناقلین مزمن تبدیل می شوند (جدول ۶–۳۵)، و سرم آنها برای HBsAg، مثبت باقی می ماند. اکثریت قریب به اتفاق اشخاص مبتلا به HBV ی مزمن برای سال های متمادی بدون علامت می مانند؛ ممکن است شواهد بیوشیمیایی و هیستولوژیکی بیماری کبد وجود داشته باشند، یا آن که هیچ مدرکی مشاهده نگردد. حاملین مزمن در خطر بالای ابتلا به سرطان سلول کبدی هستند.

هپاتیت برق آسا گاهاً در جریان هپاتیت ویروسی حاد ایجاد می شود. این وضعیت طی ۸ هفته نخست از بیماری در کسانی که از قبل بیماری کبد نداشته اند، به وجود آمده و تحت عنوان انسفالوپاتی کبدی تعریف می شود. هپاتیت برق آسا در ۹۰–۷۰ درصد از موارد کشنده است و بقای بیماران پس از ۴۰ سالگی نامعمول می باشد. بیماری HBV ی برق آسا با عفونت ثانویه با سایر عوامل، از جمله HDV همراه است. در اکثر بیمارانی که بقا می یابند، بازسازی کامل پارانشیم کبدی و بازگشت عملکرد طبیعی کبد یک قاعده است. بیماری برق آسا به ندرت در اثر عفونت های HAV یا HCV رخ می دهد.

هپاتیت C معمولاً از لحاظ بالینی خفیف است، و در آن صرفاً افزایش حداقلی تا متوسط در آنزیم های کبدی وجود دارد. بستری شدن معمول نیست، و یرقان در کمتر از ۲۵٪ از بیماران روی می دهد. به رغم ماهیت خفیف بیماری، ۹۰–۷۰ درصد از موارد تا بیماری کبدی مزمن پیشرفت می کنند. اکثر بیماران بدون علامت اند، اما ارزیابی بافت شناسی مدرکی از هپاتیت فعال مزمن را، به ویژه در کسانی که در آنها بیماری به دنبال تزریق خون کسب شده است، آشکار می نماید. بسیاری از بیماران (۲۵–۲۰ درصد) سیروز را توسعه داده و تا دهه های بعد در خطر بالای ابتلا به سرطان سلول کبدی (۲۵–۲ درصد) قرار دارند. در حدود ۴۰٪ از بیماری های کبدی مزمن به HCV مرتبط اند، که تخمین زده می شود سالیانه ۱۰,۰۰۰–۸۰۰۰ مورد مرگ را در آمریکا در پی داشته باشد. بیماری کبدی ناشی از HCV در مرحله نهایی شایع ترین علت پیوند کبد در بالغین است.

جدول ۶–۳۵. انتقال ویروس هپاتیت B و طیف پیامد های عفونت

| | انتقال[a] | | |
|---|---|---|---|
| ویژگی | عمودی (آسیا) | تماسی (آفریقا) | تزریقی، جنسی |
| سن در عفونت | نوزادان تازه به دنیا آمده، نوزادان | کودکان خردسال | نوجوانان، بالغین |
| بهبودی از عفونت حاد (٪) | ۵ | ۲۰ | ۹۵–۹۰ |
| پیشروی تا عفونت مزمن (٪) | ۹۵ | ۸۰ | ۱۵–۵ |
| حاملین مزمن[b] (٪ از کل جمعیت) | ۲۰–۱۰ | ۲۰–۱۰ | ۰/۵ |

a. انتقال عمودی (Vertical transmission) [مادر به کودک] و انتقال تماسی (contact transmission) در نواحی اندمیک روی می‌دهند؛ انتقال تزریقی (parenteral transmission) و انتقال جنسی (sexual transmission) راه های اصلی انتقال در نواحی غیر اندمیک هستند.

b. در خطر بالای ابتلا به سرطان سلول کبدی.

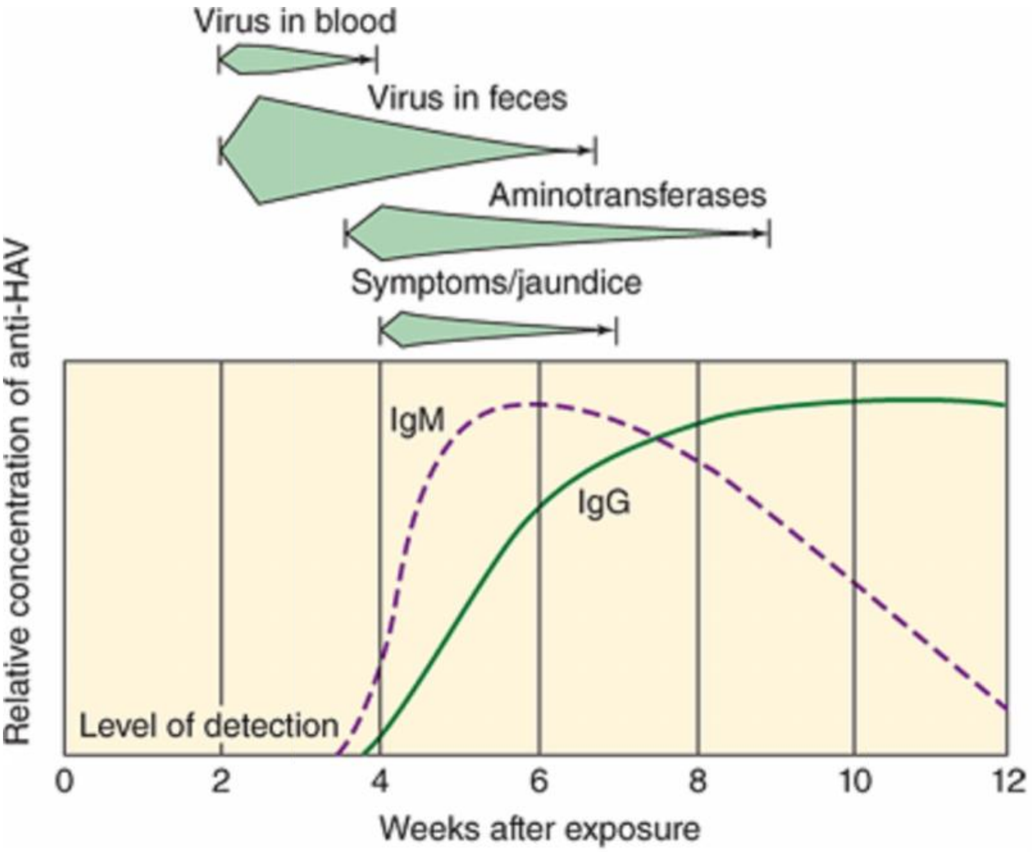
## ویژگی های آزمایشگاهی

بیوپسی کبد اجازه تشخیص هپاتیت بر اساس بافت را می دهد. آزمون ها برای عملکرد غیرطبیعی کبد، نظیر سنجش‌های آلانین آمینوترانسفراز (ALT) سرم، آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) و بیلی روبین، تکمیل کننده یافته های بالینی، پاتولوژی و اپیدمیولوژی هستند.

### الف) هپاتیت A

وقایع بالینی، ویرولوژیک و سرولوژیک پس از مواجهه با HAV در شکل ۷–۳۵ نشان داده شده اند. ذرات ویروس در عصاره های مدفوعی بیماران مبتلا به هپاتیت A، به کمک ایمیون الکترون میکروسکوپ مورد شناسایی قرار گرفته اند (شکل ۱–۳۵ را ببینید). ویروس در اوایل بیماری نمایان گشته و ظرف ۲ هفته بعد از شروع یرقان ناپدید می‌شود.

HAV را می توان به واسطه ایمونواسی، سنجش هیبریدیزاسیون اسید نوکلئیک، یا PCR، در کبد، مدفوع، صفرا، و خون انسان هایی که به طور طبیعی آلوده گردیده اند، و نخستی هایی که به طور تجربی آلوده شده اند، شناسایی کرد. HAV از حدوداً ۲ هفته قبل از آغاز یرقان تا ۲ هفته بعد از آن، در مدفوع شناسایی می شود.




*شکل ۷–۳۵. وقایع ایمونولوژیک و بیولوژیک مرتبط با عفونت انسانی ناشی از ویروس هپاتیت A. IgG، ایمونوگلوبولین G؛ IgM، ایمونوگلوبولین M.*

در جریان مرحله حاد، anti-HAV از نوع ایمونوگلوبولین M (IgM) ظاهر شده، حدوداً ۲ هفته بعد از بالا رفتن آنزیم های کبدی، به اوج می رسد (جدول ۷–۳۵). anti-HAV IgM معمولاً طی ۶–۳ ماه تا سطوح غیر قابل شناسایی افول می نماید. anti-HAV IgG اندک زمانی پس از آغاز بیماری پدیدار می شود و برای دهه ها پا بر جا می ماند. بنابراین، شناسایی anti-HAV از نوع IgM در خون بیماری که به طور حاد آلوده است، تشخیص هپاتیت A را تایید می کند. الایزا شیوه ای انتخابی برای ارزیابی آنتی بادی های ضد HAV می باشد.

**ب) هپاتیت B**

وقایع بالینی و سرولوژیک پس از مواجهه با HBV، در شکل ۸–۳۵ به تصویر و در جدول ۸–۳۵ خلاصه گردیده اند. فعالیت DNA پلیمراز، DNA ی HBV، و HBeAg در اوایل دوره کمون، همزمان با نخستین پیدایش HBsAg یا مدت کوتاهی پس از آن، مشاهده می شوند. غلظت های بالایی از ذرات HBV (تا $10^{10}$ ذره در میلی لیتر) ممکن است در جریان مرحله اولیه عفونت، در خون به وجود آیند؛ در این زمان سرایت پذیری بیماری در بیشترین حد خود می باشد. HBsAg معمولاً ۶–۲ هفته پیش از اثبات بالینی و بیوشیمیایی هپاتیت، قابل شناسایی است. تصور می شود ناپدید شدن HBsAg با بهبود عفونت همراه باشد، اما بعضی از بیماران همچنان عفونت پنهانی HBV با DNA ی قابل شناسایی HBV را دارا هستند و می توانند هنوز ویروس را انتقال دهند.

سطوح بالایی از anti-HBc از نوع IgM را غالباً می توان در شروع بیماری بالینی شناسایی نمود. از آنجایی که این آنتی بادی علیه جزء مرکز درونی ۲۷ نانومتری HBV راهبردی می شود، پیدایش آن در سرم، از تکثیر ویروسی حکایت می کند. آنتی بادی بر ضد HBsAg، نخستین بار در یک دوره متغیر پس از ناپدید شدن HBsAg مورد شناسایی قرار می گیرد. این آنتی بادی در غلظت های پایینی وجود دارد. قبل از ناپدید شدن HBsAg، HBeAg با anti-HBe جایگزین می گردد، که نشان از شروع برطرف شدن بیماری می دهد. هرچند، بعضی از بیماران می توانند هپاتیت مزمن HBeAg – منفی را با جهش یافته های pre-core HBV توسعه دهند. این جهش یافته ها معمولاً با جهش در کدون پایان در نوکلئوتید ۱۸۹۶ ارتباط دارند، که به عدم تولید HBeAg، اما با تداوم پیشروی ویروسی، می انجامد.

بر اساس تعریف، حاملین مزمن HBV آن دسته از افرادی‌اند که HBsAg در آنها، در حضور HBeAg یا anti-HBe برای بیش از ۶ ماه باقی بماند. HBsAg ممکن است سال ها پس از محو HBeAg باقی بماند. در مقایسه

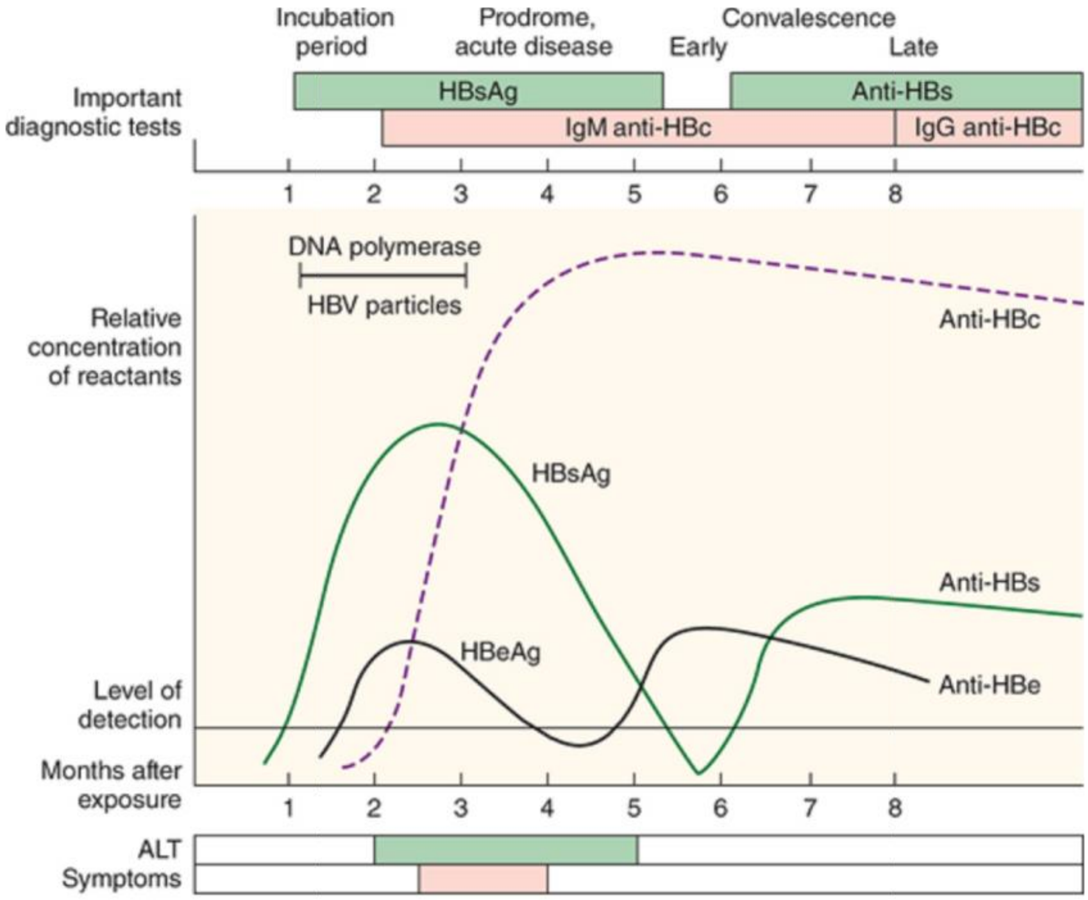
با تیتر هـای بالایی از anti-HBc از نوع IgM که در بیماری حاد مشاهده می شونـد، در سرم اکثـر حاملین مزمـن HBsAg، تیتر هـای پایینی از anti-HBc از نوع IgM یافت می گردند. در مدتی کـه HBsAg حضـور دارد، معمولاً مقادیر اندکی از DNA ی HBV قابل شناسایی است.

سودمند ترین شیوه های شناسایی عبارتند از: الایزا برای آنتی ژن های HBV و آنتی بادی های HBV، و PCR برای DNA ی ویروسی.

جدول ۷–۳۵. تفسیر شاخص (مارکر) های سرولوژیک ویروس های هپاتیت A، C، و D در بیماران مبتلا به هپاتیت

| نتایج سنجش | تفسیر |
|---|---|
| Anti-HAV IgM positive | عفونت حاد با HAV |
| Anti-HAV IgG positive | عفونت گذشته با HAV |
| Anti-HCV positive | عفونت فعلی یا گذشته با HCV |
| Anti-HD positive, HBsAg positive | عفونت با HDV |
| Anti-HD positive, anti-HBc IgM positive | عفونت همزمان با HDV و HBV |
| Anti-HD positive, anti-HBc IgM negative | عفونت ثانویه HBV مزمن، عفونت با HDV |

anti-HAV، آنتی بادی ضد ویروس هپاتیت A (HAV)؛ anti-HBc، آنتی بادی ضد آنتی ژن مرکز هپاتیت B؛ anti-HCV، آنتی بادی ضد ویروس هپاتیت C (HCV)؛ anti-HD، آنتی بادی ضد ویروس هپاتیت D (HDV)؛ HBcAg، آنتی ژن مرکز هپاتیت C؛ HBsAg، آنتی ژن سطحی هپاتیت B؛ HBV، ویروس هپاتیت B؛ IgG، ایمونوگلوبولین؛ IgM، ایمونوگلوبولین M.




*شکل ۸–۳۵. وقایع بالینی و سرولوژیکِ رخ دهنده در بیمار مبتلا به عفونت حاد ویروس هپاتیت B. آزمون های تشخیصیِ معمول و تفسیر آنها در جدول ۸–۳۵ ارائه شده اند. ALT آلانین آمینوترانسفراز؛ anti-HBc، آنتی بادی ضد آنتی ژن مرکز هپاتیت B؛ anti-HBe، آنتی بادی ضد آنتی ژن e ی هپاتیت B؛ anti-HBs، آنتی بادی ضد آنتی ژن سطحی هپاتیت B؛ HBeAg، آنتی ژن e هپاتیت B؛ HBsAg، آنتی ژن سطحی هپاتیت B؛ HBV، ویروس هپاتیت B؛ IgG، ایمونوگلوبولین G؛ IgM، ایمونوگلوبولین M.*

جدول ۸-۳۵.تفسیر مارکر های سرولوژیک ویروس هپاتیت B در بیماران مبتلا به هپاتیت

| نتایج سنجش | | | |
|---|---|---|---|
| HBsAg | Anti-HBs | Anti-HBc | تفسیر |
| + | - | - | عفونت HBV حاد اولیه، تایید نیازمند رد واکنش پذیری غیر اختصاصی است. |
| + | ± | + | عفونت HBV، حاد یا مزمن، تمایز با IgM anti-HBc. تعیین سطح فعالیت تکثیری (عفونت زایی) با HBeAg یا DNA ی HBV |
| - | + | + | بیانگر عفونت قبلی با HBV و ایمنی در برابر هپاتیت B |
| - | - | + | احتمالات عبارتند از : عفونت HBV در گذشته دور؛ حامل «سطح پایین» (low-level) HBV؛ «فاصله» (window) بین ناپدید شدن HBsAg و پدیدار شدن anti-HBs؛ یا مثبت کاذب یا واکنش غیر اختصاصی. بررسی با IgM anti-HBc. زمانی که anti-HBe حضور داشته باشد به تایید واکنش پذیری anti-HBc کمک می‌کند. |
| - | - | - | هیچگاه ابتلا با HBV وجود نداشته است. احتمالات عبارتند از : عامل عفونت زای دیگر، آسیب سمی روی کبد، اختلال ایمنی، بیماری وراثتی کبد، یا بیماری دستگاه صفراوی |
| - | + | - | پاسخ موفق واکسن به ایمونیزاسیون HBV |

anti-HBc، آنتی بادی ضد آنتی ژن مرکز هپاتیت C؛ anti-HBe، آنتی بادی ضد آنتی ژن e ی هپاتیت B؛ anti-HBs، آنتی بادی ضد آنتی ژن سطحی هپاتیت B (HBsAg)؛ HBeAg، آنتی ژن e ی هپاتیت B؛ HBV، ویروس هپاتیت B؛ IgM، ایمونوگلوبولین M.

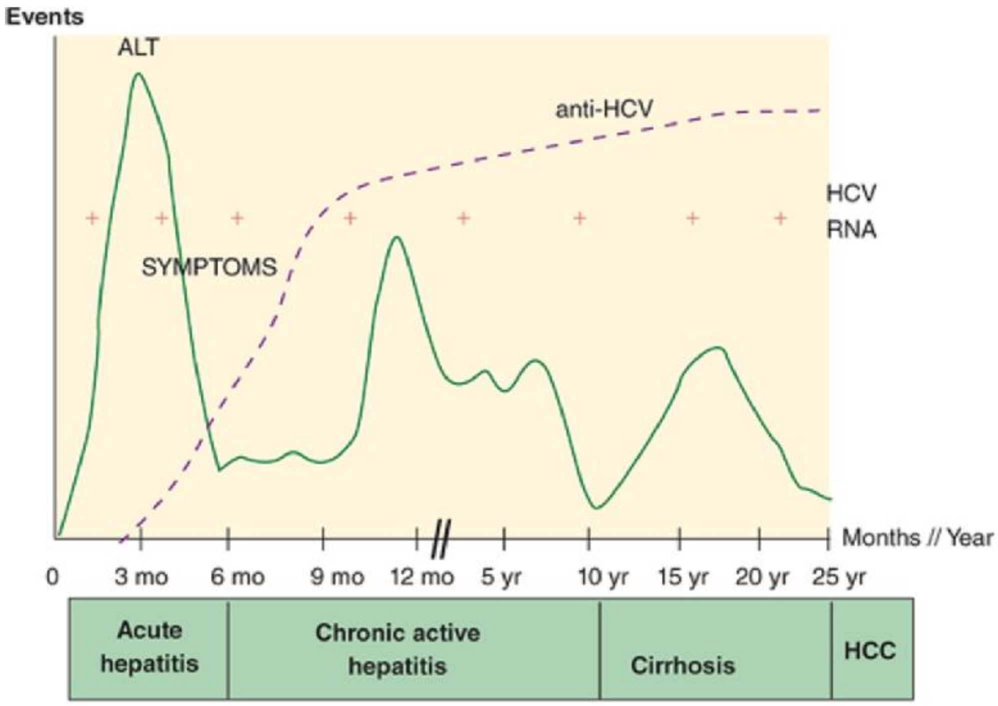
**پ) هپاتیت C**

وقایع بالینی و سرولوژیک مرتبط با عفونت های HCV در شکل ۹-۳۵ نشان داده شده اند. اکثر عفونت های اولیه بدون علامت بوده یا از لحاظ بالینی خفیف هستند (۳۰-۲۰ درصد دارای یرقان انـد؛ ۲۰-۱۰ درصد صرفاً دارای علائم غیـر اختصاصی از قبیل بی اشتهایی شدیـد، خستگی، و درد شکمی می باشند) آزمون های سرولوژیک برای تشخیص عفونت HCV در دسترس قرار دارند. آنزیم ایمونواسی ها آنتی بادی های ضد HCV را می شناسند، اما بین عفونت حـاد، مزمـن، یا برطرف شده فرق نمی گذارند (جدول ۷-۳۵). آنتی بادی های anit-HCV را می توان در ۷۰-۵۰ درصد از بیماران، در زمان شروع علائم، شناسایی کرد، اما در سایرین، ظهور آنتی بادی ۶-۳ هفته به تاخیر می افتد. آنتی بادی ها علیه مرکز، پوشش، و پروتئین های NS3 و NS4 راهبـردی می شوند و به بودن در تیتر نسبتـاً پایین گرایش دارند. سنجش هایی که بر پایه اسید نوکلئیک اند (برای مثال، PCR رونویسی معکوس) به حضور RNA ی HCV در گردش خون پی برده و به منظور تشخیص عفونت هـای حاد اندکی پس از مواجهه و بررسی بیماران در طی درمان ضد ویروسی مفیـد می باشند. سنجش های اسیـد نوکلئیک همچنین برای تعیین ژنوتیپ جدا شده هـای HCV استفاده می شوند.

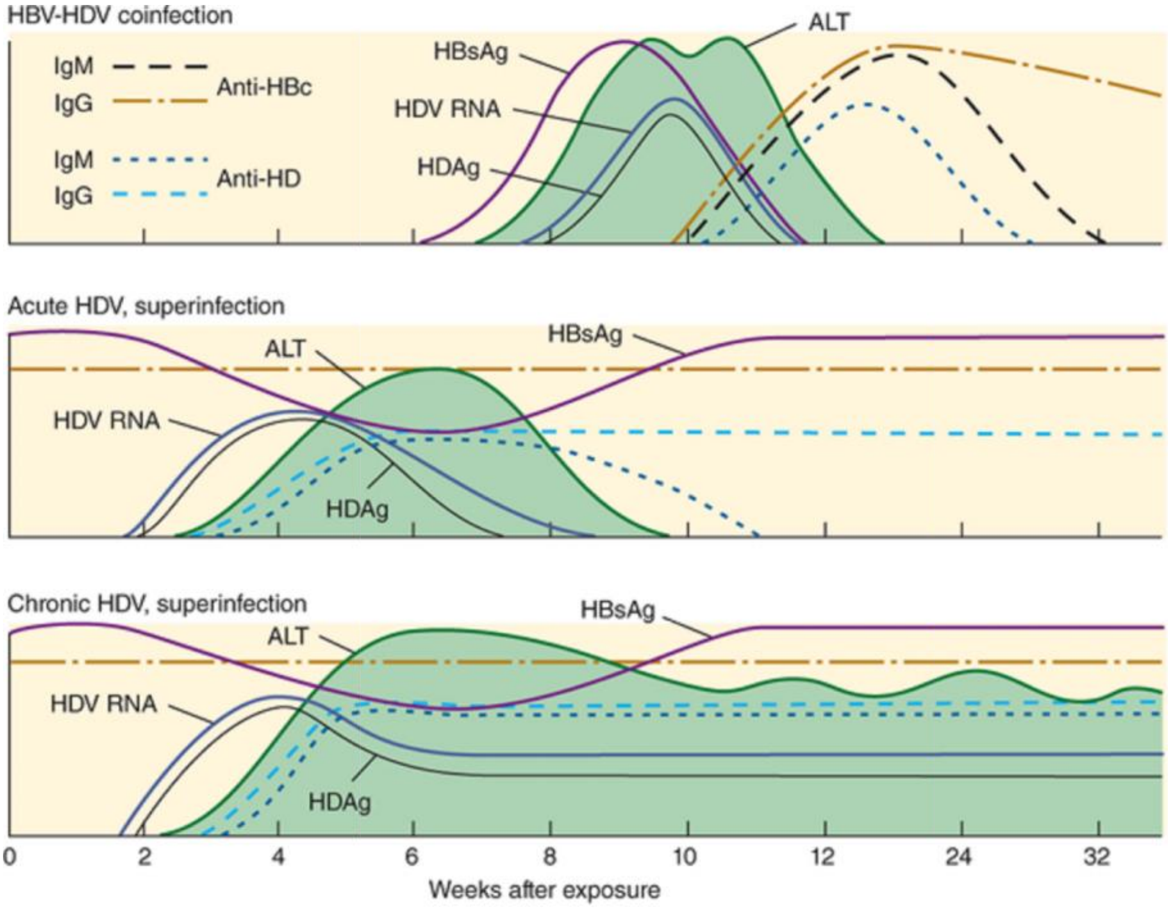
عفونت هـای پنهانی HBV اغلب (~۳۳٪) در بیماران مبتلا به بیماری کبـدی مزمـن HCV روی می دهند. عفونت هـای پنهانی ( occult infections) آن دسته از عفونت ها هستند که در آنها بیماران فاقد HBsAg قابل شناسایی‌اند، اما DNA ی HBV می تواند در نمونه های کبد یا سرم شناسایی شود. این عفونت های شناخته نشده ممکن است به لحاظ بالینی حائز اهمیت باشند.

**ت) هپاتیت D**

الگو های سرولوژیک پس از عفونت HDV در شکل ۱۰-۳۵ نشان داده شده اند و در جدو ۷-۳۵ فهرست گردیده اند. از آنجایی که HDV به حضور همزمانِ عفونت HBV وابسته است، عفونت HDV ی نوع حاد به عنوان یک عفونت همزمان یا همراه (coinfection) با HBV یا به عنوان یک عفونت ثانویه (superinfection) در شخصی که از نظر بالینی به HBV آلوده است، روی می دهد. در الگوی عفونت همزمان، آنتی بادی علیه HDAg در اواخر مرحله حاد عفونت توسعه می یابد و ممکن است از تیتر پایینی برخوردار باشد. سنجش ها برای HDAg یا RNA ی HDV در سرم یا برای anti-HD اختصاصی از نوع IgM ارجح هستند. تمامی شاخص (مارکر) های تکثیر HDV در جریان نقاهت ناپدید می شوند؛ حتی آنتی بادی های ضد HDV ممکن است ظرف چند ماه تا چند سال محو گردند. هرچند، عفونت ثانویه با HDV معمولاً به عفونت HDV پایدار (در بیش از ۷۰٪ از موارد) می انجامد. سطوح بالایی از anti-HD هم از نوع IgM و هم از نوع IgG، به علاوه RNA ی HDV و HDAg باقی می مانند. عفونت های ثانویه HDV ممکن است با هپاتیت برق آسا مرتبط باشند.




شکل ۹-۳۵. وقایع بالینی و سرولوژیک مرتبط با عفونت ویروس هپاتیت C (HCV). ALT، آلانین آمینو ترانسفراز؛ anti-HCV، آنتی بادی ضد HCV؛ HCC، سرطان سلول کبدی (کارسینوم هپاتوسلولار [hepatocellular carcinoma]).




شکل ۱۰-۳۵. الگو های سرولوژیک هپاتیت نوع D پس از عفونت همزمان یا عفونت ثانویه در شخص مبتلا به عفونت ویروس هپاتیت B (HBV). بالا : حضور همزمان هپاتیت B ی حاد و هپاتیت D ی حاد. وسط : هپاتیت D ی حادِ افزوده شده به عفونت مزمن HBV. پایین : پیشروی هپاتیت D ی حاد به سمت

*هپاتیت مزمن، افزوده شده به عفونت مزمن HBV؛ ALT، آلانین آمینو ترانسفراز؛ anti-HBc، آنتی بادی ضد آنتی ژن مرکز هپاتیت B؛ anti-HD، آنتی بادی ضد آنتی ژن دلتا؛ HBsAg، آنتی ژن سطحی هپاتیت B؛ HDAg، آنتی ژن دلتا؛ HDV، ویروس هپاتیت D؛ IgG، ایمونوگلوبولین G؛ IgM، ایمونوگلوبولین M.*

**بر هم کنش های ویروس – میزبان**

در حال حاضر مدرکی حاکی از وجود پنج ویروس هپاتیت – A، B، C، D، و E – در دست است. اعتقاد بر این است که عفونت واحد با هر کدام، علیه عفونت مجدد، حفاظت هومولوگ (حفاظت در برابر همان نوع) اعطا می کند، اما حفاظت هترولوگ (حفاظت در برابر دیگر انواع) را به دنبال ندارد. استثنای احتمالی ممکن است HCV باشد، که عفونت مجدد ممکن است رخ دهد.

اکثر موارد هپاتیت A احتمالاً بدون یرقان در جریان کودکی اتفاق می افتند، و در اواخر بلوغ، در برابر عفونت مجدد، مقاومت وجود دارد. اگرچه، مطالعات سرولوژیک در آمریکا و چند کشور آسیایی نشان داده است که در نتیجه ی بهبود شرایط بهداشتی، بالا رفتن استاندارد های زندگی، توأم با استفاده گسترده از واکسن در بعضی از کشور ها، بروز عفونت ممکن است کاهش یابد. تخمین زده می شود که ۹۰–۶۰ درصد از بالغین جوان با درآمد متوسط تا بالا در آمریکا ممکن است به هپاتیت نوع A حساس باشند.

به نظر می رسد عفونت با یک ساب تایپ (زیرنوع) خاص (برای مثال، HBsAg/adw)، در برابر سایر ساب تایپ های HBsAg، احتمالاً به دلیل اختصاصیت گروه مشترک *a* در آنها، نیز مصونیت اعطا نماید. مکانیسم های ایمونو پاتوژنتیکی ای که به پایداری ویروس و آسیب سلول کبدی در هپاتیت B منجر می گردند، هنوز روشن نشده اند. از آنجایی که این ویروس سایتوپاتیک نیست، گمان می رود آسیب سلول کبدی در جریان بیماری حاد، پیامد حمله ایمنی میزبان علیه هپاتوسیت های آلوده به HBV باشد.

پاسخ های میزبان، هم ایمونولوژیک و هم ژنتیک، برای توجیه فراوانی حالت مزمنی در نوزادان پیشنهاد شده اند. در حدود ۹۵٪ از نوزادان آلوده شده به هنگام تولد، اغلب برای تمام عمر، به حاملین مزمن ویروس تبدیل می شوند (جدول ۶–۳۵ را ببینید). از این خطر با گذشت زمان، پیوسته کاسته می شود، به نحوی که خطر تبدیل شدن بالغین به حاملین مزمن به ۱۰٪ کاهش می یابد. به احتمال زیاد، سرطان سلول کبدی در بالغینی حادث می شود که عفونت را در اوایل زندگی تجربه کرده اند و به حاملین مزمن تبدیل گشته اند. از این رو، برای آن که واکسیناسیون علیه وضعیت حاملی، سیروز، و هپاتوم (تومور بدخیم کبد) بیشترین ثمربخشی را داشته باشد، باید در جریان هفته نخست زندگی انجام گیرد.

ژنوتیپ های ۴–۱ از HCV، انواع پراکنده غالب در کشور های غربی هستند و برخی خصوصیات تمایزی را نشان می دهند. ژنوتیپ ۱ در آمریکای شمالی، ژاپن، و اروپای غربی غالب است. این ژنوتیپ ضعیف ترین پاسخ را به درمان با اینترفرون (IFN) نشان داده و ممکن است نسبت به سایر ژنوتیپ های HCV، بر پیشروی بیماری ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) نوع ۱، اثر زیانبار تری بگذارد. در مقابل، ژنوتیپ ۲ از HCV به درمان هایی که بر مبنای IFN اند، به بهترین وجه پاسخ می دهد. ژنوتیپ ۳ بالا ترین میزان زدوده شدن خود به خودی را نشان می دهد، و ژنوتیپ ۴ ظاهراً از بالا ترین فراوانی در ایجاد عفونت مزمن پس از عفونت حاد برخوردار است.

درباره پاسخ های ایمنی میزبان نسبت به HCV اندک می دانیم. اکثریت عفونت های حاد، بدون علامت یا خفیف می باشند، و عفونت های مزمن معمولاً به کندی یا ناآشکار و آهسته گستر پیشرفت می نمایند. به نظر می رسد پاسخ ایمنی دیر توسعه یابد و نسبتاً ضعیف باشد. چنین مسأله ای بازتاب این واقعیت است کهHCV مکانیسم های تهاجمی فوق العاده کارآمدی علیه سیستم ایمنی دارد.

**اپیدمیولوژی**

توزیع جهانی عفونت های هپاتیت A، B، و C در شکل ۱۱–۳۵ نشان داده شده است. در ویژگی های اپیدمیولوژیک این عفونت ها اختلافات برجسته ای به چشم می‌خورد (جدول ۴–۳۵ را ببینید).

امروزه، در آمریکا، در نتیجه ی بهبود آزمون های غربالگری از جمله آزمون اسید نوکلئیک، و حضور جمعیت های داوطلب دهنده خون، انتقال این ویروس ها از راه تزریق خون به طور بارزی کاهش پیدا کرده است. در سال ۲۰۱۲، خطر سرایت HBV و HCV از راه تزریق خون به ترتیب، یک به ۱/۷ میلیون و یک به ۷–۶ میلیون برآورده شد.

**الف) هپاتیت A**

HAV در سرتاسر جهان گسترده شده است. شیوع های هپاتیت نوع A در میان خانواده ها و مؤسسات، اردو های تابستانی، مراکز مراقبت روزانه، بخش مراقبت های ویژه نوزادی و در بین نیرو های نظامی معمول می باشند. محتمل‌ترین راه انتقال تحت این شرایط، راه مدفوعی – دهانی در تماس های نزدیک شخصی است. نمونه های مدفوع ممکن است تا ۲ هفته قبل از شروع یرقان و ۲ هفته بعد از آن، عفونت زا باشند.

در شرایط پر ازدحام و فقر بهداشتی، عفونت های HAV در اوایل سن اتفاق می افتند، اکثر کودکان در چنین وضعیت هایی تا زمان رسیدن به سن ۱۰ سالگی ایمن شده اند. بیماری بالینی در نوزادان و کودکان کوچک نامعمول است. بیماری عمدتاً در کودکان و نوجوانان، با بالا ترین نسبت بین سنین ۵ و ۱۴ سالگی تظاهر پیدا می کند. نسبت موارد غیر یرقانی به یرقانی

در بالغین حدود یک به سه است؛ در کودکان، این نسبت ممکن است بالا و ۱۲ به یک باشد. اگرچه، در جوانان نسبت به بالغین، دفع مدفوعی آنتی ژن HAV و RNA مدت طولانی تری صورت می پذیرد.

اپیدمی های راجعه یک ویژگی بارز لحاظ می گردند. اپیدمی های ناگهانی و انفجاری هپاتیت نوع A معمولاً ماحصل آلودگی مدفوعی یک منبع واحد (مانند آب آشامیدنی، غذا، یا شیر) هستند. مصرف صدف های اویسترِ خام یا صدف های کِلام خوب پخته نشده ای که از آب آلوده به فاضلاب به دست آمده اند، نیز چندین شیوع از هپاتیت A را در پی داشته است. بزرگ ترین شیوع از این نوع در سال ۱۹۸۸ در شانگهای روی داد، و بیش از ۳۰۰,۰۰۰ مورد هپاتیت A به کلام های خوب پخته نشده ای که از آب آلوده گرفته شده بودند، منتسب گردیدند. یک شیوع چند ایالتیِ منتقله توسط غذا در سال ۱۹۹۷ در آمریکا تا توت فرنگی های منجمد ردیابی شد.

دیگر منبع شناخته شده برای عفونت، راسته نخستیان است. افزون بر ۳۵ شیوع وجود داشته است که در آنها نخستی ها، معمولاً شامپانزه ها،انسان‌هایی را که با آنها در تماس نزدیک بوده اند، آلوده ساخته اند.

به ندرت، HAV در پی استفاده از سرنگ های آلوده،یا به دنبال تزریق خون منتقل می شود. هپاتیت A ی مرتبط با تزریق خون نادر می باشد، زیرا مرحله ویرمی عفونت در جریان مرحله پیش نشانه (مقدماتی) رخ می دهد، و کوتاه مدت بوده، تیتر ویروس در خون پایین است و وضعیت حاملی وجود ندارد. هرچند، در سال ۱۹۹۶، انتقال HAV، به اشخاص مبتلا به هموفیلی از طریق عصاره های فاکتور انعقادی گزارش شد. شواهد اندکی در خصوص انتقال HAV به واسطه مواجهه با ادرار یا ترشحات نازوفارنکس افراد آلوده وجود دارد. همودیالیز هیچ نقشی در گسترش عفونت هپاتیت به دیگر بیماران یا کارکنان بیمارستان ایفا نمی کند.

در دوره پیش از واکسن در آمریکا، برآورد ها حاکی از روی دادن ۲۷۱,۰۰۰ مورد عفونت در سال بود. از زمان ظهور واکسن های هپاتیت A، به سرعت از میزان ابتلا به عفونت کاسته شد تا آن که در سال ۲۰۱۱، این میزان ۲۷۰۰ مورد برآورد گردید.

گروه هایی که در خطر بالایی برای کسب هپاتیت A هستند، عبارتند از: سفر کنندگان به کشور هـایی که هپاتیت A در آنجـا شایـع است، مردان همجنس باز، معتادان تزریقی و غیر تزریقی، اشخاص مبتلا به اختلالات فاکتور انعقادی، و افرادی که با نخستی‌ها سر و کار دارند. مبتلایان به بیماری کبدی مزمن، چنانچه در آنها عفونت هپاتیت A رخ دهد، در خطر بالایی برای هپاتیت برق آسا قرار دارند.

**ب)هپاتیت B**

HBV از پـراکنش جهانی برخوردار است. راه های انتقال و پاسخ به عفونت، بر اساس سن فرد در زمان عفونت متفاوت می باشند (جدول ۶-۳۵). اکثر اشخاصی که به هنگام نوزادی آلوده می گردند، عفونت های مزمن را توسعه می دهند. بالغین، در معرض ابتلا به بیماری کبدی و در خطر بالایی برای بروز سرطان سلول کبدی هستند. بیش از ۳۵۰ میلیون حامل وجود دارد که از آن میان، حدود ۱ میلیون نفر در آمریکا زندگی می کنند؛ ۲۵٪ از حاملین، هپاتیت مزمن را توسعه می دهند. در سرتاسر جهان، سالانه ۶۰۰,۰۰۰ مرگ به بیماری کبدی و سرطان سلول کبدیِ مرتبط با HBV نسبت داده می شود.

نسبت های بالایی از عفونت هـای HBV در مبتلایـان به ایدز روی می دهد؛ در آمریکا، شیوع آن در سال ۲۰۰۸، ۳۶٪ بوده است.

راه های اصلی انتقال در دوران نوزادی، انتقال از مادر آلوده در جریان زایمان و انتقال از اعضای آلوده خانواده هستند.

گرایش فصلی برای عفونت HBV و تمایل ذاتی برای گروه سنی خاصی وجود ندارد، اگرچه گروه هایی به طور قاطع در خطر بالایی می باشند، نظیر مصرف کنندگان تزریقی مواد مخدر، کارکنان مراقبت های بهداشتی، بیمارانی که به طور متعدد خون به آنها تزریق می شود، بیماران دریافت کننده پیوند عضو، بیماران همودیالیزی و کارکنان این بخش، اشخاصی که به بی بند و باری جنسی می پردازند، و نوزادانی که از مادران مبتلا به هپاتیت B متولد می شوند. غربالگری اجباری اهدا کنندگان خون برای نشانگر های عفونت HBV (HBsAg، HBc Ab، و HBV DNA) تعداد موارد هپاتیت مرتبط با تزریق خون را به میزان قابل توجهی کاهش داد. برخی از طریق سرنگ، یا چاقوی جراحی به خوبی استریل نشده، و حتی از طریق تاتو کردن (خالکوبی) یا سوراخ نمودن گوش، آلوده می گردند.

راه های دیگـری نیز برای انتقال هپاتیت B وجـود دارد. HBsAg را می تـوان در بزاق، مایع حاصل از شستشوی نازوفارنکس، مایع منی، مایع قاعدگی، ترشحات واژن، به علاوه در خون یافت. انتقال از حاملین به کسانی که با آنها تماس نزدیک دارند، از راه دهانی یا جنسی یا سایر تماس های نزدیک رخ می دهد. مدرکی قوی مبتنی بر سرایت از افراد مبتلا به موارد تحت بالینی و از حاملین به شریک جنسی وجود دارد. انتقال از راه مدفوعی – دهانی به اثبات نرسیده است. یادآوری می شود که ممکن است در هر میلی لیتر از خون یک حامل HBeAg – مثبت بیش از ۱ بیلیون ویریون وجود داشته باشد و این که ویروس در برابر خشک شدگی مقاوم است و باید فرض نمود کـه تمامی مایعـات بدنی بیماران آلوده به HBV عفونت زا هستند. عفونت های تحت بالینی معمول اند، و این عفونت های تشخیص داده نشده خطری اصلی برای کارکنان بیمارستان محسوب می شوند.

کارکنـان مـراقبت هـای بهداشتی (جـراحان پـزشکی و دندانپـزشکی، پاتولوژیست هـا، سایـر پزشکان، پرستاران، تکنسین هـای آزمایشگـاهی، و کارکنان بانک خون) نسبت به کسانی که مواجهه شغلی با بیماران یا فرآورده‌های خونی ندارند، دارای بروز بالاتری از هپاتیت و شیوع بالاتری از

HBsAg یا anti-HBs قابل شناسایی هستند. این خطر که چنین حاملین به ظاهر سالم HBsAg (به ویژه جراحان پزشکی و دندانپزشکی) هپاتیت را به بیماران تحت مراقبت خود ارائه دهند، هنوز معین نشده است، اما احتمال آن اندک می باشد.

عفونت های هپاتیت B در میان بیماران و کارکنان واحد های همودیالیز شایع اند. تعداد کثیری از بیماران کلیوی دیالیزی، تا ۵۰٪، که هپاتیت B می گیرند، ممکن است به حاملین مزمن HBsAg تبدیل شوند، که این مسأله در مقایسه با ۲٪ از گروه کارکنان، بر اختلافات در پاسخ ایمنی میزبان تأکید می ورزد. تماس های خانوادگی نیز تماس هایی پر خطر شمرده می شوند.

دوره کمون هپاتیت B ۱۸۰–۵۰ روز، به طور متوسط بین ۶۰ و ۹۰ روز، است. به نظر می رسد این زمان بر اساس دوز HBV و راه ورود فرق کرده، در بیمارانی که دوز پایینی از ویروس را دریافت می کنند یا در کسانی که از راه غیر جلدی آلوده می شوند، مدت بیشتری طول می کشد.

## پ) هپاتیت C

عفونت‌های HCV در سرتاسر جهان گسترده شده‌اند. سازمان بهداشت جهانی برآورد کرده است که حدود ۳٪ از جمعیت جهان مبتلا هستند، و زیرگروه‌های جمعیتی در آفریقا دارای نسبت‌های بالای شیوع، تا۱۰٪ می باشند. همچنین، بر طبق برآورد های این سازمان، افـزون بر ۱۷۰ میلیون حامل مزمن در سراسر جهان وجود دارند که در خطر توسعه سیروز کبد، سرطان کبد، یا هر دو، به سر می برند، و این که بیش از ۳ میلیون نفر از آنها در آمریکا زندگی می کنند.

HCV عمدتاً از راه مواجهه زیر جلدی مستقیم با خون انتقال می یابد، گرچه در ۵۰–۱۰ درصد از موارد، منبع HCV را نمی توان شناسایی کرد. اشخاص آلوده شونده، به ترتیب درصد شیـوع عفونت از بالا به پایین عبارتند از : مصرف‌کنندگان دارو های مخدر (۸۰٪~)، افراد هموفیلیِ درمان شده با فرآورده های فاکتور انعقادی تا پیش از سال ۱۹۸۷، دریافت کنندگان خون از اهدا کنندگان HCV – مثبت، بیماران همودیالیزی مزمن (۱۰٪)، کسانی که به فعالیت‌های جنسی پرخطر می پردازند، و کارکنان مراقبت های بهداشتی (۱٪). ویروس می تواند از مادر به نوزاد منتقل شود، اگرچه فراوانی این انتقال به اندازه فراوانی انتقال HBV در این روش نیست. تخمین ها از انتقال عمودی مادر به کودک از ۳ تا ۱۰ درصد متغیر اند. مادرانی که بار ویروسی HCV در آنها بالاتر است یا به طور همزمان با HIV آلوده شده اند، اغلب موارد HCV را منتقل می سازند. هیچ خطری به انتقال از شیر مادر مرتبط دانسته نشده است.

شکل ۱۱-۳۵. توزیع جهانی ویروس های هپاتیت مسبب بیماریِ انسانی. A: ویروس هپاتیت A. B: ویروس هپاتیت B (منبع : سازمان بهداشت جهانی، ۲۰۱۱). C: ویروس هپاتیت C. (منبع : سازمان بهداشت جهانی، ۲۰۰۱).

HCV در بزاق بیش از یک سوم از بیماران مبتلا به عفونت های همزمان HCV و HIV یافت گردیده است. HCV از راه ایمونوگلوبولین (IG) داخل وریدی تجاری، از جمله در یک شیوع در آمریکا، درسال ۱۹۹۴ انتقال پیدا کرده است. در جمعیت مصر، HCV به میزان زیادی (۲۰٪~) رواج دارد. انتقال HCV با کوشش برای درمان بیماری انگلیِ شیستوزومیازیس (از دهه ۱۹۵۰ تا دهه ۱۹۸۰) ارتباط داشته است، که در آن، درمان با تزریق های متعدد، اغلب با سوزن های به درستی استریل نشده، یا قبلاً استفاده شده صورت می پذیرفت. عفونت HCV با خالکوبی، و در بعضی از کشور ها، با روش های پزشکی محلی مرتبط بوده است. HCV می تواند از یک دهنده HCV – مثبت به یک دریافت کننده پیوند عضو انتقال یابد.

دوره متوسط کمون برای HCV ۷–۶ هفته می باشد. زمان میانگین از مواجهه تا تغییر سرمی ۹–۸ هفته است، و در حدود ۹۰٪ از بیماران طی ۵ ماه از نظر anti-HCV مثبت هستند.

**هپاتیت D (عامل دلتا)**

HDV در سرتاسر جهان، اما با توزیع غیر یکنواخت، یافت می شود. بالاترین شیوع آن از ایتالیا، خاورمیانه، آسیای مرکزی، غرب آفریقا، و آمریکای جنوبی گزارش شده است. HDV کلیه گروه های سنی را آلوده می کند. افرادی که تزریق های متعدد خون را دریافت می دارند، کسانی که از مواد مخدر داخل وریدی استفاده می کنند، و اشخـاصی که با آنها تماس نزدیک دارند، در خطر بالایی هستند.

گمان می‌رود راه های اصلی انتقال آن مشابه راه های انتقال HBV اند، اگرچـه به نظر نمی رسد HDV یک بیماری منتقل شونـده جنسی باشد. عفونت به تکثیر HBV وابسته است، زیرا HBV یک پوشش HBsAg را در اختیار HDV می گذارد. دوره کمون از ۲ تا ۱۲ هفته متغیر بوده، در حاملین HBV که با HDV به عنوان عاملی ثانویه آلوده شده اند، نسبت به اشخاص حساسی که به طور همزمان هم با HBV و هم با HDV آلوده گردیده اند، کوتاه تر می باشد. HDV می تواند نزدیک تولد منتقل شود، اما خوشبختانه این انتقال در مناطقی از جهان (نظیر آسیا) که انتقال نزدیک تولدی HBV غالباً روی می دهد، شایع نیست.

دو الگوی اپیدمیولوژیک از عفونت دلتا شناسایی شده اند. در کشور های مدیترانه ای، عفونت دلتا در میان اشخاص مبتلا به هپاتیت B به صورت اندمیک است، و تصور می‌شود اکثر عفونت ها به واسطه تماس نزدیک انتقال می یابند. در نواحی غیر اندمیک، نظیر آمریکا و اروپای شمالی، عفونت دلتا به اشخاصی که غالباً با خون و فرآورده های خونی در ارتباط بوده اند، عمدتاً معتادان به مواد مخدر و اشخاص مبتلا به هموفیلی، محدود می گردد.

هپاتیت دلتا ممکن است در شکل شیوع های انفجاری به وقوع پیوندد و بر کل دستجات بومی حاملین هپاتیت B تاثیر نهد. شیـوع های شدید، اغلب برق آسا و مزمنِ هپاتیت دلتا برای ده ها سال در جمعیت های دور افتاده در اورینوکو و آبگیر رودخانه آمازون در آمریکای جنوبی رخ داده اند. در آمریکا، HDV در همـراهی با ۳۰–۲۰ درصد از مـوارد هپاتیت B ی مزمـن، وخیم شدگی های حاد هپاتیت B ی مزمن، و هپاتیت B ی برق‌آسا یافت شده است و ۱۲–۳ درصد از اهدا کنندگان خون که واجد HBsAg بوده اند، آنتی بادی های ضد HDV داشته اند. هپاتیت دلتا یک بیماری جدید نیست، زیرا جمع آوری بسیاری از گلبولین های تهیه شده از پلاسما در آمریکا نشان داده است که آنها در بیش از ۴۰ سال قبل، آنتی بادی های ضد HDV را دارا بوده اند.

**درمان**

درمان مبتلایان به هپاتیت، حمایتی و در جهتی است که به سلول کبدی اجازه برطرف نمودن آسیب و ترمیم خود را بدهد. برای HBV و HCV درمان اختصاصی، با دستیابی بعضی از بیماران به زدایش ویروسی، وجود دارد، که پاسخ ویرولوژیک پایـدار (sustained virologic response) موسوم است.

**الف) درمان هپاتیت B**

درمان عفونت HBV به منظور پیشگیری از فیبروز کبد و توسعه کارسینوم هپاتوسلولار، برای بیماران مبتلا به هپاتیت فعال مزمـن توصیه می شود. اینترفرون پگیله ی alfa-2a، اِنتِکاویر، و تنوفوویر درمان های خط اول برای هپاتیت B هستند. آزمون مقاومت می تواند جهش یافته های ویروسی اختصاصی را نشان دهد که بر انتخاب درمان تأثیر می گذارند. درمان با اینترفرون می تواند تقریباً ۲۵٪ به از دست رفتن DNA ی HBV منجر گردد. انتکاویر یک مهارگر آنالوگ گوآنوزینیِ پلیمراز HBV است که درمان با آن به ۶۷٪ DNA ی غیر قابل شناسایی HBV در بیماران HBeAg– مثبت و ۹۰٪ DNA ی غیر قابل شناسایی HBV در بیماران HBeAg– منفی منتهی می شود. تنوفوویر یک مهارگر آنالوگ نوکلئوتیدی ترانسکریپتاز معکوس و پلیمـراز HBV است که در بیماران HBeAg– مثبت و HBeAg– منفی، به ترتیب ۷۶ و ۹۳ درصد پاسخ دارد. با گذشت ۵ سال از درمان، این نسبت ها، به ترتیب، به ۶۵–۸۳ درصد کاهش می یابند.

تِلبی وودین یک آنالوگ نوکلئوزیدی سیتوزین است که عامل درمان خط دوم و مهارگر DNA ی HBV می باشد. لامی وودین، که همچنین با عنوان 3TC شناخته می شود، و آدِفوویر، مهارگر های آنالوگ نوکلئوزیدیِ پلیمراز ویروسی اند که عوامل خط سوم برای درمان می باشند. پیشرفت مستمر در درمان HBV وجود دارد، و انتظار می رود در آینده، دارو های مورد تأیید بیشتری در دسترس باشند. برای بیماران بیماران مبتلا به عفونت همزمان

HIV و HBV، ممکن دارو هایی انتخاب شوند که هر دو پاتوژن را به طور همزمان هدف قرار دهند.

**ب) درمان هپاتیت C**

اینترفرون پگیله در ترکیب با ریباویرین درمان استاندارد برای هپاتیت C مزمن است. احتمال دستیابی بیماران به پاسخ های ویرولوژیک پایدار به چند فاکتور بستگی داردف که عبارتند از : سن بیمار، بار ویروسی، درجه فیبروز کبد، ژنوتیپ HCV، و پلی مورفیسم گیرنده IL28B بیمار. نشانگر های ژنتیکیِ پیش آگهی ضعیف عبارتند از : ژنوتیپ ۱ از HCV و پلی مورفیسم TT ی انسان در IL28B در rs12979860. درمان ضد ویروسی برای ۲۴ یا ۴۸ هفته تجویز می شود، که به ژنوتیپ ویروسی و دستیابی به پاسخ ویرولوژیک پایدار بستگی دارد. این درمان کلاسیک، به پاسخ ویرولوژیک پایدار در ۳۵-۳۰ درصد از بیماران واجد ژنوتیپ ۱ از HCV، و ۸۰-۷۵ درصد از بیماران واجد ژنوتیپ ۲ و ۳ منتهی می شود.

پیشرفت های عمده ای در درمان HCV با تِلاپرِویر و بوسپِرویر، دارو های مهارگر پروتئاز نسل اول، به دست آمده است. این دارو ها پروتئاز ویروسی را (که پلی پپتید ویروسی ترجمه شده را به پروتئین های عملکردی می شکافد) هدف قرار می دهند. آنها برای عفونت های ژنوتیپ ۱ از HCV در ترکیب با اینترفرون و ریباویرین داده می شوند، و تقریباً میزان ۸۰-۶۰ درصد پاسخ ویرولوژیک پایدار را، حتی در بیمارانی که درمان قبلی آنها با شکست مواجه شده است، نشان می دهند. هرچند، این دارو ها کاملاً سمی اند و مقاومت ویروسیِ انتخابی یک نگرانی است.

دارو هـای ضد ویروسی نسل دوم HCV ی اخیـراً تأیید شده برای استفاده بر پایه آزمایشات بالینی، بیش از ۹۰٪ پاسخ ویرولوژیک پایدار را نشان داده اند. سوفوسبوویر یک مهارگر آنالوگ نوکلئوزیدیِ RNA پلیمراز ویروسیِ HCV و سیمپِراویر یک مهارگر پروتئاز HCV است. این دارو ها نسبت به دارو های ضد ویروسیِ نسل اول سمیت کمتر، و کارآیی بیشتر، دارند. مطالعات برای تعیین اثر جهش های ویروسی بر روی کارآمدی دارو در حال انجام می باشند. هم اکنون، رژیم های درمانی فاقد اینترفرون برای کاهش سمیت کلی درمان در حال ارزیابی هستند و انتظار می رود به زودی در دسترس قرار گیرند.

پیوند کبد یک درمان برای آسیب کبدی در مرحله نهایی هپاتیت مزمن B و C محسوب می شود. هر چند، خطر عفونت مجدد در پیوند کبد، دست کم با HBV، ۸۰٪ و با HCV، ۵۰٪ است که احتمالاً این ویروس ها از مخازن خارج کبدی بدن نشات می گیرند. به دلیل اندک بودن منابع کبد های دهنده، ممکن است کبد های HBV یا HCV مثبت به دریافت کنندگان سرم منفی مبتلا به بیماری مرحله آخر کبدی پیوند شوند.

**پیشگیری و کنترل**

واکسن‌های ویروسی و ترکیبات ایمونوگلوبولین حفاظتی علیه HAV و HBV در دسترس قرار دارند، فعلاً هیچ عاملی به منظور پیشگیری از عفونت های HCV در دسترس نیست.

**الف) احتیاط های استاندارد**

فرآیند های محیطی ساده می توانند خطر انتقال عفونت را به کارکنان بخش سلامت، کارکنان آزمایشگاه، و سایرین محدود نمایند. با این شیوه، خون و مایعات بدنی و مواد آلوده شده به آنها، چنانچه افراد از نظر HIV، HBV، HCV و دیگر پاتوژن های منتقله توسط خون، عفونت زا باشند، همگی آلودگی زدایی می شوند. وضعیت هایی که ممکن است کارکنان را در خطر ابتلا بـه عفونت قـرار دهند، عبـارتند از : آسیب زیـر جلدی (برای مثال، در اثر بـرخورد با سوزن)، یا تماس غشای مخاطی یـا پوست ناسالم (برای مثـال، پوست ترک خورده یا خشک شده؛ برش خورده، دچـار درماتیت شده) با خـون، بافت، یا سایـر مایعات بدنی که به طور بالقـوه عفونت زا هستند. روش هـایی جهت پیشگیـری از تماس با این قبیل نمونه ها وجود دارند. مثال ها از احتیاط های اختصاصی عبارتند از : استفاده از دستکش به هنگام کار با تمامی مواد بالقوه عفونت زا؛ پوشیدن لباس های محافظ و در آوردن آنها پیش از ترک محل کار؛ گذاشتن ماسک و عینک محافظ هرگاه احتمال پاشیدن قطرات از مـاده عفونت زا می رود؛ به کار بردن سوزن های یکبار مصرف، دور انداختن سوزن ها مستقیماً به درون ظروف مخصوص، بدون درپوش گذاری مجدد آنها؛ آلودگی زدایی سطوح کار با استفاده از محلول سفید کننده؛ و خودداری کارکنان آزمایشگاه از پیپت کردن با دهان، خوردن، آشامیدن، و سیگار کشیدن در محل کار. اشیای فلزی و ابزار هـا را می توان به واسطه اتوکلاو نمودن یا تماس دادن با گاز اکسید اتیلن گند زدایی کرد.

**ب) هپاتیت A**

واکسن های HAV ی غیر فعال شده با فرمالین، که از ویروس وفق یافته با کشت سلولی تهیه گردیده اند، در سال ۱۹۹۵ در آمریکا به تأیید رسیدند. این واکسن ها امن و کارآمد بوده و جهت استفاده در افراد بالای ۱ سال توصیه می شوند.

اکنون واکسیناسیون روتین (معمول) تمامی کودکان توصیه می گردد، همچنان که این توصیه برای اشخاصی که در خطر بالای ابتلا به عفونت اند از جمله مسافران بین المللی و مصرف کنندگان مواد مخدر، وجود دارد.

برای پیشگیری و کنترل هپاتیت A باید همچنان بر قطع زنجیره انتقال و استفاده از ایمونیزاسیون غیر فعال تکیه کرد، تا زمانی که تمامی گروه های حساسِ در خطر، ایمن گردند.

ظهور هپاتیت در اردودگاه ها یا مؤسسات اغلب نشانه فقر بهداشتی و بهداشت ضعیف فردی است. معیار های کنترلی به سمت پیشگیری از آلودگی مدفوعی غذا، آب و سایـر منابع توسط تک تک افراد، معطوف می شوند. بهداشت مناسب – نظیر شستشوی دست ها، استفاده از ظروف یکبار مصرف، و استفاده از هیپوکلریت سدیم ۰/۵ درصد (برای مثال، رقت ۱:۱۰ از سفید کننده کلر) به عنوان یک گند زدا – در پیشگیری از انتشار HAV در جریان مرحله حاد بیمای حیاتی است.

گاما ایمونوگلوبولین (IG) از مقادیر وسیعی از پلاسمای بالغین تهیه می شود و تقریباً به ۹۰٪ از کسانی که آن را طی ۲-۱ هفته پس از مواجهه با هپاتیت A دریافت دارند، حفاظت غیر فعال اعطا می‌کند. ارزش پروفیلاکتیک (پیشگیری دارویی) آن با گذشت زمان کاهش می یابد و تجویز آن پس از سپری شدن بیش از ۲ هفته از زمان مواجهه یا پس از شروع علائم بالینی توصیه نمی‌شود. IG در دوز هایی که عموماً تجویز می گردد از عفونت پیشگیری نمی نماید، بلکه بیشتر موجب خفیف یا تحت بالینی شدن عفونت می شود و به ایمنی فعال اجازه بروز می دهد. واکسن HAV ایمنی پایدار تری را فراهم ساخته و باید جایگزین استفاده از IG شود.

**پ) هپاتیت B**

از سال ۱۹۸۲، یک واکسن برای هپاتیت B در دسترس قرار گرفته است. واکسن اولیه با خالص سازی HBsAg مرتبط با ذرات ۲۲ نانومتری از حاملین سالم HBsAg – مثبت و مواجهه این ذرات با عوامل غیرفعال کننده ویروس (فرمالین ، اوره، حرارت) تهیه شده بود. ترکیباتی که واجد ذرات دست نخورده ۲۲ نانومتری اند در کاهش عفونت HBV بسیار ثمر بخش هستند. اگرچه واکسن های مشتق شده از پلاسما هنوز در برخی کشور ها استفاده می شوند، اما در آمریکا آنها جای خود را به واکسن هـای مشتق شده از DNA ی نوترکیب داده اند. این واکسن ها متشکل از HBsAg تولید شده توسط یک DNA ی نوترکیب در سلول هـای مخـمر یا در رده هـای سلولی ممتد پستانـداران می باشند. HBsAg بیـان شده در مخـمر ذراتی به قطـر ۳۰-۱۵ nm با خصوصیات مورفولوژیک آنتی ژن سطحی آزاد در پلاسما، را به وجود می آورد، اگرچه آنتی ژن پلی پپتیدی تولید شده توسط مخمر نوترکیب به صورت گلیکوزیله نیست. واکسنی که از این ماده خالص شده فرموله می شود، توانایی مشابهی با واکسن ساخته شده از آنتی ژن مشتق شده از پلاسما دارد.

در حال حاضر پروفیلاکسیِ پیش از مواجهه به کمک واکسن هپاتیت B که به طور تجاری در دسترس است، از سوی سازمان بهداشت جهانی، مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری، و کمیته مشورتی شیوه های ایمونیزاسیون، برای تمامی گروه های حساس و در خطر توصیه می شود. در آمریکا واکسن HBV برای تمامی کودکان، به عنوان بخشی از برنامه منظم ایمونیزاسیون آنها توصیه می گردد.

واکسیناسیون هپاتیت B موثر ترین اقدام به منظور پیشگیری از HBV و پیامد های آن است. راهکاری جامع از بهداشت عمومی برای زدودن انتقال HBV وجود دارد. چنین راهکاری عبارت است از : واکسیناسیون همگانی نوزادان، غربالگـری روتین تمامی زنـان باردار بـرای HBsAg، ایمونو پروفیلاکسیِ پس از مواجهه برای نوزادانی که از مادران HBsAg – مثبت متـولد می شونـد، واکسیناسیون کودکـان و نوجوانانی کـه قبلاً واکسینه نگردیده اند، و واکسیناسیون بالغین واکسینه نشده ای که در خطر ابتلا به عفونت قرار دارند.

گروه هـایی که سیستم ایمنی آنها سرکوب شده است (نظیر بیماران همودیالیزی یـا دریـافت کنندگان شیـمی درمـانی سرطان، یا افـراد آلوده به HIV) نسبت به اشخـاص سالم، پاسخ ضعیف تری به واکسیناسیـون می دهند.

مطالعات در خصوص ایمونیزاسیون غیر فعال با استفاده از ایمونوگلوبولین اختصاصی هپاتیت B یا HBIG ( hepatitis B immune gloubulin) اثر حفاظتی آن را چنانچه بلافاصله پس از مواجهه داده شود نشان می دهد. HBIG برای پروفیلاکسی پیش از مواجهه توصیه نمی گردد، زیـرا واکسن HBV در دسترس بوده و کارآمد است. اشخـاصی که از راه زیرجلدی یا به واسطه آلوده شدن غشا هـای مخاطی، با HBV مواجـه می شوند، باید بی درنگ هم HBIG و هم واکسن HBsAg را با تـزریق همـزمان در جایگاه هـای متفاوت دریافت دارند. با این شیـوه در اثـر آنتی بادی ای که به طور غیر فعال کسب می شود حفاظتی فوری به دست می آید و این حفاظت با ایمنی فعال تولید شده توسط واکسن دنبال می گردد.

در آمریکا، سرایت HBV، HAV، HCV، یا HIV به واسطه IG ی جدا شده از پلاسما با روش تفکیکی اتانول سرد به اثابت نرسیده است. IG های تهیه شده با سایر روش ها در خارج از آمریکا در شیوع های هپاتیت B و C دست داشته اند.

زنانی که حامل HBV هستند یا کسانی که هپاتیت نوع B را در جریان بارداری کسب می کنند می توانند بیماری را به نوزدان خـود انتقال دهند. کارآیی واکسن هپاتیت B و HBIG در پیشگیری از هپاتیت B در نوزدان متولد شده از مادران HBV – مثبت اثبات گردیده است. کاهش بهای واکسن برای برنامه های بهداشت عمومی، واکسیناسیون نوزادان را در نواحی بسیار اندمیک ممکن ساخته است. هزینه بالای HBIG مانع استفاده از آن در اکثر کشور ها می شود.

تا هنگامی که احتیاط هـای مرتبط با خون و ابزار هـا هم در بخش هـای مراقبت از بیماران و هم در آزمایشاه ها قاطعانه لحاظ گردند، معمولاً نیازی به

جدا سازی مبتلایان به هپاتیت B ی حاد نخواهد بود. از آنجایی که همسر و اشخاص نزدیک به فرد مبتلا به هپاتیت حاد نوع B در خطر کسب هپاتیت بالینی نوع B می باشند، لازم است تا آنها در خصوص اعمالی که ممکن است خطر عفونت یا انتقال را افزایش دهند، آگاهی یابند. هیچ مدرکی در دست نیست که بر اساس آن بتوان گفت اشخاص HBsAg – مثبتی که با مواد غذایی سر و کار داشته و بدون علامت اند، یک خطر بهداشتی برای جامعه به حساب می آیند.

### ت) هپاتیت C

هیچ واکسنی برای هپاتیت C وجود ندارد، اگرچه چند واکسن کاندید مراحل آزمایش خود را می گذرانند. اقدامات کنترلی، بر روی فعالیت های پیشگیری کننده ای تمرکز یافته اند که از خطر دچار شدن به HCV می کاهند. این اقدامات عبارتند از : غربالگری و بررسی اهدا کنندگان خون، پلاسما، عضو، و بافت؛ غیر فعال سازی ویروس در فرآورده های مشتق شده از پلاسما، نصیحت کردن در خصوص فعالیت های جنسی پرخطر و مواد مخدر؛ به اجرا درآوردن شیوه های کنترل عفونت در بخش های بهداشت و سلامت و سایر بخش ها؛ آموزش حرفه ای و عمومی.

### ث) هپاتیت D

هپاتیت دلتا را می توان به واسطه واکسیناسیون اشخاص حساس به HBV، با استفاده از واکسن هپاتیت B، پیشگیری نمود. هر چند، واکسیناسیون از حاملین هپاتیت B در برابر عفونت ثانویه با HDV محافظت نمی کند.

### خلاصه فصل

- پنج ویروس متفاوت عوامل مسبب هپاتیت (التهاب کبد) هستند : ویروس هپاتیت A (HAV)، ویروس هپاتیت B (HBV)، ویروس هپاتیت C (HCV)، ویروس هپاتیت D (HDV)، ویروس هپاتیت E (HEV).
- پنج ویروس هپاتیت در خانواده ها و جنس های مختلف رده بندی گردیده، در ویریون، ویژگی های ژنوم، و الگو های همانند سازی فرق دارند.
- HAV و HEV به واسطه مواجهه مدفوعی – دهانی انتقال می یابند؛ انتقال HBV، HCV، و HDV از راه تزریقی صورت می پذیرد.
- HAV عامل شیوع های بیماری، اغلب در اردوگاه ها و مؤسسات است.
- در حالی که HBV، HCV، و HDV غالباً عفونت های مزمن را مستقر می سازند، HAV و HEV این کار را انجام نمی دهند.
- شاخص (مارکر) های سرولوژیک به تعیین عامل مسبب در هر مورد از هپاتیت کمک می کنند.
- اکثر اشخاص مبتلا به HBV در زمانی که نوزاد اند، عفونت های مزمن را توسعه می دهند و به هنگام بالغ بودن، در خطر ابتلا به بیماری کبدی قرار دارند.
- اکثریت عفونت های HCV، حتی در بالغین، به عفونت های مزمن منتهی می شوند؛ چنین افرادی بعداً در خطر توسعه بیماری کبدی هستند.
- بیماری کبدیِ مرتبط با HCV شایع ترین علت پیوند کبد در بالغین است.
- عفونت ثانویه HDV در حاملین HBV ممکن است به هپاتیت برق آسای بسیار کشنده بیانجامد.
- HBV و HCV هر دو از عوامل سرطان کبد هستند که ممکن است سال های زیادی پس از عفونت ایجاد گردد.
- واکسن های ویروسی علیه HAV و HBV در دسترس می باشند.

### پرسش های مروری

۱. یک زن ۲۴ ساله در شهر نیویورک، به دلیل یرقان به بیمارستان مراجعه می نماید. در بررسی کامل پرونده پزشکی او، به عفونت HCV پی برده می شود. عامل اصلی خطر برای عفونت HCV در آمریکا کدام است؟

الف) خالکوبی

ب) استفاده از مواد مخدر تزریقی

پ) تزریق خون

ت) فعالیت جنسی

ث) کار در بخش های بهداشت و سلامت

۲. کدام مورد زیر خطر عفونت هپاتیت را به دنبال دارد؟

الف) یک پرستار در حالی که به یک بیمار مبتلا به دیابت و آلوده به HBV، انسولین تزریق می‌کند، سوزن در دست او فرو می رود.

ب) یک خدمتکار در حالی که مشغول نظافت سرویس بهداشتی است، پوست سالم او با مدفوع تماس پیدا می کند.

پ) یک تکنسین اتاق عمل که پوست دستان او ترک خوردگی و خراشیدگی دارد، پس از کمک به جراحی یک بیمار مبتلا به عفونت HCV، متوجه خون در زیر دستکش هایش می شود.

ت) یک کودک از همان فنجانی می نوشد که مادر مبتلا به عفونت HIV اش از آن نوشیده است.
ث) یک مشتری، ساندویچی را می خورد که توسط یک کارگر مبتلا به عفونت بدون علامت HBV آماده شده است.

۳. یک اپیدمی از یرقان در اثر HEV در دهلی نو رخ می دهد. کدام مورد درباره HEV صدق می کند؟
الف) در جوندگان و خوک ها یافت می شود.
ب) عامل اصلی هپاتیت منتقل شونده توسط خون است.
پ) عامل بیماری ای شبیه به هپاتیت C می باشد.
ت) قادر به برقراری عفونت های مزمن است.
ث) با خطر بالای ابتلا به سرطان کبد ارتباط دارد.

۴. HDV (عامل دلتا) تنها در مبتلایان به عفونت حاد یا مزمن HBV یافت می شود. کدام مورد صحیح تر است؟
الف) HDV یک جهش یافته ناقص از HBV است.
ب) HDV جهت تشکیل ویریون به آنتی ژن سطحی HBV وابسته می باشد.
پ) HDV پاسخ ایمنی غیر قابل تمایز از پاسخ القا شده توسط HBV را القا می نماید.
ت) HDV با HCV خویشاوندی دارد.
ث) HDV حاوی ژنوم DNA ی حلقوی است.

۵. یک زن ۲۳ ساله قصد سفری ۱ ساله به اروپا، مصر، و شبه قاره هند می کند و برای هپاتیت A یک واکسن دریافت می نماید. واکسن کنونی هپاتیت A عبارت است از :
الف) واکسن ویروس زنده ی ضعیف شده
ب) واکسن DNA ی نوترکیب
پ) واکسن ویروس غیر فعال شده با فرمالین
ت) واکسن زیرواحد گلیکوپروتئین پوشش
ث) پولیوویروس کایمریک که اپیتو های خنثی کننده HAV را بیان می کند.

۶. تمام گفته های زیر درباره عفونت HCV و بیماری کبدی مزمنِ مرتبط با آن در آمریکا صحیح است مگر :
الف) HCV مسئول ۴۰٪ از بیماری های مزمن کبدی محسوب می شود.
ب) عفونت مزمن در اکثر افراد آلوده به HCV (۹۰-۷۰ درصد از آنها) بروز می یابد.
پ) بیماری کبدی مرتبط با HCV عامل اصلی پیوند کبد می باشد.
ت) ویرمی HCV در جریان مراحل اولیه عفونت، به طور گذرا رخ می دهد.
ث) بیماران آلوده به HCV در خطر بالای ابتلا (۲۰-۵ درصد) به سرطان کبد هستند.

۷. یک مرد میانسال از شروع تب، تهوع، و درد در ربع فوقانی راست شکم اظهار ناراحتی می کند. چند روز پیش از این، یرقان و تیرگی ادرار وجود داشته است. آزمون آزمایشگاهی برای آنتی بادی IgM ضد HAV مثبت بوده است. پزشک می تواند به او بگوید که :
الف) او احتمالاً عفونت را از یک تزریق خون اخیر کسب کرده است.
ب) او احتمالاً هپاتیت مزمن را بروز خواهد داد.
پ) او در خطر بالای ابتلا به سرطان سلول کبدی خواهد بود.
ت) او در برابر عفونت با هپاتیت E مقاوم خواهد بود.
ث) او ممکن است تا ۲ هفته از راه انتشار شخص به شخص، عفونت را به اعضای خانواده منتقل سازد.

۸. چند ویروس متفاوت می توانند هپاتیت ایجاد کنند. کدام یک از گفته های زیر برای هر چهار ویروس HAV، HCV، HDV، و HEV صدق می کند؟
الف) در بردارنده ژنوم RNA ی تک رشته ای اند.
ب) عمدتاً از راه تزریقی منتقل می شوند.
پ) عمدتاً از راه مدفوعی – دهانی منتقل می گردند.
ت) با هپاتیت برق آسا ارتباط دارند.

۹. یک دانشجوی ۳۰ ساله به دلیل تب و بی اشتهایی شدید برای ۳ روز گذشته، به اورژانس می رود. به نظر می رسد او یرقان دارد. کبد وی بزرگ و حساس شده است. آزمون آزمایشگاهی بالا رفتن آمینو ترانسفراز ها را نشان می دهد. او می گوید که ۲ سال قبل واکسن هپاتیت B، اما نه واکسن هپاتیت A، را دریافت کرده است. نتایج آزمون های سلولوژیکِ هپاتیت بدین صورت می باشند: HAV IgM-negative، HAV IgG- positive، HBsAg-negative، HBsAg-positive، HBcAb-negative، HCV Ab-positive . احتمالاً صحیح ترین نتیجه گیری کدام است؟
الف) او اکنون هپاتیت A دارد، اما به HBV آلوده نیست و در گذشته هپاتیت C داشته است.
ب) او اکنون هپاتیت A دارد و در گذشته به HBV و HCV آلوده شده است.
پش) او در گذشته به HAV و HCV آلوده شده است، و اکنون هپاتیت B دارد.

ت) او در گذشته به HAV، اما نه به HBV، آلوده شده است و اکنون هپاتیت C دارد.

ث) او در گذشته به HAV و HCV، اما نه به HBV، آلوده شده است و اکنون هپاتیت E دارد.

۱۰. یک پرستار ۳۶ ساله، هم HBsAg – مثبت و هم HBeAg – مثبت تشخیص داده می شود. این پرستار به احتمال زیاد :

الف) هپاتیت حاد دارد و عفونت زا است.

ب) هم عفونت HBV و هم عفونت HEV دارد.

پ) عفونت مزمن HBV دارد.

ت) در گذشته عفونت HBV داشته که اکنون برطرف شده است.

ث) سابقاً با واکسن HBV تهیه شده از حاملین سالم HBsAg – مثبت واکسینه گردیده است.

۱۱. تمامی اشخاص زیر در خطر بالای ابتلا به عفونت HAV بوده و باید به طور معمول واکسینه شوند، مگر :

الف) اشخاصی که به کشور هایی با سطوح بالای عفونت HAV سفر کرده یا در آنجا کار می کنند.

ب) مردان همجنس باز

پ) مصرف کنندگان مواد مخدر (هم تزریقی و هم غیر تزریقی)

ت) اشخاصی که یک خطر شغلی برای عفونت دارند.

ث) اشخاصی که به اختلال در فاکتور انعقادی دچار هستند.

ج) اشخاص حساسی که دارای بیماری کبدی مزمن می باشند.

چ) معلمان در مدارس ابتدایی

۱۲. در شیوع عفونت HAV تنوع جهانی وجود دارد. کدام یک از نواحی جغرافیایی زیر اندمیکیِ پایین (شیوع HBsAg کمتر از ۲٪ ) دارد؟

الف) جنوب شرقی آسیا

ب) جزایر اقیانوس آرام

پ) اروپای شرقی

ت) استرالیا

ث) منطقه زیرصحرایی در آفریقا

۱۳. کدام یک از گفته های زیر درباره HBIG صحیح نیست؟

الف) HBIG هنگامی که در دوز های استاندارد تجویز شود، حفاظتی موقت را فراهم می کند.

ب) HBIG معمولاً به جای واکسن هپاتیت B در ایمونو پروفیلاکسی پس از مواجهه به منظور پیشگیری از عفونت HBV به کار می رود.

پ) هیچ مدرکی مبنی بر انتقالHBV، HCV یا HIV توسط HBIG در آمریکا وجود ندارد.

ت) HBIG جهت حفاظت علیه عفونت HCV استفاده نمی شود.

۱۴. تمام گفته های زیر درباره HAV صحیح است، مگر :

الف) واکسن هپاتیت A حاوی HAV ی غیـر فعال شده به عنوان ایمونوژن است.

ب) HAV معمولاً عفونت بدون علامت را در کودکان ایجاد می کند.

پ) تشخیص هپاتیت A معمولاً به واسطه جـدا سازی ویروس در کشت سلولی انجام می پذیرد.

ت) گاما گلوبولین برای پیشگیری از هپاتیت A در اشخاص مواجه شده به کار می رود.

۱۵. کدام یک از موارد زیر منطقی ترین توضیح برای توانایی HBV در ایجاد عفونت مزمن است؟

الف) عفونت، تولید آنتی بادی را بر نمی انگیزد.

ب) کبد یک جایگاه «حفظ شده از لحاظ ایمونولوژیک» است.

پ) DNA ی ویروسی می تواند درون سلول میزبان بقا داشته باشد.

ت) بسیاری از انسان ها از لحاظ ایمونولوژیک HBsAg را تحمل می کنند.

۱۶. یک مرد ۳۵ ساله که معتاد تزریقی است برای ۱۰ سال حامل HBsAg می باشد. کدام آزمون آزمایشگاهی می تواند عمدتاً برای تشخیص استفاده شود؟

الف) آنتی بادی anti-HBs

ب) HBeAg

پ) آنتی بادی anti-HBc

ت) آنتی بادی anti-delta virus

۱۷. تمام گفته های زیر درباره HCV و HDV صحیح است، مگر :

الف) HCV یک ویروس RNA دار است که هپاتیت پس از تزریق را ایجاد می نماید.

ب) HDV عمدتاً از راه مدفوعی – دهانی انتقال می یابد.

پ) HDV یک ویروس ناقص است که می تواند تنها در سلولی به تکثیر بپردازد که همچنین به HBV آلوده می باشد.

ت) افراد آلوده به HCV معمولاً به حاملین مزمن HCV تبدیل می شوند و مستعد ابتلا به سرطان سلول کبدی می گردند.

ث) در آمریکا، بروز عفونت طی چند سال گذشته پیوسته رو به افزایش بوده است.

۱۸.کدام یک از گفته های زیر درباره HBV صحیح نیست؟

الف) تکثیر نیازمند رونویسی معکوس است.

ب) اشخاص آلوده ممکن است شمار زیادی ذره ی ویروسیِ غیر عفونت زا را در گردش خون خود داشته باشند.

پ) عفونت به سیروز می انجامد.

ت) عفونت های بدون علامت می توانند سال ها دوام آورند.

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ب | ۲- پ | ۳- الف |
| ۴- ب | ۵- پ | ۶- ت |
| ۷- ث | ۸- الف | ۹- ت |
| ۱۰- الف | ۱۱- چ | ۱۲- ت |
| ۱۳- ب | ۱۴- پ | ۱۵- پ |
| ۱۶- ت | ۱۷- ب | ۱۸- ث |

# فصل ۳۶ پیکورناویروس ها (گروه های انتروویروس و رینوویروس)

**مقدمه**

پیکورناویروس ها از نظر تعداد اعضا، یک خانواده ویروسی بزرگ می باشند، اما از نظر اندازه ویریون و پیچیدگی ژنتیکی یکی از کوچک ترین خانواده های ویروسی به شمار می روند. آنها شامل دو گروه اصلی از پاتوژن های انسانی هستند : انتروویروس ها و رینوویروس ها. انتروویروس ها ساکنین موقت دستگاه گوارش انسان اند و ممکن است از حلق یا روده تحتانی جدا شوند. رینوویروس ها با دستگاه تنفسی مرتبط اند و عمدتاً از بینی و حلق جدا می گردند. پیکورناویروس های شایع که با بیماری انسانی ارتباط دارند، عبارتند از: ویروس هپاتیت A، پارِکوویروس، کاردیوویروس، و آئیچی ویروس. چند جنس از پیکورناویروس نیز با بیماری های حیوانی، گیاهی، و حشره ای در ارتباط می باشند.

بسیاری از پیکورناویروس ها در انسان ها بیماری هایی ایجاد می کنند که طیف آنها از فلج شدید تا مننژیت غیر عفونی، پلئورودینی (درد در حفره جنب)، میوکاردیت (التهاب ماهیچه قلب، ضایعات پوستی وزیکولار و اگزانتماتوس، ضایعات جلدی مخاطی، بیماری های تنفسی، بیماری های تب دار تمایز نیافته، کونژکتیویت (التهاب ملتحمه چشم)، و بیماری فراگیر شدید نوزادان متغیر است. با این همه، عفونت تحت بالینی نسبت به بیماری آشکار بالینی، بسیار شایع می باشد. سبب شناسی بیماری دشوار است، زیرا ویروس های مختلف ممکن است سندرم یکسانی را ایجاد نمایند؛ یک پیکورناویروس ممکن است بیش از یک سندرم را به وجود آورد؛ و بعضی از علائم را نمی توان از علائم ناشی از دیگر ویروس ها باز شناخت. وخیم ترین بیماری ناشی از انتروویروس ها فلج اطفال (پولیومیلیت) است.

یک کوشش جهانی با هدف ریشه کنی کامل فلج اطفال در حال انجام می باشد.

**ویژگی های پیکورناویروس ها**

ویژگی های مهم پیکورناویروس ها در جدول ۱-۳۶ نشان داده شده اند.

جدول ۱-۳۶. ویژگی های مهم پیکورناویروس ها

| |
|---|
| **ویریون :** بیست وجهی، به قطر ۳۰-۲۸ nm، حاوی ۶۰ زیرواحد |
| **ترکیب :** RNA (۳۰٪)، پروتئین (۷۰٪) |
| **ژنوم :** RNA ی تک رشته ای، خطی، پلاریته مثبت، به اندازه ۸/۴-۷/۲ kb، وزن ملکولی ۲/۵ میلیون، حاوی پروتئین متصل به ژنوم (VPg) |
| **پروتئین ها :** چهار پلی پپتید اصلی شکافته شده از یک پلی پروتئین پیش ساز بزرگ. پروتئین های VP1 و VP3 سطحی کپسید جایگاه های اصلی متصل شونده به آنتی بادی هستند. VP4 یک پروتئین درونی است. |
| **پوشش :** ندارد |
| **تکثیر :** سیتوپلاسم |
| **خصوصیات برجسته :** این خانواده از انواع متعددی از انتروویروس ها و رینوویروس ها تشکیل می شود که انسان ها و حیوانات پست را آلوده می سازند، و بیماری های مختلفی را ایجاد می کنند که طیف آنها از فلج اطفال تا مننژیت غیر عفونی تا سرماخوردگی متغیر است. |

**ساختار و ترکیب**

ویریون انتروویروس ها و رینوویروس ها متشکل از یک پوسته کپسید با ۶۰ زیرواحد است، که در آن هر یک از چهار پروتئین (VP1-VP4) با تقارن بیست وجهی حول یک ژنوم تک رشته ای از RNA ی پلاریته مثبت آرایش یافته اند (شکل ۱-۳۶). پارِکوویروس ها به آنها شباهت دارند، به استثنای این که کپسید شان تنها حاوی سه پروتئین است، زیرا VP0 به VP2 و VP4 نمی شکافد.

از طریق مطالعات تفرق اشعه X، ساختار های ملکولی پولیوویروس و رینوویروس تعیین گشته اند. سه پروتئین بزرگ ویروسی – VP1، VP2، و VP3 – ساختار مرکزی بسیار مشابهی دارند، که در آن ستون پپتیدی اصلی از حلقه های پروتئین به روی خود بر می گردند و بشکه ای از هشت رشته را شکل می دهند که با پیوند های هیدروژنی در کنار هم نگه داشته شده اند (بشکه β [β barrel]). زنجیره اسید آمینه بین بشکه β و بخش های انتهایی آمینو و کربوکسیل در پروتئین حاوی ردیفی از حلقه ها (لوپ‌ها) است. این حلقه ها جایگاه های اصلی آنتی ژنیک را که در سطح ویریون یافت

می شوند، در خود گنجانده اند و در خنثی سازی عفونت ویروسی درگیر می باشند.

پیرامون هر رأس پنتامری روی سطح ویروس، شکاف یا تنگه (کانیون) آشکاری وجود دارد. گمان می‌رود جایگاه اتصالیِ گیرنده که از آن برای متصل شدن ویریون به سلول میزبان استفاده می شود، در نزدیکی کف کانیون واقع شده است. این موقعیت احتمالاً جایگاه حیاتی اتصال به سلول را از تغییر ساختاریِ متأثر از انتخاب آنتی بادی در میزبان مصون می دارد، زیرا کانیون آنچنان باریک است که اجازه نفوذ عمقی ملکول های آنتی بادی را نمی دهد (شکل ۱-۳۶).

اندازه RNA ی ژنوم از ۷/۲ kb (رینوویروس انسانی) تا ۷/۴ kb (پولیوویروس، ویروس هپاتیت A) تا ۸/۴ kb (آفتوویروس) تغییر می کند. سازمان ژنوم برای تمامی آنها مشابه است (شکل ۲-۳۶). ژنوم در انتهای '۳ پلی آدنیله می باشد و از یک پروتئین کوچکِ کد شونده توسط ویروس (VPg) برخوردار است که به طور کووالان به انتهای '۵ اتصال دارد. RNA ژنومیِ پلاریته مثبت عفونت زا است.

در حالی که انتروویروس ها در pH اسیدی (۳/۰-۵/۰) به مدت ۳-۱ ساعت پایدار اند، رینوویروس ها حساس به اسید می باشند. انتروویروس ها و بعضی از رینوویروس ها به واسطه کلرید منیزیم، در برابر غیر فعال سازی دمایی به پایداری می رسند. انتروویروس ها دارای چگالی شناور حدوداً ۱/۳۴ g/mL در کلرید سزیم هستند؛ این چگالی برای رینوویروس های انسانی حدود ۱/۴ g/mL است.

**رده بندی**

خانواده پیکورناویریده در بر دارنده ۱۲ جنس است که از آن جمله عبارتند از : انتروویروس (انتروویروس‌ها و رینوویروس‌ها) ، هپاتوویروس (ویروس هپاتیت A)، کوبوویروس (آئیچی ویروس)، پارِکوویروس (پارکوویروس ها)، کاردیو ویروس (کاردیوویروس ها)، و آفتوویروس (ویروس های بیماری پا و دهان). پنج گروه نخست، پاتوژن های مهم انسانی را در خود جای داده اند. رینو ویروس ها به لحاظ تاریخی در جنس مجزایی قرار گرفته بودند، اما اکنون اعضای جنس انتروویروس در نظر گرفته می شوند.

انتروویروس هایی که منشا انسانی دارند، اساساً بر پایه تجزیه و تحلیل توالی به هفت گونه (انتروویروس انسانی A–D و رینوویروس انسانی A–C) تقسیم می شوند. رده بندی سابق برای این ویروس ها عبارت است : (۱) پولیوویروس، انواع ۳-۱؛ (۲) کوکساکی ویروس‌های گروه A، انواع ۲۴-۱(نوع ۱۵، ۱۸، و ۲۳ وجود ندارد)؛ (۳) کوکساکی ویروس های گروه B، انواع ۶-۱؛ (۴) اکوویروس ها، انواع ۳۳-۱ (انواع ۸، ۱۰، ۲۲، ۲۳، ۲۸، یا ۳۴ وجود ندارند)؛ (۵) انتروویروس ها، انواع ۱۱۶-۶۸ (نوع ۷۲ وجود ندارد) (جدول ۲-۳۶). از سال ۱۹۶۹، انواع جدید انتروویروس ها به جای آنکه در قالب کوکساکی ویروس‌ها یا اکوویروس ها رده بندی گردند، با شماره های نوع انترویروس نام برده می شوند. نام های محلی انتروویروس هایی که سابقاً مورد شناسایی قرار گرفته اند، همچنان حفظ شده اند. کوکساکی ویروس های A به گونه های انتروویروس انسانی HEV-C و HEV-C تقسیم می شوند، و کوکساکی ویروس‌های B و اکوویروس‌ها در گونه HEV-B جای می گیرند (HEV = human enterovirus [انتروویروس انسانی]).

رینوویروس های انسانی شامل بیش از ۱۰۰ نوع آنتی ژنیک هستند و به گونه های A، B، و C از رینوویروس های انسانی یا HRV (human rhinovirus) تقسیم می شوند. رینوویروس های سایر گونه های میزبانی شامل رینوویروس های اسب ها و گاو ها می باشند.

ویروس هپاتیت A در ابتدا به عنوان انترویروس نوع ۷۲ رده بندی شد، اما اکنون به جنس مجزایی اختصاص یافته است. این ویروس در فصل ۳۵ مورد بحث قرار گرفته است.

پی برده شد که پارکوویروس ها، که سابقاً به عنوان اکوویروس های ۲۲ و ۲۳ رده بندی شده بودند، هم در خصوصیات بیولوژیک و هم در خصوصیات ملکولی به طور معنی داری با انتروویروس ها فرق دارند، و از این رو در یک جنس جدید (پارکوویروس) جای داده شدند.

ویروس بیماری پا و دهان (foot-and-mouth disease virus [فوت – اند – موس دیزیز ویروس]) در گاو ها (آفتوویروس) و ویروس انسفالومیوکاردیت در جوندگان (کاردیوویروس) از دیگر پیکورناویروس ها به شمار می روند.

طیف میزبانی پیکورناویروس ها از یک نوع به نوع دیگر و حتی در میان سویه های یک نوع بسیار متفاوت است. تعداد زیادی از انتروویروس ها (پولیوویروس ها، اکوویروس ها، برخی کوکساکی ویروس ها) می توانند در دمای ۳۷°C در سلول های کلیه انسان و میمون رشد کنند؛ اکثر سویه های رینوویروس را تنها می توان در دمای ۳۳°C از سلول های انسان برداشت کرد. کوکساکی ویروس ها برای نوزاد موش ها بیماری زا هستند.

**تکثیر پیکورناویروس**

چرخه تکثیر پیکورناویروس در سیتوپلاسم سلول‌ها رخ می‌دهد (شکل ۳-۳۶) نخست، ویریون به گیرنده ای اختصاصی در غشای پلاسمایی اتصال می یابد. گیرنده ها برای پولیوویروس و رینوویروس انسانی اعضای ابر خانواده ی ژن ایمونوگلوبولین بوده، که شامل آنتی بادی‌ها و بعضی از ملکول‌های چسبندگی سطح سلول می باشند. در مقابل، اکوویروس ها یک عضو از ابر خانواده ی چسبندگی اینتگرین را می شناسند. تمامی رینوویروس ها و اکوویروس ها از گیرنده سلولی یکسانی استفاده نمی کنند. ویروس هایی که بیماری دست، پا،

و دهان (hand-foot-and-mouth disease [هَند – فوت – اَند – موس دیزیز]) را ایجاد می کنند (انتروویروس ۷۱ و کوکساکی ویروس A16) می توانند از هر دو گیرنده، SCARB2 و PSGL1، استفاده نمایند. اتصال گیرنده، ماشه یک تغییر ساختاری را در ویریون می کشد که به آزاد سازی RNA ی ویروس به درون سیتوزول می انجـامد. VPg از RNA ی ویروسی، هنگامی که با ریبوزوم ها همراه گردد، برداشته می شود. ترجمه از راه یک مکانیسم مستقل از کلاهک (cap) روی می دهد. و با استفاده از جایگاه ورود داخلی ریبوزوم یا IRES ( internal ribosome entry site) در فرودست انتهای ′5 ژنوم ویروسی، انجام می پذیرد. این راه های میانبر به کمپلکس صحیح فاکتور آغاز سلولی (eIF4F)، که برای بسیاری از mRNA های سلولی کلاهک دار لازم است، نیازی ندارند. eIF4 اغلب توسط یک پروتئاز ویروسی می شکند، و به جلوگیری از سنتز پروتئین میزبان و ترجمه ترجیحی از RNA های ویروسی منجر می شود.

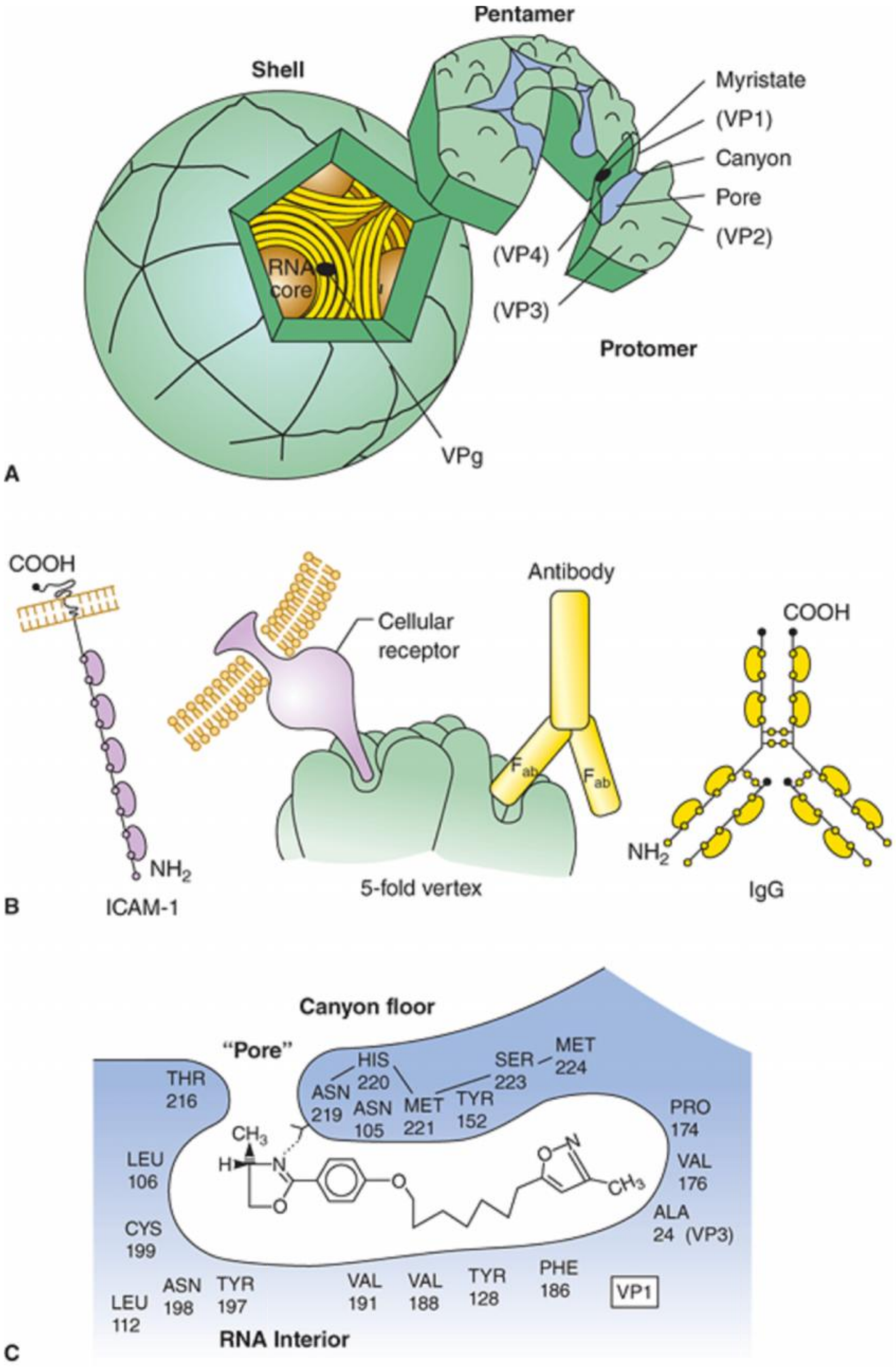
RNA ی ویروسی عفونت زا به یک پلی پروتئین ترجمه می گردد که هم دارای پروتئین های پوشش و هم دارای پروتئین های حیاتی همانند سازی است. این پلی پروتئین توسط پروتئیناز های کد شده در این پلی پروتئین به سرعت به قطعاتی می شکند (شکل ۲–۳۶ را ببینید). سنتز RNA ی ویروسی جدید تا تولید پروتئین های همانند سازی، از جمله یک RNA پلیمراز وابسته به RNA، که توسط ویروس به رمـز در می آیند، نمی تواند شـروع شود. RNA ی ویروسی عفونت زا کپی گشته و رشته مکمل به عنوان الگویی برای سنتز رشته های مثبت جدید عمل می کند. رشته های مثبت متعددی از هر الگوی رشته منفی تولید می گردند. بعضی از رشته های مثبت جدید به عنوان الگو هایی جهت تقویت مخزن RNA های جدید، دوباره وارد چرخه می شوند؛ بسیاری از رشته های مثبت در ویریون ها بسته بندی می گردند.

بلوغ مستلزم چند رخداد شکافته شدن است. پروتئین پیش ساز پوشش، P1 (شکل ۲–۳۶ را ببینید)، به منظور تشکیـل VP0، VP3، و VP1 می شکافد. این «پروتومِر ها» (واحد های اولیه) هنگامی که به غلظت کافی رسیدند، به صورت پنتامر ها (واحد های پنج تایی) سر هم می شوند و این پنتامر ها VPg-RNA ی رشته مثبت را جهت تشکیل «پرووبریون ها» (پیش ویریون ها) بسته بندی می کنند. پرووبریون ها عفونت زا نیستند، مگر آن که شکافته شدن نهایی، VP0 را به VP4 و VP2 تغییر بدهد. ذرات ویروسی بالغ زمانی آزاد می شوند که سلول میزبان از هم بپاشد. چرخه تکثیر در اکثر پیکورناویروس ها ۱۰–۵ ساعت زمان مصرف می کند.

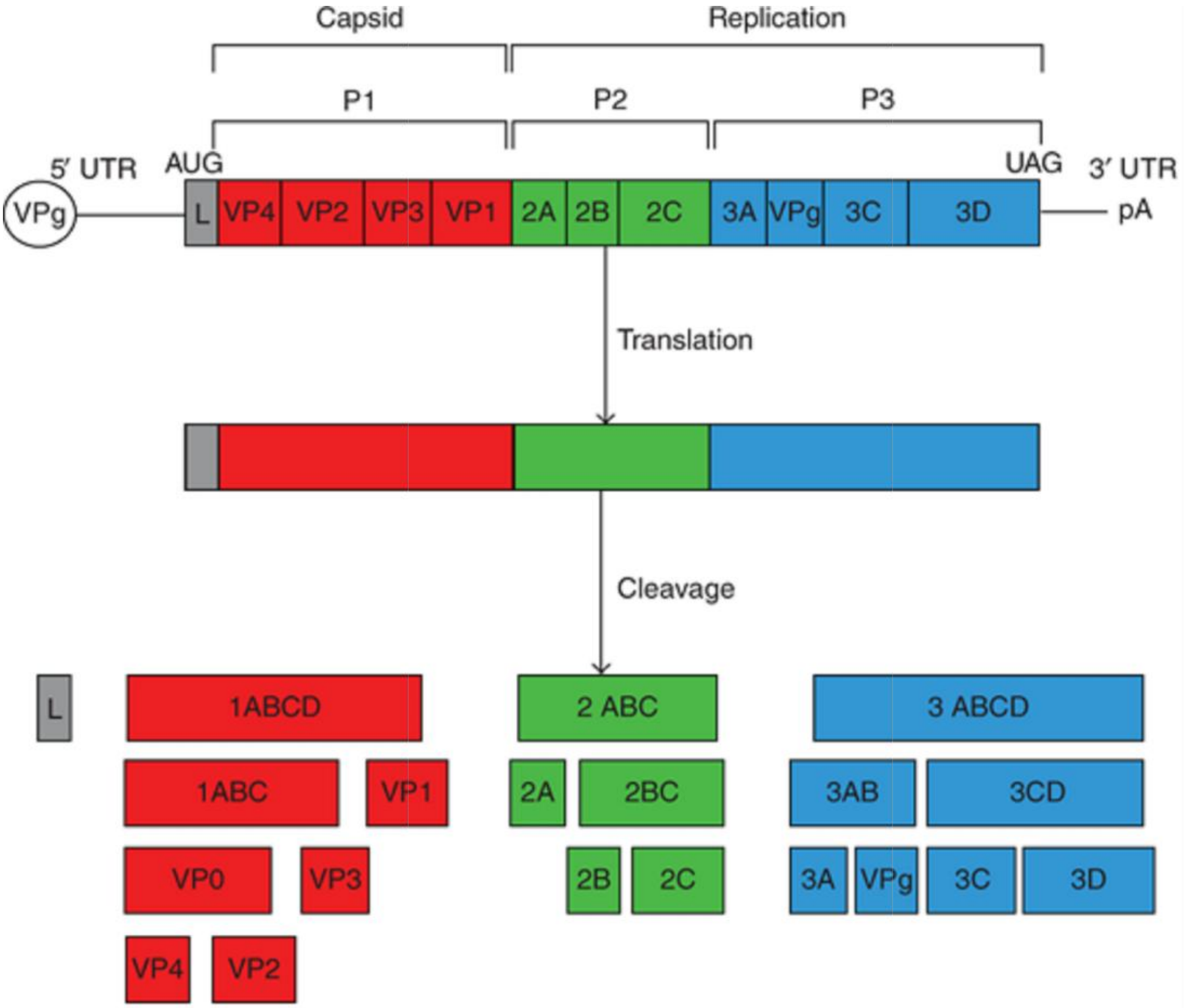
جدول ۲–۳۶. خصوصیات پیکورناویروس های انسان

| | انتروویروس های انسانی A–D | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ویژگی** | **پولیو** | **کوکساکیA[a]** | **کوکساکیB** | **اکو[a]** | **انترو[b]** | **رینوویروس‌های انسانی A–C[c]** | **پارکوویروس‌های انسانی[d]** |
| سروتایپ ها | ۱–۳ | ۱–۲۴ | ۱–۶ | ۱–۳۳ | ۶۸–۱۱۶ | بیش از ۱۵۰ | ۱–۱۴ |
| اسیدی (pH = ۳/۰) pH | مقاوم | مقاوم | مقاوم | مقاوم | مقاوم | حساس | مقاوم |
| چگالی g/mL | ۱/۳۴ | ۱/۳۴ | ۱/۳۴ | ۱/۳۴ | ۱/۳۴ | ۱/۴ | |
| درجه حرارت بهینه برای رشد (°C) | ۳۷ | ۳۷ | ۳۷ | ۳۷ | ۳۷ | ۳۳ | ۳۳ |
| جایگاه های معمول جدا سازی از انسان ها | | | | | | | |
| بینی | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | + | ۰ |
| حلق | + | + | + | + | + | + | |
| روده تحتانی | + | + | + | + | + | ۰ | + |
| آلوده ساختن موش های نوزاد[e] | ۰ | + | + | ۰ | | ۰ | |

a. به دلیل رده بندی مجدد، کوکساکی ویروس A15، A18، یا A23؛ اکوویروس نوع ۸، ۱۰، ۲۲، ۲۳، ۲۸ یا ۳۴؛ یا انتروویروس نوع ۷۲ وجود ندارد.
b. از سال ۱۹۶۹ تا کنون، انتروویروس های جدید به جای آن که به عنوان کوکساکی ویروس ها یا اکوویروس ها رده بندی شوند یک شماره می گیرند. انتروویروس های ۱۰۳، ۱۰۸، ۱۱۲، و ۱۱۵در انتظار به حساب آمدن در کمیته بین المللی تاکسومونی رده بندی ویروس ها به سر می برند.
c. به نظر می رسد رینوویروس ۸۷ همان انتروویروس ۶۸ باشد.
d. پارکوویروس های ۱ و ۲ سابقاً به عنوان انواع ۲۲ و ۲۳ از اکوویروس رده بندی می شدند.
e. در این ویژگی تغییر پذیری وجود دارد.




شکل ۱-۳۶. ساختار یک پیکورناویروس شاخص. *A* : طرح فرا گسترده شده، موقعیت درونی RNA ی ژنوم را نشان می دهد که توسط کپسید ساخته شده از پنتامر های پروتئین های VP1، VP2، VP3، و VP4 احاطه گردیده است. به فرو رفتگی های «کانیون» پیرامون رأس پنتامر توجه نمایید. *B* : اتصال گیرنده سلولی به کف کانیون. قطر گیرنده اصلی رینوویروس یا ICAM-1 (ملکول چسبندگیِ داخل سلولی ۱ [intercellular adhesion molecule-1]) تقریباً نصف قطر ملکول آنتی بادی ایمونوگلوبولین G (IgG) است. *C* : موقعیت جایگاه متصل شونده به دارو در VP1 یک رینوویروس. داروی ضد ویروسیِ نشان داده شده، WIN 52084 با از شکل انداختن بخش کف کانیون، از اتصال ویروسی ممانعت به عمل می آورد.



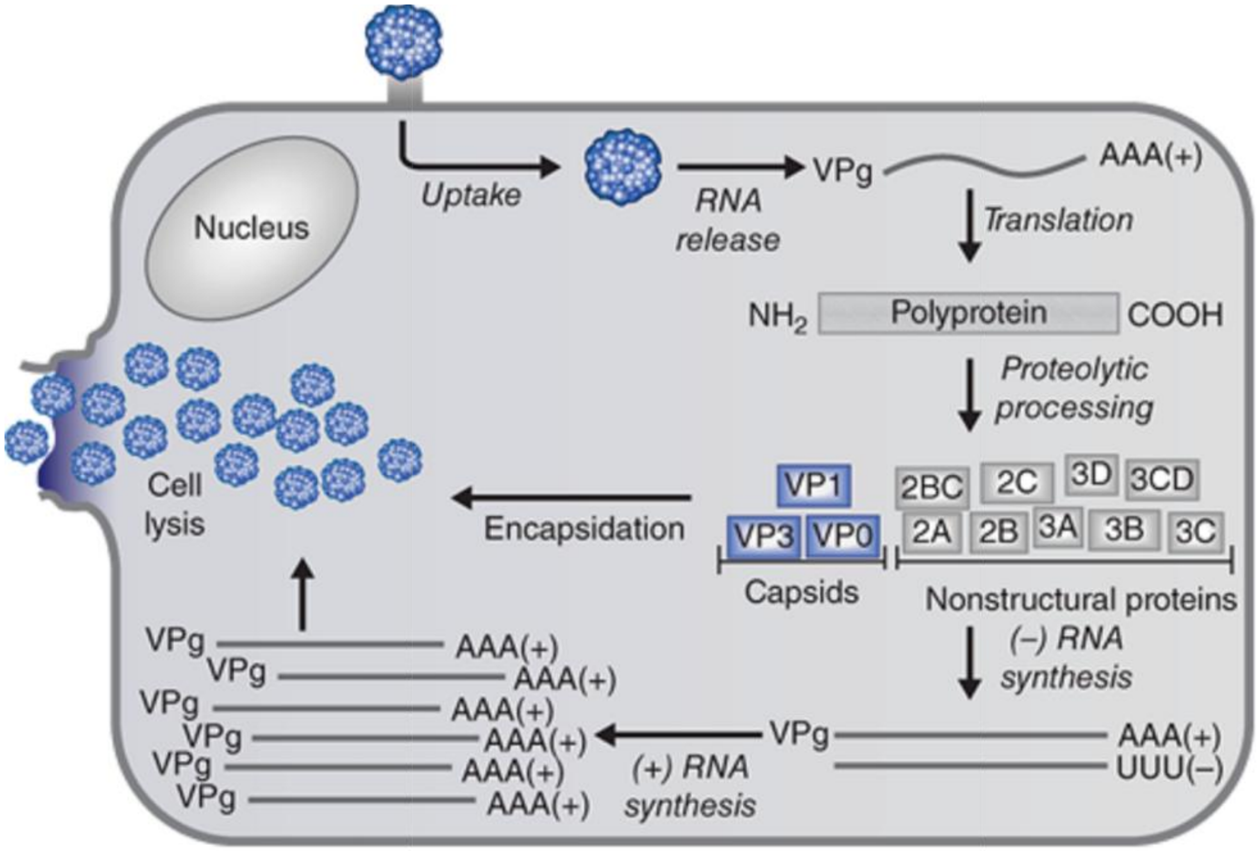

*شکل ۲-۳۶. سازمان و بیان ژنوم پیکورناویروس. RNA ی ژنومیِ ویروسی در انتهای '۵ دارای پروتیئن VPg ی مرتبط با ژنوم بوده و در انتهای '۳ پلی آدنیله است. L بیانگر یک پروتئین رهبر (leader protein) است که در کاردیوویروس ها و آفتوویروس ها، اما نه در انتروویروس ها، رینوویروس های انسانی، یا ویروس هپاتیت A انسانی، یافت می شود. ژنوم RNA ی تک رشته ایِ پلاریته منفی به یک پلی پروتئین واحد ترجمه می گردد. دومئن P1 (قرمز) پروتئین های کپسید را کد نموده، و P2 (سبز) و P3 (آبی) پروتئین های غیر کپسیدیِ مورد استفاده برای پردازش پروتئین و تکثیر را به رمز در می آورند. شکافتن پلی پروتئین توسط پروتئیناز هـای 2A و 3C (کـد شونده توسط ویروس) انجـام می گیرد. پروتئین 2A شکافتن های اولیه پلی پروتئین را انجـام می دهد، و تمامی دیگـر شکافتن ها توسط پروتئیناز 3C انجام می شوند.*

**گروه انتروویروس**

**پولیوویروس**

فلج اطفال (پولیومیلیت) یک بیماری عفونی حاد است که در شکل شدید خود، بر سیستم عصبی مرکزی (CNS) تاثیر می گذارد. تخریب نورون‌های حرکتی در نخاع به فلج شُل می انجامد. اگرچه، اکثر عفونت های پولیویروس تحت بالینی اند.

در بسیاری از مطالعات آزمایشگـاهی در خصوص زیست شنـاسی ملکولی تکثیر پیکورناویروس، از پولیوویروس به عنوان یک انتروویروس مدل استفاده می شود.




*شکل ۳-۳۶. مروری بر چرخه عفونت پیکورناویروس*

**ویژگی های ویروس**

**الف) ویژگی های کلی**

ذرات پولیوویروس، انتروویروس های شاخص هستند (قبل را ببینید). آنها هنگامی که به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۵۵°C حرارت داده شوند، غیـر فعال می گردند، اما $Mg^{2+}$، ۱ mol/L، از غیـر فعال شدن جلوگیـری می کند. در حالی که پولیوویروس خالص شده، توسط غلظت ۰/۱ ppm کلر غیر فعال می شود، برای گند زدایـی فاضلابِ حـاوی ویروس در سوسپانسیون هـای مدفوعی و در حضور سایر مواد آلی به غلظت های کلر به مراتب بالاتری نیاز است. پولیوویروس ها تحت تاثیر اتر یا داکسی کولات سدیم قرار نمی گیرند.

**ب) حساسیت حیوان و رشد ویروس**

پولیوویروس ها طیف میزبانی بسیار محدودی دارند. اکثر سویه ها هنگامی که مستقیماً درون مغز یا نخاع میمون ها تلقیح گردند، آنها را آلوده خواهند نمود. شامپانزه ها و میمون‌های سینومولگوس همچنین می توانند از راه دهان آلوده شوند. در شامپانزه ها، عفونت معمولاً بدون علامت است و این حیوانات به حاملین روده ای ویروس تبدیل می شوند.

اکثر سویه ها می‌توانند در کشت‌های رده سلولی اولیه یا ممتد، مشتق شده از انواع بافت های انسانی یا از کلیه، بیضه یا ماهیچه میمون رشد کنند، اما قادر به رشد در کشت های مشتق شده از حیوانات پست نیستند.

پولیوویروس برای عفونت به یک گیرنده غشایی اختصاصی به نخستی ها نیاز دارد، و فقدان این گیرنده بر روی سلول های غیر نخستی، آنها را به ویروس مقاوم می سازد. با وارد ساختن RNA ی عفونت زای ویروس به درون سلول های مقاوم، می توان بر این محدودیت چیره گشت. ورود ژن گیرنده ویروسی، سلول های مقاوم را به سلول های حساس تبدیل می نماید. موش هایی ترانسژنیک پرورش داده شده اند که در بر دارنده ژن گیرنده نخستی اند؛ آنها به پولیوویروس های انسانی حساس می باشند.

**پ) ویژگی های آنتی بیوتیک**

بر پایه اپیتوپ های یافت شده در پروتئین های VP1، VP2، و VP3 سه نوع آنتی ژنیک از پولیوویروس وجود دارد.

**بیماری زایی و آسیب شناسی**

دهان راه ورود ویروس است، و تکثیر اولیه در اوروفارنکس (حلق دهانی) یا روده اتفاق می افتد. ویروس پیش از شروع بیماری، به طور منظم در حلق و مدفوع حضور دارد. یک هفته پس از عفونت شمار اندکی ویروس در حلق وجود دارد، اما دفع ویروس در مدفوع برای چندین هفته حتی به رغم حضور سطوح بالایی از آنتی بادی در خون، تداوم پیدا می کند.

ویروس ممکن است در خون بیماران مبتلا به پولیومیلیت غیر فلجی یافت شود. آنتی بادی های ضد ویروس در اوایل بیماری، معمولاً قبل از آن که فلج رخ دهد ظاهر می گردند.

اعتقاد بر این است که ویروس نخست در لوزه ها، گره های لنفاوی گردن، پلاک های پییر، و روده کوچک به تکثیر می پردازد. آنگاه CNS ممکن است از راه گردش خون مورد هجوم واقع شود.

پولیوویروس قادر است در امتداد آکسون هـای اعصاب محیطی تا CNS گسترش یابد و در آنجا به پیشروی خود در امتداد رشته هـای نورون هـای حرکتی تحتانی ادامـه دهد و بیش از پیش نخـاع و مغـز را درگیـر سازد. پولیوویروس به انواع خاصی از سلول های عصبی هجوم می برد و در روند تکثیر درون سلولی، ممکن است به این سلول ها آسیب بزند یا آن که به کلی آنها را تخریب نماید.

در بدن موجـود زنده، پولیوویروس در ماهیچـه تکثیر نمی کند. تغییراتی که در اعصاب محیطی و ماهیچه های ادراری رخ می دهند، نتیجه ی تخریب سلول هـای عصبی هستند. بعضی از سلول هـایی که عملکرد آنها از دست می رود، ممکن است دوباره عملکرد خود را به طور کامل به دست آورند. التهاب نتیجه ی حمله روی سلول های عصبی است.

علاوه بر تغییرات پاتولوژیک در سیستم عصبی، ممکن است میوکاردیت، هایپرپلازی لنفاتیک (افزایش تعداد سلول های لنفی)، و زخم پلاک های پییر به وجود آید.

**یافته های بالینی**

هنگامی که یک شخص حساس به عفونت، با ویروس مواجه می‌شود، پاسخی که در او رخ می دهد، از عفونت ناآشکار بدون علائم، تا یک بیماری تب دار ملایم، تا فلج شدید و دائمی فرق می کند. اکثر عفونت هـا تحت بالینی اند؛ تنها حدود ۱٪ از عفونت ها به بیماری بالینی منتج می شوند.

دوره کمون معمولاً ۱۴-۷ روز است، اما ممکن است گستره آن بین ۳ تا ۳۵ روز باشد.

**الف) بیماری ملایم**

این وضعیت، شایع ترین شکل از بیماری است. فرد صرفاً یک بیماری جزئی داشته، که با تب، بی حالی، خواب آلودگی، سردرد، تهوع، استفراغ، یبوست، و گلودرد (با ترکیب شدن های گوناگونی از این شرایط) مشخص می گردد. بهبودی طی چند روز رخ می دهد.

**ب) پولیومیلیت غیر فلجی (مننژیت غیر عفونی)**

بیمار مبتلا به شکل غیر فلجی علاوه بر علائم و نشانه های ذکر شده در پاراگراف قبلی به سفتی و درد در پشت و گردن دچار می شود. بیماری ۱۰-۲ روز به طول می انجامد و بهبودی به سرعت و به طور کامل روی می دهد. پولیوویروس تنها یکی از چندین ویروسی است که مننژیت غیـر عفونی (آسپتیک) ایجـاد می کنند. در درصد اندکی از مـوارد، بیماری تا فلج پیش می رود.

**پ) پولیومیلیت فلجی**

بیماری بارز، فلج شُل است که ماحصل آسیب نـورون های حرکتیِ تحتانی می باشد. اگرچه، ناهماهنگی در نتیجه ی هجوم به ساقه مغز و اسپاسم های دردناک ماهیچه ها نیز ممکن است رخ دهد. مقدار آسیب بسیار متفاوت است. حداکثر بهبودی ظرف ۶ ماه به دست می آید اما فلج باقیمانده مدت بسیار طولانی تری دوام می آورد.

**ت) تحلیل پیشرونده ماهیچه پس از پولیومیلیت**

چند دهه پس از پشت سر گذاشتن پولیومیلیت فلجی، در بعضی از اشخاص، عود فلج و تحلیل ماهیچه به چشم می‌خورد. اگرچه تحلیل (آتروفی) پیشرونده ماهیچـه پس از پولیومیلیت نـادر است، اما یک سندرم اختصاصی می باشد. ظاهراً این سندرم یک پیامد از عفونت پایدار نیست، بلکه به جای آن، نتیجه تغییـرات فیزیولوژیک و سالمندی در بیماران مبتلا به فلج است کـه قبلاً عملکرد های عصبی ماهیچه ای (نوروماسکولار) خود را از دست داده اند.

**تشخیص آزمایشگاهی**

ویروس ممکن است از سوآب حلق، بلافاصله پس از آغاز بیماری و از سوآب رکتوم یا نمونه های مدفوع، برای دوره های طولانی برداشت گردد. در میان افـراد برخوردار از سیستم ایمنی کارآمد، حامل دائمی مـورد شناسایی قرار نگرفته است، اما دفـع طولانی مدت پولیوویروس در بعضی از مبتلایـان به نقص ایمنی مشاهده شده است. برخلاف بـرخی کوکساکی ویروس هـا و اکوویروس ها، که از مایع مغزی نخاعی جدا می شوند، پولیوویروس به ندرت از مایع مغزی نخاعی برداشت می شود.

نمونه ها باید در جریان حمل به آزمایشگاه، به حالت منجمد نگه داشته شوند، کشت های سلول هـای انسان یا میمون تلقیـح، انکوبه، و مشـاهده می گردند. اثرات سایتوپاتوژنیک طی ۶-۳ روز پدیدار می شونـد. شناسایـی و تعیین نـوع یک ویروس جـدا شده، به واسطه خنثی سازی با آنتی بادیِ اختصاصی صورت می پذیـرد. ویـروس را همچـنین می تـوان به کمک سنجش های واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) شناسایی کرد.

در جریان دوره بیماری، جهت نشان دادن افزایش در تیتر آنتی بادی، به نمونه های سرمی زوج نیاز می باشد. تنها نخستین عفونت با پولیوویروس، پاسخ های دقیقاً اختصاصی به نوع را به وجود می آورد. عفونت های بعدی با دیگر انواع پولیوویروس، آنتی بادی ها را علیه یک آنتی ژن گروه که در تمام انواع مشترک است، القا می کند.

**ایمنی**

ایمنی در برابر نوع ویروس ایجاد کننده عفونت، دائمی بوده و غالباً با واسطه آنتی بادی می باشد. ممکن است در اثر عفونت، درجه پایینی از مقاومت در برابر دیگر انواع به وجود آید، به ویژه چنین مقاومتی بین پولیوویروس های نوع ۱ و ۲ دیده می شود.

ایمنی غیر فعال از مادر به فرزند می رسد. آنتی بادی‌های مادری در جریان ۶ ماه نخست زندگی، رفته رفته ناپدید می شوند. آنتی بادی ای که به طور غیر فعال تجویز می شود فقط ۵-۳ هفته باقی می ماند.

آنتی بادیِ خنثی کننده ویروس به زودی پس از مواجهه با ویروس، اغلب پیش از آغاز بیماری، شکل می گیرد و ظاهراً برای تمام عمر پا بر جا می ماند. تشکیل آن در اوایل بیماری این واقعیت را منعکس می سازد که تکثیر ویروسی در بدن قبل از تهاجم به سیستم عصبی اتفاق می افتد. از آنجایی که ویروس در مغز و نخاع تحت تاثیر تیتر های بالای آنتی بادی های حاضر در خون قرار نمی گیرد، ایمونیزاسیون صرفاً زمانی ارزشمند است که پیش از شروع علائم مرتبط با سیستم عصبی انجام شود.

پروتئین سطحی VPI در پولیوویروس از چند اپیتوپ خنثی کننده وروس برخوردار است، که هر کدام از آنها ممکن است حاوی کمتر از ۱۰ اسید آمینه باشند. هر اپیتوپ قادر به القای آنتی بادی های خنثی کننده ویروس است.

**ریشه کنی جهانی**

یک مبارزه بزرگ در سال ۱۹۸۸ از سوی سازمان بهداشت جهانی برای ریشه کنی پولیوویروس از جهان آغاز گشت، همچنان که برای ویروس آبله صورت گرفته بود. طبق برآورد ها، ۳۵۰,۰۰۰ مورد فلج اطفال در سرتاسر جهان وجود داشت. آمریکا در سال ۱۹۹۴، ناحیه غربی اقیانوس آرام در سال ۲۰۰۰، و اروپا در سال ۲۰۰۲ عاری از پولیوویروس وحشی شدند. ریشه کنی به طور جهانی پیش رفت؛ هنوز سالانه کمتر از ۲۰۰۰ مورد فلج اطفال عمدتاً در آفریقا و شبه قاره هند رخ می دهد. از سال ۱۹۹۹ تا کنون، هیچ موردی از پولیوویروس وحشی نوع ۲ دیده نشده است.

در سال ۲۰۱۴، تنها سه کشور — افغانستان، نیجریه، و پاکستان — از نظر فلج اطفال اندمیک بودند. در ماه مارس ۲۰۱۴، اعلام گردید که هند عاری از فلج اطفال است. اگرچه، شیوع های پولیوویروس وحشی، به دلیل ورود ویروس از راه مسافرت یا مهاجرت، گاه در کشور هایی که پیش از این عاری از فلج اطفال شده بودند، روی می دهد. بررسی موارد فلج شُل حاد، آزمایش فاضلاب برای پولیوویروس، و پوشش واکسیناسیون روی نوزادان با واکسن خوراکی فلج اطفال راهکاری است که فلج اطفال را شناسایی نموده و انتقال آن را می گسلد.

**اپیدمیولوژی**

فلج اطفال از سه مرحله اپیدمیولوژیک برخوردار است : اندمیک، اپیدمیک، و دوران واکسن. دو مرحله نخست الگو های پیش از واکسن را منعکس می سازند. یک توضیح که به طور عموم پذیرفته شده است آن است که سیستم های پیشرفته بهداشت و زهکشی فاضلاب در اقلیم های سردسیر بر روند تغییر بیماری فلجی از حالت اندمیک به حالت اپیدمیک در این جوامع سرعت می بخشند.

پیش از آغاز کوشش ها برای ریشه کنی جهانی، فلج اطفال در سرتاسر جهان رخ می داد، و در نواحی گرمسیری در تمام مدت سال و در مناطق معتدل، در جریان تابستان و پاییز اتفاق می افتاد. شیوع های زمستانی نادر هستند.

بیماری در تمام گروه های سنی روی می دهد، اما کودکان نسبت به بالغین، حساس تر اند ، زیرا در جمعیت بالغین، ایمنی اکتسابی وجود دارد. در کشور های در حال توسعه، جایی که شرایط زندگی برای انتشار ویروس مساعد است، فلج اطفال یک بیماری در دوران نوزادی و اوایل کودکی به شمار می رود (فلج نوزادی). در کشور های توسعه یافته، قبل از ارائه واکسن، توزیع سنی تغییر داشت، به نحوی که اکثر بیماران، بالای ۵ سال و ۲۵٪ از آنها بالای ۱۵ سال داشتند. میزان موارد منتهی به مرگ متغیر است. این میزان در بیماران بزرگتر در بالاترین حد بوده و ممکن است به ۵ تا ۱۰ درصد برسد.

پیش از آغاز مبارزات واکسیناسیون در آمریکا، هر سال حدود ۲۱,۰۰۰ مورد پولیومیلیت فلجی وجود داشت.

انسان ها تنها مخزن شناخته شده عفونت هستند. تحت شرایط پر ازدحام توأم با فقر بهداشتی و ضعف سیستم های زهکشی فاضلاب در نواحی گرم جایی که تقریباً تمامی کودکان در اوایل زندگی ایمن می‌شوند، پولیوویروس‌ها به واسطه آلوده ساختن بخش کوچکی از جمعیت، پیوسته خود را حفظ می کنند. در مناطق معتدل و با سطوح بالای بهداشت، اپیدمی ها به دنبال دوره هایی از انتشار اندک ویروس تا رشد تعداد کافی از کودکان حساس و فراهم آمدن مخزنی برای انتقال حادث می شوند. ویروس را می توان از حلق و روده بیماران و حاملین سالم برداشت نمود. شیوع عفونت در بین تماس‌های خانوادگی در بالاترین حد است.

در اقلیم های معتدل، عفونت ناشی از انتروویروس‌ها از جمله پولیوویروس، عمدتاً در جریان تابستان رخ می دهد. ویروس در طی دوره هایی که شیوع بالا می باشد، در فاضلاب حضور دارد و از این رو، فاضلاب می تواند به عنوان منبع آلودگی آب مورد استفاده برای آشامیدن، استحمام، یا شستشو عمل کند. بین فقر بهداشتی، ضعف سیستم های زهکشی فاضلاب و ازدحام و کسب عفونت و آنتی بادی ها در اوایل سن، ارتباط مستقیمی وجود دارد.

## پیشگیری و کنترل

واکسن های ویروس زنده و ویروس کشته شده هر دو، در دسترس هستند. واکسن فرمالینه (سالْک =salk) از ویروس رشد یافته در کشت های کلیه میمون تهیه می شود. واکسن ویروس کشته شده آنتی بادی های هومورال را القا ساخته، اما ایمنی روده ای موضعی را القا نمی نماید. به نحوی که ویروس همچـنان قادر به تکثیـر در روده است. واکسن خوراکی (سابین = Sabin) در بر دارنده ویروس زنده ضعیف شده می باشد که در کشت اولیه سلول دیپلوئید میمون یا انسان رشد کرده است. واکسن را می تـوان به واسطه کلریـد منیزیم به پایداری رساند، به نحوی که امکان نگهداری آن بدون از دست رفتن توانایی اش برای یک سال در دمای ۴°C و برای هفته ها در دمای معتدل اتاق (~۲۵°C) فراهم آید. واکسن پایدار نشده را باید تا زمان استفاده از آن به حالت منجمد نگه داشت.

ویروس حاضر در واکسن زنده ی فلج اطفال، عفونت ایجاد کرده، تکثیر می یابد، و بنابرایـن به ایمنی میـزبان در برابر سویه هـای ویرولانت منجـر می گردد. در این فرآیند، ویروس های عفونت زای جدید حاصل از ویروس واکسن در جامعه پخش می شوند. این واکسن نه تنها آنتی بادی های ایمونو گلوبولین M (IgM) و IgG را در خون تولید می کند، بلکه همچنین آنتی بادی های IgA را در روده پدید می آورد که مقاومت در برابر عفونت مجدد را به دنبال دارند (شکل ۱۰-۳۰ را ببینید).

واکسن های ویروس کشته شده و ویروس زنده، هر دو، آنتی بادی ها را القا می سازند و CNS را از تهاجـم بعدی با ویروس وحشی در امـان نگه می دارند. هرچند، روده پس از تجویز واکسن ویروس زنده درجه بسیار بیشتری از مقاومت را توسعه می دهد.

یک عامل محدود کننده بالقوه برای واکسن خوراکی، تداخل است. چنانچه دستگاه گوارش کودک در زمان دادن واکسن، با انتروویروس مادر آلوده شده باشد، بـرقراری عفونت فلج اطفال و ایمنی ممکن است بلوکه گـردد. این موضوع ممکن است در مناطقی که عفونت های انتروویروس شایع اند – خصوصاً در نواحی گرمسیری – مساله ای پراهمیت باشد.

ویروس های واکسن – به ویژه انواع ۲ و ۳ – ممکن است در جریان تکثیر خود در کودک واکسینه شده دچار جهش شوند. با این همه، صرفاً موارد بسیار نادری از پولیومیلیت فلجی در دریافت کنندگان واکسن خوراکی یا افراد نزدیک به آنها روی داده است (این تعداد از یک مورد مرتبط با واکسن به ازای هر دو میلیون شخص واکسینه شده فراتر نمی رود).

معمولاً واکسن سه ظرفیتی خوراکی فلج اطفال در آمریکا مورد استفاده قرار می گیرد. اگرچه در سال ۲۰۰۰، کمیته مشورتی در مورد شیوه های ایمونیزاسیون توصیه نمود که برای کودکان در آمریکا، فقط از واکسن غیر فعال شده فلج اطفال (چهار دوز) استفاده شود. این تغییر رویه به دلیل کاسته شدن از خطر بیماری مرتبط با ویروس وحشی، در نتیجه ی پیشرفت ادامه دار در ریشه کنی جهانی فلج اطفال بوده است. این برنامه از بروز بیماری مرتبط با واکسن خواهد کاست، حال آن که فرد و جمعیت را در برابر پولیوویروس ها مصون نگه می دارد.

در برنامه ریشه کنی جهانی، واکسن خوراکی فلج اطفال مورد استفاده قرار گرفت. پس از نائل آمدن به ریشه‌کنی جهانی، استفاده از واکسن خوراکی فلج اطفال متوقف خواهد شد. ادامه استفاده از آن می تواند ظهور مجدد فلج اطفال را در نتیجه ی جهش و افزایش سرایت پذیری و ویرولانس عصبی ویروس واکسن، به دنبال داشته باشد.

بارداری یک محدودیت برای ایمونیزاسیون نیست. واکسن ویروس زنده را نباید برای افرادی که سیستم ایمنی ناقص یا سرکوب شده دارند یا برای اعضای خانواده چنین افرادی تجویز کرد. در این قبیل موارد فقط واکسن ویروس کشته شده استفاده می شود.

هیچ داروی ضد ویروسی ای جهت درمان عفونت پولیوویروس وجود ندارد. ایمونوگلوبولین می تواند برای چند روز علیه بیماری فلجی حفاظت ایجاد کند، اما از عفونت تحت بالینی پیشگیری نمی نماید. ایمونوگلوبولین صرفاً زمانی ثمربخش است که مدت کوتاهی قبل از عفونت داده شود؛ چنانچه ایمونو گلوبولین بعد از پیداش علائم بالینی داده شود فاقد ارزش خواهد بود. پاسخ اولیه بهداشت عمومی برای قطع انتقال موارد وارداتی مجدد، واکسیناسیون در مقیاس وسیع است.

## کوکساکی ویروس ها

کوکساکی ویروس ها یک زیرگروه بزرگ از انتروویروس ها به دو گروه A و B، با دارا بودن توانایی هـای پاتوژنیک متفاوت برای موش هـا، تقسیم می شوند. آنها انواعی از بیماری ها در انسان ها، از جمله مننژیت غیر عفونی و بیماری های تنفسی و تب دار تمایز نیافته را به وجود می آورند. هِرپانژین (گلودرد وزیکولی)، بیماری دست، پا و دهان، و کونژکتیوت (التهاب ملتحمه) هموراژیک (خونریزی دهنده) حاد توسط برخی از سروتایپ های کوکساکی ویروس گـروه A ایجاد می شوند؛ پلِئورودینی (درد عضلانیِ اپیدمیک)، میوکاردیت، پِری کاردیت و بیماری فراگیر شدید نوزادان توسط بعضی از

کوکساکی ویروس های گروه B ایجاد می گردند. علاوه بر این بیماری ها، تعدادی از سروتایپ های گروه A و B می توانند موجب مننگوانسفالیت و فلج شوند. معمولاً فلج ناشی از انتروویروس های غیر پولیو، ناکامل و برگشت پذیر است. ویروسهای کوکساکی B شایع‌ترین عوامل شناسایی شده مسبب بیماری قلبی ویروسی در انسان ها هستند (جدول ۳-۳۶) بیماری زایی کوکساکی ویروس ها بیش از اکوویروس ها است. بعضی از انتروویروس هایی که اخیراً جدا شده اند، ویژگی هایی مشابه با کوکساکی ویروس ها را نشان می دهند.

جدول ۳-۳۶. انتروویروس ها و پارکوویروس های انسانی و سندرم های بالینیِ معمولاً همراه با آنها[a]

| | انتروویروس های انسانی A–D | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| سندرم | پولیوویروس انواع ۳-۱ | کوکساکی ویروس A انواع ۲۴-۱ | کوکساکی ویروس B انواع ۶-۱ | اکوویروس انواع ۳۳-۱ | انترویروس انواع ۱۱۶-۶۸ | پارکوویروس انواع ۳-۱ |
| عصبی | | | | | | |
| منتژیت غیر عفونی | ۳-۱ | تعداد زیادی | ۶-۱ | تعداد زیادی | ۷۱ | ۱ |
| فلج | ۳-۱ | ۷، ۹ | ۵-۲ | ۲، ۴، ۶، ۹، ۳۰، ۱۱ | ۷۰، ۷۱ | ۳ |
| انسفالیت | | ۲، ۷-۵، ۹ | ۵-۱ | ۲، ۶، ۹، ۱۹ | ۷۰ ، ۷۱ | |
| پوست و مخاط | | | | | | |
| هرپانژین | ۶-۲، ۸، ۱۰ | | | | ۷۱ | |
| بیماری دست پا و دهان | ۵، ۱۰، ۱۶ | | | | ۷۱ | |
| اگزانتم ها | | تعداد زیادی | ۵ | ۲،۴،۶، ۹،۱۱،۱۶،۱۸ | | |
| قلبی و ماهیچه ای | | | | | | |
| پلئورودینی(دردعضلانی اپیدمیک) | | | ۵-۱ | ۱، ۶، ۹ | | |
| میوکاردیت، پریکاردیت | | | ۵-۱ | ۱، ۶، ۹، ۱۹ | | |
| چشمی | | | | | | |
| کونژکتیویت هموراژیک حاد | | ۲۴ | | | ۷۰ | |
| تنفسی | | | | | | |
| سرماخوردگی ها | | ۲۱، ۲۴ | ۱، ۳، ۴، ۵ | ۴، ۹، ۱۱، ۲۰، ۲۵ | | ۱ |
| پنومونی | | | ۴، ۵ | | ۶۸ | ۱ |
| پنومونیت نوزادان | | ۹، ۱۶ | | | | |
| ادم ریوی | | | | | ۷۱ | |
| گوارشی | | | | | | |
| اسهال | | ۱۸، ۲۲-۲۰، ۲۴[b] | | تعداد زیادی[b] | | |
| هپاتیت | | ۴، ۹ | ۵ | ۴، ۹ | | |
| سایر | | | | | | |
| بیماری تب دار تمایز نیافته | ۳-۱ | | ۶-۱ | | | |
| بیماری فراگیر نوزادان | | | ۵-۱ | ۱۱ | | |
| دیابت | | | ۳، ۴ | | | |

a. تمامی مثال ها ذکر نشده اند. سایر انواع انتروویروس ممکن است بایک بیماری معین ارتباط داشته باشند.

b. رابطه علت و معلولی اثبات نشده است.

**ویژگی های ویروس**

کوکساکی ویروس‌ها، برخلاف اکثر انتروویروس های انسانی دیگر، برای نوزاد موش‌ها به شدت عفونت زا اند. برخی سویه‌ها (B1–6، A7، 9، 16، و 24) همچنین در کشت سلول کلیه میمون رشد می کنند. بعضی از سویه هـای گروه A در سلول های آمنیون انسان و سلول های فیبروبلاست ریه جنین انسان رشد می نمایند. نوع A14 ضایعات شبه پولیومیلیت را در موش های

بالغ و میمون ها به وجود می آورد، اما در موش های شیرخوار تنها به میوزیت (التهاب ماهیچه) منجر می گردد. سویه های نوع A7 موجب فلج و ضایعات شدید CNS در میمون هـا می شوند. ویروس هـای گروه A باعث به وجود آمدن میوزیت وسیعی در ماهیچه های اسکلتی موش های نوزاد شده، به فلج، بدون دیگر ضایعات قابل مشاهده، می انجامند. ماهیت ژنتیک سویه هـای درون زاد موش هـا، حساسیت آنها را نسبت به ویروس هـای کوکساکی B تعیین می کند.

**بیماری زایی و آسیب شناسی**

ویروس در مراحل اولیه عفونت طبیعی در انسان ها، از خون برداشت می شود. ویروس همچنین در حلق، به مدت چند روز در اوایل عفونت، و در مدفوع حداکثر ۶-۵ هفته یافت می‌گردد. توزیع ویروس به توزیع سایر انتروویروس‌ها شباهت دارد.

**یافته های بالینی**

دوره کمون عفونت کوکساکی ویروس از ۲ تا ۹ روز متغیر است. تظاهرات بالینی عفونت با کوکساکی ویروس های گوناگون، متنوع بوده و ممکن است با ماهیت های متفاوت بیماری خود را نشان دهند (جدول ۳-۳۶ را ببینید). آن‌ها از بیماری تب دار ملایم تا بیماری های CNS، پوستی، قلبی، و تنفسی فرق می کنند. سروتایپ های مختلف ممکن است با شیوع خاصی مرتبط باشند.

منتژیت غیر عفونی توسط تمامی انواع کوکساکی ویروس های گروه B و بسیاری از کوکساکی ویروس های گروه A اغلب A7 و A9 ایجاد می شود. تب، بی حـالی، سردرد، تهـوع، و درد شکمی علائم اولیـه شایـع هستند. گاهی اوقات بیماری تا ضعف عضلانی خفیف پیش می رود که پیشنهاد بـر پولیومیلیت فلجی می کند. بیماران تقریباً همیشه به طور کامل از فلج غیر پولیوویروس بهبود می یابند.

هِرپانژین، گلودرد تب دار شدیدی است که از برخی ویروس های گروه A ناشی می شود. با وجود نام آن، ابداً با هرپس ویروس ها ارتباطی ندارد. شروع ناگهانی تب و گلودرد، توأم با وزیکول های مجزا روی نیمه خلفیِ کام دهان، حلق، لوزه ها، و زبان دیده می شود. این بیماری خود محدود شونده بوده و غالباً در کودکان مشاهده می گردد.

بیماری دست، پا، و دهان با زخم های دهانی و حلقی و بثورات وزیکولی بر روی کف دست ها و کف پا ها مشخص می‌گردد و ممکن است تا بازو ها و پا ها گسترش یابد. وزیکول‌ها بدون پوشیده شدن با یک پوسته، به بهبودی می رسند، که از لحاظ بالینی متفاوت از وزیکول های هرپس ویروس ها و پاکس ویروس ها است. این بیماری به ویژه با کوکساکی ویروس A16 بلکه همچنین با B1 (و انتروویروس 71) ارتباط دارد. ویروس ممکن است نه تنها از مدفوع و ترشحات حلقی، بلکه همچنین از مایع وزیکولی به دست آید. این بیماری با بیماری پا و دهان در گاو ها اشتباه گرفته نشود. بیماری گاو ها ناشی از یک پیکورناویروس غیر خویشاوند است که انسان را آلوده نمی سازد.

پلئورودینی (که همچنین با عنوان درد عضلانی اپیدمیک شناخته می شود) توسط ویروس های گروه B ایجاد می گردد. معمولاً تب و درد شدید و منقطع قفسه سینه به طور ناگهانی شروع می شود، اما گاه پیش از آن، بی حالی، سردرد، و بی اشتهایی وجود دارد. درد قفسه سینه ممکن است ۲ تا ۴ هفته پایدار بماند. تقریباً در نیمی از موارد، درد شکمی رخ می دهد، و در کودکان، این مسأله ممکن است عارضه اصلی باشد. بیماری خود محدود شونده است و به طور کامل بهبود پیدا می کند، اگرچه عود ها شایع اند.

میـوکاردیت یک بیماری وخیم است. این بیماری التهاب حـاد قلب یـا غشا هـای پوشاننده آن (پریکاردیت) می باشد. عفونت‌های کوکساکی ویروس B عامل بیماری میوکاردیومی اولیه در بالغین، به علاوه در کودکـان هستند. در حـدود ۵٪ از تمام عفونت های علامت دار کوکساکی ویروس موجب بیماری قلبی می شوند. عفونت ها ممکن است در نوزدان کشنده باشند یا باعث به وجود آمدن آسیب قلبی در هر سنی شوند. عفونت های ویروسی پایدار ماهیچه قلب ممکن است رخ داده، سبب التهاب مزمن گردند.

تخمین زده می‌شود انتروویروس ها عامل ۱۵ تا ۲۰ درصد از عفونت های دستگاه تنفسی، به ویژه در تابستان و پاییز، باشند. تعدادی کوکساکی ویروس با سرماخوردگی ها و با بیماری های تب دار تمایز نیافته ارتباط دارند.

بیماری فراگیر (گسترده شونده در بدن) نوزادان یک بیماری به شدت وخیم است که در آن نوزاد در اثر عفونت های همزمان ویروسی در اندام های متعدد، از جمله، قلب، کبد، و مغـز از پـا می افتد. رونـد بالینی ممکن است به سرعت کشنده باشد، یا آن که بیمار ممکن است کاملاً بهبود یابد. در موارد شدید، میوکاردیت و پریکاردیت می توانند ظرف ۸ روز نخست از زندگی رخ دهند؛ پیش از آن ممکن است رویداد مختصری از اسهال و بی‌اشتهایی وجود داشته باشد. گاهی مواقع بیماری ممکن است از راه جفت کسب شود.

با آن که دستگاه گوارش جایگـاه اولیه تکثیر انتروویروس ها است، اما آنها بیماری قابل ملاحظه ای را در آنجـا ایجـاد نمی کنند. بـرخی کوکساکی ویروس های گروه A با اسهال در کودکـان ارتباط داشته اند، اما این رابطه به اثبات نرسیده است.

**تشخیص آزمایشگاهی**

**الف) برداشت ویروس**

ویروس را می توان در جریان روز های نخست بیماری، از مایع حاصل از شستشوی حلق، و در جریان هفته های نخست بیماری از مدفوع جدا ساخت.

در عفونت‌های کوکساکی ویروس A21، بیشترین مقدار ویروس در ترشحات بینی یافت می شود. در مـوارد مننژیت غیر عفونی، سویه ها از مایع مغزی نخاعی، به علاوه از دستگاه گوارش برداشت می گردند. در موارد کونژکتیویت هموراژیک ویروس A24 از سوآب های ملتحمه ای، سوآب های حلق، و از مدفوع به دست می آید.

نمونه‌ها در کشت هـای بافت و همچنین در موش های شیرخوار تلقیـح می شوند. در کشت بافت، اثر سایتوپاتیک ظرف ۱۴-۵ روز ظاهر می گردد. در موش های شیرخوار، نشانه های بیماری معمولاً ظرف ۲-۱ هفته نمایان می شوند. ویروس به واسطه ضایعات پاتولوژیک تولیدی و از راه هـای ایمونولوژیک مـورد شناسایی قرار می گیرد. به دلیل دشـواری این تکنیک، جدا سازی ویروس در موش های شیرخوار به ندرت صورت می پذیرد.

**ب) شناسایی اسید نوکلئیک**

روش های مستقیم شناسایی انتروویروس ها، سنجش هایی سریع و حساس بوده که برای نمونه های بالینی سودمند هستند. آزمون های PCR نسخه برداری معکوس می توانند به طور گسترده واکنش پذیر باشند (بسیاری از سروتایپ ها را شناسایی کنند) یا آن که اختصاصی تر عمل نمایند. چنین سنجش هایی بر شیوه های کشت سلول برتری دارند، زیرا خصوصیات رشدیِ بسیاری از جدا شده های بالینی انتروویروس ها ضعیف است. سنجش‌های PCR زمان واقعی در حساسیت، با سنجش‌های PCR مرسوم قابل مقایسه‌اند اما اجرای آنها کم کاربر تر است.

**پ) سرولوژی**

آنتی بادی های خنثی کننده به زودی در جریان دوره عفونت ظاهر گشته، بـرای ویروس عفونت زا اختصاصی اند. و سال هـا پایـدار می مانند. آنتی بادی هـای سرم را نیز می توانند به واسطه سایر شیوه ها نظیر ایمونو فلئورسنس شناسایی شوند. ارزیابی آزمون های سرولوژیک (به علت شمار زیاد انواع) دشوار است، مگر آن که آنتی ژن مورد استفاده در آزمون از یک بیمار خاص یا در جریان یک شیوع اپیدمی جدا شده باشد.

بالغین، نسبت به کودکان، علیه انـواع بیشتری از کوکساکی ویروس هـا آنتی بادی دارند. این موضوع گویای آن است که مواجهه های متعدد با چنین ویروس هایی شایع بوده و با سن افزایش پیدا می کند.

**اپیدمیولوژی**

با ویروس هـای گـروه کوکساکی در جای جای جهان مواجـه می شویـم. جدا شده ها عمدتاً از مدفوع انسان، سوآب حلق، و فاضلاب به دست می آیند. آنتی بادی های ضد کوکساکی ویروس های گوناگون در سرمِ جمع آوری شده از اشخاص در سرتاسر جهان یافت می شوند.

رایـج ترین انواع کوکساکی ویروس های برداشت شده از سراسر جهان، در یک دوره ۸ ساله (۱۹۷۴-۱۹۶۷) انواع A9 و B2-B5 بوده اند. در آمریکا از سال ۱۹۷۰ تا سال ۲۰۰۵، شایـع ترین کوکساکی ویروس هـا انواع A9، B2، و B4 در الگو هـای اندمیک و نوع B5 در الگوی اپیدمیک بودند. در جریان سال هـای ۲۰۰۶ تا ۲۰۰۸، نوع B1، انتروویروس غالبی بود که شناسایی می شد. با این وجود، در هر سال یا هر مکان معین، نوع دیگری ممکن است غالب گردد. در حالی که یک الگوی اپیدمیک با نوسانات در سطوح آنتی بادی در گردش خون مشخص می شود، یک الگوی اندمیک سطوح پایداری و پایینی از آنتی بادی‌های در گردش را با چند نقطه اوج نشان می دهد.

کوکساکی ویروس ها در تابستان و اوایل پاییز، با فراوانی بیشتری برداشت می شوند. کودکان آنتی بادی هـا را در تابستان توسعه می دهند، که بیانگر عفونت با کوکساکی ویروس ها در جریان این دوره است. این قبیل کودکان، نسبت به کودکانی که در آنها آنتی بادی های ضد کوکساکی ویروس توسعه نمی یابند، از میزان های بروز به مراتب بالاتری برای بیماری های خفیف حاد و تب دار در جریان تابستان برخوردار اند.

در اکتساب عفونت ناشی از کوکساکی ویروس‌ها، مواجهه خانوادگی اهمیت دارد. پس از راه یابی ویروس به یک خانواده، معمولاً تمامی اشخاص مستعد آلوده می شوند، هرچند همگی آنها بیماری آشکار به لحاظ بالینی را بروز نمی دهند.

کوکساکی ویروس هـا با سایر انتروویروس هـا در ویژگی هـای متعددی اشتراک دارند. انواع انتروویروس ها، به دلیل تشابهات اپیدمیولوژیک خود، ممکن است در طبیعت، حتی در یک میزبان انسانی یا در نمونه های یکسانی از فاضلاب، در کنار هم یافت شوند.

**کنترل**

فعلاً، هیچ واکسن یا داروی ضد ویروسی ای برای پیشگیـری و درمـان بیماری های ناشی از کوکساکی ویروس ها در دسترس نیست. درمان به صورت علامتی است.

**سایر انتروویروس ها**

اکوویروس ها یا ویروس های اورفان انسانیِ سایتوپاتوژنیک روده ای (*e*nteric *c*ytopathogenic *h*uman *o*rphan viruses)، بر پایه واژگـان تاریخی، به دلیل آن که دستگاه روده ای انسان هـا را آلوده می سازند و به دلیل آن که تنها به واسطه تلقیح در برخی کشت های بافت می توانند برداشت گردند، با هم گروه بندی می شوند. بیش از ۳۰ سروتایپ شناخته شده اند، اما تمامی آنها با بیماری انسانی ارتباط ندارند. جدا شده های

اخیر به صورت انتروویروس های شماره دار نام گرفته اند. مننژیت غیر عفونی، انسفالیت، بیماری های تب دار به همراه بثورات یا بدون آنها، سرماخوردگی‌ها، و بیماری چشمی در زمره بیماری های ناشی از اکوویروس ها و سایر انتروویروس ها هستند.

**یافته های بالینی**

جهت برقراری ارتباط سبب شناسی یک انتروویروس با بیماری، معیارهای زیر مورد استفاده می باشند : (۱) از افراد مبتلا به بیماری نسبت به اشخاص سالم با همان سن و سطح زندگی اجتماعی اقتصادی در ناحیه و زمان یکسان، میزان های به مراتب بالاتری از ویروس برداشت می شود. (۲) آنتی بادی‌های ضد ویروس در جریان دوره بیماری توسعه می یابند. چنانچه سندرم بالینی بتواند توسط دیگر عوامل شناخته شده ایجاد گردد، شواهد ویرولوژیک و سرولوژیک باید برای عفونت همزمان با چنین عواملی منفی باشند. (۳) ویروس از مایعات بدنی یا بافت هایی جدا می شود که ضایعات را بروز می دهند (برای مثال از مایع مغزی نخاعی در موارد مننژیت غیر عفونی).

بسیاری از اکوویروس ها با مننژیت غیر عفونی ارتباط دارند. بثورات جلدی در کودکان خردسال از بیشترین شیوع برخوردار اند. اسهال نوزادان ممکن است با بعضی از سروتایپ ها ارتباط داشته باشد اما این رابطه به اثبات نرسیده است. برای بسیاری از اکوویروس ها بیماری تعریف نشده است.

انتروویروس ۷۰ عامل اصلی کونژکتیویت هموراژیک حاد است. این ویروس از ملتحمه چشم بیماران مبتلا به این بیماری چشم –که در سال‌های ۱۹۶۹ تا ۱۹۷۱ در آفریقا و جنوب شرقی آسیا به شکل پاندمیک وجود داشته است – جدا شده است. کونژکتیویت هموراژیک حاد دارای یک شروع ناگهانی از خونریزی زیر ملتحمه ای می باشد. بیشترین شیوع بیماری در بالغین با دوره کمون ۱ روز و تداوم ۱۰–۸ روزه بیماری دیده می شود. بهبودی کامل یک قاعده است. ویروس به شدت مسری بوده و تحت شرایط پر ازدحام و نبود بهداشت، به سرعت انتشار پیدا می کند.

انتروویروس ۷۱ از مبتلایان به مننژیت، انسفالیت، و فلجی شبیه به فلج اطفال جدا گردیده است. این ویروس یکی از عوامل اصلی بیماری CNS، و گاهاً کشنده، در سرتاسر جهان می باشد. یک شیوع از بیماری دست، پا و دهان در اثر انتروویروس ۷۱، در سال ۲۰۰۸، در چین روی داد که ۴۵۰۰ مورد ابتلا و ۲۲ مورد مرگ در نوزادان و خردسالان را به همراه داشت.

با زدوده شدن تقریبی فلج اطفال در کشور های توسعه یافته، تصور می شود سندرم های CNS ناشی از کوکساکی ویروس ها، اکوویروس ها، و سایر انترویروس ها اهمیت بیشتری پیدا کرده اند. این سندرم ها ممکن است در کودکن کمتر از ۱ سال به پیامد های نورولوژیک و اختلال ذهنی بیانجامند. انترویروس های برداشت شده از نمونه های مدفوعی بیماران مبتلا به فلج شل حاد در استرالیا، بین سال های ۱۹۹۶ و ۲۰۰۴، مشتمل بر کوکساکی ویروس های A24 و B5؛ اکوویروس های ۹، ۱۱، ۱۸؛ و انتروویروس های ۷۱ و ۷۵ بوده اند. انتروویروس ۷۱ بیشترین شیوع را داشته است.

**تشخیص آزمایشگاهی**

در یک مورد فردی، تشخیص عفونت اکوویروس بر پایه های بالینی امکان ناپذیر است. با این همه، در وضعیت های اپیدمیک زیر، باید اکوویروس ها را لحاظ کرد : (۱) شیوع های تابستانی مننژیت غیر عفونی و (۲) اپیدمی های تابستانی یک بیماری تب دار با بثورات جلدی، به ویژه در کودکان.

تشخیص به آزمون های آزمایشگاهی وابسته است. سنجش های شناسایی اسید نوکلئیک، نظیر PCR، برای تشخیص، سریع تر از جدا سازی ویروس هستند. اگرچه به کمک PCR ممکن است ویروس اختصاصی شناسایی نشود، اما غالباً تعیین سروتایپ اختصاصی انتروویروس عفونت زای مرتبط با بیماری ضرورتی ندارد.

جدا سازی ویروس ممکن است از سوآب های حلق، مدفوع، سوآب های رکتوم، و در مننژیت غیر عفونی، از مایع مغزی نخاعی انجام شود. آزمون های سرولوژیک (به دلیل تعداد زیاد و متفاوت انواع ویروسی) غیر عملی اند، مگر آن که زمانی انجا گیرند که جدا سازی ویروس از یک بیمار یا در جریان یک شیوع از بیماری شاخص صورت گرفته باشد. آنتی بادی های خنثی کننده و مهار کننده هماگلوتیناسیون، اختصاصی به نوع بوده و ممکن است سال ها پایدار بمانند.

چنانچه عاملی در کشت بافت جدا شود، می‌توان آن را علیه آنتی سرم‌های متفاوت ضد انتروویروس ها مورد آزمون قرار داد. تعیین نوع ویروس حاضر، از طریق ایمونو فلئورسنس یا آزمون های Nt (خنثی سازی یا نوترالیزاسیون) انجام می‌پذیرد. عفونت با دو یا چند انتروویروس ممکن است به طور همزمان رخ دهد.

**اپیدمیولوژی**

اپیدمیولوژی اکوویروس ها، به اپیدمیولوژی سایر انتروویروس ها شباهت دارد. آنها در تمامی بخش های جهان وجود داشته و در جوانان نسبت به سالمندان، با احتمال بیشتری یافت می شوند. در نواحی معتدل؛ عفونت ها عمدتاً در تابستان و پاییز اتفاق می افتند و در کودکان خانواده های کم درآمد نسبت به کودکان خانواده هایی که از شرایط مطلوب تر زندگی برخوردار اند، حدود پنج برابر شایع تر هستند.

رایج ترین اکوویروس های برداشت شده از سراسر جهان در بین سال‌های ۱۹۷۴–۱۹۶۷، انواع ۴، ۶، ۹، ۱۱، و ۳۰ بوده اند. در آمریکا، از سال ۱۹۷۰ تا

سال ۲۰۰۵، رایج ترین اکوویروس هایی که شناسایی گردیدند، انواع ۶، ۹، ۱۱، ۱۳، و ۳۰ همراه با کوکساکی ویروس های A9، B2، B4، و B5 و انتروویروس ۷۱ بودند؛ و بیماری هایی که اغلب دیده می شدند، مننژیت غیر عفونی و انسفالیت بودند. هرچند به سان تمامی انتروویروس ها، انتشار سروتایپ های مختلف ممکن است گاه و بی‌گاه روی دهد و این سروتایپ ها به طور وسیع پخش شوند.

به نظر می رسد یک گروه اصلی از انتروویروس های دائماً پخش شونده وجود داشته باشد که مقدار زیادی از بار بیماری را تعیین می‌کند. پانزده سروتایپ در آمریکا، از سال ۱۹۷۰ تا سال ۲۰۰۵، ۳۸٪ از گزارشات را به خود اختصاص دادند. کودکان زیر ۱ سال ۴۴٪ از گزارشات بیماری را شامل می شدند.

مطالعه خانواده هایی که در آنها انتروویروس ها راه یافته بودند، سهولت انتشار این عوامل را آشکار ساخت و بر فراوانی بالای عفونت در اشخاصی تاکید نمود که در آنها آنتی بادی ها از مواجهه های قبلی شکل نگرفته بودند. این موضوع برای تمامی انتروویروس ها صدق می کند.

## کنترل

پرهیز از تماس با بیمارانی که بیماری تب دار حاد را نشان می دهند برای کودکان توصیه می شود. هیچ داروی ضد ویروسی یا واکسنی (به غیر از واکسن های فلج اطفال) برای درمان یا پیشگیری از بیماری‌های انتروویروسی در دسترس نیست.

## انتروویروس ها در محیط

انسان ها تنها مخزن شناخته شده برای اعضای گروه انتروویروس انسانی هستند. این ویروس ها معمولاً برای دوره های طولانی‌تری از زمان در مدفوع می ریزند تا در ترشحات دستگاه گوارش فوقانی. بنابراین، آلودگی مدفوعی (دست ها، ظروف، مواد غذایی، آب) راه معمول انتشار ویروس است. انتروویروس ها در مقادیر متغیری در فاضلاب حضور دارند. از این رو، انتروویروس های حاضر در فاضلاب ممکن است به عنوان منبع آلودگی مخازن آبِ مورد استفاده برای آشامیدن، استحمام، شستشو، یا تفریح عمل نمایند (شکل ۴-۳۶). انتروویروس ها در تماس با تصفیه کننده های فاضلاب و کلر افزایی در روش معمول، زنده مانده و فضولات انسانی در بسیاری از بخش های جهان، بدون پردازش یا با اندک پردازشی، در آب های طبیعی تخلیه می شوند. تشخیص شیوع های ناشی از انتروویروس‌های منتقل شونده از طریق آب، دشوار بوده و نشان داده شده است که ویروس ها می توانند به فواصلی طولانی از منبع آلودگی بروند و عفونت زا باقی بمانند. جذب سطحی به مواد آلی و مواد رسوبی؛ ویروس ها را از غیر فعال شدن در امان نگه می دارد و به حمل آنها کمک می کند. صدف هایی که از راه فیلتر کردن آب به تغذیه می پردازند (اویْستِر، کِلام، ماسِل)، ویروس ها را از آب تغلیظ کرده، و چنانچه به طور ناکافی پخته شوند، ممکن است بیماری را انتقال دهند. استاندارد های باکتریولوژیک با استفاده از کولی فرم مدفوعی، که شاخص بررسی کیفیت آب هستند، احتمالاًبه طور مناسب پتانسیل سرایت بیماری ویروسی را منعکس نمی سازند.

## رینوویروس ها

رینوویروس‌ها، ویروس‌های سرماخوردگی‌اند. آنها اغلب عوامل برداشت شونده از کسانی اند که بیماری ملایم دستگاه تنفسی فوقانی دارند. رینوویروس ها معمولاً از ترشحات بینی جدا می گردند، اما ممکن است همچنین در حلق و ترشحات دهانی یافت شوند. این ویروس ها – به علاوه کوروناویروس ها، آدنوویروس ها، انتروویروس ها، ویروس های پارا آنفولانزا، و ویروس های آنفولانزا – عفونت های دستگاه تنفسی فوقانی، از جمله سندرم سرماخوردگی را ایجاد می کنند. رینوویروس ها همچنین مسئول نیمی از وخیم شدگی های آسم می باشند.

### رده بندی

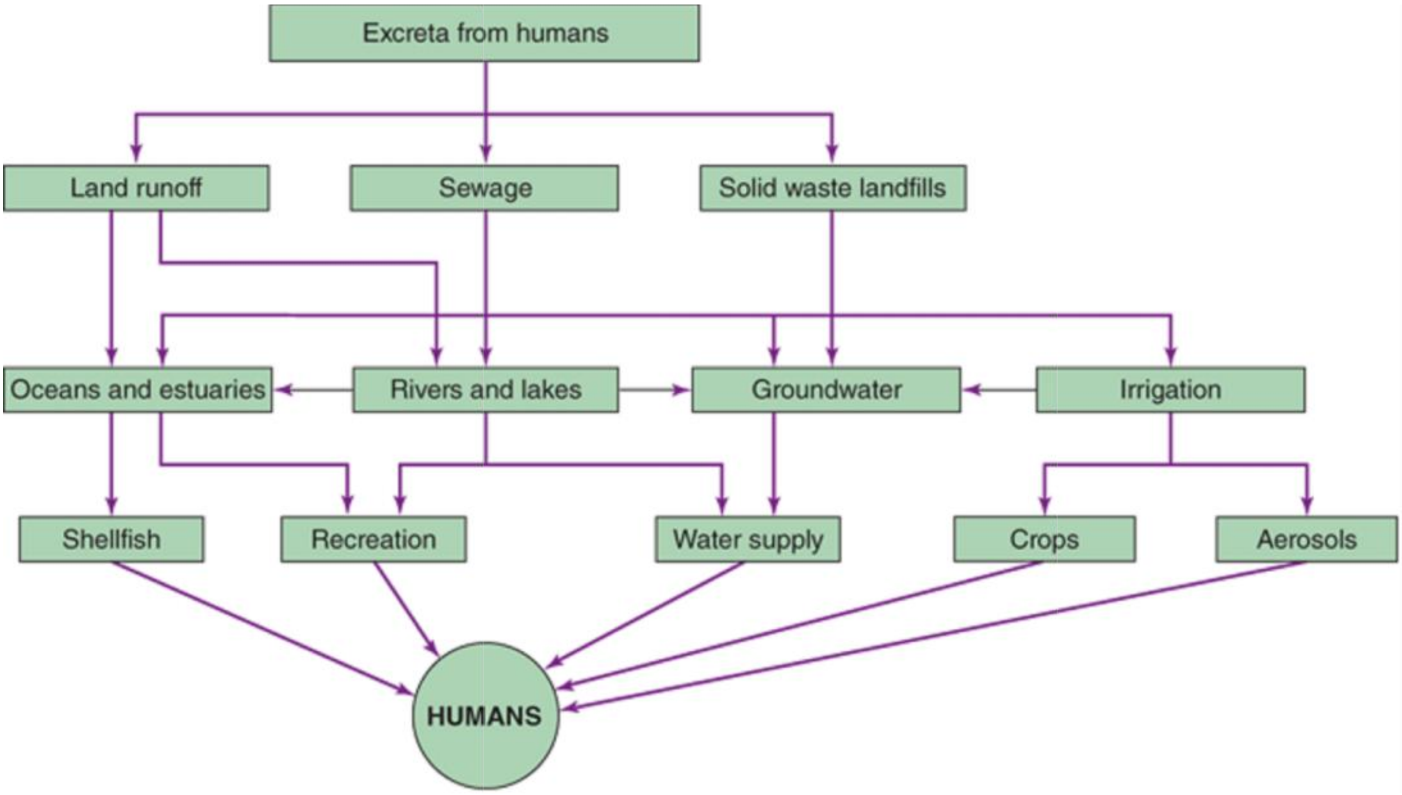
جدا شده های رینوویروس انسانی به طور متوالی شماره گذاری می شوند. افزون بر ۱۵۰ گونه مورد شناسایی قرار گرفته است. جدا شده های درون یک گونه، در برخی نواحیِ کد کننده پروتئین، بیش از ۷۰٪ تشابه توالی نشان می دهند.

رینوویروس ها انسانی را می توان در دو گروه گیرنده بزرگ و گیرنده کوچک جای داد. ویروس های گروه بزرگ از ملکول چسبندگی داخل سلولی ۱ یا ICAM-1 (interacellular adhesion molecule-1) به عنوان گیرنده استفاده می کنند و ویروس های گروه کوچک به اعضای خانواده گیرنده لیپو پروتئینی با چگالی پایین یا LDLR (low-density lipoprotein receptor) اتصال می یابند.

### ویژگی های ویروس

#### الف) ویژگی های کلی

رینوویروس ها در بسیاری از ویژگی ها با سایر انتروویروس ها اشتراک دارند، اما در داشتن چگالی شناور ۱/۴۰ mg/mL در کلرید سزیم و حساس به اسید بودن، متفاوت از HEV ی A–D اند. ویریون ها در pH پایین تر از ۶/۰–۵/۰ ناپایدار بوده و در pH = ۳/۰ کاملاً غیر فعال می شوند. رینو ویروس ها پایداری دمایی بیشتری از انتروویروس ها داشته و ممکن است ساعت ها در سطوح محیطی زنده بمانند.




*شکل ۴-۳۶. راه های بالقوه انتقال ویروس انتریک در محیط*

همانندی توالی نوکلئوتیدی کل ژنوم در میان تمام رینوویروس ها و بین انتروویروس ها و رینوویروس ها بیش از ۵۰٪ است. برای نواحی ژنومی خاص، همانندی بیشتر یا کمتری وجود دارد.

در سال ۲۰۰۹، ژنوم تمامی سویه های شناخته شده رینوویروس ها تعیین توالی، و نواحی حفظ شده و متفاوت آنها مشخص گردید. این اطلاعات به درک توانایی پاتوژنیک، و طراحی دارو های ضد ویروسی و واکسن ها کمک خواهند کرد.

**ب) حساسیت حیوان و رشد ویروس**

این ویروس ها تنها برای انسان ها، گیبون ها (میمون های دراز دست)، و شامپانزه ها عفونت زا می باشند. آنها می توانند در تعدادی از رده های سلول انسانی، از جمله رده های WI-38 و MRC-5 رشد کنند. کشت هـای اندام موش خرما و اپیتلیوم نای انسان ممکن است برای بعضی از سویـه هـای مشکل پسند ضروری باشد. اکثراً به جای دمای ۳۷°C، در دمای ۳۳°C، که مشابه دمای نازوفارنکس در انسان ها است رشد بهتری دارند.

**پ) ویژگی های آنتی ژنی**

بیش از ۱۵۰ سروتایپ شناخته شده است. سروتایپ هـای جدید بر پایه فقدان واکنش پذیـری متقاطع در آزمون هـای Nt با استفاده از آنتی سرم هـای پلی کلونـال، می باشند. رینوویروس انسانی ۸۷ اکنون همـان سروتایپ انتروویروس انسانی ۶۸ در نظر گرفته شده است.

**بیماری زایی و آسیب شناسی**

ویروس از راه دستگاه تنفسی فوقانی وارد می گردد. تیتر های بالای ویروس در ترشحات بینی – که می توان آنها را ۲ تا ۴ روز نخست پس از مواجهه یافت – با بیماری حداکثری در ارتبـاط اند. از آن به بعد، تیتر ویروسی افت می نماید، اگرچه بیماری باقی می ماند. در بعضی از مـوارد، ویروس ممکن است برای ۳ هفته قابل شناسایی باشد. بین مقدار ویروس در ترشحات و شدت بیماری، ارتباط مستقیمی وجود دارد.

تکثیر به اپیتلیوم سطحی مخاط بینی محدود می شود. بیوپسی ها تغییرات هیستوپاتولوژیک محدود به زیر مخاط و اپیتلیوم سطحی را نشان می دهند. این تغییرات شامل ادم و تجمع خفیف سلولی هستند. ترشح بینی در کمیت و در غلظت پروتئین افزایش می یابد.

رینوویروس‌ها به ندرت بیماری دستگاه تنفسی تحتانی را در اشخاص سالم ایجاد می کنند، اگرچه آنها با اکثریت وخیم شدگی های حاد آسم مرتبط اند. تجربیات تحت شرایط کنترل شده نشان داده اند که لرزیدن، از جمله در اثر پوشیدن لباس هـای خیس، موجب سرماخوردگی یا افزایش حساسیت به ویروس نمی شود. لرز یک نشانه اولیه از سرماخوردگی است.

**یافته های بالینی**

دوره کمون، کوتاه و ۲ تا ۴ روز است و بیماری حاد معمولاً ۷ روز طول می کشد، اگرچه یک سرفه بدون خلط ممکن است برای ۳-۲ هفته باقی بماند. به طور میانگین بالغین یک یا دو حمله را در هر سال تجربه می کنند. علائم معمول در بالغین عبارتند از : عطسه، انسداد بینی، ترشح از بینی، و گلودرد؛ سایر علائم ممکن است شامل سردرد، سرفه خفیف، بی حالی و احساس لرز باشند. تب وجود ندارد یا آن که خفیف است. مخاط های بینی و نازوفارنکس قرمز و متورم می شوند. هیچ یافته بالینی قطعی ای وجود ندارد که اجازه تشخیص اتیولوژیک سرماخوردگی های ناشی از رینوویروس ها را در مقابل سرماخوردگی های ناشی از سایر ویروس ها بدهد. عفونت باکتریاییِ ثانویه ممکن است باعث ایجاد عفونت حاد گوش میانی، سینوزیت، برونشیت یا پنومونیت به ویژه در کودکان شود.

**ایمنی**

آنتی بادی خنثی کننده ی ضد ویروس عفونت زا در سرم و ترشحات اکثر اشخاص تولید می شود. بر اساس آزمون مورد استفاده، تخمین ها از فراوانی پاسخ بین ۳۷٪ تا بیش از ۹۰٪ حکایت دارند.

آنتی بادی ۲۱-۷ روز پس از عفونت توسعه می یابد؛ زمان پیدایش آنتی بادیِ خنثی کننده در ترشحات بینی موازی با زمان پیدایش آنتی بادی های سرم است. از آنجایی که بهبودی از بیماری معمولاً پیش از پیدایش آنتی بادی ها حادث می شود، به نظر می رسد که بهبود به آنتی بادی وابسته نباشد. هرچند آنتی بادی ممکن است زدودن نهایی عفونت را انجام دهد. آنتی بادی سرم سال ها پا بر جا می ماند، اما از تیتر آن کاسته می شود.

**اپیدمیولوژی**

بیماری در سرتاسر جهان رخ می دهد. در نواحی معتدل نسبت های حمله در اوایل پاییز و اواخر بهار در بالاترین حد هستند. نسبت های شیوع در تابستان در پایین‌ترین حد می باشند اعضای جوامع دور افتاده، گروه های بسیار مستعد را تشکیل می دهند.

اعتقاد بر این است که انتقال از راه تماس نزدیک و به واسطه ترشحات تنفسی آلوده به ویروس صورت می پذیرد. انگشتان شخص مبتلا به سرماخوردگی معمولاً آلوده بوده و بنابراین انتقال به اشخاص حساس از راه دست به دست، دست به چشم، یا دست با اشیا (برای مثال، دستگیره در) رخ می دهد. رینوویروس ها می‌توانند ساعت ها بر روی سطوح محیطی زنده بمانند. خود تلقیحی پس از آلوده شدن دست، ممکن است شیوه انتشار مهم تری نسبت به انتشار از طریق ذرات منتقل شونده توسط هوا باشد.

درصد عفونت در میان نوزادان و کودکان در بالاترین حد است و با افزایش سن، از آن کاسته می شود. واحد خانواده جایگاه اصلی انتشار رینوویروس ها است. ورود ویروس در خانواده عموماً به کودکان در سنین پیش دبستانی و مدرسه نسبت داده می شود. درصد حمله ثانویه در خانواده از ۳۰ تا ۷۰ درصد متغیر است. عفونت ها در کودکان خردسال علامت دار هستند، اما در بالغین اغلب بدون علامت می باشند.

در یک جامعه واحد، سروتایپ های متعددی از رینوویروس شیوع های بیماری را در یک فصل واحد ایجاد می کنند و سروتایپ های متفاوتی در جریان فصل های متفاوت از بیماری تنفسی غالب می شوند. معمولاً، تعداد محدودی سروتایپ وجود دارند که در هر زمان معین موجب بیماری می‌گردند.

**درمان و کنترل**

هیچ شیوه پیشگیری یا درمان اختصاصی در دسترس نیست. توسعه یک واکسن قدرتمند رینوویروس، به دلیل دشواری در رشد دادن رینوویروس ها در تیتر بالا در کشت، ایمنی زودگذر، و کثرت سروتایپ‌های مسبب سرماخوردگی بعید به نظر می رسد.

به دلیل مسائل مربوط به توسعه واکسن، تصور می شود بهره گیری از دارو های ضد ویروسی اقدام کنترلیِ امیدوار کننده تری باشد. بسیاری از ترکیبات در شرایط آزمایشگاهی ثمربخش اند اما از نظر بالینی، اثرگذاری آنها با شکست رو به رو می شود.

**گروه پارکوویروس**

این جنس در دهه ۱۹۹۰، توصیف گردید و در آن ۱۶ نوع وجود دارد، که انواع ۱ و ۲ در ابتدا به عنوان اکوویروس های ۲ و ۲۳ رده بندی شده بودند. پارِکوویروس‌ها بسیار متفاوت از انتروویروس‌ها اند. آنها فاقد توالی پروتئینی‌ای هستند که بیشتر از ۳۰٪ با پروتئین مشابه سایر پیکورناویروس ها همانندی داشته باشند. کپسید سه پروتئین دارد، زیرا پروتئین پیش ساز VP0 شکافته نمی شود.

عفونت های پارکوویروس اغلب در اوایل کودکی کسب می گردند. ویروس ها در دستگاه های تنفسی و گوارش تکثیر می نمایند. آنها مشابه با سایر انتروویروس ها، مسبب بیماری هایی نظیر بیماری های گوارشی و تنفسی، مننژیت، عفونت گوش میانی، و سپتی سمی نوزادی گزارش شده اند.

پارکوویروس انسانی ۱ یکی از ۱۵ انتروویروس شایعِ شناسایی شده از سال ۲۰۰۶ تا ۲۰۰۸ بود. هرچند، پارکوویروس انسانی نمی تواند توسط سنجش های تایپینگ اسید نوکلئیک اختصاصی به انتروویروس که معمولاً استفاده می شوند، مورد شناسایی قرار گیرد، بنابراین احتمالاً گزارشات برای آن کافی نبوده است. شیوه های اختصاصی PCR برای شناسایی پارکوویروس ها در نمونه های بیمار، در دسترس قرار دارند.

**بیماری پا و دهان (آفتوویروس گاو ها)**

بیماری پا و دهان یک بیماری به شدت عفونی در حیواناتی که سم شکاف دار دارند، از قبیل گاو، گوسفند، خوک، و بـز است. این بیماری در آمریکا نـادر می باشد، اما در سایر کشور ها اندمیک است. ممکن است از طریق تماس یا خوردن به انسان ها منتقل شود. در انسان ها بیماری با تب، سالیواسیون (ترشح بزاق)، و وزیکولاسیون (به وجود آمدن وزیکول) روی غشا های مخاطی اوروفارنکس و پوست پا ها مشخص می گردد.

ویروس یک پیکورناویروس شاخـص و حساس به اسیـد است (ذرات در pH پایین تر از ۶/۸ ناپایـدار اند). در کلریـد سزیم از چگالی شنـاور ۱/۴۳ g/mL برخوردار است. دست کم هفت نوع از آن، با بیش از ۵۰ ساب تایپ (زیرنوع) وجود دارد.

بیماری در حیوانات، در مراحل اولیه عفونت، زمانی که ویرمی وجود دارد و زمانی که وزیکول های واقع در دهان و روی پاها پاره گشته و مقادیر زیادی از ویروس آزاد می شوند، به شدت مسری است. مواد دفعی برای دوره های مدیدی عفونت زا باقی می مانند. میزان مرگ و میر در حیوانات معمولاً پایین است، اما احتمال دارد به ۷۰٪ برسد. حیوانات آلوده تولید کنندگان ضعیف شیر و گوشت هستند. بسیاری از گاو ها تا ۸ ماه به عنوان کانون های عفونت عمل می کنند. ایمنی پس از عفونت دیری نمی پاید.

انواعی از حیوانات به عفونت حساس اند، و ویروس دست کم از ۷۰ گونه از پستانداران برداشت شده است. بیماری شاخص می تواند با تلقیح ویروس به درون نرمه پا، از نو ایجاد شود. واکسن های مجاور شده با فرمالین از ویروس رشد یافته در کشت های بافت تهیه شده اند اما چنین واکسن هایی ایمنی طولانی مدتی را فراهم نمی نمایند. واکسن های جدید، بر پایه تکنیک های DNA ی نوترکیب توسعه پیدا کرده اند.

شیوه های کنترل بیماری بر اساس درجه بالای سرایت پذیری آن و مقاومت ویروس در برابر غیر فعال شدن، دیکته می شوند. اگر کانونی از عفونت در آمریکا شکل گیرد، تمامی حیوانات در تماس با این کانون، کشته شده و لاشه آنها تخریب می شود. قرنطینه شدیدی برقرار می گردد و تا زمانی که حیوانات حساس ظرف ۳۰ روز علائم بیماری را توسعه ندهند، این مناطق ناامن فرض می شوند. شیوه دیگر، قرنطیه گله و واکسینه کردن تمام حیوانات غیر مبتلا است. سایر کشور ها به طور موفقیت آمیزی برنامه های روشمند واکسیناسیون را به کار می برند. بعضی کشور ها (برای مثال، آمریکا، استرالیا) از ورود مواد بالقوه عفونت زا، نظیر گوشت تازه، جلوگیری نموده و بدین ترتیب بیماری در این نواحی زدوده شده است.

**خلاصه فصل**

- پیکورناویریده خانواده ای بزرگ با تعداد زیادی عضو است.
- پیکورناویروس ها ویروس هایی کوچک، بدون پوشش، و با RNA تک رشته ای اند که در سیتوپلاسم به تکثیر می پردازند. RNA ژنومیِ جدا شده عفونت زا است.
- حدود ۱۰۰ سروتایپ از انتروویروس و بیش از ۱۵۰ سروتایپ از رینوویروس شناخته شده است.
- پاتـوژن های انسانی اصلی در این خانواده ویـروسی عبارتند از : پولیوویـروس ها، کوکساکی ویـروس ها رینوویـروس ها، و سایـر انتروویـروس ها.
- بیماری های ناشی از اعضای این خانواده عبارتند از : فلج، مننژیت غیـر عفونی، پلئورودینی، میـوکاردیت، هپاتیت، ضایعـات جلدی، بیماری های تنفسی، اسهال، تب، سرماخوردگی ها، کونژکتیویت، و بیماری شدید نوزادان.
- رینوویروس ها سرماخوردگی را ایجاد می نمایند.
- آلودگی مدفوعی راه معمول انتشار انتروویروس است؛ منابع درگیر می توانند آب، دست ها، و ظروف باشند.
- رینوویروس هـا می توانند از طریق ترشحـات تنفسیِ آلوده به ویروس انتقال یابند، و آلودگی دست هـا یک راه مهم از انتشار محسوب می شود.
- عفونت تحت بالینی با انتروویروس ها به مراتب شایع تر از عفونت بالینی است.
- هیچ مخـزن حیـوانی ای برای انتروویروس هـای انسانی مورد شناسایی قرار نگرفته است.
- واکسن های فلج اطفال ویروس کشته شده و ویروس زنده، هر دو، در دسترس اند.
- کوشش جهانی برای ریشه کنی پولیوویروس از جهان در جریان است.
- بیماری پا و دهان یک بیماری وخیم و به شدت مسری حیوانات بوده، از یک پیکورناویروس غیـر خویشاوند ناشی می شود کـه در جنس آفتوویروس رده بندی گردیده است.

**پرسش های مروری**

۱. کدام یک از گفته‌های زیر درباره رینوویروس ها صحیح است؟

الف) سه نوع آنتی ژنیک از آنها وجود دارد.

ب) آمانتادین سبب حفاظت در برابر عفونت می شود.

پ) آنها بر روی سطوح محیطی زنده نمی مانند.

ت) آنها شایع ترین علت سرماخوردگی هستند.

ث) آنها با کوروناویروس ها تشابهات فیزیکوشیمیایی دارند.

۲. یک مرد ۲۶ ساله به میوپریکاردیت با نارسایی و گرفتگی خفیف قلبی دچار می شود که طی چند هفته شدت آن افـزایش می یابد. تشخیص، عفونت کوکساکی ویروس B5 است. کـدام یک از سندرم هـای بالینی زیـر با عفونت های کوکساکی ویروس ارتباط ندارد؟

الف) هرپانژین

ب) میوکاردیت یا پری کاردیت

پ) مننژیت غیر عفونی

ت) کونژکتیویت هموراژیک حاد

ث) تحلیل پیشرونده ماهیچه پس از فلج اطفال

۳. یک کودک ۳ ماهه به تب و بی قراری دچار شده و به طور نامعمول گریه می کند. این علائم با خواب آلودگی و بی حالی آشکار دنبال می شوند. معاینه پزشکی، یک کودک به ظاهر سالم را نشان می دهد که نسبت به محرک ها حداقل واکنش را دارد. مایع مغزی نخاعیِ برداشت شده از ناحیه کمر، ۲۰۰ گلبول سفید را در هر میکرو لیتر با غالبیت لنفوسیت ها نشان می‌دهد. مننژیت غیـر عفونی حـاد، احتمالاً ناشی از یک انتروویروس، تشخـیص داده می شود. کدام مورد زیر از مشخصه های انتروویروس ها است؟

الف) حالت نهفتگی در گانگلیون های حسی و فعال شدن مجدد عمدتاً در مبتلایان به نقص ایمنی

ب) انتقال عمدتاً از راه مدفوعی – دهانی

پ) حضور یک آنزیم DNA پلیمراز

ت) ورود سلول ها در پی اتصال به گیرنده ICAM-1

ث) متحمل تغییرات بزرگ و کوچک آنتی ژنیک شدن

۴. واکسن های پیکورناویروس برای چندین دهه است که در پیشگیری از بیماری انسانی مورد استفاده اند. کدام یک از گفته های زیر صحیح است؟

الف) واکسن پولیوویروس زنده ی ضعیف شده باعث ایجاد مقاومت در دستگاه گوارش می شود.

ب) یک واکسن کشته شده موثر علیه ۳ نوع اصلی از رینوویروس وجود دارد.

پ) واکسن پولیوویروس زنده ی ضعیف شده در برابر کوکساکی ویروس های B ی از نزدیک خویشاوند، ایمنی حفاظتی را القا می سازد.

ت) هیچ کدام از واکسن های در دسترس اکوویروس را نباید به بیماران واجد سیستم ایمنی ناقص داد.

ث) فعلاً فقط واکسن پولیوویروس زنده ی ضعیف شده در آمریکا در دسترس قرار دارد.

۵. یک دختر ۱۶ ساله، یک ماه پس از پایان مدرسه و در تابستان به تب، درد عضلانی، و سردرد دچار می گردد. شیوعی از یک بیماری با علائم مشابه که ناشی از یک اکوویروس دانسته شده است، در جامعه وجود دارد. جایگاه آناتومی اولیه برای تکثیر اکوویروس در میزبان انسانی کدام است؟

الف) سیستم عضلانی

ب) سیستم عصبی مرکزی

پ) دستگاه گوارش

ت)سیستم خون و لنف

ث) سیستم تنفسی

۶. کدام یک از ویژگی های زیر در انتروویروس ها با رینوویروس ها مشترک نیست؟

الف) ژنوم RNA ی تک رشته ای

ب) ایجاد به واسطه شکافته شدن پروتئین های ویروسی از یک پیش ساز پلی پروتئین

پ) مقاومت در برابر حلال های لیپیدی

ت) پایداری در pH اسیدی (pH = ۳/۰)

ث) تقارن بیست وجهی

۷. در یک شخص مبتلا به آسم، وخیم شدگی حاد با افزایش بیماری تنفسی تحتانی پدید می آید. یک ویروس برداشت می شود. این جدا شده به احتمال زیاد کدام یک از انواع ویروسی زیر است؟

الف) پارا آنفولانزا

ب) پارکوویروس

پ) رینوویروس

ت) ویروس سین سیشیال تنفسی

ث) اکوویروس

۸. در بسیاری از کشورها واکسن غیر فعال شده فلج اطفال جای واکسن خوراکی زنده ی فلج اطفال را گرفته است. کدام یک از موارد زیر دلیل اصلی این جا به جایی است؟

الف) استفاده از واکسن غیر فعال شده مقرون به صرفه تر است.

ب) در مناطقی که پولیوویروس ریشه کن شده است، خطر بیشتری برای بیماری ناشی از واکسن نسبت به بیماری ناشی از ویروس وحشی وجود دارد.

پ) در مقایسه با دوز های متعدد واکسن خوراکی، تنها یک دوز واحد از واکسن غیر فعال شده مورد نیاز می باشد.

ت) سویه های پولیوویروسِ پخش در جامعه تغییر کرده اند و واکسن زنده دیگر در بسیاری از کشور ها کارآمد نیست.

۹. شیوع های بیماری دست، پا و دهان، با مشخصات زخم های دهانی و بثورات وزیکولی رخ داده و ممکن است به مرگ نوزادان بیانجامد. این بیماری ناشی از کدام مورد است؟
الف)ویروس بیماری پا و دهان
ب) ویروس آبله مرغان
پ) انتروویروس های غیر پولیو
ت) رینوویروس ها
ث) ویروس سرخجه

۱۰. مطالعات اپیدمیولوژیکی حاکی از آن است که یک گروه از انتروویروس‌ها دائماً در آمریکا پخش اند. کدام یک از گفته های زیر صحیح تر است؟
الف) اعضای این گروه همگی یک الگوی اپیدمیک از شیوع های بیماری را نشان می دهند.
ب) این گروه تقریباً نیمی از انتروویروس های شناخته شده را در بر دارد.
پ) بیماری غالباً در نوجوانان و بالغین اتفاق می افتد.
ت) اعضای این گروه همگی به عنوان ویروس های کوکساکی A و B رده بندی گردیده اند.
ث) این گروه اصلی اکثریت بیماری های انتروویروسی را تعیین می نماید.

۱۱. تمام گفته های زیر درباره رینوویروس ها صحیح است، مگر :
الف) رینوویروس ها یکی از شایع ترین علل سرماخوردگی اند.
ب) رینوویروس ها در دمای ۳۳°C بهتر از دمای ۳۷°C رشد می نمایند؛ بنابراین آنها به ایجاد بیماری در دستگاه تنفسی فوقانی گرایش دارند تا در دستگاه تنفسی تحتحانی.
پ) رینوویروس ها از اعضای خانواده پیکورناویروس بوده و در ساختار و تکثیر به پولیوویروس شباهت دارند.
ت) ایمنیِ فراهم شده توسط واکسن رینوویروس عالی است، زیرا تنها یک سروتایپ وجود دارد.

۱۲. واکسن فلج اطفال خوراکی یا OPV (oral polio vaccine) زنده ضعیف شده و واکسن فلج اطفال غیر فعال شده یا IPV ( inactivated polio vaccine)، هر دو، دسترس اند. در کدام یک از وضعیت های زیر استفاده از OPV ارجح است؟
الف) واکسیناسیون روتین نوزادان
ب) برنامه ایمونیزاسیون همگانی در مناطقی که برای فلج اطفال، اندمیکیِ بالایی دارند.
پ) ایمونیزاسیون بالغین
ت) بیمارانی که درمان سرکوب کننده ایمنی را دریافت می نمایند.
ث) تماس های خانوادگی در بیمارانی که سیستم ایمنی به خطر افتاده دارند.

۱۳. کدام یک از گفته های زیر درباره مننژیت انتروویروسی صحیح است؟
الف) واکسن ها برای حفاظت علیه این بیماری عموماً در دسترس قرار دارند.
ب) نشانه اصلی، فلج عضلانی است.
پ) انتقال معمولاً از راه مدفوعی – دهانی صورت می پذیرد.
ت) عوامل مسبب به خوبی در محیط بقا نمی یابند.
ث) بهبودی به ندرت کامل می گردد.

۱۴. سد اصلی در برابر کنترل عفونت های تنفسی فوقانیِ ناشی از رینوویوس توسط ایمونیزاسیون کدام است؟
الف) پاسخ موضعی و منتشره ی ضعیف نسبت به این ویروس ها
ب) تعداد زیاد سروتایپ های رینوویروس
پ) عوارض جانبی واکسن
ت) ناتوانی در رشد ویروس ها در کشت سلولی

۱۵. تمام سندرم های بالینی زیر با عفونت ناشی از پیکورناویروس ها ارتباط دارند، مگر :
الف) میوکاردیت یا پری کاردیت
ب) هپاتیت
پ) مونونوکلئوز
ت) مننژیت

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ت | ۲- ث | ۳- ب |
| ۴- الف | ۵- پ | ۶- ت |
| ۷- پ | ۸- ب | ۹- پ |
| ۱۰- ث | ۱۱- ت | ۱۲- ب |
| ۱۳- پ | ۱۴- ب | ۱۵- پ |

# فصل ۳۷ رئوویروس ها، روتاویروس ها، و کالیسی ویروس ها

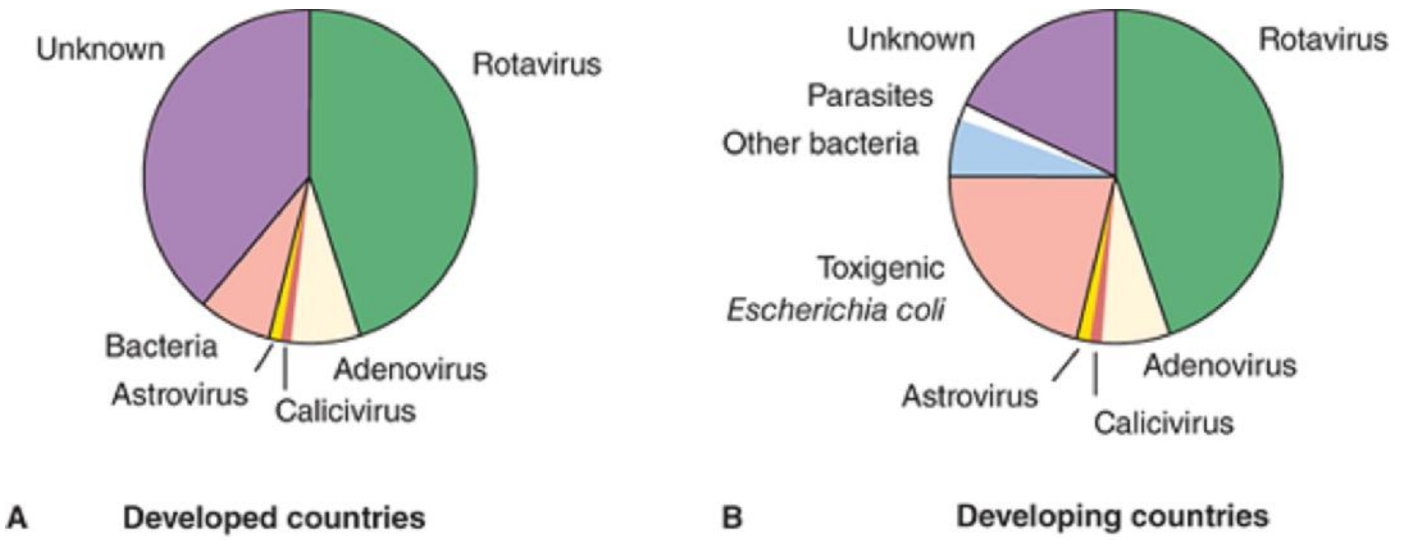
**مقدمه**

رئوویروس ها ویروس هایی به اندازه متوسط و با ژنوم RNA ی دو رشته ای قطعه قطعه هستند. این خانواده روتاویروس های انسانی، مهم ترین عوامل گاستروانتریت نوزادان در سرتاسر جهان را در بر دارد (شکل ۱-۳۷) گاستروانتریت (التهاب معده و روده) حاد یک بیماری بسیار شایع با تأثیری معنی دار بر روی سلامت عمومی، محسوب می شود. برآورد ها بیان می دارند که در کشور های در حال توسعه، این بیماری سالانه به مرگ ۱/۵ میلیون کودک پیش دبستانی می انجامد که از آن میان، روتاویروس مسئول تقریباً ۶۰۰,۰۰۰ مورد مرگ است. در آمریکا گاستروانتریت حاد پس از عفونت های تنفسی حاد، دومین عامل بیماری در خانواده ها می‌باشد.

کالیسی ویروس‌ها ویروس‌هایی کوچک با ژنوم RNA ی تک رشته‌ای‌اند. این خانواده نوروویروس ها، عوامل اصلی گاستروانتریت اپیدمیک غیر باکتریایی در سرتاسر جهان را در خود جای داده است. آستروویروس ها نیز گاسترو انتریت حاد ایجاد می کنند.

**رئوویروس ها و روتاویروس ها**

ویژگی های مهم رئوویروس ها در جدول ۱-۳۷ خلاصه گردیده اند.




*شکل ۱-۳۷ برآوردی از نقش عوامل اتیولوژیک (سبب زا) در بیماری های اسهالی شدید در نوزادان و کودکان خردسال که نیازمند بستری شدن در بیمارستان هستند. A: در کشورهای توسعه یافته. B: در کشورهای در حال توسعه.*

جدول ۱-۳۷ ویژگی های مهم روتاویروس ها

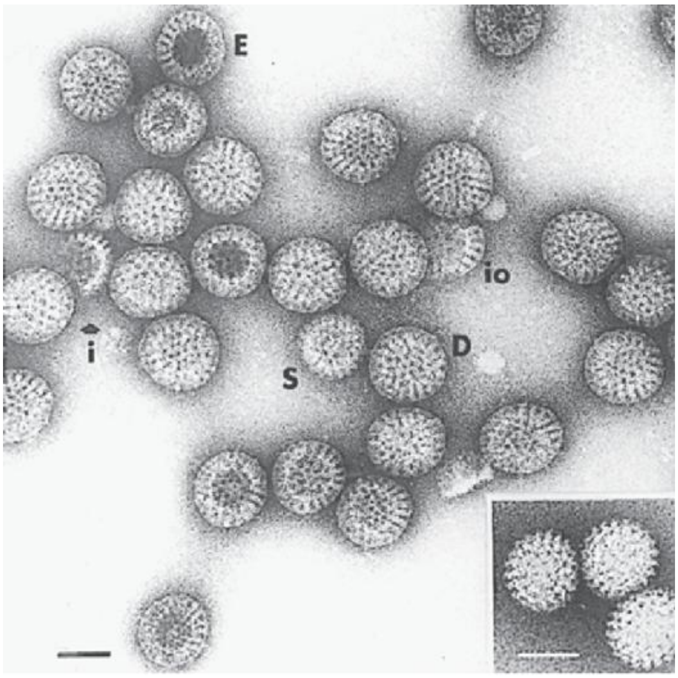
| |
|---|
| **ویریون :** بیست وجهی به قطر ۸۰-۶۰ nm، پوسته کپسید دوتایی |
| **ترکیب :** RNA (۱۵٪)، پروتئین (۸۵٪) |
| **ژنوم :** RNA ی دو رشته ای، خطی، قطعه قطعه (۱۲-۱۰ قطعه) اندازه کلی ژنوم ۲۷-۱۶ kbp |
| **پروتئین ها :** نُه پروتئین ساختاری؛ مرکز حاوی چند آنزیم |
| **پوشش :** ندارد (در جریان شکل گیری ذره روتاویروس، پوشش کاذب موقت حضور دارد) |
| **تکثیر :** سیتوپلاسم، ویریون ها به طور کامل پوسته برداری نمی شوند. |
| **خصوصیات برجسته :**<br>بازآرایی ژنتیکی به سهولت رخ می دهد.<br>روتاویروس ها عوامل اصلی اسهال نوزادی هستند.<br>روتاویروس ها مدل های مناسبی برای مطالعات ملکولیِ بیماری زایی ویروسی محسوب می شوند. |

**ساختار و ترکیب**

ویریون‌ها ۶۰-۸۰nm قطر داشته و از دو پوسته کپسید هم مرکز برخورداراند، که هر یک از آنها بیست وجهی است (روتاویروس ها دارای یک ساختار سه لایه می باشند). پوشش وجود ندارد. ذرات ویروسِ تک پوسته ای که فاقد کپسید خارجی اند، nm ۶۰-۵۰ قطر دارند. مرکز داخلی این ذرات به قطر nm ۴۰-۳۳ است (شکل ۲-۳۷). ذره دو پوسته ای، شکل کامل عفونت زای ویروس می باشد.

ژنوم رئوویروس از یک RNA ی دو رشته‌ای در ۱۲-۱۰ قطعه مجزا، با اندازه کلی kbp ۲۷-۱۶ تشکیل شده است. اندازه ژنوم به جنس ویروس بستگی دارد. در حالی که روتاویروس ها حاوی ۱۱ قطعه ژنوم اند، اورتورئوویروس ها و اوربی ویروس ها هر یک ۱۰ قطعه داشته و کولتی ویروس ها ۱۲ قطعه دارند. هر قطعه RNA در اندازه از ۶۸۰pb (روتاویروس) تا bp ۳۹۰۰ (اورتورئوویروس) فرق می کند. مرکز ویریون واجد چند آنزیم لازم برای رونویسی و کلاهک گذاری RNA های ویروسی است.

روتاویروس ها در برابر دمای ۵۰°C، pH بین ۹/۰-۳/۰ و حلال های لیپیدی، نظیر اتر و کلروفرم پایدار هستند، اما توسط اتانول ۹۵٪، فنل، و کلر غیر فعال می شوند. مجاورت محدود با آنزیم های پروتئولیتیک بر عفونت‌زایی آنها می افزاید.




*شکل ۲-۳۷ ریزنگار الکترونی از یک نمونه ی به طور منفی رنگ آمیزی شده از روتاویروس انسانی. D، ذرات دو پوسته ای (double-shelled particles)؛ E، کپسید های تو خالی (empty capsids)؛ i، قطعه ای از پوسته داخلی (inner shell)؛ io، قطعاتی از پوسته داخلی و خارجی (inner and outer shell)؛ S، ذرات تک پوسته ای (single-shelled particles). تصویر کوچک پایین : ذرات تک پوسته ای که در اثر مجاور ساختن نمونه ویروسی با سدیم دودسیل سولفات به دست آمده اند. میله ها = ۵۰ nm.*

**رده بندی**

خانواده رئوویریده به ۱۵ جنس تقسیم می شود. چهار جنس از آنها قادر به آلوده نمودن انسان ها و حیوانات اند : اورتورئوویروس، روتاویروس ،کولتی ویروس، و اوربی ویروس. جنس ها را می توان به دو زیرخانواده تقسیم کرد : اِسپینارئوویرینه حاوی ویروس هایی با اسپایک های بزرگ در ۱۲ راس ذره است (مانند اورتورئوویروس)، در حالی که اعضای سِدورئوویرینه صاف تر به نظر رسیده و فاقد بیرون زدگی های بزرگ سطحی می باشند (مانند روتاویروس).

دست کم هفت گونه یا گروه از روتاویروس (A–G) به علاوه یک گروهِ اخیراً پیشنهاد شده (H) وجود دارند که از آن میان، سه گونه (A، B، C) انسان ها را آلوده می سازند. سویه هایی با منشأ انسانی و حیوانی ممکن است در سروتایپ یکسانی جای گیرند. سایر گروه ها و سروتایپ های روتاویروس تنها در حیوانات یافت می شوند. سه سروتایپ متفاوت از رئوویروس به همراه تقریباً ۱۰۰ سروتایپ متفاوت از اوربی ویروس و دو سروتایپ از کولتی ویروس شناسایی شده اند.

**تکثیر رئوویروس**

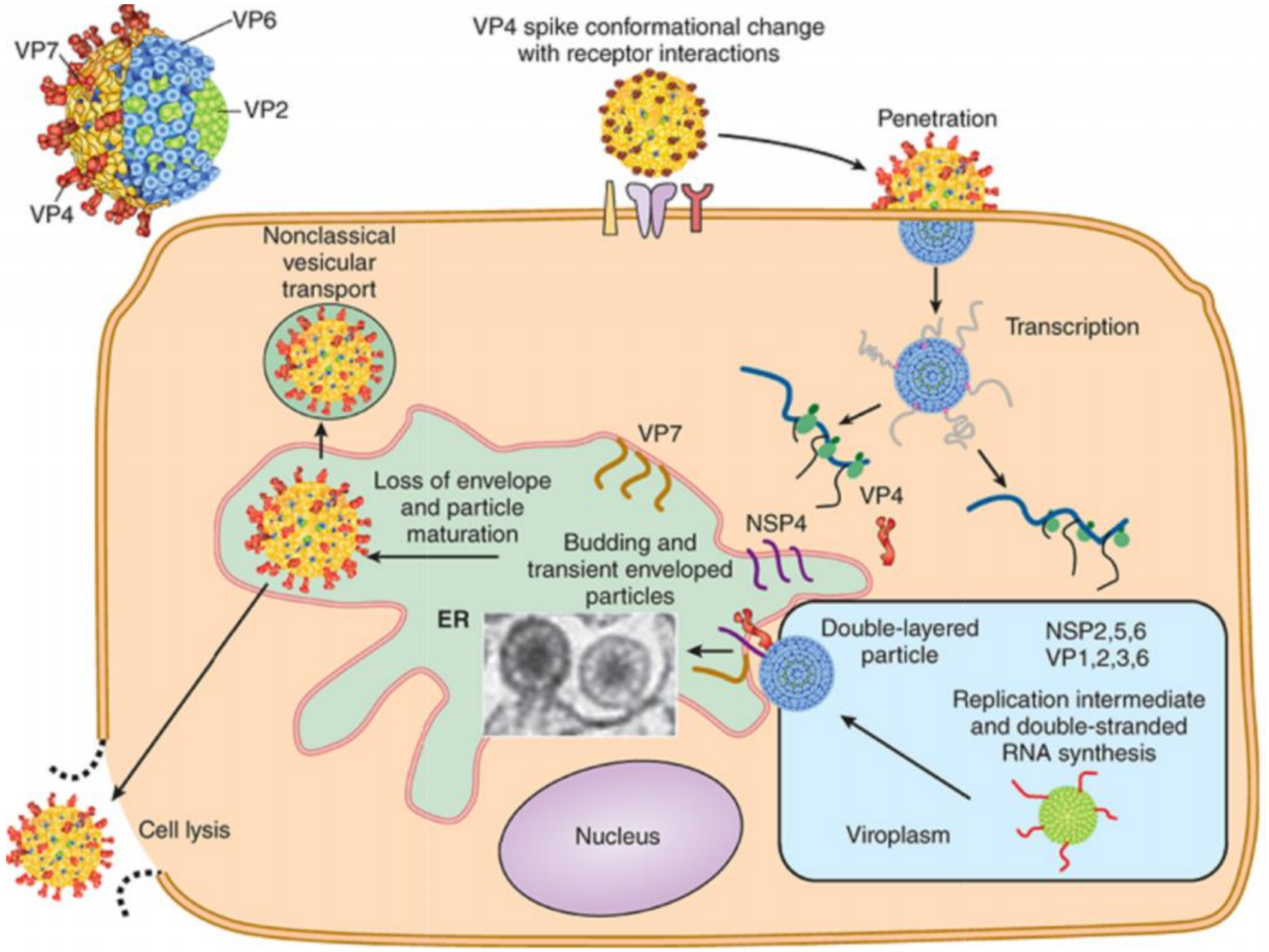
ذرات ویروسی به گیرنده های اختصاصی روی سطح سلول اتصال می یابند (شکل ۳-۳۷). پروتئین اتصال به سلول برای رئوویروس ها هماگلوتینین ویروسی (پروتئین σ1) جزء کوچکی از کپسید خارجی است.

پس از اتصال و نفوذ، پوسته برداری از ذرات ویروس در لیزوزوم ها در سیتوپلاسم سلول، روی می دهد. فقط پوسته خارجی ویروس برداشته می‌شود و RNA ترانسکریپتاز متصل به مرکز فعال می‌گردد. این ترانسکریپتاز ملکول های mRNA را از رشته منفیِ هر قطعه RNA ی دو رشته ای ژنوم که در مرکز ژنوم جای گرفته است، رونویسی می کند. در هر دو انتهای قطعات RNA، توالی انتهایی کوتاهی وجود دارد که در بین تمام جدا شده های یک زیر گروه معین به صورت حفظ شده اند. این توالی های حفظ شده ممکن است سیگنال های شناسایی برای ترانسکریپتاز ویروسی باشند. ملکول های عملکردی mRNA در اندازه با قطعات ژنوم مطابقت دارند. اکثر قطعات RNA یک پروتئین منفرد را کد می کنند. اگرچه تعدادی (که بستگی به ویروس دارد) دو پروتئین را کد می نمایند. مراکز رئوویروسی واجد تمام آنزیم های لازم برای رونویسی، کلاهک گذاری و برون دهی mRNA ها از مرکز و به جای نهادن قطعات ژنوم RNA دو رشته‌ای در داخل هستند.

mRNA ها پس از آن که از مرکز خارج شدند، به محصولات ژنی اولیه ترجمه می گردند. بعضی از رونوشت هـای اولیه با طول کامل در راستای تشکیل ذرات نابالغ ویروس کپسیـد دار می شوند. رپلیکاز ویروسی مسئول سنتز رشته های پلاریته منفی به منظور تشکیل قطعات ژنوم دو رشته ای است. این همانند سازی جهت شکل دادن RNA ی دو رشته ای جدید در ساختار های نسبتا کامل شده ی مرکـز روی می دهد. مکانیسم هـایی که سر هم شدن مکمل صحیحی از قطعات ژنوم را در یک مرکز ویروسیِ در حـالِ نمو تضمین می نمایند، نامشخص اند. هرچند بازآرایـی ژنوم در سلول هـایی که به طور همـزمان با ویروس هایی از یک زیرگـروه آلوده گشته اند به سهولت رخ می دهد، و در این سلول هـا ذرات ویروسیِ واجد قطعات RNA از سویه هـای متفاوت والدینی به وجـود می آیند. احتمالاً پلی پتید های ویروسی برای شکل دادن پوسته های کپسید داخلی و خارجی، خود سر هم (self-assemble) می شوند.

رئوویروس ها اجسام انکلوژن را در سیتوپلاسم تولید می کنند که در آنها ذرات ویروس یافت می شوند. این کارخانه هـای ویروسی با ساختار هـای لوله ای (میکروتوبول ها و رشته های حدواسط) از نزدیک ارتباط دارند. مورفوژِنز (شکل گیری) روتاویروس مستلزم جوانه زنی ذرات تک پوسته ای به درون شبکه اندوپلاسمی خشن است. سپس «پوشش‌های کاذب» که بدین نحو کسب می گردند، برداشته شده و کپسید های خارجی افزوده می شوند (شکل ۳-۳۷). از آنجایی که پروتئین اصلی کپسید خارجی روتاویروس ها گلیکوزیله است، این مسیر نامعمول مورد استفاده قرار می گیرد.

لیز سلول به آزاد شدن ویریون های جدید می انجامد.




*شکل ۳-۳۷ مروری بر چرخه تکثیر روتاویروس. ER، شبکه اندوپلاسمی (endoplasmic reticulum).*

**روتاویروس ها**

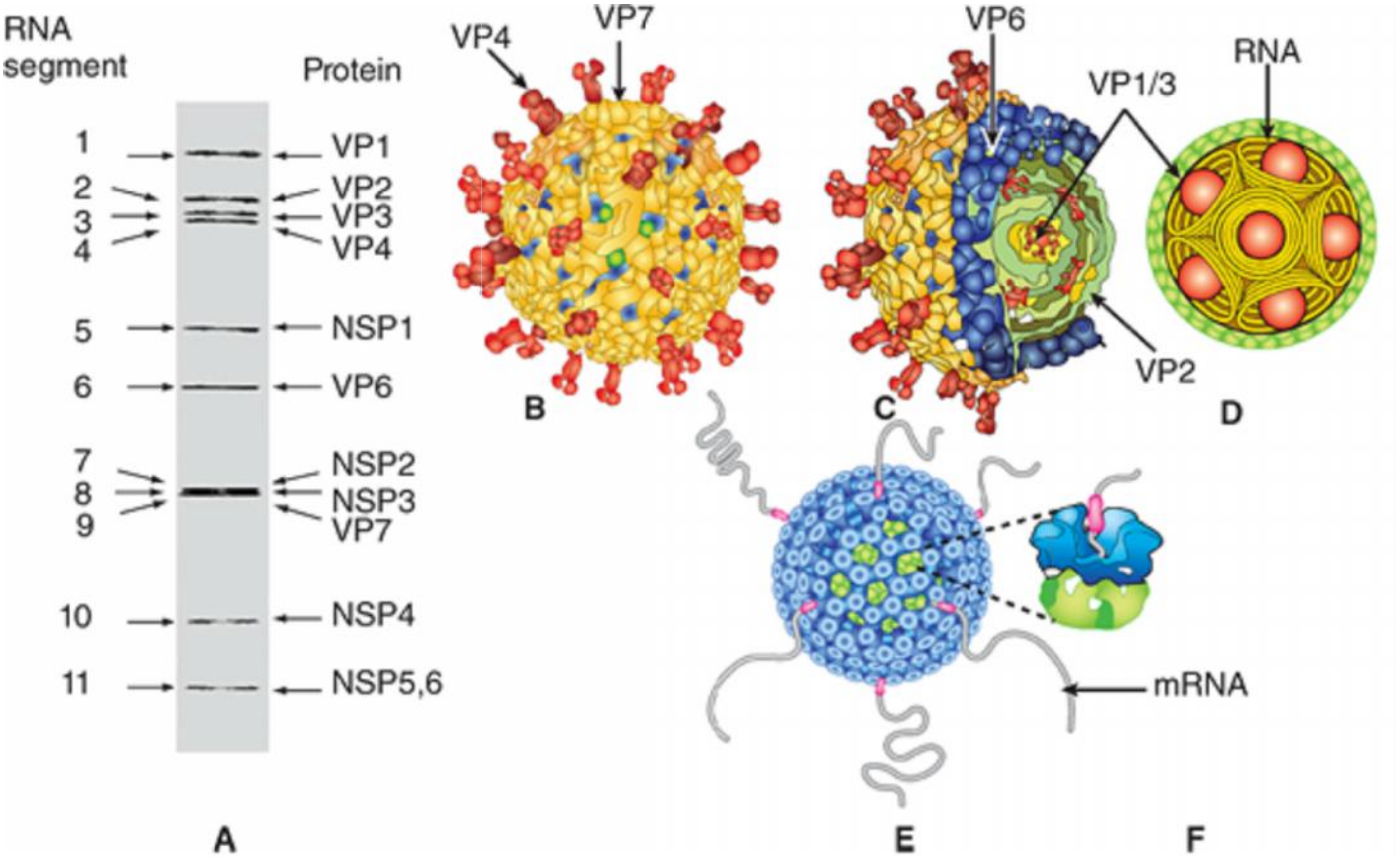
روتاویروس‌ها عامل اصلی بیماری اسهالی در نوزادان انسان و در حیوانات جوان از جمله گوساله ها و بچه خوک ها هستند. عفونت ها در انسان ها و حیوانات بالغ نیز رخ می دهند. در میان روتاویروس ها، عوامل اسهال نوزادی انسان، اسهال گوساله نِبْراسکا (ایالت نبراسکا در آمریکا)، اسهال اپی زوتیک (همه گیری) در موش های نوزاد، و ویروس SA11 میمون ها جای دارند.

روتاویروس هـا در مـورفولوژی و راهکـار تکثیـر، به رئوویروس ها شبیه هستند.

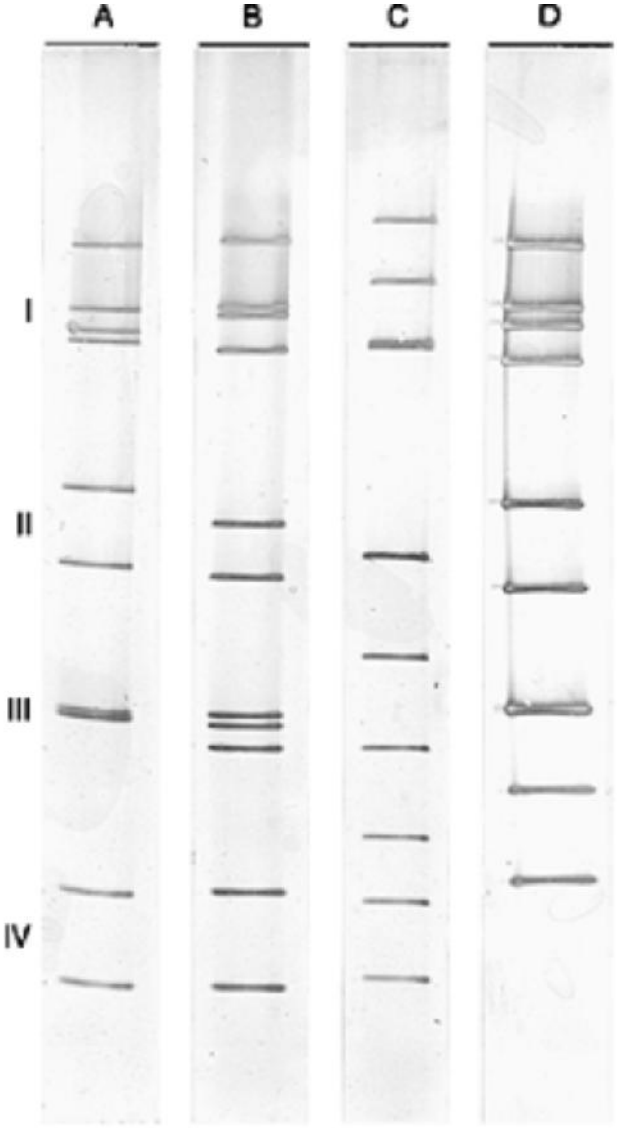
**رده بندی و ویژگی های آنتی ژنیک**

روتاویروس ها بر اساس اپیتوپ های آنتی ژنیک روی پروتئین ساختاریِ درونیِ VP6، به هفت گونه (A-G) به علاوه یک گونه احتمالی (H) رده بندی می گردند. این اپیتوپ ها را می توان به واسطه ایمونو فلئورسنس، الایزا، و ایمیون الکترون میکروسکوپ (IEM) شناسایی کرد. روتاویروس‌های گروه A شایع ترین پاتوژن های انسانی هستند. پروتئین های VP4 و VP7 کپسید خارجی، اپیتوپ های مهم در فعالیت خنثی کنندگی را حمل می کنند. گلیکوپروتئین VP4 آنتی ژن غالب است. این آنتی ژن هـای اختصاصی به نوع میان روتاویروس‌ها فرق می نهند و توسط آزمون‌های Nt (نوترالیزاسیون یا خنثی سازی) قابل اثبات اند. پنج سویه سروتایپ غالب از گونه A ی روتاویروس (G1-G4، G9) مسئول اکثر بیماری های انسانی می باشند. توزیـع سروتایپ ها از نظر جغرافیایی متفاوت است. در بین روتاویروس های انسانی و حیـوانی سروتایپ هـای متعددی شناسایی شده اند. بعضی از روتاویروس هـای حیوانی و انسانی، در اختصاصیت سروتایپ اشتـراک دارند. برای مثال، ویروس SA11 میمون، از نظر آنتی ژنی به سروتایپ ۳ انسانی شبیـه است. تکالیف مسئـول بـرای اختصاصیت های ساختـاری و آنتی ژنی پروتئین های روتاویروس (کد شونده توسط ژن) در شکل ۴-۳۷ نشان داده شده اند.

در مطالعات اپیدمیولوژیک ملکولی، بر اساس اختلافات در مهاجرت ۱۱ قطعه ژنوم بعد از الکتروفورز RNA در ژل های پلی آکریل آمید، جدا شده ها تجزیه و تحلیل گشته اند (شکل ۵-۳۷) این اختلافات در الکتروفروتایپ ها می توانند برای تمیز دادن ویروس های گروه A از سایـر گروه ها استفاده شوند، اما از آنها نمی توان به منظور پیش بینی سروتایپ ها بهره گرفت.




*شکل ۴-۳۷. ساختار روتاویروس A: طرح ژل که ۱۱ قطعه از ژنوم را نشان می دهد. پروتئین های ساختاری (VP) و غیر ساختاری (NSP) که توسط این قطعات به رمز در می آیند، نشان داده شده اند. B: نمای سطحی از ساختار روتاویروس از آنالیز کرایو الکترون میکروسکوپ. دو پروتئین لایه خارجی عبارتند از: VP4 که اسپایک ها را می‌سازد و VP7 که لایه کپسید را شکل می دهد. C: نمای برش خورده که سازمان سه لایه ای ویریون را نشان می دهد، که در آن به لایه میانی VP6 و لایه داخلی VP2 اشاره شده است. آنزیم هـای لازم برای رونویسی درونی (VP1) و کلاهک گذاری (VP3) به صورت کمپلکس هـای هترو دایمر به سطح داخلیِ لایه VP2 متصل اند. D: سازمان پیشنهادی برای ژنوم RNA ی دو رشته ای درون لایه VP2 به همراه کمپلکس های آنزیم رونویسی (VP1/3) که به صورت گوی به تصویر کشیده شده اند. E: خروج رونوشت ها از کانال ها در رئوس پنج گانه ی ذرات دو لایه ای با رونویسی فعالانه. F: نمای نزدیک از یکی از کانال های خروجی.*




*شکل ۵-۳۷ . نماهای الکتروفورزی از قطعات RNA روتاویروس. RNAهای ویروسی در ژل پلی آکریل آمید ۱۰٪، الکتروفورز و با رنگ آمیزی نقره، مرئی گشته اند. گروه های متفاوت روتاویروس و الگو های RNA به تصویر کشیده شده اند : یک ویروس میمون گروه A (SA11؛ باند A)، یک روتاویروس انسانی گروه A (باند B)، یک ویروس اسهال بالغین انسانی گروه B (باند C)، و یک ویروس خرگوش گروه A که الگوی RNA ی «کوتاه» را نشان می دهد (باند D). روتاویروس ها از ۱۱ قطعه ژنوم RNA برخوردار اند، اما گاه دو یا سه قطعه دقیقاً با هم مهاجرت می کنند و تفکیک آنها دشوار است.*

**حساسیت حیوان**

روتاویروس ها از طیف میزبانی گسترده ای برخورداراند. اکثر جدا شده ها از حیوانات نوزادِ مبتلا به اسهال به دست آمده اند. در تلقیح های تجربی، عفونت های میان گونه‌ای می توانند رخ دهند، اما روشن نیست که آیا چنین عفونت هایی در طبیعت اتفاق می افتند یا خیر. روتاویروس خوکی هم خوک های نوزاد و هم بچه خوک هایی که دیگر شیر نمی خورند را آلوده می سازد. نوزادان اغلب عفونت تحت بالینی را، شاید در نتیجه ی حضور آنتی بادی مادری، نشان می دهند؛ در حیواناتی که شیر نمی خورند بیماری آشکار شایع تر است.

**تکثیر در کشت سلولی**

روتاویروس ها عواملی مشکل پسند برای کشت هستند. اکثر روتاویروس های انسانی گروه A را چنانچه پیشتر با آنزیم پروتئولیتیک تریپسین مواجه شوند، یا در صورتی که سطوح پایینی از تریپسین به محیط کشت افزوده گردد، می توان کشت داد. آنزیم تریپسین، پروتئین کپسید خارجی را می شکافد و پوسته برداری را تسهیل می نماید. تعداد بسیار اندکی از سویه های روتاویروسِ غیر گروه A کشت شده اند.

**بیماری زایی**

روتاویروس ها سلول های واقع در پرز های روده کوچک ( و نه مخاط های معده و روده بزرگ) را آلوده می کنند. آنها در سیتوپلاسم انتروسیت ها (سلول های روده ای) به تکثیر پرداخته و به مکانیسم های ترابری ( انتقال) آنها آسیب می زنند. یکی از پروتئین های کد شده توسط روتاویروس، NSP4، یک انتروتوکسین ویروسی است و با کشیدن ماشه یک مسیر هدایت سیگنال، ترشح را القا می نماید. سلول های آسیب دیده ممکن است به درون مجرای روده بیافتند و کمیت های بالایی از ویروس ها رها گردد، که در مدفوع (تا $10^{12}$ ذره در هر گرم از آن) نمایان می شوند. معمولاً دفع ویروسی در بیمارانی که از جهات دیگر سالم اند، ۲ تا ۱۲روز امتداد دارد، اما ممکن است در کسانی که دچار سوء تغذیه اند، بیشتر به طول بیانجامد. اسهال ناشی از روتاویروس ها ممکن است ماحصل صدمه وارد شدن به جذب سدیم و گلوکز باشد، زیرا سلول های آسیب دیده ی پرز ها با سلول های کِریپتیِ نابالغِ غیر جذبی جایگزین می شوند. ممکن است بازگشت عملکرد طبیعی سلول ها ۸-۳ هفته زمان ببرد.

**یافته های بالینی و تشخیص آزمایشگاهی**

روتاویروس ها مسبب بخش عمده ای از بیماری های اسهالی در نوزادان و کودکان در سرتاسر جهان اما نه در بالغین، هستند (جدول ۲-۳۷). دوره کمون ۳-۱ روز است. علائم شاخص عبارتند از : اسهال آبکی، تب، درد شکمی، و استفراغ، که به از دست رفتن آب بدن (دهیدراسیون) منجر می شوند.

در نوزادان و کودکان، از دست رفتن شدید الکترولیت ها و مایعات ممکن است کشنده باشد مگر آنکه درمان انجام شود. بیماران مبتلا به موارد خفیف‌تر برای ۸-۳ روز علائم داشته و آنگاه به طور کامل بهبود می یابند. هرچند دفع ویروس ممکن است تا ۵۰ روز پس از آغاز اسهال، ادامه پیدا کند. عفونت‌های بدون علامت، یا تبدیل سرمی، رخ می‌دهند. در کودکان مبتلا به نقص ایمنی، روتاویروس ممکن است بیماری شدید و طولانی مدتی را موجب شود.

بالغین ممکن است در پی تماس، آلوده گردند که گواه چنین آلودگی ای تبدیل سرمی است، اما آنها به ندرت علائم را بروز داده و ویروس به ندرت در مدفوع آنها یافت می شود. منبع رایج عفونت تماس با موارد اطفال است. با این همه اپیدمی های بیماری شدید در بالغین، به ویژه در جمعیت های بسته، مانند در بخش سالمندان بیمارستان اتفاق می افتند. روتاویروس های گروه B در شیوع های وسیع گاستروانتریت شدید در بالغین در چین و جنوب شرقی آسیا دست داشته اند (جدول ۲-۳۷).

تشخیص آزمایشگاهی بر اثبات ویروس در مدفوع جمع آوری شده در اوایل بیماری و بر افزایش در تیتر آنتی بادی تکیه می کند. ویروس در مدفوع به واسطه آنزیم ایمونواسی (EIA) ها یا ایمیون الکترون میکروسکوپ (IEM) به اثبات می رسد. آزمون EIA حساس تر از IEM می باشد. ژنوتایپینگ (تعیین ژنوتیپ) اسید نوکلئیک ویروس از نمونه های مدفوعی به وسیله واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) حساس ترین شیوه شناسایی محسوب می شود. از آزمون های سرولوژیک، خصوصاً الایزا (ELISA) می توان برای پی بردن به افزایش در تیتر آنتی بادی سود جست.

**اپیدمیولوژی و ایمنی**

روتاویروس‌ها مهم‌ترین عامل گاستروانتریت (التهاب معده و روده) در کودکان در سرتاسر جهان هستند. تخمین ها از ۳ تا ۵ بیلیون رویداد سالانه ی اسهال در کودکان زیر ۵ سال در آفریقا، آسیا و آمریکای لاتین حکایت دارند که به ۱ میلیون مرگ می انجامند. در کشور های توسعه یافته میزان ابتلا به بیماری بالا، اما میزان مرگ و میر پایین است. معمولاً تا ۵۰٪ از موارد گاستروانتریت حاد در کودکان بستری شونده در بیمارستان در سرتاسر جهان، ناشی از روتاویروس ها اند.

عفونت های روتاویروس معمولاً در جریان فصل زمستان غالب می باشند. عفونت های علامت دار در کودکان ۶ ماهه تا ۲ ساله بیش از همه رایج بوده و به نظر می رسد انتقال از راه مدفوعی - دهانی صورت می پذیرد. عفونت های بیمارستانی شایع اند.

روتاویروس ها همه جا حاضر هستند. ۹۰٪ از کودکان با رسیدن به سن ۳ سالگی از آنتی بادی های سرمی علیه یک یا چند نوع برخوردار اند. این شیوع بالا از آنتی بادی های روتاویروس در بالغین حفظ می شود، که پیشنهاد بر عفونت های مجدد تحت بالینی با ویروس می کند. عفونت های مجدد روتاویروس شایع می باشند. نشان داده شده است که کودکان تا رسیدن به سن ۲ سالگی، تا پنج عفونت مجدد را پشت سر می گذرانند. عفونت های بدون علامتِ ناشی از عفونت های مجدد پیاپی شایع تر هستند. فاکتور های ایمنی موضعی، از قبیل ایمونوگلوبولین A (IgA) ترشحی یا اینترفرون ممکن است در حفاظت علیه عفونت روتاویروس مهم باشند. عفونت های بدون علامت در نوزادان تا پیش از ۶ ماهگی شایع اند. تا ۶ ماهگی زمانی است که در جریان آن، آنتی بادی حفاظتی مادر که توسط نوزادان به طور غیر فعال کسب می گردد، باید حضور داشته باشد. چنین عفونت نوزادی ای از وقوع عفونت مجدد پیشگیری نمی نماید، اما مانع از توسعه بیماری شدید در جریان عفونت مجدد می شود.

**درمان و کنترل**

درمان گاستروانتریت حمایتی بوده در راستای تصحیح آب و الکترولیت های از دست رفته است که ممکن است به دهیدراسیون، اسیدوز، شوک، و مرگ منتج شود. مهار بیماری مشتمل بر جایگزینی مایعات و بازگردانی توازن

الکترولیت از راه داخل وریـدی یا به طور خـوراکی می باشد که به سهولت انجام می گیـرد. نامعمول بودن مـرگ و میـر ناشی از اسهال نـوزادی در کشور های توسعه یافته ماحصل استفاده روتین از درمان ثمربخش جایگزینی است.

جدول ۲-۳۷ ویروس های مرتبط با گاستروانتریت حاد در انسان ها

| ویروس | اندازه (nm) | اپیدمیولوژی | اهمیت به عنوان عامل بستری شدن |
|---|---|---|---|
| روتاویروس ها | | | |
| گروه A | ۸۰-۶۰ | مهم‌ترین عامل (ویروسی یا غیر باکتریایی) بیماری اسهالی شدید اندمیک در نوزادان و کودکان در سرتاسر جهان (در ماه های سرد تر در اقلیم های معتدل) | بله |
| گروه B | ۸۰-۶۰ | شیوع های بیماری اسهالی در بالغین و کودکان در چین و جنوب شرقی آسیا | خیر |
| گروه C | ۸۰-۶۰ | موارد اسپورادیک و شیوع های گهگاهی بیماری اسهالی در کودکان | خیر |
| آدنوویروس روده ای | ۹۰-۷۰ | دومین عامل مهم ویروسی از بیماری اسهالی اندمیک در نوزادان و کودکان در سرتاسر جهان | بله |
| کالیسی ویروس ها | | | |
| نوروویروس ها | ۴۰-۲۷ | عامل مهم شیوع های بیماری استفراغی و اسهالی در کودکان بزرگتر و بالغین در خانواده ها، جوامع و مؤسسات؛ غالباً در ارتباط با خوردن غذا | خیر |
| ساپوویروس ها | ۴۰-۲۷ | موارد اسپورایک و شیوع های گهگاهی بیماری اسهالی در نوزدان، کودکان، و سالمندان | خیر |
| آستروویروس ها | ۳۰-۲۸ | موارد اسپورایک و شیوع های گهگاهی بیماری سهالی در نوزدان، کودکان، و سالمندان | خیر |

با در نظر گرفتن راه مدفوعی – دهانی انتقال، تصفیه و زهکشی فاضلاب اقدامات کنترلی پر اهمیتی شمرده می شوند.

در سال ۱۹۹۸ یک واکسن خوراکی روتاویروس زنده ی ضعیف شده ی مبتنی بر میمون رِزوس برای واکسیناسیون نوزادان در آمریکا به تایید رسید. این واکسن یک سال بعد به دلیل گزارشاتی حاکی از در هم رفتگی روده (انسداد های روده) به عنوان یک عارضه جانبی نامعمول اما وخیمِ مرتبط با واکسن کنار گذاشته شد. در سال ۲۰۰۶ یک واکسن خوراکی پنج ظرفیتی روتاویروسِ بازآرایی شده ی انسانی – گاوی زنده ی ضعیف شده، و به دنبال آن در سال ۲۰۰۸ یک واکسن خوراکی تک ظرفیتی روتاویروس انسانی در آمریکا مجوز گرفت. هر دو واکسن امن و کارآمد بوده، و هیچ یک با در هم رفتگی روده همراه نبوده اند. به سان سایر واکسن های زنده ی ضعیف شده، از ایمونیزاسیون افراد دچار نقص ایمنی یا خانواده آنها باید اجتناب نمود، زیرا سویه های واکسن می توانند در این بیماران، بیماری ایجاد کنند. یک واکسن امن و موثر، هنوز بهترین امید برای کاستن از بار جهانی روتاویروس است.

## رئوویروس ها

مشخص نگردیده است که ویروس های این جنس، که با دقت زیاد توسط زیست شناسان مطالعه شده اند، در انسان ها بیماری ایجاد کنند یا خیر.

### رده بندی و ویژگی های آنتی ژنیک

رئوویروس ها، با طیف میزبانی بسیار وسیع، شامل پستانداران، پرندگان، و خزندگان همه جا حاضر هستند. سه نوع متمایز اما خویشاوند از رئوویروس از بسیاری از گونه ها برداشت شده اند و به واسطه آزمون های Nt (خنثی سازی) و HI (مهار هماگلوتیناسیون) قابل اثبات می باشند. رئوویروس ها برای گلبول های قرمز O انسان یا گلبول های قرمز گاو از یک هماگلوتینین برخوردار اند.

### اپیدمیولوژی

از آنجایی که اکثر انسان ها در اوایل بلوغ علیه رئوویروس ها آنتی بادی های سرمی دارند می توان گفت که این ویروس ها عفونت های ناآشکار متعددی را موجب می شوند. آنتی بادی ها همچنین در دیگر گونه ها حضور دارند. هر سه نوع رئوویروس از کودکان سالم، از کودکان در جریان شیوع های بیماری تب دار خفیف، از کودکان مبتلا به انتریت (التهاب روده) یا مبتلا به بیماری تنفسی ملایم و از شامپانزه های مبتلا به رینیت (التهاب مخاط بینی) به دست آمده اند.

مطالعات بر روی داوطلبان انسانی در اثبات یک ارتبـاط روشن علت و معلولی میان رئوویروس هـا با بیماری انسانی با شکست رو به رو گشته انـد. در داوطلبانِ مـورد تلقیح قرار گرفته، رئوویروس از مدفوع به مراتب آسان تر برداشت می شود تا از بینی یا حلق.

### بیماری زایی

رئوویروس ها به سیستم های مدل مهمی برای مطالعه بیماری زایی (پاتوژِنِز) عفونت ویروسی در سطح ملکولی تبدیل شده‌اند. نوترکیب های معینی از دو رئوویروس با فنوتیپ های پاتوژنیک متفاوت، برای آلوده نمودن موش هـا

مورد استفاده قرار گرفته اند. سپس، از آنالیز جدا کنندگی به منظور ارتباط دادن جنبه های بخصوص بیماری زایی با ژن های ویروسی خاص و محصولات ژن استفاده شد. ویژگی های پاتوژنیک رئوویروس ها عمدتاً بر اساس گونه های پروتئینیِ یافت شونده روی کپسید خارجی ویریون تعیین می گردند.

## اوربی ویروس ها و کولتی ویروس ها

اوربی ویروس ها یک جنس در خانواده رئوویروس می باشند. این ویروس ها معمولاً حشرات را آلوده ساخته و بسیاری از آنها توسط حشرات به مهره داران انتقال پیدا می کنند. در حدود ۱۰۰ سروتایپ شناخته شده اند. هیچ کدام از این ویروس ها در انسان ها بیماری بالینی شدیدی را به وجود نمی آورند، اما آنها ممکن است باعث ایجاد تب هایی خفیف شوند. پاتوژن های حیوانی مهم عبارتند از : ویروس بلوتانگ (زبان آبی) گوسفند و ویروس آفریکَن هورس سیکنِس (بیماری اسب آفریقایی). آنتی بادی های ضد اوربی ویروس ها در بسیاری از مهره داران از جمله در انسان ها یافت می گردند.

ژنوم ویروس متشکل از ۱۰ قطعه RNA ی دو رشته ای با اندازه کلی ۱۸ kbp است. چرخه همانند سازی آن به چرخه همانند سازی رئوویروس ها شباهت دارد. اوربی ویروس ها نسبت به pH پایین، در مقایسه با پایداری عمومی سایر رئوویروس ها، حساس اند.

کولتی ویروس ها گونه دیگری را در رئوویریده شکل می دهند. ژنوم آنها متشکل از ۱۲ قطعه RNA ی دو رشته ای با اندازه کلی ۲۹ kbp است. ویروس تب کنه کلرادو، که توسط کنه ها منتقل می شود، قادر به آلوده ساختن انسان ها می باشد (فصل ۳۸ را ببینید). این ویروس در ایالت های جنوب غربی آمریکا یافت می شود و می تواند در بیماران آلوده، تب، بثورات، و علائم منتشره را ایجاد کند.

## کالیسی ویروس ها

علاوه بر روتاویروس ها و آدنوویروس های غیر قابل کشت، اعضای خانواده کالیسی ویریده عوامل مهم گاستروانتریت ویروسی در انسان ها هستند. مهم ترین اعضا، نوروویروس ها اند، که سویه نمونه ی آنها نوروالک ویروس است. ویژگی های کالیسی ویروس ها در جدول ۳-۳۷ خلاصه گردیده اند.

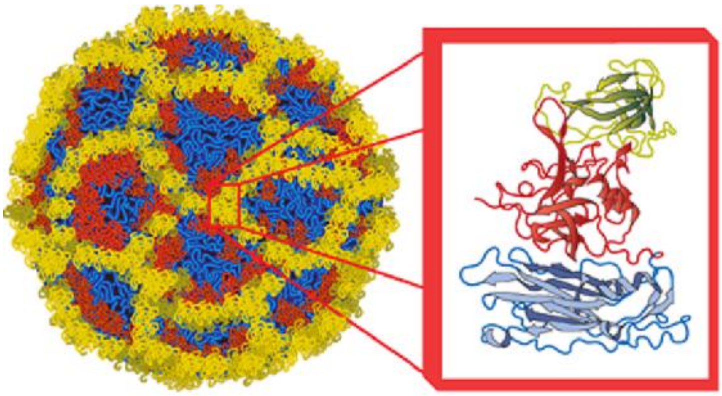
جدول ۳-۳۷. ویژگی های مهم کالیسی ویروس ها

| |
|---|
| **ویریون:** بیست وجهی به قطر ۴۰-۲۷ nm، فرو رفتگی های فنجان مانند بر روی کپسید خارجی |
| **ژنوم :** RNA ی تک رشته ای، خطی، پلاریته مثبت، غیر قطعه قطعه، به اندازه ۸/۳-۷/۴ kb ؛ دارای پروتئین متصل به ژنوم (VPg) |
| **پروتئین ها :** پلی پپتید های شکافته شده از یک پلی پروتئین پیش ساز؛ کپسید از یک پروتئین منفرد ساخته شده است. |
| **پوشش :** ندارد |
| **تکثیر:** سیتوپلاسم |
| **خصوصیات برجسته :** نوروویروس ها عوامل اصلی گاستروانتریت اپیدمیک غیر باکتریایی اند. ویروس های انسانی غیر قابل کشت می باشند. |

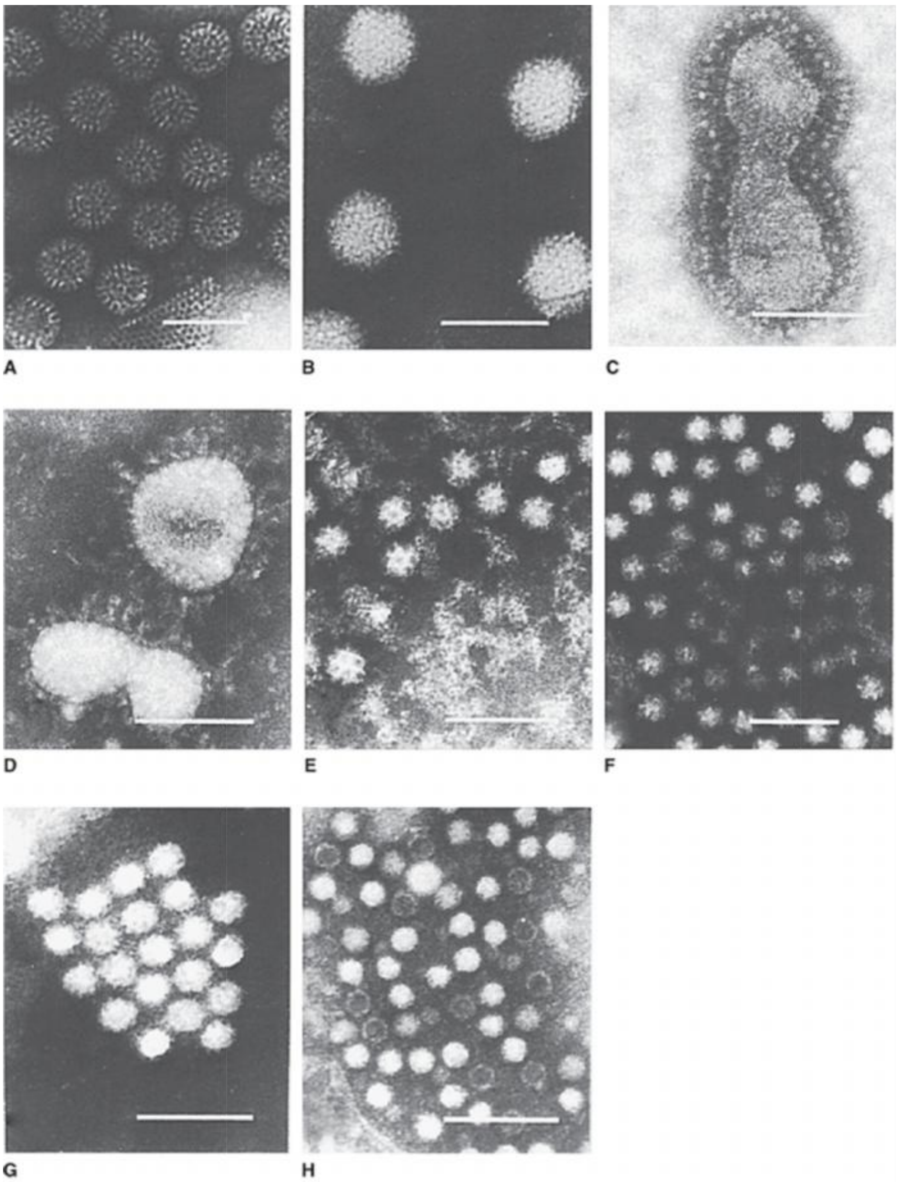
## رده بندی و ویژگی های آنتی ژنی

کالیسی ویروس ها به پیکورناویروس ها شباهت دارند، اما تا اندازه ای بزرگتر (۴۰-۲۷ nm) بوده و دارای یک پروتئین ساختاری اصلی منفرد می باشند (شکل ۶-۳۷). آنها در زیر میکروسکوپ الکترونی، مورفولوژی شاخصی را به نمایش می گذارند (شکل ۷-۳۷). خانواده کالیسی ویریده به پنج جنس تقسیم می گردد : نوروویروس، که مشتمل بر ویروس های نوروالک است؛ ساپوویروس، که شامل ویروس های شبه ساپورو می باشد؛ نِبوویروس، که ویروس های روده ای گاوی را در خود جای می دهد؛ لاگوویروس، ویروس بیماری خونریزی دهنده خرگوش؛ وِزی ویروس، که در بر دارنده ویروس اِگزانتِم وزیکولار خوک، کالیسی ویروس گربه سانان، و ویروس های دریازیِ یافت شونده در پینی پِد (جانداری شبیه به خوک آبی)، وال ها، و ماهی است. دو جنس نخست واجد ویروس هایی انسانی اند که نمی توان آنها را کشت داد؛ دو جنس آخر فقط سویه های حیوانی را در خود جای داده اند که می توانند در شرایط آزمایشگاه کشت شوند. ویروس بیماری خونریزی دهنده (همورازیک) خرگوش در سال ۱۹۹۵ در استرالیا به عنوان یک عامل کنترل بیولوژیک جهت کاستن از جمعیت خرگوش های وحشی کشور عرضه شد. سروتایپ های انسانی کالیسی ویروس تعریف نشده اند. ژنوتیپ های متعددی از نوروویروس ها مورد شناسایی قرار گرفته اند. سه ژنوتیپ با گاستروانتریت انسانی، با نام های GI، GII، و GIV در ارتباط هستند. از سال ۲۰۰۱ تا کنون، ویروس های ژنوتیپ GII.4 اکثر شیوع های گاستروانتریت در جهان را ایجاد کرده اند. به نظر می رسد نوروویروس ها، احتمالاً در پاسخ به ایمنی در جامعه، در طی زمان متحمل تغییر آنتی ژنی شده اند.

گیرنده های سلولی برای نوروویروس ها آنتی ژن های گروه خون – بافت هستند که بر روی اپیتلیوم مخاطی دستگاه گوارش بیان می شوند. وضعیت ترشح کننده یک شخص توسط ژن فوکوزیل ترانسفراز ۲ کنترل می گردد؛ اشخاص ترشح کننده – منفی (secretor-negative) در برابر عفونت با نوروالک ویروس مقاوم می باشند.



*شکل ۶-۳۷. ساختار پرتو X از کپسید نوروالک ویروس (چپ). ساختار زیرواحدی کپسید به تصویر کشیده شده است (قاب راست). دومیْن های S، P1، و P2 به ترتیب به رنگ های آبی، قرمز، و زرد نشان داده شده اند.*




*شکل ۷-۳۷. ریزنگار های الکترونی از ذرات ویروسِ یافت شده در مدفوع بیماران مبتلا به گاستروانتریت. این ویروس‌ها پس از رنگ آمیزی منفی، مرئی شده اند. ویروس های اختصاصی و بزرگنمایی اصلی ریزنگار ها عبارتند از : A : روتاویروس (×۱۸۵,۰۰۰). B : آدنوویروس روده ای (×۲۳۴,۰۰۰). C : کوروناویروس (×۲۴۹,۰۰۰) D : توروویروس (کوروناویروس) (×۲۴۹,۰۰۰) E : کالیسی ویروس (×۲۵۰,۰۰۰) F : آستروویروس (×۱۹۶,۰۰۰). G : نوروالک ویروس (کالیسی ویروس) (×۲۴۹,۰۰۰) . H : پاروویروس (×۲۴۹,۰۰۰) . میله ها = ۱۰۰ nm.*

**یافته های بالینی و تشخیص آزمایشگاهی**

نوروویروس ها (نوروالک ویروس) مهم ترین عوامل گاستروانتریت ویروسیِ اپیدمیک در بالغین هستند (جدول ۲-۳۷). گاستروانتریت غیر باکتریایی بر اساس ویژگی های زیر مشخص می گردد : (۱) نبود پاتوژن‌های باکتریایی، (۲) گاستروانتریت با شروع و بهبودی سریع و نشانه های نسبتاً خفیف، (۳) الگویی اپیدمیولوژیک از یک بیماریِ به شدت مسری که بدون پیشگرایی بخصوص از نظر سن و موقعیت جغرافیایی، به سرعت انتشار پیدا می کند. در گزارشات مربوط به شیوع های مختلف، بر اساس جنبه های بالینی غالب، از اصطلاحات گوناگونی (مانند گاستروانتریت ویروسی اپیدمیک، اسهال ویروسی، و بیماری استفراغ زمستانی) استفاده شده است.

گاستروانتریت ویروسی نوروالک از دوره کمون ۴۸-۲۴ ساعته برخوردار می باشد. شروع بیماری سریع، و دوره بالینی کوتاه بوده، ۶۰-۱۲ ساعت دوام می آورد؛ علائم عبارتند از : اسهال، تهوع، استفراغ، تب خفیف، درد های شکمی، سردرد، و بی حالی. بیماری می تواند در جریان مرحله علامت دار، ناتوان کننده باشد. اما بستری شدن به ندرت نیاز می شود. عفونت های نوروویروس نسبت به عفونت با ویروس های شبه ساپورو (ساپورو – لایک ویروس)، با احتمال بیشتری استفراغ ایجاد می کنند. دهیدراسیون (از دست رفتن آب بدن) شایع ترین عارضه در جوانان و سالمندان است. دفع ویروسی ممکن است به مدت طولانی، تا ۱ ماه پا بر جا بماند. هیچ پیامدی گزارش نشده است.

آزمایشات بر روی داوطلبان به وضوح نشان داده اند که حضور نوروالک ویروس با بیماری بالینی همزمان است. آنتی بادی در جریان بیماری توسعه پیدا می کند و معمولاً علیه عفونت مجدد با همان عامل، حفاظت کوتاه مدت دارد. ایمنی طولانی مدت همخوانی خوبی با حضور آنتی بادی های سرم ندارد. بعضی از داوطلبان پس از حدود ۲ سال می توانند با همان ویروس مجدداً آلوده شوند.

PCR ترانسکریپتاز معکوس گسترده ترین تکنیکِ مورد استفاده برای شناسایی کالیسی ویروس‌های انسانی در نمونه های بالینی (مدفوع و استفراغ) و نمونه های محیطی (غذا یا آب آلوده) است. به دلیل وجود تنوع ژنتیکی در میان سویه های پراکنده، انتخاب زوج های پرایمر PCR بسیار اهمیت دارد. در هر گرم از مدفوع در در اوج ریزش ژنوم ویروسی (۵-۲ روز پس از عفونت) تا ۱۰۰ بیلیون کپی از ژنوم ویروسی می تواند وجود داشته باشد.

غالباً برای یافتن ذرات ویروس در نمونه های مدفوعی از میکروسکوپ الکترونی استفاده می شود. اگرچه، ذرات نوروویروس معمولاً در غلظت پایینی حضور داشته و تشخیص آنها دشوار است (مگر آن که نمونه ها در اوج ریزش ویروسی جمع آوری گردند)؛ آنها را باید به کمک IEM شناسایی نمود. ایمونو سنجش های الایزا بر پایه ذرات نوترکیب شبه ویروس، می توانند پاسخ های آنتی بادی را بیابند. در این شیوه، افزایش چهار برابری یا بیشتر در تیتر آنتی بادی IgG در سرم های مراحل حاد و نقاهت گواه یک عفونت اخیر می باشد. با این همه، شناساگر های لازم به طور وسیع در دسترس قرار ندارند، و آنتی ژن ها قادر به شناسایی پاسخ ها بر ضد تمامی انواع آنتی ژنیک نوویروس ها نیستند.

**اپیدمیولوژی و ایمنی**

کالیسی ویروس های انسانی از پراکنش جهانی برخوردار اند. نوروویروس ها شایع ترین عوامل گاستروانتریت غیر باکتریایی در آمریکا بوده، برآورد می شود سالانه ۲۱ میلیون مورد گاستروانتریت را موجب گردند.

ویروس ها اغلب با شیوع های اپیدمیک گاستروانتریت منتقله توسط آب، منتقله توسط غذا، و مرتبط با سخت پوستان دریایی همراه اند. تمام گروه‌های سنی می توانند تحت تاثیر قرار گیرند. شیوع ها در همه‌ی سال، با نقطه اوج فصلی در ماه های سرد تر، حادث می شوند. راه اولیه انتقال نوروالک ویروس انتشار مدفوعی – دهانی است. اکثر شیوع ها توسط غذا یا به واسطه انتقال شخص به شخص از راه اشیا یا پخش شدن مایعات بدنی آلوده (استفراغ، ماده مدفوعی) اتفاق می افتند. شیوع ها در مکان های بسته، نظیر کشتی های مسافرتی و خانه های سالمندان، بارز هستند.

خصوصیات نوروویروس عبارت است از : دوز عفونت زایی پایین (به تعداد کم، ۱۰ ذره ویروس)، پایداری نسبی در محیط، و شیوه های متعدد انتقال. این ویروس در برابر ۱۰ ppm از کلر و حرارت دیدن تا ۶۰°C بقا دارد؛ و می تواند در اویستر (صدف) های بخار پز شده حفظ شود.

هیچ نوع سنجش خنثی سازی در شرایط آزمایشگاهی برای مطالعه ایمنی در دسترس نیست. مطالعات بر روی داوطلبان نشان داده اند که حدود ۵۰٪ از بالغین در برابر بیماری حساس می باشند. آنتی بادی نوروالک ضد ویروس، در مقایسه با آنتی بادی ضد روتاویروس که در اوایل کودکی بروز می یابد، بعد ها در زندگی به دست می‌آید. در کشورهای در حال توسعه، اکثر کودکان با رسیدن به سن ۴ سالگی، از آنتی بادی های ضد نوروویروس برخوردار اند.

**درمان و کنترل**

درمان به صورت علامتی است. دوز عفونت زایی پایین اجازه انتقال مؤثر ویروس را می دهد. شستشوی مناسب دست ها احتمالاً مهم ترین شیوه در کنترل عفونت و انتقال نوروویروس است. به دلیل ماهیت عفونت زاییِ مدفوع، باید نکات بهداشتی را رعایت کرد. محدود سازی و گند زدایی مناطق آلوده و ضد عفونی تختخواب و ملافه آن می تواند به کاهش انتشار ویروسی کمک نماید. فرآوری دقیق و درست مواد غذایی و آموزش افرادی که با مواد غذایی

سر و کار دارند، مهم است، زیرا بسیاری از شیوع‌ها به واسطه غذا رخ می‌دهند. تصفیه آب آشامیدنی و آب استخر شنا شیوع های نوروویروس را کم می کند. هیچ واکسنی وجود ندارد.

## آستروویروس ها

آستروویروس ها در حدود nm ۳۰–۲۸ قطر داشته و در زیر میکروسکوپ الکترونی، مورفولوژی ستاره مانند مشخصی را نشان می دهند (شکل ۷–۳۷، F). آنها دارای یک RNA ی تک رشته ای، و پلاریته مثبت، به اندازه kb ۷/۴–۶/۴ هستند. خانواده آستروویریده دو جنس دارد؛ تمام ویروس های انسانی در جنس مام آستروویروس رده بندی می گردند. دست کم هشت سروتایپ از ویروس های انسانی به وسیله IEM و نوترالیزاسیون مورد شناسایی قرار گرفته اند.

آستروویروس ها بیماری اسهالی ایجاد می کنند و ممکن است در مقادیر فوق العاده زیاد در مدفوع بریزند. این ویروس ها از راه مدفوعی – دهانی با واسطه غذا یا آب آلوده، از راه تماس شخص به شخص، یا از راه سطوح آلوده منتقل می شوند. آنها به عنوان پاتوژن‌های نوزادان و کودکان، بیماران بستری شده ی سالمند و مبتلایان به نقص ایمنی، تشخیص داده شده اند (جدول ۲–۳۷). آنها ممکن است توسط میزبانانی که سیستم ایمنی ناقص دارند، برای دوره های مدیدی دفع گردند.

آستروویروسهای حیوانی در انواعی از پستانداران و پرندگان یافت می شوند و اخیراً در چند گونه خفاش شناسایی گشته اند. برای آستروویروس ها، معمولاً آزمون بالینی انجام نمی شود، اما با میکروسکوپ الکترونی، آنتی ژن، یا RT-PCR می توان به شناسایی دست یافت.

## خلاصه فصل

- رئوویروس ها و روتاویرس ها بدون پوشش، و دارای ژنوم RNA دو رشته ای و قطعه قطعه هستند.
- رئوویروس ها مسبب بیماری انسانی شناخته نشده اند، اما برای مطالعات بیماری زایی ملکولی، سیستم های مدل مهمی اند.
- روتاویروس ها مهم ترین عوامل بیماری اسهالی در نوزادان و کودکان در سرتاسر جهان می باشند.
- بازآرایی ژنتیکی به سهولت با روتاویروس ها رخ می دهد.
- کالیسی ویروس ها ویروس هایی بدون پوشش با یک ژنوم RNA تک رشته ای و غیر قطعه قطعه هستند.
- نوروویروس ها، جنسی از کالیسی ویروس ها عوامل اصلی گاستروانتریت اپیدمیک غیر باکتریایی در سرتاسر جهان می باشند.
- روتاویروس ها و نوروویروس ها عمدتاً با انتشار مدفوعی – دهانی انتقال می یابند؛ نوروویروس ها با شیوع های منتقل شونده توسط غذا و منتقل شونده توسط آب ارتباط دارند.
- واکسن های خوراکیِ روتاویروس زنده ی ضعیف شده در دسترس بوده، امن و کارآمد اند؛ برای نوروویروس، واکسنی وجود ندارد.

## پرسش های مروری

۱. یک مرد ۳۶ ساله اویستر (صدف) خام می خورد. بیست و چهار ساعت بعد، او با شروع ناگهانی استفراغ، اسهال و سردرد، بیمار می شود. محتمل ترین عامل گاستروانتریت وی کدام است؟

الف) آستروویروس

ب) ویروس هپاتیت A

پ) ویروس نوروالک

ت) روتاویروس، گروه A

ث) اکوویروس

۲. این ویروس مهم ترین علت گاستروانتریت در نوزادان و کودکان است. این ویروس عفونت هایی را موجب می شود که اغلب شدید اند و ممکن است برای حیات برای نوزادان مخاطره آمیز باشند.

الف) اکوویروس

ب) نوروالک ویروس

پ) روتاویروس، گروه A

ت) اوربی ویروس

ث) پاروویروس

۳. در یک ویلای تابستانی جنگلی، ۲۴ ساعت پس از یک مهمانی برای ملاقات اقوام، یک شیوع از گاستروانتریت اپیدمیک اتفاق افتاد. نمونه هایی که دو هفته بعد، از چاه آبی که منبع آب آشامیدنی بود، گرفته شدند، برای کولی فرم های مدفوعی منفی بودند. به احتمال زیاد منبع شیوع کدام است؟

الف) پشه ها یا کنه ها، که به تعداد زیاد در محل حضور داشتند.

ب) غذای آلوده ای که در مهمانی داده شد.

پ) جویبار نزدیکی که از آن برای ماهیگیری استفاده شد.

ت) فردی که به پنومونی مبتلا بود.

ث) استخر شنا

۴. این عامل گاستروانتریت ویروسی دارای ژنوم RNA دو رشته ای و کپسید دو پوسته ای می باشد. این عامل عضوی از کدام خانواده ویروسی است؟

الف) آدنوویریده

ب) آستروویریده

پ) کالیسی ویریده

ت) رئوویریده

ث) کوروناویریده

۵. روتاویروس و ویروس نوروالک ویروس هایی به طور مشخص متفاوت هستند. با این وجود، آنها در کدام یک از خصوصیات زیر اشتراک دارند؟

الف) راه مدفوعی – دهانی انتقال

ب) آنها عمدتاً بیماری را در نوزادان و کودکان ایجاد می کنند.

پ) آنها معمولاً بیماری ملایمی را در کودکان به وجود می‌آورند.

ت) الگوهای عفونت، هیچ تنوع فصلی را نشان نمی دهند.

ث) ژنوم RNA ی دو رشته‌ای

۶. از آنجایی که عفونت های روتاویروس می توانند شدید باشند، یک واکسن می تواند سودمند واقع شود. کدام یک از گفته های زیر درباره واکسن روتاویروس صحیح تر است؟

الف) یک واکسن روتاویروس انسانی کشته شده ی گروه A برای استفاده در آمریکا به تأیید رسیده است.

ب) واکسن های زنده ی ضعیف شده برای استفاده در آمریکا به تأیید رسیده اند.

پ) توسعه واکسن در نتیجه ی تنوع آنتی ژنیِ سریع در ویروس، پیچیده شده است.

ت) دارو های ضد ویروسیِ در دسترس، نیاز به واکسن را مرتفع می سازند.

ث) توسعه واکسن در نتیجه ی عدم رشد ویروس در کشت سلولی پیچیده شده است.

۷. روتاویروس ها و آسترووویروس ها در تعدادی از خصوصیات اشتراک دارند. آنها در کدام خصیصه زیر فاقد اشتراک می باشند؟

الف) تعدد سروتایپ های موجود

ب) توانایی ایجاد گاستروانتریت در نوزادان و کودکان

پ) توانایی ایجاد گاستروانتریت در بیماران بستری شده ی سالمند

ت) واکسن زنده ی در دسترس

ث) راه مدفوعی – دهانی انتقال

۸. یک مرد ۲۳ ساله به ایتالیا مسافرت می نماید. او یک روز ناگهان به تهوع و استفراغ، و پس از ۵ ساعت، به گرفتگی های شکمی و اسهال آبکی دچار می گردد. تب وجود ندارد. کدام یک از ویروس های زیر به احتمال زیاد عامل بیماری این فرد است؟

الف) کالیسی ویروس

ب) روتاویروس

پ) رئوویروس

ت) آدنوویروس

ث) آسترووویروس

۹. کدام یک از گفته های زیر درباره گاستروانتریت روتاویروسی نادرست است؟

الف) نام عامل مسبب بر اساس نمای آن پیشنهاد شده است.

ب) بیشترِ ۶۰۰,۰۰۰ مورد مرگ تخمینیِ رخ داده در سرتاسر جهان از این بیماری، از دهیدراسیون (از دست دادن آب بدن) بوده اند.

پ) اکثر موارد بیماری در نوزادان و کودکان رخ می دهند.

ت) عامل مسبب عمدتاً معده را آلوده می سازد.

ث) بیماری از راه مدفوعی – دهانی انتقال می یابد.

۱۰. بیماری نوروالک ویروس ممکن است توسط تمام موارد زیر پیشگیری گردد، مگر :

الف) پرهیز از خوردن میوه های خام

ب) واکسن بازآرایی زنده

پ) شستشوی دقیق دست ها

ت) پرهیز از نوشیدن آب محلی

ث) پرهیز از خوردن اویستر های خام

۱۱. کدام یک از گفته های زیر درباره نوروویروس ها نادرست است؟

الف) آنها تقریباً نیمی از موارد گاستروانتریت ویروسی را در آمریکا ایجاد می نمایند.

ب) آنها مسئول اپیدمی های گاستروانتریت اند.

پ) آنها معمولاً باعث ایجاد بیماری ای می شوند که ۲-۱ هفته دوام می آورد.

ت) ویروس های مشابه در میان حیوانات دریازی گسترده اند.

ث) آنها معمولاً در کودکان و بالغین بیماری ایجاد می کنند تا در نوزادان.

۱۲. تمام گفته های زیر درباره روتاویروس ها صحیح است، مگر :

الف) واکسن روتاویروس واجد RNA پلیمراز نوترکیب به عنوان ایمونوژن است.

ب) روتاویروس ها عامل اصلی اسهال در کودکان هستند.

پ) روتاویروس ها عمدتاً از راه مدفوعی – دهانی انتقال می یابند.

ت) روتاویروس ها به خانواده رئوویروس تعلق دارند، که از ژنـوم RNA ی دو رشته ای و قطعه قطعه برخوردار است.

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- پ | ۲- پ | ۳- ب |
| ۴- ت | ۵- الف | ۶- ب |
| ۷- ت | ۸- الف | ۹- ت |
| ۱۰- ب | ۱۱- پ | ۱۲- الف |

# فصل ۳۸ بیماری های ویروسی منتقل شونده توسط بندپا و منتقل شونده توسط جونده

**مقدمه**

ویروس های منتقل شونده توسط بندپا (arthropod-borne viruses) یا آربوویروس ها و ویروس های منتقل شونده توسط جونده (rodent-borne viruses) بیانگر گروه بندی اکولوژیک ویروس هایی واجد چرخه انتقال پیچیده با دخالت بندپایان یا جوندگان هستند. این ویروس ها از ویژگی های فیزیکی و شیمیایی متفاوتی برخوردار اند و در چند خانواده ویروسی رده بندی می گردند.

آربوویروس ها و ویروس های منتقل شونده توسط جونده در میان خانواده های آرِناویریده، فلاوی ویریده، رئوویریده، و توگاویریده رده بندی گشته اند. ویروس های تب خونریزی دهنده آفریقایی در خانواده فیلوویریده رده بندی شده‌اند (جدول ۱-۳۸، شکل ۱-۳۸). تعدادی از بیماری هایی که در اینجا توصیف می شوند، بیماری های عفونیِ در حال ظهور لحاظ می گردند (فصل ۲۹ را ببینید).

آربوویروس ها به واسطه بندپایان خونخوار از یک میزبان مهره دار به دیگری انتقال می‌یابند. ناقل (وِکتور) در اثر خوردن خون مهره داری که ویرمی دارد (ویروس در خون او حضور دارد) عفونت پایدار برای تمام عمر را کسب می کند. ویروس ها بدون مدرکی از بیماری یا آسیب، در بافت های بندپا به تکثیر می پردازند. بعضی از آربوویروس ها در طبیعت به واسطه انتقال از راه تخمدان، در بندپایان حفظ می شوند.

بیماری های اصلی آربوویروس در سرتاسر جهان عبارتند از : تب زرد، دانگ (تب استخوان شکن)، انسفالیت B ی ژاپنی، انسفالیت سِنت لوئیس، انسفالیت اسبی غربی، انسفالیت اسبی شرقی، انسفالیت منتقل شونده توسط کنه، تب نیل غربی، و تب پشه خاکی. در آمریکا، مهم ترین عفونت های آربوویروسی، انسفالیت لاکِراس، تب نیل غربی، انسفالیت سنت لوئیس، انسفالیت اسب شرقی، و انسفالیت اسبی غربی هستند.

بیماری های ویروسیِ منتقل شونده توسط جونده، در طبیعت به واسطه انتقال مستقیم بین گونه ای یا درون گونه ای از جونده به جونده، بدون مشارکت ناقل های بندپا، حفظ می شوند. عفونت ویروسی معمولاً پایدار است. انتقال از راه تماس با مایعات بدنی یا فضولات رخ می دهد.

بیماری های ویروسی اصلی منتقل شونده توسط جونده عبارتند از : عفونت های هانتاویروس، تب لاسا، و تب های خونریزی دهنده آمریکای جنوبی. در آمریکا، مهم ترین بیماری های منتقل شونده توسط جونده، سندرم ریوی هانتاویروس یا HPS (hantavirus pulmonary syndrome) و تب کنه کلرادو هستند. همچنین، تب های خونریزی دهنده آفریقایی – ماربورگ و ابولا – در اینجا لحاظ شده اند. میزبان های مخزن آنها ناشناخته اند، اما جوندگان یا خفاش ها مورد ظن می باشند.

**عفونت های آربوویروس انسانی**

چند صد آربوویروس وجود دارند، که از بین آنها حدود ۱۰۰ آربوویروس، پاتوژن های انسانی شناخته شده‌اند. آربوویروس هایی که انسان ها را آلوده می سازند، زونوتیک (مشترک بین انسان و حیوان) می باشند، و انسان ها میزبان هایی تصادفی اند که در نگاهداشت یا انتقال چرخه ویروس نقش مهمی ایفا نمی کنند. استثنائات، تب زرد شهری و دانگ هستند. بعضی از چرخه های طبیعی، ساده و شامل عفونت یک میزبان مهره دار غیر انسانی (پستاندار یا پرنده) بوده که به واسطه گونه ای از پشه یا کنه انتقال می یابد (مانند تب زرد جنگلی و تب کنه کلرادو). اگرچه سایرین پیچیده تر اند. برای مثال، انسفالیت منتقل شونده توسط کنه می تواند پس از خوردن شیر خام بز ها یا گاو های آلوده شده ای منتقل گردد که در چراگاه های مملو از کنه، جایی که چرخه کنه – جونده به وقوع می پیوندد، به چرا پرداخته اند.

ویروس های گاهی در پی یک بیماری (دانگ، تب زرد) یا بعد از ناحیه جغرافیایی ای که نخستین بار از آنجا به دست آمدند (انسفالیت سِنت لوئیس، تب نیل غربی) نام گرفته اند. آربوویروس ها در تمامی مناطق معتدله و گرمسیری یافت می شوند، اما آنها در نواحی گرمسیری، با وفور حیوانات و بندپایان، بیشترین شیوع را دارا هستند.

بیماریهای ایجاد شونده توسط آربوویروس‌ها می‌توانند به سه سندرم بالینی تقسیم گردند : (۱) تب هایی از نوع تمایز نیافته با بثورات ماکوپاپولار یا بدون آن، و معمولاً خوش خیم؛ (۲) انسفالیت (التهاب مغز)، اغلب با میزان بالای مرگ و میر موردی؛ و (۳) تب های خونریزی دهنده، که آنها نیز غالباً وخیم و کشنده اند. این طبقه بندی تا اندازه‌ای اختیاری بوده، و بعضی از آربوویروس‌ها ممکن است با بیش از یک سندرم (برای مثال دانگ) مرتبط باشند.

درجه تکثیر ویروسی و جایگاه غالب موضعی شدن در بافت ها، سندرم بالینی را تعیین می نماید. بنابراین، هر آربوویروس می تواند بیماری تب دار خفیفی را در بعضی از بیماران و انسفالیت یا یک حساسیت خونریزی دهنده را در سایرین پدید آورد.

عفونت های آربوویروس در توزیع های جغرافیایی و الگو های ناقلی مشخص حادث می شوند (شکل ۲-۳۸). هر قاره الگوی آربوویروس متعلق به خود را داشته و نام ها معمولاً پیشنهادی اند، برای نمونه، انسفالیت اسبی ونزوئلایی، انسفالیت B ی ژاپنی، انسفالیت موری والی (استرالیا). بسیاری از

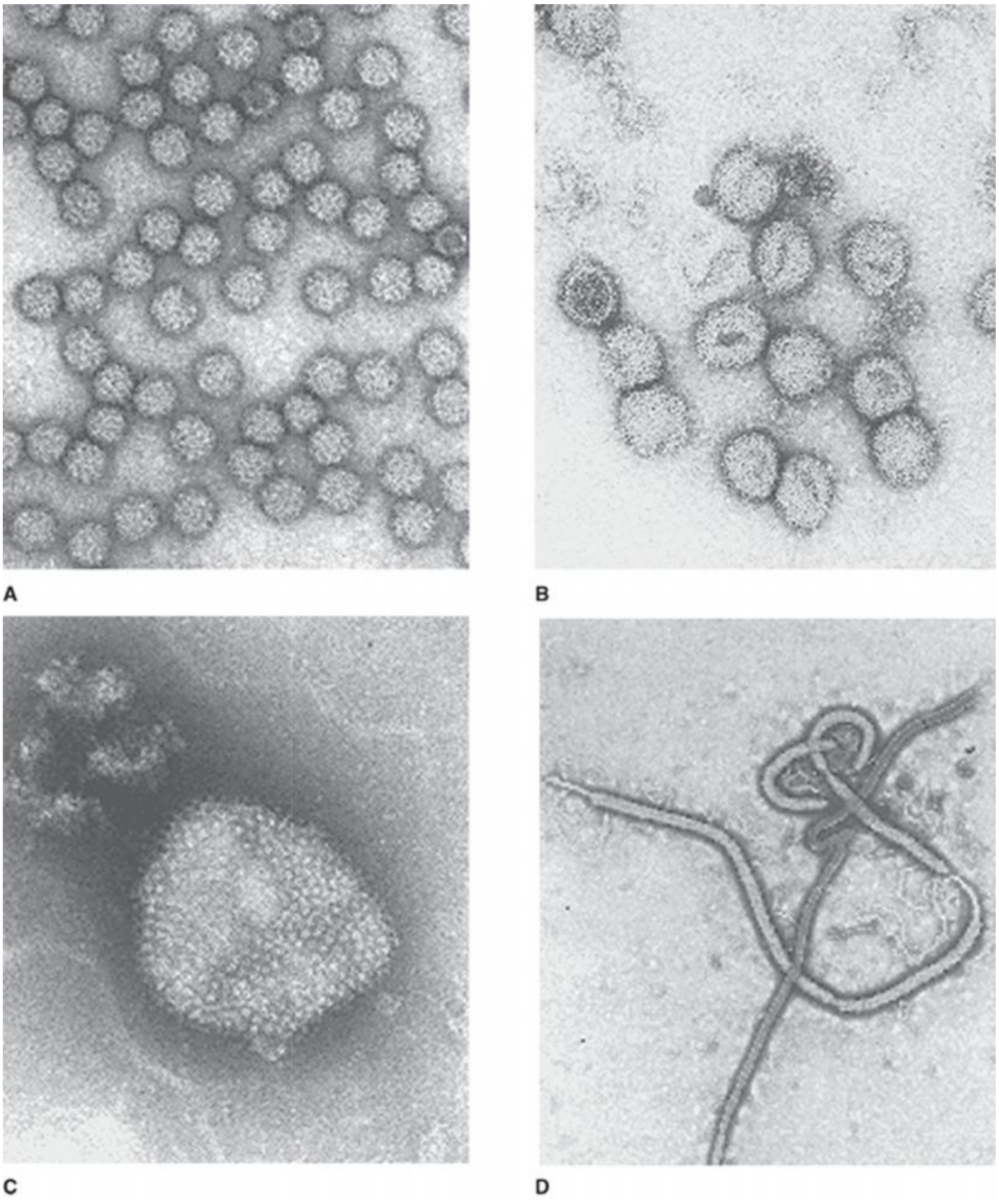
انسفالیت ها عفونت هـای آلفاویروس و فلاوی ویروسِ منتشر شونده توسط پشه هـا هستند، اگرچـه گـروهی از بیماری هـای انسفالیت کالیفـرنیا از بونیاویروس ها ناشی می شوند. در یک قاره معین، بر اساس میزبانان ویروس و ناقل ها در یک سال معین، ممکن است در توزیع، تغییر وجود داشته باشد.

چند آربوویروس عفونت های انسانی مهمی را در آمریکا ایجاد می‌کنند. (جدول ۲-۳۸). تعداد موارد از سالی به سال دیگر کاملاً متفاوت است.

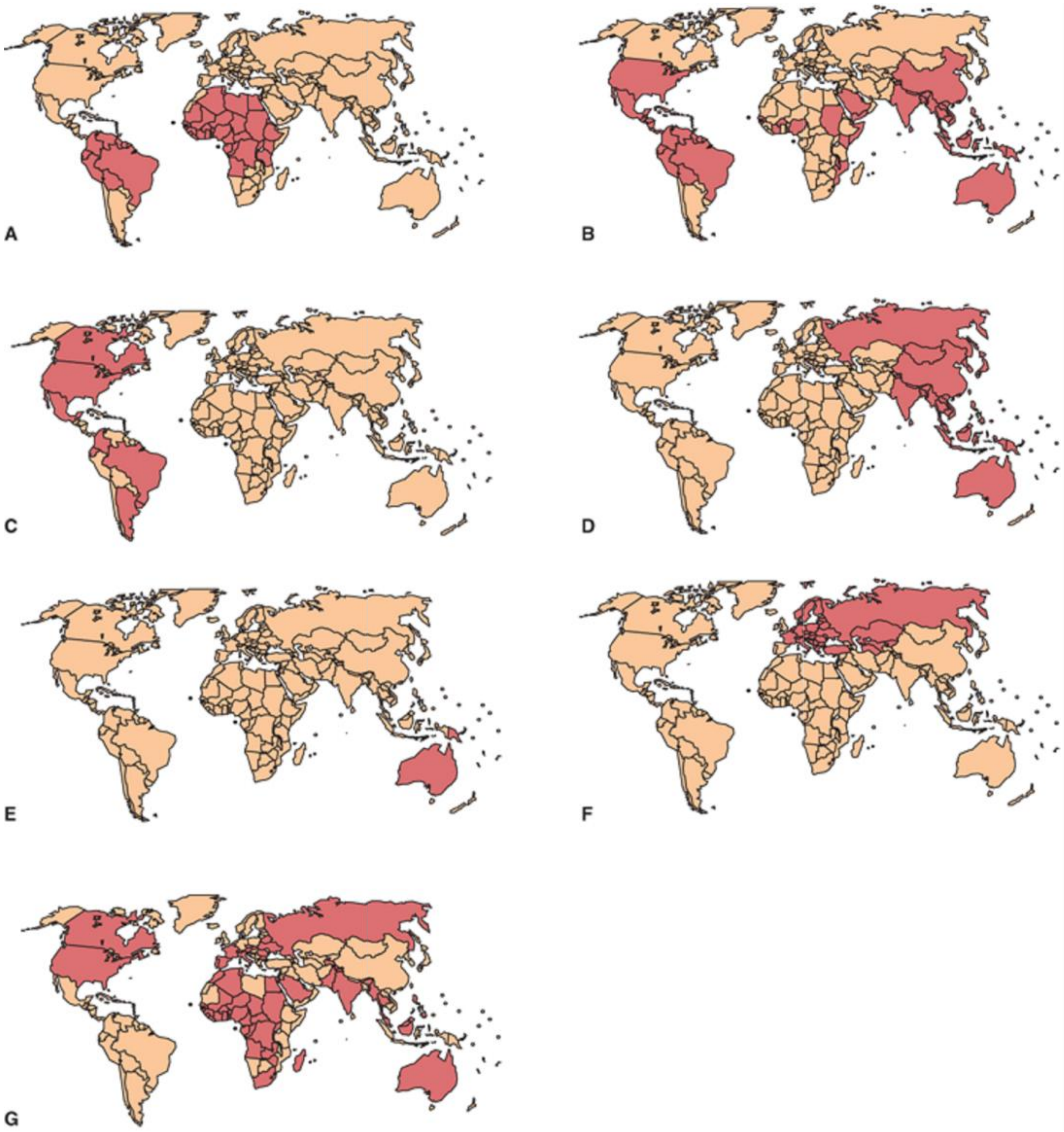
جدول ۱-۳۸. رده بندی و ویژگی های بعضی از ویروس های منتقل شونده توسط بندپا و منتقل شونده توسط جونده

| **رده بندی تاکسونومیک** | **اعضای مهم آربوویروس منتقل شونده توسط جونده** | **ویژگی های ویروس** |
|---|---|---|
| آرناویریده | | |
| جنس آرناویروس | دنیای جدید : ویروس های گوآناریتو، جونین، ماکوپو، سابیا، و وایت واتر آرویو، دنیای قدیم : ویروس های لاسا و لنفوسیتیک کوروریومننژایتیس ، منتقل شونده توسط جونده | کروی به قطر ۳۰۰-۵۰ nm (به طور متوسط ۱۳۰-۱۱۰ nm) ژنوم : RNA ی تک رشته ای، دو قطعه ای، پلاریته منفی و دو قطبی، با اندازه کلی ۱۴-۱۰ kb. ویریون حاوی یک ترانسکریپتاز است. چهار پلی پپتید اصلی. پوشش. تکثیر : سیتوپلاسم. سرهم شدن : الحاق در ریبوزوم ها و جوانه زنی از غشای پلاسمایی |
| بونیاویریده | | |
| جنس اورتوبونیاویروس | ویروس‌های آنوفل A و B، بونیام وِرا، انسفالیت کالیفرنیا، گوآما، لاکراس، اوروپوچه، و تورلوک. منتقل شونده توسط بندپا (پشه ها) | کروی به قطر ۱۲۰-۸۰ nm . ژنوم : RNA ی تک رشته ای، سه قطعه ای پلاریته منفی یا دو قطبی، با اندازه کلی ۱۹-۱۱ kb. ویریون حاوی یک تراسکریپتاز است. چهار پلی پپتید اصلی. پوشش. تکثیر : سیتوپلاسم. سر هم شدن : جوانه زنی به داخل گلژی |
| جنس هانتاویروس | ویروس هانتاویروس (تب خونریزی دهنده کره ای)، ویروسِ سئول (تب خونریزی دهنده به همراه سندرم کلیوی)، ویروس سین نامْبْرِه (سندرم ریوی هانتاویروس). منتقل شونده توسط جونده | |
| جنس نایرووویروس | ویروس های تب خونریزی دهنده کریمن - کنگو، بیماری گوسفند نایروبی، و ساخالین. منتقل شونده توسط بند پا (کنه ها) | |
| جنس فِلِبوویروس | ویروس های تب ریفت والی، تب پشه خاکی (فلبوتوموس)، و اوکونیئمی؛ منتقل شونده توسط بندپا (پشه ها، پشه خاکی ها، کنه ها) | |
| فیلوویریده | | |
| جنس ماربورگ ویروس | ویروس های ماربورگ | رشته های طویل، قطر ۸۰ nm × طول متغیر (بیش از ۱۰,۰۰۰ nm)، اگرچه اکثراً به طور متوسط حدود ۱۰۰۰ nm. ژنوم : RNA ی تک رشته ای، پلاریته منفی، غیر قطعه قطعه، با اندازه ۱۹ kb. هفت پلی پپتید. پوشش. تکثیر : سیتوپلاسم. سر هم شدن : جوانه زنی از غشای پلاسمایی |
| جنس ابولاویروس | ویروس های ابولا | |
| فلاوی ویریده | | |
| جنس فلاوی ویروس | ویروس‌های انسفالیت برزیلی (روسیو ویروس)، دانگ، انسفالیت B ی ژاپنی، بیماری کیاسانور فارِست، بیماری لوپینگ، انسفالیت مورای والی، تب خونریزی دهنده اومْسْک، انسفالیت سنت لوئیس، انسفالیت منتقل شونده توسط کنه، تب نیل غربی، و تب زرد. منتقل شونده توسط بندپا (پشه ها، کنه ها) | کروی به قطر ۶۰-۴۰ nm. ژنو: RNA ی تک رشته ای، پلاریته مثبت، با اندازه ۱۱ kb. ژنوم RNA ی عفونت زا. پوشش. سه پلی پپتید ساختاری، دوتای آنها گلیکوزیله. تکثیر : سیتوپلاسم. سر هم شدن : درون شبکه اندوپلاسمی. تمامی ویروس‌ها به لحاظ سرولوژیک خویشاوند اند. |

| | | |
|---|---|---|
| رئوویریده | | |
| جنس کولتی ویروس | ویروس تب کنه کلرادو. منتقل شونده توسط بندپا (کنه ها، پشه ها) | کروی به قطر nm ۸۰–۶۰. ژنوم : RNA ی تک رشته ای، ۱۲–۱۰ قطعه ایِ خطی، با اندازه کلی kbp ۲۷–۱۶. فاقد پوشش. ده تا ۱۲ پلی پپتید ساختـاری. تکثیر و سر هم شدن : سیتوپلاسم (فصل ۳۷ را ببینید) |
| جنس اوربی ویروس | ویروس‌های بیماری اسب افریقایی و زبان آبی. منتقل شونده توسط بندپا (پشه‌ها) | |
| توگاویریده | | |
| جنس آلفا ویروس | ویروس های چیکانگانیا، انسفالیت اسبی شرقی، غربی، و ونزوئلایی. ویروس های مارپارو، اونیونگ – نیونگ، راس ریوِر، سِملیکی فارِست و سیندبیس. منتقل شونده توسط بندپا (پشه ها) | کروی به قطر nm ۷۰. نوکلئوکپسید حاوی ۴۲ کپسومر است. ژنوم : RNA ی تک رشته ای، پلاریته مثبت، با اندازه kb ۱۲–۱۱. پوشش. سه یا چهار پلی پپتید ساختاری، دوتای آنها گلیکوزیله. تکثیر : سیتوپلاسم. سر هم شدن : جوانه زنی از میان غشای سلولی میزبان. تمامی ویروس ها به لحاظ سرولوژیک خویشاوند اند. |




*شکل ۱–۳۸. ریزنگار های الکترونی از آربوویروس های شاخص و ویروس های منتقل شونده توسط جونده. A : یک آلفاویروس، سِملیکی فارِست ویروس (توگاویریده) . B : یک عضو نمونه از بونیاویریده، اوکونیئمی ویروس. C : یک آرناویروس، تاکاریب ویروس (آرناویریده). D : ابولا ویروس (فیلوویریده).*




شکل ۲–۳۸. توزیع های مشخص فلاوی ویروس های مسبب بیماری انسانی. A : ویروس تب زرد. B : ویروس دانگ. C : ویروس انسفالیت سنت لوئیس. D : ویروس انسفالیت B ی ژاپنی. E : ویروس انسافلیت مورای والی. F : ویروس انسفالیت منتقل شونده توسط کنه. G : ویروس نیل غربی.

جدول ۲-۳۸. خلاصه ای از عفونت های انسانی اصلی آربوویروس و ویروس منتقل شونده توسط جونده در آمریکا

| بیماری ها[a] | مواجهه | توزیع | ناقل های اصلی | عفونت: نسبت موردی (بروز سنی) | عارضه[b] | مرگ و میر (٪) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| انسفالیت اسبی شرقی (آلفا ویروس) | روستایی | اقیانوس اطلس، ساحل جنوبی | آئدِس، کولِکس | (نوزادان) ۱:۱۰<br>(میانسالان) ۱:۵۰<br>(سالمندان) ۱:۲۰ | + | ۳۰-۷۰ |
| انسفالیت اسبی غربی (آلفا ویروس) | روستایی | اقیانوس آرام، نواحی کوهستانی، جنوب غربی | کولکس تارسالیس، آئدس | (زیر ۵ سال) ۱:۵۰<br>(بالای ۱۵ سال) ۱:۱۰۰۰ | + | ۳-۷ |
| انسفالیت اسبی ونزوئلایی (آلفا ویروس) | روستایی | جنوب (همچنین آمریکا جنوبی و مرکزی) | آئدس، پسوروفورا، کولکس | (زیر ۱۵ سال) ۱:۲۵<br>(بالای ۱۵ سال) ۱:۱۰۰۰ | ± | مرگ و میر ها نادر |
| انسفالیت سنت لوئیس (فلاوی ویروس) | شهری - روستایی | گسترده | کولکس | (زیر ۹ سال) ۱:۸۰۰<br>(۹-۵۹ سال) ۱:۴۰۰<br>(بالای ۶۰ سال) ۱:۸۵ | ± | (زیر ۶۵ سال) ۳-۱۰<br>(بالای ۶۵ سال) ۳۰ |
| تب نیل غربی (فلاوی ویروس) | شهری - روستایی | گسترده | کولکس، آئدس، آنوفل | ۱:۱۵ | نامعلوم | ۳-۱۵ |
| انسفالیت کالیفرنیا (لاکراس) (اورتوبونیاویروس) | روستایی | مرکزی شمالی، اقیانوس اطلس، جنوب | آئدس تری سریاتوس | نسبت نامعلوم (اکثر موارد زیر ۲۰ سال) | نادر | حدود ۱ |
| سندرم ریوی هانتاویروس (هانتاویروس) | روستایی | جنوب غربی، غرب | پرومیسکوس، مانیکولاتوس[c] | نامعلوم | نامعلوم | ۳۰ |
| تب کنه کلرادو (کولتی ویروس) | روستایی | اقیانوس آرام، نواحی کوهستانی | درماسنتور آندرسونی | نسبت نامعلوم (تمامی سنین مبتلا می شوند) | نادر | مرگ و میر ها نادر |

a. مورد نشان داده شده در پرانتز زیر نام بیماری، جنسی است که در آن ویروس (های) مسبب رده بندی شده است (اند). خانواده های ویروس در جدول ۱-۳۸ اشاره و توصیف گردیده اند.

b. عارضه : +، شایع؛ ±، گاهاً.

c. مخزن جونده ای؛ بدون ناقل.

## انسفالیت های توگاویروس و فلاوی ویروس

### رده بندی و ویژگی های توگاویروس ها و فلاوی ویروس ها

در خانواده توگاویریده، جنس آلفاویروس مشتمل بر حدود ۳۰ ویروس با قطر ۷۰nm است کـه از یک ژنـوم RNA ی تک رشته ای و پلاریته مثبت برخوردار انـد (جدول ۱-۳۸ را ببینید). پوششِ احـاطه کننده ذره، دو گلیکو پروتئین دارد (شکل ۱-۳۸ را ببینید). آلفاویروس ها غالباً عفونت های پایداری را در پشه ها مستقر ساخته و به واسطه پشه ها یا سایر بندپایان خونخـوار، بین مهره داران منتقل می شوند. آنها دارای توزیـع جهـانی می باشند. این ویروس هـا توسط pH اسیدی، حرارت، حلال هـای لیپید، شوینده هـا، سفید کننده، فنل، الکل ۷۰٪، و فـرم آلدهید غیـر فعال می شوند. اکثراً توانایی هماگلوتینه کنندگی دارند. ویروس سرخجه، که در جنس مجزایی در خانواده توگاویریده رده بندی شده است، ناقل بندپا نداشته و یک آربوویروس نیست (فصل ۴۰ را ببینید).

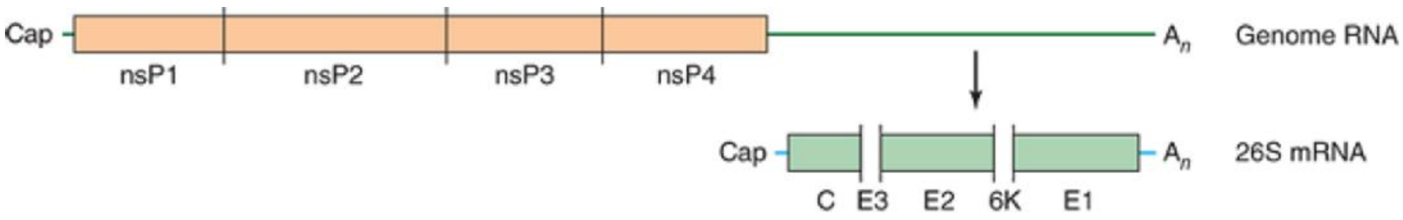
خانواده فلاوی ویریده مشتمل بر حدود ۷۰ ویروس با قطر ۶۰-۴۰ nm است که از یک ژنوم RNA ی تک رشته ای، و پلاریته مثبت برخوردار اند. در ابتدا، فلاوی ویروس ها در خانواده توگاویریده به عنوان «آربوویروس های گروه B» گنجانده شده بودند، اما آنها به دلیل اختلافات در سازمان ژنوم ویروسی، به یک خانواده مجزا حرکت داده شدند. پوشش ویروسی، دو گلیکو پروتئین دارد. بعضی از فلاوی ویروس ها به واسطه پشه ها و کنه ها بین

مهره داران منتقل می شوند، اما سایرین میان جوندگان یا خفاش ها، بدون هر ناقل حشره ایِ شناخته شده ای، انتقال می یابند. بسیاری واجد توزیع جهانی هستند. تمامی فلاوی ویروس ها به لحاظ آنتی ژنیک خویشاوند اند. فلاوی ویروس ها مشابه با آلفا ویروس ها غیر فعال می شوند، و بسیاری نیز توانایی هماگلوتینه کنندگی را نشان می دهند. ویروس هپاتیت C، که در جنس مجزایی در خانواده فلاوی ویریده رده بندی شده است، ناقل بندپا نداشته و یک آربوویروس نیست (فصل ۳۵ را ببینید).

#### تکثیر توگاویروس ها و فلاوی ویروس ها

ژنوم RNA آلفاویروس پلاریته مثبت است (شکل ۳-۳۸). mRNAهای طول ژنوم و تحت ژنومی (۲۶S) در طی رونویسی تولید می شوند. رونوشت طول ژنوم یک پلی پروتئین پیش ساز را تولید می کند که پروتئین های غیر ساختاری (یعنی رپلیکاز، ترانسکریپتاز) لازم برای همانند سازی RNA را به رمز در می آورد. mRNA ی تحت ژنومی، پروتئین های ساختاری را کد می کند. پروتئین ها به واسطه شکافتنِ پس از ترجمه، رها می گردند. آلفا ویروس در سیتوپلاسم تکثیر کرده و با جوانه زنیِ نوکلئوکپسید ها از میان غشای پلاسمایی، به بلوغ می رسد. داده های توالی حاکی از آن اند که ویروس انسفالیت اسبی غربی یک نوترکیب ژنتیکی از ویروس انسفالیت اسبی شرقی و ویروس سیندبیس است.

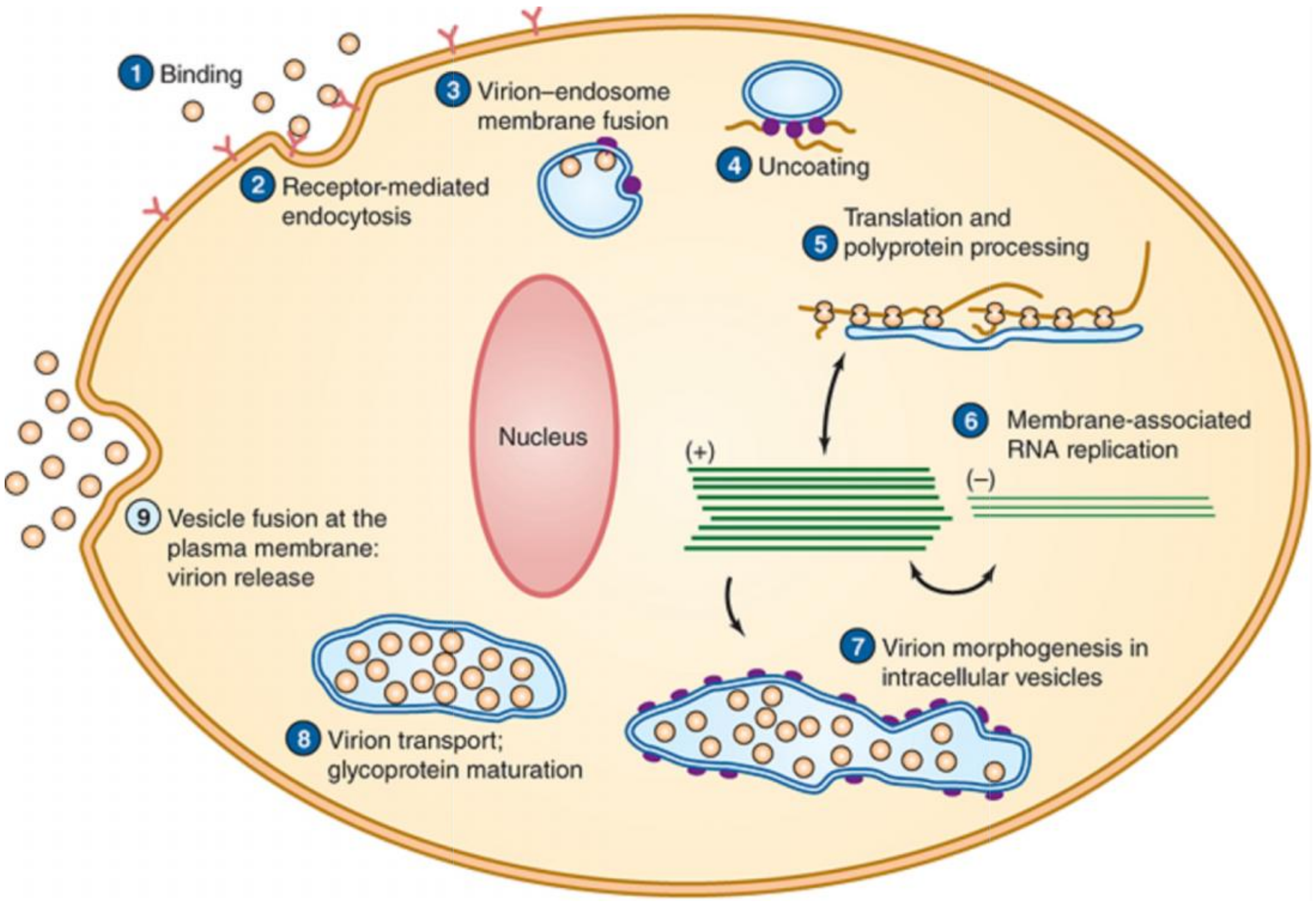
ژنوم RNA ی فلاوی ویروس نیز پلاریته مثبت است. یک پروتئین پیش ساز بزرگ در طی همانند سازی ویروسی، از mRNA های طول ژنوم تولید می شود؛ این پروتئین توسط پروتئاز های ویروسی یا میزبانی می شکافد و تمامی پروتئین های ویروسی، هم ساختاری و هم غیر ساختاری، را ثمر می دهد. فلاوی ویروس ها در سیتوپلاسم تکثیر می شوند، و ذره در وزیکول های درون سلولی سر هم می گردد (شکل ۴-۳۸). ازدیاد غشا های درون سلولی از مشخصه های سلول های آلوده به فلاوی ویروس است.




*شکل ۳-۳۸. سازمان ژنومی آلفا ویروس ها. پروتئین های nsP یا غیر ساختاری (nonstructural proteins) از RNA ی ژنومی، به صورت یک پلی پروتئین ترجمه می‌شوند که توسط پروتئاز ویروسیِ حاضر در nsP2 به چهار پروتئین غیر ساختاری پردازش می گردند. پروتئین های ساختاری از یک mRNA ی ۲۶S تحت ژنومی، به صورت یک پلی پروتئین ترجمه می شوند که توسط ترکیبی از پروتئاز های ویروسی و سلولی، به یک پروتئین کپسید (C)، سه پروتئین پوشش (envelope) (E3، E2، و E1) و یک پروتئین متصل به غشا، موسوم به 6K پردازش می گردد. C، E2، و E1 اجزای اصلی ویریون ها بوده و در شکل، تیره گردیده اند.*

#### ویژگی های آنتی ژنیِ توگاویروس ها و فلاوی ویروس ها

تمامی آلفاویروس ها به لحاظ آنتی ژنیک خویشاوند اند. این ویروس ها، به دلیل شاخصه های آنتی ژنیِ مشترک، در تکنیک های ایمونو تشخیصی، واکنش های متقاطع نشان می دهند. آزمون‌های مهار هماگلوتیناسیون، الایزا، و ایمونو فلئورسنس، هشت کمپلکس آنتی ژنیک یا سروگروه از آلفاویروس ها را معلوم کرده اند که چهار مورد از آنها با انسفالیت اسبی غربی، انسفالیت اسبی شرقی، انسفالیت اسبی ونزوئلایی، و ویروس سِملیکی فارِست مشخص شده اند. شناسایی یک ویروس اختصاصی را می توان با استفاده از آزمون‌های نوترالیزاسیون انجام داد. به طور مشابه، تمامی فلاوی ویروس ها در جایگاه های آنتی ژنیک اشتراک دارند. دست کم هشت کمپلکس آنتی ژنیک، بر اساس آزمون های نوترالیزاسیون برای آلفاویروس ها و ۱۰ سروکمپلکس برای فلاوی ویروس ها مورد شناسایی قرار گرفته اند. پروتئین پوشش (E) هماگلوتینین ویروسی است و در بر دارنده شاخصه های اختصاصی به گروه، اختصاصی به سروکمپلکس، و اختصاصی به نوع می‌باشد. مقایسات توالی ژن گلیکو پروتئین E نشان می دهد که ویروس های درون یک سروکمپلکس در توالی اسید آمینه ای خود بیش از ۷۰٪ اشتراک دارند، اما همسانی اسید آمینه ای در میان سروکمپلکس ها، کمتر از ۵۰٪ است.




*شکل ۴-۳۸. چرخه حیات فلاوی ویروس.*

**بیماری زایی و آسیب شناسی**

در میزبانان مهره دار حساس، تکثیر ویروسی اولیه در سلول های میلوئید و لنفوئید یا در اندوتلیوم عروقی اتفاق می افتد. تکثیر در سیستم عصبی مرکزی به توانایی ویروس در عبـور از سد خون – مغز و آلوده نمودن سلول هـای عصبی بستگی دارد. در عفونت طبیعی پرندگـان و پستانـداران، یک عفونت ناآشکار معمول است. برای چند روز، ویـرمی وجود دارد، و ناقل های بندپا به واسطه خونخواری در جریان این دوره، ویروس را کسب می کنند، که گام نخست در انتشار آن به سایر میزبان ها است.

بیماری در حیوانات آزمایشگاهی بینش هایی را در خصوص بیماری انسانی در اختیار می نهد. موش ها برای مطالعه بیماری زایی انسفالیت مورد استفاده واقع شده اند. پس از تلقیح زیرجلدی، تکثیر ویروس در بافت های موضعی و گره های لنفی ناحیه ای روی می دهد. آنگاه، ویروس به جریـان خون راه یافته و منتشر می شود. بر اساس نوع عامل اختصاصی، بافت های متفاوت، از جمله مونوسیت – ماکروفاژ ها، سلول های اندوتلیال، ریه، کبد و ماهیچه ها، از تکثیر بیشتر حمایت می کنند. ویروس به کمک مکانیسم‌های ناشناخته ای، شاید با دخالت نورون های بویایی یا سلول‌های عروق مغز، از سد خون – مغز می گذرد، و منتشر می شود. در تمام انسفالیت های ناشی از آربوویروس، تخریب عصبی گسترده ای رخ می دهد.

در اکثر قریب به اتفاق عفونت ها، پیش از آن که تهاجم به سیستم عصبی روی دهد، ویروس کنترل می شود. تهاجم به فاکتور های متعددی از قبیل سطح ویرمی، زمینه ژنتیکی میزبان، پاسخ های ایمنی ذاتی و انطباقی میزبان، و ویرولانس سویه بستگی دارد. انسان ها یک حساسیت وابسته به سن را نسبت به عفونت های سیستم عصبی مرکزی، با بیشترین حساسیت برای نوزادان و سالمندان، نشان می دهند.

انسفالیت های اسبی در اسب ها دو مرحله ای اند. در مرحله اول (بیماری جزئی یا ماینور)، ویروس در بافت غیـر عصبی تکثیر می شود و چند روز پیش از نخستین علائم درگیـری سیستم عصبی مرکزی، در خـون حضور دارد. در مرحله دوم (بیماری اصلی یا ماژور)، ویروس در مغز تکثیر پیدا کرده، سلول ها آسیب می بینند و تخریب می شوند، و انسفالیت از نظر بالینی آشکار می‌گردد. پیش از آن که بیماری بالینی تظاهر یابد، وجود غلظت های بالایی از ویروس در بافت مغز ضروری است.

**یافته های بالینی**

دوره کمون انسفالیت ها بین ۴ و ۲۱ روز است. عفونت های ناآشکار شایع اند. بعضی از اشخاص آلوده شده بیماری شبه آنفولانزای خفیفی را توسعه می دهند، در حالی که در سایرین، انسفالیت پدید می آید. شروع ناگهانی بوده، همراه با سردرد شدید، تب و لرز، تهوع، درد های عمومی و بی حالی است. ظرف ۴۸-۲۴ ساعت، خواب آلودگی حادث می شود و بیمار ممکن است گیج به نظر رسد. اختلال ذهنی، لرزش، تشنج، و کُما در موارد شدید رخ می دهند. تب به مدت ۱۰-۴ روز دوام می آورد. درصد مرگ و میر در انسفالیت ها متغیر است (جدول ۲-۳۸ را ببینید). در انسفالیت B ی ژاپنی، میزان مرگ و میر در گروه های سنی سالمند ممکن است بالا بوده، به ۸۰٪ برسد. عوارض ممکن است خفیف تا شدید و شامل زوال عقل، تغییرات شخصیتی، فلج، ناتوانی در تکلم (زبان پریشی یا آفازی) و علائم مخچه ای باشند.

**تشخیص آزمایشگاهی**

**الف) برداشت ویروس و شناسایی مستقیم**

کوشش ها برای جدا سازی ویروس نیازمند رعایت احتیاط های زیستْ ایمنی است تا از بـروز عفونت های آزمایشگـاهی پیشگیری به عمل آید. ویروس صرفاً در اوایل عفونت، قبل از پیدایش علائم، در خون وجود دارد. ویروس را همچنین می توان، بر اساس عامل، در مایع مغزی نخاعی و نمونه های بافت یافت. معمولاً، آلفاویروس ها و فلاوی ویروس ها قادر به رشد در رده های سلولی معمولی، نظیر Vero، BHK، HeLa، و MRC-5 هستند. رده های سلولی پشه مفید می باشند. تلقیح درون مغزی به موش های شیرخوار یا هامستر ها نیز ممکن است برای جدا سازی ویروس استفاده شود.

سنجش های شناسایی آنتی ژن و واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) جهت شناسایی مستقیم RNA یا پروتئین های ویروسی در نمونه های بالینی، برای بعضی از آربوویروس ها در دسترس اند. استفاده از آنتی بادی های مونوکلونالِ اختصاصی به ویروس در سنجش های ایمونو فلئورسنس، شناسایی سریع ویروس در نمونه های بالینی را تسهیل می نماید.

**ب) سرولوژی**

ظرف چند روز پس از آغاز بیماری، آنتی بادی های خنثی کننده، و مهار کننده هماگلوتیناسیون قابل پی بـردن هستند. این آنتی بادی ها سال ها پا بر جا می مانند. آزمون مهار هماگلوتیناسیون ساده ترین آزمون تشخیصی می باشد، اما این آزمون به جای شناسایی ویروس مسبب اختصاصی، گروه را می‌شناسد. حساس‌ترین سنجش های سرولوژیک، ایمونوگلوبولین M (IgM) اختصاصی به ویروس را در سرم یا مایع مغزی نخاعی به واسطه الایـزا مورد شناسایی قرار می دهند.

به اثبات رساندن یک تیتر چهار برابری یا بیشتر در آنتی بادی هـای اختصاصی در جریان عفونت، به منظور تأیید تشخیص ضرورت دارد. نخستین نمونه از سرم باید تا جایی که ممکن است بلافاصله پس از آغاز بیماری، و دومین نمونه از آن، ۳-۲ هفته بعد گرفته شود. باید واکنش پذیری متقاطع درون گـروه آلفاویروس یا فلاوی ویروس در اتخـاذ تشخیص لحـاظ گردد. پس از عفونت با یکی از اعضای گروه، آنتی بادی های ضد دیگر اعضا نیز ممکن است پدیدار شوند. هنگامی که یک اپیدمی در اثر عضوی از اعضای گروه سرولوژیک در ناحیه ای روی دهد که در آنجا عضوی دیگر از گروه، اندمیک است، تشخیص سرولوژیکی دشوار خواهد شد.

**ایمنی**

گمان می رود ایمنی پس از یک عفونت واحد، دائمی باشد. تصور می شود پاسخ های آنتی بادی هومورال و ایمنی سلولار، هر دو، در حفاظت از عفونت و بهبود آن اهمیت دارند. در نواحی اندمیک، جمعیت ممکن است در نتیجه ی عفونت های ناآشکار، ایمن شود؛ نسبت اشخـاص برخوردار از آنتی بادی هـا بـر ضد ویـروس محلیِ منتقل شونـده تـوسط بندپا، با سن افـزایش پیـدا می کند.

به دلیل وجود آنتی ژن هـای مشترک، پاسخ به ایمونیزاسیون یا عفونت با یکی از ویروس هـای گروه ممکن است به واسطه مواجهه قبلی با عضو دیگری از همان گروه تعدیل شود. این مکانیسم ممکن است در اعطای مصونیت به یک جامعه در برابر یک اپیدمی از عامل خویشاوند دیگر حائز اهمیت باشد (برای مثال، انسفالیت B ی ژاپنی در مناطقی که برای تب نیل غربی اندمیک است، وجود ندارد).

**اپیدمیولوژی**

در نواحیِ به شدت اندمیک، تقریباً کل جمعیت انسانی ممکن است با یک آربوویروس آلوده گردد. اکثر عفونت‌ها بدون علامت هستند. در بین گروه‌های سنی بخصوص، برای بسیاری از عفونت های آربوویروس، نسبت های بالای عفونت به مـورد به چشم می خورد (جدول ۲-۳۸ را ببینید). اکثر مـوارد در ماه های تابستان در نیمکره شمالی رخ می دهند، زمانی که بندپایان بیشترین فعالیت دارند.

**الف) انسفالیت های اسبی شرقی و غربی**

انسفالیت اسبی شرقی شدید ترین انسفالیست آربوویروسی، با بالاترین درصد مرگ و میر است. عفونت‌ها در آمریکا نادر و اسپورادیک بوده، به طور میانگین پنج مورد تأیید شده در هر سال می باشند. در مورد انسفالیت اسبی غربی، انتقال ویـروس در منـاطق روستـایی اتفاق می افتد، جـایی که پرندگـان و

پشه های کولکس تارسالیس در حفظ چرخه ویروس دخالت دارند. عفونت در انسان ها سالانه به طور متوسط ۱۵ موردِ تأیید شده است. اگرچه نمونه هایی در گذشته وجود داشته است (آخرین آنها در سال ۱۹۸۷) که در آنها انسان‌ها و اسب ها در سطوح اپیدمیک و اپیزوتیک آلوده گردیده اند. شیوع ها نواحی وسیعی از ایالت های غربی آمریکا، و کانادا را تحت تاثیر قرار دادند.

**ب) انسفالیت سنت لوئیس**

ویروس انسفالیت سِنت لوئیس مهم‌ترین عامل انسفالیت اپیدمیک در انسان‌ها در آمریکای شمالی است (شکل ۲–۳۸ را ببینید). این ویروس حدود ۱۰,۰۰۰ مـورد عفونت و ۱۰۰۰ مورد مرگ را از زمـان تشخیص آن در سال ۱۹۳۳، به خود اختصاص داده است. میزان های شیوع سرمی عموماً پایین هستند و بروز انسفالیت سنت لوئیس، هر سال در آمریکا تفاوت نشان می دهد. در حال حاضر سالانه به طور میانگین ۱۰۰ موردِ تأیید شده وجـود دارد. کمتر از ۱٪ از عفونت هـای ویروسی، از نظر بالینی آشکـار می باشند. پیش از وقـوع عفونت های انسانی، حضور پشه های آلوده ضروری است. با این همه، عوامل اجتماعی اقتصادی و فرهنگی (تهویه مطبوع، توری های نصب شونده روی در و پنجـره، کنترل پشه هـا) بر میـزان مواجهه جمعیت با این ناقل هـای حمل کننده ویروس تاثیر می نهند.

**پ) تب نیل غربی**

تب نیل غربی به وسیله عضوی از کمپلکس آنتی ژنیک انسفالیـت B ی ژاپنی، از فلاوی ویروس ها ایجاد می شود. این بیماری در اروپا، خاورمیانه، آفریقا، اتحاد جماهیر شوروی سابق، جنوب غربی آسیا، و اخیراً در آمریکا رخ می دهد. تب نیل غربی به طور غیر منتظره در سال ۱۹۹۹ در شهر نیویورک ظاهر شد، و به هفت مورد مرگ، و مرگ و میر گسترده در طیفی از پرندگان اهلی و غیر اهلی انجامید. تجزیه و تحلیل توالی جدا شده های ویروسی نشان داد که منشأ آن از خاورمیانه بود؛ این ویروس احتمالاً در یک پرنده آلوده، پشه یا مسافر انسانی، از اقیانوس اطلس عبور کرده بود.

طی ۳ سال، ویروس نیل غربی حرکت بین قاره ای خود را در آن سوی آمریکا کامل کرد و به صورت حضور دائمی در مناطق معتدل آمریکای شمالی استقرار یافت. ویروس نیل غربی در تمام ۴۸ ایالت مجاور شناسایی شده است. اکنون، این ویروس عامل اصلی انسفالیت آربوویروسی در آمریکا است. سایر آربوویروس هـایی که موارد اسپورادیک از بیماری تهاجـم به عصب را در آمریکا ایجاد می کنند، شامل ویروس لاکراس و ویروس هـای انسفالیت شرقی و سنت لوئیس هستند. تخمین زده می شود حدود ۸۰٪ از عفونت های نیل غربی بدون علامت، حدود ۲۰٪ ایجاد کننده تب نیل غربی، و کمتر از ۱٪ مسبب بیماری تهاجم به عصب (مننگو انسفالیت یا فلج شُل حاد) باشند. انسفالیت کشنده در افراد سالمند شایع تر است. یک نقص ژنتیکی که از آن یک نوع غیـر عملکـردی از گیرنده CCR5 شیمیوکـاین حاصل می شود، به عنوان یک فاکتور خطر برای عفونت های علامت دار نیل غربی شناسایی شده است. اپیدمی ویروس نیل غربی ۲۰۰۲ نخستین موارد مستند از انتقال شخص به شخص از طریق پیوند عضو، تزریق خون، در رحم، و شاید تغذیه با شیر مادر را در خود جای داد. غربالگری اهدا کنندگان خون برای ویروس نیل غربی در سال ۲۰۰۳ در آمریکا به اجرا درآمد.

ویـروس نیل غـربی ویـرمی و یک بیماری حـاد و تب دار خفیف بـا لنف آدنوپاتی و بثورات جلدی را موجب می شود. درگیری گذرای مننژ ممکن است در جریان مرحله حاد روی دهد. تنها یک نوع آنتی ژنیک از ویروس وجود دارد، و ایمنی احتمالاً دائمی است.

در سال ۲۰۰۳، واکسن نیل غربی برای اسب ها در دسترس قرار گرفت. هیچ واکسن انسانی ای موجود نیست. پیشگیری از بیماری ویروس نیل غربی به کنترل پشه ها و حفاظت در برابر پشه گزیدگی وابسته است.

**ت) انسفالیست B ی ژاپنی**

انسفالیت B ی ژاپنی عامل اصلی انسفالیت ویروسی در آسیا است (شکل ۲–۳۸ را ببینید). سالیانه، حدود ۵۰,۰۰۰ مورد در چین، ژاپن، کره، و شبه قاره هند با ۱۰,۰۰۰ مرگ، عمدتاً درمیان کودکان و سالمندان اتفاق می‌افتد. میزان مرگ و میر می‌تواند از ۳۰٪ فزونی یابد. درصد بالایی از بقا یافتگان (تا ۵۰٪) با پیامد های عصبی و روان‌پزشکی بر جای می مانند. طبق گزارش، عفونت‌ها در سه ماهه اول و سه ماهه دوم بارداری به مرگ جنین منتهی می شوند.

مطالعات شیوع سرمی از تقریباً مواجهه جهانی با ویروس انسفالیت B ی ژاپنی در دوران بلوغ حکایت دارند. نسبت تخمینی عفونت های بدون علامت به علامت دار ۳۰۰ به یک است. هیچ درمانی وجود ندارد. چند واکسن کارآمد انسفالیت ژاپنی در آسیا در دسترس اند. یک واکسن مشتق شده از کشت سلول Vero ی غیـر فعال شده، در سال ۲۰۰۹ در آمریکا به تأیید رسیـده است.

**ث) چیکانگانیا ویروس**

این آلفاویروس منتقل شونده توسط پشه عضوی از کمپلکس آنتی ژنیک سملیکی فارست است. این ویروس در سال ۲۰۰۴ در کنیا، پس از چند دهه عدم حضور، مجدداً ظاهر گردید، و متعاقباً شیوع هایی وسیع از عفونت را در هند، جنوب شرقی آسیا، و ناحیه اقیانوس هند ایجاد نمود. در سال ۲۰۰۷، این ویروس یک شیوع را در ایتالیا پدید آورد. موارد گهگاهی در مسافرانی که به آمـریکا باز می گردند، گزارش می شوند. در سال ۲۰۱۳، چیکانگانیا ویروس در منطقه کارائیب مستقر شد، و احتمالاً به سرعت گسترش یافت. از لحـاظ

بالینی، عفونت به تب دانگ شباهت دارد، اما با احتمال بیشتری، تب بالا، بثورات، و درد شدیـد مفاصل را ایجـاد می کند؛ عفونت هـای بدون علامت نادر اند. هیچ واکسنی در دسترس نیست.

**ج) انسفالیت منتقل شونده توسط کنه**

این فلاوی ویروس یک عامل مهم انسفالیت در اروپا، روسیه، و شمال چین است. حـدود ۱۲،۰۰۰–۱۰،۰۰۰ مـورد از انسفالیت منتقل شونده توسط کنه هر ساله گزارش می شود، که اکثر موارد آن در کشور های واقع در جنوب شرقی دریـای بالتیک (اِستونی، لاتویِا، لیتووانی)، اِسلووانی، و روسیـه رخ می دهند. بیماری عمدتاً در اوایـل تابستان، مخصوصاً در انسان هایی که در جریان فعالیت های بیرون از منزل در مناطق جنگلی با کنه های ایگزودس پِرسولکاتوس و ایگزودس ریسینوس مـواجهه داشته اند، روی می دهـد. سه ساب تایپ از ویروس موجب بیماری انسانی می شوند : ساب تایپ های اروپایی، خاور دور، و سیبریایی، که به نظر می رسد واریانت سیبریایی ویرولانت ترین آنها باشد. بسیاری از گونه های حیوانات می توانند توسط ویروس آلوده شوند؛ انتقال شخص به شخص گزارش نشده است.

برای انسفالیت منتقل شونده توسط کنه درمان اختصاصی ای وجود ندارد. اقدامات حفاظتیِ شخصی، نظیر پوشیدن لباس های مناسب، می توانند به کاهش خطر مواجهه کمک کنند. واکسن های مؤثر، که در استرالیا، آلمان، و روسیه تولید گشته اند، و مبتنی بر سویه های اروپایی و خاور دور از ویروس می باشند، در دسترس قرار دارند.

**درمان و کنترل**

هیچ درمان اختصاصی ای وجود ندارد. کنترل بیولوژیک میزبان مهره دارِ طبیعی، به ویژه هنگامی که میزبان ها پرندگان وحشی اند، عموماً غیر عملی است. موثـر ترین شیوه، کنترل بندپا، برای مثال از طریـق اسپـری کردن حشره کش هـا جهت کشتن پشه ها است. اقدامات پیشگیرانه ی شخصی، شامل پرهیز از تماس با پشه ها به واسطه استفاده از مواد دفع کننده پشه، و پوشیدن لباس‌های حفاظتی است. پنجره های خانه باید توری مناسب داشته باشد.

واکسن های کارآمدی از ویروس کشته شده برای حفاظت اسب ها در برابر انسفالیت های اسبی شرقی، غربی، و ونزوئلایی توسعه پیدا کرده اند. یک واکسن ویروس زنده ی ضعیف شده برای انسفالیت اسبی ونزوئلایی جهت کاستن از دوره اپیدمی در میان اسب ها، در دسترس قرار دارد. این واکسن ها برای مصرف انسانی نیستند. واکسن های غیر فعال شده ی آزمایشی علیه ویروس های انسفالیت اسبی شرقی، غربی، و ونزوئلایی برای حفاظت از کارکنان آزمایشگاه در دسترس هستند. واکسن های انسفالیت B ژاپنی، هم از نوع ویروس کشته شده و هم از نوع ویروس زنده ی ضعیف شده، در چند کشور آسیایی استفاده می شوند. در آمریکا، واکسن برای اشخاصی در دسترس است که به کشور های اندمیک مسافرت می نمایند.

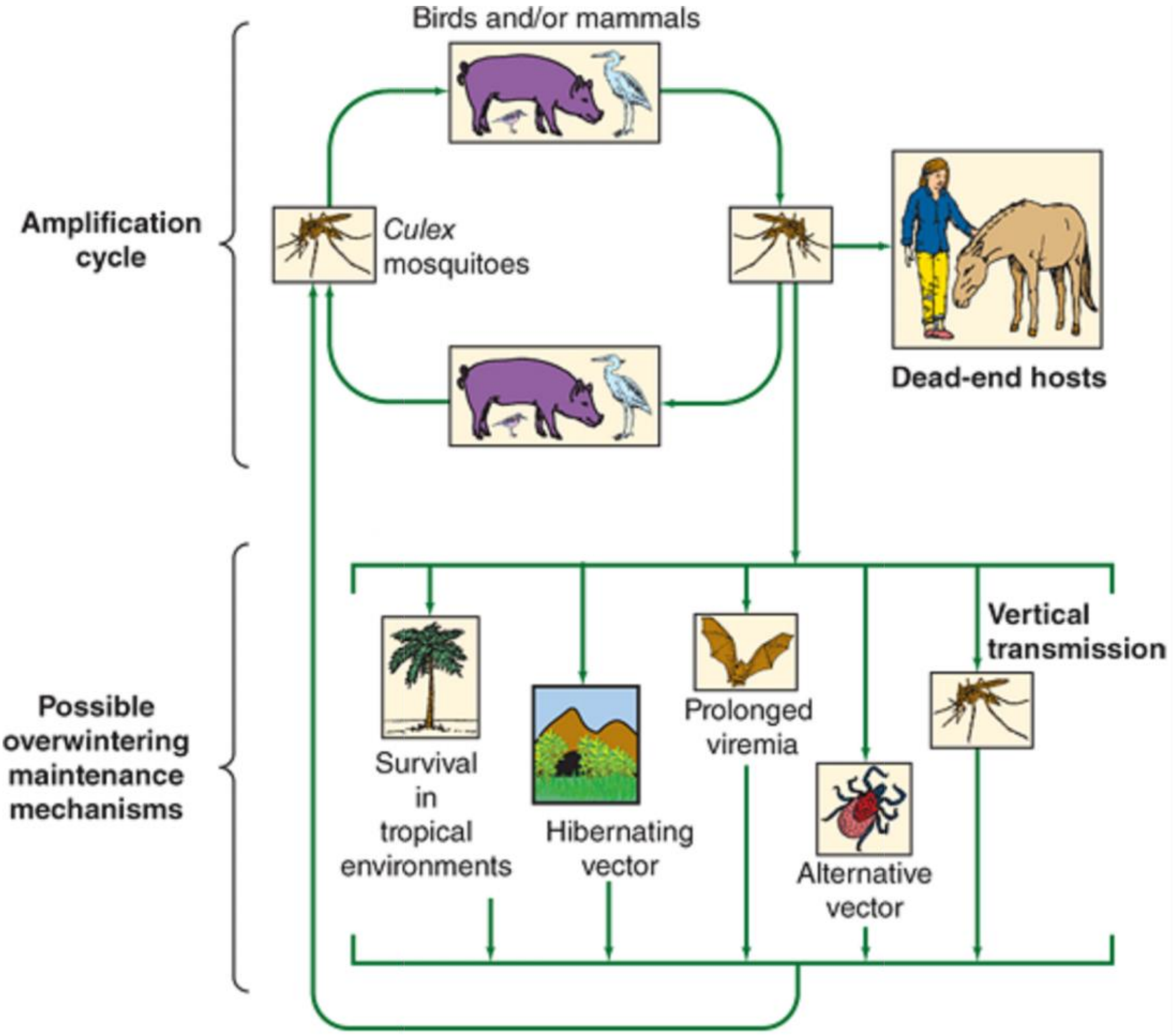
**چرخه های انتقال میزبان – ناقل آربوویروس**

عفونت انسان ها با ویروس های انسفالیت منتقل شونده توسط پشه هنگامی روی می دهد که یک پشه یا بندپایی دیگر نخست یک حیوان آلوده و سپس یک انسان را نیش بزند.

انسفالیت های اسبی شرقی، غربی، و ونزوئلایی به وسیله پشه های کولیسیـن به اسب ها یا انسان ها از یک چرخه پشه – پرنده – پشه منتقل می شوند (شکل ۵–۳۸). اسب ها به سان انسان ها میزبان هایی غیر ضروری برای بقای ویروس هستند. انسفالیت های اسبی شرقی و ونزوئلایی، هر دو، در اسب ها شدید بوده، مرگِ تا ۹۰٪ از حیوانات مبتلا را به همراه دارند. انسفالیت اسبی غربیِ اپیزوتیک برای اسب ها کمتر کشنده است. به علاوه انسفالیت اسبی شرقی در برخی پرندگـان اهلی، اپیـزومی (همه گیـری در حیوانات) شدیدی را پدید می آورد. در انسفالیت سنت لوئیس، ویروس نیل غربی، و انسفالیت B ی ژاپنی نیز چرخه پشه – پرنده – پشه وجود دارد. خوک ها میزبان مهمی برای انسفالیت B ی ژاپنی اند. پشه ها برای تمام عمر (چند هفته تا چند ماه) آلوده باقی می مانند. تنها پشه ماده خونخواری کرده و می تواند ویروس را بیش از یک بار بخورد و انتقال دهد. سلول های روده میانی پشه جایگاه تکثیر اولیه هستند. به دنبال آن، ویرمی و تهاجم به اندام ها، عمدتاً غدد بزاقی و بافت عصبی صورت می پذیرد، و در این نواحی، تکثیر ویروسی رخ می دهد. بندپا سالم باقی می ماند.

عفونت خفاش های حشره خوار با آربوویروس ها، ویرمی ای تولید می کند که بدون هر نوع بیماری یا تغییرات پاتولوژیک در خفاش ها، ۶ تا ۱۲روز پا بر جا می ماند. هنگامی که غلظت ویروسی بالا است خفاش آلوده ممکن است پشه ها را آلوده سازد و آنها نیز به نو به خود قادر به انتقال عفونت به پرندگان وحشی و اهلی، به علاوه به دیگر خفاش ها خواهند بود.

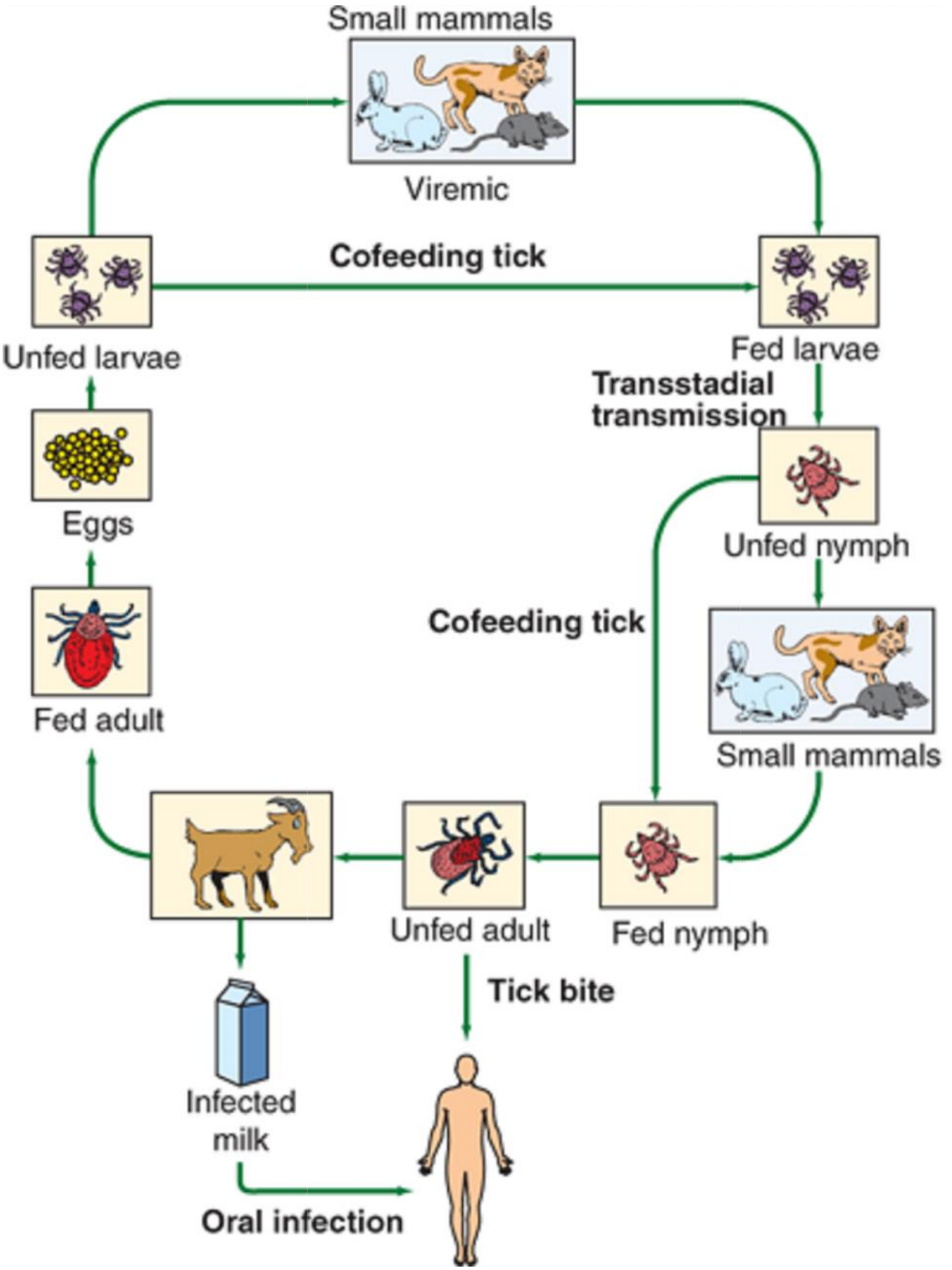
انسفالیت های فلاوی ویروس منتقل شونده توسط کنه نیز وجود دارند. کنه هـا می توانند در هر مرحله ای از دگردیسی خود آلوده شوند و ویروس می تواند از راه تخمدان انتقال یابد (شکل ۶–۳۸). ویروس برای دوره های مدیدی در شیر بز های آلوده ترشح گشته، و عفونت ممکن است به کسانی که شیر پاستوریزه نشده می نوشند، منتقل گردد. ویروس انسفالیت پوآسان نخستین عضو از کمپلکس بهار – تابستان روسی بود که در آمریکای شمالی جدا گردید. مورد کشنده اولیه در سال ۱۹۵۹ از کانادا گزارش شد. عفونت انسانی نادر است.




*شکل ۵-۳۸. چرخه عمومی انتقال فلاوی ویروس های منتقل شونده توسط پشه که منجر به انسفالیت می گردند. تقویت هنگام تابستان (summertime amplification) و مکانیسم های احتمالی بقای زمستانی (overwintering maintenance) نشان داده شده اند. انسان ها میزبان های پایانی (dead-end hosts) هستند (میزبان هایی که عامل عفونت زا از آنها به دیگر میزبانان حساس انتقال نمی یابد.) و در تداوم بخشیدن به انتقال ویروس تأثیری ندارند. پرندگان وحشی شایع ترین میزبان های مبتلا به ویرمی می باشند، اما خوک‌ها نقش مهم تری را در مورد ویروس انسفالیت ژاپنی ایفا می کنند. این الگوی نشان داده شده برای بسیاری از فلاوی ویروس ها (اما نه همه آنها) صدق می نماید.*

**بقای آربوویروس ها در زمستان**

اپیدمیولوژی انسفالیت های منتقل شونده توسط بندپا باید توجیه کننده بقا و پراکنش ویروس ها در طبیعت در غیاب انسان ها باشد. ویروس ها از پشه ها و کنه ها که به عنوان مخازن عفونت به خدمت گرفته می شوند جدا شده اند. در کنه ها، ویروس ها ممکن است از راه تخمدان، از نسلی به نسل دیگر بگذرند، و در چنین مواردی کنه به عنوان مخزن حقیقی ویروس، به علاوه ناقل آن عمل می کند (شکل ۶-۳۸ را ببینید). در اقلیم های گرمسیری، جایی که جمعیت پشه ها در تمام سال حضور دارند، آربوویروس ها پیوسته میان پشه ها و حیوانات مخزن می چرخند.




*شکل ۶-۳۸. چرخه انتقال عمومی فلاوی ویروس های منتقل شونده توسط کنه، که میزبان ها را برای کنه های لاروی، نَمفی، و بالغ نشان می دهد. ویروس از مراحل متوالی زندگی کنه در جریان پوست اندازی، به علاوه از راه تخمدان به زاده های کنه بالغ، می گذرد. هم کنه های نر و هم کنه های ماده در انتقال درگیر اند. ویروس انسفالیت منتقل شونده توسط کنه ممکن است به کنه های غیر آلوده ای منتقل شود که به طور همزمان با کنه های آلوده بر روی یک میزبان مهره دار تغذیه می نمایند، بدون آن که به عفونت فعال ویرمی میزبان نیاز باشد.*

در اقلیم های معتدل، ویروس ممکن است هر سال مجدداً از بیرون وارد شود (برای مثال، توسط پرندگانی که از نواحی گرمسیری مهاجرت می کنند) یا ممکن است در همین مکان، در زمستان بقا داشته باشد. مکانیسم های احتمالی اما اثبات نشده ی بقـای زمستانی عبارتند از (شکل های ۵-۳۸ و ۶-۳۸ را ببینید) : (۱) پشه های زمستـان خواب در زمان ظهور مجـدد خود، ممکن است پرندگان را مجـدداً آلوده نمایند؛ (۲) ویروس ممکن است در زمستان درون پرندگان، پستانداران، یا بندپایان به حالت نهفتـه باقی بماند؛ (۳) مهره داران خونسرد (مارها، لاک پشت ها، مارمولک ها، تمساح ها، قورباغـه ها) ممکن است به عنـوان مخـازن زمستـانی عمل کنند.

## تب زرد

ویروس تب زرد عضو نمونه از خانواده فلاوی ویریده است. این ویروس، تب زرد – یک بیماری حاد و تب دار منتقل شونده توسط پشه – را ایجاد می‌کند، که در نواحی گرمسیـری و نیمه گرمسیـری آفریقا و آمریکای جنوبی اتفاق می افتد (شکل ۲-۳۸ را ببینید). موارد شدید، با نقص در عملکرد کبد و کلیه، و خونریزی، با میزان بالای مرگ و میر، مشخص می گردند.

بر پایه تجزیه و تحلیل توالی، دست کم هفت ژنوتیپ از ویروس تب زرد – پنج مورد در آفریقا و دو مورد در آمریکای جنوبی – شناسایی شده است. سروتایپ واحدی وجود دارد.

ویروس تب زرد در بسیاری از انواع حیوانات و در پشه ها تکثیر نموده و در تخم مرغ های جنین دار، کشت هـای سلولی جنین جوجه، و در رده هـای سلولی، از جمله رده هـای سلولی با منشأ میمون، انسان، هامستر، و پشه، رشد می کند.

### بیماری زایی و آسیب شناسی

ویروس توسط پشه از طریق پوست وارد شده، در آنجا به تکثیر می پردازد. سپس بـه گره هـای لنفی ناحیـه ای، کبـد، طحـال، کلیه، مغـز استخـوان، و میوکاردیـوم (ماهیچه قلب) گستـرش می یابد، و در این نقـاط ممکن است برای چنـد روز باقی بماند. ویـروس در اوایـل دوره عفونت در خـون حضور دارد.

ضایعات تب زرد ماحصل موضعی شدن و تکثیر ویروس در یک اندام خاص هستند. عفونت ها ممکن است به ضایعات نکروزه در کبد و کلیه بیانجامند. تغییرات تخریبی همچنین در طحال، گره های لنفاوی و قلب رخ می دهند. بیماری وخیـم با خونریزی و افت شدیـد جریان خـون مشخص می گردد. جراحت میوکاردیومیِ ناشی از ویروس ممکن است موجب شوک شود.

### یافته های بالینی

دوره کمون ۶-۳ روز است. در شروع ناگهانی، بیمار تب، لرز، سردرد، سرگیجه، درد عضلانی، و پشت درد دارد. که با تهوع، استفراغ، و کاهش ضربـان قلب دنبال می شود. در جـریان این مـرحله اولیه که چند روز دوام می آورد، بیمار ممکن است دچار ویـرمی باشد و منبعی از عفونت را بـرای پشه ها فراهم سازد. اکثر بیماران در این زمان بهبود می یابند اما در حدود ۱۵٪ از مواردِ بیماری تا یک شکل شدید تر، به همراه تب، یرقان، نارسایی کلیه و تظاهرات خونریزی دهنده پیش می تازد. استفراغ ممکن است سیاه و همراه با خون تغییر یافته باشد. هنگامی که بیماری تا مرحله شدید (نارسایی کبدی – کلیوی) پیش می رود میزان مرگ و میر خصوصاً در میان سالمندان و کودکان بالا (۲۰٪ یا بیشتر) است. مرگ در روز های هفتم تا دهم بیماری حادث می شود. انسفالیت نادر است.

از سوی دیگر، عفونت ممکن است آنچنان خفیف باشد که به سمت ناشناخته ماندن گام بردارد. صرف نظر از شدت، هیچ عارضه ای وجود ندارد؛ بیماران یا جان خود را از دست می دهند یا آن که به طور کامل به بهبودی می رسند.

### تشخیص آزمایشگاهی

#### الف) شناسایی یا جدا سازی ویروس

آنتی ژن یا اسید نوکلئیک ویروس را می توان با استفاده از آزمون های ایمونو هیستو شیمی، به دام اندازی آنتی ژن در الایزا، یا PCR، در نمونه های بافت شناسایی نمود. ویروس ممکن است از خون در ۴ روز پس از آغاز بیماری یا از بافت پس از مرگ به واسطه تلقیح درون مغزی به موش ها یا با استفاده از رده های سلولی برداشت شود.

#### ب) سرولوژی

آنتی بادی هـای IgM در جریـان هفته نخست بیماری نمایان می گردند. شناسایی آنتی بادی IgM با به دام اندازی در الایزا در یک نمونه واحد، تشخیصی احتمالی را به دست می دهد که با افزایش چهار برابری یا بیشتر در تیتر آنتی بادی خنثی کننده بین نمونه های سرم مرحله حاد و مرحله نقاهت به تایید می‌رسد. روش‌های سرولوژیکی قدیمی‌تر، نظیر مهار هماگلوتیناسیون، عمدتاً جای خود را به الایزا داده اند.

### ایمنی

آنتی بادی های خنثی کننده حدود ۱ هفته در بیماری توسعه می یابند و مسئول زدودن ویروس هستند. آنتی بادی های خنثی کننده برای تمام عمر پایدار می مانند و حفاظت کاملی را در برابر بیماری فراهم می آورند. به اثبات

رساندن آنتی بادی های خنثی‌کننده تنها آزمون سودمند برای ایمنی نسبت به تب زرد است.

**اپیدمیولوژی**

دو چرخه اپیدمیولوژیک اصلی از انتقال تب زرد تشخیص داده شده اند : (۱) تب زرد شهری و (۲) تب زرد جنگلی (شکل ۷-۳۸). تب زرد شهری مربوط به انتقال شخص به شخص توسط پشه های خانگی اَئِدِس می باشد. در نیمکره غربی و غرب آفریقا ، این گونه عمدتاً آئدس اَئِجیپتی است، که در انباشتگی های آب، نزدیک زیستگاه انسان تخم گذاری می کند. در مناطقی که آئدس آئجیپتی حذف یا سرکوب شده است، تب زرد شهری به چشم نمی خورد.

تب زرد جنگلی در اصل یک بیماری میمون ها است. در آمریکای جنوبی و آفریقا، این بیماری توسط پشه های درختی (یعنی هماگوگوس، آئدس) که در سایبان جنگل مرطوب زیست می کنند، از میمونی به میمون دیگر منتقل می شود. عفونت در حیوانات ممکن است شدید یا ناآشکار باشد.

ویروس در پشه ها تکثیر نموده، آنها را برای تمام عمر عفونت زا می سازد. کسانی که به فعالیت های جنگل تراشی مشغول اند، در تماس با پشه ها قرار گرفته و آلوده می گردند.

تب زرد به آسیا هجوم نبرده است، هر چند ناقل، آئدس آئجیپتی، در آنجا پراکنش وسیعی دارد.

تب زرد همچنان به آلوده ساختن و کشتن هزاران نفر در سرتاسر جهان می پردازد، زیـرا ایمنی در آنها با شکست رو به رو می شود. برآورد می گردد تب زرد سالانه ۲۰۰,۰۰۰ نفر را به بیماری دچار می نماید که از آن میان حدود ۳۰,۰۰۰ نفر جـان خود را از دست می دهند. اکثریت شیوع ها (۹۰٪~) در آفریقا اتفاق می افتند. اپیدمی هـا معمولاً در یک منطقه ی ظهور شاخص برای تب زرد رخ می دهند : ساوانا (دشت بی درخت) مرطوب و نیمه مرطوب که به جنگل استوایی می پیوندد، جایی است که چرخه جنگلی در جمعیت بزرگ میمون ها حفظ می شود. در جریان اپیدمی ها در آفریقا نسبتِ عفونت به مورد از ۲۰:۱ تا ۲:۱ فرق می کند. تمامی گروه های سنی حساس هستند.

تب زرد در آمریکا جنبه هـای اپیدمیـولوژیک شاخص چـرخه جنگلی را بروز می دهد : اکثر مـوارد در مردان ۴۵-۱۵ سال و شاغل در فعالیت های کشاورزی یا جنگل داری دیده می شوند.

**درمان، پیشگیری، و کنترل**

هیچ درمان دارویی ضد ویروسی ای وجود ندارد.

برنامه های قاطعانه ی کاهش پشه، تب زرد شهری را کمابیش در بیشتر آمریکای جنوبی برچیده اند، اگرچه در بسیاری از بخش های آفریقا، کنترل ناقل عملی نیست. آخرین شیوعِ گزارش شده از تب زرد در آمریکا به سال ۱۹۰۵ بر می گردد. با این همه، با گسترش مسافرت های هوایی، هر کجا که آئدس آئجیپتی حضور داشته باشد، خطر یک شیوع از تب زرد وجود دارد. اکثر کشور ها بر کنترل صحیح پشه در هواپیما ها و واکسیناسیون تمامی اشخاص، دست کم ۱۰ روز قبل یا بعد از سفر به یک ناحیه اندمیک پافشاری می کنند.

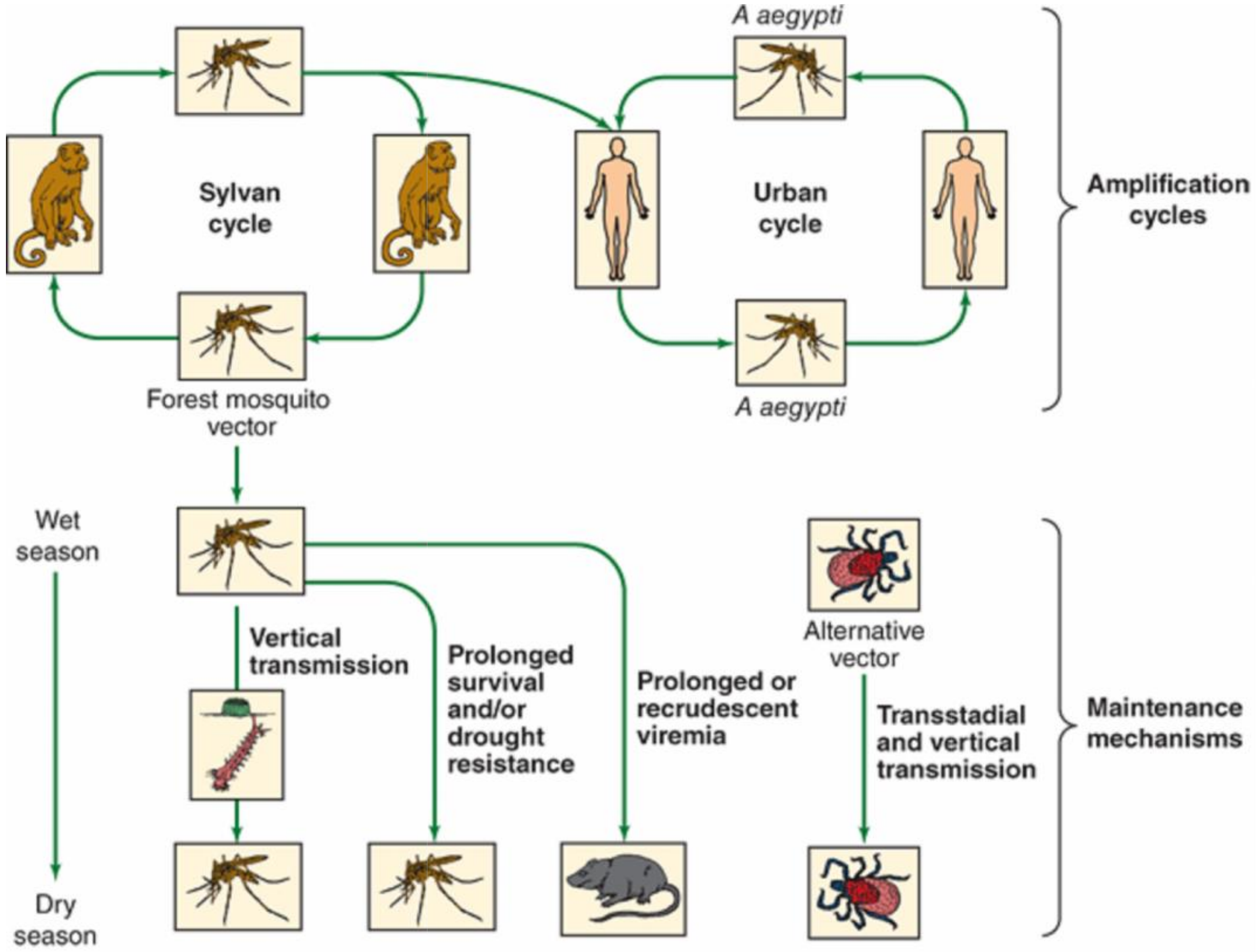
سویه 17D از ویروس تب زرد، یک واکسن زنده ی ضعیف شده بسیار خوب است. در جریان پاساژ های متوالی از یک سویه پان تروپیک از ویروس تب زرد در کشت های بافت، سویه نسبتاً غیـر ویرولانت (غیـر بیماری زا) 17D به دست آمد. این سویه ظرفیت خود را در ایجاد بیماریِ متمایل به احشا یا متمایل به عصب از دست داده و برای بیش از ۷۰ سال به عنوان واکسن استفاده شده است.

سویه ویرولانت (بیماری زا) آسیبی (Asibi) از ویروس تب زرد تعیین توالی، و توالی آن با توالی سویه واکسنی 17D، که مشتق آن است، مقایسه گردید. این دو سویه به واسطه بیش از ۲۴۰ پاساژ از هم تفکیک شده اند. دو ژنوم RNA (به طول ۱۰,۸۶۲ نوکلئوتید) در ۶۸ موقعیت نوکلئوتیدی اختلاف داشته، که در مجموع به تفاوت در ۳۲ اسید آمینه آنها می انجامد.

واکسن در تخـم مرغ آماده گشت و به صورت پودر خشک عـرضه شد. این واکسن یک ویروس زنده است و باید در مکانی سرد نگهداری شود. یک دوز واحد از آن، در بیش از ۹۵٪ از افراد یک پاسخ خـوب آنتی بادی را ثمر می دهد که حداقل برای ۳۰ سال پا بر جا می ماند. پس از واکسیناسیون، ویروس تکثیر می شود و ممکن است پیش از توسعه آنتی بادی، از خون جدا گردد.

برای نوزادان زیر ۹ ماه، در جریان بارداری و در اشخاصی که نسبت به تخم مرغ آلرژی دارند، یا از سیستم ایمنی تغییر یافته برخوردار اند (برای مثال، در عفونت ویروس نقص ایمنی انسان [با شمار کاهش یافته ی سلول T ی CD4]، بدخیمی، پیوند عضو)، واکسیناسیون منع شده است. واکسن 17D امن می باشد. افزون بر ۴۰۰ میلیون دوز از واکسن تب زرد تجویز شده است، و واکنش های نامطلوب بسیار نادر هستند. حدود دو دوجین مورد از بیماری متمایل به عصب ناشی از واکسن (انسفالیت پس از واکسن) در سرتاسر جهان وجود داشته است، که اکثر آنها در نوزادان رخ داده اند. در سال ۲۰۰۰، سندرمی شدید موسوم به بیماری متمایل به احشا ناشی از واکسن تب زرد توصیف گردید. کمتر از ۲۰ مورد نقص چند اندامی در دریافت کنندگان واکسن در سرتاسر جهان گزارش شده است.

واکسیناسیون کارآمد ترین شیوه ی پیشگیرانه علیه تب زرد است، عفونت بالقوه شدیدی که میزان مرگ و میر بالایی داشته و برای آن هیچ درمان اختصاصی ای وجود ندارد.




*شکل ۷–۳۸. چرخه های انتقال ویروس های تب زرد و دانگ. این ویروس ها دارای چرخه های بقای اِنزوتیک با دخالت آئدس های ناقل و نخستی ها هستند. ویروس های دانگ عمدتاً بین انسان ها و آئدس آئجیپتی، که در مخازن آب خانگی تخم گذاری می کنند منتقل می شوند. در مورد تب زرد، انتقال جنگلی در سرتاسر توزیع جغرافیایی ویروس به طور گسترده روی می دهد. در نواحی گرمسیری آمریکا، موارد انسانی تب زرد از تماس با پشه های جنگلی ناقل منشأ می گیرند، و هیچ مورد شهری ای از تب زرد (منتقل شونده توسط آئدس آئجیپتی) برای بیش از ۵۰ سال وجود نداشته است. در آفریقا، ناقل های جنگلی مسئول انتقال ویروسی میمون – میمون و بین انسانی بوده و نقش آفرینی آئدس آئجیپتی در شهر و مناطق خشک ساوانا شایع است.*

## دانگ

ویروس دانگ (تب استخوان شکن) یک عفونت منتقل شونده توسط پشه و ناشی از یک فلاوی ویروس می باشد. بیماری با تب، سردرد شدید، درد عضلانی و مفصلی، تهوع و استفراغ، چشم درد، و بثورات جلدی مشخص می گردد. شکل وخیم آن، سندرم تب خونریزی دهنده دانگ و شوک دانگ، عمدتاً بر کودکان تأثیر می نهد. دانگ در بیش از ۱۰۰ کشور، اندمیک است.

### یافته های بالینی

بیماری بالینی ۷–۴ روز (محدوده ۱۴–۳ روز) پس از نیش یک پشه عفونت زا آغاز می شود. شروع تب ممکن است ناگهانی باشد یا آن که علائم پیش درآمد بی حالی، لرز و سردرد وجود داشته باشند. به زودی، درد، به ویژه در پشت، مفاصل، عضلات، و کره چشم پدید می آید. تب بین ۲ تا ۷ روز دوام می آورد، که مربوط به اوج بار ویروسی است. دمای بدن ممکن است در حدود روز سوم فروکش نماید و در حدود ۸–۵ روز بعد از شروع، مجدداً بالا رود (شکل «زینْ پشت» [saddleback form]). درد عضلانی و درد عمقی استخوان (تب استخوان شکن) بارز هستند. بثورات جلدی در روز سوم یا چهارم نمایان گشته و به مدت ۵–۱ روز باقی می مانند. گره های لنفی اغلب بزرگ می شوند. تب دانگ کلاسیک یک بیماری خود محدود شونده است. دوره نقاهت ممکن است هفته ها زمان صرف کند، با این حال عوارض و مرگ نادر می باشند. دانگ، خصوصاً در کودکان، ممکن است خود را به شکل یک بیماری تب دار خفیف نشان دهد که زمان کوتاهی دارد.

آن دسته از اشخاص (معمولاً کودکان) که آنتی بادیِ ضد دانگ غیر همگون غیر خنثی کننده را به طور غیر فعال (به عنوان آنتی بادی مادری) یا به طور از پیش موجود در نتیجه ی عفونت قبلی با سروتایپ متفاوتی از ویروس، کسب کرده اند، ممکن است یک سندرم شدید (سندرم تب خونریزی دهنده دانگ یا شوک دانگ) را بروز دهند. اگرچه علائم اولیه به دانگ معمولی شباهت دارند، اما شرایط بیمار وخیم تر می شود. افـزایش در تراوایی عروق به همراه نشت پلاسما به درون فضا های بینابینی، توام با افـزایش سطوح سایتوکاین های فعال کننده عروق، مشخصه کلیدی پاتولوژیک از تب خونریزی دهنده دانگ است. این مسأله می تواند به شوک مخاطره آمیز برای حیات در بعضی از بیماران منجر شود.

### تشخیص آزمایشگاهی

شیوه هایی که مبتنی بر PCR ترانسکریپتاز معکوس (RT-PCR) هستند، برای شناسایی سریع و تعیین سروتایپ ویروس دانگ در سرم مرحله حاد، تقریباً در جـریان دوره تب، در دستـرس می باشند. جـدا سازی ویروس دشوار است. رویکرد فعلیِ مطلوب، تلقیح سرم بیمار به رده سلولی پشه، همگام با سنجش های اسید نوکلئیک برای شناسایی ویروسِ برداشت شده است.

تشخیص سرولوژیکی در اثر واکنش پذیری متقاطع آنتی بادی های IgG با آنتی ژن های غیر همگون فلاوی ویروس، پیچیده گردیده است. انواعی از روش ها در دسترس قرار دارند؛ رایج ترین روش های مورد استفاده، به دام اندازی IgM یا IgG اختصاصی به پروتئین ویروسی پوشش / غشا، در الایزا و آزمون مهار هماگلوتیناسیون هستند. آنتی بادی های IgM ظرف چند روز پس از بیماری توسعه می یابند. آنتی بادی های خنثی کننده و مهار کننده هماگلوتیناسیون ظرف یک هفته بعد از شروع تب دانگ نمایان می شوند. بررسی زوجْ سرم های حاد و نقاهت، افزایش معنی داری را در تیتر آنتی بادی نشان می دهد که قابل اعتماد ترین مدرک از عفونت فعال دانگ است.

### ایمنی

چهار سروتایپ از ویروس وجود دارند که می توان به واسطه سنجش های ملکولی و آزمون های نوترالیزاسیون آنها را از یکدیگر باز شناخت. عفونت با یک سروتایپ، حفاظتی مادام العمر را علیه آن سروتایپ اعطا می نماید، اما حفاظت متقاطع بین سروتایپ ها، دوره کوتاهی دارد. عفونت مجدد با یک ویروس از یک سروتایپ متفاوت پس از حمله اولیه، گرایش آن برای ایجاد بیماری شدید (سندرم خونریزی دهنده دانگ) بیشتر است.

بیماری زایی سندرم شدیـد، مربوط به آنتی بادیِ از پیش موجـود دانگ می باشد. احتمال کلی است که کمپلکس های ویروس – آنتی بادی ظرف چند روز بعد از عفونت ثانویه دانگ شکل می گیرند و آنتی بادی های تقویت کننده ی غیر خنثی کننده، عفونت تعداد بیشتری از سلول های مونونوکلئر را پیش برده، رها سازی سایتوکاین ها، میانجیگر های فعال کننده عروق، و پروکوآگولانت ها (پیش انعقادگر ها) را در پی دارند، که به کوآگولاسیون (انعقاد) درون رگی منتشره ای می انجامد که در سندرم تب خونریزی دهنده دیده می شود. همچنین، پاسخ های واکنش پذیر متقاطعِ ایمنی سلولی نسبت به ویروس دانگ، ممکن است نقش داشته باشند.

### اپیدمیولوژی

ویروس های دانگ در نواحی گرمسیری سرتاسر جهان پراکنش دارند (شکل ۲–۳۸ را ببینید). اکثر نواحی نیمه گرمسیری و گرمسیری در جهان، جایی که ناقل های آئدس حضور دارند، مناطقی اندمیک اند. در ۲۰ سال گذشته، دانگ اپیدمیک به عنوان یک مسأله در قاره آمریکا ظاهر گردید. در سال ۱۹۹۵ بیش از ۲۰۰،۰۰۰ مورد از دانگ و متجاوز از ۵۵۰۰ مورد تب خونریزی دهنده دانگ در آمریکای جنوبی و مرکزی به وقوع پیوست. الگو های در حال تغییر بیماری احتمالاً به رشد سریع جمعیت شهری، ازدحام جمعیت و کوشش های سهل انگارانه در کنترل پشه مربوط می شوند.

در سال ۲۰۰۸، دانگ مهم تریـن بیماری ویروسیِ منتقل شونـده ی تأثیر گذار بر انسان ها بود. برآورد ها حاکی از ۵۰ میلیون یا بیشتر از دانگ در هر سال، با ۴۰۰،۰۰۰ مورد از تب خونریزی دهنده دانگ در سرتاسر جهان هستند. تب خونریزی دهنده دانگ یکی از عوامل اصلی مرگ کودکان در چند کشور آسیایی بوده است.

در جریان نخستین عفونت از دانگ، خطر سندرم تب خونریزی دهنده در حدود ۰/۲ درصد است، اما در جریان عفونت با یک سروتایپ دوم از ویروس دانگ، دست کم ۱۰ برابر بیشتر می شود. میزان مرگ و میر حاصل از تب خونریزی دهنده دانگ می تواند به ۱۵٪ برسد، اما درمان مناسب می تواند این میزان را به کمتر از ۱٪ کاهش دهد.

نسبت عفونت های ناآشکار به آشکار متغیر است، اما ممکن است برای عفونت های اولیه در حدود ۱۵ به یک باشد؛ این نسبت در عفونت های ثانویه پایین تر است.

در جوامع شهری، اپیدمی های دانگ انفجاری بوده و بخش های قابل ملاحظه ای از جمعیت درگیر می شوند. آنها اغلب در طول فصل بارانی، هنگامی که پشه ناقل آئدس آئجیپتی به وفور وجود دارد، آغاز می گردند (شکل ۷–۳۸ را ببینید). پشه در اقلیم های گرمسیری و نیمه گرمسیری در مخازن نگهداری آب یا در لابه‌لای گیاهان نزدیک به محل سکونت انسان تخم‌گذاری می کند.

آئدس آئجیپتی پشه ناقل اصلی برای دانگ در نیمکره غربی است. جنس ماده در اثر خونخواری از انسانی که ویرمی دارد، ویروس را کسب می نماید،

پس از سپری شدن یک دوره ۱۴-۸ روزه، پشه ها عفونت زا می شوند و احتمالاً برای تمام عمر خود (۳-۱ ماه) بدین شکل باقی می مانند. در نواحی گرمسیری، پشه در سرتاسر سال تخم گذاری نموده و بیماری حفظ می شود.

جنگ جهانی دوم مسئول انتشار دانگ از جنوب شرقی آسیا به منطقه اقیانوس آرام بود. در قاره آمریکا، برای سال ها صرفاً دانگ نوع ۲ وجود داشت. سپس در سال ۱۹۷۷، ویروس دانگ نوع ۱ مورد شناسایی قرار گرفت؛ این نخستین زمانی بود که ویروس نوع ۱ در نیمکره غربی جدا می گردید. در سال ۱۹۸۱، ابتدا دانگ نوع ۴، و به دنبال آن در سال ۱۹۹۴، دانگ نوع ۳ در نیمکره غربی تشخیص داده شد. این ویروس‌ها اکنون در سرتاسر آمریکای مرکزی و جنوبی انتشار یافته اند، و تب خونریزی دهنده دانگ در بسیاری از کشور ها اندمیک است.

دانگ اندمیک در کارائیب و مکزیک یک خطر همیشگی برای آمریکا محسوب می شود، جایی که در آن پشه های آئدس آئجیپتی در ماه های تابستان شایع اند. همزمان با فعالیت افزایش یافته اپیدمیک دانگ در نواحی گرمسیری، بر تعداد موارد وارد شده به آمریکا افزوده شده است. با رسیدن به سال ۲۰۱۰، دانگ عامل اصلی بیماری تب دار در میان مسافرینی بود که از جزایر کارائیب، آمریکای لاتین، و آسیا باز می گشتند. اولین مورد کسب شده محلی از تب خونریزی دهنده دانگ در آمریکا، در سال ۲۰۰۵ در جنوب تگزاس روی داد. از سال ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۰، ۲۸ مورد دانگِ به طور محلی کسب شده در فلوریدا روی داد.

آئدس آلبوپیکتوس، یک پشه از نژاد آسیایی، در سال ۱۹۸۵ در تگزاس کشف شد؛ این پشه در سال ۱۹۸۹ در تمامی ایالت های جنوب شرقی آمریکا، مناطقی که آئدس آئجیپتی، ناقل اصلی ویروس دانگ شایع است، انتشار داشت. بر خلاف آئدس آئجیپتی، که توانایی بقای زمستانی در ایالت های شمالی آمریکا را ندارد، آئدس آلبوپیکتوس می تواند در زمستان، در این نواحی زنده بماند، و بر خطر دانگ اپیدمیک در آمریکا بیافزاید.

### درمان و کنترل

هیچ درمان دارویی ضد ویروسی ای وجود ندارد. تب خونریزی دهنده دانگ را می توان با جایگزینی مایعات درمان نمود. هیچ واکسنی وجود ندارد، اما واکسن های کاندید، تحت توسعه هستند. توسعه واکسن دشوار است، زیرا واکسن باید علیه هر چهار سروتایپ ویروس حفاظت ایجاد کند. آنتی بادی های درمانیِ قادر به خنثی سازیِ ژنوتیپ های متعدد دانگ نیز در حال توسعه هستند.

کنترل به اقدامات ضد پشه، از جمله از بین بردن مکان های تخم گذاری و استفاده از حشره کش ها، وابسته است. پنجره ها و در های توری دار می توانند از میزان مواجهه با ناقل بکاهند.

### انسفالیت بونیاویروس

ویروس های خانواده بونیاویریده حاوی بیش از ۳۰۰ ویروس است، که عمدتاً توسط بندپا منتقل می شوند. ذرات کروی به اندازه nm ۱۲۰-۸۰ واجد یک ژنوم RNA تک رشته ای، پلاریته منفی یا دو قطبی، و سه قطعه ای با اندازه کلی kb ۱۹-۱۱ هستند. پوشش از دو گلیکوپروتئین برخوردار است. چند عضو از این خانواده، انسفالیت های منتقل شونده توسط پشه را در انسان ها و حیوانات ایجاد می کنند؛ سایرین موجب تب های خونریزی دهنده می شوند. انتقال تخمدانی در بعضی از پشه ها رخ می دهد. برخی از ویروس ها توسط پشه خاکی منتقل می‌گردند. HPS ناشی از یک ویروس منتقل شونده توسط جونده است. بونیاویروس ها در برابر غیر فعال سازی با حرارت، شوینده ها، فرم آلدهید، و pH پایین حساس‌اند؛ بعضی از آنها هماگلوتینه کننده می باشند (شکل ۱-۳۸ را ببینید).

کمپلکس ویروس انسفالیت کالیفرنیا متشکل از ۱۴ ویروس در جنس اورتوبونیاویروس است، که به لحاظ آنتی ژنیک خویشاوند هستند. این کمپلکس، لاکِراس ویروس را در بر دارد که یک پاتوژن انسانی مهم در آمریکا محسوب می شود (جدول ۲-۳۸ را ببینید). لاکراس ویروس عامل اصلی انسفالیت و مننژیت در کودکان، به ویژه در قسمت های غرب میانه است. اکثر موارد بین جولای و سپتامبر و در افراد زیر ۱۶سال اتفاق می افتند. در حدود ۱۰۰-۸۰ مورد از انسفالیت لاکراس در هر سال گزارش می شود.

ویروس ها توسط انواعی از پشه های جنگلی عمدتاً آئدس تریسریاتوس، انتقال می یابند. میزبان های مهره دار اصلی، پستاندارانی کوچک نظیر سنجاب، موش خرما، و خرگوش هستند. عفونت انسانی، تماسی است. بقای زمستانی می تواند در تخم های پشه ناقل رخ دهد. ویروس از راه تخمدان منتقل می گردد، و پشه های بالغی که از تخم های آلوده پدید می آیند، می توانند ویروس را به واسطه نیش منتقل سازند.

شروع عفونت ویروسی انسفالیت کالیفرنیا ناگهانی بوده، معمولاً با سردرد شدید، تب، و در بعضی از موارد، با استفراغ و تشنج همراه است. به حدود نیمی از بیماران حمله دست می دهد، و میزان مرگ و میر در حدود ۱٪ می باشد. به طور کمتر شایع، صرفاً مننژیت غیر عفونی وجود دارد. بیماری به مدت ۱۰ تا ۱۴روز باقی می ماند، اگرچه دوره نقاهت ممکن است به درازا بکشد. پیامد های عصبی نادر هستند. برای هر مورد از انسفالیت، عفونت های متعددی وجود دارد. تایید سرولوژیکی با آزمون های مهار هماگلوتیناسیون، الایزا، یا نوترالیزاسیون بر روی نمونه های حاد و نقاهت انجام می گیرد.

### ویروس تب پشه خاکی

تب پشه خاکی یک بیماری ملایم، و منتقل شونده توسط حشره است که معمولاً در کشور های حاشیه دریای مدیترانه و در روسیه، ایران، پاکستان،

هند، پاناما، برزیل و ترینیداد یافت می شود. تب پشه خاکی (همچنین، موسوم به تب فِلِبوتوموس) به وسیله یک بونیاویروس در جنس فلبوویروس ایجاد می گردد (جدول ۱-۳۸ را ببینید).

بیماری توسط پشه خاکی ماده، فلبوتوموس پاپاتاسیئی، که پشه ی ریزی فقط به اندازه چند میلی متر است، انتقال پیدا می کند. در نواحی گرمسیری، پشه خاکی در تمام سال شایع است؛ در اقلیم های سردسیر، تنها در جریان فصول گرم سال رواج دارد. انتقال از راه تخمدان رخ می دهد.

در مناطق اندمیک، عفونت در دوران کودکی معمول می باشد. هنگامی که بالغین غیر ایمن (برای مثال، به صورت گروه هایی) به این مناطق وارد شوند، شیوع های وسیعی در میان افراد تازه وارد اتفاق می افتند و گاهاً با مالاریا اشتباه گرفته می شوند.

در انسان ها، نیش پشه خاکی، یک پاپول خارش‌دار کوچک بر روی پوست به وجود م ی‌آورد که حداکثر تا ۵ روز بر جای می ماند. بیماری بعد از یک دوره کمون ۶-۳ روزه، ناگهان آغاز می گردد. مدت کوتاهی نزدیک به زمان پیدایش علائم، ویروس در خون یافت می شود. ویژگی های بالینی عبارتند از: سردرد، بی حالی، تهوع، تب، نور هراسی (فتوفوبی)، سفتی گردن و پشت، درد شکمی و کاهش گلبول های سفید (لکوپنی). تمامی بیماران بهبود می یابند. هیچ درمان اختصاصی ای وجود ندارد.

پشه خاکی ها درست بالای سطح زمین (خاک) شایع تر اند. آنها به دلیل کوچکی اندازه خود می توانند از میان توری‌ها و پشه بند های معمولی بگذرند. این حشره ها عمدتاً در شب به خونخواری می پردازند. پیشگیری از بیماری در مناطق اندمیک به استفاده از مواد دافع حشرات در طی شب و استفاده از حشره کش ها در اطراف محل سکونت وابسته است.

**ویروس تب ریفت والی**

عامل این بیماری – یک بونیاویروس از جنس فلبوویروس – ویروسی زونوتیک (مشترک بین انسان و حیوان) و منتقل شونده توسط پشه است، که در درجه اول برای دام های اهلی بیماری زا می باشد. انسان ها در جریان دوره های اپیزوتیک در حیوانات اهلی (اپیدمی در حیوانات)، در درجه دوم، آلوده می گردند. عفونت می تواند در میان کارکنان آزمایشگاه رخ دهد.

اپیزوتیک ها هر چند وقت یک بار به دنبال باران های سنگینی اتفاق می افتند که اجازه سر از تخم در آوردن ناقل و مخزن اولیه (پشه های گونه آئدس) را می دهند. ویرمی در حیوانات به عفونت سایر ناقل ها، با انتقال جانبی به انسان ها می انجامد. انتقال به انسان ها عمدتاً به واسطه تماس با خون یا مایعات بدنی حیوان آلوده و نیش پشه صورت می پذیرد.

بیماری در انسان ها معمولاً یک بیماری تب دار خفیف است که کوتاه مدت بوده و بهبودی تقریباً همواره کامل می‌باشد. عوارض عبارتند از : رتینیت (التهاب شبکیه چشم)، انسفالیت، و تب خونریزی دهنده. از دست رفتن دائمی بینایی ممکن است (در ۱۰-۱ درصد از موارد ابتلا به رتینیت) اتفاق افتد. حدود ۱٪ از بیماران جان خود را از دست می دهند.

تب ریفت والی در اکثر کشور های ناحیه زیرصحرایی (ساب ساهاران) در آفریقا وجود دارد. در سال ۱۹۷۷، این بیماری به مصر انتشار یافت، و در آنجا موجب از دست رفتن شمار کثیری از گوسفندان و گاو ها شد و هزاران مورد انسانی، با ۶۰۰ مرگ، را به دنبال داشت. شیوع وسیعی در سال ۱۹۸۷ در غرب آفریقا و در سال ۱۹۹۷ در شرق آفریقا روی داد. نخستین انتشار مستند از ویروس تب ریفت والی در خارج از آفریقا در سال ۲۰۰۰ در یمن و عربستان به وقوع پیوست.

**تب شدید با ویروس سندرم ترومبوسیتوپنی**

این ویروس در سال ۲۰۱۰ به عنوان عامل تب شدید با سندرم ترومبوسیتوپنی (کمبود پلاکت ها) در شمال شرقی و مرکز چین کشف گردید. بیماری با تب، ترومبوسیتوپنی، لکوپنی (کمبود گلبول های های سفید)، و افزایش آنزیم های کبدی تظاهر می یابد. اعتقاد بر این است که توسط کنه منتقل می شود اما می تواند از فردی به فرد عبور نماید. انسان ها به ندرت سم مثبت اند، اما حیوانات اهلی، از جمله گوسفند، گاو، خوک، سگ، مرغ، و تا ۸۰٪ از بز ها سرم مثبت می باشند. عفونت از میزان مرگ و میر ۱۲٪ برخوردار است. تشخیص بر پایه سرولوژی، یا PCR با استفاده از نواحی بسیار حفظ شده از سه قطعه ژنوم L، M، و S صورت می پذیرد.

**هارتلند ویروس**

یک فِلِبوویروس جدید در خانواده بونیاویروس در سال ۲۰۱۲ در میسوری کشف شد و هارتلند ویروس نام گرفت [توسط دکتر اسکات فولک در مرکز پزشکی منطقه هارتلند در  شهر سنت جوزف در ایالت میسوری آمریکا]. هشت مورد انسانی در میسوری و تِنسی، با یک مورد مرگ، شناسایی گردید. بیماران به تب، خستگی، بی اشتهایی، تهوع، یا اسهال مبتلا بودند، و لکوپنی، ترومبوسیتوپنی، و آنزیم های کبدی افزایش یافته داشتند. تصور می شود کنه لون استار (Lone Star) ویروس را منتقل می سازد. فلبوویروس خویشاوند دیگر، لون استار ویروس، از کنه های لون استار برداشت شده است و می تواند رده های سلولی انسانی را آلوده نماید، اما موارد انسانی گزارش نشده است.

**تب کنه کلرادو**

تعداد اندکی آربوویروس اعضای خانواده رئوویریده اند (فصل ۳۷ را ببینید). تب کنه کلرادو در جنس کولتی ویروس رده بندی شده است. ویروس های

بیماری اسب آفریقـایی و زبـان آبی در جنس اوربی ویـروس رده بندی گردیده اند. روتاویروس ها و اورتورئویروس ها فاقد ناقل های بندپا می باشند.

تب کنه کلرادو که همچنین به تب کوه یا تب کنه موسوم است، به واسطه یک کنه منتقل می شود (جدول ۱–۳۸ را ببینید). به نظر می رسد ویروس به لحاظ آنتی ژنیک متمایز از سایر ویروس های شناخته شده باشد؛ فقط یک نوع آنتی ژنیک تشخیص داده شده است.

تبه کنه کلرادو یک بیماری تب دار خفیف و بدون بثورات جلدی است. دوره کمون، ۶–۴ روز می باشد. بیماری به طور ناگهانی، با تب و درد عضلانی آغـاز می شود. علائم عبارتند از : سردرد، درد ماهیچه و مفصل، بی حالی و تهوع و استفراغ. پس از گذشت ۲ روز ممکن است به بیمار احساس سلامت دست دهد، اما علائم مجدداً پدیدار گشته و ۴–۳ روز دیگر باقی می مانند. این بیماری در انسان هـا خود محـدود شونده است (جدول ۲–۳۸ را ببینید).

ویروس ممکن است از خون کامل، به واسطه تلقیح به کشت های سلولی جـدا گردد. ویـرمی ممکن است بـرای ۴ هفته یا بیشتر پا بر جـا بماند. سنجـش هـای RT-PCR می توانند بـه حضور RNA ی ویـروسی در گلبول هـای قرمز و در پلاسما پی ببرند. آنتی بادی هـای خنثی کننده اختصاصی در هفته دوم بیماری ظاهر می شوند که می توان آنها را به کمک آزمـون های کاهش پلاک شناسایی کرد. سایـر سنجش های سرولوژیک شامل آزمون های الایزا و فلئورسنت آنتی بادی هستند. اعتقاد بر این است که یک عفونت منفرد موجب ایمنی پایدار می شود.

چند صد مورد گزارش شده از تب کنه کلرادو در هر سال وجود دارد، اما تصور می شود چنین تعدادی تنها کسری از کل موارد باشند. این بیماری به مناطقی محدود می شود که در آنجا کنه جنگلی دِرماسِنتور آندِرسونی پراکنش دارد، عمدتاً ارتفاعات بالاتر در آمریکا و جنوب غربی کانادا. بیماران پیش از شروع علائم، در یک ناحیه مملو از کنه بوده اند. موارد غالباً در مردان جوان رخ می دهند، کـه گروهی با بیشترین مـواجهه با کنه هستند. درماسنتور آندرسونی در طبیعت می توانـد ویروس را حمل کند. این کنه یک مخـزن حقیقی بوده و ویروس به وسیله جنس ماده ی بالغ، از راه تخـمدان انتقال می یابد. در جوندگان، که به عنوان میزبان هایی برای مراحل نابالغ کنه عمل می کنند، عفونت طبیعی رخ می دهد.

هیچ درمان اختصاصی ای وجود ندارد. با پرهیز از حضور در مناطق مملو از کنه و به کارگیری لباس های محافظ و مواد شیمیایی دافع حشرات، می توان از بروز بیماری پیشگیری نمود.

**تب های خونریزی دهنده منتقل شونده توسط کنه**

تب های خونریزی دهنده منتقل شونده توسط جونده، و مشترک بین انسان‌ها و حیوانات عبارتند از : تب های آسیایی (مانند ویروس های هانتان و سئول)، آمریکای جنوبی (مانند ویروس های جونین و ماکوپو)، و آفریقایی (لاسا ویروس). هانتاویروس ها (مانند سیـن نامبره ویروس) نیز HPS را در قـاره آمریکا ایجـاد می کنند. مخـزن های طبیعی ویروس های ماربورگ و ابـولا (تب های خونریزی دهنـده آفریقایی) ناشناخته اند، امـا جوندگان یا خفاش ها مـورد ظن هستند. عـوامل مسبب در قالب بونیـاویروس ها، آرنـاویروس ها، و فیلوویروس‌ها رده بندی گردیده اند (جدول ۱–۳۸ را ببینید).

**بیماری های بونیاویروس**

هانتاویروس‌ها در جنس هانتاویروس از خانواده بونیاویریده رده بندی شده اند. این ویروس ها در سرتاسر جهان یافت می شوند و دو بیماری انسانی وخیم و اغلب کشنده را ایجاد می‌کنند : تب خونریزی دهنده همـراه با سنـدرم کلیوی یـا HFRS (hemorrhagic fever with renal syndrome) و سنـدرم ریـوی هانتاویـروس یا HPS (hantavirus pulmonary syndrome). برآورد می شود سالانه ۲۰۰,۰۰۰–۱۰۰,۰۰۰ مورد از عفونت هانتاویروس در سراسر جهان وجود داشته باشد. چند هانتاویروس متمایز وجود دارند، که هر کدام با یک میزبان جونده بخصوص مرتبط اند. عفونت های ویروس در جوندگان، مادام العمـر و بدون اثـرات زیان بخش هستند. به نظر می رسد انتقال در میان جوندگان به طور افقی (بین اعضای گونه)، و انتقال به انسان ها در پی استنشاق مواد دفعی جونده (ادرار، مدفوع، بزاق) که در هوا پراکنده شده اند، صورت می گیرد. حضور بیماری های مرتبط با هانتاویروس بر اساس توزیع جغرافیایی جوندگان مخزن تعیین می شود.

**تب خونریزی دهنده همراه با سندرم کلیوی**

تب خونریزی دهنده همراه با سندرم کلیوی (HFRS) یک عفونت ویروسی حاد و مسبب نفریت (التهاب کلیه) بینابینی است که می تواند به ناکارآمدی حاد کلیه و در اشکال شدید بیماری، به نارسایی کلیه بیانجامد. ویروس های هانتان و دوبراوا عـوامل بیماری شدیـدی اند که در آسیـا (خصوصاً در چین، روسیه، و کره) و در اروپا (عمدتاً در کشور های حوزه بالکان) رخ می دهد. خونریزیِ فراگیر (عمومی در بدن) و شوک ممکن است، با میزان مرگ و میر ۱۵–۵ درصد اتفاق افتد. یک شکل حدواسط از HFRS، کـه از ویروس سئول ناشی می‌شود در سرتاسر اوراسیا (اروپا – آسیا) وجود دارد. در یک شکل بالینی ملایم، موسوم به نِفروپاتیا اپیدِمیکا، که از ویروس پومالا ناشی شده و در اسکاندیناوی شایـع است، نفریتی می باشد که عموماً بدون درگیـری های خونریزی دهنده برطرف می شود و میزان مرگ و میر در آن نادر (کمتر از ۱٪) است.

معلوم گردیده است که رت های شهری به طور پایدار به هانتاویروس ها آلوده اند، و این موضوع پیشنهاد می نماید که رت ها در کشتی های تجاری ممکن است هانتاویروس ها را در سرتاسر جهان پخش کنند. بررسی های

سرمی نشان می دهند که رت های قهوه ای نروژی در آمریکا به ویروس سئول آلوده اند. ثابت شده است که رت هـای آزمایشگاهی آلوده در اروپا و آسیا، منشا شیـوع های هانتان در انستیتو هـای علمی بوده اند، اما چنین عفونت هایی در رت هـای آزمایشگاهی پرورش داده شده در آمریکا شناسایی نگشته اند. عفونت های هانتاویروس در افرادی که حرفه آنها ایجاب می کند در تماس با رت ها باشند (برای مثال، کارگران بندرگاه)، رخ می دهند.

HFRS به طور حمایتی درمان می شود. پیشگیری به کنترل جونده و حفاظت در برابر مواجهه با فضولات و مواد آلوده جونده بستگی دارد.

**سندرم ریوی هانتاویروس**

در سال ۱۹۹۳، شیوعی از بیماری تنفسی شدید در آمریکا رخ داد، که اکنون با عنوان سندرم ریوی هانتاویروس (HPS) شناخته می شود. معلوم شد که عامل بیماری، یک هانتاویروس جدید (سین نامبره ویروس) است. این عامل، نخستین هانتاویروسی بود که در آمریکای شمالی تشخیص داده شد و اولین عاملی محسوب می گردید که عمدتاً یک سندرم تنگی نفس را در بالغین ایجاد می کرد. از آن زمان تا کنون، هانتاویروس های متعددی در جوندگان، در آمـریکای شمالی، مرکـزی، و جنوبی شناسایی شده اند (جـدول ۲-۳۸ را ببینید) (شکل ۸-۳۸).

موش گوزنی (پرومیسکوس مانیکولاتوس) جونده اصلی مخزن برای سین نامبره ویروس است. موش های گوزنی شایع بوده و بر اساس آزمایش، حدود ۱۰٪ از آنها مدرکی از آلودگی با سین نامبره ویروس را نشان داده اند. سایر هانتاویروس هایی که مشخص شده است عامل HPS در آمریکا هستند، نیویورک ویروس، بِلاک کِریک کانال ویروس، و بایو ویروس می باشند، که هر یک از میزبـان جونده متفاوتی برخوردار اند. HPS در آمریکای جنوبی نسبت به آمریکا شایع تر است. آندِس ویروس یک هانتاویروسِ مسبب این بیماری است که در آرژانتین و شیلی یافت می شود. کوکلو ویروس در پاناما شناسایی شده است.

عفونت های ناشی از هانتاویروس ها شایع نیستند، و به نظر می رسد عفونت های تحت بالینی، به ویژه با سین نامبره ویروس، نامعمول باشند. HPS عموماً شدید است و میزان مرگ و میر گزارش شده در آن، ۳۰٪ یا بیشتر می باشد. این میزان از مرگ موردی اساساً بیشتر از مرگ حاصل از سایر عفونت های هانتاویروس است. بیماری با تب، سردرد، و درد عضلانی شروع شده و با اِدم ریویِ به سرعت پیشرونده دنبال می شود، که اغلب به آسیب شدید تنفسی می انجـامد. هیـچ نشانه ای از خونریـزی وجـود ندارد. آنتی ژن‌های هانتاویروسی در سلول های اندوتلیال و ماکروفاژ ها در ریه، قلب، طحال، و گره های لنفی شناسایی گردیده اند. بیماری زایـی HPS به نقص عملکردی اندوتلیوم عروق مرتبط است. انتقال شخص به شخص هانتاویروس به ندرت اتفاق می‌افتد، اگرچه چنین انتقالی در جریان شیوع های HPS ناشی از آندس ویروس مشاهده شده است.

تشخیص آزمایشگاهی به شناسایی اسید نوکلئیک ویروسی با RT-PCR، شناسایی آنتی ژن های ویروسی با ایمونو هیستو شیمی در بافت های تثبیت شده یا شناسایی آنتی بادی های اختصاصی با پروتئین های نوترکیب، تکیه می کند. آزمون الایزا جهت پی بردن به آنتی بادی های IgM، ممکن است به منظور تشخیص عفونت های حاد به کار رود. افزایش چهار برابری در تیتر آنتی بادی IgG بین سرم های حاد و نقاهت، ارزش تشخیصی دارد. آنتی بادی های IgG از دوام طولانی برخوردار هستند. جدا سازی هانتاویروس ها دشوار بوده و مستلزم بهره گیری از تجهیزات حفاظتی است.

درمان فعلی برای HPS شامل حفظ اکسیژن رسانی کافی و حمایت از عملکرد همودینامیک (خون پویایی) می باشد. داروی ضد ویروسی ریباویرین تا حدودی در درمان HPS سودمند است. اقدامات پیشگیرانه به کنترل جونده و اجتناب از تماس با جوندگان و فضولات آنها استوار اند. به هنگام پاکسازی ساختمان هـای مملو از جونده، باید از استنشاق فضولات خشک شده ی پراکنده در هوا دوری جست.

**بیماری های آرناویروس**

آرِناویروس ها ذراتی پلئومورفیک و دارای یک ژنـوم RNA ی قطعه قطعه هستند؛ آنها توسط پوششی با پپلومر هـای بزرگ و چُماقی شکل احـاطه می شوند؛ و ۳۰۰-۵۰ nm (به طور میـانگین، ۱۳۰-۱۱۰ nm) قطر دارند (شکل ۱-۳۸ را ببینید). ژنوم آرناویروس از دو ملکول RNA ی تک رشته ای با سازمان ژنتیکی دو قطبی نامعمول تشکیل شده است.

بر پایه داده های توالی، آرناویروس ها به ویروس های دنیای قدیم (برای مثال، لاسا ویروس) و ویروس های دنیای جدید تقسیم می گردند. مورد دوم، خود به سه گروه تقسیم می شود؛ گروه A شامل پیچیندهِ ویروس و گروه B حـاوی ویروس هـای پاتوژنیک انسانی، نظیـر ماکوپو ویروس است. به نظر می رسـد بعضی از جـدا شده هـا، از قبیـل وایت واتـر آرویـو ویـروس، نوترکیب هایی بین رده های A و B ی دنیای جدید باشند.

آرناویروس ها عفونت های مزمن را در جوندگان مستقر می سازند. معمولاً هر ویروس با یک گونه واحد از جونده ارتباط دارد. توزیع جغرافیایی برای یک آرناویروس مشخص، تا اندازه ای بر اساس محدوده میزبان جونده آن تعیین می شود. انسان ها زمانی که در تماس با فضولات جونده قرار گیرند، آلوده می شوند. بعضی از ویروس‌ها تب خونریزی دهنده شدیدی را ایجاد می‌نمایند. چند آرناویروس شناخته شده اند که جنین را آلوده می کنند و ممکن است موجب مرگ جنین در انسان ها شوند.

آرناویروس های متعددی در انسان بیماری به وجود می آورند که از آن جمله عبارتند از : لاسا، جونین، ماکوپو، گوآناریتو، سابیا، وایت واتر آرویو، و لنفوسیتیک کوریومننژایتیس (LCM) (جدول ۱-۳۸ را ببینید). از آنجایی که این آرناویروس هـا به واسطه ذرات پـراکنده شونده در هـوا عفونت زا انـد، به هنگـام کـار با نمونه هـای گرفته شده از جونـده و انسان بایـد دقت زیادی نمود. شرایط حفاظتیِ سطح بالا در آزمایشگاه ضروری است. انتقال آرناویروس ها در میزبان های طبیعی جونده ممکن است از راه های عمودی (مادر به فرزند) یا افقی (بین گونه ای بدون رابطه مادر به فرزندی) روی دهد. شیر، بزاق، و ادرار ممکن است در انتقال درگیر باشند. اعتقاد بر این است که ناقل های بندپا در انتقال نقشی ندارند.

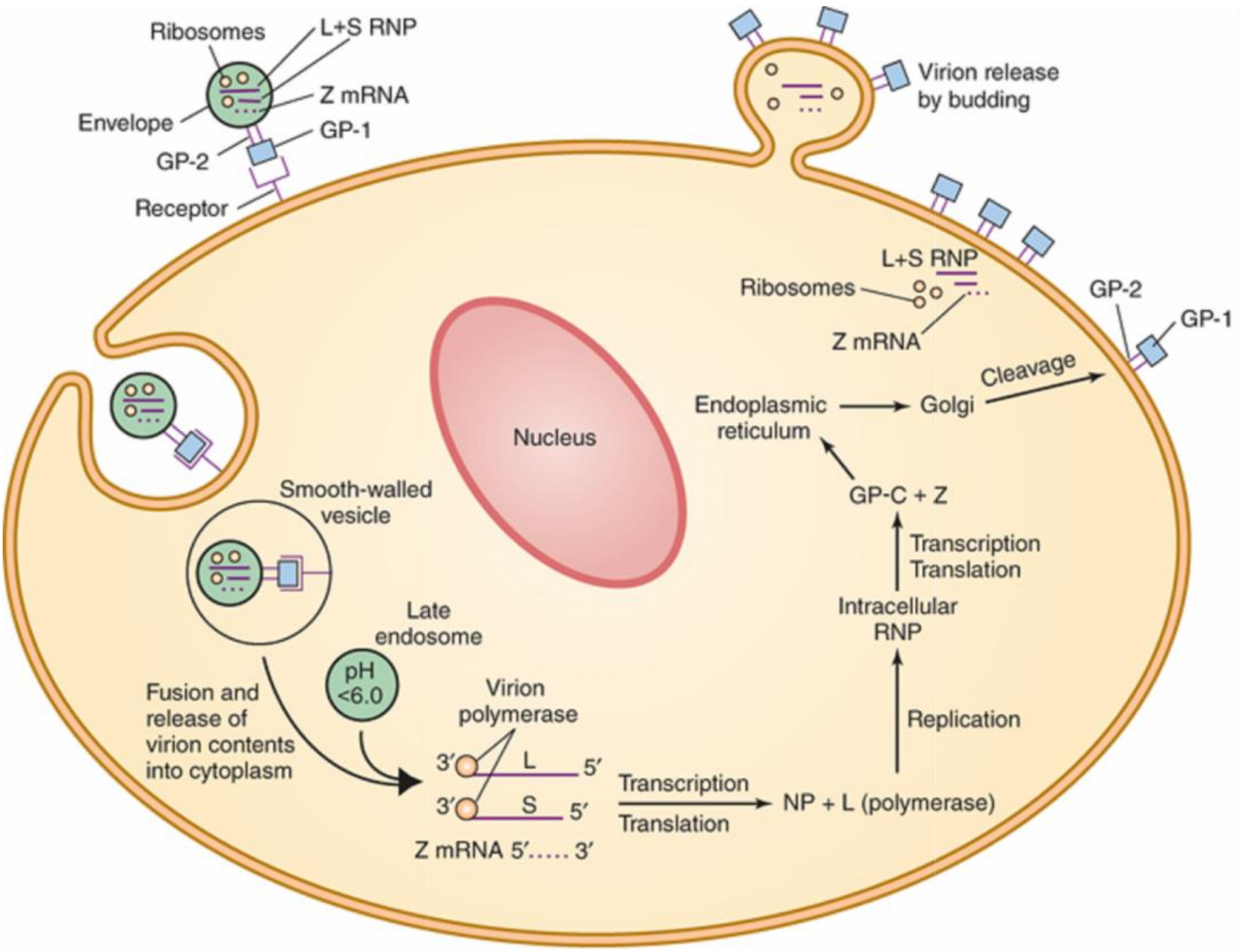
چرخه عمومی تکثیر در شکل ۹-۳۸ نشان داده شده است. ریبوزوم های میزبان در جریـان شکل گیـری ذرات ویروس در کپسید جـای می گیرند. آرناویروس ها به هنگام تکثیر در سلول های کشت شده، معمولاً اثرات سایتوپاتیک را به وجود نمی آورند.

**ویروس های تب لاسا و تب خونریزی دهنده لوجو**

نخستین موارد تشخیص داده شده از تب لاسا، در سال ۱۹۶۹ در میان آمریکایی های مستقر در روستای نیجیریه ای لاسا رخ داد. ویروس لاسا به شدت بیماری زا بوده، میزان مرگ و میری حدود ۱۵٪ برای بیماران بستری شده ی مبتلا به تب لاسا دارد. در مجموع، حدود ۱٪ از عفونت های ویروس لاسا کشنده اند. برآورد می‌شود سالانه چند صد هزار مورد عفونت و ۵۰۰۰ مورد مرگ در غرب آفریقا اتفاق افتد. لاسا ویروس در تمامی کشور های غرب آفریقا که بین سِنِگال و جمهوری کنگو واقع شده اند، فعال است. موارد گاه به گاه که درخارج از این ناحیه اندمیک شناسایی می‌شوند، معمولاً وارداتی بوده، اغلب توسط کسانی که از غرب آفریقا بر می گردند، راه پیدا کرده اند.

دورن کمون برای تب لاسا ۳-۱ هفته از زمان مواجهه است. این بیماری می تواند اندام های متعددی را درگیر نماید، اگرچه علائم ممکن است در هر بیمار متفاوت باشند. شروع آن تدریجی، همراه با تب، استفراغ، و درد پشت و قفسه سینه است. بیماری با تب بسیار بالا، زخم های دهان،درد های شدید عضلانی، بثورات جلدی همراه با خونریزی، پنومونی و آسیب قلبی و کلیوی مشخص می گردد. ناشنوایی پیامدی شایع است که در جریان بهبودی حدوداً در ۲۵٪ از موارد حادث می شود. از دست رفتن شنوایی غالباً دائمی است.

*شکل ۸-۳۸. توزیع جغرافیایی هانتاویروس های دنیای جدید همراه با مخازن جونده ایِ منحصر به فرد آنها (به صورت ایتالیک). هانتاویروس هایی که مشخص شده است پاتوژنیک اند، به رنگ قرمز نشان داده شده اند.*




*شکل ۹–۳۸. چرخه حیات آرناویروس.*

عفونت هـای لاسا در بیش از ۷۵٪ از زنان باردار موجـب مرگ جنیـن می شوند. در جریان سه ماهه سوم بارداری، بر درصد مرگ مادران افزوده شده (۳۰٪) و درصد مرگ جنیـن بسیار بالا می رود (بیش از ۹۰٪). مـوارد تب دار خوش خیم رخ می‌دهند.

تشخیص معمولاً مستلزم شناسایی آنتی بادی های IgM و IgG توسط الایزا است. ایمونو هیستو شیمی می تواند برای یافتن آنتی ژن های ویروسی در نمونه های بافتی پس از مرگ استفاده شود. می‌توان به کمک سنجش‌های RT-PCR در آزمایشگاه های تحقیقاتی به توالی های ویروسی پی برد.

یک رت خانگی (ماستومیس ناتالِنسیس) جونده اصلی مخزن برای لاسا ویروس است. کنترل جونده، یکی از روش های به حداقل رساندن انتشار ویروس است، اما در نـواحی اندمیک اغلب غیـر عملی می باشند. ویـروس می تواند به واسطه تماس انسان با انسان انتقال یابد. هنگامی که ویروس در یک بیمارستان انتشار پیدا کند تماس انسانی راه انتقال است. روش‌های دقیق و موشکافانه ی پرستاری و رعایت احتیاط های استاندارد به منظور جلوگیری از تماس با خون و مایعات بدنی آلوده به ویروس، می توانند از انتقال به کارکنان بیمارستان پیشگیری نمایند.

داروی ضد ویروسی ریباویریـن داروی انتخابی برای تب لاسا است و چنانچه در اوایل روند بیماری داده شود، بیشترین کارآیی را دارد. هیچ واکسنی موجود نیست؛ اگرچه یک نوترکیب از واکسینیا ویروس که ژن گلیکو پروتئین لاسا ویروس را بیان می‌کند، قادر به القای ایمنی حفاظتی هم در خوکچه‌های هندی و هم در میمون ها است.

لوجو ویروس در سال ۲۰۰۸ به عنوان عامل تب خونریزی تب خونریزی دهنده در آفریقای جنوبی شناسایی گردید. منبع عفونت، ناشناخته است؛ این ویروس از یک بیمار شاخص به سه نفر از کارکنان مراقبت های بهداشتی انتقال یافت. نفر چهارم از کارکنان مراقبت های بهداشتی که متعاقباً آلوده و با ریباویرین تحت درمان قرار گرفت، تنها شخصی بود که زنده ماند (مرگ و

میر موردی ۸۰٪). تصور می شود، میزبانان اولیه، به سان سایر آرناویروس ها، جوندگان باشند.

**تب های خونریزی دهنده آمریکای جنوبی**

بر پایـه مطالعات سرولوژیـکی و فیـلوژنتیکی روی RNA ی ویـروسی، آرناویروس هـای آمریکای جنوبی همگی اعضای کمپلکس تاکاریب لحاظ می گردند. اکثراً دارای مخزن جونده کِرایسیتِد هستند. ویروس ها گرایش به شایع بودن در یک ناحیه بخصوص داشته، که این موضوع، توزیع آنها را محدود می سازد. ویروس های متعددی کشف شده اند؛ پاتوژن های انسانیِ مهم، ویروس هـای از نزدیک خـویشاوند جونین، ماکوپو، گوآناریتو، و سابیا می باشند. در تب های خونریزی دهنده آرژانتینی (جونین) و آمریکای جنوبی، نسبت به تب لاسا، خونریزی شایع تر است.

تب خونریزی دهنده جونین (تب خونریزی دهنده آرژانتینی) یک مسأله اصلی برای سلامت عمومی در برخی نـواحی کشاورزی آرژانتین به حساب می آید؛ بین سال های ۱۹۵۸ و ۱۹۸۰، بیش از ۱۸,۰۰۰ مورد، با میزان مرگ و میر ۱۵-۱۰ درصد در بیماران درمان نشده، گزارش گردید. همچنان، موارد بسیاری در هـر سال رخ می دهند. بیماری از یک تغییر فصلیِ مشخـص برخوردار است و عفونت تقریباً به طور انحصاری در میان کارگران مزارع ذرت و گندم روی می دهـد، زیـرا آنها با جونده مخـزن، کالومیس موسکولینوس، مواجه می شوند.

ویروس جونین هم موجب سرکوب ایمنی هومورال و هم سبب سرکوب ایمنی سلولار می شود؛ مرگ های حاصل از تب خونریزی دهنده جونین ممکن است مربوط به عدم توانایی در آغاز یک پاسخ ایمنی سلولار باشند. تجویز پلاسمای انسانیِ دوره نقاهت به بیماران در جریان هفته نخست از بیماری، میزان مرگ و میر را از ۳۰-۱۵ درصد به ۱ درصد کاهش می دهد. بعضی از این بیماران یک سندرم عصبی خود محدود شونده را ۶-۳ هفته بعد توسعه می دهند. یک واکسن کارآمد از ویروس جونین زنده ی ضعیف شده جهت واکسیناسیون اشخاصِ در معرض خطر استفاده می شود.

نخستین شیوع از تب خونریزی دهنده ماکوپو (تب خونریزی دهنده بولیویایی) در سال ۱۹۶۲ در بولیوی شناسایی گردید. تخمین زده شد که ۲۰۰۰ تا ۳۰۰۰ نفر به بیماری مبتلا شدند و میزان مرگ و میر، ۲۰٪ بود. یک برنامه مؤثر کنترل جونده علیه کالومیس کالوسوس آلوده، میزبان ماکوپو ویروس، راهبردی شد، و به طور چشمگیری از تعداد موارد تب خونریزی دهنده ماکوپو در بولیوی کاست.

گوآناریتو ویروس (عامل تب خونریزی دهنده ونزوئلایی) در سال ۱۹۹۰ شناسایی شد؛ این ویروس میزان مرگ و میری حدود ۳۳٪ به همراه دارد. ظهور آن با حذف زمین های جنگلی برای مصارف کوچک کشاورزی مرتبط بود. سابیا ویروس در سال ۱۹۹۰ از یک مورد کشنده از تب خونریزی دهنده در برزیل به دست آمد. گوآناریتو ویروس و سابیا ویروس، هر دو، بیماری بالینی ای را ایجاد کرده که به تب خونریزی دهنده آرژانتینی شباهت دارند و احتمالاً میزان های مشابهی از مرگ و میر را دارا می باشند.

**ویروس های لنفوسیتیک کوریومننژایتیس**

ویروس LCM (لنفوسیتیک کوریومنژایتیس یا کوریومننژیت لنفوسیتی) در سال ۱۹۳۳ کشف شد؛ این ویروس در قاره های اروپا و آمریکا انتشار دارد. ناقل طبیعی آن موش خانگی وحشی، موس موسکولوس، است. این ویروس در موش ها اندمیک می باشد، اما می تواند سایر جوندگان را نیز آلوده سازد. حدود ۵٪ از موش های سرتاسر آمریکا، این ویروس را حمل می کنند. امکان دارد این ویروس کلنی‌های موش یا هامستر را به طور مزمن آلوده و جوندگان خانگی را آلوده کند.

LCM ویروس گاهی اوقات به انسان ها، احتمالاً از راه فضولات موش، انتقال می یابد. هیچ مدرکی مبنی بر انتشار افقی شخص به شخص وجود ندارد. LCM در انسان ها یک بیماری حاد است که با مننژیت غیر عفونی یا یک بیماری شبه آنفولانزای منتشره خود را نشان می دهد. ندرتاً، در اشخاص سالم انسفالومیلیت شدید یا یک بیماری منتشره ی کشنده به وجود می آید (که میـزان مرگ و میـر آن کمتـر از ۱٪ است). بسیـاری از عفونت هـا تحت بالینی اند. دوره کمون معمولاً ۲-۱ هفته است، و بیماری ۳-۱ هفته طول می کشد.

عفونت های LCM ویروس می توانند در کسانی که سیستم ایمنی آسیب دیده دارند، شدید باشند. در سال ۲۰۰۵، چهار دریافت کننده عضو سخت در آمریکا از یک دهنده مشترک آلوده گشتند. سه نفر از آنها، ۲۷-۲۳ روز پس از پیوند، جان خود را از دست دادند. معلوم شد که منشأ ویروس یک هامستر خانگی است که اخیراً توسط دهنده عضو خریداری شده بود. LCM ویروس همچنین می تواند به طور عمودی از مادر به جنین منتقل گردد و عفونت جنین در اوایل بارداری می تواند به نقص های شدیدی، همچون هیدروسفالی (ازدیاد غیر عادی مایع در مغز)، نابینایی، و یا مرگ جنین بیانجامد.

عفونت‌ها معمولاً به شکل بازنگرانه (گذشته نگر) به واسطه سرولوژی با استفاده از الایزا برای آنتی بادی های IgM و IgG تشخیص داده می شوند. سایر روش های تشخیصی عبارتند از : رنگ آمیزی ایمونو هیستو شیمی بافت برای آنتی ژن هـای ویروسی، RT-PCR برای اسید نوکلئیک ویروسی، و کشت ویروسی با استفاده از سلول های وِرو. مطالعات سرولوژیک در مناطق شهری، میزان عفونت را بین ۲ تا ۵ درصد نشان داده اند.

مطالعات آزمایشگـاهی نشان داده اند که پاسخ ایمنی ممکن است در موش های آلوده به LCM ویروس حفاظت بخش یا مخاطره آمیز باشد. برای

کنترل عفونت، سلول‌های T لازم اند، اما ممکن است بیماریِ مرتبط با ایمنی را نیز القا سازند. نتیجه به سن، وضعیت ایمنی، و زمینه ژنتیکی موش و راه تلقیح ویروس بستگی دارد. موش های بالغ آلوده شده ممکن است در اثر یک پاسخ التهابی با واسطه سلول T در مغز، یک بیماری به سرعت کشنده را توسعه دهند. موش هـایی که به طور مـادرزادی یا به هنگـام نوزادی آلوده شده اند، به صورت حـاد بیمار نمی شوند، بلکه به عفونت مزمن مادام العمـر دچـار می گردند. آنها در زدودن عفونت با شکست مواجه می شوند، زیرا پیش از بلوغِ سیستم ایمنی سلولار آلوده گشته اند. این قبیل موش ها، یک پاسخ آنتی بادی قدرتمند را به وجود می آورند که ممکن است سبب شکل گیری کمپلکس هـای آنتی ژن ویروسی – آنتی بادی در گـردش خون، و ایجـاد بیماری کمپلکس ایمنی شود.

## بیماری های فیلوویروس

### رده بندی و ویژگی های فیلوویروس ها

فیلوویروس ها ذاتی پلئومورفیک بوده، به صورت نخ های رشته ای (فیلامِنتوس) یا به صورت اشکال عجیب با قطر ۸۰ nm به نظر می رسند (شکل ۱–۳۸ را ببینید). ذرات بـا طول واحـد، از ۶۶۵ nm (ماربـورگ) تـا ۸۰۵ nm (ابولا) اندازه دارند. دو فیلوویروس شناخته شده (ماربورگ ویروس و ابولا ویروس) از نظر آنتی ژنی متمایز اند و در جنس‌های مجزایی رده بندی شده اند (جدول ۱–۳۸ را ببینید). چهار ساب تایپ (زیر نوع) از ابولا ویروس (زئیر ، سودان، رِستون، ساحل عاج) در سطح نوکلئوتیدی، تا ۴۰٪ از یکدیگر متفاوت اند، اما در بعضی از اپیتوپ ها اشتراک دارند. به نظر می رسد این ساب تایپ ها در طی زمان پایدار بوده اند.

ژنوم بزرگ فیلوویروس یک RNA ی تک رشته ای، غیر قطعه قطعه، و پلاریته منفی با اندازه ۱۹ kb و حاوی هفت ژن است (شکل ۱۰–۳۸). یک راهکار کد کنندگی نامعمول در ویروس های ابولا آن است که گلیکو پروتئین پوشش در دو قالب خواندن کد می شود و جهت بیان شدن مستلزم ویرایش رونویسی ای یا تغییر قالب ترجمه ای می باشد. گلیکو پروتئین، اسپایک های سطح ویروس را در شکل ترایمر هایی به طول ۱۰ nm می سازد. ویریون ها از راه جوانه زنی از غشای پلاسمایی آزاد می شوند.

فیلوویروس ها به شدت ویرولانت اند و جهت کار آزمایشگاهی با آنها، حداکثر تجهیزات حفاظتی (زیست ایمنی سطح ۴) نیاز است. عفونت زایی فیلوویروس در پی حرارت دیدن به مدت ۳۰ دقیقه در ۶۰°C، توسط فرابنفش و تابش گاما، به وسیله حلال های لیپید و توسط سفید کننده و گند زدا های فنلی از بیـن می رود. تصور می شود خفاش هـای میـوه خوار آفـریقایی میزبان های طبیعی و ناقل باشند.

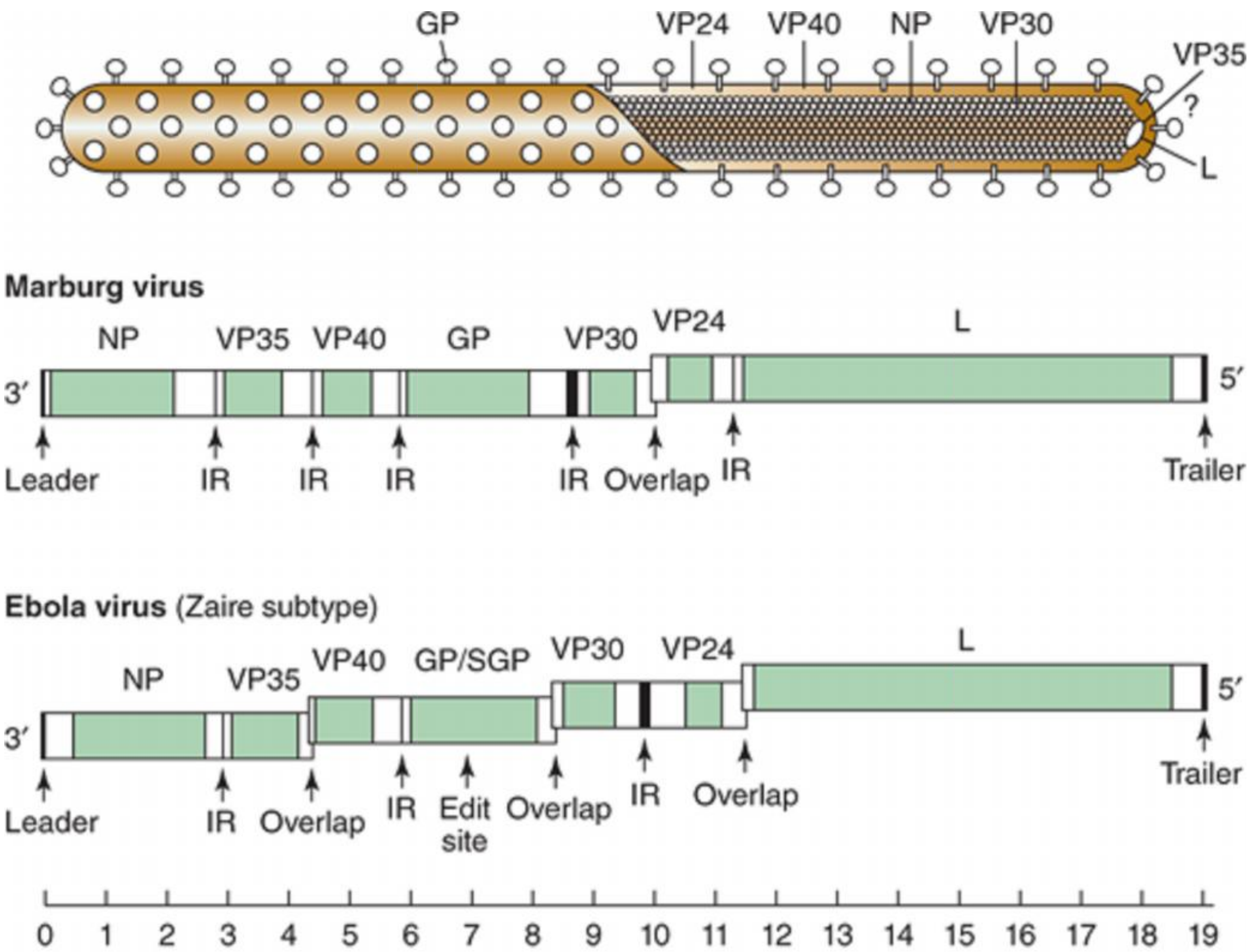
### تب های خونریزی دهنده آفریقایی (ویروس های ماربورگ و ابولا)

ویروس های ماربورگ و ابولا در انسان ها و نخستی ها به شدت ویرولانت بوده، عوارض ناشی از آنها معمولاً به مرگ منتهی می گردند. دورن کمون بـرای بیمـاری ماربـورگ ۹–۳ روز و بـرای ابـولا ۲۱–۲ روز است. آنها بیماری‌های حاد مشابهی با مشخصه‌های تب، سردرد، گلودرد، و درد عضلانی را ایجاد می کنند، که با درد شکمی، استفراغ، اسهال، بثورات جلدی، و خونریزی‌های داخلی و خارجی دنبال شده، اغلب به شوک و مرگ می‌انجامند. فیلوویروس ها به سلول های سیستم ماکروفاژ، سلول های دندریتیک، فیبروبلاست های بینابینی، و سلول های اندوتلیال گرایش دارند. در بسیاری از بافت ها، از جمله کبد، طحال، ریه ها، و کلیه ها، و در خون و سایر مایعات، تیتر های بالایی از ویروس حضور دارند. این ویروس ها بالاترین میزان مرگ و میر (۹۰–۲۵) را در میان تمامی تب های خونریزی دهنده ویروسی موجب می شوند.

بیماری ماربورگ ویروس در سال ۱۹۶۷ در بین کارکنانی از آزمایشگـاه تشخیص داده شد که با بافت هـای میمون سبز آفـریقایی (سِرکوپیتِکوس اِتیوپس) وارد شده از آلمان و یوگوسلاوی تماس داشتند. انتقال از بیماران به کادر پزشکی، با میزان مرگ و میر بالا، رخ داده است. بررسی‌های آنتی بادی بیانگر آن‌اند که ویروس در شرق آفریقا حضور دارد و موجب عفونت در میمون‌ها و انسان‌ها می شود. موارد ثبت شده ی بیماری نادر می باشند، اما شیوع در کنیا، آفریقای جنوبی، جمهوری دموکراتیک کنگو، و در آنگولا، مستند هستند. ماربورگ ویروس می تواند خوکچه های هندی، موش ها، هامستر ها، میمون ها و انواع سیستم های کشت سلولی را آلوده سازد.

ابولا ویروس در سال ۱۹۷۶، به هنگـام وقوع دو اپیدمی شدید از تب خونریزی دهنده در سودان و زئیر (اکنون جمهوری دموکراتیک کنگو) کشف گردید. شیوع ها بیش از ۵۰۰ مورد ابتلا و دست کم ۴۰۰ مورد مرگ ناشی از تب خونریزی دهنده بالینی را شامل شدند. در هر شیوع، کارکنان بیمارستان در اثر تماس نزدیک و طولانی با بیماران، خون یا فضولات آنها، آلوده گردیدند. این ساب تایپ‌ها از ابولا ویروس (زئیر، سودان) بسیار ویـرولانت می باشند. زمان میانگین برای مرگ از شروع علائم، ۸–۷ روز است.

شیوع های بعدی از تب خونریزی دهنده ابولا در اوگاندا (سال ۲۰۰۰)، جمهوری کنگو (سال های ۱۹۹۵، ۲۰۰۱، ۲۰۰۲، ۲۰۰۳)، گابون (سال های ۱۹۹۴، ۱۹۹۶، ۱۹۹۷، ۲۰۰۲)، آفـریقای جنوبی (۱۹۹۶)، و سـودان (۲۰۰۴) به وقوع پیوستند. اپیدمی ها اغلب به واسطه اجرای روش هـای موشکافانه پرستاری و آمـوزش کارکنان بیمارستان و اقـدامات شدید قـرنطینه متـوقف می شدند.




*شکل ۱۰-۳۸. ساختار ویریون و سازمان ژنوم فیلوویروس ها. سازمان ژنوم ماربوگ ویروس و ساب تایپ زئیر از ابولا ویروس نشان داده شده اند. این طرح از ویریون، یک RNA ی تک رشته ای، و پلاریته منفی را نشان می دهد که در نوکلئوکپسید جای گرفته و در یک غشای دولا یه لیپیدی پوشش داده شده است. پروتئین های ساختاری متصل به نوکلئوکپسید، نوکلئوپروتئین (NP)، VP30، VP35، و پروتئین پلیمراز (L) هستند. پروتئین های متصل به غشاء، پروتئین ماتریکس (VP40)، VP24، و GP (گلیکوپروتئین پپلومر) می باشند. ژن‌های کد کننده پروتئین های ساختاری شناسایی و در ساختار های ژنوم ترسیم گشته‌اند. نواحی تیره شده به مناطق رمزی (کد شونده) و نواحی سفید به توالی های غیر رمزی (غیر کد شونده) اشاره دارند. ژن‌ها با یک جایگاه حفظ شده شروع رونویسی، آغاز و به یک جایگاه پایان رونویسی (پلی آدنیلاسیون) ختم می شوند؛ ژن های همجوار به واسطه یک ناحیه درونْ ژنی (intergenic region) یا IR از یکدیگر جدا، یا بر روی هم می افتند (همپوشانی می کنند). جایگاهی که در آن A اضافی به درون ژن GP در جریان ویرایش رونویسی افزوده می شود، در طرح ابولا نشان داده شده است. محصول ژنی اولیه از ژن GP در ویروس های ابولا، SGP، یک گلیکوپروتئین مترشحه غیر ساختاری می باشد. انتهایی ترین نواحی ′۳ و ′۵ از ژنوم ها به ترتیب مکمل توالی های رهبر (Leader) و دنباله رو (Trailer) هستند.*

بزرگ ترین شیوع شناخته شده از ابولا (در سال ۲۰۱۴) در غرب آفریقا، با بیش از ۱۰,۰۰۰ مورد مرگ تا به امروز، در گینه، لیبریا، و سیرا لئون، روی داد. به رغم پاسخ های اضطراری و اقدامات قرنطینه بین المللی، این شیوع به کنترل در نیامد و همچنان خطر گسترش به دیگر مناطق وجود دارد. موارد وارداتی، با انتقال ثانویه که ظاهراً کنترل شده است، در شش کشور دیگر شناسایی شدند. در ۳۰ سپتامبر ۲۰۱۴، نخستین مورد ابولا که با مسافرت ارتباط داشت، توسط مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری، در آمریکا تأیید شد.

به نظر می رسد عفونت هـای فیلوویروس، سرکوب کننده ایمنی باشند. موارد کشنده اغلب، پاسخ هایی ناقص را در ایمنی هومورال نشان می دهند. هرچند، هنگامی که بیماران بهبود می یابند، آنتی بادی های ضد فیلوویروس ظاهر گردیده و به واسطه الایزا قابل شناسایی اند. آنتی ژن های ویروسی را می توان به کمک الایزا، در سرم شناسایی نمود، که این روش یک آزمون غربالگری سریع را برای نمونه های انسانی فراهم می کند. همچنین، می‌توان از RT-PCR برای نمونه های بالینی استفاده کرد. یک خطر در زمان انجام

آزمـون های مرتبط با فیلوویروس ها آن است که سرم و سایـر نمونه های بیمار ممکن است در بردارنده ویروس ویرولانت باشند. آزمون ها باید تنها تحت حداکثر شرایط حفاظتیِ بیولوژیک انجام گیرند. جدا شده های ویروسی تازه را می توان در رده های سلولی، نظیر رده های سلولی میمون Vero و MA-104 کشت داد.

احتمال دارد ویروس های ماربورگ و ابولا دارای یک میزبان مخزن، شاید یک جونده یا یک خفاش، باشند و به طور تصادفی به انسان ها منتقل شوند. میمون ها به عنوان میزبان های مخزن لحاظ نمی گردند، چرا که اکثر این حیوانات آلوده بسیار سریع تر از آنچه که بتوانند بقای ویروس را حفظ کنند می میرند. عفونت های انسانی عموماً به واسطه تماس مستقیم با خون یا مایعات بدنی، به شدت مسری اند. معمولاً شیوع های عفونت ابولا ویروس با ورود ویروس به جامعه توسط یک شخص آلوده و متعاقب آن انتشار شخص به شخص، اغلب درون ساختمان های پزشکی، ارتباط دارند.

از آنجایی که مخازن طبیعی ویروس های ماربورگ و ابولا ناشناخته اند، هیچ نوع فعالیت کنترلی را نمی توان سازمان داد. استفاده از اتاق‌های قرنطینه در بیمارستان ها، همچنان به عنوان موثر ترین شیوه در کنترل شیوع های بیماری ابولا محسوب می شود. تکنیک های دقیق و موشکافانه پرستاری را باید به کار بست. به هنگام گرفتن خون، ترشحات، بافت ها، و مواد دفعی آلوده باید دقت زیادی به خرج داد. کسانی که به جا به جایی و نگهداری از نخستی ها می پردازند باید در خصوص خطرات بالقوه کار با چنین حیواناتی تعلیم ببینند.

هیچ درمان ضد ویروسی اختصاصی ای در دسترس نیست. درمان به حفظ عملکـرد کلیه و تـوازن الکترولیت و مبـارزه با خونریزی و شوک معطوف می شود. واکسنی وجـود ندارد، اما واکسن هـای کاندید روند توسعه خود را می گذرانند.

**خلاصه فصل**

- آربوویروس هـا و ویروس هـای منتقل شونـده توسط جونده چرخه های انتقال پیچیده ای دارند که در آنها بندپایان یا جوندگان درگیر می باشند. این ویروس هـا در چند خانواده ویروسیِ متفاوت (آرناویریده، بونیاویریده، فلاوی ویریده، رئوویریده، و توگاویریده) رده بندی می شوند.
- بیماری هـای آربوویروس به سه دستـه کلی تقسیم می گـردند : تب ها ( معمولاً خوش خیم)، انسفالیت ها، و تب های خونریزی دهنده. دو دسته اخیر می توانند کشنده باشند.
- بیماری های اصلیِ منتقل شونده توسط پشه عبارتند از : انسفالیت B ی ژاپنی، تب نیل غربی، و انسفالیت اسبیِ شرقی.
- تمام آلفاویروس هـا، در خانواده توگاویریـده، از نظر آنتی ژنی خویشاوند اند؛ تمام فلاوی ویروس ها نیز این چنین می باشند.
- با ویروس های انسفالیت، عفونت های ناآشکار شایع بوده و تهاجم به عصب به ندرت رخ می دهد.
- انسان هـا میزبانـان تصادفی عفونت آربوویروس انـد و بـرای چرخه های حیات ویروسی حیاتی نیستند.
- واکسن تب زرد زنده ی ضعیف شده در دهه ۱۹۳۰ توسعه یافت و بسیار امن می باشد.
- دانگ در نواحی گرمسیـری پـراکنش جهـانی دارد و احتـمالاً مهم ترین بیماری ویروسیِ منتقل شونده توسط پشه در انسان ها است.
- تب دانگ یک بیماری خود محدود شونده است، اما تب خونریزی دهنده دانگ و سندرم شوک دانگ می توانند شدید و بالقوه کشنده باشند.
- تب خونریزی دهنده دانگ با عفونت های ثانویه، در حضور آنتی بادیِ از پیش موجود از عفونت اولیه با یک سروتایپ ویروسی متفاوت، رخ می دهد.
- انسفالیت B ی ژاپنی اغلب پیامد های وخیمی را بر جای می نهد، اما عفونت های تب زرد این چنین نیستند.
- بیماری های ویروسی اصلیِ منتقل شونده توسط جونده عبارتند از : عفونت های هانتاویروس، تب لاسا، و تب های خونریزی دهنده آمـریکای شمالی. میزبانان مخـزنِ مـورد ظن برای تب هـای خونریزی دهنده آفریقایی، ماربورگ، و ابولا خفاش ها و احتمالاً جوندگان هستند.
- تب هـای خونریزی دهنده ی منتقل شونده توسط جونـده از بونیاویروس ها (هانتاویروس ها) و آرناویروس ها (تب لاسا) ناشی می شوند.
- لاسا ویـروس در غـرب آفـریقا پـراکنش دارد. حـدود ۱٪ از عفونت های لاسا ویروس کشنده اند. عفونت ها اغلب به مـرگ جنین می انجامند.
- ویروس هـای ماربـورگ و ابـولا (رده بندی شده بـه عنـوان فیلوویروس ها) در شرق آفریقا یافت شده و، با عفونت هایی که غالباً به مرگ منتهی می گردند، در انسان ها بسیار ویرولانت اند.
- پیشگیری از بسیاری از عفونت های آربوویروس مستلزم حفاظت در برابر گزش پشه یا کنه، کنترل پشه، پوشیدن لباس های محافظ، استفاده از ترکیبات شیمیایی دافع، یا دوری جستن از نواحی مورد هجوم پشه ها و کنه ها است.

**پرسش های مروری**

۱. یک مرد ۴۷ ساله به تب، بی حالی، و گلودرد دچار می شود. مدت کوتاهی بعد از آن تهوع، استفراغ، و سپس گیجی رخ می دهد. انسفالیت اسبی شرقی تشخیص داده می شود. کنترل این بیماری در انسان ها به واسطه از بین بردن کدام موجود می تواند انجام پذیرد؟

الف) اسب

ب) پرنده

پ) پشه خاکی

ت) پشه

ث) کنه

۲. یک آربوویروس شایع در خاورمیانه، آفریقا، و جنوب شرقی آسیا، نخستین بار در سال ۱۹۹۹ در آمریکا (نیویورک) پدیدار گشت. این آربوویروس، که عضوی از کمپلکس آنتی ژنیک انسفالیت B ی ژاپنی است، کدام مورد زیر می باشد؟

الف) ویروس انسفالیت B ی ژاپنی

ب) ویروس انسفالیت منتقل شونده توسط کنه

پ) ویروس نیل غربی

ت) ویروس دانگ

ث) ویروس تب ریفت والی

۳. کدام یک از گفته های زیر درباره تب لاسا صحیح است؟

الف) در شرق آفریقا یافت می شود.

ب) انتقال انسان به انسان رخ نمی دهد.

پ) به ندرت باعث مرگ یا ایجاد عوارض می گردد.

ت) در اثر تماس با رت خانگی ماستومیس ناتالِنسیس اتفاق می افتد.

ث) هیچ دارویی که درمان با آن موثر باشد، وجود ندارد.

۴. آربوویروس ها به واسطه خونخواری بندپایان، از یک میزان مهره دار به دیگری انتقال می یابند. آربوویروس ها در تمام خانواده های ویروسی زیر یافت می شوند، مگر:

الف) توگاویریده

ب) فلاوی ویریده

پ) بونیاویریده

ت) رئوویریده

ث) آرناویریده

۵. یک مرد ۲۷ ساله به تب، لرز، سردرد، و پشت درد دچار می گردد. چهار روز بعد، در او تبِ بالا و یرقان پدید می آید. تشخیص، تب زرد می باشد. کدام یک از گفته های زیر در رابطه با تب زرد صحیح است؟

الف) ویروس توسط پشه های کولیسین در شکل شهری بیماری انتقال پیدا می‌کند.

ب) میمون ها در جنگل ها، مخزن اصلی ویروس تب زرد اند.

پ) تب زرد اغلب عوارض طولانی مدتی را بر جای می نهد.

ت) تمامی عفونت ها به بیماری آشکار منتهی می شوند.

ث) ریباویرین درمان اختصاصی است.

۶. با توجه به پرسش ۵، تب زرد در کدام ناحیه از نواحی زیر روی می دهد؟

الف) آسیا

ب) آفریقا و آمریکای جنوبی

پ) آمریکای شمالی

ت) آفریقا و خاورمیانه

ث) سرتاسر جهان

۷. تب های خونریزی دهنده آفریقایی، ماربورگ و ابولا، بیماری های شدیدی اند که غالباً به مرگ می انجامند. کدام مورد زیر درباره ابولا ویروس صحیح تر است؟

الف) به واسطه تماس با خون یا سایر مایعات بدنی انتشار می یابد.

ب) توسط پشه ها منتقل می شود.

پ) یک فلاوی ویروس است.

ث) در نخستی ها عفونت، اما نه بیماری، ایجاد می کند.

ث) از نظر آنتی ژنی با ویروس تب لاسا خویشاوند است.

۸. کدام یک از گروه های زیر می توانند بدون ملاحظات خاصی به طور روتین با واکسن تب زرد واکسینه شوند؟

الف) کودکان کمتر از ۹ ماه

ب) زنان باردار

پ) اشخاصی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند

ت) همه موارد

ث) هیچکدام

۹. هانتاویروس ها، که پاتوژن های در حال ظهور در آمریکا هستند، با کدام مورد زیر می توانند توصیف گردند؟

الف) آنها آرناویروس‌اند.

ب) آنها به سهولت از فردی به فرد دیگر انتقال می یابند.

پ) آنها علائم شبه آنفولانزا را ایجاد کرده که به سرعت با اختلال تنفسی حاد دنبال می شود.

ت) آنها فراوانی بالایی از تنوع آنتی ژنی را نشان می دهند.

۱۰. کدام یک از گفته های زیر درباره ویروس دانگ صحیح نیست؟

الف) مهم ترین ویروس منتقل شونده توسط پشه است.

ب) در تمامی نواحی گرمسیری پراکنش دارد.

پ) می تواند تب خونریزی دهنده شدیدی را ایجاد کند.

ت) یک نوع آنتی ژنیِ واحد از آن وجود دارد.

ث) یک شکل از بیماری با افزایش تراوایی عروق مشخص می گردد.

۱۱. کدام یک از بیماری هـای زیر در آمریکا بدون یک ناقل شناخته شده اتفاق می افتد؟

الف) سندرم ریوی هانتاویروس

ب) تب نیل غربی

پ) انسفالیت لاکراس

ت) تب کنه کلرادو

ث) انسفالیت سنت لوئیس

۱۲. تمام گفته های زیر درباره آربوویروس ها صحیح است، مگر :

الف) بیماری زایی سندرم شوک خونریزی دهنده دانگ با پاسخ قبلی به نوع دیگر، ارتباط دارد.

ب) پرندگان وحشی، مخزن برای ویروس های انسفالیت اما نه برای ویروس تب زرد هستند.

پ) کنه ها عوامل اصلی انتقال هم برای ویروس های انسفالیت و هم برای ویروس تب زرد می باشند.

ت) یک واکسن زنده ی ضعیف شده وجود دارد که به طور کاآمد از تب زرد پیشگیری می نماید.

۱۳. کدام یک از گفته های زیر درباره تب زرد نادرست است؟

الف) مخزن حیوانی وجود ندارد.

ب) نام «زرد» از این واقعیت می آید که بسیاری از مبتلایان، به یرقان (زردی) دچار می گردند.

پ) برخی پشه ها میزبانان بیولوژیک برای عامل مسبب هستند.

ت) شیوع های بیماری می توانند در آمریکا رخ دهند، زیرا ناقل مناسب حضور دارد.

ث) یک واکسن ضعیف شده، به طور گسترده برای پیشگیری از این بیماری استفاده می شود.

۱۴. کدام یک از گفته های زیر درباره هانتاویروس ها در آمریکا صحیح است؟

الف) به ایالت های جنوب غربی محدود می گردند.

ب) تنها توسط موش های گوزنی حمل می شوند.

پ) انسان ها را، با میزان مرگ و میری که می تواند بالای ۳۰٪ باشد، آلوده می سازند.

ت) نخستین مورد در دهه ۱۹۷۰ شناسایی گردید.

ث) عمدتاً در غار های حاوی خفاش کسب می گردند.

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ت | ۲- پ | ۳- ت |
| ۴- ث | ۵- ب | ۶- ب |
| ۷- الف | ۸- ث | ۹- پ |
| ۱۰- ت | ۱۱- الف | ۱۲- پ |
| ۱۳- الف | ۱۴- پ | |

# فصل ۳۹ اورتومیکسو ویروس ها (ویروس های آنفولانزا)

## مقدمه

بیماری های تنفسی بیش از نیمی از تمامی بیماری های حاد را در هر سال در آمریکا به خود اختصاص می دهند. اورتومیکسو ویروس ها (ویروس های آنفولانـزا) عوامل اصلی مرگ و میـر ناشی از بیماری تنفسی هستند و شیوع های عفونت گاهاً به شکل اپیدمی های جهانی اتفاق می افتند. آنفولانزا مسئول میلیون ها مرگ در سرتاسر جهان است. تغییر پذیری (قابلیت جهش) و فراوانی بالای بازآرایی ژن و تغییرات آنتی ژنیِ حاصله در گلیکوپروتئین‌های سطحی ویروسی، ویروس های آنفولانزا را به چالشی دشوار برای تلاش های کنترل تبدیل نموده است. آنفولانزای نوع A از نظر آنتی ژنتیک پایدار است و در اشخاص برخوردار از سیستم ایمنی کارآمد صرفاً باعث به وجود آمدن بیماری خفیفی می شود.

## ویژگی های اورتومیکسوویروس ها

سه نوع ایمونولوژیک از ویروس‌های آنفولانزا، به نام های A، B، و C شناخته شده اند. در حالی که تغییرات آنتی ژنی در گروه نوع A از ویروس های آنفولانزا به طور پیوسته و در گروه نوع B، با درجه کمتر رخ می دهند، ظاهراً نوع C از نظر آنتی ژنی پایداری دارد. سویه های آنفولانزای A همچنین در پرندگان آبی، مرغ ها، اردک ها، خوک ها، اسب ها و خوک های آبی (فُک‌ها) مورد شناسایی قرار گرفته اند. بعضی از سویه های به دست آمده از حیوانات، از نظر آنتی ژنی به سویه های پخش شده در جمعیت انسانی شباهت دارند.

توصیف های زیر بر مبنای ویروس هـای آنفولانزای نوع A هستند که بهترین نوعِ ویژگی نمایی شده می باشند (جدول ۱-۳۹).

جدول ۱-۳۹. ویژگی های مهم اورتومیکسو ویروس ها

| |
|---|
| **ویریون :** کروی، پلئومورفیک، به قطر ۱۲۰-۸۰ nm (نوکلئو کپسید مارپیچی، ۹ nm) |
| **ترکیب :** RNA (۱٪) ، پروتئین (۷۳٪)، لیپید (۲۰٪)، هیدرات کربن (۶٪) |
| **ژنوم :** RNA ی تک رشته ای، قطعه قطعه (هشت ملکول)، پلاریته منفی، به اندازه کلی ۱۳/۶ kb |
| **پروتئین ها :** نُه پروتئین ساختای، یک پروتئین غیر ساختاری |
| **پوشش :** دارای پروتئین هماگلوتینین ویروسی و پروتئین نورآمینیداز |
| **تکثیر :** رونویسی هسته ای، انتها های کلاهک دار $5'$ از RNA ی سلولی به عنوان پرایمر برداشته می شوند؛ ذرات با جوانه زنی از غشای پلاسمایی به بلوغ می رسند. |
| **خصوصیات برجسته :**<br>بازآرایی ژنتیکی در بین اعضای یک جنس شایع است.<br>ویروس های آنفولانزا اپیدمی های جهانی را به وجود می آورند. |

## ساختار و ترکیب

ذرات ویـروس آنفولانزا معمولاً کـروی و تقریبـاً به قطر ۱۰۰ نانومتـر (۱۲۰-۸۰ nm) می باشند، اگرچه ویریون ها ممکن است تنوع زیادی را در اندازه نشان دهند (شکل ۱-۳۹).

ژنوم RNA ی تک رشته ای، و پلاریته منفیِ ویروس های آنفولانزای A و B به صورت هشت قطعه ی مجزا وجود دارد؛ ویروس های آنفولانزای C واجد هفت قطعه از RNA، و فاقد ژن نورآمینیداز هستند. اندازه ها و تکالیف کد کنندگی پروتئین برای تمامی قطعات مشخص گردیده اند (جدول ۲-۳۹). اکثر قطعات یک پروتئین منفرد را به رمز در می آورند. توالی نوکلئوتیدی کامل برای بسیاری از ویروس های آنفولانزا شناخته شده است. ۱۳-۱۲ نوکلئوتید نخست در هر یک از انتها های هر قطعه ی ژنومی در میان تمامی هشت قطعه RNA حفظ شده می باشند؛ این توالی ها در رونویسی ویروسی اهمیت دارند.

ذرات ویروس آنفولانزا حاوی نُه پروتئین ساختاری متفاوت اند. نوکلئو پروتئین (NP) با RNA ویروسی همراه می شود تا ساختار ریبونوکلئوپروتئین (RNP) با قطر ۹ nm را شکل دهد که پیکربندی مارپیچی را بر عهده گرفته، نوکلئوکپسید ویروسی را می سازد. سه پروتئین بزرگ (PB1، PB2، و PA) به RNP ویرویسی اتصال دارند و مسئول رونویسی و همانند سازی RNA اند. پروتئین ماتریکس ($M_1$) که غلافی را در زیر پوشش لیپیدی ویروس ایجاد می کند در مورفوژنز (شکل گیری) ذره مهم بوده و یکی از اجزای اصلی ویریون شمرده می شود (حدود ۴۰٪ از پروتئین ویروسی).

یک پوشش لیپیدی مشتق شده از سلول، ذره ویروس را احاطه می نماید. دو گلیکوپروتئین کد شده توسط ویروس، هماگلوتینین (HA) و نورآمینیداز (NA)، به درون پوشش الحاق گشته و در قالب اسپایک‌هایی به طول تقریبیِ ۱۰ nm ، آشکارا بر روی سطح ویروس قرار می گیرند. این دو گلیکوپروتئین سطی آنتی ژن های مهمی اند که تنوع آنتی ژنیِ ویروس های آنفولانزا و ایمنی میزبان را تعیین می کنند. HA حدود ۲۵٪ از پروتئین ویروسی و NA حـدود ۵٪ از آن را به خود اختصاص می دهد. پروتئین کانال یونی $M_2$ و پروتئین $MS_2$ نیـز در پوشش حضور دارند، اما در هـر ذره، تنها به تعداد معدودی کپی یافت می شوند.

به دلیل ماهیت قطعه قطعه ای ژنوم، هنگامی که یک سلول با دو ویروس متفاوت از یک نوع معین به طور همزمان آلوده گردد، مخلوط‌هایی از قطعات ژنی والد (اولیه) ممکن است به درون ویریون های زاده (جدید) سر هم شوند. این پدیـده، موسوم به بازآرایـی ژنتیکی (genetic reassortment)، ممکن است به تغییراتی ناگهانی در آنتی ژن های سطحی ویروسی بیانجامد. چنین تغییری جنبه های اپیدمیولوژیک آنفولانزا را شرح می دهد و مشکلات معنی داری را در توسعه واکسن به همراه می آورد.

ویروس های آنفولانزا در شرایط آزمایشگاهی نسبتاً مقاوم بوده و ممکن است هفته ها بدون از دست رفتن زیست پذیری شان در دمای ۰-۴$^{\circ}$C ذخیره شوند. حلال های لیپیدی تغییر دهندگان ساختار پروتئین، فرم آلدهید، و تابش، عفونت‌زایی را از بین می‌برند. هم عفونت‌زایی و هم هماگلوتیناسیون، در برابر غیـر فعال شدن در pH قلیـایی نسبت به غیـر فعال شدن در pH اسیـدی مقاوم تر اند.

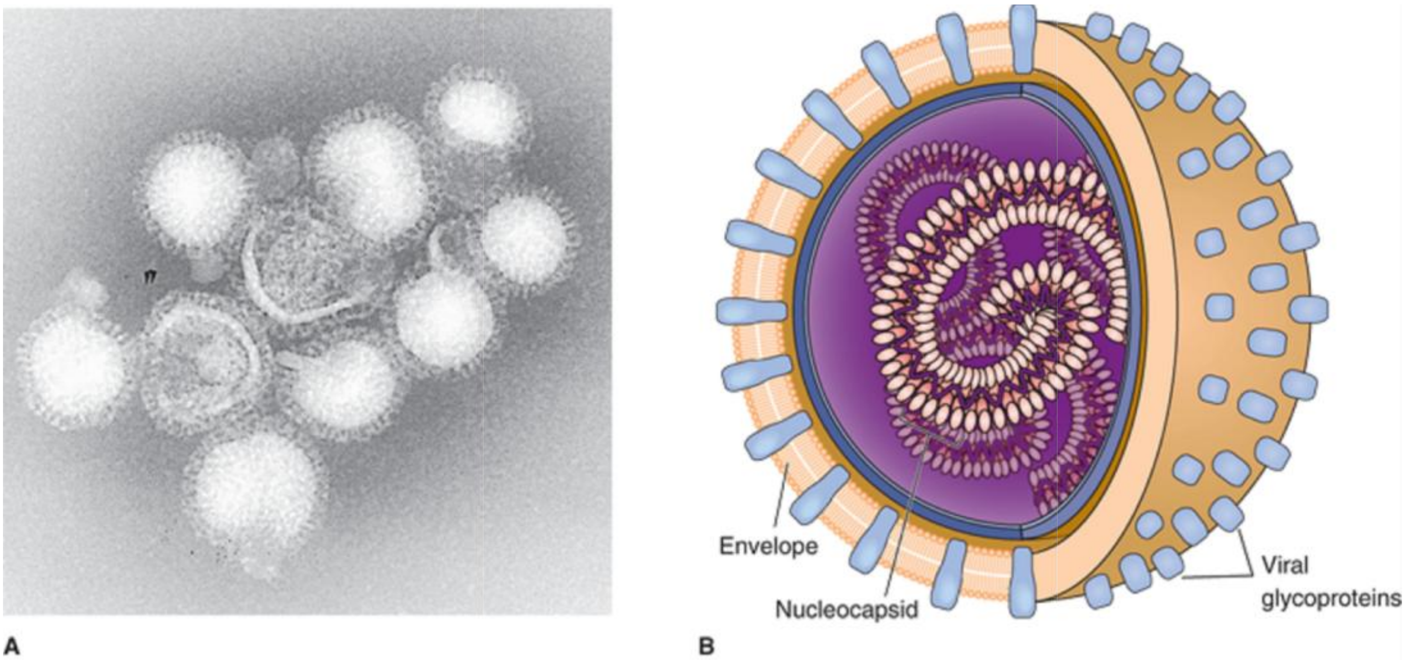
جدول ۲-۳۹. تکالیف کد کنندگی قطعات RNA ی ویروس آنفولانزای A

| **قطعه ژنوم** | | **پلی پپتید کد شده** | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **شماره[a]** | **اندازه (تعداد نوکلئوتید ها)** | **نام** | **وزن ملکولیِ پیش بینی شده[b]** | **تعداد تقریبی ملکول ها در هر ویریون** | **عملکرد** |
| ۱ | ۲۳۴۱ | PB2 | ۸۵,۷۰۰ | ۳۰-۶۰ | اجزای RNA ترانسکریپتاز |
| ۲ | ۲۳۴۱ | PB1 | ۸۶,۵۰۰ | | |
| ۳ | ۲۲۳۳ | PA | ۸۴,۲۰۰ | | |
| ۴ | ۱۷۷۸ | HA | ۶۱,۵۰۰ | ۵۰۰ | هماگلوتینین؛ ترایمر؛ گلیکوپروتئین پوشش؛ اتصال ویروس ها به سلول‌ها را میانجی گری می کند؛ به واسطه شکافته شدن فعال می شود؛ فعالیت ادغام در pH اسیدی |
| ۵ | ۱۵۶۵ | NP | ۵۶,۱۰۰ | ۱۰۰۰ | در اتصال با RNA و پروتئین‌های پلیمراز؛ ساختار مارپیچی؛ نوکلوئکپسید |
| ۶ | ۱۴۱۳ | NA | ۵۰,۰۰۰ | ۱۰۰ | نورآمینیداز؛ تترامر؛ گلیکوپروتئین پوشش؛ آنزیم |
| ۷ | ۱۰۲۷ | $M_1$ | ۲۷,۸۰۰ | ۳۰۰۰ | پروتئین ماتریکس؛ جزء اصلی از ویریون؛ درون پوشش را آستر می کند؛ درگیـر در سر هم شدن؛ با RNP هـا و $NS_2$ ویـروسی بر هـم کنش می نماید. |
| | | $M_2$ | ۱۱,۰۰۰ | ۲۰-۶۰ | پروتئین درونی غشا؛ کانال یون؛ حیاتی برای پوسته برداری ویروس؛ از mRNA ی پیرایش شده |
| ۸ | ۸۹۰ | $NS_1$ | ۲۶,۸۰۰ | ۰ | غیر ساختاری؛ به وفور؛ مانع از پیرایش pre-mRNA می شود؛ از پاسخ اینترفرون می کاهد. |
| | | $NS_2$ | ۱۴,۲۰۰ | ۱۳۰-۲۰۰ | جزء فرعی ویریون‌ها؛ صدور هسته ای RNP های ویروسی؛ از mRNA پیرایش شده |

a. قطعات RNA به ترتیب کاهش در اندازه شماره گذاری شده اند.

b. به نظر می رسد به دلیل هیدرات کربن افزوده شده، وزن ملکولی دو گلیکوپروتئین، HA و NA، بیشتر باشد (به ترتیب حدود ۷۶,۰۰۰ و ۵۶,۰۰۰).

c. HA، هماگلوتینین؛ $M_1$، پروتئین ماتریکس؛ $M_2$، پروتئین غشایی داخلی؛ NA نورآمینیداز؛ NP، نوکلئوپروتئین؛ $NS_1$ و $NS_2$، پروتئین های غیر ساختاری؛ PB2، PB1، و PA پروتئین پلیمراز هستند؛ RNP، ریبونوکلئوپروتئین.




*شکل ۱-۳۹ ویروس آنفولانزا. A : ریزنگار الکترونی از ویروس آنفولانزای A / هنگ کنگ 1/ (H3N2)68. به اشکال پلئومورفیک و بیرون زندگی های گلیکوپروتئینی که سطح ذره را پوشش می دهند، توجه نمایید (×۳۱۵,۰۰۰). B : نمایی ترسیمی از ذره ویروس آنفولانزا، دارای ژنومی قطعه قطعه، متشکل از ۸-۷ ملکول متفاوت RNA، که هر یک در پروتئین کپسید جای گرفته و نوکلئوکپسید های مارپیچی را می سازند. گلیکوپروتئین های ویروسی (هماگلوتینین و نورآمینیداز) در قالب اسپایک هایی از پوشش لیپیدی بیرون می زنند.*

**رده بندی و نام گذاری**

جنس آنفولانزا ویروس A حاوی سویه های انسانی و حیوانی از آنفولانزای نوع A است؛ آنفولانزا ویروس B واجد سویه های انسانی از نوع B می باشد؛ و آنفولانزا ویروس C در بر دارنده ویروس های آنفولانزای نوع C انسان ها و خوک است.

از اختلافات آنتی ژنیِ به نمایش گذاشته شده توسط دو پروتئین ساختاری داخلی، پروتئین های نوکلئوکسید (NP) و ماتریکس (M)، به منظور تقسیم ویروس های آنفولانزا به انواع A، و B، و C استفاده شده است. این پروتئین ها در بین سه نوع دارای واکنش پذیری متقاطع نیستند. تغییرات آنتی ژنی در گلیکوپروتئین های سطحی، HA و NA، برای ساب تایپینگ (تعیین زیرنوع) ویروس های نوع A استفاده شده است.

سیستم نام گذاری استاندارد برای جدا شده های آنفولانزا ویروس، اطلاعات زیر را در خود گنجانده است :

نوع (تایپ)، میزبان منشأ، منشأ جغرافیایی، شماره سویه، و سال جدا سازی. توصیفات آنتی ژنیک HA و NA برای نوع A در پرانتز داده می شوند. میزبان منشأ برای جدا شده های انسانی اشاره نمی گردد، مثال A/Hong Kong/03/68(H3N2)، اما برای سایرین اشاره می شود، مثال، A/swine/Iowa/15/30(H1N1). [Hong Kong : هنگ کنگ؛ Iowa : آیووا؛ swine : خوک].

تاکنون، ۱۸ ساب تایپ از HA (H1–H18) و ۱۱ ساب تایپ از NA (N1–N11)، در تعداد زیادی از ترکیب شدن های متفاوت، از انسان ها و حیوانات به دست آمده اند.

خانواده اورتومیکسوویریده همچنین دارای جنس توگاویروس است، اعضایی که در انسان ها مسبب بیماری شناخته نشده اند.

**ساختار و عملکرد هماگلوتینین**

پروتئین HA از آنفولانزا ویروس ، ذرات ویروس را به سلول های حساس متصل می نماید و آنتی ژن اصلی است که علیه آن آنتی بادی های خنثی کننده (حفاظتی) راهبردی می‌شوند. تغییرپذیری در HA عمدتاً مسئول تکامل ادامه دار سویه های جدید و اپیدمی های بعدی آنفولانزا است. HA نام خود را از توانایی در آگلوتینه کردن گلبول های قرمز تحت برخی شرایط می گیرد.

توالی اولیه HA از ۵۶۶ اسید آمینه برخوردار است (شکل ۲-۳۹، A). یک توالی کوتاه سیگنال در پایانه آمینو، این پلی پپتید را به درون شبکه اندوپلاسمی وارد می کند؛ سپس سیگنال برداشته می شود. پروتئین HA به دو زیرواحد، HA1 و HA2 می شکافد، که توسط یک پُل دی سولفیدی در ارتباطی تنگاتنگ باقی می مانند. یک کشش آب گریز در نزدیکی پایانه کربوکسیل HA2، ملکول HA را با یک دُم کوتاه آب دوستِ گسترش یافته

به درون سیتوپلاسم، در غشا لنگر می کند. باقیمانده های اولیگو ساکاریدی در چند جایگاه اضافه شده اند.

ساختار سه بعدی پروتئین HA به واسطه بلورنگاری پرتو X آشکار گردیده است. ملکول HA به صورت یک ساختار کمپلکس (پیچیده) تا می خورد (شکل ۲-۳۹، B). هر دایمر مرتبط به همِ HA1 و HA2، یک ساقه ی طویلِ کلاهک گذاری شده با یک گوی بزرگ را می سازد. پایه ساقه آن را در غشا لنگر می نماید. پنج جایگاه آنتی ژنی بر روی ملکول HA جهش های وسیعی را نشان می دهند. این جایگاه ها در نواحی باز (آشکار) روی سطح ساختار وجود داشته، ظاهراً برای پایداری ملکول HA در تمام جدا شده ها حفظ گردیده اند. احتمالاً حفظ شدگیِ این نواحی به دلیل ضروری بودن آنها برای ملکول است، تا ساختار و عملکردش از دست نرود.

اسپایک HA روی ذره ویروس، یک ترایمر می باشد که از سه دایمرِ در هم تنیده ی HA1 و HA2 تشکیل شده است (شکل ۲-۳۹، C). ترایمریزاسیون (ترایمری شدن) نسبت به یک مونومر، پایداری بیشتری را به اسپایک می بخشد. جایگاه متصل شونده به گیرنده سلولی (جایگاه اتصال ویروسی) یک توده (پاکِت) می باشد که در بالای هر گوی واقع شده است. این توده برای آنتی بادی غیر قابل دسترس است. جهت عفونت زا شدن ذره ویروسی، شکافته شدنی که HA1 و HA2 را از هم مجزا می سازد، ضرورت دارد و این عمل توسط پروتئاز های سلولی میانجیگری می شود. ویروس‌های آنفولانزا به طور طبیعی به دستگاه تنفسی محدود می گردند، زیرا آنزیم های پروتئازی که HA را می شکافند تنها در این ناحیه شایع اند. مثال هایی برجسته از ویروس های ویرولانت تر وجود دارند که جهت استفاده از یک آنزیم همه جا حاضر تر، نظیر پلاسمین، سازگاری پیدا کرده اند تا HA را بشکافند و عفونت گسترده ی سلول ها را به پیش ببرند. پایانه آمینو از HA2، تولید شده توسط رویداد شکافت، برای ادغام پوشش ویروسی با غشای سلول ضروری است. این ادغام گامی حیاتی در فرآیند عفونت ویروسی می باشد. pH پایین، ماشه یک تغییر ساختاری را کشیده، فعالیت ادغام را به کار می اندازد.

## ساختار و عملکرد نورآمینیداز

آنتی ژنیسته NA، دیگر پروتئین واقع روی سطح ذرات آنفولانزا ویروس، همچنین در تعیین ساب تایپ‌های جدا شده ویروس آنفولانزا اهمیت دارد.

این اسپایک روی ذره ویروس یک تترامتر است که از چهار مونومر یکسان تشکیل می شود (شکل ۲-۳۹، D). بر فراز یک ساقه باریک، یک سر جعبه مانند قرار گرفته است. جایگاه کاتالیتیک NA بر روی هر سر واقع شده است، به نحوی که هر اسپایک حاوی چهار جایگاه فعال می باشد.

NA در انتهای تکثیر ویروسی عمل می کند. NA یک آنزیم سیالیداز است که اسید سیالیک را از گلیکوکونژوگه‌ها بر می دارد. این آنزیم، آزادسازی ذرات ویروس از سطح سلول آلوده را در جریان فرآیند جوانه زنی تسهیل می کند و به واسطه برداشت باقیمانده‌های اسید سیالیک از گلیکوپروتئین‌های ویروسی، به جلوگیری از خود تجمعی ویریون ها کمک می نماید. احتمال دارد NA به ویروس کمک کند تا از میان لایه موسین در دستگاه تنفسی بگذرد و به سلول های اپیتلیال هدف برسد.

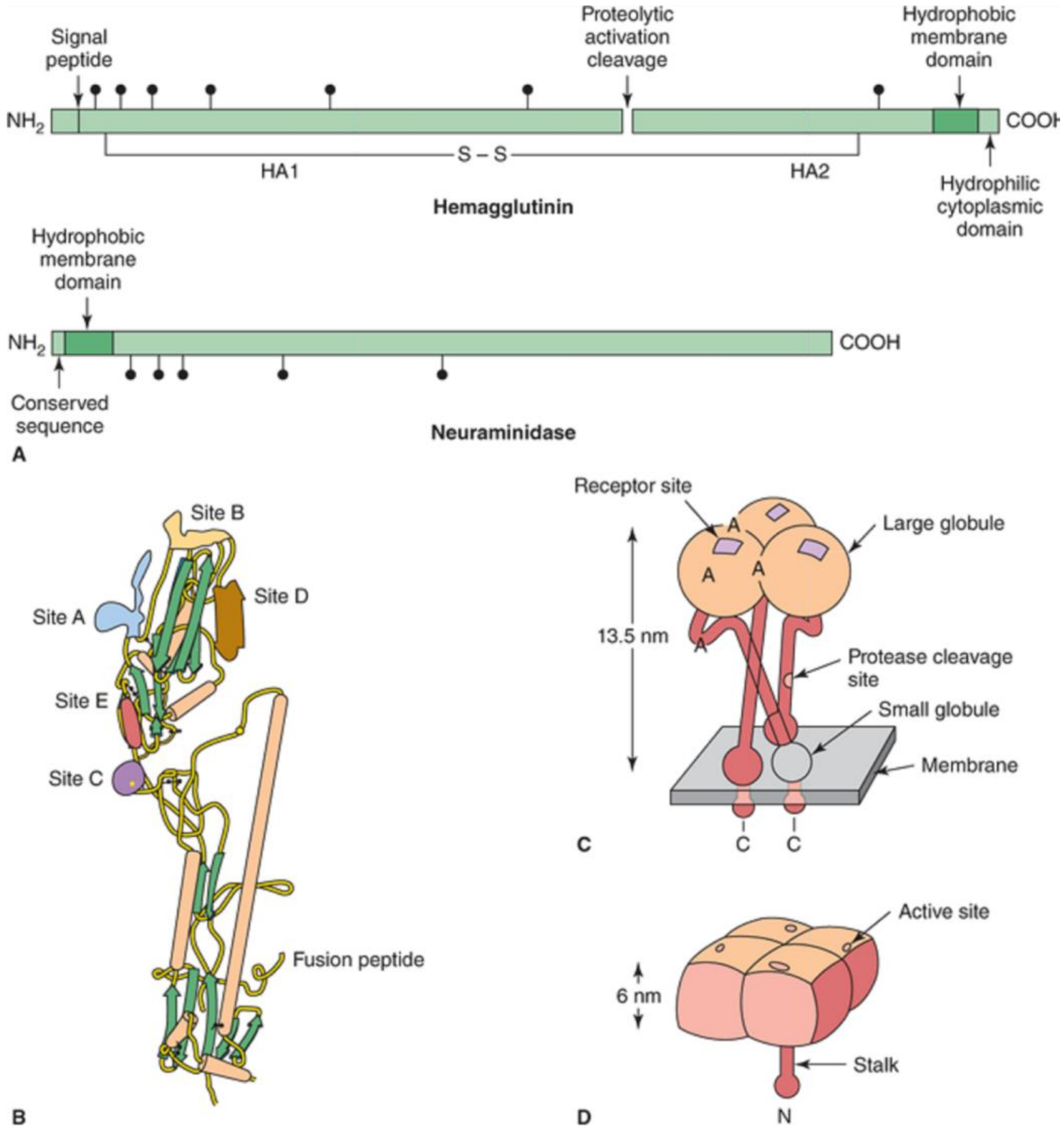
## تغییر کوچک آنتی ژنی و تغییر بزرگ آنتی ژنی

ویروس های آنفولانزا به دلیل وقوع تغییرات آنتی ژنیِ پی در پی در HA و NA، در خور توجه هستند. انواع (واریانت های) آنتی ژنی آنفولانزا ویروس بر ویروس والد خود، در حضور آنتی بادی ای که علیه سویه اصلی (اولیه) راهبردی می شود، دارای مزیتی انتخابی اند. این پدیده جنبه های منحصر به فرد اپیدمیولوژیک آنفولانزا را تعیین می نماید. سایر عوامل عفونت زای دستگاه تنفسی، تنوع آنتی ژنیِ معنی داری را به نمایش نمی گذارند.

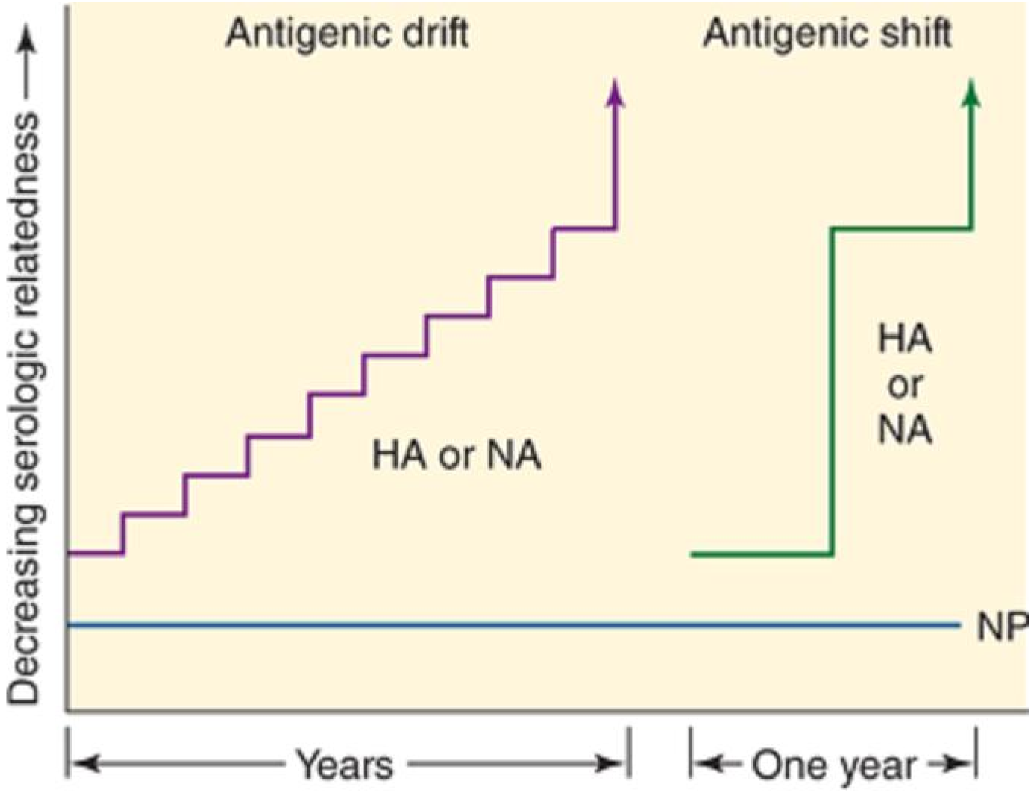
دو آنتی ژن سطحی از آنفولانزا، مستقل از یکدیگر، متحمل تنوع آنتی ژنی می شوند. تغییرات آنتی ژنی جزئی (ماینور)، تغییر کوچک آنتی ژنی (antigenic drift) نام دارند؛ تغییرات آنتی ژنی عمده (ماژور) در HA یا NA، به تغییر بزرگ آنتی ژنی (antigenic shift) موسوم اند، که به پیدایش ساب تایپ جدید می انجامند (شکل ۳-۳۹). به احتمال زیاد، تغییر بزرگ آنتی ژنی، یک اپیدمی را به دنبال دارد.

تغییر کوچک آنتی ژنی ماحصل تجمع جهش های نقطه ای در ژن بوده، به تغییرات اسید آمینه ای در پروتئین منجر می شود. تغییرات توالی می توانند جایگاه های آنتی ژنی را بر روی ملکول تغییر دهند، به گونه ای که یک ویریون بتواند از شناسایی شدن توسط سیستم ایمنی میزبان بگریزد. سیستم ایمنی تنوع آنتی ژنی را بر نمی انگیزاند، بلکه به جای آن همچون یک نیروی انتخابی عمل کرده، اجازه می دهد واریانت های جدید زیاد شوند. پیش از آن که یک سویه جدید و مهم به لحاظ اپیدمیولوژیک، ظهور یابد یک واریانت باید دو یا چند جهش را بپذیرد.

تغییر بزرگ آنتی ژنی تغییرات شدید در توالی پروتئین سطحی ویروسی، ناشی از بازآرایی ژنتیکی بین ویروس های آنفولانزای انسانی، خوکی، و مرغی را منعکس می سازد. ویروس های آنفولانزای B و C به دلیل حضور تعداد اندک ویروس های خویشاوند در حیوانات، تغییر بزرگ آنتی ژنی را نشان نمی دهند.




شکل ۲-۳۹. گلیکوپروتئین های سطحی هماگلوتینین (HA)، و نورآمینیداز (NA) در آنفولانزا ویروس. A : ساختار های اولیه از پلی پپتید های HA و NA. شکافته شدن HA به HA1 و HA2 برای عفونت زا شدن ویروس ضروری است. HA1 و HA2 توسط یک پیوند دی سولفیدی (S–S) مرتبط باقی می مانند. برای NA، هیچ شکافته شدنی پس از ترجمه وجود ندارد. جایگاه های اتصال کربوهیدرات (⫯) نشان داده شده اند. اسید های آمینه آب گریز که پروتئین ها را در غشای ویروسی لنگر می کنند، در نزدیکی پایانه کربوکسیل HA و پایانه آمینوی NA واقع گشته اند. B : تاخوردگی پلی پپتید های HA1 و HA2 در یک مونومر HA. پنج جایگاه آنتی ژنی اصلی (جایگاه های A–E) که متحمل تغییر می‌شوند، به صورت نواحی سایه زده شده به تصویر کشیده شده اند. پایانه آمینوی HA فعالیت ادغام (پپتید ادغام) را فراهم می آورد. ذره ادغام در ملکول پوشیده می ماند تا زمانی که به واسطه یک تغییر ساختاریِ القا شده با pH پایین آشکار شود. C : ساختار ترایمر HA به صورتی که روی ذره ویروسی یا سطح سلول های آلوده وجود دارد. بعضی از جایگاه های درگیر در تنوع آنتی ژنی (A) نشان داده شده اند. باقیمانده های پایانه کربوکسیل (C) از غشا بیرون می زنند. D : ساختار تترامر NA. هر ملکول NA بر روی سطح فوقانی خود، یک جایگاه فعال دارد. ناحیه پایانه آمینو (N) از پلی پپتید، این کمپلکس را در غشا لنگر می نماید.




*شکل ۳-۳۹. تغییر کوچک آنتی ژنی و تغییر بزرگ آنتی ژنی، تغییرات آنتی ژنی در دو گلیکو پروتئین سطحی (هماگلوتینین [HA] و نورآمینیداز [NA]) را در آنفولانزا ویروس توجیه می‌کنند. تغییر کوچک آنتی ژنی تغییری تدریجی در آنتی ژنیسته در نتیجه ی جهش های نقطه ای است که بر جایگاه های آنتی ژنی اصلی روی گلیکوپروتئین اثر می نهد. تغییر بزرگ آنتی ژنی، تغییری ناگهانی در نتیجه ی بازآرایی با یک سویه غیر خویشاوند می باشد. تغییرات در HA و NA به طور مستقل رخ می دهند. پروتئین های داخلی ویروس نظیر نوکلئوپروتئین (NP) متحمل تغییرات آنتی ژنی نمی شوند.*

**تکثیر آنفولانزا ویروس**

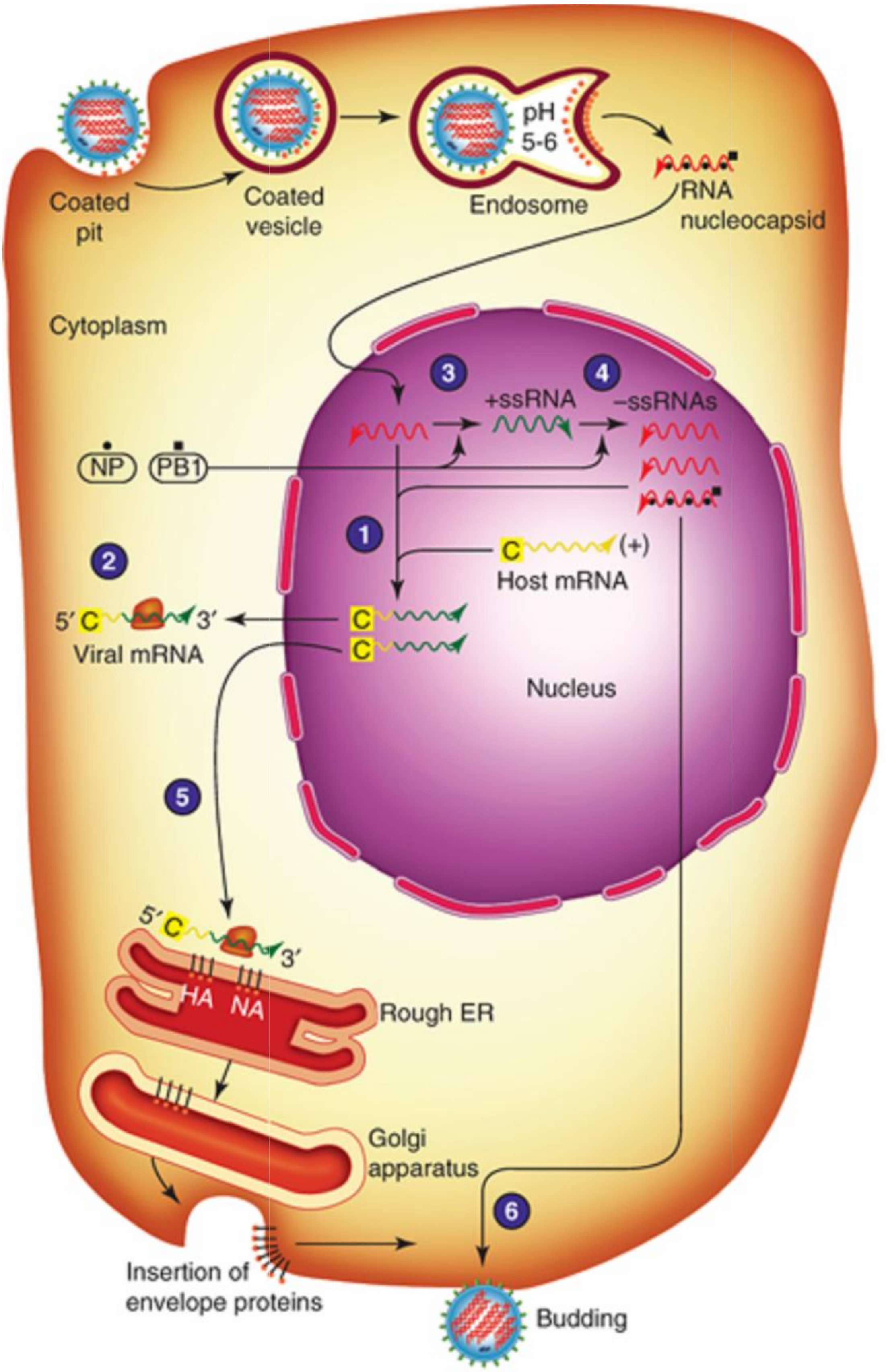
چرخه تکثیر آنفولانزا ویروس در شکل ۴-۳۹ خلاصه گردیده است. چرخه تکثیر سلولی به سرعت پیش می رود. حدوداً ۳ ساعت بعد از عفونت، سنتز پروتئین سلول میزبان باز می ایستد که اجازه ترجمه انتخابی mRNA های ویروسی را می دهد. ویروس های جدید ظرف ۱۰-۸ ساعت تولید می شوند.

**الف) اتصال، نفوذ، و پوسته برداری ویروس**

ویروس از راه جایگاه گیرنده ی مستقر روی گوی بزرگ HA، به اسید سیالیک سطح سلول اتصال می یابد. سپس ذرات ویروس به واسطه ی فرآیندی موسوم به اندوسیتوز با میانجی گری گیرنده در اندوزوم ها درونگیر می شوند. گام بعدی مستلزم ادغام بین پوشش ویروسی و غشای سلولی است که ماشه پوسته برداری را می‌کشد. pH پایین در اندوزوم جهت ادغام غشایی با میانجی گری ویروس ضروری است. این ادغام باعث رها سازی RNP ها (ریبونوکلئوپروتئین ها در سیتوزول می شود. pH اسیدی، در HA تغییری ساختاری ایجاد کرده، "پپتید ادغام" $HA_2$ را در تماس صحیح با غشا می آورد. پروتئین کانال یونی $M_2$ که در ویریون حضور دارد، اجازه ورود یون ها را از اندوزوم به ذره ویروسی داده، ماشه تغییر ساختاری را در HA می کشد. آنگاه نوکلئوکپسیدهای ویروسی به درون سیتوپلاسم رها می‌گردند.

**ب) رونویسی و ترجمه**

مکانیسم رونویسی ای که توسط اورتومیکسوویروس ها استفاده می شود، به میزان قابل ملاحظه ای متفاوت از مکانیسم های مورد استفاده توسط دیگر ویروس های RNA دار است، در این که عملکرد های سلولی در آنها از نزدیک تر درگیر می باشند. رونویسی ویرویسی در هسته رخ می دهد. mRNA ها از نوکلئوکسپید ها تولید می شوند. پلیمراز کد شده توسط ویروس متشکل از کمپلکسی با سه پروتئین P، در درجه اول مسئول رونویسی است. عملکرد آن باید با پایانه های کلاهک دار و ′5 متیله ی خورده شده از رونوشت هایی به راه بیافتد که به تازگی توسط RNA پلیمراز II سلولی سنتز گشته اند. این موضوع شرح می دهد که چرا تکثیر ویروسی به وسیله داکتینومایسین و α – آمانیتین (که رونویسی سلولی را بلوکه می کنند) مهار می شود، اما سایر ویروس های RNA دار (به دلیل عدم استفاده از رونوشت های سلولی در سنتز RNA ی ویروسی) تحت تاثیر قرار نمی گیرند.




*شکل ۴-۳۹. طرحی کلی از چرخه حیات آنفولانزا ویروس. پس از اندوسیتوز با میانجی گری گیرنده، کمپلکس های ریبونوکلئوپروتئین ویروسی در سیتوپلاسم آزاد می‌شوند و به هسته، جایی که همانند سازی و رونویسی روی می‌دهند، انتقال می یابند (۱). RNA های پیک جهت ترجمه، به سیتوپلاسم صادر می‌شوند (۲). پروتئین های ویروسیِ زود هنگامِ لازم برای همانند سازی و رونویسی، از جمله نوکلئوپروتئین (NP) و یک پروتئین پلیمراز (PB1)، به هسته باز می گردند. فعالیت RNA پلیمرازیِ پروتئین PB1، RNA ی تک رشته ای مثبت (+ssRNA) را از ملکول RNA ی تک رشته ایِ منفیِ ژنومی (-ssRNA) سنتز*

*می کند (۳). این الگو های ssRNA+ با فعالیت RNA پلیمرازی پروتئین PB1 کپی می شوند (۴). بعضی از این قطعات ژنومی جدید به عنوان الگو برای سنتز mRNA ی ویروسیِ بیشتر به خدمت گرفته می شوند. در اواخر عفونت آنها ژنوم های جدید می گردند. ملکول های mRNA ی ویروسیِ رونویسی شده از بعضی از قطعات ژنوم، پروتئین های ساختاری نظیر هماگلوتینین (HA) و نورآمینیداز (NA) را کد می نمایند. این پیام ها توسط ریبوزوم های مرتبط با شبکه اندوپلاسمی ترجمه گشته و به غشای سلولی فرستاده می شوند (۵). قطعات ژنوم ویروسی در قالب ویریون های جدید بسته بندی و از سلول میزبان جوانه می زنند (۶). ER ، شبکه اندوپلاسمی (endoplasmic reticulum).*

شش قطعه ژنوم، mRNA های تک سیسترونی (مونوسیسترونیک) را ثمر می دهند که در سیتوپلاسم به شش پروتئین ویروسی ترجمه می گردند. دو رونوشت دیگر متحمل پیرایش قرار گرفته هر یک دو mRNA را ثمر می‌دهند که در قالب‌های خواندن متفاوت ترجمه می شوند. در زمان‌های اولیه پس از عفونت ترجیحاً پروتئین‌های $NS_1$ و NP سنتز می‌شوند. در زمان های بعدی، سنتز پروتئین های ساختاری در مقادیر بالا صورت می پذیرد. دو گلیکو پروتئین، HA و NA، با استفاده از مسیر ترشحی، تغییر یافته هستند.

پروتئین غیر ساختاری $NS_1$ در آنفولانزا ویروس یک نقش پس از رونویسی ای در تنظیم بیان ژن ویروسی و سلولی دارد. پروتئین $NS_1$ به توالی‌های پلی A اتصال پیدا کرده، پیرایش pre-mRNA (پیش mRNA) را مهار می کند و صدور هسته ای mRNA های پیرایش شده را متوقف می سازد و بدین ترتیب مخزنی از ملکول های سلولی دهنده را جهت تامین پرایمر های کلاهک دار مورد نیاز برای سنتز mRNA ی ویروسی تضمین می نماید. پروتئین $NS_2$ با پروتئین $M_1$ بر هم کنش می کند و در صدور RNP های ویروسی درگیر می باشد.

**پ) همانند سازی RNA ی ویروسی**

همانند سازی ژنوم ویروسی با همان پروتئین های پلیمراز کد شده توسط ویروس که در رونویسی درگیر اند، انجام می گیرد. مکانیسم هایی که رونویسی ثانوی و نقش های همانند سازی همان پروتئین‌ها را تنظیم می‌کنند، به فراوانی یک یا چند پروتئین نوکلئوکپسید ویروسی وابسته اند.

به سان تمامی دیگر ویروس های رشته منفی، الگو ها برای سنتز RNA ویروسی با نوکلئوپروتئین ها پوشیده می مانند. تنها RNA هایی که کاملاً آزاد اند، mRNA می باشند. گام نخست در همانند سازی ژنوم، تولید کپی های رشته مثبت از هر قطعه است. این کپی های آنتی ژنوم در هر دو پایانه، متفاوت از mRNA ها می باشند؛ انتهای های ′۵ کلاهک دار نبوده ، و انتهای های ′۳ نیز پلی آدنیله نیستند. این کپی ها به عنوان الگو هایی برای سنتز کپی های صحیحی از RNA های ژنومی عمل می کنند.

به دلیل وجود توالی های مشترک در هر دو انتهای تمامی قطعات RNA ویروسی آنها می توانند به طور موثر توسط ماشین سنتز کننده RNA تشخیص داده شوند. احتمالاً در هم آمیختن قطعات ژنومِ برگرفته از ویروس های اولیه (والد) در سلول هایی که به طور همزمان با دو یا چند ویروس آلوده شده اند، مسئول فراوانی بالای بازآرایی ژنتیکیِ مخصوص به ویروس های آنفولانزای واقع در یک جنس است. فراوانی های بالایی از بازآرایی، تا ۴۰٪ مشاهده شده اند.

**ت) بلوغ**

ویروس به واسطه جوانه زنی از سطح سلول، به بلوغ می رسد. هر جزء ویروسی از راه متفاوتی به جایگاه جوانه زنی وارد می شود. نوکلئوکپسید ها در هسته سرهم گشته و به سمت سطح سلول حرکت می کنند. گلیکوپروتئین‌ها، HA و NA، در شبکه اندوپلاسمی سنتز می گردند؛ آنها به ترتیب به صورت تراپمر و تترامر، تغییر یافته و سر هم می شوند و به درون غشای پلاسمایی الحاق می گردند. پروتئین $M_1$ به عنوان یک پُل عمل نموده، نوکلئوکپسید را به انتهای های سیتوپلاسمی گلیکوپروتئین ها مرتبط می سازد. ویریون های جدید از سلول جوانه می زنند. درجریان این سلسله از رویداد ها چنانچه سلول میزبان دارای آنزیم پروتئولیتیک مناسبی باشد، HA به HA1 و HA2 می شکافد. NA اسید های سیالیک انتهایی را از گلیکوپروتئین های سطحیِ سلولی و ویروسی برداشته، آزاد سازی ذرات ویروس را از سلول تسهیل می کند و مانع از تجمع آنها می شود.

بسیاری از ذرات عفونت زا نیستند. گاهی اوقات ذرات در کپسید دار کردن یک دسته کامل از قطعات ژنوم با شکست مواجه می شوند، غالباً یکی از قطعات بزرگ RNA مفقود شده است. این ذرات غیر عفونت زا قادر به ایجاد هماگلوتیناسیون هستند و می توانند تکثیر ویروس سالم را باز دارند.

سیستم های ژنتیک معکوس که اجازه تولید ویروس های آنفولانزا را از cDNA های قطعات RNA ی ویروسی می دهند، در دسترس قرار داشته و امکان مطالعات جهش زایی و عملکردی را فراهم می نمایند.

**عفونت های آنفولانزا ویروس در انسان ها**

یک مقایسه از آنفولانزا ویروس با سایر ویروس هایی که دستگاه تنفسی انسان را آلوده می سازند، در جدول ۳-۳۹ ذکر گردیده است. در اینجا آنفولانزا ویروس به بحث گذاشته شده است.

جدول ۳-۳۹. مقایسه ویروس های آلوده کننده ی دستگاه تنفسی انسان

| ویروس | بیماری | تعداد سروتایپ ها | ایمنی مادام العمر در برابر بیماری | در دسترس بودن واکسن | نهفتگیِ ویروسی |
|---|---|---|---|---|---|
| **ویروس های RNA دار** | | | | | |
| ویروس آنفولانزای A | آنفولانزا | متعدد | خیر | + | - |
| متاپنومو ویروس | خروسک، برونشیولیت | چندین | خیر | - | - |
| ویروس پارا آنفولانزا | خروسک | متعدد | خیر | - | - |
| ویروس سین سیشیال تنفسی | برونشیولیت | یک | خیر | - | - |
| ویروس سرخجه | سرخجه | یک | بله | + | - |
| ویروس سرخک | سرخک | یک | بله | + | - |
| ویروس اوریون | پاروتیت، منتژیت | یک | بله | + | - |
| رینوویروس | سرماخوردگی | متعدد | خیر | - | - |
| کوروناویروس | سرماخوردگی | متعدد | خیر | - | - |
| کوکساکی ویروس | هِرپانژین، پلئورودینی | متعدد | خیر | - | - |
| **ویروس های DNA دار** | | | | | |
| هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۱ | ژِنژیوواِستوماتیت | یک | خیر | - | + |
| اپستین - بار ویروس | مونونوکلئوز عفونی | یک | بله | - | + |
| واریسلا - زوستر ویروس | آبله مرغان، زونا | یک | بله[a] | + | + |
| آدنوویروس | فارنژیت، پنومونی | متعدد | خیر | - | + |

a. ایمنی مادام العمر در برابر عفونت مجدد با واریسلا (آبله مرغان) اما نه در برابر عفونت مجدد با زوستر (زونا).

**بیماری زایی و آسیب شناسی**

آنفولانزا ویروس از طریق قطرات کوچکِ پراکنده شونده در هوا یا در پی تماس با دست ها یا سطوح آلوده از شخصی به شخص دیگر انتقال می یابد. چنانچه ذرات ویروسیِ نشسته شده، از برداشته شدن توسط رِفلکس (حرکت غیر ارادی) سرفه دور بمانند و از خنثی شدن توسط آنتی بادی های از پیش موجود IgA اختصاصی یا غیر فعال شدن توسط مهارگر های غیر اختصاصی در ترشحات مخاط بگریزند، تعداد اندکی از سلول های اپیتلیوم تنفسی آلوده خواهند گشت. ویریون های جدید بلافاصله تولید و به سلول های مجاور گسترش پیدا می کنند و چرخه تکثیر تکرار می شود. NA ویروسی از ویسکوزیته (چسبناکی) لایه موکوس (مخاط) در دستگاه تنفسی کاسته، گیرنده هـای سطح سلول را برهنه می سازد و گسترش مایعِ حاوی ویروس را به بخش هـای تحتانی دستگاه تنفسی پیش می بـرد. ظرف مدت کوتاهی، سلول های زیادی در دستگاه تنفسی آلوده و نهایتاً کشته می شوند.

دوره کمون از مواجهه با ویروس تا زمان شروع بیماری بر اساس اندازه دوز ویروسی و وضعیت ایمنی میزبان از ۱ تا ۴ روز متغیر است. دفع ویروسی یک روز پیش از شروع علائم آغاز گشته، طی ۲۴ ساعت به اوج می رسد، و برای ۲-۱ روز بالا باقی می ماند و سپس در خلال ۵ روز بعد افول می نماید. ویروس عفونت زا به ندرت از خون به دست می آید.

حدوداً ۱ روز پس از آغاز دفع ویروسی، اینترفرون در ترشحات تنفسی قابل شناسایی است. ویروس های آنفولانزا به اثرات ضد ویروسی اینترفرون حساس اند و باور بر این است که پاسخ اینتروفرون در بهبودی میزبان از عفونت دست دارد. آنتی بادی اختصاصی و پاسخ های با واسطه سلول را ۲-۱ هفته بعد نمی توان شناسایی کرد.

عفونت های آنفولانزا تخریب سلولی و پوسته پوسته شدن مخاطی سطح دستگاه تنفسی را به همراه دارند، اما بر لایه پایه ای اپیتلیوم اثر نمی نهند. احتمالاً بازسازی کامل آسیب سلولی ۱ ماه زمان صرف می کند. آسیبی که ویروس به اپیتلیوم دستگاه تنفسی وارد می نماید، از مقاومت آن در برابر مهاجم های ثانویه باکتریایی به ویژه استافیلوکوکوس ها، استرپتوکوکوس ها، و هموفیلوس آنفولانزا می کاهد.

ادم و تجمع سلول هـای مونونوکلئـر در پاسخ به مـرگ سلول، و پوسته پوسته شدن در نتیجـه ی تکثیر ویروس احتمالاً توجیه کننده علائم موضعی هستند. علائم بـارز منتشره ی مرتبط با آنفولانزا احتمالاً بازتـاب تولیـد سایتوکاین ها اند.

**یافته های بالینی**

آنفولانزا عمدتاً به دستگاه تنفسی فوقانی هجوم می برد. این ویروس برای سالمندان، کودکان، و کسانی که به بیماری های پزشکی زمینه ای، از قبیل

مشکلات ریوی، قلبی، دیابت، سرطان، یا سرکوب ایمنی دچار اند، خطری جدی محسوب می شود.

**الف) آنفولانزای ساده**

علائم آنفولانزای کلاسیک معمولاً به طور ناگهانی نمایان می شوند و شامل لـرز، سردرد، و سرفـه خشک می باشند، که در فاصله نزدیکی بـا تب بالا، درد های عضلانیِ فراگیر، بی حالی و بی اشتهایی دنبال می گردند. معمولاً تب، به همراه علائم منتشره، ۵-۳ روز دوام می آورد. علائم تنفسی به طور معمول ۴-۳ روز دیگر پا بر جا می مانند. سرفه و ضعف ممکن است به مدت ۴-۲ هفته بعد از فروکش کردن علائم اصلی، وجود داشته باشند. عفونت های خفیف یـا بدون علامت ممکن است رخ دهند. این علائم ممکن است بـا هر سویـه ای از آنفولانزای A یا B پدیـد آیند. در مقابل، آنفولانزای C ندرتاً سنـدرم آنفولانزا را ایجـاد نموده، به جـای آن سبب بیماری سرماخوردگی می شود. آبریزش بینی و سرفه ممکن است چند هفته باقی بماند.

علائم بالینی آنفولانزا در کودکان به علائم بالینی آنفولانزا در بالغین شباهت دارند، اگرچه کودکان ممکن است تب بالاتر و بروز بالاتری از تظاهرات گوارشی، نظیر استفراغ، را داشته باشند. تشنج های تب دار می‌توانند اتفاق بیافتند. ویروس‌های آنفولانزای A یکی از عوامل مهم خُناق (خروسک) در کودکان زیر ۱ سال هستند که ممکن است شدید باشند. سرانجام، عفونت گوش میانی ممکن است پیش آید.

زمانی که آنفولانزا به شکل اپیدمی (همه گیری) ظاهر می گردد، برای آن که بتوان بیماری را تشخیص داد، یافته های بالینی به قدر کافی سازگار اند. موارد اسپورادیک (تک گیر) را نمی توان بر اساس یافته های بالینی تشخیص داد، زیرا تظاهرات بیماری را نمی توان از تظاهرات ناشی از سایر پاتوژن های دستگاه تنفسی باز شناخت. اگرچه، سایر عوامل به ندرت پنومونیِ ویروسی شدیـد (که یک عارضه از عفونت ویـروسی آنفولانـزای A است) را ایجـاد می نمایند.

**ب) پنومونی**

عوارض شدید معمولاً فقط در سالمندان و افـراد ضعیف، خصوصاً مبتلایان به بیماری مزمن زمینه ای، رخ می دهند. به نظر می رسد بارداری یک فاکتور خطر برای عوارض ریوی کشنده در بعضی از اپیدمی ها باشد. اثر کشنده ی یک اپیدمی آنفولانزا که در فراوانی مرگ ها بازتاب پیدا می کند، ماحصل پنومونی و بیماری های قلبی ریوی است.

عـارضه پنومونی در عفـونت هـای آنفولانزا می تواند ویـروسی، ثانویـه باکتریایی، یا ترکیبی از هر دو باشد. ترشح افزایش یافته مخـاط به حمل عوامل به سمت دستگاه تنفسی تحتانی یاری می رساند. عفونت های آنفولانزا بر حساسیت بیماران در برابر عفونت ثانویه باکتریایی می افزایند. این مسأله به از دست رفتن توان زُدایش مژه ای، نقص در عملکرد سلول های فاگوسیتیک، و تأمین محیط رشد غنی برای باکتری ها به واسطه اگزودای آلوئولار (تراوش حابجه‌ای) نسبت داده می شود. پاتوژن های باکتریایی غالباً استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس پنومونیه، و هموفیلوس آنفولانزا هستند.

پنومونی ترکیبی ویروسی – باکتریایی تقریباً سه برابر شایع تر از پنومونی اولیه آنفولانزا است. عفونت همزمانِ استافیلوکوکوس اورئوس با دارا بودن میزان مرگ و میرِ تا ۴۲٪ گزارش شده است. یک مبنای ملکولی برای اثر سینرژیستیک (همیارانه) میان ویروس و باکتری ممکن است آن باشد که بعضی از سویه های استافیلوکوکوس اورئوس ترشح کننده پروتئازی اند که می تواند HA آنفولانزا را بشکند، و بدین طریق اجازه تولید تیتر های بسیار بالاتری از ویروس عفونت زا را در ریه بدهد.

**پ) سندرم ری**

سندرم رِی یک انسفالوپاتی حاد در کودکان و نوجوانان، معمولاً بین سنین ۲ و ۱۶ سالگی است. میـزان مرگ و میـر آن بالا (۴۰-۱۰ درصد) است. علت سندرم ری ناشناخته می باشد، اما یک عارضه نادر شناخته شده از عفونت‌های آنفولانزای B، آنفولانزای A، و آبله مرغان – زونای هرپس ویروس است. بین مصرف سالیسیلات و توسعه ی متعاقبِ سندرم ری یک ارتباط احتمالی وجـود دارد. با کاهش در مصرف سالیسیلات هـا در کودکان مبتلا به علائـم شبه آنفولانزا از میزان بروز این سندرم کاسته می شود.

**ایمنی**

ایمنی در برابر آنفولانزا پایا و اختصاصی به ساب تایپ (زیرنوع) است. در حالی که آنتی بادی های ضد HA و NA در ایمنی نسبت به آنفولانزا اهمیت دارند، آنتی بادی های ضد سایر پروتئین های کد شده توسط ویروس حفاظت بخش نیستند. مقاومت در برابر شروع عفونت به آنتی بادی ضد HA مربوط می شود، اما شدت کاهش یافته بیماری و توانایی کاهش یافته انتقال ویروس بـه دیگران به آنتی بادی ضد NA مربوط است.

حفاظت هم با آنتی بادی های سرمی و هم با آنتی بادی های IgA ی ترشحی در ترشحات بینی ارتباط دارد. آنتی بادی ترشحیِ موضعی احتمالاً در پیشگیری از عفونت مهم می باشد. آنتی بادی های سرمی ماه های زیادی تا سال ها پا بر جا می مانند. آنتی بادی های ترشحی مدت کوتاه تری (معمولاً تنها چند ماه) دوام دارند. آنتی بادی همچنین روند بیماری را تغییر می دهد. یک شخص با تیتر های پایین آنتی بادی ممکن است آلوده شود، اما شکل خفیفی از بیماری را تجربه خواهد کرد. ایمنی می تواند ناکامل باشد به طوری که عفونت مجدد با همان ویروس اتفاق بیافتد.

سه نوع آنفولانزا ویروس، به لحاظ آنتی ژنی غیر خویشاوند اند و از این رو، حفاظت متقاطع را بر نمی انگیزانند. هنگامی که یک نوع ویروس متحمل تغییر کوچک آنتی ژنی می شود، شخصی که واجد آنتی بادیِ از پیش موجود علیه سویه اولیه (اصلی) است ممکن است با این سویه جدید، تنها دچار عفونتی خفیف گردد. عفونت های بعدی یا ایمونیزاسیون، پاسخ آنتی بادی را نسبت به ساب تایپ نخست که سال ها قبل تجربه شده بود تقویت می کنند، پدیده ای که به «خطای آنتی ژنیک اصلی» (original antigenic sin) موسوم است.

پنداشته می شود نقش اولیه پاسخ های ایمنی با واسطه سلول در آنفولانزا، زدودن یک عفونت مستقر باشد، سلول های T ی سایتوتوکسیک، سلول های آلوده را لیز می کنند. پاسخ لنفوسیت Tی سایتوتوکسیک واکنش پذیر متقاطع (قادر به لیز سلول های آلوده به هر ساب تایپی از ویروس) است و به نظر می رسد هم علیه پروتئین های داخلی (NP، M) و هم علیه گلیکو پروتئین های سطحی راهبردی شود.

### تشخیص آزمایشگاهی

خصوصیات بالینی عفونت های تنفسی ویروسی می توانند توسط بسیاری از ویروس های متفاوت ایجاد گردند. در نتیجه، تشخیص آنفولانزا به شناسایی آنتی ژن های ویروسی یا اسید نوکلئیک ویروسی در نمونه ها، جدا سازی ویروس، یا اثبات پاسخ ایمونولوژیک اختصاصی در بیمار متکی است.

بهترین نمونه ها برای آزمون تشخیصی، سوآب های نازوفارنکس مایع حاصل از شستشوی بینی، مایع حاصل از شستشوی حلق، و سوآب گلو هستند، و باید ظرف ۳ روز پس از شروع علائم به دست آیند.

#### الف) واکنش زنجیره ای پلیمراز

آزمون های سریع مبتنی بر شناسایی RNA ی آنفولانزا در نمونه های بالینی، با استفاده از RT-PCR برای تشخیص آنفولانزا ارجح هستند. RT-PCR، سریع (کمتر از ۱ روز)، حساس، و اختصاصی است. فناوری های ملکولی مولتی پِلکس (چندتایی) توسعه پیدا کرده اند که اجازه شناسایی سریع پاتوژن های متعدد را در یک آزمون واحد می دهند.

#### ب) جدا سازی و شناسایی ویروس

نمونه ای که برای جدا سازی ویروس به کار می رود را باید تا زمان تلقیح در کشت سلولی، در دمای ۴°C نگهداشت، زیرا انجماد و آب شدن از توانایی برداشت ویروس می کاهد. اگرچه، چنانچه زمان ذخیره سازی بیش از ۵ روز باشد، نمونه را باید در ۷۰°C- منجمد ساخت.

فرآیند های کشت سلولی ۱۰-۳ روز زمان می برند. به طور کلاسیک، استفاده از تخم مرغ های جنین دار و استفاده از سلول های اولیه کلیه میمون، شیوه های جدا سازی انتخابی برای ویروس های آنفولانزا هستند، اگرچه بعضی از رده های سلولی ممتد نیز ممکن است استفاده شوند. کشت های سلولی تلقیح شده، در غیاب سرم که ممکن است حاوی فاکتور های غیر اختصاصیِ مهارکننده ویروس باشد، و در حضور تریپسین که HA را شکافته و فعال می نماید، انکوبه می گردند. بنابراین، ویروسِ در حال تکثیر در سرتاسر کشت گسترش پیدا خواهد کرد.

کشت های سلولی را می توان ۵-۳ روز پس از تلقیح، به واسطه هِم آدزورپشِن، برای حضور ویروس مورد آزمون قرار داد، یا مایع کشت را می توان بعد از ۷-۵ روز، به واسطه هماگلوتیناسیون، برای ویروس بررسی نمود. در صورت منفی بودن نتایج، یک پاساژ (کشت مجدد) در محیط تازه انجام می پذیرد. این پاساژ ممکن است ضرورت داشته باشد، زیرا غالباً جدا شده های ویروس اولیه مشکل پسند بوده و به آهستگی رشد می کنند.

جدا شده های ویروس را می توان به واسطه مهار هماگلوتیناسیون، فرآیندی که اجازه تعیین سریع تایپ و ساب تایپ آنفولانزا را می دهد، شناسایی کرد. برای این کار، باید سرم های مرجعی را که ضد سویه های فعلاً شایع عمل می کنند، مورد استفاده قرار داد. هماگلوتیناسیون جدا شده جدید ، با آنتی سرمی که ضد ساب تایپ همولوگ است، مهار خواهد شد.

برای تشخیص سریع، کشت های سلولی روی لامل ها در شِل ویال ها ممکن است تلقیح و ۴-۱ روز بعد با آنتی بادی های مونوکلونال ضد عوامل تنفسی رنگ آمیزی شوند. کشت‌های ویروسی سریع همچنین می‌توانند جهت شناسایی عامل کشت شده به کمک RT-PCR مورد آزمون قرار گیرند.

احتمال شناسایی آنتی ژن ویروسی، مستقیماً در سلول های کنده شده در مکش بینی با استفاده از آنتی بادی های فلئورسنت وجود دارد. این آزمون سریع است (فقط چند ساعت زمان می برد)، اما به اندازه PCR یا جدا سازی ویروس حساس نبوده، جزئیات کاملی را درباره سویه ویروسی در اختیار نمی گذارد، و جدا شده ای که بتواند متمایز شود، را ثمر نمی دهد. آزمون‌های سریع شناسایی آنتی ژن آنفولانزا که کمتر از ۱۵ دقیقه زمان صرف می کنند، به طور تجاری در دسترس هستند. هرچند، این آزمون ها در حساسیت و اختصاصیت متفاوت اند، و نتیجه ی منفی، عفونت را نفی نمی کند.

#### پ) سرولوژی

در جریان عفونت با آنفولانزا ویروس، برضد چند پروتئین ویروسی (هماگلوتینین، نورآمینیداز، نوکلئوپروتین، ماتریکس) آنتی بادی تولید می شود. پاسخ ایمنی علیه گلیکوپروتئین HA با مقاومت در برابر عفونت همراه است.

آزمون های روتین سرولوژیکی بر پایه مهار هماگلوتیناسیون و الایزا هستند. زوج سرم های مراحل حاد و نقاهت ضروری اند، زیرا اشخاص سالم معمولاً از آنتی بادی های ضد آنفولانزا برخوردار می باشند. افزایش چهار برابری یا بیشتر در تیتر بایـد رخ دهد تا عفونت آنفولانزا نمایـان گردد. در سرم های انسان اغلب مهار کننده های غیر اختصاصیِ موکوپروتئینی وجود دارند که باید پیش از آن که با مهار هماگلوتیناسیون مورد آزمون واقع شوند، مورد تخریب قرار گیرند.

تنها چنانچـه آنتی ژن صحیحی جهت استفاده در دسترس باشد، آزمـون مهـار هماگلوتیناسیون، سویه ی ویروسیِ مسئـول برای عفونت را آشکـار می سازد. آزمون هـای خنثی سـازی اختصاصی تریـن و بهتر پیش بینی کننده تریـن آزمون ها برای حساسیت در برابر عفونت هستند، اما اجرای آنها نسبت به سایر آزمون ها، دشوار تر و زمان بر تر است. الایزا نسبت به سایر سنجش ها بیشتر حساس است.

در تلاش برای شناسایی سویه ویروس آنفولانزای عفونت زا با استفاده از پاسخ آنتی بادی بیمار، ممکن است به دلیل پاسخ هـای قبلیِ رخ داده، با پیچیدگی هایی مواجه شویم.

**اپیدمیولوژی**

ویروس های آنفولانزا در سرتاسر جهان وجود دارند، و سالانه شیوع هایی با شدت متغیر را ایجاد می نمایند. برآورد ها حاکی از آن است که اپیدمی های سالانه ی آنفولانزای فصلی، ۵-۳ میلیون مورد بیماری شدید و ۲۵۰,۰۰۰ تا ۵۰۰,۰۰۰ مورد مرگ را در سراسر جهان موجب می شوند. تأثیر اقتصادی شیوع های آنفولانزای A، به دلیل میزان مرگ و میر مرتبط با عفونت ها، قابل توجه است. هزینه های اقتصادی، بر اساس اندازه اپیدمی، در کشور های صنعتی ۶۰-۱۰ میلیون دلار به ازای هر یک میلیون نفر تخمین زده می شود.

سه نوع آنفولانزا در الگو های اپیدمیولوژیک خود، به طور چشمگیری فرق دارند. آنفولانزای C از کم ترین اهمیت برخوردار است؛ این نوع، بیماری خفیف و اسپورادیک (تک گیر)، اما نه آنفولانزای اپیدمیک (همه گیر)، را ایجاد می کند. آنفولانزای B گاهی اوقات سبب اپیدمی می شود، اما آنفولانزای A می تواند کشور ها و سرتاسر جهان را در قالب اپیدمی های وسیعی موسوم به پاندمی (جهان گیری) بیمیاید.

بروز آنفولانزا در جریان زمستان به اوج می رسد. در آمریکا، اپیدمی های آنفولانزا معمولاً از ژانویه تا آوریل (و در نیمکره غربی، از ماه مه تا آگوست) روی می دهند. به منظور حفظ عامل در جریان اپیدمی ها، باید زنجیره ی پیوسته ی انتقالِ شخص به شخص وجود داشته باشد. در سرتاسر سال، در مراکز بزرگ جمعیتی، تا حدودی می توان به فعالیت ویروس پی برد، که نشان می دهد ویروس در جمعیت، اندمیک (بومی) باقی مانده است و تعداد معدودی عفونت تحت بالینی یا خفیف را پدید می آورد.

**الف) تغییر آنتی ژنی**

به دلیل تغییرات آنتی ژنی در یک یا هر دو گلیکوپروتئین سطحی ویروس، شیوع های دوره ای ظاهر می شوند. زمانی که تعداد اشخاص مستعد در یک جمعیت به سطح کافی برسد، سویـه جدیـد ویروس، یک اپیدمی را ایجـاد می کند. تغییر ممکن است تدریجی (از این رو، موسوم به تغییر کوچک آنتی ژنی) باشد، که ماحصل جهش های نقطه ای است که به صورت تغییرات در جایگاه های آنتی ژنی اصلی بازتاب پیدا می کند (شکل ۳-۳۹ را ببینید)، یا آن که شدید و ناگهانی (از این رو، موسوم به تغییر بزرگ آنتی ژنی) باشد که مربـوط به بازآرایی ژنتیکی در جـریان عفونت همـزمان با یک سویه ی غیر خویشاوند است.

هر سه نوع ویروس آنفولانزا تغییر کوچک آنتی ژنی را نشان می دهند. تنها آنفولانزای A متحمل تغییر بزرگ آنتی ژنی می شود، احتمالاً به این دلیل کـه انـواع B و C به انسان هـا محـدود می‌گردند، اما ویروس هـای آنفولانزای A در جمعیت های حیوانات و پرندگان پخش اند. این سویه های حیوانی، تغییر بزرگ آنتی ژنی به واسطه بازآرایی ژنتیکی ژن های گلیکو پروتئین را توجیـه می نمایند. ویروس هـای آنفولانزای A از بسیاری از پرندگان آبزی، به ویژه مرغابی؛ از پرندگان اهلی، نظیر بوقلمون، مرغ ، غاز، و اردک؛ از خوک ها و اسب هـا؛ و حتی از فک ها و وال هـا به دست آمده اند. بررسی هـای سرولوژیک شیـوع بالایی از عفونت ویـروس آنفولانـزا را در گربه های اهلی نشان می دهند.

شیوع های آنفولانزا در قالب موج ها روی می دهند، اگرچه هیچ دوره متناوبِ منظمی در پیدایش اپیدمی ها وجود ندارد. تجربه در هر سال معین، تأثیر متقابل بین میزان تغییر کوچک آنتی ژنیِ ویروس غالب و رو به کاهش نهادن ایمنی در جمعیت را بازتاب خواهد داد. دوره ی بین موج های اپیدمی آنفولانزای A، ۳-۲ سال است؛ دوره میان اپیدمی برای نوع B طولانی تر (۶-۳ سال) می باشد. هر ۴۰-۱۰ سال، هنگامی که یک ساب تایپ جدید از آنفولانـزای A نمایـان می گـردد، یک پاندمی پدید می آید. مطالعات سِرو اپیدمیولوژی پیشنهاد دهنده عامل اپیدمی در سال های ۱۸۹۰ (H2N8) و ۱۹۰۰ (H3N8)، با تأیید ویرولوژیک اپیدمی ها در سال های ۱۹۱۸ (H1N1)، ۱۹۵۷ (H2N2)، و ۱۹۶۸ (H3N2) هستند. ساب تایپ H1N1 در سال ۱۹۷۷ بار دیگر ظاهر گشت، اگرچه اپیدمی به وجود نیاورد.

یک ویروس H1N1 جدید با منشأ خوکی در اوایل سال ۲۰۰۹ نمایان شد و در اواسط این سال به انتشار پاندمیک رسید. این سویه یک بازآرایی چهارگانه بود که ژن هایی هم از ویروس خوکی آمریکای شمالی و هم از ویروس خوکی اوراسیایی، به علاوه از ویروس های آنفولانزای پرندگان و انسان را در برداشت. این ویروس به سرعت در میان انسان ها منتقل گردید و به طور جهانی انتشار یافت، و بیش از ۱۸,۰۰۰ مورد مرگ را ایجاد کرد. شدت

بیماری حاصل از آن با شدت بیماری آنفولانزای فصلی قابل مقایسه بود. این ویروسِ پاندمیک با نام A(H1N1)pmd09، به یک ویروس آنفولانزای فصلی تبدیل و به همراه سایر ویروس های فصلی پخش شد، و به نظر می رسید جایگزین ویروس سویه H1N1 در گردش شده بود.

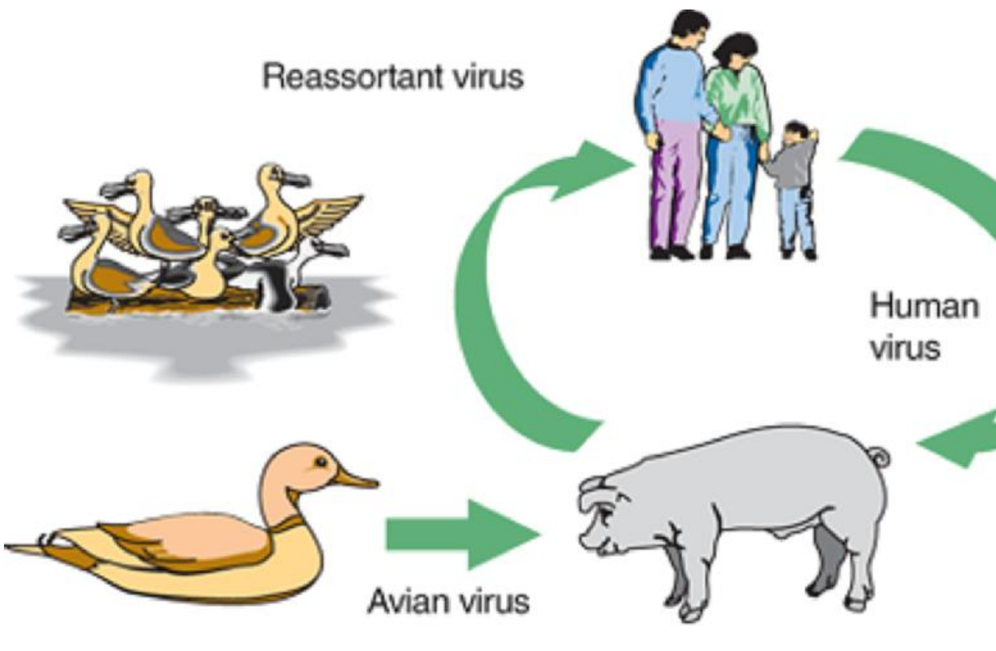
تحت نظر گرفتن شیوع ها جهت شناسایی سویه های جدید در اوایل ظهور شان، به قصد تهیه واکسن هایی علیه آنها، پیش از وقوع یک اپیدمی ضرورت دارد. تحت نظر گرفتن ممکن است تا جمعیت های حیوانی، به ویژه پرندگان، خوک ها، و اسب ها، کشیده شود. جدا سازی یک ویروس با یک هماگلوتینین تغییر یافته در اواخر بهار در جریان یک مینی اپیدمی (اپیدمی کوچک)، از یک اپیدمی احتمالی در زمستان خبر می دهد. این نشانِ خبر یا علامت اخطار (warning sign)، اصطلاحاً یک «موج منادی» ( herald wave)، پیش از اپیدمی های آنفولانزای A و B مشاهده شده است.

### ب) آنفولانزای مرغی

تجزیه و تحلیل توالی ویروس های آنفولانزای A که از میزبان های متعدد و در نواحی متفاوت جهان جدا شده اند، از این نظریه که تمامی ویروس های آنفولانزای پستانداران از مخزن آنفولانزای مرغی مشتق گردیده اند، حمایت می کند. از ۱۵ ساب تایپ HA ی یافت شده در پرندگان تنها تعداد اندکی به پستانداران انتقال پیدا کرده‌اند (H1، H2، H3، H5، H7، و H9 در انسانها؛ H1، H2، و H3 در خوک؛ و H3 و H7 در اسب ها). همان الگو برای NA صادق است؛ نُه ساب تایپ NA برای پرندگان شناخته شده است، که تنها دو مورد از آنها (N1، N2) در انسان‌ها به چشم می خورند. ظاهراً ویروس های آنفولانزا در پرندگان، شاید به دلیل طول عمر کوتاه آنها، متحمل تغییر آنتی ژنی نمی شوند. این بدان مفهوم است که ژن های ایجاد کننده پاندمی های قبلی در انسان ها همچنان بدون تغییر در مخزن پرنده آبزی حضور دارند.

طیف آنفولانزای مرغی از عفونت های ناآشکار تا عفونت های به شدت کشنده در مرغ ها و بوقلمون ها متغیر است. اکثر عفونت های آنفولانزا در اردک ها غیر ویرولانت اند. ویروس های آنفولانزای اردک ها در سلول های آستر دستگاه روده ای تکثیر نموده و در غلظت های بالایی در مدفوع به آب می ریزند و در آنجا، به ویژه در دما های پایین، روز ها یا هفته ها زنده می مانند. احتمال دارد آنفولانزای مرغی یک عفونت منتقل شونده توسط آب باشد که از پرندگان وحشی به پرندگان اهلی و خوک ها حرکت می کند.

امروزه، تمامی سویه های پاندمیک انسانی بازآرایی شده‌هایی بین ویروس‌های آنفولانزای مرغی و انسانی‌اند. شواهد از این مدل که خوک‌ها به عنوان ظروف مخلوط کننده ای برای بازآرایی شده ها به خدمت گرفته می شوند، حمایت می‌کنند، زیرا سلول های خوک ها از گیرنده هایی برخوردار اند که هم توسط ویروس های انسانی و هم توسط ویروس های مرغی تشخیص داده می‌شوند (شکل ۵-۳۹). سویه پاندمیک ۲۰۰۹ یک بازآرایی شده ی جدید بود که ژن‌های ویروسی با منشأ خوکی به علاوه ژن‌های از ویروس های آنفولانزای مرغی و انسانی را در خود داشت. کودکان در سنین مدرسه ناقل های اصلی برای انتقال آنفولانزا محسوب می گردند. شرایط پر ازدحام در مدارس جهت انتقال ویروس از راه هوا مناسب است، و کودکان ویروس را به خانه برده و به خانواده خود منتقل می سازند.




*شکل ۵-۳۹. خوک ممکن است به عنوان یک مخزن حدواسط برای تولید ویروس های آنفولانزای بازآرایی شده انسانی - مرغی با پتانسیل پاندمی عمل کند.*

درسال ۱۹۹۷، در هنگ کنگ، نخستین عفونت مستند انسان ها توسط ویروس آنفولانزای A مرغی (H5N1) روی داد. منبع آن مرغ خانگی بود. با رسیدن به سال ۲۰۰۶، حضور جغرافیایی این ویروسِ به شدت بیماری زای آنفولانزای مرغیِ H5N1 هم در پرندگان وحشی و هم در پرندگان اهلی تا بسیاری از کشورها در آسیا، آفریقا، اروپا، و خاورمیانه گسترش یافت. شیوع ها بزرگ ترین و شدید ترین مواردی بودند که به ثبت رسیدند. از حدود ۴۲۵ مورد انسانیِ تایید شده در آزمایشگاه تا ماه مه ۲۰۰۹، بیش از نیمی از آنها کشنده بودند. تاکنون، جدا شده ها از موارد انسانی، تمامی قطعات ژنیِ RNA از ویروس های مرغی را به همراه داشته اند، که نشان می دهد در این دسته از عفونت ها ویروس های مرغی مستقیماً از پرنده به انسان پریده اند. تمامی مدارک تا به امروز عنوان می دارند که تماس نزدیک با پرندگان بیمار منبع عفونت H5N1 انسانی است. نگرانی آن است که با دادن فرصت های کافی، ویروسِ به شدت بیماری زای آنفولانزای مرغی H5N1 به واسطه بازآرایی یا جهش انطباقی، توانایی انتشار موثر به انسان ها و حفظ شدن در میان آنها را کسب نماید. این مسأله می تواند به یک پاندمی ویران کننده بیانجامد. سایر سویه های آنفولانزای مرغی، از جمله ویروس های H7N9 و H9N2، پس از تماس نزدیک با پرندگان، در عفونت های انسانی یافت می شوند.

**پ) بازسازی ویروس آنفولانزای ۱۹۱۸**

فناوری PCR، از نمونه هـای بایگانی شده بافت ریـه از قربانیان اپیدمیِ آنفولانزای اسپانیایی۱۹۱۸، قطعات ژن آنفولانزا ویروس را ثمر داد. توالی‌های کامل کد کننده ی تمامی هشت قطعه RNA ی ویروسی تعیین گشت و این توالی ها ویروس H1N1 از آنفولانزای A را به اثبات رساندند. ظاهراً، ویروس ۱۹۱۸ یک ویروس بازآرایـی شده نبود، بلکه تماماً از یک منبع مرغی ناشی می شد که با انسان ها وفق پیدا کرده بود. با بهره گیری از ژنتیک معکوس، یک ویروس عفونت زای برخوردار از همه قطعات ژن ویروس پاندمیک ۱۹۱۸ بازسازی شد. در مقایسه با ویروس های آنفولانزای متعارف، ویروس ۱۹۱۸ به شدت پاتوژنیک بود، از آن جمله قادر بود به سرعت موش‌ها را بکشد. از قرار معلوم، ژن های HA و پلیمراز ۱۹۱۸ مسئول ویرولانس بالای این ویروس بودند.

**پیشگیری و درمان به کمک دارو ها**

آمانتادین هیدروکلرید و یک آنالوگ، ریمانتادین، که به عنوان دارو هـای آدامانتان دسته بندی می شوند، مهارگر های کانال یونی $M_2$ هستند که به طور منتشره در درمان و پروفیلاکسی آنفولانزای A به کار می روند. در سال ۱۹۹۹، زانامی ویر و اوسِلتامی ویر (مهارگر های NA) هم جهت درمان آنفولانزای A و هم برای درمان آنفولانزای B به تایید رسیدند. این دارو ها به منظور داشتن حداکثر کارآیی، باید در اوایل بیماری تجویز گردند. ویروس‌های مقاوم، در جریان درمان با مهارگر های $M_2$ نسبت به درمان با مهارگر های NA، و در کودکـان نسبت به بالغین، بیشتـر ظاهر می شونـد. مقاومت به اوسِلتامی ویـر با جهش H275Y در ژن NA مـرتبط است. در سال هـای ۲۰۱۴-۲۰۱۳، تمام ویروس های آنفولانزای در گردش به مهارگر های M2 مقـاوم بودند، اما اکثر آنها به مهارگـر های NA حساسیـت نشان می دادند. بر اساس سویه های غالب در گردش، ساب تایپینگ ممکن است برای تعیین درمان بهینه سودمند باشد.

**پیشگیری و درمان به کمک واکسن ها**

استفاده از واکسن های ویروسی غیر فعال شده راه اصلی پیشگیری از آنفولانزا در آمریکا است. اگرچه، برخی از خصوصیات ویروس های آنفولانزا، پیشگیری و کنترل بیماری را به واسطه ایمونیزاسیون، به طور ویژه دشوار نموده اند. همچنان که ویروس ها متحمل تغییرات کوچک و بزرگ آنتی ژنی می شوند، واکسن های موجود پیوسته بی کاربرد می گردند. طبق برنامه های نظارتی نهادهای دولتی و سازمان بهداشت جهانی، ساب تایپ‌های آنفولانزای پخش در سرتاسر جهان به طور یکنواخت مورد بررسی قرار می گیرند تا به ظهور و انتشار سویه های جدید بی درنگ پی برده شود.

پیشرفت اصلی می تواند توانایی طراحی واکسنی باشد که تولید یک پاسخ آنتی بادی با خنثی کنندگی وسیع را تحریک کند و این پاسخ علیه بسیاری از ساب تایپ های آنفولانزا اثر بگذارد.

از چند مسأله دیگر نیز باید یاد کرد. هرچند حفاظت می تواند در اشخاص سالم به ۱۰۰-۷۰ درصد برسد، فراوانی حفاظت در میان سالمندان و کودکان، کمتر (۶۰-۳۰ درصد) است. واکسن های ویروسی غیر فعال شده معمولاً پاسخ های خوب IgA موضعی یا ایمنی با واسطه سلول را ایجاد نمی کنند. پاسخ ایمنی متـأثر از آن است که آیا شخـص به واسطه داشتن تجـربه آنتی ژنیک پیشین با یک ویروس آنفولانزای A از همان ساب تایپ، قبلاً تحریک شده باشد یا خیر.

**الف) آماده سازی واکسن های ویروسی غیر فعال شده**

واکسن های ویروس های آنفولانزای A و B ی غیر فعال شده برای استفاده تـزریقی در انسان ها مجـوز گرفته اند. نهاد های دولتی و سازمـان بهداشت جهانی هر ساله درباره سویه هایی که باید در واکسن گنجانده شوند، سفارش می کنند. واکسن معمولاً مخلوطی حاوی یک یا دو نوع ویروس A و یک نوع ویروس B از سویه هایی است که در شیوع های زمستانی قبلی جدا گشته اند.

سویه هـای بذر انتخابی در تخم مرغ هـای جنین دار، سوبسترای مورد استفاده برای تولید واکسن، رشد می‌کنند. گاهی اوقات، جدا شده های طبیعی،

بسیار ناچیز در تخم مرغ ها رشد کرده، اجازه تولید واکسن را می دهند، که در این موارد، یک ویروس بازآرایی شده در آزمایشگاه ایجاد می شود. سپس، ویروس بازآرایی شده، که ژن های آنتی ژن های سطحی واکسن مطلوب و ژن های همانند سازی از یک ویروس آزمایشگاهی وفق یافته با تخم مرغ را حمل می کند، برای تولید واکسن استفاده می شود. یک واکسن مبتنی بر سلول با استفاده از کشت های سلول حیوانی، در سال ۲۰۱۲ در دسترس قرار گرفت، که بر تعدادی از محدودیت های تولید مبتنی بر تخم مرغ غالب آمد.

ویروس از مایع آلانتوئیک تخم مـرغ درو می شود، توسط سانتریفیوژ ناحیه ای خالص می گردد و غیر فعال سازی آن با فرمالین یا β- پروپیو لاکتون صورت می پذیرد. مقدار HA در هر دوز واکسن، استاندارد می شود (تقریباً ۱۵ میکروگرم از آنتی ژن) اما مقدار NA استاندارد نمی گردد، زیـرا تحت شرایط خالص سازی و ذخیره حساس تر است. هر دوز از واکسن حدوداً معادل ۱۰ بیلیون ذره ویروس را در بردارد.

واکسن ها WV یا ویروس کامل (whole virus)، SV یا تحت ویریون (subvirion)، و یا ترکیبات آنتی ژن سطحی هستند. واکسن WV حاوی ویروس دست نخورده و غیر فعال شده است؛ واکسن SV واجد ویروس خالص شده ای می باشد که با شوینده ها پاره شده است؛ و واکسن آنتی ژن سطحی در بر دارنده گلیکوپروتئین های خالص شده HA و NA است. تمامی این واکسن ها نتیجه بخش اند.

**ب) واکسن های ویروس زنده**

یک واکسن ویروس زنده باید به نحوی ضعیف شود که نتواند بیماری ایجاد کند. با در نظر گرفتن چهره دائماً در حال تغییر ویروس های آنفولانزا در طبیعت و کوشش هـای وسیع آزمایشگـاهی جهت تضعیف یک ویروس ویرولانت، تنها راهکار عملی، طراحی شیوه ای برای انتقال ژن های ضعیف شده ی معلوم از یک دهنده ی ضعیف شده اصلی به هر یک از جدا شده‌های اپیدمیک یا پاندمیک است.

یک ویروس وفق یافته با سرما، قادر به رشد در دمای ۲۵°C، اما نه دمای ۳۷°C (دمای دستگاه تنفسی تحتانی)، باید در نازوفارنکس که دمای سردتر (۳۳°C) دارد، تکثیر نماید. یک واکسن سه ظرفیتی ویروس آنفولانزای زنده ضعیف شده، وفق یافته با سرما و حساس به حرارت، که به صورت اسپری بینی تجویز می شود در سال ۲۰۰۳ در آمـریکا مجـوز گرفت. ایـن واکسن، نخستین واکسن در این کشور بود که در شکل اسپری بینی تجویز می گردید.

**پ) کاربرد واکسن های آنفولانزا**

تنها موردی که واکسیناسیون را ناصحیح می سازد، وجود تاریخچه حساسیت به پروتئین تخم مرغ است، اگرچه واکسن مبتنی بر سلول بر این محدودیت فائق آمده است. هنگامی که سویه های واکسن در تخم مرغ رشد می کنند، بعضی از آنتی ژن های پروتئین تخم مرغ در واکسن حضور دارند.

واکسیناسیون سالانه آنفولانزا برای تمامی کودکان ۶ ماهه تا افراد ۱۸ ساله و گروه های در معرض خطر توصیه می شود. این گروه ها عبارتند از : اشخاصی که در خطر پیدایش عوارض مرتبط با عفونت آنفولانزا هستند (مبتلایان به بیماری مزمن قلبی یا ریوی، از جمله کودکان مبتلا به آسم، یا اختلالات متابولیکی یا کلیوی؛ افراد ساکن در خانه های سالمندان؛ اشخاص آلوده به ویروس نقص ایمنی انسان؛ و اشخاص ۶۵ ساله و بالاتر) و کسانی که ممکن است آنفولانزا را به گروه های در معرض خطر منتقل نمایند (کادر پزشکی، کارکنان بخش مراقبت های مزمن و اعضای خانواده) برای اشخاص در این گروه ها، در حال حاضر واکسن داخل بینی توصیه نمی گردد.

**پیشگیری به کمک بهداشت دست**

اگرچه انتقال آنفولانزا ویروس در اصل به واسطه انتشار قطرات تنفسی در هوا روی می دهد، اما انتقال آن از طریق دست نیز اهمیت بالقوه‌ای دارد. مطالعات نشان داده‌اند که شستشوی دست ها با آب و صابون یا مالیدن الکل به دست، در کاستن از تعداد ویروس روی دست های انسان بسیار مؤثر هستند.

**خلاصه فصل**

- ویروس های آنفولانزا پاتوژن های تنفسی اصلی اند.
- آنفولانزای نوع A از لحاظ آنتی ژنی بسیار تغییر پذیر است و اکثر اپیدمی ها و تمامی پاندمی های جهانی را موجب می شود.
- آنفولانزای نوع B گاهی اوقات متحمل تغییرات آنتی ژنی شده و می تواند اپیدمی ایجاد کند.
- آنفولانزای نوع C از لحاظ آنتی ژنی پایدار است.
- سویه های آنفولانزای A همچنین در پرندگان آبزی، اردک ها، مرغ های اهلی، خوک ها، و اسب ها یافت می گردند.
- ژنوم ویروسی، RNA ی تک رشتـه ای، پلاریته منفی، و قطعه قطعه، مشتمل بر هشت قطعه مجزا است.
- گلیکوپروتئین های سطحی، هماگلوتینین (HA) و نورآمینیداز (NA)، آنتی ژنیسیته آنفولانزا ویروس و ایمنی میزبـان را تعیین می کنند.
- تغییرات آنتی ژنی ماینور در HA و NA، موسوم به تغییر کوچک آنتی ژنی، به طور مستقل رخ داده و از تجمع جهش های نقطه ای ناشی می شوند.
- تغییر آنتی ژنی ماژور در HA و NA، موسوم به تغییر بزرگ آنتی ژنی، ایجاد ساب تایپ جدیدی از آنفولانزا ویروس را به دنبال دارد

و از بازآرایی ژنتیکی قطعات ژنوم میان ویروس های انسانی و مرغی ناشی می شود.

- از آنجایی که بسیاری از ویروس‌های مختلف می‌توانند عفونتهای تنفسی را پدید آورند. تشخیص عفونت آنفولانزا نمی تواند بر پایه بالینی قابل اعتماد باشد و به سنجش هـای آزمایشگـاهی تکیه می کند.
- ایمنی نسبت به آنفولانزا طولانی مدت و اختصاصی به ساب تایپ است. تنها آنتی بادی های ضد HA و NA حفاظت بخش اند.
- هم واکسن‌های ویروس غیر فعال شده و هم واکسن‌های ویروس زنده وجود دارند، اما به دلیل پیدایش واریانت های آنتی ژنیِ جدیدِ آنفولانزا، پیوسته بی‌کاربرد می شوند.
- دارو های ضد ویروسی وجود دارند، اما ویروس‌های مقاوم، به ویژه مقاوم به مهارگر های کانال یونی $M_2$ ، پی در پی پا به عرصه ظهور می نهند.
- ویروس های آنفولانزای A مرغی، H5N1، H7N9، و H9N2، باعث ایجاد عفونت های انسانی اسپورادیک می شوند، اما توانایی انتقال انسان به انسان را کسب نکرده اند.

**پرسش های مروری**

۱. کدام یک از گفته های زیر درباره پیشگیـری و درمان آنفولانزا صحیح است؟

الف) دوز های یادآور واکسن توصیه نمی شوند.

ب) دارو هایی که نورآمینیداز را مهـار می نمایند، تنها علیه آنفولانزای A فعال اند.

پ) به سان سایر واکسن های زنده، واکسن آنفولانزا نباید برای زنان باردار تجویز شود.

ت) واکسن آنفولانزا در بر دارنده چند سروتایپ از ویروس است.

ث) سویه هـای ویـروس در واکسن آنفولانزا از سالی به سال دیگـر فرق نمی کنند.

۲. کدام یک از گفته های زیر درباره نورآمینیداز ویروس آنفولانزا صحیح نیست؟

الف) در سطح خارجی پوشش ویروس کار گذاشته شده است.

ب) یک ساختار اسپایک متشکل از چهار مونومر همانند را شکل می دهد که هر یک دارای فعالیت آنزیمی است.

پ) آزاد سازی ذرات ویروس از سلول های آلوده تسهیل می کند.

ت) از ویسکوزیته لایه مخاطی در دستگاه تنفسی می کاهد.

ث) به لحاظ آنتی ژنی، در میان تمامی ویروس های آنفولانزای پستانداران شبیه است.

۳. کدام یک از گفته های زیر بیماری زایی آنفولانزا را منعکس می سازد؟

الف) ویروس در شکل قطرات پراکنده شونده در هوا به میزبان راه می یابد.

ب) ویرمی شایع است.

پ) ویروس غالباً عفونت های پایدار را در ریه مستقر می نمایند.

ت) پنومونی با عفونت های ثانویه باکتریایی همراه نیست.

ث) عفونت ویروسی، سلول ها را در دستگاه تنفسی نمی کشد.

۴. کدام یک از علائم زیر از مشخصه های آنفولانزا نمی باشد؟

الف) تب

ب) درد های عضلانی

پ) بی حالی

ت) سرفه های خشک

ث) بثورات جلدی

۵. آنتی ژن اختصاصی به نوع (A، B، یا C) ویروس های آنفولانزا در کدام یک از تشکیلات ویروسی یافت می شود؟

الف) هماگلوتینین

ب) نورآمینیداز

پ) نوکلئوکپسید

ت) کمپلکس پلیمراز

ث)پروتئین غیر ساختاری اصلی

ج) لیپید در پوشش ویروسی

۶. یک بیمار ۷۰ ساله در خـانه سالمندان از زدن واکسن آنفولانزا سر بـاز می زند و متعاقباً به آنفولانزا دچار می شود. او یک هفته بعد از آنفولانزا گرفتن، از پنومونی حاد جان خود را از دست می‌دهد. شایع‌ترین عامل پنومونی حادِ پس از آنفولانزایی کدام است؟

الف) لژیونلا

ب) استافیلوکوکوس اورئوس

پ) سرخک

ت) سایتومگالوویروس

ث) لیستریا

۷. کدام یک از گفته های زیر درباره تغییر کوچک آنتی ژنی در ویروس‌های آنفولانزا صحیح است؟

الف) به تغییرات آنتی ژنی اصلی می انجامد.
ب) تنها در ویروس های آنفولانزای A بروز می یابد.
پ) ماحصل جهش های تغییر قالب در ژن های ویروسی است.
ت) به ظهور ساب تایپ های جدید در طی زمان منجر می شود.
ث) اکثراً بر روی پروتئین ماتریکس اثر می نهد.

۸. یک پزشک ۳۲ ساله یک سندرم «شبه آنفولانزا» با تب، گلودرد، سردرد، و درد عضلانی را توسعه می دهد. به منظور دستیابی به تأیید آزمایشگاهی آنفولانزا، کشت برای ویروس دستور داده می شود. کدام مورد زیر بهترین نمونه برای جدا سازی ویروسِ مسئول برای این عفونت خواهد بود؟
الف) مدفوع
ب) مایع حاصل از شستشوی نازوفارنکس
پ) مایع وزیکول
ت) خون
ث) بزاق

۹. کدام یک از گفته های زیر درباره جدا سازی ویروس های آنفولانزا صحیح است؟
الف) تشخیص یک عفونت آنفولانزا تنها به واسطه جدا سازی ویروس صورت می پذیرد.
ب) جدا سازی آنفولانزا ویروس با استفاده از موش های نوزاد انجام می شود.
پ) جدا سازی ویروس می تواند به تعیین اپیدمیولوژی بیماری کمک کند.
ت) جدا شده های آنفولانزا ویروس اولیه به سهولت در کشت سلولی رشد می کنند.

۱۰. به نظر می رسد مخزن اصلی برای واریانت های تغییر بزرگ آنتی ژنی آنفولانزا ویروس کدام باشد؟
الف) ناقل های انسانی مزمن ویروس
ب) فاضلاب
پ) خوک ها، اسب ها، و پرندگان
ت) پشه ها
ث) جوندگان

۱۱. کدام یک از گفته های زیر درباره آزمون تشخیصی برای آنفولانزا صحیح است؟
الف) علائم بالینی به طور قابل اطمینان آنفولانزا را از سایر بیماری های تنفسی متمایز می سازند.
ب) کشت ویروسی، به دلیل آن که سریع ترین سنجش محسوب می شود، یک آزمون تشخیصی «استاندارد طلایی» است.
پ) پاسخ های آنتی بادی بیمار برای سویه آنفولانزا ویروسِ عفونت زا بسیار اختصاصی اند.
ت) PCR رونویسی معکوس، به دلیل سرعت، حساسیت، و اختصاصیت آن ارجح می باشد.

۱۲. مکانیسم «تغییر کوچک آنتی ژنی» در ویروس های آنفولانزا تمام موارد زیر را شامل می شود، مگر :
الف) می تواند آنتی ژن های هماگلوتینین یا نورآمینیداز را درگیر کند.
ب) جهش ها از RNA پلیمراز ویروسی ناشی می شوند.
پ) می تواند تحت فشار های انتخابیِ ایمنیِ جمعیت میزبان، غالب شود.
ت) بازآرایی ها بین مخازن انسانی و حیوانی یا مرغی
ث) می تواند ژن های کد کننده پروتئین های ساختاری یا غیر ساختاری را درگیر نماید.

۱۳. تمام گفته های زیر درباره پیشگیری و درمان آنفولانزا صحیح است، مگر:
الف) واکسن آنفولانزای غیرفعال شده واجد ویروس H1N1 است، اما واکسن آنفولانزای زنده ی ضعیف شده حاوی ویروس H3N2 می باشد.
ب) به دلیل آنتی ژنیسته بزرگ ویروس، توصیه می گردد که واکسن هر ساله داده شود.
پ) اوسِلتامی ویر هم علیه آنفولانزا ویروس A و هم علیه آنفولانزا ویروس B موثر است.
ت) آنتی ژن اصلی در واکسن که آنتی بادیِ حفاظتی را بر می انگیزاند، هماگلوتینین است.

۱۴. تمام گفته های زیر درباره آنتی ژنیسته آنفولانزا ویروس A صحیح است، مگر :
الف) تغییرات بزرگ آنتی ژنی، که بیانگر تغییرات اصلی در آنتی ژنیسته اند، ندرتاً رخ داده و از بازآرایی قطعات ژنوم ویروسی ناشی می شوند.
ب) تغییرات بزرگ آنتی ژنی هم هماگلوتینین و هم نورآمینیداز را تحت تاثیر قرار می دهند.
پ) اپیدمی های جهانی ناشی از آنفولانزا ویروس A در اثر تغییرات بزرگ آنتی ژنی پدید می آیند.
ت) پروتئین درگیر در تغییر کوچک آنتی ژنی عمدتاً ریبونوکلئو پروتئین داخلی است.

۱۵. کدام یک از عوامل عفونت زای زیر محتمل ترین عامل یک پاندمی است؟

الف) آنفولانزا ویروس A

ب) استرپتوکوکوس پایوژنز

پ) آنفولانزا ویروس B

ت) ویروس سین سیشیال تنفسی

ث) آنفولانزا ویروس C

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ت | ۲- ث | ۳- الف |
| ۴- ث | ۵- پ | ۶- ب |
| ۷- ت | ۸- ب | ۹- پ |
| ۱۰- پ | ۱۱- ت | ۱۲- ت |
| ۱۳- الف | ۱۴- ت | ۱۵- الف |

# فصل ۴۰ پارامیکسوویروس ها و ویروس سرخجه

**مقدمه**

پارامیکسوویروس ها مهمترین عوامل عفونت های تنفسی نوزادان و کودکان (RSV یا ویروس سین سیشیال تنفسی [ respiratory syncytial virus] و ویروس های پارا آنفولانزا)، به علاوه عوامل مسبب دو بیماری مُسری بسیار شایع در کودکی (اوریون و سرخک) را در بر می گیرند. سازمان بهداشت جهانی برآورد می کند عفونت های تنفسی حاد و پنومونی هر ساله مسئول مـرگ ۴ میلیون کودک زیر ۵ سال در سرتـاسر جهان هستند. پارامیکسوویـروس هـا پاتوژن هـای تنفسی اصلی در این گـروه محسوب می شوند.

تمامی اعضای خانواده پارامیکسوویریده عفونت را از راه دستگاه تنفسی آغاز می نمایند. در حالی که تکثیر پاتوژن های تنفسی به اپیتلیوم تنفسی محدود می‌گردد، سرخک و اوریون در سرتاسر بدن منتشر شده و بیماری فراگیر (گسترده شونده در بدن) را به وجود می آورند.

ویروس سرخجه، اگرچه به دلیل ویژگی های شیمیایی و فیزیکی خود، به عنوان یک توگاویروس رده بندی شده است، می تواند بر مبنای اپیدمیولوژی، در کنار پارامیکسوویروس ها جای گیرد.

**ویژگی های پارامیکسوویروس ها**

ویژگی های اصلی پارامیکسوویروس ها در جدول ۱-۴۰ ذکر گردیده اند.

جدول ۱-۴۰. ویژگی های مهم پارامیکسوویروس ها

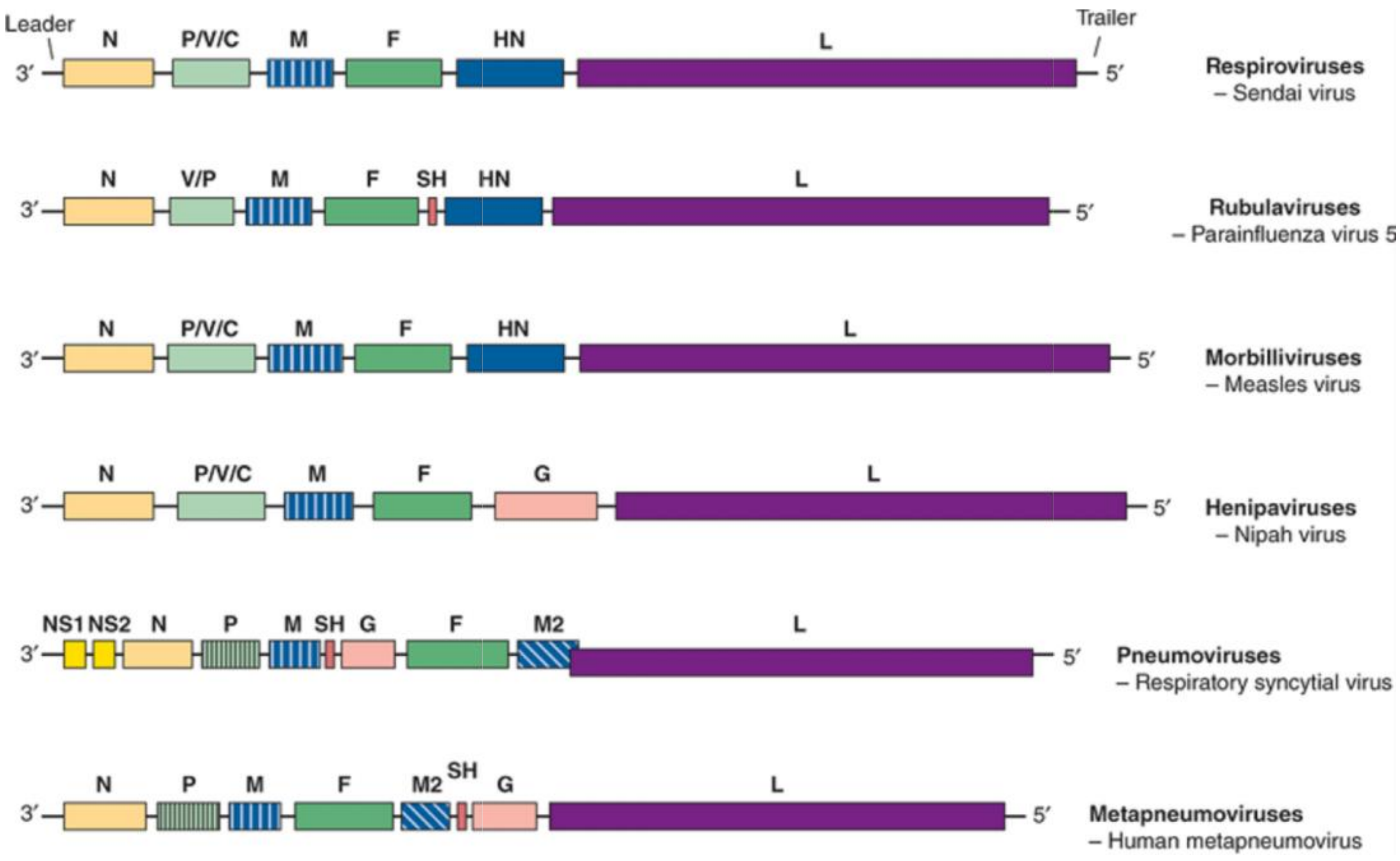
| |
|---|
| **ویریون :** کروی، پلئومورفیک، به قطر ۱۵۰ nm یا بیشتر (نوکلئوکپسید مارپیچی، ۱۸-۱۳ nm) |
| **ترکیب :** RNA (۱٪)، پروتئین (۷۳٪) لیپید (۲۰٪)، هیدرات کربن (۶٪) |
| **ژنوم :** RNA ی تک رشته ای، خطی، غیر قطعه قطعه، پلاریته منفی، غیر عفونت زا، حدود ۱۵ kb |
| **پروتئین ها :** ۸-۶ پروتئین ساختاری |
| **پوشش :** حاوی گلیکوپروتئین ویروسی (G، H، یا HN) (که گاهی اوقات از فعالیت هماگلوتینین یا نورآمینیداز برخوردار است) و گلیکوپروتئین ادغام (F)؛ بسیار شکننده. |
| **تکثیر :** سیتوپلاسم؛ ذرات از غشای پلاسمایی جوانه می زنند. |
| **خصوصیات برجسته :**<br>به لحاظ آنتی ژنی پایدار اند.<br>ذرات حساس اند، با این وجود به شدت عفونت زا می باشند. |

**ساختار و ترکیب**

مورفولوژی پارامیکسوویریده پلئومورفیک است. ذرات، ۱۵۰nm یا بیشتر قطر داشته، گاهاً محدوده قطر آنها تا ۷۰۰ nm هم می رسد. یک ذره شاخص در شکل ۱-۴۰ نشان داده شده است. پوشش پارامیکسوویروس ها به نظر ظریف می آید، و ذرات ویروس را در برابر شرایط ذخیره سازی حساس می نماید و آنها را در ریزنگار های الکترونی مستعد از شکل افتادن می کند.

ژنوم ویروسی، RNA ی خطی، پلاریته منفی، تک رشته‌ای، و غیر قطعه قطعه با اندازه ای حدود ۱۵ kb است (شکل ۲-۴۰). از آنجایی که ژنوم، قطعه قطعه نیست، هر فـرصتی جهت بازآرایـی ژنتیکی مکـرر گرفته شده، پایداری آنتی ژنی منتهی می شود.

*شکل ۱-۴۰ فرا ساختار ویروس پارا آنفولانزا نوع ۱. ویریون تا اندازه‌ای پاره و نوکلئوکپسید به نمایش در آمده است. بیرون زدگی های سطحی در طول لبه ذره نمایان هستند.*




*شکل ۲-۴۰. نقشه های ژنتیکی اعضایی نمونه از جنس های خانواده پارامیکسوویریده. اندازه های ژن (مستطیل ها) تقریباً به مقیاس کشیده شده اند.*

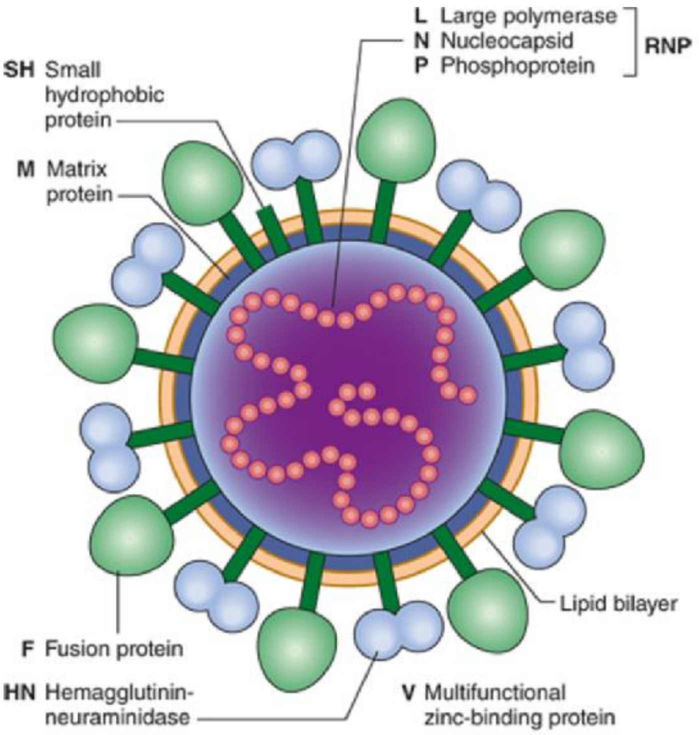
اکثر پارامیکسوویروس ها شش پروتئین ساختاری دارند. سه پروتئین با RNA ی ویروسی به حالت کمپلکس در آمده اند : نوکلئوپروتئین (N) که نوکلئوکسید مارپیچی (به قطر ۱۳ یا ۱۸ نانومتر) را شکل می دهد و ارائه دهنده پروتئین داخلی اصلی است، و دو پروتئین بزرگتر (به نام های P و L) که در فعالیت پلیمرازی (که در رونویسی و همانند سازی RNA عمل می‌کند) درگیر هستند.

سه پروتئین در شکل گیری پوشش مشارکت می کنند. پروتئین ماتریکس (M) پوشش ویروسی را آستر می زند؛ این پروتئین هم برای N و هم برای گلیکوپروتئین های سطحی ویروس دارای تمایل است و در سر هم شدن ویریون اهمیت دارد. نوکلئوکپسید توسط یک پوشش لیپیدی که با اسپایک های ۱۲-۸ نانومتری از دو گلیکو پروتئینِ سرتاسرِ غشاییِ متفاوت آراسته شده است، احاطه می گردد. فعالیت های این گلیکو پروتئین های سطحی به متمایز ساختن جنس های گوناگون خانواده پارامیکسوویریده از یکدیگر کمک می کند (جدول ۲-۴۰). گلیکو پروتئین بزرگتر (HN یا G) ممکن است واجد فعالیت های هماگلوتیناسیون و نورآمینیداز و مسئول اتصال به سلول میزبان باشد یا آن که چنین فعالیت هایی نداشته باشد. این گیلکو پروتئین به صورت یک تترامر در ویریون بالغ سر هم می شود. گلیکوپروتئین دیگری (F) فعالیت های ادغام غشا و همولیزین را میانجی گری می کند. پنوموویروس ها و متاپنوموویروس ها از دو پروتئین اضافی و کوچک دیگری در پوشش برخوردار اند (M2-1 و SH).

طرحی از یک ذره پارامیکسوویروس در شکل ۳-۴۰ نشان داده شده است.

**رده بندی**

خانواده پارامیکسوویریده به دو زیرخانواده و هفت جنس تقسیم می شود، که شش جنس دارای پاتوژن های انسانی اند (جدول ۲-۴۰). اکثر اعضا مونوتایپیک (یعنی متشکل از یک سروتایپ واحد) هستند؛ تمامی آنها از نظر آنتی ژنی پایدار می باشند.




*شکل ۳-۴۰. طرحی ترسیمی از یک پارامیکسوویروس که اجزای اصلی را نشان می دهد. (به مقیاس کشیده نشده‌اند). پروتئین ماتریکس (M) ویروس، دو لایه لیپیدی را آستر می زند. گلیکوپروتئین اتصالی هماگلوتینین – نورآمینیداز (HN) و گلیکوپروتئین ادغام (F) در غشا الحاق گردیده اند. تنها بعضی از پارامیکسوویروس ها دارای پروتئین SH (پروتئین کوچک آبگریز) هستند. درون ویروس RNA ی رشته منفی ویریون قرار دارد که با پروتئین نوکلئوپسید (N) پوشانده شده است. نوکلئوکپسید، با پروتئین های L و P همراه بوده، روی هم، این کمپلکس فعالیت ترانسکریپتاز وابسته به RNA دارد. پروتئین V فقط در ویریون های روبولا ویروس یافت می شود.*

جدول ۲-۴۰. خصوصیات جنس ها در زیرخانواده های خانواده پارامیکسوویریده

| | **پارامیکسوویرینه** | | | | **پنوموویرینه** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **ویژگی** | **رسپیروویروس** | **روبولا ویروس** | **موربیلی ویروس** | **هِنیپا ویروس**[a] | **پنوموویروس** | **متاپنوموویروس** |
| ویروس های انسانی | پارا آنفولانزای ۱ و ۳ | اوریون، پارا آنفولانزای ۲، ۴a و ۴b | سرخک | هِندرا، نیپاه | ویروس سین سیشیال تنفسی | متاپنوموویروس انسانی |
| سروتایپ ها | هر کدام ۱ | هر کدام ۱ | ۱ | ؟ | ۲ | چندین |
| قطرنوکلئوکپسید(nm) | ۱۸ | ۱۸ | ۱۸ | ۱۸ | ۱۳ | ۱۳ |
| ادغام غشا (پروتئین F) | + | + | + | + | + | + |
| همولیزین[b] | + | + | + | ؟ | ۰ | ۰ |
| هِماگلوتینین[c] | + | + | + | ۰ | ۰ | ۰ |
| هِم اُدزورپشِن | + | + | + | ۰ | ۰ | ۰ |
| نورآمینیداز[c] | + | + | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ |
| انکلوژن ها | C | C | N، C | C | C | ؟ |

a. پارامکسوویروس های زونوتیک (مشترک بین انسان و حیوان).

b. فعالیت همولیزین مربوط به گلیکوپروتئین F است.

c. فعالیت های هماگلوتیناسیون و نورآمینیداز مربوط به گلیکوپروتئین HN از رِسپیروویروس ها و روبولا ویروس ها است؛ گلیکوپروتئین H از موربیلی ویروس ها فاقد نورآمینیداز می باشد؛ گلیکوپروتئین G از سایر پارامکسوویروس ها فاقد هر دو فعالیت است. C، سیتوپلاسم (cytoplasm)؛ N، هسته (nucleus).

جنس رِسپیرووویروس دو سروتایپ از ویروس های پارا آنفولانزای انسانی، و جنس روبولا ویروس دو ویروس پارا آنفولانزای دیگر، به علاوه ویروس اوریون را در بر دارد. بعضی از ویروس های حیوانی با سویه های انسانی خویشاوند اند. ویروس سِندائی از موش ها که نخستین ویروس پارا آنفولانزای جدا شده بود، و اکنون به عنوان یک عفونت شایع در کلنی موش ها شناخته می شود، یک ساب تایپ (زیرنوع) از ویروس انسانی نوع ۱ است. ویروس پارا آنفولانزای سیمیان ۵ (PIV5)، یک آلاینده رایج در سلول های اولیه میمون، همان ویروس پارا آنفولانزای نوع ۲ سگ سانان است، ویروس تب کشتیرانی در گاو و گوسفند، ساب تایپی از نوع ۳ می باشد. ویروس بیماری نیوکاسِل، ویروس پارا آنفولانزای مرغی پیش نمونه از جنس آوولاویروس، نیز با ویروس‌های انسانی خویشاوندی دارد.

اعضای واقع در یک جنس در شاخصه های آنتی ژنیک اشتراک دارند. اگرچه این ویروس ها را با استفاده از شناساگر های معین می توان از نظر آنتی ژنی از یکدیگر تمیز داد، هایپر ایمونیزاسیون (پاسخ بیش از حد سیستم ایمنی) موجب تحریک آنتی بادی های واکنش پذیر متقاطع شده که با تمامی چهار ویروس پارا آنفولانزا، ویروس اوریون، و ویروس بیماری نیوکاسل واکنش می دهند. این قبیل پاسخ های آنتی بادی هتروتایپیک (علیه نوع متفاوت)، که شامل آنتی بادی هایی اند که هم علیه پروتئین های داخلی و هم علیه پروتئین های سطحی ویروس راهبردی می شوند، معمولاً در افراد سالمند مشاهده می گردند. این پدیده تعیین نوعی را که بیشترین احتمال عفونت زایی آن می رود، به واسطه تشخیص سرولوژیک، دشوار می سازد. تمامی اعضای جنس رسپیرووویروس و روبولا ویروس فعالیت های هماگلوتینه کنندگی و نورآمینیداز داشته، هر دو فعالیت را به وسیله گلیکوپروتئین های HN انجام می دهند؛ به علاوه اعضای این جنس ها ویژگی های ادغام غشایی و همولیزین دارند، که هر دو ویژگی، عملکرد های پروتئین F اند.

جنس موربیلی ویروس مشتمل بر ویروس سرخک (روبئولا) در انسان ها، به علاوه دیستِمپِر ویروس سگ سانان، ریندرپِست ویروس در گاو ها، و موربیلی ویروس های آبزی است که پستانداران دریایی را آلوده می کنند. این ویروس ها از نظر آنتی ژنی با یکدیگر خویشاوند اند، اما با اعضای دیگر جنس ها خویشاوندی ندارند. در حالی که پروتئین F در میان موربیلی ویروس ها بسیار حفظ شده است، پروتئین‌های HN/G تغییر پذیری بیشتری را نشان می دهند. ویروس سرخک هماگلوتینین دارد، اما فاقد فعالیت نورآمینیداز است. ویروس سرخک موجب شکل گیری انکلوژن های درون هسته ای می شود، اما سایر پارامیکسوویروس ها این چنین نیستند.

جنس هِنیپاویروس حاوی پارامیکسوویروس های زونوتیک (مشترک بین انسان و حیوان) است که قادر به آلوده ساختن انسان ها و ایجاد بیماری در آنها می باشند. ویروس های هِندرا و نیپاه، که هر دو بومی خفاش های میوه خوار اند، اعضای این جنس هستند. این ویروس ها فعالیت نورآمینیداز ندارند.

ویروس سین سیشیال تنفسی انسان و گاو و ویروس پنومونی موش ها جنس پنومووویروس راتشکیل می دهند. دو سویه متمایز از نظر آنتی ژنی، سرگروه های A و B، برای RSV انسان ها وجود دارد. گلیکوپروتئین سطحی بزرگتر در پنومووویروس ها از فعالیت های هماگلوتینه کنندگی و نورآمینیداز، که از مشخصه های رسپیرووویروس ها و روبولا ویروس ها اند، برخوردار نیست، از این رو نام پروتئین G به آن داده شده است. پروتئین F در RSV فعالیت ادغام غشایی، اما نه فعالیت همولیزین، را نشان می دهد. متاپنومو ویروس‌های انسانی پاتوژن های تنفسیِ انسان‌ها هستند که در جنس متاپنومو ویروس رده بندی می گردند.

**تکثیر پارامیکسوویروس**

چرخه شاخص از تکثیر پارامیکسوویروس در شکل ۴-۴۰ به تصویر کشیده شده است.

**الف) اتصال، نفوذ، و پوسته برداری ویروس**

پارامیکسوویروس ها از راه گلیکوپروتئین هماگلوتینین (پروتئین HN، H یا G) به سلول های میزبان متصل می شوند. در مورد ویروس سرخک، گیرنده، ملکول CD46 یا CD150 است. سپس، پوشش ویریون به واسطه عملکرد محصول شکست گلیکوپروتئین ادغام F1، با غشای سلولی در می آمیزد. در جریان فرآیند ادغامِ غشای سلولی و ویروسی، پروتئین $F_1$ متحمل بازتاخوردگی پیچیده ای می گردد. چنانچه پیش ساز $F_0$ شکسته نشود، فعالیت ادغام نخواهد داشت؛ نفوذ ویریون رخ نخواهد داد؛ و ذره ویروس قادر به آغاز عفونت نخواهد بود. ادغام به واسطه $F_1$، در pH طبیعی محیط خارج سلولی رخ داده، اجازه رها سازی نوکلئوکپسید ویروسی را مستقیماً به درون سلول می دهد. بنابراین پارامیکسوویروس ها قادرند درونگیر شدن از راه اندوزوم ها را دور بزنند.

**ب) رونویسی، ترجمه، و همانند سازی RNA**

پارامیکسوویروس ها حاوی ژنوم RNA ی غیر قطعه قطعه و رشته منفی اند. رونوشت‌های RNA ی پیک به وسیله RNA پلیمراز ویروسی در سیتوپلاسم سلول ساخته می شوند. نیازی به پرایمر های خارجی و از این رو وابستگی به عملکرد های هسته ای سلول وجود ندارد. mRNA ها به مراتب کوچک تر از اندازه ژنومی هستند؛ هر کدام ارائه دهنده یک ژن منفرد می باشند. توالی های تنظیمیِ رونویسی در ژن، سیگنال شروع و خاتمه رونویسی را محدود می کنند. موقعیت یک ژن نسبت به انتهای ′۳ ژنوم با بازده رونویسی

ارتباط دارد. در حالی که فراوان ترین کلاس از رونوشت های تولید شده در یک سلول آلوده، از ژن N بوده، که در نزدیک‌ترین فاصله نسبت به انتهای ′۳ ژنوم واقع گردیده است، کمترین فراوانی از ژن L می باشد که در انتهای ′۵ قرار دارد (شکل ۲–۴۰ را ببینید).

پروتئین های ویروسی در سیتوپلاسم سنتز می گردند و کمیت هر محصول ژنی با سطح رونوشت های mRNA از آن ژن همخوانی دارد. گلیکوپروتئین های ویروسی در مسیر ترشحی، سنتز و گلیکوزیله می شوند.

کمپلکس پروتئین پلیمراز ویروسی (پروتئین های P و L) همچنین مسئول همانند سازی ژنوم ویروسی است. برای سنتز موفقیت آمیزِ الگوی حدواسطِ آنتی ژنوم رشته مثبت، کمپلکس پلیمراز باید سیگنال های خاتمه ای را که در کرانه های ژن پاشیده اند، نادیده انگارد. آنگاه، ژنوم های جدید با طول کامل، از الگوی آنتی ژنوم کپی می شوند. ژنوم غیر قطعه قطعه پارامیکسوویروس ها احتمال نوآرایی قطعه ژن (یعنی بازآرایی ژنتیک) – آنچه که در تاریخچه طبیعی ویروس های آنفولانزا اهمیت دارد – را نفی می کند. پروتئین های سطحی HN/H/G و F پارامیکسوویروس ها حداقل تنوع آنتی ژنی را در طول دوره های طولانی از زمان نشان داده اند. شگفت انگیز است که آنها متحمل تغیر بزرگ آنتی ژنی نمی شوند، تغییری که ماحصل جهش های وارد شده در جریان همانند سازی در نتیجه ی گرایش RNA پلیمراز ها به مستعد خطا بودن است. یک توضیح احتمالی آن است که تقریباً تمامی اسید های آمینه در ساختار های اولیه گلیکوپروتئین های پارامیکسوویروس ممکن است در نقش های ساختاری یا عملکردی دست داشته باشند، و فرصت اندکی برای جانشین سازی ها به جای بماند که از زیست پذیری ویروس به میزان قابل توجهی نمی کاهد.

**پ) بلوغ**

ویروس با جوانه زدن از سطح سلول به بلوغ می رسد. نوکلئوکپسید های جدید در سیتوپلاسم شکل می گیرند و به سطح سلول مهاجرت می نمایند. آنها به جایگاه هایی روی غشای پلاسمایی می چسبند که با اسپایک های گلیکو پروتئینی HN/H/G و $F_0$ آراسته شده اند. پروتئین M جهت شکل گیری گیرنده ذره ضروری بوده، برای پیوند دادن پوشش ویروسی با نوکلئوکپسید به خدمت گرفته می شود. در جریان جوانه زنی، از ورد اکثر پروتئین های میزبان به غشا جلوگیری به عمل می آید.

فعالیت نورآمینیداز پروتئین HN در ویروس های پارا آنفولانزا و ویروس اوریون احتمالاً جهت جلوگیری از تجمع خود به خودیِ ذرات ویروس عمل می کند. سایر پارامیکسوویروس ها واجد فعالیت نورآمینیداز نیستند (جدول ۲–۴۰ را ببینید).

چنانچه پروتئازهای مناسب سلول میزبان حضور داشته باشند، پروتئین‌های $F_0$ در غشای پلاسمایی، به واسطه شکست فعال خواهند شد. آنگاه، پروتئین فعال شده ی ادغام سبب ادغام غشا های سلولی مجاور گشته، به تشکیل سین سیشیوم های بزرگ (توده های سلولی چند هسته ای) می انجامد (شکل ۵–۴۰) سین سیشیوم، پاسخ معمول نسبت به عفونت پارامیکسوویروس است. انکلوژن های سیتوپلاسمی اسیدوفیل دائماً شکل می گیرند (شکل ۵–۴۰ را ببینید). گمان می رود انکلوژن ها جایگاه های سنتز ویروسی را بازتاب می دهند و پی برده شده است که حاوی نوکلئوکپسید های قابل شناسایی و پروتئین های ویروسی اند. ویروس سرخک نیز انکلوژن های درون هسته ای را به وجود می آورد (شکل ۵–۴۰ را ببینید).

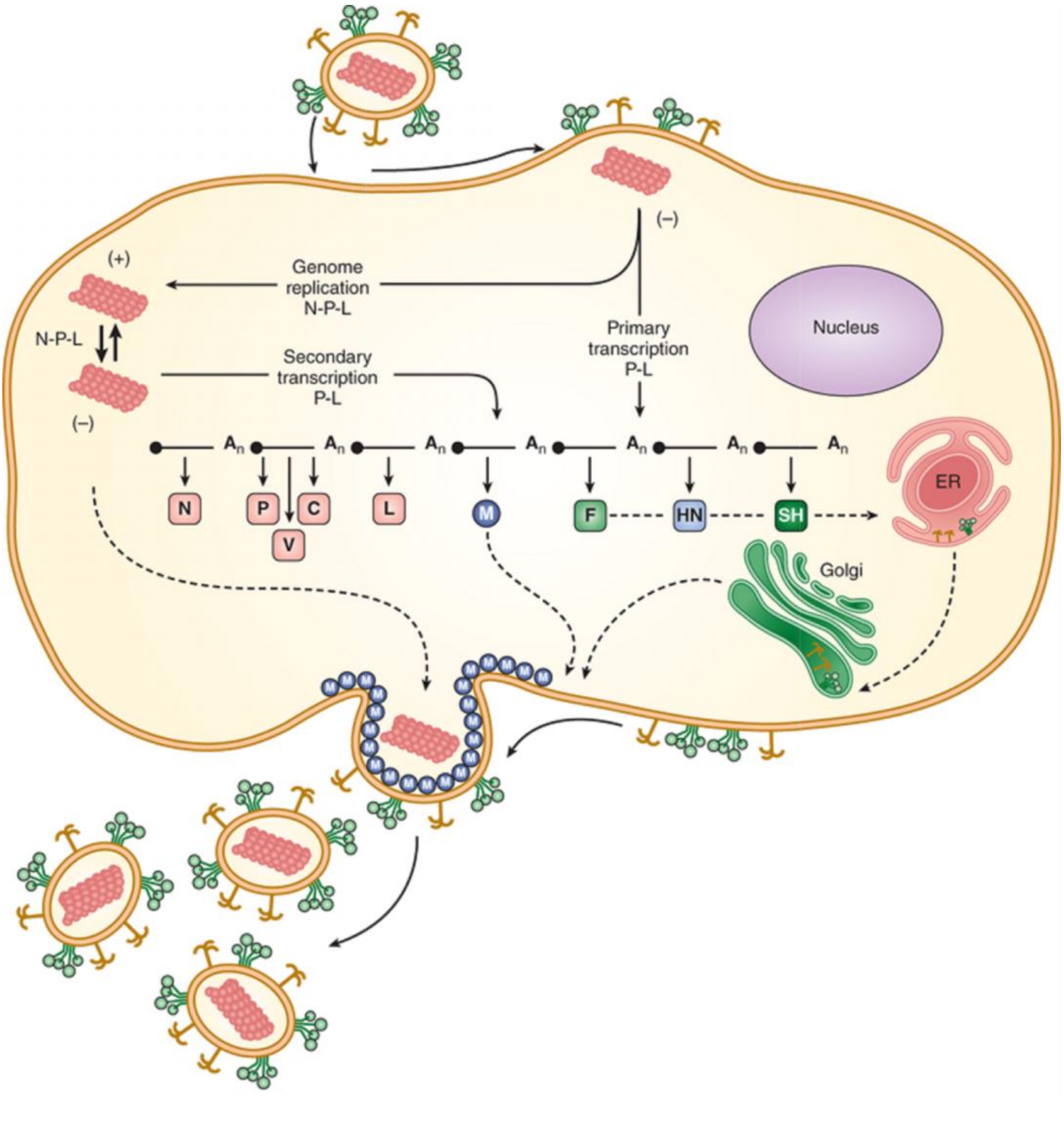
**عفونت های پارا آنفولانزا ویروس**

ویروس های پارا آنفولانزا همه جا حاضر بوده و بیماری های شایع تنفسی را در اشخاص از تمامی سنین ایجاد می کنند. آنها پاتوژن های اصلی در بیماری های شدید دستگاه تنفسی در نوزادان و کودکان هستند. عفونت های مجدد با پارا آنفولانزا ویروس ها شایع اند.

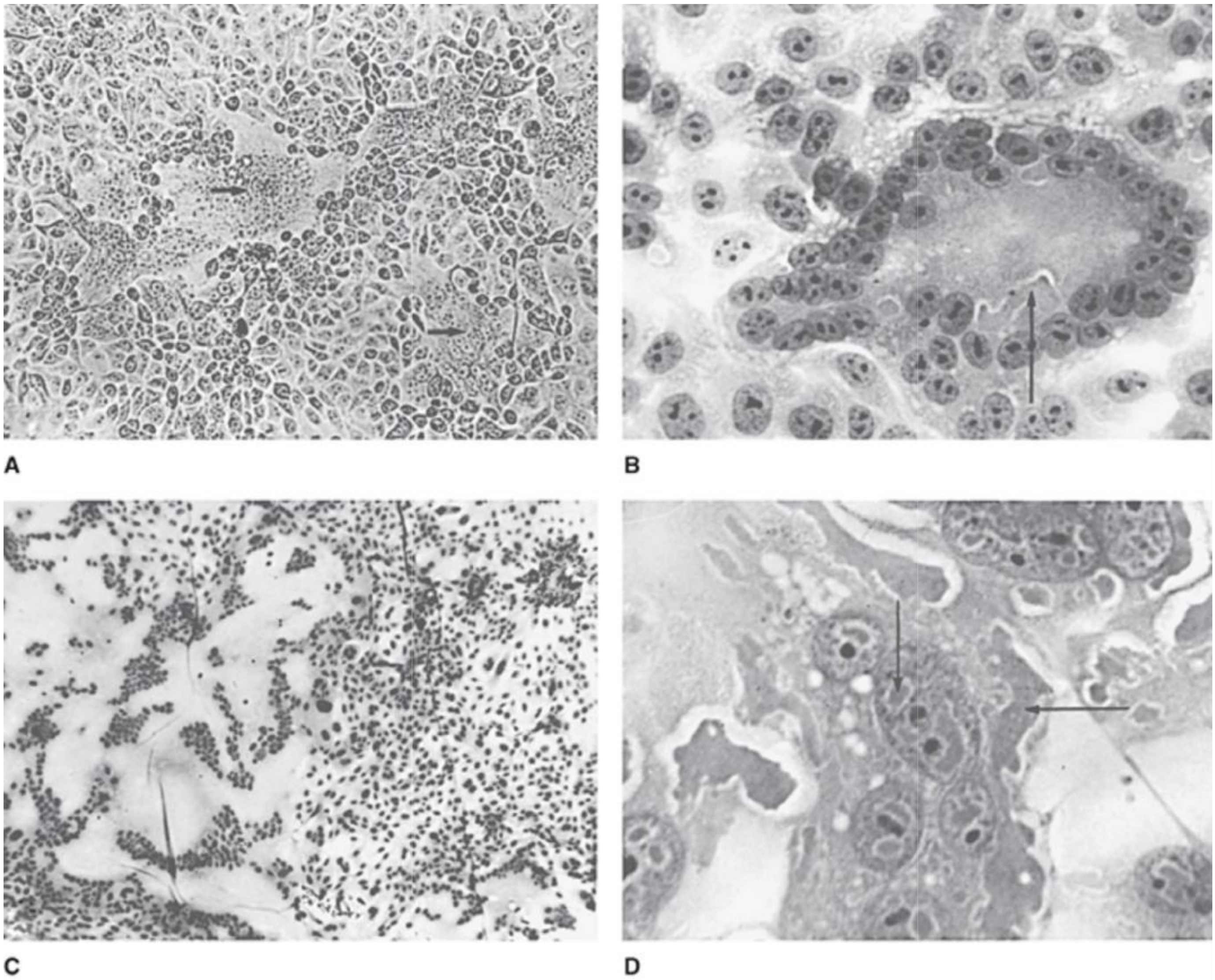
**بیماری زایی و آسیب شناسی**

ظاهراً تکثیر پارا آنفولانزا ویروس در میزبانی که سیستم ایمنی کارآمد دارد، به اپیتلیوم تنفسی محدود می گردد. ویرمی، چنانچه تحت هر شرایطی رخ دهد، نامعمول است. عفونت ممکن است صرفاً بینی و حلق را درگیر ساخته، به سندرم بی ضرر «سرماخوردگی» منجر شود. با این همه، عفونت ممکن است گسترده تر باشد و، به ویژه با انواع ۱ و ۲، ممکن است حنجره و نای فوقانی را درگیر نماید، و به خروسک (لارینگوتراکئوبرونشیت یا التهاب حنجره، نای و نایژه) منتج شود. خروسک با انسداد تنفسی در نتیجه ی التهاب حنجره و ساختار های مرتبط، مشخص می گردد. عفونت ممکن است تا عمق بیشتری گسترش یابد و به نای تحتانی و نایژه ها برسد و، به ویژه با نوع ۳، به پنومونی یا برونشیولیت (التهاب نایژک ها) منجر شود، اما این مسأله نسبت به حالتی که با RSV دیده می شود، در فراوانی به مراتب کمتری روی می دهد.

دوره دفع پارا آنفولانزا ویروس حدود ۱ هفته پس از آغاز بیماری است؛ بعضی از کودکان ممکن است چند روز پیش از بیماری، ویروس را دفع کنند. نوع ۳ ممکن است تا ۴ هفته پس از شروع علائم دفع گردد. این دفع پایدار از کودکان، انتشار عفونت را تسهیل می نماید. دفع ویروسیِ طولانی مدت ممکن است در کودکانی که سیستم ایمنی آنها دچار نقص عملکردی است و در بالغین مبتلا به بیماری ریوی مزمن، رخ دهد.




*شکل ۴-۴۰. چرخه حیات پارامیکسوویروس: ذره ویروس عفونت زا با غشای پلاسمایی ادغام و نوکلئوکپسید ویروسی به درون سیتوپلاسم رها می گردد. خطوط پیوسته ارائه دهنده رونویسی و همانند سازی ژنوم هستند. خطوط نقطه چین نشان دهنده انتقال پروتئین های ویروسیِ به تازگی سنتز شده به غشای پلاسمایی می باشند. ویریون های جدید، به واسطه فرآیند جوانه زنی، از سلول آزاد می شوند. کل چرخه تکثیر پارامیکسوویروس در سیتوپلاسم سلول اتفاق می افتد. ER، شبکه اندوپلاسمی (endoplasmic reticulum).*



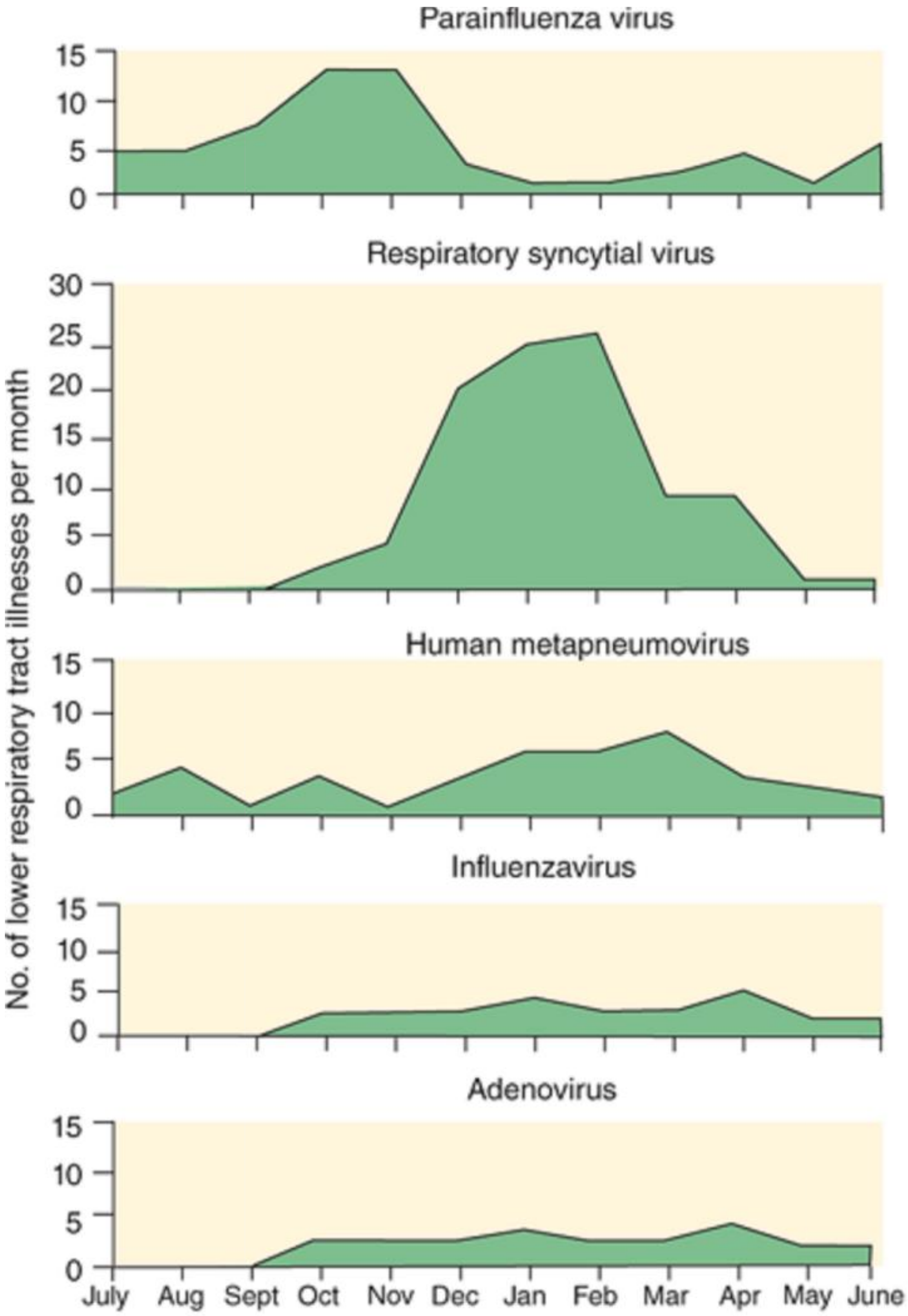

*شکل ۵-۴۰. تشکیل سین سیشیوم در اثر پارامیکسوویروس ها. A : ویروس سین سیشیال تنفسی در سلول های MA104 (رنگ آمیزی نشده، ×۱۰۰). سین سیشیوم ها (پیکان ها) ماحصل ادغام غشا های پلاسمایی هستند؛ هسته ها در مرکز تجمع پیدا می کنند. B : ویروس سین سیشیال تنفسی در سلول های HEp-2 (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین [H&E]، ×۴۰۰). سین سیشیوم حاوی هسته های متعدد و انکلوژن های سیتوپلاسمی اسیدوفیل (پیکان) است. C : ویروس سرخک در سلول های کلیه انسان (رنگ آمیزی H&E، ×۳۰). سین سیشیوم بزرگ حاوی صد ها هسته است. D : ویروس سرخک در سلول های کلیه انسان (رنگ آمیزی H&E، ×۴۰۰). سلول غول آسای چند هسته ای در بردارنده انکلوژن های هسته ای اسیدوفیل (پیکان عمودی) و انکلوژن های ستوپلاسمی (پیکان افقی) می باشد.*

عواملی که شدت بیماری پاراآنفولانزا ویروس را تعیین می کنند، روشن نیستند، اما هم ویژگی‌های ویروسی و هم ویژگی‌های میزبانی، نظیر حساسیت پروتئین به شکست توسط پروتئاز های متفاوت، تولید پروتئاز مناسب به وسیله سلول های میزبان، وضعیت ایمنی بیمار، و واکنش پذیری بیش از حدِ مسیر هوایی را شامل می شوند.

تولید آنتی بادی‌های IgE ی اختصاصی به ویروس در جریان عفونت اولیه، با شدت بیماری مرتبط است. این مکانیسم ممکن است در آزاد سازی میانجی گرهای التهابی، که عملکرد مسیر هوایی را تغییر می دهند، دست داشته باشد.

**یافته های بالینی**

اهمیت نسبی پارا آنفولانزا ویروس به عنوان یکی از عوامل بیماری های تنفسی در گروه‌های مختلف سنی، در جدول ۵-۳۰ اشاره گردیده است. حضور آنها در عفونت های دستگاه تنفسی تحتانی در کودکان در شکل ۶-۴۰ نشان داده شده است.




*شکل ۶-۴۰ الگو های عفونت های دستگاه تنفسی تحتانی در نوزادان و کودکان، ناشی از پارامیکسوویروس ها و سایر ویروس ها. داده ها مشتمل بر ۲۵ سال تحت نظر گیری (۲۰۰۱-۱۹۷۶) و مربوط به ۲۰۰۹ کودک از زمان تولد تا سن ۵ سالگی هستند.*

عفونت های اولیه در کودکان معمولاً به رینیت (التهاب مخاط بینی) و فارنژیت (گلودرد) اغلب همـراه با تب و تا حدودی برونشیت (التهاب نایـژه) می انجامد. هرچند، کودکان مبتلا به عفونت های اولیه ناشی از پارا آنفولانزا ویـروس نوع ۱، ۲، یا ۳ ممکن است بیماری شدیـد تـری داشته باشنـد، که طیف آن از لارینگوتراکئوبرونشیت و خروسک (به ویژه با انواع ۱ و ۲) تا برونشیولیت و پنومونی (به ویژه با نوع ۳) فرق می کند. بیماری شدیدی که با نوع ۳ مرتبط است، عمدتاً در نوزادان زیر ۶ ماه اتفاق می افتد؛ خروسک یا لارینگوتراکئوبرونشیت به احتمال بیشتر در کودکان بزرگتر، بین ۶ تا ۱۸ ماهه، روی می دهند. بیش از نیمی از عفونت های اولیه با انواع ۱، ۲ یا ۳ ی پارا آنفولانزا ویروس به بیماری تب دار منتهی می‌گردند. برآورد می شود تنها ۳-۲ درصد تا خروسک پیش روند. پارا آنفولانزا ویروس نوع ۴، بیماری شدید را، حتی در عفونت های اولیه، ایجاد نمی کند.

شایع ترین عارضه از عفونت پارا آنفولانزا، عفونت گوش میانی است.

آن دسته از کودکـان و بالغینی که سیستم ایمنی ضعیف دارند، در برابر عفونت های شدید حساس هستند. میزان مرگ و میر حاصل از عفونت پارا آنفولانزا در دریافت کنندگان پیوند مغز استخوان بین ۱۰ تا ۲۰ درصد است.

ویروس بیماری نیوکاسل یک پارامیکسوویروس مرغی است که سبب پنومو انسفالیت در مرغ های جوان و بیماری تنفسی در پرندگان مسن تر می شود. در انسان‌ها این ویروس ممکن است التهاب ملتحمه چشم را موجب گردد. ظرف ۱۴-۱۰ روز، بهبودی کامل رخ می‌دهد. عفونت در انسان ها یک بیماری شغلی بوده، به کسانی که با پرندگان آلوده سر و کار دارند، محدود می شود.

**ایمنی**

انواع ۱، ۲، و ۳ از پارا آنفولانزا ویروس، سروتایپ های متمایزی اند که فاقد خنثی سازی متقاطع معنی داری می باشند (جدول ۲-۴۰ را ببینید). کمابیش تمامی نوزادان در سرم خود علیه این ویروس ها آنتی بادی مادری دارند؛ با این وجود چنین آنتی بادی هایی از عفونت یا بیماری پیشگیری نمی نمایند. عفونت مجدد کودکان بزرگتر و بالغین نیز در حضور آنتی بادی‌های برانگیخته شده از عفونت قبلی، روی می دهد. اگرچه این قبیل آنتی بادی ها از شدت بیماری می کاهند؛ چنین عفونت های مجدد معمولاً فقط به شکل عفونت‌های بدون تب دستگاه تنفسی فوقانی (سرماخوردگی‌ها) دیده می شود.

عفونت طبیعی، حضور آنتی بادی IgA در ترشحات بینی و مقاومت حاصله در برابر عفونت مجدد را تحریک می کند. آنتی بادی های IgA ی ترشحی مهم ترین آنتی بادی ها جهت فراهم نمودن حفاظت علیه عفونت مجدد می باشند، اما ظرف چند ماه ناپدید می گردند. بنابراین، عفونت های مجدد، حتی در بالغین، شایع‌اند.

بعضی از آنتی بادی ها علیه هر دو پروتئین سطحی ویروسیِ HN و F ساخته می شوند، اما نقش های وابسته به آنها در تعیین مقاومت نامعلوم اند. همچنان که عفونت مجدد بعدی روی می دهد، به دلیل شاخصه های آنتی ژنی مشترک در بین ویروس های پارا آنفولانزا و ویروس اوریون، پاسخ آنتی بادی اختصاصیت کمتری می یابد. این موضوع تشخیص پارامیکسوویروس اختصاصیِ مرتبط با یک عفونت معین را با استفاده از سنجش های سرولوژی دشوار می سازد.

**تشخیص آزمایشگاهی**

آزمون های تقویت اسید نوکلئیک، به دلیل حساسیت و اختصاصیت، و توانایی آنها در شناسایی طیف گسترده ای از ویروس ها، و به دلیل سرعت در کسب نتایج، شیوه های تشخیصیِ ارجح هستند.

شیوه های شناسایی آنتی ژن نیز برای تشخیص سودمند اند. پاسخ ایمنی نسبت به عفونت اولیه پارا آنفولانزا ویروس در زندگی، اختصاصی به نوع است. هرچند، با تکرار عفونت ها، از اختصاصیت پاسخ کاسته شده، و واکنش های متقاطع حتی تا ویروس اوریون کشیده می‌شوند. تشخیص قطعی بر جدا سازی ویروس از نمونه های مناسب تکیه می کند.

**الف) شناسایی اسید نوکلئیک**

سنجش های واکنش زنجیره ای پلیمراز - رونویسی معکوس (RT-PCR) را می توان برای شناسایی RNA ی ویروسی در مایع حاصل از شستشوی نازو فارنکس یا در سوآب های نازوفارنکس یا مکش از نازوفارنکس، یا نمونه های دستگاه تنفسی تحتانی نظیر مایع حاصل از شستشوی نایژه و حبابچه استفاده کرد. سنجش‌های اسید نوکلئیک از مزایای ذکر شده در بالا برخوردار اند، اما در تمام موقعیت‌ها در دسترس نیستند. آنالیز های توالی در مطالعات اپیدمیولوژیِ ملکولیِ عفونت های پارا آنفولانزا ویروس سودمند می باشند.

**ب) شناسایی آنتی ژن**

شناسایی آنتی ژن های ویروسی می تواند به واسطه آزمون های ایمونو فلئورسنس مستقیم یا غیر مستقیم، در سلول های کنده شده نازوفارنکس انجام پذیرد. این شیوه ها نسبتاً سریع هستند و به سادگی به اجرا در می آیند، اما به دلیل حساسیت پایین و طیف ویروس هایی که شناسایی می کنند، محدود گشته اند.

**پ) جدا سازی و شناسایی ویروس**

شیوه های سریع کشت سلولی می توانند تعدادی از ویروس های تنفسی را که قادر به کشت شدن در شرایط آزمایشگاهی اند، مورد شناسایی قرار دهند، اما نتایج این شیوه ها نسبت به شیوه های شناسایی اسید نوکلئیک یا آنتی ژن، آهسته تر به دست می آیند، و نمی توانند عفونت های مخلوط را به سهولت بشناسند. رده سلولی ممتد کلیه میمون، LLC-MK2، جهت جدا سازی ویروس های پارا آنفولانزا مناسب است. تلقیحِ بی درنگ نمونه ها به کشت‌های سلولی برای جدا سازی موفقیت آمیز ویروس مهم می باشد، زیرا عفونت زایی ویروس به سرعت کاهش می‌یابد. برای تشخیص سریع، نمونه ها بر روی سلول های در حال رشد روی لامل‌ها در شِل ویال ها تلقیح، و انکوبه می گردند. یک تا ۳ روز بعد، سلول ها تثبیت، و با ایمونو فلئورسنس مورد آزمون واقع می شوند. راه دیگر جهت پی بردن به حضور ویروس، انجام هِم اَدزوپشِن با استفاده از گلبول های قرمز خوکچه هندی است. بر اساس مقدار ویروس، ممکن است پیش از آن که کشت ها هِم ادزوپشن مثبت شوند، به انکوباسیون ۱۰ روزه یا بیشتر نیاز باشد. چنانچه برای مقاصد تحقیقاتی، یک جدا شده ی ویروسی مورد نظر است، کشت ویروس ضرورت دارد.

**ت) سرولوژی**

تشخیص سرولوژیک باید بر پایه سرم های زوج باشد. پاسخ آنتی بادی را می‌توان با استفاده از آزمون‌های نوترالیزاسیون، مهار هماگلوتیناسیون، یا الایزا

سنجید. افزایش چهار برابری در تیتر، بعلاوه ظهور آنتی‌بادیIgM اختصاصی، گویای عفونت با یک پارا آنفولانزا ویروس است. اگرچه، به دلیل مسأله آنتی ژن های مشترک، اطمینان از نوع ویروسِ اختصاصیِ درگیر ناممکن است.

**اپیدمیولوژی**

ویروس های پارا آنفولانزا از عوامل اصلی بیماری دستگاه تنفسی تحتانی در کودکان به شمار می روند (شکل ۶-۴۰ را ببینید.) ویروس های پارا آنفولانزا از نظر جغرافیایی پراکنش وسیعی دارند. نوع ۳ بیش از همه شایع بوده، حدود دو سوم از نوزادان در جریان سال نخست زندگی خود به آن آلوده می شوند؛ تقریباً تمامی آنها با رسیدن به سن ۲ سالگی دارای آنتی بادی های ضد نوع ۳ هستند. عفونت ها با انواع ۱ و ۲ در نسبت پایین تری رخ داده، شیوع ها در سن ۵ سالگی به ترتیب به ۷۵ و ۶۰ درصد می رسند.

نوع ۳، با اندک افزایش در طی بهار، اندمیک است؛ انواع ۱ و ۲، به ایجاد اپیدمی ها در پاییز یا زمستان، غالباً در یک چرخه ۲ ساله گرایش دارند.

عفونت هـای مجدد در تمام دوران کودکی و در بالغین شایـع اند و به بیماری های خفیف دستگاه تنفسی فوقانی منتهی می شوند. بنا به گزارش، ۶۷٪ از کودکان در جریان دومین سال از زندگی خود، مجدداً به پاراآنفولانزای ۳ آلوه می گردد. عفونت های مجدد ممکن است بستری شدن بالغین مبتلا به بیماری های ریوی مزمن (مانند آسم) را ضروری سازند.

ویروس های آنفولانزا از طریق تماس مستقیم شخص به شخص یا به واسطه قطرات بزرگ پراکنده شونده در هوا، انتقال پیدا می کنند. نوع ۱ از نمونه های هوای جمع آوری شده در مجاورت بیماران آلوده به دست آمده است. عفونت ها می توانند هم از راه بینی و هم از راه چشم روی دهند.

ویروس های پارا آنفولانزا معمولاً توسط کودکان پیش دبستانی به یک گروه وارد می شوند و آنگـاه به سهولت از شخصی به شخص دیگـر انتقال می یابند. به نظر می رسد دوره کمون، ۶-۵ روز باشد. ویروس نوع ۳ به طور ویژه معمولاً تمامی اشخاص حساس در یک جمعیت نیمه بسته، نظیر خانواده یا مهـد کودک را ظرف مـدت کوتاهی آلوده خـواهد ساخت. ویروس های پارا آنفولانزا از عوامل مشکل ساز عفونت بیمارستانی در بخش اطفال در بیمارستان ها هستند. سایر موقعیت های در معرض خطر، مهد های کودک و مدارس می باشند.

**درمان و پیشگیری**

برای مدیـریت شیـوع های بیمارستانی پارا آنفولانزا ویروس، در نظر گرفتن احتیاط های جدا سازی تماس ضروری اند. این احتیاط ها عبارتند از : محدود کردن ملاقات کنندگان، جدا سازی بیماران آلوده، و پوشیدن روپوش و شستشوی دست ها توسط کادر پزشکی.

داروی ضد ویروسی ریباویرین با برخی فواید، در درمان بیماری دستگاه تنفسی تحتانی در اشخاص واجد سیستم ایمنیِ به خطر افتاده، استفاده شده است. هیچ واکسنی در دسترس نیست.

**عفونت های ویروسی سین سیشیال تنفسی**

RSV مهم ترین عامل بیماری دستگاه تنفسی تحتانی در نوزادان و کودکان بوده، معمولاً از نظر رتبه، به عنوان عامل برونشیولیت و پنومونی در نوزادان زیـر ۱ سال، بر تمامی پاتوژن هـای میکـروبی دیگـر ارشدیت دارد. برآورد می شود که تقریباً ۲۵٪ از موارد بستری کودکان در اثر بیماری تنفسی، در آمریکا، به این ویروس برگردد.

**بیماری زایی و آسیب شناسی**

تکثیر RSV در ابتدا در سلول های اپیتلیال نازوفارنکس اتفاق می افتد. ویروس ممکن است به دستگاه تنفسی تحتانی گسترش یابد و برونشیولیت و پنومونی را ایجاد کند. آنتی ژن های ویروسی می توانند در دستگاه تنفسی تحتانی و در سلول های اپیتلیال کنده شده یافت شوند. ویرمی، چنانچه تحت هر شرایطی رخ دهد، نادر خواهد بود.

دوره کمون بین مواجهه و آغاز بیماری، ۵-۳ روز است. دفع ویروسی از نوزادان و کودکان ممکن است برای ۳-۱ هفته پا بر جا بماند، اما بالغین فقط به مدت ۲-۱ روز ویروس را دفع می نمایند. در ترشحـات دستگاه تنفسی کودکان، تیتر های بالایی از ویروس حضور دارد. اندازه تلقیح یک شاخصه مهـم از عفونت موفقیت آمیـز در بالغین (و به علاوه احتـمالاً در کودکان) به حساب می آید.

به نظر می رسد سیستم ایمنی در زدودن عفونت حائز اهمیت باشد، زیرا بیمارانی که در آنها ایمنی با واسطه سلول آسیب دیده است، ممکن است با RSV به طور مزمن آلوده شوند و دفع ویروسی ماه ها به درازا بکشد.

اگرچه راه هوایی در نوزادان بسیار کوچک، باریک می باشد و در اثر التهاب و ادم با سهولت بیشتری مسدود می گردد، فقط زیرمجموعه‌ای از این کودکان بیماری شدید RSV را بروز می دهند. گزارش شده است که استعداد ابتلا به برونشیولیت از نظر ژنتیکی با پلی مورفیسم در ژن های ایمنی ذاتی ارتباط دارد.

**یافته های بالینی**

طیف بیماری تنفسی ناشی از RSV از عفونت ناآشکار یا سرماخوردگی ها، تا پنومونی در نوزادان، تا برونشیـولیت در نوزادان بسیار کوچک متغیر است. برونشیولیت یک سندرم بالینی مشخص است که با این ویروس همراهی دارد. در حدود یک سوم از عفونت های RSV آنچنان شدید دستگاه تنفسی تحتانی

را درگیر می نمایند که توجه بالینی را به خود معطوف سازند. سینه کودک ممکن است خِس خِس کند. تقریباً ۲ ٪ از نوزادان مبتلا، به بستری شدن نیاز دارند، که تخمین زده می شود سالانه به ۱۲۵,۰۰۰-۷۵,۰۰۰ مورد بستری در آمریکا، با اوج وقوع در ۳-۲ ماهگی، منتهی گردد. گزارش ها حاکی از آن اند که بار هـای ویروسی بالاتر در ترشحـات تنفسی، پیشگویی کننده بستـری شدن های طولانی مدت هستند.

پیشرفت علائم ممکن است بسیار سریع بوده، مرگ را در پی داشته باشد. با فراهم آمدن شیوه های مدرن مراقبت های ویژه در بخش کودکان، میزان مرگ و میر در نوزادان سالم پایین است (حدود ۱٪ از بیماران بستری شده)، اما چنانچـه عفونت RSV بر یک بیماریِ از پیـش موجـود، نظیر بیماری مادرزادی قلبی، تحمیل شود، میزان مرگ و میر ممکن است بالا رود.

عفونت مجـدد هم در کودکـان و هم در بالغیـن شایـع است. اگرچه عفونت های مجدد به بی علامت بودن گـرایش دارند، و بیماری معمولاً محـدود به دستگاه تنفسی فوقانی است و در افـراد سالم، به سرماخوردگی شباهت دارد.

در بیماران دریافت کننده پیوند مغز استخوان، عفونت های RSV حدود یک سوم از عفونت های تنفسی را به خود اختصاص می دهند. حدوداً در نیمی از کودکان و بالغین آلوده ای که واجد سیستم ایمنیِ به خطر افتاده هستند، به ویژه اگر عفونت در دوره پس از پیوند اتفاق افتد، پنومونی حادث می شود. میزان های گزارش شده مرگ و میر از ۲۰ تا ۸۰ درصد متغیر اند. در سالمندان، عفونت‌ها ممکن است علائمی مشابه با بیماری آنفولانزا ویروس را پدید آورند. پنومونی ممکن است توسعه یابد. تخمین ها از شیوع RSV در مراکز مراقبت طولانی مدت عبارتند از : میزان های عفونت از ۱۰-۵ درصد، پنومونی در ۲۰-۱۰ درصد از اشخاص آلوده شده، و میزان های مرگ و میر از ۵-۲ درصد.

کودکانی که از برونشیولیت و پنومونی RSV رنج می‌برند، به سان نوزادان، اغلب برای چندین سال، رویداد های راجعه از بیماری خِس خِس سینه را نشان می دهند. هرچند، هیچ رابطه علت و معلولی میان عفونت های RSV و اختلالات طولانی مدت نشان داده نشده است. ممکن است برخی اشخاص از صفات زمینه‌ای فیزیولوژیکی ای برخوردار باشند که آنها را هم به عفونت‌های RSV و هم به بیماریِ برگشت کننده راه هوایی مستعد سازد.

RSV یکی از عوامل مهم عفونت گوش میانی است. برآورد می گردد که ۵۰-۳۰ درصد از رویداد های فصل زمستان در نوزادان ممکن است ناشی از عفونت RSV باشند.

**ایمنی**

اعتقاد بر این است که سطوح بالای آنتی بادی ای که از مادر انتقال می یابد و در جـریان چند ماه نخـست زندگی حضور دارد، در ایمنی حفاظتی علیه بیماری دستگاه تنفسی تحتانی حیـاتی است. بیماری شدید سیـن سیشیال تنفسی در نوزادان، در ۴-۲ ماهگی شروع می شود، زمانی که سطوح آنتی بادی مادری افول می نماید. اگرچه، عفونت های اولیه و مجدد می توانند در حضور آنتی بادی های ضد ویروسی روی دهند. به نظر می رسد آنتی بادی خنثی کننده در سرم قویاً با ایمنی علیه بیماری دستگاه تنفسی تحتانی، اما نه دستگاه تنفسی فوقانی، ارتباط داشته باشد.

RSV – در مقایسه با عفونت های ویروس آنفولانزا و پارا آنفولانزا، که در آنها سطوح اینترفرون بالا بوده و با ناپدید شدن ویروس مرتبط است – یک القا کننده مؤثر اینترفرون نیست.

آنتی بادی های سرم و ترشحی، هر دو، در پاسخ به عفونت RSV ساخته می شوند. عفونت اولیه با یک زیرگروه، آنتی بادی های واکنش پذیر متقاطع علیـه ویروسی از زیرگروه دیگـر را بر می انگیـزد (جدول ۲-۴۰ را ببینید). نوزادان کوچک تر نسبت به نوزادان بزرگ تر، پاسخ های آنتی بادی IgG و آنتی بادی ترشحی IgA کمتری علیه RSV دارند. روشن نیست که آیا IgA در ترشحات بینی علیه عفونت مجدد نقش دارد یا خیر. ایمنی سلولی در بهبودی از عفونت حائز اهمیت می باشد.

ارتباط بین آنتی بادی IgE ی اختصاصی به ویروس و شدت بیماری مورد توجه قرار گرفته است. آنتی بادی های IgE ی ترشحیِ ضد ویروسی با پیدایش برونشیولیت در ارتباط اند.

واضح است که ایمنی صرفاً تا اندازه‌ای مؤثر است و اغلب تحت شرایط طبیعی بر آن غلبه می شود؛ عفونت‌های مجدد شایع هستند، اما شدت بیماری بعدی کاهش پیدا می کند.

**تشخیص آزمایشگاهی**

شیوه های شرح داده شده برای تشخیص ویروس های پارا آنفولانزا، برای RSV قابل کاربرد هستند. شناسایی RSV گواه مستحکمی از درگیری آن در بیماری فعلی است، زیـرا این ویروس تقریباً هیچگـاه در افراد سالم یافت نمی شود. شناسایی RNA ی ویروسی یا آنتی ژن های ویروسی در ترشحات تنفسی روش های انتخابی در تشخیص عفونت RSV محسوب می گردند. مقادیر زیادی ویروس در مایع حاصل از شستشوی بینی کودکان حضور دارد. ($10^{3}$-$10^{8}$ واحد تشکیل دهنده پلاک بر میلی لیتر)، اما در نمونه های گرفته شده از بالغین، این مقدار بسیار کمتر است (کمتر از ۱۰۰ واحد تشکیل پلاک بر میلی لیتر). آزمـون اسیـد نوکلئیک، روشی ارجـح بوده و به ویـژه برای نمونه هایی که اغلب فقط مقادیر اندکی ویروس در آنها حضور دارد، سودمند است. چنین سنجش هایی همچنین برای ساب تایپینگ جدا شده های RSV و برای تجزیه و تحلیل تنوع ژنتیکی در شیوع ها مفید می باشند.

RSV را می توان از ترشحات بینی جدا کرد. این روش به شدت حساس است. نمونه ها بایـد بی درنگ در کشت هـای سلولی تلقیح شوند؛ انجـماد نمونه های بالینی ممکن است به از دست رفتن کامل عفونت زایی بیانجامد.

رده هـای سلول هتـروپلوئید انسانـی HeLa و HEp-2 حساس تریـن رده هـای سلولی برای جدا سازی ویروس هستند. حضور RSV می تواند معمولاً با توسعه سلول های غول آسا و سین سیشیوم ها در کشت های تلقیح شده، تشخیص داده شود (شکل ۵-۴۰ را ببینید). جهت پیدا شدن اثرات سایتوپاتیک ممکن است ۱۰ روز زمان صرف گردد. می توان با تلقیح RSV به شِل ویال هـایی که حاوی کشت هـای بافتِ رشد یافته روی لامل هـا می باشند، به جدا سازی سریع دست یافت. سلول ها را می توان ۴۸-۲۴ ساعت بعد با ایمونو فلئورسنس یا RT-PCR مورد آزمون قرار داد. RSV در نداشتن هماگلوتینین، از دیگر پارامیکسوویروس ها متفاوت است، از این رو شیوه های تشخیصی را نمی توان با استفاده از سنجش های هماگلوتیناسیون یا هِم اَدزورپشِن انجام داد.

آنتی بادی های سرم می توانند در انواعی از روش ها سنجش شوند. با آن که اندازه‌گیری های آنتی بادی سرمی در مطالعات اپیدمیولوژیکی اهمیت دارند، در تصمیم‌گیری بالینی نقش مختصری ایفا می کنند.

**اپیدمیولوژی**

RSV پراکنش جهانی داشته و به عنوان پاتوژن اصلی دستگاه تنفسی در کودکان مورد شناسایی قرار گرفته است (شکل ۶-۴۰ را ببینید). در حدود ۷۰٪ از نوزادان تا رسیدن به سن ۱ سالگی و تقریباً تمامی آنها تا رسیدن به سن ۲ سالگی آلوده می شوند. برونشیولیت یا پنومونی شدید بیش از همه بین سنین ۶ هفتگی تا ۶ ماهگی، با اوج بروز آن در ۲ ماهگی، اتفاق می افتد. ویروس را می توان از اکثر نوزادان زیر ۶ ماه که به برونشیولیت دچار شده اند، جدا ساخت، اما این ویروس تقریباً هیچگاه از نوزادان سالم به دست نمی آید. به نظر می رسد عفونت های زیرگروه A، نسبت به عفونت های زیرگروه B، بیماری شدید تری را موجب شوند. RSV شایع ترین علت پنومونی ویروسی در کودکان زیر ۵ سال است، اما همچنین در سالمندان یـا اشخاصی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند، پنومونی ایجاد می نماید. RSV در نوزادان بزرگ تر و در کودکان، نسبت به نوزادان زیر ۶ ماه، به عفونت ملایم تر دستگاه تنفسی منجر می گردد.

RSV از طریق قطرات بزرگ و تماس مستقیم انتقال می‌یابد. این ویروس با آن که بسیار حساس است، می تواند تا ۶ ساعت بر روی سطوح محیطی بقا داشته باشد. راه های اصلی ورود به میزبان، بینی و چشم ها هستند.

عفونت های مجدد (به رغم حضور آنتی بادی های اختصاصی) مکرراً رخ می دهند، اما علائم حاصله شبیه به علائم یک عفونت خفیف دستگاه تنفسی فوقانی (سرماخوردگی) می باشند. در خانواده‌هایی که یک مورد از عفونت RSV شناسایی شده است، انتقال ویروس به فرزندان و افراد بالغ شایع است.

RSV هر ساله در فصل زمستان به طور وسیع در میان کودکان انتشار پیدا می کند. اگرچه این ویروس در سرتاسر ماه های تابستان پا بر جا است، در نیمکره شمالی، شیوع ها در ماه فوریه یا مارس به اوج می رسند. در نواحی گرمسیری، اپیدمی های RSV ممکن است با فصول بارانی همزمان باشند.

RSV عفونت های بیمارستانی را در بخش های نوزادان و کودکان ایجاد می کند. انتقال عمدتاً از راه کارکنان بیمارستان رخ می دهد.

RSV همچنین می تواند در شرایط ازدحام جمعیت (برای مثال، در فراخوانی سربازی برای آموزش پایه) باعث ایجاد بیماری علامت‌دار در جوانان سالم شود. در یک مطالعه در سال ۲۰۰۰، RSV در ۱۱٪ از سربازان مبتلا به علائم تنفسی شناسایی گردید. این میزان با شناسایی آدنوویروس ها (۴۸٪)، ویروس های آنفولانزا (۱۱٪) و ویروس پارا آنفولانزای ۳ (۳٪) در سربازان علامت دار مقایسه شود.

**درمان و پیشگیری**

درمان عفونت های شدید RSV عمدتاً به مراقبت های حمایتی (برای مثال، برداشت ترشحات، تجویز اکسیژن) وابسته است. داروی ضد ویروسی ریباویرین برای درمان بیماری دستگاه تنفسی تحتانی ناشی از RSV، به ویژه در نوزادانی که در معرض ابتلا به بیماری شدید هستند، به تأیید رسیده است. این دارو به شکل اسپـری برای ۶-۳ روز تجـویز می شود. ریباویرین خوراکی سودمند نیست.

ایمونوگلوبولین با آنتی بادی هایی با تیتر بالا، علیه RSV سود حاشیه ای دارد. آنتی بادی های مونوکلونال ضد ویروسی با منشأ انسانی در دسترس اند.

کوشش تحقیقاتی وسیعی برای توسعه یک واکسن RSV صرف شده است. در اواخر دهه ۱۹۶۰، یک واکسن RSV ی غیر فعال شده با فرمالین مورد آزمایش قرار گرفت. دریافت کنندگان، تیترهای بالایی از آنتی بادی‌های سرمیِ غیـر خنثی کننده را تولید می کردند، اما هنگامی که کودکان ایمونیزه شده، با عفونت بعدی توسط RSV ی نوع وحشی مواجه می گشتند، نسبت به کودکان گروه کنترل، به طور معنی داری به بیماری دستگاه تنفسی تحتانی شدیدتری دچار می شدند. پیشنهاد گردید که تماس با فرمالین سبب تخریب اپیتوپ های حفاظتی روی ویروس می شود و یا آن که در نتیجه ی عدم تحریک گیرنده های شبه Toll، واکسن فقط آنتی بادی هایی با میل پایین را القا می سازد که حفاظتی نیستند. امروزه هیچ واکسنی در دسترس نمی باشد.

RSV برای تولید واکسن دارای مشکلات ویژه ای است. گروه هدف، نوزادان، باید بلافاصله پس از تولد ایمونیزه گردند تا در زمانی که بیشترین خطر عفونت شدید RSV وجود دارد، حفاظت فراهم آید، و فراخوانی پاسخ

ایمنی حفاظتی در اوایل سن در حضور آنتی بادی مادری دشوار است. راهکاری که آزمایش شده است، ایمونیزاسیون مادری با یک واکسن می‌باشد. هدف، تضمین انتقال سطوح حفاظت بخشی از آنتی بادی خنثی کننده ی اختصاصی به ویروس، به نوزدان است که بتواند ۵-۳ ماه باقی بماند، مدت زمانی که نوزادان بیشترین آسیب پذیری را نسبت به بیماری شدید RSV دارا هستند.

اقدامات کنترلیِ لازم در هنگامی که شیوع های بیمارستانی رخ می دهند، همان اقدامات اند که پیشتر در خصوص ویروس های پارا آنفولانزا توصیف گردید (جدا سازی تماس، شستشوی دست ها، و محدودیت در ملاقات).

**عفونت های متاپنومووویروس انسانی**

متاپنومووویروس انسانی یک پاتوژن تنفسی است که نخست در سال ۲۰۰۱ شرح داده شد. این ویروس با استفاده از یک روش ملکولی بر روی نمونه های گرفته شده از کودکان مبتلا به بیماری های تنفسی، اما با نتایج منفی برای ویروس های تنفسیِ شناخته شده، مورد شناسایی قرار گرفت. متاپنومووویروس انسانی قادر است طیف وسیعی از بیماری‌های تنفسی، از علائم خفیف دستگاه تنفسی فوقانی تا بیماری شدید دستگاه تنفسی تحتانی را ایجاد نماید. به طور کلی علائم حاصل از آن به علائم ناشی از RSV شباهت دارند.

**بیماری زایی و آسیب شناسی**

متاپنومووویروس انسانی تنها انسان ها را آلوده نموده و با متاپنومووویروس مرغی، که عامل رینوتراکئیت (التهاب مخاط بینی و نای) است، خویشاوند می باشد. این ویروس از دو زیرگروه و دست کم چهار نژاد ژنتیکی تشکیل شده است. این نژادها پراکنش جهانی دارند، نژادهای متعدد می‌توانند همزمان در یک موقعیت حضور داشته باشند. به نظر می رسد سویه غالبِ در گردش، بر اساس موقعیت جغرافیایی و از سالی به سال دیگر، فرق کند.

دوره کمون برای متاپنوموویروس بین ۴ تا ۹ روز برآورد شده است. مدت دفع ویروسی در کودکان حدود ۵ روز و در میزبانانی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند، چند هفته است.

تکثیر به سلول های اپیتلیال تنفسی میزبان های آلوده محدود می شود. گیرنده سطحی سلول برای متاپنومووویروس انسانی ظاهراً $\alpha v\beta 1$ – اینتگرین است. اثرات سایتوپاتیک ناشی از متاپنومووویروس انسانی در سلول های کشت شده نظیر سلول های LLC-MK2 کلیه میمون، به اثرات حاصل از RSV شبیه اند.

**یافته های بالینی**

متاپنومووویروس های انسانی با انواعی از علائم دستگاه تنفسی ارتباط دارند. این علائم را نمی توان از علائم ناشی از RSV باز شناخت. کودکان معمولاً رینوره (آبریزش بینی [تخلیه مخاط از بینی])، سرفه، و تب را نشان داده و ممکن است عفونت حاد گوش میانی را توسعه دهند. بیماری های دستگاه تنفسی تحتانی، از جمله برونشیولیت، پنومونی، خروسک، و وخیم شدگی آسم، ممکن است رخ دهند. به نظر می رسد برونشیولیت در کودکان با RSV بیشتر ارتباط داشته باشد تا با متاپنومووویروس.

جمعیت های در معرض خطر علاوه بر کودکان، شامل بالغین سالمند و افراد واجد سیستم ایمنی به خطر افتاده، هستند. بسیاری از کودکانی که به علت متاپنومووویروس بستری می‌گردند، از شرایط مزمن زمینه‌ای برخوردار اند. عفونت های شدید ممکن است در کسانی که سیستم ایمنی به خطر افتاده دارند، از قبیل کودکان یا بالغین مبتلا به سرطان، یا دریافت کنندگان پیوند مغز استخوان، و در سالمندان بستری شده رخ دهند.

بالغین سالم در پاسخ به عفونت متاپنومووویروس، علائم سرماخوردگی یا شبه آنفولانزا را بروز می دهند. در این جمعیت، عفونت های بدون علامت، نسبت به آنفولانزا ویروس یا RSV، شایع تر اند.

**ایمنی**

شیوع آنتی بادی های ضد متاپنومووویروس انسانی در کودکان، از سن ۶ ماهگی افزایش می یابد و در سنین ۱۰-۵ سالگی نزدیک به ۱۰۰٪ می شود. به رغم میزان های بالای آنتی بادی در بالغین، عفونت های مجدد شایع هستند. پیشنهاد شده است که احتمالاً در میان سویه های متفاوت متاپنومووویروس، ایمنی حفاظتی متقاطع محدودی وجود دارد و اینکه حفاظت با واسطه آنتی بادی ممکن است برای پیشگیری از بیماری کافی نباشد.

**تشخیص آزمایشگاهی**

بهترین نمونه ها برای شناسایی متاپنومووویروس انسانی نمونه های حاصل از مکش نازوفارنکس، یا سوآب های نازوفارنکس هستند. سنجش های RT-PCR شیوه هایی انتخابی می باشند. شناسایی آنتی ژن های ویروسی در نمونه های تنفسی با استفاده از رنگ آمیزی ایمونو فلئورسنس مستقیم، برای کودکان روشی حساس اما برای بالغین ضعیف تر است. شناسایی آنتی بادی‌ها در سرم های بیمار عمدتاً برای مطالعات تحقیقاتی سودمند است.

**اپیدمیولوژی**

متاپنومووویروس های انسانی همه جا حاضر بوده و پراکنش جهانی دارند. عفونت ها در تمامی گروه های سنی حادث می شود، اما به طور ویژه در کودکان روی می دهد. به نظر می رسد عفونت های ناشی از متاپنومووویروس انسانی در کودکان نسبت به عفونت های ناشی از RSV شیوع کمتری دارد، اما از عفونت های ناشی از ویروس های پارا آنفولانزا شایع تر است (شکل

۶-۴۰ را ببینید). اکثر عفونت‌ها در آمریکا، در اواخر زمستان و اوایل بهار اتفاق می افتند. سن متوسط کودکانی که در اثر متاپنومووویروس بستری می شوند (۱۲-۶ ماه) بیشتر از سنی است که برای RSV دیده می شود (۳-۲ ماه).

سویه‌های مختلف متاپنومووویروس انسانی به طور همزمان در جامعه حضور دارند، و سویه های غالب بر اساس موقعیت و در طی زمان فرق می کنند.

**درمان و پیشگیری**

هیچ درمان اختصاصی ای برای عفونت های متاپنومووویروس انسانی وجود نداشته، و هیچ واکسنی در دسترس نیست.

**عفونت های ویروس اوریون**

اوریون یک بیماری مسری حاد است که با بزرگ شدن غیر چرکیِ یک یا هر دو غده بزاقی مشخص می گردد. ویروس اوریون عمدتاً باعث ایجاد یک بیماری ملایم در دوران کودکی می شود، اما در بالغین، عوارضی نظیر منتزیت (التهاب منتژ) و اورکیت (تورم یا التهاب یک یا هر دو بیضه) نسبتاً شایع هستند. بیش از یک سوم از تمام عفونت های اوریون بدون علامت اند.

**بیماری زایی و آسیب شناسی**

انسان ها تنها میزبانان طبیعی ویروس اوریون می باشند. تکثیر اولیه در سلول‌های اپیتلیوم بینی یا دستگاه تنفسی فوقانی رخ می دهد. سپس، ویرمی ویروس را به غدد بزاقی و دیگر اندام های اصلی منتشر می‌کند. درگیری غده پاروتید (غده بناگوشی [غده بزاقی زیر گوش]) یک مرحله اجباری در روند عفونت نیست.

دوره کمون ممکن است بین ۲ تا ۴ هفته متغیر باشد، اما معمولاً حدود ۱۸-۱۴ روز است. ویروس از سه روز قبل تا ۹ روز بعد از شروع تورم غده بزاقی، در بزاق می یزد. حدود یک سوم از اشخاص آلوده علائم واضحی را نشان نمی دهند (عفونت های ناآشکار)، اما به طور یکسان با بقیه اشخاص آلوده، قادر به انتقال عفونت هستند. به دلیل دوره های کمون متغیر، حضور ویروس در بزاق پیش از بروز علائم بالینی، و شمار زیاد موارد بدون علامت اما عفونت زا، کنترل انتقال اوریون دشوار است.

اوریون یک بمیاری ویروسی منتشره با گرایش به تکثیر در سلول های اپیتلیال اندام هـای احشایی مختلف است. ویروس غالباً کلیه هـا را آلـوده می سازد و می تواند در ادرار اکثر بیماران شناسایی شود. ویروری (حضور ویروس در ادرار) ممکن است تا ۱۴ روز پس از شروع علائم به درازا بکشد. سیستم عصبی مرکزی نیز معمولاً آلوده می گردد و ممکن است در غیـاب پاروتیت (عفونت پاروتید ها) درگیر شود.

**یافته های بالینی**

ویژگی های بالینی اوریون بیماری زایی عفونت را بازتاب می دهند. دست کم یک سوم از تمامی عفونت های اوریون، از جمله اکثر عفونت ها در کودکان زیر ۲ سال، تحت بالینی اند. بارز ترین ویژگی در موارد علامت دار، تورم غدد بزاقی است، که تقریباً در ۵۰٪ از بیماران به چشم می خورد.

یک دوره پیش درآمد از بی حالی و بی اشتهایی، با بزرگ شدن سریع غدد پاروتید، به علاوه سایر غدد بزاقی، دنبال می شود. تورم ممکن است به یک غده پاروتید محدود گردد، یا یک غده ممکن است چند روز قبل از غده دیگری بزرگ شود. بزرگ شدن غده با درد توأم است.

درگیری سیستم عصبی مرکزی شایع است (در ۳۰-۱۰ درصد از موارد). اوریون سبب منتزیت غیر عفونی می‌شود و در مردان نسبت به زنان شیوع بیشتری دارد. منتگو انسفالیت (التهاب مغز و منتژ ها) ۷-۵ روز بعد از التهاب غدد بزاقی رخ می دهد، اما تا نیمی از بیماران هیچ مدرک بالینی ای از پاروتیت را نخواهند داشت. منتزیت در ۱۵٪ از موارد و انسفالیت در کمتر از ۰/۳٪ از موارد گزارش شده است. موارد منتزیت و منتگو انسفالیت اوریون معمولاً بدون عارضه برطرف می شوند، اگرچه در حدود ۵ در ۱۰۰,۰۰۰ مورد، ناشنوایی یک طرفه اتفاق می افتد. میزان مرگ و میر در انسفالیت اوریون حدود ۱٪ است.

بیضه ها و تخمدان ها، به ویژه پس از بلوغ، ممکن است تحت تأثیر قرار گیرند. ۵۰-۲۰ درصد از مردانی که با ویروس اوریون آلوده می شوند، ممکن است به اورکیـت (اغلب یک طرفه) دچـار گردند. به دلیل فقدان کشسانی تونیکا آلبوژینئا ( لایه آلبوژینه [لایـه ای از بافت پیـوندی که بیضه هـا را می پوشاند])، به بیضه ملتهب اجازه تورم داده نشده، این عارضه به شدت دردناک می شود. آتروفی (تحلیل) بیضه ممکن است به عنوان نتیجه ای از نکروز فشاری رخ دهد، اما صرفاً به ندرت عقیمی اتفاق می افتد. اوفوریت (التهاب تخمدان) در اثر اوریون، حدوداً در ۵٪ از زنان روی می دهد. پانکِرتیت (التهاب پانکراس) تقریباً در ۴٪ از موارد گزارش شده است.

**ایمنی**

پس از یک عفونت واحد، ایمنی دائمی است. تنها یک نوع آنتی ژنیک از ویروس اوریون وجود دارد، و این ویروس تنوع آنتی ژنی معنی داری را نشان نمی دهد (جدول ۲-۴۰ را ببینید).

پس از عفونت طبیعی، در سرم آنتی بادی هایی علیه گلیکوپروتئین HN، گلیکوپروتئین F، و پروتئین نوکلئوکپسید داخلیِ NP، توسعه می یابند. آنتی بادی های ضد پروتئین NP پیش از همه (۷-۳ روز بعد از شروع علائم) نمایان می گردند. اما آنها معمولاً زودگذر بوده و ظرف ۶ ماه از دست می‌روند.

آنتی بادی های ضد آنتی ژن HN آهسته تر (حدود ۴ هفته بعد از شروع علائم) شکل می گیرند، اما سال ها داوم می آورند.

آنتی بادی های ضد آنتی ژن HN به خوبی با ایمنی مرتبط اند. پنداشته می شود حتی عفونت تحت بالینی، ایمنی مادام العمر را ایجاد نماید. پاسخ ایمنی با واسطه سلول نیز توسعه پیدا می کند. اینترفرون در اوایل عفونت اوریون القا می گردد. در اشخاص ایمن، آنتی بادی های IgA ی ترشح شده در نازوفارنکس، فعالیت خنثی کنندگی را نشان می دهند.

ایمنی غیر فعال از مادر به فرزند منتقل می شود؛ بنابراین، اوریون را به ندرت در نوزادان زیر ۶ ماه می بینیم.

### تشخیص آزمایشگاهی

تشخیص موارد شاخص معمولاً می تواند بر پایه یافته‌های بالینی انجام پذیرد. هرچند، سایر عوامل عفونت زا، دارو ها، و شرایط می توانند علائم مشابهی را به وجود آورند. در موارد بدون پاروتیت، آزمایشگاه می تواند در تشخیص کمک کننده باشد. آزمون ها عبارتند از : شناسایی اسید نوکلئیک ویروسی به وسیله RT-PCR، جدا سازی ویروس عفونت زا، و سرولوژی.

#### الف) شناسایی اسید نوکلئیک

RT-PCR شیوه ای بسیار حساس است که می تواند توالی های ژنوم اوریون را در نمونه های بالینی شناسایی کند. این شیوه می تواند ویروس را در بسیاری از نمونه های بالینی که در کوشش های جداسازی ویروس، منفی اند، مورد شناسایی قرار دهد. سنجش های RT-PCR می توانند سویه های ویروس را شناسایی نمایند و اطلاعات مفیدی را در مطالعات اپیدمیولوژیکی در اختیار بگذارند.

#### ب) جدا سازی و شناسایی ویروس

مناسب ترین نمونه های بالینی برای جدا سازی ویروس، بزاق، مایع مغزی نخاعی، و ادرار هستند که ظرف چند روز پس از شروع علائم جمع آوری شده باشند. ویروس را می توان تا ۲ هفته از ادرار برداشت نمود. سلول های کلیه میمون برای جدا سازی ویروس ترجیح داده می شوند. نمونه ها باید مدت کوتاهی بعد از جمع آوری، تلقیح گردند، زیرا ویروس اوریون به حرارت حساس است. برای تشخیص سریع، ایمونو فلئورسنس با استفاده از آنتی سرم اختصاصی به اوریون می تواند آنتی ژن های ویروس اوریون را در مدت کوتاهی، ۳-۲ روز بعد از تلقیح کشت های سلولی در شِل ویال ها، بشناسند.

در سیستم های کشت مرسوم، اثرات سایتوپاتیکِ مخصوص به ویروس اوریون مشتمل بر کروی شدن سلول و تشکیل سلول غول آسا است. از آنجایی که تمامی جدا شده های اولیه، تشکیل سین سیشیوم مشخص را نشان نمی دهند، می توان برای اثبات حضور یک عامل هِم آدزوربِ کننده (جذب کننده گلبول قرمز به سطح خود)، ۱ تا ۲ هفته بعد از تلقیح، از آزمون هِم آدزورپشِن استفاده کرد.

#### پ) سرولوژی

شناسایی ساده آنتی بادی اوریون برای تشخیص یک عفونت کافی نیست. البته افزایش آنتی بادی را می توان با سرم های زوج اثبات نمود : افزایش چهار برابری یا بیشتر در تیتر آنتی بادی مدرکی حاکی از عفونت اوریون است. آزمون های الایزا یا مهار هماگلوتیناسیون معمولاً استفاده می شوند. آنتی بادی های ضد پروتئین HN خنثی کننده هستند.

الایزا را می توان برای پی بردن به آنتی بادی IgM اختصاصی به اوریون یا آنتی بادی IgG اختصاصی به اوریون طراحی کرد. آنتی بادی IgM ضد اوریون به طور یکنواخت در اوایل بیماری حضور داد و به ندرت بیش از ۶۰ روز پا بر جا می ماند. از این رو، اثبات آنتی بادی IgM در سرمِ گرفته شده در اوایل بیماری، قویاً پیشنهاد بر عفونت اخیر می نماید. آنتی بادی های هتروتایپیک (متعلق به یک نوع متفاوت) که با عفونت های ویروس پارا آنفولانزا القا شده اند، در الایزا برای IgM ضد اوریون، واکنش متقاطع نمی‌دهند.

### اپیدمیولوژی

اوریون به طور اندمیک در سرتاسر جهان اتفاق می افتد. موارد در اقلیم های گرم در تمام سال نمایان می شوند، اما در اقلیم های معتدل در زمستان و بهار به اوج می رسند. شیوع ها در جایی به وقوع می پیوندند که ازدحام، انتقال ویروس را آسان سازد. اوریون در اصل یک عفونت کودکان است. بیماری در کودکان ۹-۵ ساله به بالاترین میزان بروز خود می رسد، اما اپیدمی ها ممکن است در اردوگاه های نظامی اتفاق افتند. در کودکان زیر ۵ سال، معمولاً اوریون ممکن است سبب عفونت دستگاه تنفسی فوقانی، بدون پاروتیت شود.

اوریون کاملاً مسری است؛ اکثر اعضای حساس یک خانواده عفونت را از عضو آلوده کسب خواهند کرد. ویروس از راه تماس مستقیم، قطرات پخش شونده در هوا، یا اشیای آلوده به بزاق یا ادرار انتقال پیدا می کند. جهت انتقال اوریون، نسبت به انتقال سرخک یا آبله مرغان، تماس نزدیک تری لازم است. حدود یک سوم از عفونت های ناشی از ویروس اوریون ناآشکار اند. در طی دوره عفونت ناآشکار، بیمار می تواند ویروس را به سایرین منتقل سازد. مبتلایان به اوریونِ تحت بالینی، ایمنی را کسب می کنند.

میزان مرگ و میر کلی برای اوریون پایین بوده (یک مرگ به ازای هر ۱۰,۰۰۰مورد در آمریکا)، عمدتاً ماحصل انسفالیت می باشد.

از زمان عرضه واکسن ویروس زنده، از میزان بروز اوریون و پیامد های مرتبط با آن، به طور چشمگیری کاسته شده است. در سال ۱۹۶۷، سالی که واکسن اوریون مجوز گرفت، در آمریکا حدود ۲۰۰,۰۰۰ مورد اوریون (و ۹۰۰ بیمار با انسفالیت) وجود داشت. از ۲۰۰۱ تا ۲۰۰۳، کمتر از ۳۰۰ مورد اوریون در هر سال وجود داشت.

در سال ۲۰۰۶، شیوعی از اوریون در آمریکا به وجود آمد که به بیش از ۵۷۰۰ مورد انجامید. شش ایالت در غرب میانه، ۸۴٪ از موارد را گزارش کردند. شیوع از یک ساختمان دانشگاهی، در میان بالغین جوان آغاز گشت و به تمامی گروه های سنی انتشار یافت. در سال ۲۰۰۹، شیوعی از اوریون در ایالت های نیویورک و نیوجِرسی رخ داد و در آن ۸۸٪ از اشخاص تحت تاثیر، واکسینه شده بودند. ژن SH در ویروس اوریون متغیر است و اجازه رده بندی سویه های ویروسی شناخته شده را در ۱۲ ژنوتیپ می دهد. ویروس‌هایی که شیوع های ۲۰۰۶ و ۲۰۰۹ را در آمریکا ایجاد کردند، هر دو متعلق به ژنوتیپ G شناسایی گردیدند. در سال ۲۰۰۴ اپیدمی وسیعی از اوریون در انگلیس روی داد و بیش از ۵۶۰۰۰ مورد را بر جای نهاد. ویروس درگیر در این اپیدمی، با ویروس های ژنوتیپ G از نزدیک خویشاوند بود.

### درمان، پیشگیری، و کنترل

هیچ درمان اختصاصی ای وجود ندارد.

ایمونیزاسیون با واکسن ویروس زنده ی ضعیف شده ی اوریون بهترین شیوه جهت کاستن از میزان ابتلا و میزان مرگ و میر مرتبط با اوریون است. به دلیل بروز بالای موارد بدون علامت و درجه دفع ویروسی پیش از نمایان شدن علائم بالینی، کوشش ها برای به حداقل رساندن انتشار ویروس در جریان یک شیوع به واسطه جدا سازی اشخاص آلوده، بی ثمر اند؛ با این وجود، دانش آموزان و کارکنان مراکز بهداشتی باید تا ۵ روز پس از آغاز پاروتیت، از رفتن به مدسه و محل کار بازداشته شوند.

یک واکسن مؤثر از ویروس زنده ی ضعیف شده که در کشت سلول جنین جوجه ایجاد گردید، در سال ۱۹۶۷ در آمریکا مجوز گرفت. این واکسن یک عفونت تحت بالینی و غیر قابل سرایت را ایجاد می کند. واکسن اوریون (mumps) در ترکیب با واکسن‌های ویروس زنده ی سرخک (measles) و سرخجه (rubella)، با نام واکسن MMR، در دسترس است. واکسن‌های ترکیبی ویروس زنده حدوداً در ۹۵-۷۸ درصد از افراد واکسینه شده، آنتی بادی هایی را علیه هر کدام از ویروس‌ها تولید می‌نمایند. پس از واکسیناسیون با MMR، خطر بالای مننژیت غیر عفونی وجود ندارد. واکسن های دیگری از ویروس زنده ی ضعیف شده اوریون در ژاپن، روسیه، و سوئیس توسعه پیدا کرده اند.

دو دوز از واکسن MMR پیش از ورود به مدرسه توصیه شده است. به دلیل شیوع اوریون در سال ۲۰۰۶، توصیه‌های واکسیناسیونِ به روز شده‌ای جهت پیشگیری از انتقال اوریون در موقعیت و زمان های پرخطر برای انتشار عفونت ارائه شده است. دو دوز از واکسن باید به کارکنانی از مراکز بهداشتی داده شود که پیش از سال ۱۹۵۷ متولد شده و مدرکی از ایمنی نسبت به اوریون را ندارند، و یک دوز دوم از واکسن باید برای کسانی لحاظ گردد که تنها یک دوز را دریافت کرده اند.

## عفونت های ویروس سرخک (روبئولا)

سرخک یک بیماری حاد و به شدت عفونت زا است که با تب، علائم تنفسی، و بثورات ماکوپاپولار مشخص می شود. عوارض بیماری شایع اند و ممکن است کاملاً جدی باشند. عرضه یک واکسن موثر از ویروس زنده، به طور قابل توجهی از بروز این بیماری در آمریکا کاست، اما در بسیاری از کشورهای در حال توسعه، سرخک همچنان یکی از عوامل اصلی مرگ کودکان به شمار می رود.

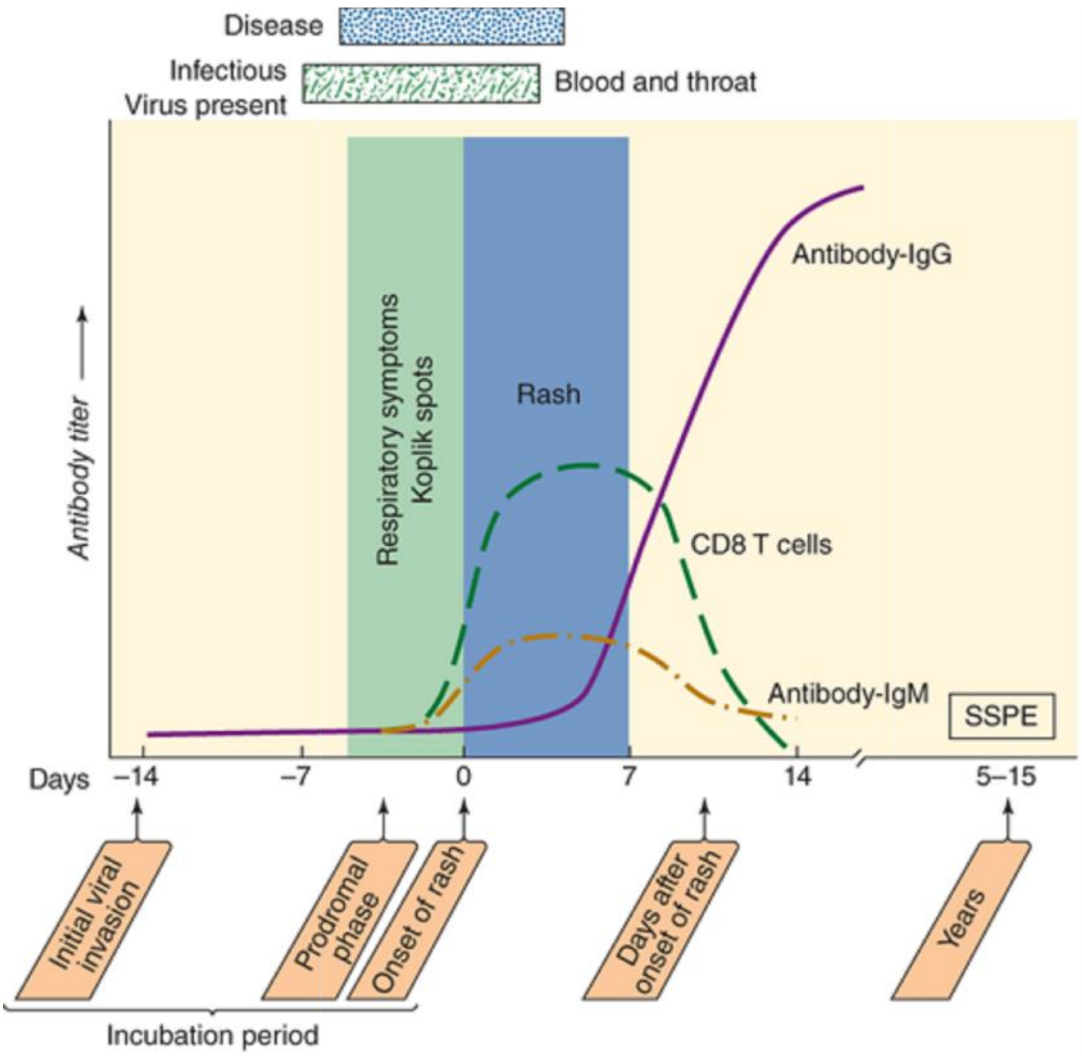
### بیماری زایی و آسیب شناسی

انسان ها تنها میزبان های طبیعی برای ویروس سرخک هستند، اگرچه گونه های متعدد دیگری از جمله میمون ها، سگ ها، و موش ها، می توانند به طور تجربی آلوده شوند. تاریخچه طبیعی عفونت سرخک در شکل ۷-۴۰ نشان داده شده است.

ویروس از راه دستگاه تنفسی، جایی که به طور موضعی به تکثیر می پردازد، به بدن انسان دسترسی پیدا می کند؛ آنگاه عفونت به بافت لنفی ناحیه ای، جایی که تکثیر بیشتر رخ می دهد، گسترده می شود. ویرمی اولیه سبب پخش ویروس، و سپس تکثیر در سیستم رتیکلو اندوتلیال می گردد. در نهایت، ویرمی ثانویه در سطوح اپیتلیال بدن، از جمله پوست، دستگاه تنفسی، و ملتحمه چشم، جا هایی که تکثیر کانونی روی می دهند، بذر ویروس را می افشاند. سرخک می تواند در برخی لنفوسیت ها تکثیر شود، که به پخش شدن آن در سرتاسر بدن کمک می کند. سلول های غول آسای چند هسته ای با انکلوژن های درون هسته ای، در بافت های لنفی سرتاسر بدن (گره های لنفاوی، لوزه ها، آپاندیس) دیده می شوند. وقایع شرح داده شده، در جریان دوره کمون اتفاق می افتند، که معمولاً ۱۲-۸ روز به طول می انجامد، اما ممکن است در بالغین تا ۳ هفته طول بکشد.

در جریان مرحله ی پیش درآمد (۴-۲ روز) و ۵-۲ روز نخست از زمان بثورات، زمانی که ویروس در اشک و ترشحات بینی و حلق، و در ادرار و خون حضور دارد، بیماران ویروس را انتقال می دهند. بثورات مشخص ماکوپاپولار در حدود روز ۱۴ ام، درست همزمان با قابل شناسایی شدن آنتی بادی های

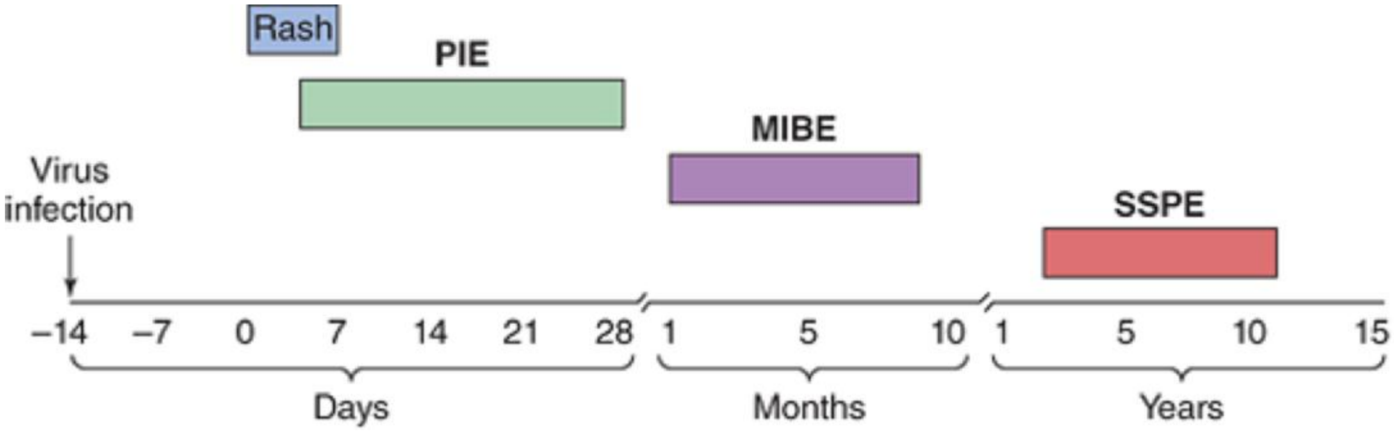
در گردش نمایان گردیده، ویرمی ناپدید می شود، و تب فرو می نشیند. بثورات به عنوان نتیجه ای از بر هم کنش سلول های T ایمن با سلول های آلوده به ویروس در عـروق خونی کوچک، تـوسعه می یابند و حـدود ۱ هفته پا بر جا می مانند (در بیمارانی که ایمنی با واسطه سلول در آنها دچار نقص است، بثورات به وجود نمی آیند).




*شکل ۷–۴۰. تاریخچه طبیعی عفونت سرخک. تکثیر ویروسی در اپیتلیوم دستگاه تنفسی شروع می شود و به مونوسیت – ماکروفاژ ها، سلول های اندوتلیال، گره های لنفاوی، ریه، تیموس، کبد، و پوست و به سطح مخاطی دستگاه های گوارش و ادراری تناسلی منتشر می شود. به هنگام نمایان گشتن بثورات، پاسخ ایمنی اختصاصی به ویروس قابل شناسایی می باشد. زدودن ویروس تقریباً مصادف با محو شدن بثورات است. IgG، ایمونوگلوبولین G؛ IgM، ایمونوگلوبولین M؛ SSPE، پان انسفالیت اسکلروزان تحت حاد (subacute sclerosing panencephalitis).*

درگیری سیستم عصبی مرکزی در سرخک شایع است (شکل ۸–۴۰). انسفالیت علامت دار در حدود یک در هر ۱۰۰۰ مورد بروز می یابد. از آنجایی که ویروس عفونت زا به ندرت از مغز برداشت می شود، پیشنهاد شده است که واکنش خود ایمنی (اتو ایمیون) مکانیسم مسئول برای این عـارضه است. در مقابل، انسفالیت پیشرونده جسم انکلوژن سرخک ممکن است در بیمارانی بروز کند که ایمنی با واسطه سلول در آنها نقص دارد. در این شکلِ معمولاً کشنده از بیماری، ویروسی که فعالانه تکثیر می نماید، در مغز حضور دارد.

یک عارضه نهایی نادر از سرخک، پان انسفالیت اسکلروزانِ تحت حاد (SSPE) است. این بیماری کشنده سال ها پس از عفونت اولیه سرخک ایجاد می شود و علت آن ویروسی است که بعد از عفونت حاد سرخک، در بدن باقی مانده است. مقادیر زیادی از آنتی ژن های سرخک درون اجسام انکلوژن در سلول های آلوده مغز حضور دارند، اما تنها تعداد اندکی از ذرات ویروسی بالغ هستند. تکثیر ویروسی به دلیل عدم تولید یک یا چند محصول ژنیِ ویروس، اغلب پروتئین ماتریکس، ناقص می شود.




*شکل ۸-۴۰. زمان عوارض نورولوژیک (عصبی) سرخک. در حالی که انسفالیت در حدود یک در هر ۱۰۰۰ مورد سرخک اتفاق می افتد، SSPE یک عارضه نهایی نادر است که حدوداً یک در هر ۳۰۰,۰۰۰ مورد رخ می دهد. MIBE، انسفالیت جسم انکلوژن سرخک (measles inclusion body encephalitis)؛ PIE، انسفالیت پس از عفونت زایی (postinfectious encephalitis)، که همچنین به انسفالیت منتشر حاد موسوم است.*

**یافته های بالینی**

در میزبانان غیر ایمن، عفونت ها تقریباً همواره علامت دار هستند. سرخک از زمان مواجهه تا شروع بثورات، یک دوره کمون ۱۵-۸ روزه دارد.

مرحله پیش درآمد با تب، عطسه، سرفه، آبریزش بینی، قرمزی چشم ها، لکه‌های کوپلیک (لکه‌های کوچکی که دو روز قبل از بثورات تظاهر می‌یابند)، و لنفوپنی (کاهش لنفوسیت ها) مشخص می گردد. سرفه و کوریزا (التهاب حاد مخاط بینی)، واکنش التهابی شدیدی حاکی از درگیری مخاط دستگاه تنفسی را منعکس می سازد. التهاب ملتحمه چشم معمولاً با فتوفوبی (نور هراسی) همراه است. لکه های کوپلیک – شاخص بیماری سرخک – زخم هایی کوچک و سفیدِ مایل به آبی بر روی مخاط گونه در مقابل دندان های آسیاب پایین هستند. این لکه ها در بر دارنده سلول های غول آسا و آنتی ژن های ویروسی اند و اندکی قبل از بثورات ظاهر می شوند. تب و سرفه تا نمایان شدن بثورات باقی می مانند و سپس طی ۲-۱ روز فروکش می کنند. بثورات که از روی سر آغاز شده و سپس رفته رفته تا سینه، تنه و اندام های پایین کشیده می شوند، به شکل ماکوپاپول های مجزا و به رنگ صورتی روشن اند. این ماکوپاپول ها در هم آمیخته، لکه هایی پوستی را به وجود می آورند که ظرف ۱۰-۵ روز نسبتاً قهوه ای می گردند. بثوراتِ در حال محو شدن، با پوسته ریزی برطرف می شوند. هنگامی که بثورات در اوج خود باشند، علائم بیش از پیش به چشم می آیند، اما پس از آن فروکش می کنند.

در اشخاص نسبتاً ایمن، نظیر نوزادانی که آنتی بادی مادری در آنها هنوز باقی است، سرخکِ تخفیف یافته رخ می دهد. دوره کمون طولانی مدت بوده، علائم پیش درآمد کاهش می یابند، و لکه های کوپلیک معمولاً غایب، و بثورات ملایم هستند.

شایع‌ترین عارضه سرخک، عفونت گوش میانی است (۹-۵ درصد از موارد). پنومونی ناشی از عفونت های باکتریایی ثانویه، شایع ترین عارضه مخاطره آمیز برای حیات در اثر سرخک است. این عارضه در کشور های توسعه یافته در کمتر از ۱۰٪ از موارد اتفاق می افتد، اما در کشور های در حال توسعه به مراتب شایع‌تر (۸۰-۲۰ درصد) است. عوارض ریوی بیش از ۹۰٪ از مرگ‌های مرتبط با سرخک را به خود اختصاص می دهند. پنومونی در ۱۵-۳ درصد از بالغین مبتلا به سرخک ایجاد می شود، اما اکثر این موارد ناشی از خودِ ویروس هستند تا باکتری ها. مرگ و میر ها نادر اند.

پنومونی سلول غول آسا یک عارضه شدید در کودکان و بالغینی است که در ایمنی با واسطه سلول نقص دارند. گمان می رود این پنومونی، که از مرگ و میر بالایی برخوردار است، ماحصل تکثیر لگام گسیخته ویروس باشد.

عوارض درگیر کننده سیستم عصبی مرکزی شدید ترین عوارض محسوب می شوند. حدود ۵۰٪ از کودکان مبتلا به سرخک معمولی، تغییرات الکترو انسفالوگرافی را ثبت می نمایند. انسفالیت حاد حدود یک در هر ۱۰۰۰ مورد رخ می دهد. هیچ ارتباط آشکاری میان شدت سرخک و پیدایش عوارض نورولوژیک وجود ندارد. انسفالیتِ پس از عفونت زایی (انسفالیت منتشر حاد) یک بیماری اتو ایمیون است که با پاسخ ایمنی نسبت به پروتئین پایه میِلین ارتباط دارد. میزان مرگ و میر در انسفالیت مرتبط با سرخک حدود ۲۰-۱۰ درصد است. اکثریت بقایافتگان دارای پیامد های عصبی اند.

SSPE، عارضه نهایی نادر از عفونت سرخک، با بروزی حدود یک در هر ۱۰,۰۰۰ تا یک در هر ۱۰۰,۰۰۰ مورد رخ می دهد. بیماری ۱۵-۵ سال بعد از یک مورد از سرخک، به طور ناآشکار و آهسته گستر شروع می شود. SSPE

با پسرفت تدریجی ذهنی، حرکات غیر ارادی، انعطاف ناپذیری عضلانی و کُما مشخص می گردد. این بیماری معمولاً ظرف ۳-۱ سال بعد از شروع، کشنده است. بیماران مبتلا به SSPE تیتر های بالایی از آنتی بادی ضد سرخک را در مایع مغـزی نخاعی، و ویروس های ناقص را در سلول های مغـز نشان می دهند. با کاربرد گسترده ی واکسن سرخک، SSPE کمتر شایع می باشد.

### ایمنی

تنها یک نوع آنتی ژنیک از ویروس سرخک وجود دارد (جدول ۲-۴۰ را ببینید) عفونت، مصونیت مادام العمر اعطا می کند. اکثر حملاتی که به ثانویه معروف اند، نتیجه ی اشتباهات در تشخیص بیماری اولیه یا ثانویه هستند.

حضور آنتی بادی های هومورال بیانگر ایمنی است. ایمنی حفاظتی به آنتی بادی های خنثی کننده علیه پروتئین H نسبت داده می شود. اگرچه، به نظر می رسد ایمنی سلولار جهت زدودن ویروس و حفاظت طولانی مدت حیاتی باشد. بیمارانی که نارسایی ایمونوگلوبولین دارند، از سرخک بهبود می یابند و در برابر عفونت مجدد مقاوم اند، اما بیماران مبتلا به نارسایی ایمنی سلولار، هنگامی که عفونت سرخک را کسب کنند، این اعمال را بسیار ضعیف انجام می دهند. نقش ایمنی مخاطی در مقاومت در برابر عفونت ها روشن نیست.

پاسخ هـای ایمنی سرخک در بیماری زایی دست دارند. التهاب موضعی، علائم پیش درآمـد را ایجاد کرده، و ایمنی اختصاصی با واسطه سلول، در توسعه بثورات نقش ایفا می کند.

عفونت سرخک موجب سرکوب ایمنی می شود. مهم‌ترین قسمت سرکوب در بازوی ایمنی با واسطه سلول از سیستم ایمنی است، اما مشاهده شده است که تمامی اجزا تحت تاثیر قرار می گیرند. این وضعیت علت عفونت های ثانویه وخیم است و ممکن است ماه ها پس از عفونت سرخک پا بر جا بماند.

### تشخیص آزمایشگاهی

سرخک شاخـص بر اساس زمینه هـای بالینی، با اطمینان تشخـیص داده می شود؛ مواردی که سرخک، تخفیف یافته یا غیـر شاخص است، تشخیص آزمایشگاهی ممکن است ضروری باشد.

#### الف) شناسایی آنتی ژن و اسید نوکلئیک

آنتی ژن هـای سرخک را می تـوان مستقیماً در سلول هـای اپیتلیالِ گرفته شده از ترشحات تنفسی، نازوفارنکس، ملتحمه چشم، و ادرار یافت. به دلیل آن که نوکلئوپروتئین فراوان ترین پروتئین ویروسی در سلول های آلوده است، آنتی بادی های ضد آن سودمند هستند.

شناسایی RNA ی ویروسی به وسیله RT-PCR شیـوه ای حساس است که می تواند برای انواع نمونه های بالینی، جهت تشخیص به کار رود.

#### ب) جدا سازی و شناسایی ویروس

سوآب های نازوفارنکس و ملتحمه چشم، نمونه های خون، ترشحات تنفسی، و ادرار جمع آوری شده از بیماران در جریان دوره تب دار، منابع مناسبی برای جدا سازی ویروس شمرده می شوند. سلول های کلیه میمون یا انسان یا یک رده سلولی لنفوبلاستوئید (B95-a) برای تلاش های جدا سازی مطلوب اند. ویروس سرخک آهسته رشد می کند؛ اثرات سایتوپاتیک شاخص (سلول های غول آسای چند هسته ای و درون سیتوپلاسمی) برای آن که توسعه یابند، ۱۰-۷ روز زمـان صرف می شود (شکل ۵-۴۰ را ببینید). آزمون هـای کشت شِل ویال، با استفاده از رنگ آمیزی فلئورسنت آنتی بادی، جهت پی بردن به آنتی ژن هـای سرخک در کشت هـای تلقیـح شده، در ۳-۲ روز می توانند تکمیل گردند. روی هم رفته، جدا سازی ویروس تکنیکی دشوار است.

#### پ) سرولوژی

تأیید سرولوژیک عفونت سرخک به افزایش چهار برابری در تیتر آنتی بادی بین سرم های مرحله حاد و نقاهت یاا ثبات آنتی بادی IgM اختصاصی به سرخک در یک نمونه واحد از سرم که بین ۱ و ۲ هفته پس از شروع بثورات گرفته شده است، بستگی دارد. آزمون های الایزا، مهار هماگلوتیناسیون، و نوترالیزاسیـون همگی ممکن است برای ارزیـابی آنتی بادی هـای سرخک استفاده شوند، اگرچه الایزا عملی‌ترین شیوه است.

به نظر می رسد لکه های خشک شده خون و مایعات دهانی جایگزین‌های سودمندی برای سرم، جهت شناسایی آنتی بادی سرخک در مناطقی باشند که جمع آوری و کار با نمونه های سرم دشوار است.

بخش اصلی پاسخ ایمنی، علیه نوکلئوپروتئین ویروسی راهبردی می شود. بیماران مبتلا به SSPE، یک پاسخ آنتی بادی افزایش یافته را نشان می‌دهند. در این دسته از بیماران، تیتر آنتی بادی ۱۰ تا ۱۰۰ برابر بالاتر از تیتری است که در سرم های شاخص دوران نقاهت دیده می شود.

### اپیدمیولوژی

جنبه های اپیدمیولوژیک کلیدیِ سرخک عبارتند از : ویروس به شدت مسری است؛ یک سروتایپ واحد وجود دارد؛ مخزن حیوانی وجود ندارد؛ عفونت های ناآشکار نادر هستند؛ و عفونت، مصونیت مادام العمر اعطا می کند. شیوع و بروز سرخک با تراکم جمعیت، عوامل اقتصادی و محیطی، و استفاده از یک واکسن موثر از ویروس زنده مرتبط است.

انتقال غالباً از راه تنفسی (با استنشاق قطرات بزرگ از ترشحات آلوده) رخ می دهد. ظاهراً اشیای نقش پر رنگی در انتقال ایفا نمی کنند. هنگامی که سرخک در جریان بارداری اتفاق افتد، انتقال خونی از راه جفت می تواند روی دهد.

به منظور بقای ویروس در یک جامعه، وجود پیوسته ی افراد مستعد لازم است. برای باقی ماندن سرخک به عنوان یک بیماری اندمیک، اندازه جمعیت ای نزدیک به ۵۰۰,۰۰۰ ضروری می‌باشد؛ در جوامع کوچکتر، ویروس ناپدید می شود، مگر آن که پس از تجمع تعداد قابل ملاحظه ای از افراد غیر ایمن، مجدداً از بیرون وارد گردد.

سرخک در سرتاسر جهان اندمیک است. به طور کلی اپیدمی ها منظماً هر ۳-۲ سال رخ می دهند. وضعیت ایمنی جمعیت، عاملی تعیین کننده است؛ هنگامی که جمعیتی از کودکان حساس وجود داشته باشد، بیماری شعله ور می‌شود. شدت یک اپیدمی تابع تعداد اشخاص مستعد است. زمانی که بیماری به جوامع دور افتاده، جایی که اندمی وجود نداشته باشد، راه یابد، به سرعت اپیدمی ساخته و میزان حمله تقریباً ۱۰۰٪ است. تمام گروه‌های سنی، سرخک بالینی را توسعه می دهند، و میزان مرگ و میر ممکن است به ۲۵٪ برسد.

در کشور های صنعتی، سرخک در کودکان ۵ تا ۱۰ ساله رخ می دهد؛ در کشور های در حال توسعه، معمولاً کودکان زیر ۵ سال مبتلا می گردند. در کشور های توسعه یافته، سرخک به ندرت موجب مرگ اشخاص سالم می شود. هرچند، در کشور های در حال توسعه، در مناطقی که مراقبت های پزشکی کافی در دسترس نیست، سرخک در کودکانی که به سوء تغذیه دچار اند، یکی از عوامل اصلی مرگ و میر نوزادی به حساب می آید. نوزادانی که اختلالات ایمونولوژیک، نظیر عفونت پیشرفته ویروس نقص ایمنی انسان، دارند، در خطر ابتلا به سرخک شدید یا کشنده هستند. در سال ۲۰۰۵، سازمان بهداشت جهانی، ۴۰-۳۰ میلیون سرخک و ۵۳۰,۰۰۰ مورد مرگ سالیانه را در سراسر جهان برآورد نمود. سرخک پنجمین عامل اصلی جهانی مرگ در میان کودکان زیر ۵ سال است و مرگ های حاصل از آن به طور نامتناسب در آفریقا و جنوب شرقی آسیا رخ می دهند.

سازمان بهداشت جهانی و صندوق حمایت از کودکان سازمان ملل متحد در سال ۲۰۰۵، برای کاستن از میزان مرگ و میر ناشی از سرخک، طرحی را از طریق فعالیت های ایمونیزاسیون و مراقبت های بالینیِ بهتر، به اجرا در آوردند. تخمین زده شد بین سال های ۲۰۰۰ و ۲۰۰۸ تعداد موارد سرخک و مرگ های حاصل از آن، بیش از ۷۵٪ کاهش پیدا کرده است.

در آب و هوای معتدل، موارد سرخک در تمام سال رخ می دهند. اپیدمی‌ها به رخ دادن در اواخر زمستان و اوایل بهار گرایش دارند.

در آمریکا از سال ۱۹۹۷ تا سال ۲۰۰۱، ۵۴۰ مورد سرخک وجود داشته است، که ۶۷٪ از آنها با ورود اشخاص آلوده از خارج از آمریکا در ارتباط بوده اند. طی یک دوره ۸ ساله (۲۰۰۴-۱۹۹۶)، ۱۱۷ مسافر، در حالی که با هواپیما سفر می کردند، به سرخک وارداتی آلوده بودند. به رغم ماهیت بسیار عفونت زای ویروس، تنها چهار مورد انتشار ثانویه شناسایی گردید.

در سال ۲۰۰۰، اعلام شد که سرخک از آمریکا زدوده شده است. هرچند موارد وارداتی، چند شیوع را، به ویژه در جمعیتهایی که در آنها واکسیناسیون کاهش یافته بود، به دنبال داشت. برای آن که انتقال سرخک همچنان برچیده بماند، پوشش واکسیناسیون تا بیش از ۹۰٪ ایجاب می نماید. از آنجایی که نخستین دوز از واکسن در سن ۱۵-۱۲ ماهگی داده می شود، نوزادان کمتر از ۱ سال در جوامعی که پوشش واکسیناسیون سرخک پایین است، به طور ویژه در معرض خطر برای عوارض شدید هستند.

### درمان، پیشگیری و کنترل

در کشور های در حال توسعه، درمان با ویتامین A از میزان ابتلا و مرگ و میر می کاهد. ویروس سرخک در شرایط آزمایشگاهی به مهار توسط ریباویرین حساس است، اما سودمندیِ بالینی این دارو به اثبات نرسیده است.

یک واکسن بسیار موثر و ایمن از ویروس زنده ی ضعیف شده ی سرخک از سال ۱۹۶۳ در دسترس قرار گرفت. واکسن سرخک به شکل تک ظرفیتی (مونو والانت) و در ترکیب با واکسن ویروس زنده ی ضعیف شده ی سرخجه (MR)، واکسن های ویروس های زنده ی ضعیف شده ی اوریون و سرخجه (MMR)، و واکسن ویروس زنده ی ضعیف شده ی آبله مرغان (MMRV) در دسترس هستند [*M*easles، سرخک؛ *M*umps، اوریون؛ *R*ubella، سرخجه؛ *V*aricella، آبله مرغان]. واکسن های سرخک از سویه اِدمونستون (Edmonston strain) ویروس سرخک مشتق می شوند و علیه تمامی ویروس های وحشی سرخک حفاظت ایجاد می کنند. اگرچه، به دلیل کوتاهی در واکسینه کردن کودکان و به دلیل موارد نقص در واکسن، سرخک از جهان زدوده نشده است، اما از آمریکا برچیده شده است.

واکنش های بالینی خفیف (تب یا بثورات خفیف) در ۵-۲ درصد از دریافت کنندگان واکسن رخ می دهند، اما دفع ویروسی وجود نداشته یا اندک است، و انتقال نیز وجود ندارد. در اثر واکسن، سرکوب ایمنی رخ می دهد، همچنان که سرکوب ایمنی با بیماری سرخک پیش می آید، اما سرکوب ناشی از واکسن گذرا بوده و از نظر بالینی کم اهمیت است. تیتر آنتی بادی نسبت به تیتری که بعد از عفونت طبیعی شکل می گیرد، پایین تر می باشد، اما مطالعات نشان داده اند که آنتی بادی های القا شده توسط واکسن تا ۳۳ سال پا بر جا می مانند، که دلالت بر مصونیت احتمالاً مادام العمر می کند.

توصیه شده است که تمامی کودکان، کارکنان مراقبت های بهداشتی، و مسافرین بین المللی واکسینه شوند. موارد منع واکسیناسیون عبارتند از : بارداری، حساسیت به تخم مرغ یا نئومایسین، به خطر افتادن سیستم ایمنی (مگر در نتیجه ی عفونت با ویروس نقص ایمنی انسان)، و تجویز اخیر ایمونوگلوبولین.

استفاده از واکسن ویروس سرخک کشته شده از سال ۱۹۷۰ متوقف گشت، زیرا برخی از افراد واکسینه شده حساس می گردیدند و در زمان آلوده شدن با ویروس وحشی، سرخک شدید غیر شاخص را توسعه می دادند.

قرنطینه کردن به عنوان یک اقدام کنترلی، اثرگذار نیست، چرا که انتقال سرخک در جریان مرحله پیش درآمد اتفاق می افتد.

**ریندرپست**

ریندِرپِست، مخرب ترین بیماری گاو ها در جهان، توسط ریندرپست ویروس، خویشاوندی از ویروس سرخک، ایجاد می شود. در سال ۲۰۱۰، اعلام گردید که ریندرپست به دنبال کوشش های جهانی موفقیت‌آمیزی که در سال ۱۹۹۴ آغاز شده بودند، از زمین ریشه کن شده است. این نخستین بیماری حیوانی (و دومین بیماری در تاریخ انسان پس از آبله) بود که از سرتاسر جهان ریشه کن شد. این دستاورد با برنامه های واکسیناسیون و بررسی طولانی مدت گاو ها و حیوانات وحشی حاصل آمد.

**عفونت های ویروس هندرا و ویروس نیپاه**

دو پارامیکسوویروس زونوتیک (مشترک بین انسان و حیوان) که جنسی جدید (هِنیپاویروس) را ارائه می‌دهند، در اواخر دهه ۱۹۹۰ در شیوع های بیماری در استرالیا تشخیص داده شدند (جدول ۲-۴۰ را ببینید). یک شیوع از انسفالیت شدید در مالزی در سال های ۱۹۹۸ و ۱۹۹۹ از ویروس نیپاه ناشی شده بود. میزان مرگ و میر بالایی (بیش از ۳۵٪) در میان بیش از ۲۵۰ مورد وجود داشت؛ در چند فرد بقا یافته نقص های عصبی پدید آمد. آشکار گردید که عفونت‌ها در اثر انتقال مستقیم ویروس از خوک‌ها به انسان‌ها بودند. در بعضی از بیماران (کمتر از ۱۰٪) ممکن است ماه ها تا سال ها بعد از عفونت اولیه ی ویروس نیپاه، انسفالیت بروز نماید.

هِندرا ویروس – یک ویروس اسبی – در استرالیا، مرگ های متعددی را در اسب، و چند مورد مرگ را در انسان به دنبال داشته است. شیوع اسبی در سال ۲۰۰۸ به دو موردِ انسانی از انسفالیت هندرا ویروس منتج شد که یکی از آنها کشنده بود. میزان شیوع در میان کارکنان دامپزشکی که با اسب های آلوده تماس داشتند ۱۰٪ بود.

خفاش های میوه خوار میزبان های طبیعی هم برای ویروس نیپاه و هم برای ویروس هندرا هستند. تغییرات اکولوژیک، نظیر استفاده از زمین و فرآیند های کشاورزی، احتمالاً دلیل پیدایش این دو بیماری عفونی می باشند.

هر دو ویروس به دلیل میزان بالای مرگ و میر ناشی از آنها، طیف گسترده میزبانی، و توانایی پرش از سد های گونه ای، از نگرانی های بهداشت عمومی اند. آنها به عنوان پاتوژن های زیست ایمنی سطح ۴ لحاظ می گردند. هیچ واکسن یا درمان اثبات شده ای وجود ندارد.

**عفونت های ویروس سرخجه (سرخک آلمانی)**

سرخجه (سرخک آلمانی؛ سرخک ۳ روزه) یک بیماری تب دار حاد است که با بثورات جلدی و لنف آدنوپاتی مشخص می گردد و کودکان و بالغین جوان را تحت تاثیر قرار می دهد. هرچند، عفونت در اوایل بارداری ممکن است به نابهنجاری های شدیدی در جنین، از جمله نواقص مادرزادی و عقب افتادگی ذهنی بیانجامد. پیامد هـای سرخجه در جنین تحت عنوان سنـدرم سرخجه مادرزادی اشاره می شوند.

**رده بندی**

ویروس سرخجه، عضوی از خانواده توگاویریده، تنها عضو از جنس روبی ویروس است. با آن که ویژگی های مورفولوژیکی و خصوصیات فیزیکو شیمیایی، سرخجه را در گروه توگاویروس جـای می دهند، اما ایـن ویروس به واسطه بندپایان انتقال نمی یابد. ساختار و تکثیر توگاویروس در فصل ۳۸ توصیف شده است.

در میان جدا شده های ویروس سرخجه، تنوع معنی داری در توالی به چشم می خورد. آنها در حال حاضر در دو گروه (کِلاد) از دور خویشاوند و نُه ژنوتیپ رده بندی گردیده اند.

جهت شفافیت در ارائه، عفونت های سرخجه پس از تولد و سرخجه مادرزادی به طور جداگانه شرح داده می شوند.

**سرخجه پس از تولد**

**بیماری زایی و آسیب شناسی**

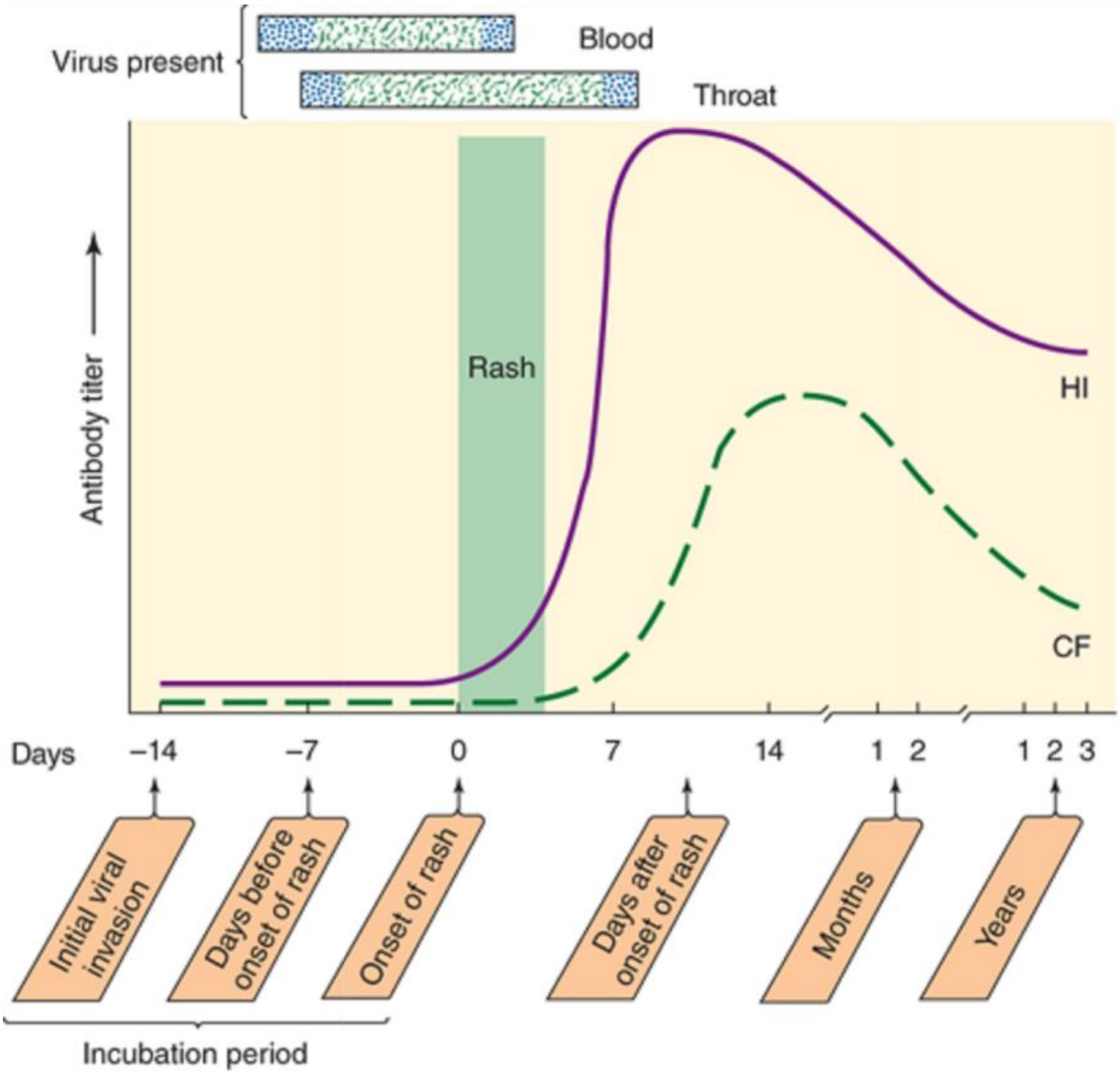
عفونت های نوزادی، کودکی، و بلوغ از طریق مخاط دستگاه تنفسی فوقانی حادث می شوند. سرخجه از دوره کمون حدوداً ۱۲ روزه یا بیشتر برخوردار است. تکثیـر اولیه ویروس احتمالاً در دستگاه تنفسی رخ داده، با تکثیـر در گره های لنفاوی گردن دنبال می شود. ویرمی بعد از ۹-۷ روز توسعه می یابد و تا ظهور آنتی بادی در حدود روز ۱۵-۱۳ طول می کشد. توسعه آنتی بادی با پیدایش بثورات مصادف است، که پیشنهاد بر یک مبنای ایمونولوژیک برای بثورات می‌کند. پس از نمایان گشتن بثورات، ویروس صرفاً در نازوفارنکس، جـایی که ممکـن است بـرای چند هفتـه پایـدار بماند، قابل شناسـایی می باشد (شکل ۹-۴۰). در ۵۰-۲۰ درصد از موارد، عفونت اولیه تحت بالینی است.

**یافته های بالینی**

سرخجه معمولاً با بی حالی، تب خفیف، و بثورات جلدی موربیلی فرم در همان روز، شروع می شود [بثورات موربیلی فرم، ضایعات ماکولار قرمز رنگ و معمولاً به قطر nm ۱۰-۲ هستند]. بثورات بر روی صورت شروع شده، به

تنه و دست و پا کشید می شوند. و ندرتاً بیش از ۳ روز دوام می آورند. هیچ ویژگی ای از این بثورات، شاخص سرخجه نیست. از آنجایی که بثوراتِ ناشی از سایـر ویروس هـا (مانند انتروویروس هـا) به این بثورات شباهت دارند، تشخیص بیماری به طور بالینی دشوار است، مگر آن که یک اپیدمی رخ دهد.

در بالغین، به ویژه در زنان، معمولاً درد مفاصل (آرترالژی) و ورم مفاصل (آرتریت) به شکل گذرا دیده می شوند. به رغم برخی تشابهات، آرتریت سرخجه از نظر اتیولوژی (سبب شناسی) ارتباطی با آرتریت روماتوئید (ورم روماتیسمی مفاصل) ندارد. عوارض نادر شامل ترومبوسیتوپنیک پورپورا و انسفالیت هستند [ترومبوسیتوپنی، کاهش در تعداد پلاکت‌ها؛ پورپورا به معنای ارغوانی purple، پیدایش لکه های قرمز یا ارغوانی بر روی پوست که با فشار بی رنگ نمی شوند. آنها در اثر خونریزی های زیرپوستی ایجاد می‌گردند و ۱۰-۳ nm قطر دارند].




*شکل ۹-۴۰. تاریخچه طبیعیِ عفونت اولیه سرخجه : تولید ویروس و پاسخ های آنتی بادی. CF، تثبیت کمپلمان (complement fixation)؛ HI، مهار هماگلوتیناسیون (hemagglutination inhibition).*

**ایمنی**

آنتی بادی های ضد سرخجه همزمان با ناپدید شدن بثورات، در سرم بیماران نمایان می شوند و تیتر آنتی بادی طی ۳-۱ هفته بعد به سرعت بالا می رود. بیشتر مقدار آنتی بادی اولیه شامل آنتی بادی های IgM است، که عموماً فراتر از ۶ هفته پس از بیماری، پایدار نمی مانند. یافتن آنتی بادی های IgM ضد سرخجه در نمونه واحدی از سرم که دو هفته بعد از ایجاد بثورات گرفته شده باشد، مدرکی از عفونت اخیر سرخجه را به دست می‌دهد. آنتی بادی‌های IgG ضد سرخجه معمولاً برای تمام عمر باقی می مانند.

یک حمله از بیماری، مصونیتی مادام العمر می بخشد، زیرا تنها یک نوع آنتی ژنیک از ویروس وجود دارد. به دلیل ماهیت غیرقابل طبقه بندی بثورات،

تاریخچه «سرخجه»، شاخص قابل اطمینانی از ایمنی محسوب نمی شود. مادران ایمن آنتی بادی ها را به فرزندان خود منتقل می سازند و این آنتی بادی ها به آنها ۶-۴ ماه حفاظت اعطا می کند.

**تشخیص آزمایشگاهی**

تشخیص بالینی سرخجه غیر قابل اطمینان است، زیرا بسیاری از عفونت های ویروسی علائمی مشابه با علائم سرخجه را ایجاد می نمایند. تشخیص قطعی بر مطالعات آزمایشگاهی اختصاصی (جدا سازی ویروس، شناسایی RNA ی ویروسی، یا مدرکی از تبدیل سرمی) تکیه می کند.

**الف) شناسایی اسید نوکلئیک**

RT-PCR می تواند اسید نوکلئیک ویروس سرخجه را مستقیماً در نمونه‌های بالینی یا در کشت هـای سلولی برای جداسازی ویروس، بشناسد. تایپینگ ملکولی می تواند ساب تایپ هـا و ژنوتایپ هـای ویروسی را شناسایی کند و در مطالعات نظارتی سودمند است. سوآب هـای حلق نمونه هـای مناسبی برای تایپینگ ملکولی اند.

**ب) جدا سازی و شناسایی ویروس**

سوآب های نازوفارنکس یا حلق که ۶ روز قبل و بعد از آغاز بثورات گرفته شده باشند، منبع مناسبی از ویروس سرخجه هستند. رده های سلولی مختلف از منشأ میمون یا خرگوش ممکن است به کار روند. سرخجه در اکثر رده های سلولی اثرات سایتوپاتیک نسبتاً غیر بارزی را تولید می کند. با استفاده از کشت های سلولی در شِل ویال ها، آنتی ژن های ویروسی را می تـوان ۴-۳ روز پس از تلقیح، به وسیله ایمونو فلئورسنس شناسایی کرد.

**پ) سرولوژی**

آزمون مهار هماگلوتیناسیون یک آزمون سرولوژیک استاندارد برای سرخجه است. هرچند، قبل از آزمـون، سرم باید پیش پردازش شود تا مهارگر هـای غیر اختصاصی برداشت گردند. آزمون های الایزا ترجیح داده می شوند، زیرا پیش پردازش سرم نیاز نبوده و آنها می توانند برای پی بردن به IgM اختصاصی وفق یابند.

شناسایی IgG گواه مصونیت است، چرا که فقط یک سروتایپ از ویروس سرخجه وجود دارد. برای آن که یک عفونت اخیر سرخجه به درستی تأیید شود (که این مسأله در مورد زنان باردار اهمیت حیاتی دارد)، باید بین دو نمونه سرمی که دست کم در فاصله ۱۰ روز گرفته شده اند، افزایش در تیتر آنتی بادی اثبـات گردد، یا آن که باید در یک نمونه واحـد، IgM اختصاصی به سرخجه یافت شود.

**اپیدمیولوژی**

سرخجه در سرتاسر جهان پراکنش دارد. عفونت در تمام سال، با اوج بروز آن در بهار، رخ می دهد. اپیدمی هـا هر ۱۰-۶ سال، با پاندمی هـای انفجـاری هر ۲۵-۲۰ سال، به وقوع می پیوندند. عفونت از راه تنفسی منتقل می شود، اما سرخجه به اندازه سرخک مسری نیست.

یک اپیدمی سرخجه در جهان در سال های ۱۹۶۲ تا ۱۹۶۵ اتفاق افتـاد. در آمریکا، بالغ بر ۱۲ میلیون مورد روی داد، که به ۲۰۰۰ مورد انسفالیت، بیش از ۱۱,۰۰۰ مورد مرگ جنین، ۲۰۰۰ مورد مرگ نوزادی، و ۲۰,۰۰۰ مورد نوزاد متولد شده با سندرم سرخجه مادرزادی منتهی شد. تأثیر اقتصادی این اپیدمی در آمریکا ۱/۵ بیلیون دلار برآورد گردید. استفاده از واکسن سرخجه، اشکال اپیدمیک و اندمیک سرخجه را در آمریکا، با رسیدن به سال ۲۰۰۵ برچید. برنامه ای نیز برای زدودن سرخجه و سندرم مادرزادی سرخجه از آمریکای مرکزی و جنوبی در جریان است.

**درمان، پیشگیری، و کنترل**

سرخجه یک بیماری ملایم و خود محـدود شونده است، و هیچ درمـان اختصاصی ای تجویز نمی گردد.

سرخجه ای که در ۴-۳ ماهه نخـست بارداری توسط آزمایشگـاه معلوم می شود، تقریباً به طور یکنواخت با عفونت جنین همراه است. تـزریق ایمونوگلوبولین داخل وریـدی به مـادر، از جنین در برابر عفونت سرخجه محافظت نمی نماید، زیـرا ایمونوگلوبولین معمولاً به اندازه کافی زود داده نمی شود که بتواند از ویرمی پیشگیری کند.

واکسن های سرخجه زنده ی ضعیف شده از سال ۱۹۶۹ در دسترس قرار گرفته اند. واکسن به صورت یک آنتی ژن منفرد یا در ترکیب با واکسن سرخک و اوریون در دسترس است. مقصود اصلی از واکسیناسیون سرخجه، پیشگیری از عفونت های سرخجه مادرزادی می باشد. ویروس واکسن در بدن تکثیر نموده و در مقادیر اندک دفع می شود، اما به افـرادِ در تماس انتشار نمی یابد. کودکان واکسینه شده هیچ خطری برای مادران مستعد و زنان باردار ندارند. در مقابل، کودکان غیر ایمن می توانند ویروس وحشی را به خانه ببرند و آن را به اعضای حساس خانواده منتقل سازند. واکسن دست کم در ۹۵٪ از دریافت‌کنندگان، مصونیت مادام العمر ایجاد می کند.

واکسن امن بوده و عوارض جانبی اندکی را در کودکان بر جای می نهد. در بالغین، تنها عوارض جانبی پر اهمیت، آرترالژی و آرتریت گذرا هستند که حدوداً در یک چهارم از زنان واکسینه شده به وجود می آیند.

واکسیناسیون در آمریکا میزان بروز سرخجه را از حدود ۷۰,۰۰۰ مورد در سال ۱۹۶۹ به کمتر از ۱۰ مورد در سال ۲۰۰۴ کاهش داد. موارد اخیر بیشتر در میان اشخاصی که در خارج از آمریکا متولد شده بودند، اتفاق افتاد. متعاقباً

اعلام گردید که ویروس از آمریکا زدوده شده است. مطالعات هزینه – سود هم در کشور های توسعه یافته و هم در کشور های در حال توسعه نشان داد که سود های واکسیناسیون سرخجه بر هزینه ها می ارزند.

## سندرم سرخجه مادرزادی

### بیماری زایی و آسیب شناسی

ویرمیِ مرتبط با عفونت سرخجه در مادر در جریان بارداری، ممکن است به عفونت جفت و جنین منتج شود. تنها تعداد محدودی از سلول های جنینی آلوده می گردند. سرعت رشد سلول های آلوده کاهش می یابد، که به تعداد کمترِ سلول ها در اندام های تحت تأثیر در زمان تولد می انجامد. عفونت ممکن است به نموِ در هم ریخته و هیپوپلاستیک اندام منجر گردد، که نابهنجاری های ساختاری را در نوزاد به همراه دارد [هیپوپلازی : نمو ناکامل یا متوقف شده اندام].

زمان عفونت جنین، میزان اثر تِراتوژنیک (اثر بر جنینِ در حال نمو) را تعیین می کند. به طور کلی هر چه عفونت در مراحل اولیه تری از بارداری اتفاق افتد، آسیب وارده بر جنین بیشتر خواهد شد. عفونت در جریان سه ماهه نخست بارداری در حدود ۸۵٪ از موارد به نابهنجاری در نوزاد منتهی می شود، اما نواقص قابل شناسایی حدوداً در ۱۶٪ از نوزادانی که عفونت را در سه ماهه دوم کسب می کنند، یافت می گردند. چنانچه عفونت مادر پس از هفته ۲۰ ام بارداری روی دهد، نواقص هنگام تولد غیر معمول خواهند بود.

عفونت های مادری ناآشکار نیز می توانند این نابهنجاری‌ها را به وجود آورند. عفونت سرخجه همچنین می تواند به مرگ جنین و سقط جنین خود به خودی بیانجامد.

عفونت درون رحمی با سرخجه، با حضور مزمن ویروس در نوزاد همراه است. در زمان تولد، ویروس به سهولت در ترشحات حلقی، اندام های متعدد، مایع مغزی نخاعی، ادرار، و سوآب های رکتوم قابل شناسایی می باشد. دفع ویروس ممکن است ۱۸-۱۲ ماه بعد از تولد به درازا بکشد، اما سطح دفع عموماً با سن کاهش می یابد.

### یافته های بالینی

ویروس سرخجه از بسیاری از اندام های مختلف و از انواع سلول های نوزادان آلوده شده در رحم جدا شده است و به طور مشابه، آسیب ناشی از سرخجه گسترده می باشد.

جنبه های بالینی سندرم سرخجه مادرزادی را می توان در سه گروه کلی جای داد : (۱) نواقص گذرا در نوزادان، (۲) تظاهرات دائمی که ممکن است در هنگام تولد آشکار گردند یا در جریان سال نخست تشخیص داده شوند، و (۳) نابهنجاری های نموی که در جریان کودکی و نوجوانی نمایان گشته و پیشروی می کنند.

سه نشانه کلاسیکِ سرخجه مادرزادی عبارتند از : آب مروارید، اختلالات قلبی، و ناشنوایی. نوزادان همچنین ممکن است علائم گذرایی از عقب ماندگی رشد، بثورات، بزرگی کبد و طحال (هپاتواسپلنومگالی)، یرقان، و مننگو انسفالیت را نشان دهند.

درگیری سیستم عصبی مرکزی، عمومی تر است. شایع ترین تظاهر نموی سرخجه مادرزادی عقب افتادگی ذهنیِ متوسط تا اساسی است. مشکلات مربوط به تعادل و مهارت های حرکتی در کودکان پیش دبستانی بروز می یابند. نوزادانی که به شدت بیمار اند، ممکن است به بستری شدن نیاز داشته باشند.

پان انسفالیت پیشرونده سرخجه، عارضه ای نادر که در دهه دوم زندگی در کودکان مبتلا به سرخجه مادرزادی ایجاد می شود، تخریب عصبی شدیدی است که به طور اجتناب ناپذیر تا مرگ پیش می تازد.

### ایمنی

به طور طبیعی، آنتی بادی مادریِ ضد سرخجه در شکل IgG به نوزادان منتقل می گردد و طی یک دوره ۶ ماهه، به تدریج از دست می رود. اثبات آنتی بادی های ضد سرخجه از کلاس IgM در نوزادان، برای سرخجه مادرزادی ارزش تشخیصی دارد. از آنجایی که آنتی بادی های IgM از جفت نمی گذرند، حضورشان بیانگر آن است که شاید این آنتی بادی ها توسط نوزاد در رحم سنتز شده باشند. در کودکان مبتلا به سرخجه مادرزادی، ایمنی با واسطه سلول به طور خاص برای ویروس سرخجه آسیب می بیند.

### درمان، پیشگیری، و کنترل

هیچ درمان اختصاصی ای برای سرخجه مادرزادی وجود ندارد. این بیماری را می توان به واسطه ایمونیزاسیون دوران کودکی با واکسن سرخجه، برای مطمئن شدن از این که زنان در سن باروری ایمن اند، پیشگیری نمود.

## خلاصه فصل

- پارامیکسوویروس ها خانواده ای بزرگ هستند؛ شش جنس دارای پاتوژن های انسانی اند. این جنس ها عبارتند از : ویروس‌های پارا آنفولانزا، ویروس سین سیشیال تنفسی، و متاپنوموویروس انسانی (بیماری های تنفسی)؛ ویروس سرخک، ویروس اوریون، و ویروس های هندرا و نیپاه (انسفالیت های مشترک بین انسان و حیوان).

- پارامیکسوویروس‌ها، ویروس‌های RNA دارِ واجد پوشش، با ژنوم پلاریته منفی و غیر قطعه قطعه می‌باشند. تمامی آنها از لحاظ آنتی ژنی پایدار اند.
- پارامیکسوویروس ها به واسطه تماس یا قطرات بزرگ انتقال می یابند و عفونت را از راه دستگاه تنفسی آغاز می نمایند.
- کل چرخه تکثیر پارامیکسوویروس ها در سیتوپلاسم سلول ها رخ می دهد.
- ویروس سین سیشیال تنفسی مهم ترین عامل بیماری دستگاه تنفسی تحتانی در نوزادان و کودکان است. برونشیولیت شدید یا پنومونی اغلب در نوزادان ۶ هفته ای یا ۶ ماهه اتفاق می افتد. بالغین سالمند نیز حساس اند.
- متاپنوموویروس های انسانی، پاتوژن های تنفسی برای کودکان، اشخاص واجد سیستم ایمنیِ به خطر افتاده، و سالمندان هستند. بیماری ناشی از آنها به بیماری حاصل از ویروس سین سیشیال تنفسی شبیه است.
- ویروس‌های پاراآنفولانزا بیماری‌های تنفسی را در تمامی گروه‌های سنی ایجاد می کنند؛ شدید ترین بیماری در نوزادان و کودکان روی می دهد.
- شناسایی RNA ی ویروسی یا آنتی ژن های ویروسی، شیوه های ترجیحی برای تشخیص عفونت های ویروسیِ تنفسی محسوب می شوند.
- ریباویرین برای درمان بیماری ویروس سین سیشیال تنفسی در نوزادان به تأیید رسیده است.
- عفونت های مجدد با ویروس های تنفسی شایع اند.
- اوریون یک بیماری منتشره است، که حدود نیمی از موارد آن موجب تورم غدد بزاقی می شوند. بسیاری از عفونت ها بدون علامت اند.
- سرخک (روبِئولا) یک بیماری بسیار عفونت زا و منتشره است که با بثورات مشخص می گردد. درگیری‌های شدید، از جمله پنومونی و انسفالیت، می توانند رخ دهند. عفونت های ناآشکار نادر هستند.
- سروتایپ های منفردی از ویروس سرخک و اوریون وجود دارند. عفونت ها مصونیت مادام العمر اعطا می کنند.
- برای ویروس های پارا آنفولانزا، ویروس سین سیشیال تنفسی، یا متاپنوموویروس های انسانی هیچ واکسنی در دسترس نیست. هم برای سرخک و هم برای اوریون، واکسن کارآمد وجود دارد.
- ویروس های هندرا و نیپاه پارامیکسوویروس های حیوانی بوده که قادر اند انسان‌ها را آلوده سازند؛ آنها سبب انسفالیت با میزان بالای مرگ و میر می شوند. هیچ درمانی وجود ندارد.
- ویروس روبِلا (سرخجه، سرخک آلمانی) به عنوان یک توگاویروس رده بندی می شود، اما توسط بندپایان انتقال پیدا نمی کند.
- عفونت سرخجه در جریان مراحل اولیه بارداری می تواند به آسیب جدی در جنین، از جمله مرگ آن، بیانجامد. کودکان متولد شده با سرخجه مادرزادی ممکن است به انواعی از مشکلات فیزیکی و نابهنجاری های نموی دچار شوند.
- واکسن سرخجه در دسترس قرار دارد. سرخجه مادرزادی را می توان با واکسیناسیون دوران کودکی، به نحوی که زنان در سن باروری ایمن شوند، پیشگیری نمود.

**پرسش های مروری**

۱. یک کودک ۴ ساله به یک بیماری تب دار حاد دچار می شود. پزشک او، اوریون را تشخیص می دهد. اندامی که غالباً علائم اوریون را نشان می دهد، کدام است؟

الف) ریه ها

ب) تخمدان

پ) غدد پاروتید

ت) پوست

ث) بیضه ها

۲. پارامیکسوویروس ها مشتمل بر مهم ترین عوامل عفونت های تنفسی در نوزادان و کودکان هستند. کدام مورد از مشخصه های پارامیکسوویروس ها نیست؟

الف) ژنوم، RNA ی پلاریته منفی است.

ب) پوشش، حاوی یک گلیکو پروتئین با فعالیت ادغام می باشد.

پ) پارامیکسوویروس ها متحمل بازآرایی ژنتیکی نمی شوند.

ت) چرخه تکثیر در سیتوپلاسم سلول های حساس روی می دهد.

ث) ژنوم، قطعه قطعه است.

۳. یک نوزاد ۲ ماهه به یک بیماری تنفسی دچار می گردد. پزشک او، آن را برونشیولیت (التهاب نایژک ها) تشخیص می دهد. محتمل‌ترین عامل این بیماری کدام است؟

الف) ویروس پارا آنفولانزای نوع ۴

ب) ویروس سین سیشیال تنفسی

پ) ویروس آنفولانزا

ت) متاپنوموویروس

ث) ویروس سرخک

۴. چند پارامیکسوویروس می‌توانند در نوزادان یا کودکان پنومونی ایجاد کنند. برای کدام یک از پارامیکسوویروس‌های زیر یک واکسن ثمربخش در دسترس است که می‌تواند از پنومونی پیشگیری نماید؟

الف) ویروس پارا آنفولانزای نوع ۱

ب) ویروس سرخک

پ) ویروس سین سیشیال تنفسی

ت) ویروس اوریون

ث) متاپنوموویروس

۵. یک زن ۲۷ ساله که ۲ ماه باردار است؛ به تب، بی حالی، و درد مفاصل دچار می شود. بر روی صورت، تنه و دست ها و پا های او بثورات ماکوپاپولار ریزی نمایان است. تشخیص، سرخجه می باشد، و نگرانی در خصوص آلوده شدن جنین و، در نتیجه، سندرم سرخجه ماردزادی شکل می گیرد. کدام یک از گفته های زیر درباره این سندرم صحیح است؟

الف) بیماری را می توان به واسطه واکسیناسیون کودکان در سن مدرسه با واکسن سرخک پیشگیری کرد.

ب) نابهنجاری های مادرزادی هنگامی به وجود می آیند که یک زن باردار غیر ایمن در هر زمانی در جریان بارداری آلوده گردد.

پ) ناشنوایی نقصی شایع در ارتباط با سندرم سرخجه مادرزادی است.

ت) تنها سویه های نادری از ویروس سرخجه تراتوژنیک هستند.

ث) هیچکدام

۶. یک کودک ۵ ساله به تب خفیف، التهاب حاد مخاط بینی (کوریزا)، التهاب ملتحـمه چشم (کونژکتیویت)، و لکه هـای کوپلیک دچـار می شود. پزشک می تواند نتیجه گیری کند که :

الف) کودک احتمالاً با واکسن MMR به طور موفقیت آمیز واکسینه نشده است.

ب) مادر باردار کودک در خطر آلوده شدن است و کودک متولد نشده او در حال توسعه نابهنجاری‌های مادرزادی، از جمله عقب‌ماندگی ذهنی می باشد.

پ) به زودی بر روی صورت کودک بثورات پدید خواهند آمد و فقط ۳-۲ روز دوام خواهند آورد.

ت) درمان کودک با داروی ضد ویروسی ریباویرین باید بلافاصله آغاز شود تا احتمال بروز انسفالیت حاد به حداقل برسد.

۷. ویروس های پارا آنفولانزا همه جا حاضر اند و بیماری های تنفسی را در اشخاص از تمامی سنین ایجاد می کنند. با این حال، عفونت های مجدد با ویروس های پارا آنفولانزا شایع هستند، زیرا :

الف) انواع آنتی ژنیک متعددی از ویروس های پارا آنفولانزا وجود داشته و مواجهه با سویه های جدید به عفونت های جدید می انجامد.

ب) عفونت ها در دستگاه تنفسی، یک پاسخ ایمنی منتشره را بر نمی انگیزند.

پ) تکثیر محدود ویروس رخ داده که منجر به شکست در تحریک تولید آنتی بادی می‌شود.

ت) آنتی بادی IgA ترشحی در بینی کوتاه زیست بوده، چند ماه پس از عفونت از بین می رود.

۸. یک پسر ۲۰ ماهه بیماری ای داشته است که مشخصات آن عبارت بودند از : تب، تحریک پذیری و بثورات قرمز آجری که ابتدا بر روی صورت ایجاد شدند، اما سپس در جهت پایین گسترش پیدا کردند. در این پسر، در ۹ سالگی، شروع تدریجی از تخریب شدید و فراگیر عصبی پدید می آید. SSPE تشخیص داده می شود. کدام یک از گفته های زیر درباره SSPE صحیح است؟

الف) ویروس ناقص واریسلا – زوستر در سلول های مغز حضور دارد.

ب) تیتر های بالایی از آنتی بادیِ ضد سرخک در مایع مغزی نخاعی یافت می شود.

پ) میزان بروز بیماری از زمان عرضه واکسن MMR، بالا رفته است.

ت) تخریبِ به سرعت پیشرونده عملکرد مغز رخ می دهد.

ث) این بیماری نادر بوده، عارضه نهایی از عفونت سرخجه می باشد.

۹. کدام یک از پارامیکسوویروس های زیر یک گلیکو پروتئین سطحی HN دارد که فاقد فعالیت هماگلوتینین است؟

الف) ویروس سرخک

ب) ویروس اوریون

پ) ویروس پارا آنفولانزای نوع ۱

ت) ویروس سین سیشیال تنفسی

ث) ویروس سرخجه

۱۰. یک دختر ۳ ساله به یک عفونت حاد با ویروس تنفسی دچار می شود که به بستری شدن نیاز دارد. درمان ریباویرین لحاظ می گردد. ریباویرین جهت درمان کدام وضعیت زیر مورد تایید است؟

الف) بیماری دستگاه تنفسی تحتانی در نوزادان، ناشی از ویروس سین سیشیال تنفسی

ب) سندرم سرخجه مادرزادی
پ) مننژیت غیر عفونی، ناشی از اوریون
ت) پنومونی ایجاد شده توسط ویروس سرخک در بالغین
ث) انسفالیت مرتبط با ویروس نیپاه
ج) همه موارد

۱۱. سنجش های RT-PCR در تشخیص عفونت های پارامیکسوویروس سودمند اند. کدام یک از گفته های زیر درباره RT-PCR صحیح نیست؟
الف) نسبت به جدا سازی ویروس، سنجشی حساس تر است.
ب) می تواند سویه های ویروسی را بشناسد.
پ) نسبت به شناسایی آنتی ژن، سنجشی سریع تر است.
ت) می‌تواند داده‌هایی را در خصوص تنوع ژنتیکی برای مطالعات اپیدمیولوژی ملکولی در اختیار بگذارد.
ث) نسبت به سرولوژی، برای ویروس‌های پارا آنفولانزا سنجشی اختصاصی‌تر است.

۱۲. تمام گفته های زیر درباره واکسن سرخک صحیح است، مگر :
الف) این واکسن حاوی ویروس زنده ی ضعیف شده است.
ب) این واکسن را نباید همزمان با واکسن اوریون داد، زیرا سیستم ایمنی نمی تواند همزمان به دو آنتی ژن ویروسی داده شده پاسخ گوید.
پ) ویروس در این واکسن تنها یک سروتایپ دارد.
ت) این واکسن را نباید قبل از ۱۵ ماهگی داد، زیرا آنتی بادی های مادری می توانند از پاسخ ایمنی جلوگیری نمایند.

۱۳. تمام گفته های زیر درباره سرخجه صحیح است مگر :
الف) ناهنجاری های مادرزادی عمدتاً هنگامی رخ می دهند که یک زن باردار در جریان سه ماهه نخست بارداری آلوده گردد.
ب) زنانی که گفته می شود هیچگاه سرخجه نداشته اند، با این وجود می‌توانند در سرم خود دارای آنتی بادی خنثی‌کننده باشند.
پ) در یک کودک ۶ ساله، سرخجه یک بیماری ملایم و خود محدود شونده، با درگیری های اندک است.
ت) آسیکلوویر در درمان سندرم سرخجه مادرزادی مؤثر می باشد.

۱۴. تمام گفته های زیر درباره واکسن سرخجه صحیح است، مگر :
الف) این واکسن از عفونت مجدد جلوگیری کرده، از این طریق انتشار ویروس ویرولانت را محدود می کند.
ب) ایمونوژن در این واکسن، ویروس سرخجه کشته شده است.
پ) این واکسن، آنتی بادی هایی را القا می سازد که از منتشر شدن ویروس، به واسطه خنثی کردن آن در جریان مرحله ویرمی جلوگیری می کند.
ت) بروز سرخجه و سندرم سرخجه مادرزادی، هر دو، از زمان عرضه واکسن، به طور معنی داری کاهش یافته اند.

۱۵. تمام گفته های زیر درباره اوریون صحیح است، مگر :
الف) ویروس اوریون یک پارامیکسوویروس است و از این رو ژنوم RNA ی تک رشته ای دارد.
ب) مننژیت یک درگیری شناخته شده از اوریون است.
پ) اورکیت اوریون در کودکان قبل از بلوغ، اغلب به عقیمی منجر می شود.
ت) در جریان اوریون، ویروس از راه گردش خون (ویرمی) به اندام های داخلی مختلف انتشار می یابد.

۱۶. تمام گفته های زیر درباره پان انسفالیت اسکلروزان تحت حاد صحیح است، مگر :
الف) سرکوب ایمنی، یک فاکتور مستعد کننده همیشگی است.
ب) تجمعاتی از نوکلئوکپسید های مارپیچی در سلول های آلوده دیده می شوند.
پ) تیتر های بالایی از آنتی بادی ضد سرخک در مایع مغزی نخاعی یافت می گردند.
ت) از دست رفتنِ به آهستگی پیشرونده عملکرد مغز رخ می دهد.

۱۷. کدام یک از موارد زیر بهترین مدرکی است که بر پایه آن می توان به تشخیص قاطع بیماری اوریون حاد نائل آمد؟
الف) نتیجه ی مثبت آزمون پوستی
ب) افزایش چهار برابری در تیتر آنتی بادی علیه آنتی ژن اوریون
پ) تاریخچه مواجهه با یک کودک مبتلا به اوریون
ت) اورکیت در مردان بالغ جوان

۱۸. کدام یک از گفته های زیر درباره اوریون صحیح است؟
الف) اگرچه غدد بزاقی واضح ترین جایگاه های عفونت هستند، بیضه ها، تخمدان ها، و پانکراس نیز می توانند درگیر شوند.
ب) از آنجایی که هیچ واکسنی علیه اوریون وجود ندارد، ایمونیزاسیون غیر فعال تنها راه پیشگیری از بیماری است.
پ) تشخیص اوریون بر اساس زمینه های بالینی انجام می پذیرد، چرا که ویروس نمی تواند در کشت سلولی رشد کند و آزمون های سرولوژی دقیق نیستند.

ت) رویداد های ثانویه اوریون می توانند اتفاق افتند، زیرا دو سروتایپ از ویروس وجود دارد، و حفاظت اختصاصی به نوع است.

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- پ | ۲- ث | ۳- ب |
| ۴- ب | ۵- پ | ۶- الف |
| ۷- ت | ۸- ب | ۹- ت |
| ۱۰- الف | ۱۱- پ | ۱۲- ب |
| ۱۳- ت | ۱۴- ب | ۱۵- پ |
| ۱۶- الف | ۱۷- ب | ۱۸- الف |

# فصل ۴۱ کوروناویروس ها

## مقدمه

کوروناویروس ها، ویروس های RNA دار بزرگ و پوشش دار هستند. کوروناویروس های انسانی سرماخوردگی ها را ایجاد کرده و ممکن است سبب عفونت های دستگاه تنفسی تحتانی شوند. آنها در گاستروانتریت (التهاب معده و روده) در نوزادان دست دارند. کوروناویروس های جدید به عنوان عامل سندرم تنفسی حاد شدید یا سارس ([SARS] severe acute respiratory syndrome) و سندرم تنفسی خاورمیانه یا مِرس ([MERS]Middle East respiratory syndrome) شناسایی شدند. کوروناویروس های حیوانی به بیماری هایی با اهمیت اقتصادی، در حیوانات اهلی منجر می‌شوند. کوروناویروس‌های حیوانات پست‌تر عفونت‌های پایداری را در میزبان های طبیعی خود مستقر می سازند. کشت ویروس های انسانی دشوار است و از این رو آنها به طور ضعیف ویژگی نمایی شده اند.

## ویژگی های کوروناویروس ها

ویژگی های مهم کورونوویروس ها در جدول ۱-۴۱ ذکر گردیده اند.

جدول ۱-۴۱. ویژگی های مهم کوروناویروس ها

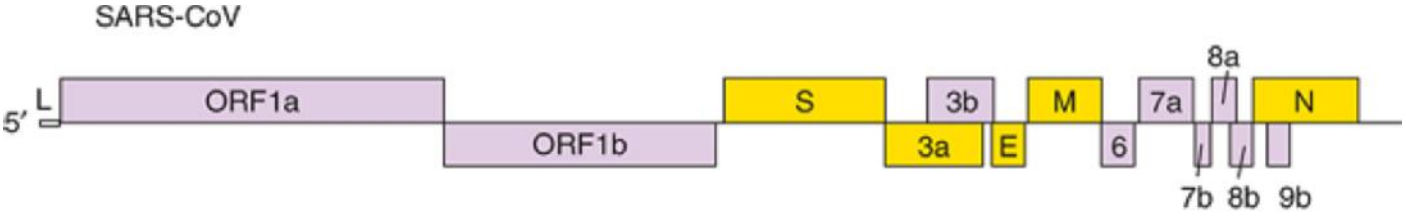
| |
|---|
| **ویریون :** کروی، به قطر ۱۶۰-۱۲۰ nm، نوکلئوپسید مارپیچی |
| **ژنوم :** RNA ی تک رشته ای، خطی، غیر قطعه قطعه، پلاریته مثبت، ۳۲-۲۷ kb، کلاهک دار و پلی آدنیله، عفونت زا |
| **پروتئین ها :** دو گلیکو پروتئین و یک فسفو پروتئین. بعضی ویروس ها از یک گلیکو پروتئین سوم (هماگلوتینین اِستراز) برخوردار اند. |
| **پوشش :** دارای اسپایک های بزرگ، با فاصله وسیع، چماقی شکل یا گلبرگ مانند |
| **تکثیر :** سیتوپلاسم؛ بلوغ ذارت با جوانه زدن به درون شبکه اندوپلاسمی و گلژی |
| **خصوصیات برجسته :**<br>سرماخوردگی ها و سارس را موجب می شوند.<br>فراوانی بالایی از نوترکیبی را نشان می دهند.<br>در کشت سلولی به دشواری رشد می نمایند. |

## ساختار و ترکیب

کوروناویروس ها ذراتی پوشش دار و به قطر ۱۲۰ تا ۱۶۰ نانومتر اند که دارای ژنوم غیر قطعه قطعه ای از RNA ی تک رشته ای و پلاریته مثبت (۳۲-۲۷ kb) می باشند. آنها بزرگ ترین ژنوم را در میان RNA ویروس ها دارا هستند. ژنوم در انتهای ′3 پلی آدنیله است. RNA ی ژنومی جدا شده عفونت زا می باشد. نوکلئوکپسید مارپیچی، ۱۱-۹ nm قطر دارد. بیرون زدگی های چماقی شکل یا گلبرگ مانند به طول ۲۰ nm که با فاصله وسیع بر روی سطح خارجی پوشش قرار گرفته اند الهامگر تاج خورشید (solar corona) هستند (شکل ۱-۴۱). پروتئین های ساختاری ویروس عبارتند از : یک پروتئین نوکلئوکپسید (N) فسفریله ی ۶۰-۵۰ kDa، یک گلیکو پروتئین غشایی (M) ۳۵-۲۰ kDa که به عنوان پروتئین ماتریکس عمل کرده، در دولایه لیپیدی پوشش کار گذاشته شده است و با نوکلئوکپسید بر هم کنش می کند، و گلیکوپروتئین اسپایک (S؛ ۲۲۰-۱۸۰ kDa) که پپلومر های گلبرگ مانند را می سازد. بعضی ویروس ها از جمله کوروناویروس انسانی OC43 (HCoV-OC43) از یک گلیکو پروتئین سوم (HE؛ ۶۵ kDa) برخوردار اند که سبب هماگلوتیناسیون شده و فعالیت استیل استرازی دارد.

*شکل ۱-۴۱. کوروناویروس انسانی OC43. به اسپایک‌های بزرگ و با فاصله وسیع از هم که «تاج خورشید» (کورونا) را پیرامون ویریون پدید آورده اند، توجه نمایید (۲۹۷,۰۰۰×).*

سازمان ژنوم کوروناویروس های نمونه در شکل ۲-۴۱ نشان داده شده است. ترتیب ژن برای پروتئین های کد شونده توسط تمامی کوروناویروس ها عبارت است از : Pol-S-E-M-N-3′. چند قالب باز خواندن که پروتئین‌های غیـر ساختاری و پروتئین HE را کـد می کنند، در میان کوروناویروس ها، در تعداد و ترتیب ژن فرق دارند. ویروس سارس حاوی تعداد نسبتاً زیادی از ژن‌های پاشیده شده برای پروتئین‌های غیرساختاری، در انتهای ۳′ ژنوم است.




*شکل ۲-۴۱. سازمان ژنومی کوروناویروس ها. ژنوم کوروناویروس سارس (SARS-CoV) حدوداً ۲۹/۷ kb است. مستطیل هایی که به رنگ زرد هستند، بیانگر قالب های باز خواندن یا ORF هایی می باشند که پروتئین های ساختاری را به رمز در می آورند (قالب بازخواندن، open reading frame)؛ مستطیل هایی که به رنگ ارغوانی اند، پروتئین های غیر ساختاری را کد می کنند. ORF های مجزا درون هر ژن از یک گونه mRNA منفرد ترجمه می شوند. S، اسپایک (spike)؛ E، پوشش (envelope)؛ M، سرتـاسری غشا (trans-membrane)؛ N، نوکلئـوکپسید (nucleocapsid). محصولات شکست ORF1 با نام های nsp1–16 مشخص می گردند و شامل فسفاتاز، سیستئین پروتئاز ها، یک RNA پلیمراز وابسته به RNA، یک هلیکاز، و یک اندوریبونوکلئاز هستند.*

**رده بندی**

کوروناویریده، در کنار آرتِری ویریده، یکی از دو خانواده درون راسته نیدوویرالِس است. خصوصیات مورد استفاده برای رده بندی کوروناویریده عبارتند از : مورفولوژی ذره، راهکـار منحصر بـه فرد همانند سازی RNA، سازمـان ژنوم و هومولوژی توالی نوکلئوتیدی. در خانواده کوروناویریده، دو زیرخانواده (کوروناویرینه و توروویرینه) و شش جنس (آلفا کوروناویروس، بتا کوروناویروس، گاما کوروناویروس، دلتا کوروناویروس، بافینی ویروس، و تورو ویروس) وجود دارد. توروویروس ها در سُم داران گسترده شده اند و ظاهراً با اسهال ارتباط دارند.

شش کوروناویروس وجود دارند که می توانند انسان ها را آلوده نمایند : آلفا کوروناویروس های 229E و NL63 و بتا کوروناویروس های OC43، HKU1، SARS-CoV، و MERS-CoV. بسیـاری از کوروناویروس ها می توانند حیوانات را آلوده سازند.

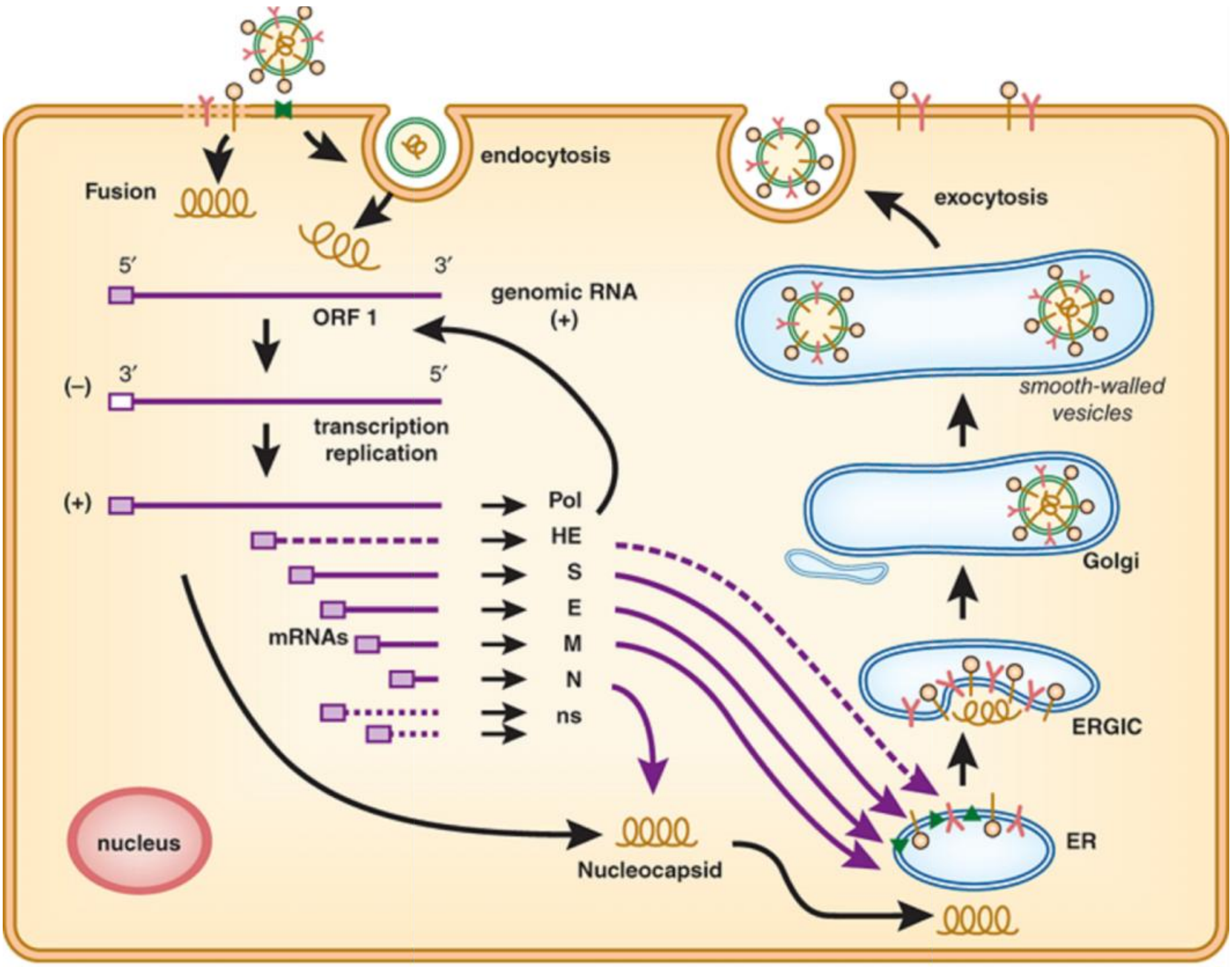
**تکثیر کوروناویروس**

از آنجـایی که کوروناویروس هـای انسانی به خوبی در کشت سلولی رشد نمی کنند، جزئیات تکثیر ویروسی از مطالعات با ویروس هپاتیت موش به دست می آید، که با سویه انسانی OC43 از نزدیک خویشاوند است (شکل ۳-۴۱) چرخه تکثیر در سیتوپلاسم سلول ها رخ می دهد.

ویروس از طریق اسپایک های گلیکو پروتئینی مستقر روی پوشش خود (از طریـق S یا HE) به گیـرنده هـای واقع روی سلول هـای هدف اتصال می یابد. گیـرنده برای کوروناویروس انسانی 229E، آمینو پپتیداز N است، در حالی که گیرنده ی عملکـردی برای ویروس سارس، آنزیم تبدیل کننده آنژیوتِنسین ۲ می باشد. گیرنده برای MERS-CoV دی پتیل پپتیداز ۴ است، که همچنین با عنوان CD25 شناخته می شود. ایزوفرم های متعددی از خانواده گلیکوپروتئین مرتبط با آنتی ژن کارسینو اِمبِریونیک، به عنوان گیـرنده برای کوروناویروس موش به خدمت گـرفته می شوند. آنگاه ذره، احتمالاً به واسطه اندوسیتـوز جذبی، درونگیر می شود. گلیکوپروتئین S ممکن است باعث ادغام پوشش ویروس با غشای سلول گردد.

رخداد نخست بعد از پوسته برداری، ترجمه RNA ی ژنومی ویروس به منظور تولید RNA پلیمراز های وابسته به RNA است. پلیمراز ویروسی یک RNA ی مکمل با طول کامل (رشته منفی) را رونویسی می‌کند که به عنوان الگویی برای مجموعه ای تودرتو از پنج تا هفت mRNA ی تحت ژنومی عمل می نماید. تنها توالی ژن انتهایی ۵′ از هر mRNA رونویسی می شود. کپی هـای RNA ی ژنومی با طول کامل نیـز از RNA مکمل رونـویسی می گردند.

ملکول های به تازگی سنتز شده ی RNA ی ژنومی، در سیتوپلاسم با پروتئین نوکلئوکپسید بر هم کنش می کنند تا نوکلئوکپسید های مارپیچی را شکل دهند. درون RNA ی رهبر، یک اتصال ترجیحی برای پروتئین N وجود دارد. نوکلئوکپسید ها از میان غشا های شبکه اندوپلاسمی خشن و دستگاه گلژی، در نواحی ای که دارای گلیکو پروتئین های ویروسی اند، جوانه می زنند. سپس، ویریون های بالغ ممکن است جهت خروج، در وزیکول هایی به سطح سلول بـرده شوند، یا آن کـه ممکن است در پی لیـز سلول، رهـا گردند.




*شکل ۳-۴۱. چرخه تکثیر کوروناویروس. ویریون ها از راه پروتئین اسپایک به گلیکو پروتئین ها یا گلیکان های گیرنده اختصاصی اتصال می یابند. نفوذ و پوسته برداری، به واسطه ادغام پوشش ویروسی (با میانجی گری پروتئین S) با غشای پلاسمایی یا غشا های اندوزومی رخ می دهند. ژن ۱ از RNA ی ژنومیِ ویروسی به یک پلی پروتئین ترجمه می شود، که مورد پردازش قرار گرفته، کمپلکس ترانسکریپتاز – رپلیکاز را ثمر می دهد. RNA ی ژنومی به عنوان الگویی جهت سنتز RNA های رشته منفی، که در سنتز RNA ی ژنومی با طول کامل و mRNA های تحت ژنومی مورد استفاده اند، به کار گرفته می شود. هر mRNA ترجمه می شود تا فقط پروتئین کد شده از انتهای '۵ از mRNA، از جمله پروتئین های غیر ساختاری، را ثمر دهد. پروتئین N و RNA ی ژنومی ای که به تازگی سنتز شده است، جهت شکل دادن نوکلوکپسید های مارپیچی سر هم می شوند. گلیکو پروتئین غشایی M درون شبکه اندوپلاسمی (ER) الحاق و در دستگاه گلژی لنگر می شود. نوکلئوکپسید (N به علاوه RNA ی ژنومی) به پروتئین M در اتاقک در حال جوانه زنی (ERIC) متصل می گردد. بر هم کنش پروتئین های E و M ماشه جوانه زنی ویریون‌ها، به همراه نوکلئوکپسید را می کشد. گلیکوپروتئین‌های S و HE همراه با پروتئین M، گلیکوزیله و ترایمریزه هستند، و به درون ذرات ویرسی در حال بلوغ الحاق می شوند. ویریون‌ها به واسطه ادغام شبه اگزوسیتوزیِ وزیکول‌ها با غشای پلاسمایی رها می‌گردند. ویریون‌ها ممکن است به سطح غشای پلاسمایی سلول های آلوده، متصل باقی بمانند. کل چرخه کوروناویروس در سیتوپلاسم روی می دهد [ER، شبکه اندوپلاسمی (endoplasmic reticulum)؛ ERGIC، اتاقک حدواسط شبکه اندوپلاسمی – گلژی (ER-Golgi intermediate compartment)].*

ظاهراً، ویریون‌ها از طریق جوانه زنی از غشای پلاسمایی شکل نمی‌گیرند. شمار زیادی از ذرات ممکن است در سطح خارجی سلول های آلوده مشاهده شوند، که احتمالاً این ذرات پس از آزاد سازی به سطح سلول جذب شده اند. برخی کوروناویروس ها سلول را به ادغام وادار می کنند؛ این کار با گلیکو پروتئین S میانجی گری می شود و مستلزم pH = ۶/۵ یا بالاتر است. بعضی از کوروناویروس ها به جای آن که سیتوسیدال (کشنده سلول) باشند، عفونت های پایداری را در سلول مستقر می سازند.

کوروناویروس هـا در جریـان هر دور از تکثیر، فراوانی بالایی از جهش، از جمله میزان بالایی از جهش های حذف، را نشان می دهند. کوروناویروس ها در طی تکثیر متحـمل فراوانی بالایی از نوترکیبی می شوند؛ این مسأله برای یک ویروس RNA دار با ژنوم غیر قطعه قطعه نامعمول بوده و ممکن است در تکامل سویه های ویروسی جدید نقش آفرینی نماید.

## عفونت کوروناویروس در انسان ها

### بیماری زایی

کوروناویروس ها بسیار اختصاصی به گونه اند. اکثر کوروناویروس‌های حیوانیِ شناخته شده به سلول های اپیتلیال دستگاه تنفسی گرایش نشان می دهند. عفونت‌های کوروناویروس در بدن موجود زنده ممکن است منتشر شوند، نظیر عفونت با ویروس هپاتیت موش، یا ممکن است به صورت موضعی باشند. عفونت‌های کوروناویروس در انسانها معمولاً به دستگاه تنفسی فوقانی محدود می گردند.

در مقابل، شیوع SARS-CoV در سال ۲۰۰۳ با بیماری تنفسی شدید، شامل پنومونی و نارسایی تنفسی پیشرونده، مشخص شد. ویروس می تواند همچنین در سایر اندام ها از جمله کلیه، کبد، و روده کوچک، و در مدفوع یافت شود. ویروس سارس احتمالاً از یک میـزبان غیر انسانی، به احتمال زیاد خفاش، منشأ، و پس از تقویـت در پالم سیـوِت هـا (palm civets) در بازار های فروش حیوانات زنده، به انسان ها انتقال پیدا کرده بود. خفاش های نعل اسبی چینی مخازن طبیعی کوروناویروس شبه سارس هستند. در مناطق روستایی جنوب چین، جایی که شیوع آغاز گردید، انسان ها، خوک ها، و پرندگان اهلی در نزدیکی یکدیگر زیست می نمایند و استفاده گسترده ای از گونه های وحشی به منظور غذا و طب سنتی وجود دارد. چنین شرایطی ظهور سویه های ویروسی جدید را پیش می برند.

شیوع MERS-CoV که در سال ۲۰۱۲ آغاز گردید، نیز با پنومونی و نارسایی تنفسی مشخص شد، گرچه اکثر بیماران از بیماری های همراه با این سندرم جان خود را از دست دادند. MERS-CoV احتمالاً از خفاش ها منشأ و در شتر ها گسترش یافت، زیرا حیوانات این منطقه سرم مثبت نشان دادند. این احتمال وجود دارد که تماس با خفاش یا شتر به عفونت های اولیه انسانی منجر شود که می تواند سپس از شخصی به شخص دیگر انتقال یابد.

گمان می‌رود کوروناویروس‌ها از عوامل برخی گاستروانتریت‌ها در انسان‌ها باشند. برای کوروناویروس‌های روده ای چند مدل حیوانی، از جمله TGEV یا ویروس گاسترو انتریت قابل سرایت خوکی ( porcine transmissible gastroenteritis virus) وجـود دارد. بیماری در حیوانـات جوان رخ می دهد و با تخریب سلول اپیتلیال و از دست رفتن ظرفیت جذبی، مشخص می شود. در دهه ۱۹۸۰، در اروپا یک کوروناویروس تنفسی خوکی (PRCV) (porcine respiratory coronavirus) جدید نمایان گشت و اپیدمی های وسیعی را در خوک ها ایجاد نمود. تجزیه و تحلیل توالی نشان داد که PRCV از TGEV، با یک حذف بزرگ در گلیگو پروتئین S1 نشأت گرفته است.

### یافته های بالینی

کوروناویروس های انسانی «سرماخوردگی ها»، معمولاً بدون تب، را در بالغین موجب می شوند. علائم بیماری به علائم ناشی از رینوویروس ها (آبریزش بینی و بی حالی) شباهت دارند. دوره کمون از ۲ تا ۵ روز متغیر است و علائم معمولاً حـدود ۱ هفته پا بـر جا می مانند. دستگاه تنفسی تحتانی به ندرت درگیر می شود، اگرچه پنومونی پنومونی ممکن است رخ دهد. کودکان مبتلا به آسم ممکن است به حملات خِس خِس سینه دچار گردند، و علائم تنفسی ممکن است در بالغیـن مبتلا به بیماری ریـوی مزمـن، وخیـم تـر شوند. کوروناویروس سارس بیماری تنفسی شدیدی را ایجاد می کند. دوره کمون حدود ۶ روز می باشد. علائم اولیه معمول عبارتند از : تب، بی حالی، لرز، سردرد، سرگیجه، سرفه، و گلودرد، که طی چند روز بعد با تنگی نفس دنبال می شود. تعداد زیادی از بیماران دارای عکس های رادیولوژی غیر طبیعی از سینه هستند. بعضی از مـوارد سریعاً تا دشواری تنفسی حـاد پیش رفته، به دستگاه تنفسی مصنوعی نیاز دارند. مرگِ حاصل از نارسایی تنفسی پیشرونده تقریباً در ۱۰٪ از مـوارد، با بالاترین نسبت مرگ در میـان سالمندان روی می دهد. سارس جریانی از سایتوکاین با سطوح افزایش یافته شیمیوکاین ها و سایتوکایـن هـای متعدد در خـون محیطی را برای حـدود ۲ هفته به راه می اندازد.

MERS-CoV در کودکان و بالغین، بیماری تنفسی خفیف تا شدید را ایجاد می کند. بیماران مبتلا به بیماری های همراه، مانند سالمندان، با شدت بیشتری تحت تأثیر قرار می گیرند. دوره کمون ۱۳-۲ روز است، و بیماری طولانی تر در برخی موارد به پنومونی و مرگ می انجامد. یافته های آزمایشگاهی عبارتند از : لکوپنی، لنفوسیتوپنی، ترومبوسیتوپنی، و سطوح افزایش یافته لاکتات دهیدروژناز. میزان مرگ و میر ۳۰٪ اعلام شده است، اما احتمالاً کمتر می باشد، زیرا موارد خفیف معمولاً گزارش نمی شوند.

ویـژگی هـای بالینی انتریـت مـرتبط با کوروناویروس به روشنی بازگـو نشده اند. به نظـر می رسد آنها شبیه به ویژگی های عفونت های روتاویروس باشند.

### ایمنی

به سان سایر ویروس های تنفسی، ایمنی توسعه می یابد، اما کامل نیست. ایمنی علیه آنتی ژنِ بیرون زده ی سطحی، احتمالاً بیشترین اهمیت را برای

حفاظت دارا است. مقاومت در برابر عفونت مجدد ممکن است چند سال باقی بماند، اما عفونت های مجدد با سویه های مشابه شایع اند.

اکثر بیماران مبتلا به سارس و مرس (بیش از ۹۵٪) یک پاسخ آنتی بادی را علیه آنتی ژن های ویروسی توسعه می دهند که توسط آزمون فلئورسنت آنتی بادی یا سنجش ایمنی مرتبط با آنزیم (الایزا) قابل شناسایی است.

**تشخیص آزمایشگاهی**

**الف) شناسایی آنتی ژن و اسید نوکلئیک**

چنانچه یک آنتی سرم با کیفیت بالا در دسترس باشد، با استفاده از آزمون الایزا ممکن است به حضور آنتی ژن های کوروناویروس در سلول های واقع در ترشحات تنفسی پی بـرده شود. کوروناویروس های روده ای را می تـوان با بررسی نمونه هـای مدفوع توسط میکروسکوپ الکترونی شناسایـی کرد. سنجش های واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) ممکن است در یافتن اسید نوکلئیک در ترشحات تنفسی و در نمونه های مدفوع سودمند باشند. ویرمی ناشی از کوروناویروس های سارس و مرس در پلاسما توسط PCR قابل تشخیص هستند.

**ب) جدا سازی و شناسایی ویروس**

جدا سازی کوروناویروس‌های انسانی در کشت سلولی با دشواری همراه است. با این وجود، ویروس های سارس و مرس به کمک سلول های کلیه میمون Vero، از نمونه های اوروفارنکس (حلق دهانی) جدا گردیده اند.

**پ) سرولوژی**

به دلیل دشوار بودن جدا سـازی ویـروس، تشخـیص سرمی بـا استفاده از سرم های دوره نقاهت، روشی عملی در تأیید عفونت‌های کوروناویروس است. آزمون های الایزا و هماگلوتیناسیون ممکن است استفاده شوند. با بهره گیری از یک آزمون هماگلوتیناسیون غیر فعال، که در آن گلبول های قرمزِ پوشیده شده با آنتی ژنِ کوروناویـروس توسط سرم هـای آنتی بادی دار آگلوتینـه می گردند، تشخیص سرولوژیک عفونت های سویه 229E ممکن می شود.

**اپیدمیولوژی**

کوروناویـروس هـای پـراکنش جهانی دارند. آنها یکی از عـوامل اصلی بیماری های تنفسی در بالغین در جریان بعضی از ماه های زمستان (به هنگام بالا بودن میـزان بروز سرماخوردگی هـا) به شمار می رونـد، اما جـدا سازی کوروناویروس ها، نسبت به سایر ویروس های تنفسی پایین است. آنها با شیوع های به خوبی تعریف شده همراه اند.

بـرآورد می گـردد کوروناویـروس هـا مسبب ۳۰-۱۵ درصد از تمـام سرماخوردگی ها باشند. میزان بروز عفونت های کوروناویروس از سالی به سال دیگر فرق داشته، در یک مطالعه ی ۳ ساله، بین ۱ تا ۳۵ درصد بوده است.

آنتی بادی های ضد کوروناویروس های تنفسی در دوران کودکی ظاهـر شده، با سپری شدن سن، در شیوع افزایش پیدا می کنند و در بیش از ۹۰٪ از بالغین یافت می شوند. به نظر می رسد عفونت مجـدد علامت دار می تواند پس از یک دوره ۱ ساله اتفاق بیافتد. هرچند، آنتی بادی های ضد کورونا ویروس های سارس و مرس غیر شایع بوده و در جمعیت به طور وسیع دیده نمی شوند.

کوروناویروس ها معمولاً، همراه با رینوویروس ها، ویروس آنفولانزا، و ویروس سین سیشیال تنفسی، با بیماری تنفسی حاد در سالمندان ارتباط دارند. فراوانی عفونت کوروناویروس حدوداً نصف فراوانی رینوویروس ها و معادل با فراوانی دو ویروس بعدی است.

کوروناویروس ها به واسطه تماس با قطرات تنفسی، سطوح و اشیای آلوده انتقال می یابند. خطر انتقال در مراکـز بهداشتی، با شیـوع هـای مستند بیمارستانی، وجود دارد.

در اواخر سال ۲۰۰۲ شیوع سارس در جنوب چین بروز کرد، و با گذشت زمان، در اواسط ۲۰۰۳ افول پیدا نمود. این شیوع بیش از ۸۰۰۰ مورد سارس، با بیش از ۸۰۰ مورد مرگ (میزان مرگ و میر ۹/۶ درصد) را در ۲۹ کشور موجب گردید. در تقریباً تمامی موارد، تاریخچه ای از تماس نزدیک با یک بیمار مبتلا به سارس، یا مسافرت اخیر به ناحیه ای که سارس در آنجا گزارش شده بود وجود داشت. مسافرت هوایی بین المللی اجازه گسترش سارس در سرتاسر جهان را با سرعتی بی سابقه داد. تجربه سارس نشان داد که در یک دنیای جهانی شده، چنانچه یک شیوع از بیماری عفونی در هر جایی رخ دهد، هر کشوری به خطر می افتد.

به طور جالب توجه، تعداد کمی از مبتلایان به سارس به عنوان «اَبَر انتشار دهنده ها» (super spreader) شناسایی شدند؛ آشکار شده بود که هر یک از آنها بیش از ۱۰ نفر را آلوده ساخته اند. ابر انتشار دهنده ها برای بیماری های نظیر سرخجه، ابولا، و سل نیز توصیف گردیده اند، و احتمالاً مجـموعه خـاصی از فاکتور هـای میزبـانی، ویروسی، و محـیطی را بازتـاب می دهند.

کوروناویروس MERS در سال ۲۰۱۲ به عنوان عامل مرگ یک بیمار مبتلا به نارسایی تنفسی در عربستان، شناسایی گردید. متعاقباً، این ویروس به عنوان عامل شیوع های متعدد بیماری تنفسی از چند کشور، در شبه جزیره عربستان تعیین شد. به نظر می رسد این ویروس در خفاش ها و شتر های این منطقه اندمیک باشد. مسافران آلوده، ویروس را به سایر کشورها گسترش

می دهند، و این ویروس همچنان به عنوان یک خطر برای زائرینی که از مراسم سالانه حج از مکه باز می گردند، باقی مانده است.

درباره اپیدمیولوژی عفونت های روده ای کوروناویروس اندک می دانیم.

## درمان، پیشگیری، و کنترل

هیچ درمان اثبات شده ای برای عفونت ها و هیچ واکسنی وجود ندارد. مهارگر های پروتئاز (مانند لوپیناویر) که در درمان عفونت های ویروس نقص ایمنی انسان به کار می روند، در شرایط آزمایشگاهی، علیه کوروناویروس سارس فعال اند. واکسن های سارس و مرس تحت توسعه می باشند. احتمال حضور MERS-CoV در بیمارانی که از شبه جزیره عربستان باز می گردند، وجود دارد، که نیازمند آزمون مناسب و اقدامات کنترل عفونت به منظور جلوگیری از گسترش بیشتر است.

اقدامات کنترلیِ مؤثر در متوقف نمودن انتشار سارس عبارتند از : جداسازی بیماران، قرنطینه کردن کسانی که در تماس بوده اند، و محدود کردن مسافرت ها، به علاوه استفاده از دستکش، روپوش، عینک ایمنی، و ماسک تنفسی توسط کارکنان مراقبت های بهداشتی.

## خلاصه فصل

- کوروناویروس ها پوشش داشته و حاوی یک ژنوم RNA ی تک رشته ای و پلاریته مثبت اند که بزرگ ترین ژنوم در میان ویروس های RNA دار است.
- کوروناویروس‌های انسانی معمولاً موجب سرماخوردگی‌ها می‌شوند. یک کوروناویروس جدید از یک میزبان غیر انسانی، شیوعی جهانی از سندرم سارس را در سال ۲۰۰۳ موجب گردید.
- MERS-CoV نخست در سال ۲۰۱۲ شناسایی شد، و می تواند در بعضی از بیماران، بیماری تنفسی شدیدی را ایجاد نماید.
- کوروناویروس‌ها، به استثنای ویروس های سارس و مرس، از پراکنش جهانی برخوردار اند.
- هیچ درمان اثبات شده و هیچ واکسنی برای کوروناویروس‌ها وجود ندارد.

## پرسش های مروری

۱. یک زن ۶۳ ساله به تب، سردرد، بی حالی، درد عضلانی، و سرفه دچار می شود. این زمان، اوایل زمستان و فصل ویروس تنفسی است، و پزشک بیمار نمی داند چه ویروس هایی در جامعه حضور دارند. کدام ویروس زیر عامل بیماری تنفسی حاد نیست؟

الف) آنفولانزا ویروس

ب) آدنوویروس

پ) ویروس سین سیشیال تنفسی

ت) کوروناویروس

ث) روتاویروس

۲. بر پایه تجزیه و تحلیل توالی و سنجش های سرولوژی محتمل ترین منشأ کوروناویروس سارس کدام است؟

الف) نوترکیبی بین یک کوروناویروس انسانی و یک کوروناویروس حیوانی که به ایجاد یک ویروس جدید منجر شده است.

ب) پرش یک کوروناویروس حیوانی به انسان ها

پ) جهش یک کوروناویروس انسانی که به افزایش در ویرولانس منجر شده است.

ت) اکتساب ژن های سلولیِ انسان توسط یک کوروناویروس انسانی از راه نوترکیبی که اجازه گریز ویروس از پاسخ ایمنی میزبان را می دهد.

۳. اپیدمی کوروناویروس سارس در سال های ۲۰۰۳-۲۰۰۲ به تعداد زیادی مورد و مرگ انجامید. راه اصلی انتقال کوروناویروس های انسانی کدام است؟

الف) مدفوعی – دهانی

ب) تنفسی

پ) خونی

ت) مادر باردار به نوزاد

ث) فعالیت جنسی

۴. عفونت های کوروناویروس در انسان ها معمولاً سبب سندرم سرماخوردگی می شوند. با این وجود، شیوع اخیر سارس، با پنومونی و نارسایی تنفسیِ پیشرونده مشخص می شد. پیشگیری یا درمان این بیماری ها را با استفاده از کدام مورد می توان انجام داد.

الف) یک واکسن زیرواحدی

ب) یک واکسن زنده ی ضعیف شده ی سازگار با سرما

پ) داروی ضد ویروسی آمانتادین

ت) اقدامات کنترل عفونت، شامل جدا سازی و پوشیدن لباس های حفاظتی

ث) داروی ضد ویروسی آسیکلوویر

۵. یک اپیدمی از عفونت‌های ویروسی تنفسی حاد در میان افراد مسن در یک سالمندان اتفاق می‌افتد. ویروس های آنفولانزا و کوروناویروس که می توانند بیماری تنفسی شدیدی را در این افراد به وجود آورند، مورد ظن هستند. کدام یک از خصوصیات زیر در این ویروس ها مشترک است؟

الف) ژنوم قطعه قطعه
ب) ژنوم RNA ی عفونت زا
پ) فراوانی بالای نوترکیبی در جریان تکثیر
ت) عفونت انسان ها توسط یک سروتایپ واحد
ث) ژنوم پلاریته منفی

۶. تمام موارد زیر از خصوصیات مشترک کوروناویروس ها اند، مگر یک مورد. آن مورد کدام است؟
الف) دارا بودن آنتی ژن های واکنش پذیر متقاطع با ویروس های آنفولانزا
ب) دارا بودن بزرگ ترین ژنوم در میان ویروس‌های RNA دار
پ) توانایی ایجاد گاستروانتریت
ت) داشتن پراکنش جهانی

۷. کوروناویروس سارس با کوروناویروس انسانی HCoV-OC43 در بعضی از خصوصیات، اما نه همه، اشتراک دارد. کدام یک از گفته های زیر برای کوروناویروس سارس صحیح است؟
الف) شیوع های سالانه را در جریان زمستان ایجاد می کند.
ب) پراکنش جهانی دارد.
پ) جمعیت های در خطر برای بیماری، شامل کارکنان بخش سلامت هستند.
ت) میزبان های طبیعی، پالم سیوِت ها می باشند.

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱– ث | ۲– ب | ۳– ب |
| ۴– ت | ۵– پ | ۶– الف |
| ۷– پ | | |

# فصل ۴۲ هاری، عفونت های ویروسی آهسته، و بیماری های پریونی

**مقدمه**

بسیاری از ویروس های مختلف می توانند به سیستم عصبی مرکزی هجوم برده و بیماری ایجاد کنند. این فصل در خصوص هاری، یک انسفالیت ویروسی ترسناک از زمان باستان که همچنان یک بیماری غیر قابل درمان است؛ عفونت های ویروسی آهسته؛ و انسفالوپاتی های اسفنجی شکل قابل انتقال – نابهنجاری های نادر زوال عصبی که از عواملی نامعمول موسوم به «پریون ها» ناشی می شوند – به بحث می پردازد.

**هاری**

هاری یک عفونت حاد سیستم عصبی مرکزی است که تقریباً همواره کشنده می باشد. ویروس معمولاً از راه گاز گرفتگی یک حیوان هار، به انسان ها انتقال می یابد. اگرچه تعداد موارد انسانی اندک است، اما هاری به دلیل گستردگی آن در میان مخازن حیوانی، یک مسأله مهم در بهداشت عمومی به شمار می رود.

**ویژگی های ویروس**

**الف) ساختار**

ویروس هاری یک رابدوویروس است که در ویژگی های مورفولوژیکی و بیوشیمیایی با ویرس استوماتیت وزیکولی گاو ها و چند ویروس حیوانی، گیاهی، و حشره ای اشتراک دارد (جدول ۱-۴۲). رابدوویروس ها ذراتی میله ای یا گلوله مانند به اندازه ۱۸۰ nm × ۷۵ هستند (شکل ۱-۴۲). این ذرات توسط یک پوشش غشایی، با اسپایک های بیرون زده به طول ۱۰ nm محاط شده اند. پپلومر ها (اسپایک ها) متشکل از ترایمر هایی از گلیکو پروتئین ویروسی می باشند. درون پوشش، یک ریبونوکلئوکپسید جای گرفته است. ژنوم، RNA ی تک رشته ای، و پلاریته منفی (۱۲ kb؛ وزن ملکولی $۱۰^{۶}$ × ۴/۶) است. ویریون ها حاوی یک RNA پلیمراز وابسته به RNA اند. ذرات از چگالی شناور ۱/۱۹ $g/cm^3$ در کلرید سزیم و وزن ملکولی $۱۰^{۶}$ × ۱۰۰۰–۳۰۰ برخوردار اند.

**ب) رده بندی**

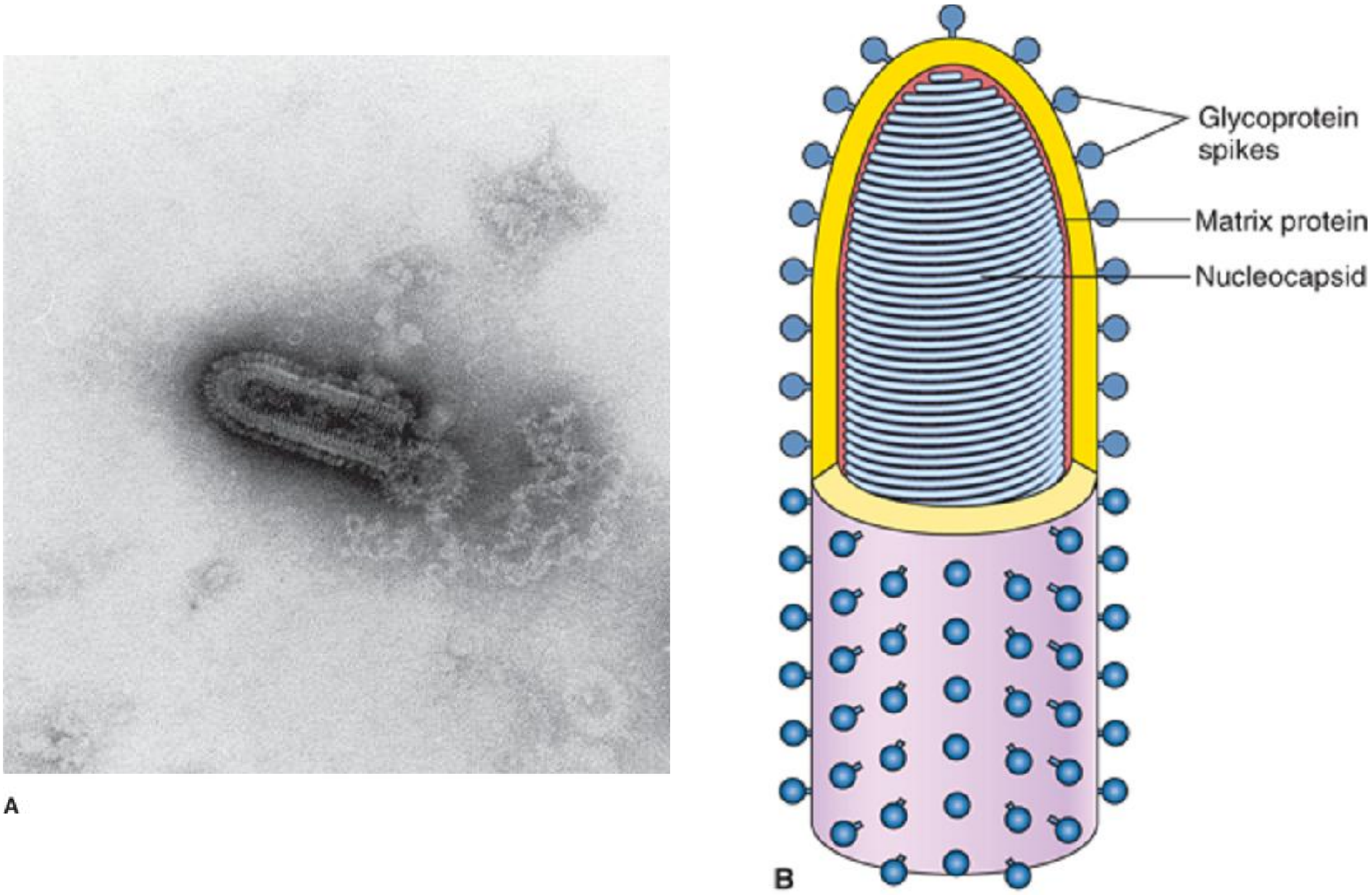
ویروس ها در خانواده رابدوویریده رده بندی می شوند. ویروس های هاری به جنس لیساویروس تعلق دارند، در حالی که ویروس های شبه استوماتیت وزیکولی از اعضای جنس وزیکولوویروس هستند. رابدوویروس ها در طبیعت، پراکنش وسیعی داشته، مهره داران، بی مهرگان، و گیاهان را آلوده می سازند. هاری تنها رابدوویروسی است که از نظر پزشکی اهمیت دارد. بسیاری از رابدوویروس های حیوانی، حشرات را آلوده می کنند، اما هاری این کار را انجام نمی دهد.

جدول ۱-۴۲. ویژگی های مهم رابدوویروس ها

| |
|---|
| **ویریون :** گلوله مانند، ۷۵ nm قطر × ۱۸۰ nm طول |
| **ترکیب :** RNA (۴٪)، پروتئین (۶۷٪)، لیپید (۲۶٪)، هیدرات کربن (۳٪) |
| **ژنوم :** RNA ی تک رشته ای، خطی، غیر قطعه قطعه، پلاریته منفی، با وزن ملکولی ۴/۶ میلیون، ۱۲kb |
| **پروتئین ها :** پنج پروتئین اصلی؛ یک گلیکوپروتئن پوشش است. |
| **پوشش :** دارد |
| **تکثیر :** سیتوپلاسم؛ ویریون ها از غشای پلاسمایی جوانه می زنند |
| **خصوصیات برجسته :**<br>ردیف گسترده ای از ویروس ها با طیف میزبانی وسیع<br>این گروه، ویروس مرگبار هاری را در بر دارد. |

**پ) واکنش ها در برابر عوامل فیزیکی و شیمیایی**

ویروس هاری به هنگام ذخیره شدن در دمای ۱۴°C هفته ها و در دمای ۷۰°C– سال ها بقا دارد. این ویروس توسط $CO_2$ غیر فعال می‌شود، بنابراین روی یخ خشک، باید در ویال های شیشه ای مهر و موم شده ذخیره گردد. ویروس هاری در پی مواجهه با تابش فرابنفش یا نور خورشید، حرارت (۱ ساعت در ۵۰°C)، حلال های لیپید (اتر، داکسی کولات سدیم ۰/۱ درصد) تریپسین، شوینده ها، و pH بسیار بالا یا بسیار پایین به سرعت کشته می شود.




*شکل ۱-۴۲. ساختار رابدوویروس ها. A : ریزنگار الکترونی از مشخصه ذره گلوله مانند از خانواده رابدوویروس (×۱۰۰,۰۰۰). در اینجا، ویروس استوماتیت وزیکولی که با فسفوتنگستات پتاسیم رنگ آمیزی گشته است، نشان داده شده است. B : مدل ترسیمی از ویروس هاری که اسپایک های گلیکوپروتئینی سطحی ای را نشان می دهد که از پوشش لیپیدیِ محاط کننده ی نوکلئوکپسید داخلی و پروتئین ماتریکسِ آستر کننده ی پوشش، بیرون زده اند. نوکلئوکپسید، ژنوم منفرد به علاوه نوکلئوپروتئین و پروتئین های پلیمراز را در بر دارد.*

### ت) تکثیر ویروس

چرخه تکثیر رابدوویروس در شکل ۲-۴۲ نشان داده شده است. ویروس هاری از راه اسپایک های گلیکو پروتئینی خود به سلول ها اتصال می یابد؛ گیرنده نیکوتینیک استیل کولین ممکن است به عنوان یک گیرنده سلولی برای ویروس هاری به خدمت گرفته شود. ژنوم RNA تک رشته‌ای به وسیله RNA پلیمرازِ همراه با ویریون به پنج گونه mRNA رونویسی می گردد. الگو برای رونویسی RNA ژنوم در شکل ریبونکلئو پروتئین (RNP) (پوشیده شده در پروتئین N و حاوی ترانسکریپتاز ویروسی) است. mRNA هـای تک سیسـترونی، پنج پروتئین ویریون را کـد می کنند. نوکلئوکپسید (N)، پروتئین هـای پلیمراز (L و P)، ماتریکس، (M)، و گلیکوپروتئین (G). RNP ژنوم الگویی برای RNA پلاریته مثبت مکمل است، که مسئول تولید RNA جدید پلاریته منفی می باشد. پروتئین های ویروسی یکسانی به عنوان پلیمراز برای همانند سازی RNA ی ویروسی، به علاوه برای رونویسی به خدمت گرفته می شوند. ترجمه ی درجریان، مخصوصاً به پروتئین های ویروسیِ N و P، برای تکثیر ضروری است. RNA ی ژنومیِ بـه تازگی همانند سازی شده، با ترانسکریپتاز ویروسی و نوکلئوپروتئین همراه می شود تا هسته ها یا مراکز RNP را در سیتوپلاسم شکل دهد. ذرات به واسطه جوانه زنی از میان غشای پلاسمایی، پوشش را کسب می نمایند. پروتئین ماتریکس لایه ای را بر روی لبه داخلی پوشش می سازد، در حالی که گلیکوپروتئین ویروسی بر روی لایه خارجی قرار داشته و اسپایک ها را به وجود می آورد.

### ث) حساسیت حیوانی و رشد ویروس

ویروس هاری طیف میزبانی وسیعی دارد. تمام حیوانات خونگرم و انسان ها می توانند آلوده شوند. حساسیت در میان گونه های پستانداران از بسیار بالا (روباه، کایوت [گرگ صحرایی آمریکای شمالی]، گرگ) تا پایین (اپاسُم [صاریغ]) متغیر است؛ حیواناتی که حساسیت بینابینی دارند عبارتند از: راسو، راکون، و خفاش (جدول ۲-۴۲). ویروس به طور گسترده در بدن حیوانات آلوده به ویژه در سیستم عصبی، بزاق، ادرار، لنف، شیر، و خون توزیع می شود. بهبودی از عفونت نادر است، مگر در برخی خفاش هـا، که ویـروس در آنها

به طور غیر عادی با غدد بزاقی وفق یافته است. خفاش‌های خون آشام ممکن است بدون داشتن هیچ نشانه ای از بیماری، ماه ها ویروس را انتقال دهند.

هنگامی که سویه ها به طور تازه در آزمایشگاه جدا شوند، تحت عنوان ویروس خیابان (street virus) اشاره می‌گردند. چنین سویه هایی دوره کمون طولانی و متغیر (معمولاً ۶۰-۲۱ روز در سگ ها) را نشان می دهند، و به طو منظم اجسام انکلوژن درون سیتوپلاسمی را تولید می کنند. پاساژ متوالیِ مغز به مغز در خرگوش ها، یک ویروس ثابت (fixed virus) را ثمر می دهد که دیگر در بافت خارج عصبی تکثیر نمی نماید. این ویروس ثابت (یا جهش یافته) به سرعت به تکثیر می پردازد و دوره کمون کوتاه شده ای تا ۶-۴ روز دارد. اجسام انکلوژن فقط به دشواری یافت می شوند.

### ج) ویژگی های آنتی ژنی

یک سروتایپ واحد از ویروس هاری وجود دارد. با این همه، در نواحی جغرافیایی متفاوت، در بین ویروس های جدا شده از گونه های متفاوت (راکون ها، روباه ها، راسو ها، سگ ها، خفاش ها) اختلافات سویه به چشم می خورد. این سویه های ویروسی را می توان به واسطه اپیتوپ های نوکلئو پروتئین و گلیکو پروتئین – که توسط آنتی بادی های مونوکلونال، به علاوه توالی های نوکلئوتیدی اختصاصی تشخیص داده می شوند – از یکدیگر تمیز داد. دست کم هفت وارایانت (نوع) آنتی ژنی در حیوانات زمینی و در خفاش ها یافت شده است.

گلیکو پروتئین G فاکتور اصلی در تهاجم عصبی و بیماری زایی ویروس هاری است. جهش یافته‌های غیر ویرولانت ویروس هاری با استفاده از برخی آنتی بادی های مونوکلونال علیه گلیکوپروتئین ویروسی، انتخاب می شوند. جانشینی در موقعیت اسید آمینه ۳۳۳ از گلیکوپروتئین، به فقدان ویرولانس می انجامد، که نشان از نقش حیاتی این پروتئین در بیماری زایی دارد.

اسپایک‌های خالص شده‌ی حاوی گلیکوپروتئین ویروسی، آنتی بادیِ خنثی کننده را در حیوانات بر می انگیزنند. آنتی سرم تهیه شده علیه نوکلئوکپسید خالص شده، در ایمونو فلئورسنسِ تشخیصی برای هاری استفاده می شود.

جدول ۲-۴۲. حساسیت حیوانی نسبت به هاری

| بسیار بالا | بالا | متوسط | پایین |
|---|---|---|---|
| روباه | هامستر | سگ | اُپاسُم |
| کایوت | راسو | گوسفند | |
| شغال | راکون | بز | |
| گرگ | گربه | اسب | |
| کاتِن رت | خفاش | نخستی | |
| | خرگوش | | |
| | گاو | | |

### بیماری زایی و آسیب شناسی

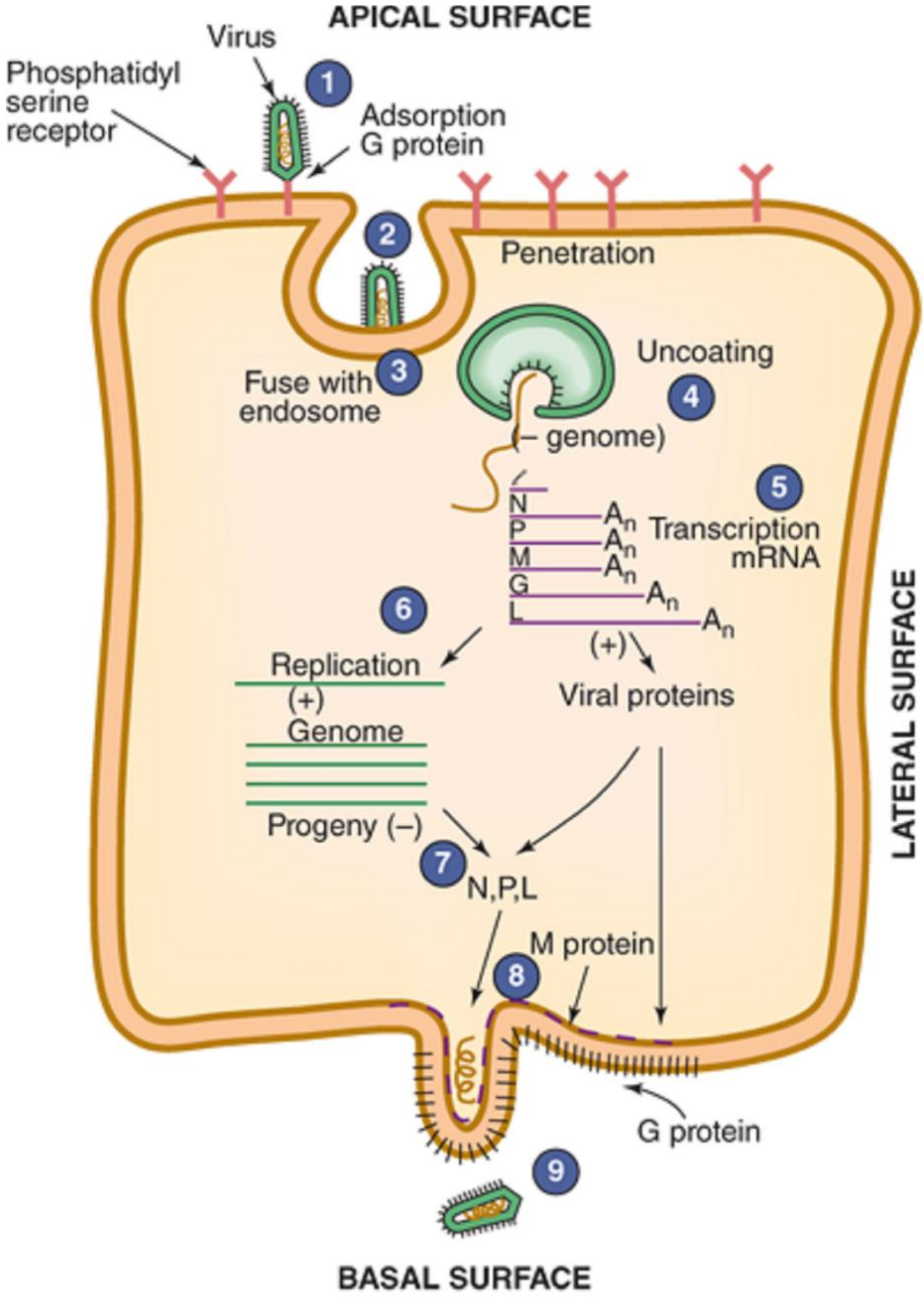
ویروس هاری در بافت عضلانی یا پیوندی، در جایگاه تلقیح تکثیر می گردد و آنگاه به اعصاب محیطی در اتصالات عصبی عضلانی وارد می‌شود و رو به بالا در اعصاب تا سیستم مرکزی گسترش می یابد. هرچند احتمال ورود ویروس هاری مستقیماً به سیستم عصبی مرکزی بدون تکثیر موضعی نیز می رود. ویروس در سیستم عصبی مرکزی تکثیر گشته و انسفالیت پیشرونده را توسعه می‌دهد. سپس، ویروس از طریق اعصاب محیطی به غدد بزاقی و سایر بافت ها می رسد. عضوی که از بالاترین ویروس برخوردار می شود، غده بزاقی فک زیرین است. سایر اندام هایی که ویروس هاری در آنها یافت شده است، عبارتند از : پانکراس، کلیه، قلب، شبکیه و قرنیه چشم. ویروس هاری از خون اشخاص مبتلا به دست نیامده است.

حساسیت به عفونت و دوره کمون ممکن است به سن میزبان، زمینه ژنتیکی، و وضعیت ایمنی، سویه ویروسیِ درگیر، مقدار تلقیح، شدت پارگی بدن و فاصله ای که ویروس از نقطه ورود خود تا سیستم عصبی مرکزی می پیماید، بستگی داشته باشد. میزان بالاتر حمله و دوره کوتاه تر کمون در اشخاصی دیده می شود که گاز گرفتگی بر روی صورت یا سر آنها باشد؛ پایین ترین میزان مرگ و میر در کسانی مشاهده م ی‌شود که گاز گرفتگی بر روی پای آنها است.

ویروس هاری انکلوژن سیتوپلاسمی ائوزینوفیلیک اختصاصی، موسوم به جسم نِگری (Negri body) را در سلول های آلوده ایجاد می‌کند. اجسام نگری مملو از نوکلئوکپسید های ویروسی اند. حضور چنین انکلوژن هایی شاخص بیماری هاری است، اما آنها دست کم در ۲۰٪ از موارد، مشاهده نمی شوند. از این رو، نبود اجسام نگری به معنای نفی هاری نیست. با توسعه آزمون‌های تشخیصی اختصاصی‌ترِ فلئورسنت آنتی بادی و واکنش زنجیره ای پلیمراز – رونویسی معکوس، از اهمیت اجسام نگری در تشخیص هاری کاسته شده است.

### یافته های بالینی

هاری در اصل یک بیماری حیوانات پست است و به واسطه گازگرفتگی حیوانات هار یا به واسطه تماس با بزاق این حیوانات، به انسان ها انتقال می یابد. بیماری یک انسفالیت حاد، برق‌آسا، و کشنده است. دوره کمون در انسان‌ها معمولاً ۳-۱ ماه است، اما ممکن است کوتاه، تا یک هفته، یا طولانی تا بیش از ۱ سال باشد. این دوره معمولاً در کودکان نسبت به بالغین کوتاه تر است. طیف بالینی را می توان به سه مرحله تقسیم نمود : مرحله کوتاهِ پیش درآمد، مرحله حاد نورولوژیک، و کُما. مرحله پیش درآمد، با ۱۰-۲ روز ماندگاری، ممکن است هر یک از علائم غیر اختصاصی زیر را نشان دهد : بی‌حالی، بی اشتهایی، سردرد، فتوفوبی (نور هراسی) تهوع و استفراغ، گلودرد، و تب. معمولاً یک احساس غیر طبیعی در پیرامون جایگاه زخم وجود دارد.




شکل ۲-۴۲ مراحل تکثیر یک رابدوویروس : (۱) اتصال ویروس؛ (۲) نفوذ به درون یک اندوزوم؛ (۳) ادغام ویروس با غشای اندوزومی، رها سازی مرکز (core) به داخل سیتوپلاسم؛ (۴) پوسته برداری از نوکلئوکپسید؛ (۵) رونویسی از RNA ی ژنومیِ پلاریته منفی ویروسی به RNA ی پلاریته مثبت؛ (۶) به خدمت گرفته شدن RNA ی پلاریته مثبت برای سنتز ژنوم ویروسی، به علاوه برای سنتز mRNA ای که پروتئین های ویروسی را ثمر می دهد؛ (۷) الحاق RNA ی پلاریته منفی به درون نوکلئوکپسید (N)؛ (۸) متصل شدن نوکلئوکپسید به پروتئین ماتریکس (M) در سطح سلول؛ (۹) جوانه زنی ویروس از سطح سلول.

در جریان مرحله حاد نورولوژیک، که ۷-۲ روز به طول می انجامد، بیماران نشانه هایی از نقص در عملکرد سیستم عصبی، از قبیل دستپاچگی (داشتن حالت عصبی) و دلواپسی (تشویش) را بروز می دهند. فعالیت بیش از اندازه اعصاب سمپاتیک شامل اشک ریزی، اتساع مردمک چشم، افزایش در ترشح بزاق و تعریق مشاهده می گردد. بخش عمده ای از بیماران، هیدروفوبی (آب هـراسی) یا آئروفوبی (باد هـراسی؛ ترس به هنگام احساس نسیم) را نشان می دهند. این مرحله با حملات تشنج یا کما و مرگ دنبال می گردد. علت اصلی مـرگ، فلج تنفسی می باشد. هاریِ فلجی (پارالیتیک) حـدوداً در ۳۰٪ از بیماران، غالباً در کسانی که با ویروس هاری خفاش آلوده شده اند، اتفاق می افتد. در بعضی از بیماران که ۳۰ روز زنده می‌مانند، بیاری روند آهسته‌تری دارد. بهبود و بقا به شدت نادر است.

در هر مـورد از انسفالیت یا میلیت با عـامل ناشناخته، حتی در غیـاب تاریخچه ای از مواجهه، باید هاری را لحاظ کرد. اکثر موارد هاری در آمریکا در اشخاصی دیده می شوند که هیچ مواجهه معلومی نداشته اند. به دلیل دوره کمون طولانی مدت، افراد ممکن است رویداد مواجهه احتمالی را به فراموشی بسپارند. افرادی که هاری خفاش می گیرند، اغلب گازگرفتگی خفاش را به یاد نمی آورند.

دوره معمول کمون در سگ ها از ۸-۳ هفته متغیر است، اما ممکن است کوتـاه، تا ۱۰ روز باشد. از نظر بالینی، بیمـاری در سگ هـا به همان سه مرحله ای که در هاری انسانی وجود دارد تقسیم می شود.

**تشخیص آزمایشگاهی**

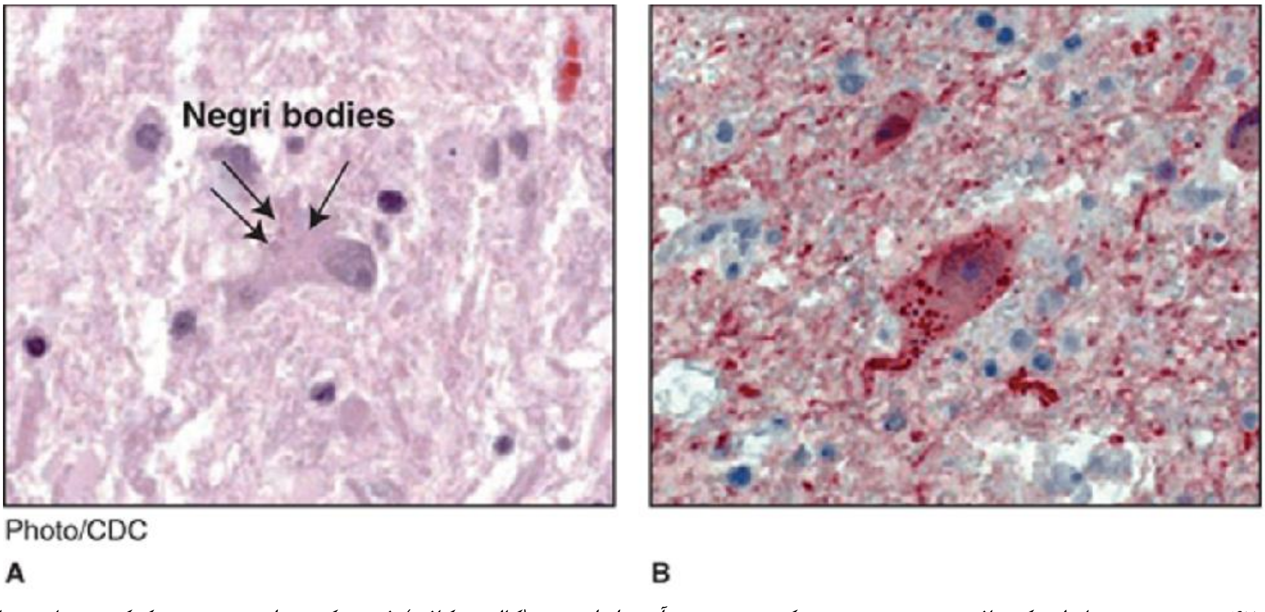
هیچ آزمونی برای تشخیص عفونت هاری در انسان ها پیش از پیدایش علائم بالینی وجود ندارد. هاری را می توان به واسطه آزمون فلئورسنت آنتی بادی مستقیم، از حیوانات معدوم شده تشخیص داد.

**الف) آنتی ژن ها یا اسید های نوکلئیک ویروس هاری**

در حال حاضر، از طریق ایمونو فلئورسنس یا رنگ آمیزی ایمونو پراکسیداز با استفاده از آنتی بادی های مونوکلونالِ ضد هاری، بافت های آلوده به ویروس هاری به سرعت و به دقت شناسایی می شوند. یک نمونه بیوپسی معمولاً از پوست گردن در مرز مو گرفته می شود. نمونه های تثبیت شده‌ی مغز یا بافت قرینه ممکن است به کار روند.

تشخیص پاتولوژیکِ قطعی هاری می تواند بر پایه یافتن اجسام نگری در مغز یا نخاع صورت پذیرد. آنها به وضوح کران بندی شده، کم و بیش کروی، و به قطر ۱۰-۲ μm هستند، و ساختـار درونی مشخصی با گرانول هـای بازوفیلیک در ماتـریکس ائوزینوفیلک دارند. اجسام نگـری در بـر دارنده ی آنتی ژن های ویروس هاری اند (شکل ۳-۴۲). هم اجسام نگری و هم آنتی ژن های هاری را معمولاً می توان در حیوانات یا انسان های مبتلا به هاری یافت، اما آنها به ندرت در خفاش ها یافت می شوند.

آزمون واکنش زنجیره ای پلیمراز – رونویسی معکوس را می توان جهت تقویت بخش هایی از ژنوم ویروس هاری از بافت تثبیت شده یا بدون تثبیت مغز یا از بزاق استفاده نمود. تعیین توالیِ محصولات تقویت شده، اگرچه یک آزمون تشخیصی نامعمول است، اجازه شناسایی سویه ویروس عفونت زا را می دهد.




*شکل ۳-۴۲. بررسی هیستوپاتولوژیکِ بافت سیستم عصبی مرکزیِ به دست آمده از اتوپسی (کالبد شکافی) فردی که در اثر عفونت مشکوک به هاری جان خود را از دست داده است، انکلوژن های سیتوپلاسمی عصبی (اجسام نگری) را پس از رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (A) و آنتی ژن ویروس هاری (قرمز) را پس از رنگ آمیزی ایمونو هیستو شیمیایی (B) نشان می دهد.*

**ب) سرولوژی**

آنتی بادی های سرمی بر ضد ویروس هاری را می توان به کمک آزمون‌های ایمونو فلئورسنس یا نوترالیزاسیون شناسایی کرد. این قبیل آنتی بادی ها در انسان ها یا حیوانات آلوده، در جریان پیشرفت بیماری، به آهستگی، اما پس از واکسیناسیون با واکسن های مشتق شده از سلول، بی درنگ توسعه می یابند. آنتی بادی ها در اشخاص مبتلا به هاری، اما نه در پاسخ به واکسیناسیون، در مایع مغزی نخاعی تولید تولید می شوند.

**پ) جدا سازی ویروس**

بافتِ در دسترس به طور درون مغزی به موش های شیرخوار تلقیح می شود. عفونت در موش ها به انسفالیت و مرگ می اًانجامد. سیستم عصبی مرکزی حیوانِ تلقیح شده، برای اجسام نگری و آنتی ژن هاری مورد بررسی قرار می گیرد. در آزمایشگاه های تخصصی، رده های سلولی هامستر و موش می‌توانند به منظور رشد سریع (۴-۲ روزه) ویروس هاری تلقیح شوند؛ این روش به مراتب سریع تر از جدا سازی ویروس در موش ها است. ویروسِ جدا شده، به واسطه آزمون های فلئورسنت آنتی بادی با آنتی سرم اختصاصی شناسایی می شود. جدا سازی ویروس آنچنان زمان بر است که در اتخاذ تصمیم در خصوص تجویز واکسن سودمند نیست.

**ت) مشاهده حیوان**

تمام حیواناتی که «هار» یا مشکوک به هار لحاظ می گردند (جدول ۳-۴۲) باید جهت بررسی آزمایشگاهی بافت عصبی، بلافاصله کشته شوند. سایر حیوانات را باید به مدت ۱۰ روز برای مشاهده نگهداری نمود. چنانچه آنها هر علامتی از انسفالیت، هاری، یا رفتار غیر معمول را بروز دهند، باید کشته شوند و بافت های آنها در آزمایشگاه تحت بررسی قرار گیرد. در صورتی که آنها پس از گذشت ۱۰ روز، طبیعی به نظر برسند، تصمیم ها باید در پی مشاوره با کارشناسان مراکز بهداشت گرفته شوند.

**ایمنی و پیشگیری**

تنها یک نوع آنتی ژنیک از ویروس هاری شناخته شده است. بیش از ۹۹٪ از عفونت ها در انسان ها و سایر پستاندارانی که علائم را توسعه می دهند، کشنده اند. احتمال بقا پس از شروع علائم هاری بسیار نادر می باشد. از این رو، لازم است اشخاصی که در معرض خطر هستند، ایمونیزاسیون پیشگیرانه را دریافت نمایند، و این که ماهیت و خطر هر مواجهه ارزیابی شود، و در صورتی که گمان برود مواجهه آنان مخاطره آمیز بوده است، پروفیلاکسیِ پس از مواجهه تجویز گردد (جدول ۳-۴۲). از آنجایی که درمان بعد از آغاز بیماری بالینی بی‌فایده است ضرورت دارد که درمان پس از مواجهه، بی‌درنگ شروع شود. پروفیلاکسی پس از مواجهه شامل پاکسازی فوری و کامل تمامی زخم ها با آب و صابون، تجویز ایمونوگلوبولین هاری، و رژیم واکسیناسیون است.

جدول ۳-۴۲. راهنمای پروفیلاکسیِ پس از مواجهه با هاری – آمریکا، ۲۰۰۸

| نوع حیوان | ارزیابی حیوان | درمان شخص مواجه شده[a] |
| --- | --- | --- |
| توصیه های زیر صرفاً یک راهنما هستند. در استفاده از آنها، گونه حیوانیِ درگیر، وضعیت گاز گرفتگی یا دیگر انواع مواجهه،؛ وضعیت واکسیناسیون حیوان، و حضور هاری در منطقه را باید لحاظ نمود. یادآوری : چنانچه سؤالاتی درباره لزوم پروفیلاکسی هاری به وجود آید، باید از کارشناسان محلی یا کشوری مراکز بهداشت مشاوره گرفت. | | |
| **اهلی** | | |
| سگ، گربه، موش خرما | سالم و در دسترس برای ۱۰ روز مشاهده<br>هار یا مشکوک به هار<br>ناشناخته (حیوان گریخته است) | نیاز نیست، مگر با بروز علائم هاری درحیوان.<br>بلافاصله پروفیلاکسی آغاز گردد.<br>از کارشناسان مرکز بهداشت مشاوره گرفته شود. |
| **وحشی** | | |
| راسو، راکون، خفاش، روباه، کایوت ،و سایرگوشتخواران | هار در نظر گرفته می شود، مگر آنکه با استفاده از آزمون‌های آزمایشگاهی منفی بودن آن ثابت گردد. | پروفیلاکسی فوری را باید در نظر گرفت. |
| **سایر** | | |
| احشام، جوندگان، لاگومورف (خرگوش و خرگوش صحرایی) | هر مورد باید به طور جداگانه در نظر گرفته شود. درباره لزوم پروفیلاکسی هاری باید از کارشناسان محلی یا کشوری مراکز بهداشت مشاوره گرفت. گاز گرفتگی سنجاب، هامستر، خوکچه هندی، رت، موش، سایر جوندگان، خرگوش، و خرگوش صحرایی تقریباً هیچگاه به پروفیلاکسی هاری نیاز ندارد. | |

a. پروفیلاکسی مشتمل بر پاکسازی فوری و کامل گاز گرفتگی ها و زخم ها با آب و صابون، تجویز ایمونوگلوبولین هاری، و واکسیناسیون است.

**الف) پاتوفیزیولوژیِ پیشگیری هاری با واکسن**

احتمالاً ویروس باید در عضله ی نزدیک به جایگاه تلقیح تکثیر یابد تا غلظت ویروس برای استقرار عفونت در سیستم عصبی مرکزی کافی باشد. اگر بتوان بلافاصله واکسن ایمونوژنیک (ایمنی زا) یا آنتی بادی اختصاصی را تجویز نمود، تکثیر ویروس می تواند باز داشته شود و از هجوم آن به سیستم عصبی مرکزی ممانعت به عمل آید. عملکرد آنتی بادی ای که به طور غیر فعال تجویز می‌شود، خنثی‌سازی بعضی از ویروس های تلقیح شده و کاستن از غلظت ویـروس در بدن است، تا زمـان اضافی برای واکسن جهت تحـریک تولید آنتی‌بادی، به منظور پیشگیری از ورود به سیستم عصبی مرکزی، فراهم گردد. از این رو، پروفیلاکسیِ موفقِ پس از مواجهه از توسعه هاری بالینی جلوگیری خواهد نمود.

**ب) انواع واکسن**

تمامی واکسن ها برای مصرف انسانی، صرفاً واجد ویروس هاری غیر فعال شده اند. در آمریکا، دو واکسن در دسترس است، اگرچه در سایر کشورها تعداد دیگری استفاده می شوند. هر دو واکسن هاریِ در دسترس در آمریکا به طور یکسان امن و ثمربخش می باشند.

**۱. واکسن سلول دیپلوئید انسانی (HDCV)** ــــ برای دستیابی به سوسپانسیونی از ویروس هاری که عاری از پروتئین هـای سیستم عصبی مرکـزی و فاقد پروتئین هـای خارجی باشد، ویروس هاری در رده سلول دیپلوئید انسانی MRC-5 رشد داده می شود. این نمونه از ویروس هاری با استفاده از اولتـرا فیلتراسیـون، تغلیظ و توسط β- پروپیولاکتـون، غیر فعال می گردد. هیچ واکنش آنافیلاکتیک یا انسفالیتیک گزارش نشده است. واکسن سلول دیپلوئید انسانی (human diploid cell vaccine) از سال ۱۹۸۰ تا کنون در آمریکا مورد استفاده قرار می گیرد.

**۲. واکسن خالص شده ی سلول جنینی جوجه (PCEC)** ــــ این واکسن از ویروس هاریِ تثبیت شده، سویه فِلوری LEP رشد یافته در فیبروبلاست های جوجه تهیه می شود. واکسن خالص شده ی سلول جنینی جوجه (purified chick embryo cell vaccine) توسط β- پروپیلاکتون، غیر فعال و به واسطه سانتریفیوژ ناحیه ای، به خلوص بیشتری می رسد. این واکسن در سال ۱۹۹۷ در آمریکا در دسترس قرار گرفت.

یک واکسن نوترکیب متشکل از ویروس واکسینیایی که ژن گلیکوپروتئین سطحی هاری را حمل می‌کند، پس از تجویز خوراکی، به طور موفقیت آمیزی حیوانات را ایمن ساخت. عملاً معلوم شده است که این واکسن می تواند هم در ایمونیزاسیون گونه های مخزن وحشی و هم در ایمونیزاسیون حیوانات اهلی ارزشمند باشد.

**پ) انواع آنتی بادی ضد هاری**

**۱. ایمونوگلوبولین هاری انسانی (HRIG)** ــــ ایمونوگلوبولیـن هاری انسانی (rabies immunoglobulin, human) یک گاما گلوبولین است که در تفکیک سـازی اتانول سرد از پلاسمای انسان هـای بسیار ایمـن تهیه می شود. نسب بـه سرم ضد هاری اسبی، واکنش های نامطلوب کمتری در برابر ایمونوگلوبولین هاری انسانی وجود دارد.

**۲. سرم ضد هاری اسبی** ــــ سرم ضد هاری اسبی (antirabies serum, equine)، سرم تغلیظ شده از اسب هایی است که با ویروس هاری، بسیار ایمن گردیده اند. این سرم در کشورهایی که HRIG در دسترس نیست، استفاده می‌شود.

**ت) پروفیلاکسیِ پیش از مواجهه**

این پروفیلاکسی برای کسانی که در خطر بالای تماس با ویروس هاری اند (کارکنان آزمایشگاه های تحقیقاتی و تشخیصی، علاقمندان به اکتشاف غار) یا برای افرادی که در خطر تماس با حیوانات هار هستند (دامپزشکان، کارگران حیات وحش و کنترل حیوانات) توصیه می شود. هدف، دستیابی به سطحی از آنتی بادی است که گمان می رود از راه تجویز واکسن پیش از هر مواجهه ای، حفاظت بخش باشد. توصیه می گردد که تیتر آنتی بادی در افراد واکسینـه شده به طور دوره ای مورد بررسی قرار گیـرد و به هنگام لزوم، یادآور ها داده شوند.

**ث) پروفیلاکسیِ پس از مواجهه**

اگرچـه هر ساله در آمریکا موارد اندکی (۵-۰ مـورد) از هاری انسانی اتفاق می افتد، سالانه بیش از ۲۰،۰۰۰ نفر برای زخم گاز گرفتگی و احتمال مواجهه با ویروس هاری، جهت درمان، پذیرش می شوند. اتخاذ تصمیم برای تجویز آنتی بادی ضد هاری، واکسن هاری، یا هر دو، به چند عامل بستگی دارد : (۱) ماهیت حیوان گاز گیرنده (گونه، وضعیت سلامت، اهلی یا وحشی بودن) و وضعیت واکسیناسیون آن؛ (۲) در دسترس قرار داشتن حیوان برای بررسی آزمایشگاهی (در تمام گاز گرفتگی های ناشی از حیوانات وحشی و خفاش ها، ایمونوگلوبولین و واکسن هاری نیاز است)؛ (۳) وجود بیماری هاری در منطقه؛ (۴) شیوه حمله حیوان (خشمگینانه یا غیر خشمگینانه)؛ (۵) شدت گاز گرفتگی و آلودگی با بزاق حیوان؛ (۶) مشاوره با کارشناسان مراکز بهداشت محلی (جدول ۳-۴۲). برنامه های زمان‌بندی شده برای پروفیلاکسی پس از مواجهه که شامل تجویز ایمونوگلوبولین و واکسن هاری هستند، از طرف مراکز کنترل و پیشگیری بیماری و مراکز بهداشت در دسترس قرار می گیرند.

**اپیدمیولوژی**

هاری هم در حیوانات وحشی و هم در حیوانات اهلی به صورت اندمیک وجود دارد. سالانه در سرتاسر جهان، دست کم ۵۰،۰۰۰ مورد از هاری انسانی روی می دهد؛ اگرچه هاری در تعداد زیادی از کشور ها بسیار کمتر از آنچه هست گزارش می شود. تقریباً تمامی مرگ های حاصل از هاری (بیش از ۹۹٪) در کشور های در حال توسعه به وقوع می پیوندد، که در این میان، آسیا افزون بر ۹۰٪ از تمامی موارد مرگ و میر های هـاری را به خود اختصاص می دهد. در این کشور ها، که هاری سگی هنوز اندمیک است، اکثر موارد انسانی از گاز گرفتگی سگ های هـار پدید می آیند. کودکـان ۱۵-۵ ساله به طور ویژه در خطر هستند. تخمین زده می شود هر ساله ۱۰ میلیون نفر پروفیلاکسی پس از مواجهه را دریافت می کنند.

در آمریکا، کانادا، و اروپای غربی، مناطقی که در آنها هاری سگی تحت کنترل در آمده است، سگ ها مسئول موارد بسیار اندکی از هاری می باشند. به جای آن، در این نواحی هاری انسانی از گاز گرفتگی حیوانات وحشی (خصوصاً خفاش ها، راکون ها، راسو ها، و روباه ها) ناشی می شود، یـا در مسافرینی اتفاق می افتد که در خارج از این مناطق توسط سگ ها گاز گرفته شده اند. به نظر می رسد جدی ترین مسأله برای احشام در آمریکای لاتین، هاریِ منتقل شونده توسط خفاش های خون آشام است. افزایش هاری در حیات وحش، در آمریکا و بعضی از کشور های توسعه یافته دیگر، خطر بسیار بیشتری را برای انسان هـا، نسبت به خطر ناشی از سگ هـا یا گربه هـا به ارمغان آورده است.

در جریان دو دهه گذشته میزان بروز هاری انسانی در آمریکا عمدتاً در نتیجه ی کنترل موفقیت آمیز هاری در سگ های اهلی به کمتر از سه مورد در هر سال کاهش پیدا کرده است.

با تجزیه و تحلیل آنتی ژنی توسط آنتی بادی های مونوکلونال و تعیین ژنوتیپ به واسطه آنالیز توالی نوکلئوتیدی می توان جدا شده های ویروس هاری از مخازن حیوانی متفاوت را از یکدیگر تمیز داد. از سال ۲۰۰۰ تا سال ۲۰۱۱ ، ۳۲ مورد هاری انسانیِ تشخیص داده شده در آمریکا وجود داشت، که عملاً معلوم شد بیش از ۹۵٪ از مواردِ کسب شده در داخل کشور، ناشی از ویروس مرتبط با خفاش بوده است. هشت بیمار از میان نُه بیمار مبتلا به هاری وارداتی، سویه‌های مرتبط با سگ را به همراه داشتند.

راکون ها یکی از مخازن مهم هاری در آمریکا به شمار رفته و بیش از نیمی از تمام موارد گزارش شده ی هاری حیوانی را موجب می شوند. تصور می شود هاری راکونی در دهـه ۱۹۷۰ به منطقه میانی اقیانوس اطلس راه یافته است، هنگامی که راکون های آلوده ی منتقله از ایالت های جنوب شرقی آمریکا انبار های شکار را دوباره پر کردند. همه گیری هاری راکونی گسترده شده است و اکنون ایالتهای شرقی آمریکا تا کانادا را پوشش می دهد.

خفاش‌ها یک معضل ویژه را به وجود آورده اند، زیرا آنها ممکن است ویروس هاری را حمل کنند در حالی که سالم به نظر می رسند، و آن را در براق دفع نمایند و به سایر حیوانات و به انسان ها منتقل سازند. در میان آن دسته از موارد هاری انسانی در آمریکا که به انواع مرتبط با خفاش منتسب اند، اکثریت آنها از خفاش مو نقره ای و خفاش پیپیستِرِل شرقی ناشی می شوند. اگرچه، فقط دو مورد با تاریخچه ای از گاز گرفتگی خفاش همراه بوده اند، و اکثر مواجهه ها با خفاش پی برده نشده اند. غار هایی که خفاش ها در آنها زیست می کنند، ممکن است حاوی ذرات ویروس هاری باشند و خطری برای علاقمندان به غـار به حساب آیند. در بسیاری از کشور هـا، خفاش هـای میوه خوار مهاجر وجود داشته و منبعی از عفونت برای انسان ها هستند. هاری خفاشی ممکن است در شروع اندمی های حیوانات زمینی در نواحی جدید حائز اهمیت باشد. در سال ۱۹۹۶ پی بـرده شد که در استـرالیا – که مدت هـا منطقه ای عاری از هاری لحاظ می گردید – ویروس هاری در خفاش های میوه خوار حمل می شود. تمام اشخاصی که توسط خفاش گاز گرفته می شوند، باید پروفیلاکسی هاری پس از مواجهه را دریافت نمایند.

عفونت هاری انسان به انسان بسیار نادر است. تنها موارد مستند به انتقال هاری به پیوند قرینه یا عضو بر می گردند. یک نمونه که در آن پیوند قرینه نقش داشت مربوط به قرینه های گرفته شده از دهندگانی بود که با بیماری تشخیص داده نشده ی سیستم عصبی مرکزی جان خود را از دست داده بودند، و دریافت کنندگان ۸۰-۵۰ روز بعد در اثر هاری جان باختند. نخستین مورد در ارتباط با پیوند عضو سخت، در سال ۲۰۰۴ در آمریکا روی داد. کبد و کلیه های یک دهنده به سه دریافت کننده پیوند زده شد، و تمامی آنها ۷-۵ هفته بعد، از هاریِ تایید شده جان خود را از دست دادند. انتقال احتمالاً از راه بافت عصبی در اندام های پیوندی صورت پذیرفت، زیرا ویروس هاری از طریق خون منتشر نمی شود. به لحاظ تئوری هاری می تواند از بزاق بیماری که به آن مبتلا است، نشأت گیرد، اما چنین انتقالی هیچگاه به ثبت نرسیده است.

**درمان و کنترل**

هیچ درمان موفقیت آمیزی برای هاری بالینی وجود ندارد. اینترفرون ها، ریباویرین، و سایر دارو ها اثرات سودمندی را نشان نداده اند. درمان علامتی ممکن است بر طول عمر بیمار بیافزاید، اما عاقبت بیماری همواره مرگ است. به لحـاظ تاریخی، چندین رویـداد کلیـدی در کنترل هـاری انسانی دست داشته اند : توسعه یک واکسن هاری (در سال ۱۸۸۵)، کشف اجسام تشخیصیِ نگری (در سال ۱۹۰۳)، استفاده از واکسن های هاری برای سگ‌ها (در دهه ۱۹۴۰)، افزودن ایمونوگلوبولین هاری به درمان های واکسیناسیون انسانی پس از مواجهه (در سال ۱۹۵۴)، رشد ویروس هاری در سلول های

کشت داده شده (در سال ۱۹۵۸)، توسعه آزمون های تشخیصی فلئورسنت آنتی بادی (در سال ۱۹۵۹).

واکسیناسیون پیش از مواجهه، برای تمامی اشخاصی که در خطر بالای تماس با حیوانات هار هستند، از قبیل دامپزشکان، کارکنان مراقبت از حیوانات، برخی کارکنان آزمایشگاه، و علاقمندان به غار، مطلوب است. کسانی که به کشور های در حال توسعه، جایی که برنامه های کنترل هاری برای حیوانات اهلی مساعد نیست، مسافرت می نمایند، در صورتی که قصد اقامت بیش از ۳۰ روزه داشته باید پروفیلاکسی پیش از مواجهه را دریافت کنند. اگرچه، چنانچه مواجهه با هاری رخ دهد، پروفیلاکسی پیش از مواجهه، نیاز به پروفیلاکسی بی درنگ پس از مواجهه را مرتفع نمی سازد.

کشور های جدا شده (مانند انگلیس) که فاقد هاری بومی در حیوانات وحشی اند، می توانند فرآیند های قرنطینه را برای سگ ها و سایر حیوانات خانگی وارداتی به اجرا در آورند. در کشور هایی که هاری سگی وجود دارد، حیوانات ولگرد باید کشته شوند و واکسیناسیون سگ ها و گربه های خانگی باید اجباری گردد. در کشور هایی که هاری در حیوانات وحشی وجود دارد، و تماس بین حیوانات اهلی، خانگی، و وحشی اجتناب ناپذیر است، تمامی حیوانات اهلی و خانگی باید واکسینه شوند.

یک واکسن خوراکی از ویروس نوترکیب واکسینیا – گلیکوپروتئین هاری، یا V-RG (vaccinia–rabies glycoprotein) عملاً در کنترل هاری در روباه ها در اروپا موثر بوده است. این واکسن خوراکی در آمریکا با افزودن به طعمه جهت کاستن از اپیدمی های هاری در حیوانات وحشی مورد استفاده قرار می گیرد.

**عفونت های در حال ظهور رابدوویروس**

شیوع کوچکی از تب خونریزی دهنده ویروسی در مرکز آفریقا در سال ۲۰۰۹ با یک رابدوویروس جدید به نام ویروس باس – کونگو مرتبط بود. دو بیمار جان باختند و دو نفر از کادر پزشکی زنده ماندند، که بیانگر انتقال شخص به شخص بود. مخزن حیوانی احتمالی ناشناخته است، و از آن زمان تاکنون هیچ مورد دیگری شناسایی نشد.

**بیماری بورنا**

بیماری بورنا، یک بیماری سیستم عصبی مرکزی، عمدتاً در اسب و گوسفند، در برخی نواحی آلمان است که با اختلالات رفتاری تظاهر پیدا کرده، معمولاً به مرگ منتهی می شود. تجمع سلول های التهابی در مغز وجود دارد. این نابهنجاری با میانجی گری سیستم ایمنی روی می دهد.

ویروس بیماری بورنا یا BDV (borna disease virus) یک ویروس با RNA رشته منفی، غیر قطعه قطعه، و دارای پوشش در خانواده بورناویریده است (جدول ۴-۴۲). BDV در میان ویروس های RNA دارِ پلاریته منفی، و غیر قطعه قطعه ی جدیدی جای می گیرد که ژنوم خود را در هسته رونویسی و همانند سازی کرده و از پیرایش RNA برای تنظیم بیان ژن استفاده می کنند. BDV غیر سیتولیتیک و به شدت نوروتروپیک است؛ این ویروس عفونت های پایداری را مستقر می سازد. یک سروتایپ واحد از BDV شناسایی گردیده است. تیتر آنتی بادی های خنثی کننده ای که در گونه های میزبان تولید می شوند، معمولاً بسیار پایین است.

گونه های متعددی، از جمله انسان ها می توانند با بورناویروس ها آلوده گردند. داده های سرولوژیک یا واکنش زنجیره ای پلیمراز – رونویسی معکوس پیشنهاد می دهند که BDV ممکن است با اختلالات عصبی روانی در انسان ها ارتباط داشته باشد، اگرچه این یافته ها بحث انگیز اند و هنوز این سوال پابرجاست که آیا BDV می‌تواند از نظر سبب شناسی در پاتوفیزیولوژیِ برخی اختلالات روانی درگیر باشد یا خیر.

جدول ۴-۴۲. ویژگی های مهم بورناویروس ها

| |
|---|
| **ویریون :** کروی به قطر ۹۰ nm |
| **ژنوم:** RNA ی تک رشته‌ای، خطی، غیر قطعه قطعه، پلاریته منفی، ۸/۹ kb، وزن ملکولی ۳ میلیون |
| **پروتئین ها :** شش پروتئین ساختاری |
| **پوشش :** دارد |
| **تکثیر :** هسته؛ جایگاه بلوغ شناسایی نشده است. |
| **خصوصیات برجسته :**<br>طیف میزبانی وسیع<br>نوروتروپیک<br>مسبب اختلالات عصبی رفتاری |

## عفونت های ویروسی آهسته و بیماری های پریونی

بعضی از بیماری های مزمنِ تحلیل برنده سیستم عصبی مرکزی در انسان ها در اثر عفونت های «آهسته» (slow infections) یا مزمن، و پایدار ناشیِ از ویروس های کلاسیک پدید می آیند. در میان این بیماری‌ها، پان انسفالیت اِسکِلِروزان تحت حاد و لکوانسفالوپاتیِ چند کانونی پیشرونده جای دارند. سایر بیماری هایی که به انسفالوپاتی های اسفنجی شکل قابل انتقال موسوم اند – مانند بیماری کروتز فلدت جاکوب (CJD) – توسط عوامل قابل انتقال نامعمول به نام «پریون ها» ایجاد می گردند (جدول ۵–۴۲). بیماری های نورولوژیک پیشرونده ای که به که به وسیله این عوامل ایجاد می شوند، ممکن است پیش از آشکار شدن تظاهـرات بالینی، دارای دوره هـای کمون چندین ساله باشند (جدول ۵–۴۲).

جدول ۵–۴۲ . بیماری های ویروسی آهسته و بیماری های پریونی

| بیماری ها | عامل | میزبان ها | دوره کمون | ماهیت بیماری |
|---|---|---|---|---|
| **بیماری های انسانی** | | | | |
| پان انسفالیت اسکلروزان تحت حاد | واریانت ویروس سرخک | انسان | ۲۰–۲ سال | پان انسفالیت اسکلروزان مزمن |
| لکوانسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده | پولیوماویروس JC | انسان | سال‌ها | دِمییِلیناسیون سیستم عصبی مرکزی |
| CJD | پریون | انسان، شامپانزه، میمون | ماه ها تا سال‌ها | انسفالوپاتی اسفنجی شکل |
| واریانت CJD[a] | پریون | انسان، گاو | ماه ها تا سال‌ها | انسفالوپاتی اسفنجی شکل |
| کورو | پریون | انسان، شامپانزه، میمون | ماه ها تا سال‌ها | انسفالوپاتی اسفنجی شکل |
| **بیماری های حیوانی** | | | | |
| ویسنا | رتروویروس | گوسفند | ماه ها تا سال‌ها | دمییلیناسیون سیستم عصبی مرکزی |
| اسکراپی | پریون | گوسفند، بز، موش، هامستر | ماه ها تا سال‌ها | انسفالوپاتی اسفنجی شکل |
| انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی | پریون | گاو | ماه ها تا سال‌ها | انسفالوپاتی اسفنجی شکل |
| انسفالوپاتی قابل انتقال مینْک | پریون | مینک (سمور یا راسو)، سایر حیوانات | ماه ها | انسفالوپاتی اسفنجی شکل |
| بیماری مخرب مزمن | پریون | گوزن قاطر، اِلْک (گوزن شمالی) | ماه ها تا سال‌ها | انسفالوپاتی اسفنجی شکل |

a. به مواجهه با ماده آلوده به انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی ارتباط دارد.
CJD، بیماری کروتز فلدت – جاکوب (Creutzfeldt-Jakob disease).

### عفونت های ویروسی آهسته

#### الف) ویسنا

ویروس‌های ویسنا و پنومونی پیشرونده (مائِدی [maedi]) عوامل از نزدیک خویشاوندی اند که موجب عفونت‌های به آهستگی پیشرفت کننده در گوسفند می شوند. این ویروس ها در قالب رتروویروس ها (جنس لِنتی ویروس؛ فصل ۴۴ را ببینید) رده بندی می شوند.

ویسنا ویروس تمامی اندام های گوسفند مبتلا را آلوده می سازد؛ هرچند تغییرات پاتولوژیک عمدتاً به مغز، ریه ها، و سیستم رتیکلواندوتلیال محدود می‌گردند. ضایعات التهابی به زودی پس از عفونت، در سیستم عصبی مرکزی توسعه می یابند، اما پیش از نمایان شدن علائم عصبی قابل مشاهده، یک دوره کمون طولانی (چندین ماه تا چندین سال) وجود دارد. پیشرفت بیماری می تواند سریع (چند هفته) یا آهسته (چند سال) باشد.

ویـروس را می تـوان در تمام طول حیـات حیوان جـدا ساخت، اما بیان ویروسی در بدن موجود زنده محدود شده است، به نحوی که فقط مقادیر حداقلی از ویروس عفونت زا حضور دارد. در جریان عفونت‌های پایدار طولانی مدت، تنوع آنتی ژنی رخ می دهد. بسیاری از جهش ها در ژن ساختاری کد کننده ی گلیکوپروتئین های پوشش ویروس اتفاق می افتند. حیوانات آلوده علیه ویروس، آنتی بادی تولید می نمایند.

#### ب) پان انسفالیت اسکلروزان تحت حاد

پان انسفالیت اسکلروزان تحت حاد یک بیماری نادر در بالغین جوان است که از ویروس سرخک ناشی می شود. در این بیماری، دمییلیناسیونِ به آهستگی پیشرونده در سیستم عصبی مرکزی وجود داشته که به مرگ منتهی می گردد (فصل ۴۰ را ببینید) [دمییلیناسیون : از دست رفتن مییلین یا غلاف عصبی].

در نورون ها و سلول های گِلیال، تعداد زیادی از ساختار های نوکلئوکپسید ویروسی تولید می شوند. بیان محدود شده ای از ژن های ویرسیِ کد کننده‌ی پروتئین های پوشش وجود دارد، بنابراین ویروس در سلول های عصبی ای که به طور مزمن آلوده گشته اند، فاقد پروتئین های لازم برای تولید ذرات عفونت زا است. بیماران مبتلا به پان انسفالیت اسکلروزان تحت حاد از تیتر های بالایی در آنتی بادی های ضد سرخک برخوردار اند. استثناء، آنتی بادی ضد پروتئین M است که غالباً این بیماران فاقد آن هستند. کاهش رونویسی ویروس سرخک در سلول های تمایز یافته مغز در نگاهداشت عفونت پایدار که به پان انسفالیت اسکلروزان تحت حاد می انجامد، اهمیت دارد.

**پ) لکوانسفالوپاتی چند کانونی پیشرونده**

ویروس JC عضوی از خانواده پولیوماویریده (فصل ۴۳ را ببینید)، عامل مسبب لکوانسفالوپاتیِ چند کانونیِ پیشرونده است. این بیماری یک عارضه سیستم عصبی مرکزی می باشد که در بعضی از اشخاصی که سیستم ایمنی سرکوب شده دارند، اتفاق می افتد. این بیماری به طور بسیار نادر در جمعیت معنی داری از مبتلایان به ایدز (حدود ۵٪) رخ می دهد؛ هرچند، اکنون به دلیل دارو های ضد ویروسی ای که از پیشروی عفونت های ویروس نقص ایمنی انسان می کاهند، تعداد کمتری از مبتلایان به ایدز آن را توسعه می دهند. لکوانسفالوپاتی چند کانونی پیشرونده همچنین یک عارضه نادر، ناشی از بعضی آنتی بادی های درمانی مونوکلونال برای بیماری هایی نظیر اسکلروز چندگانه است. دمیلیناسیون در سیستم عصبی مرکزی بیماران مبتلا به لکوانسفالوپاتی چند کانونی پیشرونده ماحصل فعال شدن مجدد و تکثیر ویروس JC به هنگام تضعیف سیستم ایمنی می باشد.

**انسفالوپاتی های اسفنجی شکل قابل انتقال (بیماری های پریونی)**

بیماری های تحلیل برنده ی سیستم عصبی مرکزی (کورو، CJD، سندرم جِرستمَن – اِسترِاسلِر – اِسچینکِر، بی خوابی کشنده خانوادگی در انسان ها، اسکراپی در گوسفند، انسفالوپاتی اسفنجی شکل قابل انتقال در مینک، انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی در گاو، و بیماری مخرب مزمن در گوزن) از ویژگی های پاتولوژیک مشابهی برخوردار اند. عوامل مسبب، ویروس های متعارف نیستند؛ عفونت زایی با مواد پروتئینی عاری از مقادیر قابل شناسایی اسید نوکلئیک ارتباط دارد. اصطلاح «پریون» برای اشاره به این دسته جدید از عوامل به کار می رود.

به نظر می رسد انواع متفاوت پریون ها در مکانیسم بیماری زایی مشترک باشند. برای تمام انسفالوپاتی های اسفنجی شکل قابل انتقال، سد های گونه ای وجود دارد، اما بعضی از پریون ها از چنین سد هایی می گذرند. این بیماری ها با کسب پروتئین های نادرست تاخورده ی پریون ارتباط دارند که باعث نادرست تاخوردگی و تجمع پروتئین پریون سلولیِ طبیعیِ بیان شونده در مغز، می گردند.

این عوامل معمولاً در برابر شیوه های رایج و استاندارد غیر فعال سازی مقاوم اند. آنها نسبت به فرمالین (۳/۷٪)، اوره (۸ مولار) حرارت خشک، جوشاندن، اتانول (۵۰٪) پروتئازها، دِاکسی کولات (۵٪)، و تابش یونیزه کننده مقاوم می باشند. با این همه، آنها در برابر فنل (۹۰٪) ، سفید کننده خانگی، اتر، NaOH (۲ نرمال)، شوینده های قوی (سدیم دودِسیل سولفات ۱۰٪)، و اتوکلاو (۱ ساعت، ۱۲۱°C) حساس هستند. گوآنیدین تیوسولفانات در آلودگی زدایی تجهیزات و ابزار های پزشکی بسیار موثر است.

چند ویژگی عمده ی متمایز کننده برای این بیماری های پریونی وجود دارد. با آن که عامل بیماری ممکن است از سایر اندام ها برداشت گردد، بیماری ها به سیستم عصبی محدود می شوند. ویژگی های اصلی، تحلیل عصبی و تغییرات اسفنجی شکل اند. پلاک‌های آمیلوئید ممکن است حضور داشته باشند. دوره های کمون طولانی (ماه ها تا دهه ها) پیش از آغاز بیماری بالینی وجود دارند و با بیماری مزمن (هفته ها تا سال ها) دنبال می شوند. بیماری ها با هیچ مورد شناخته شده ای از تخفیف یا بهبودی، همواره کشنده اند. میزبان هیچ‌گونه پاسخ التهابی و پاسخ ایمنی را نشان نمی دهد، (ظاهراً این عوامل آنتی ژنیک نیستند)؛ هیچ تولیدی از اینترفرون برانگیخته نمی شود، و هیچ اثری روی عملکرد سلول B یا سلول T میزبان وجود ندارد. سرکوب ایمنی میزبان بر روی بیماری زایی اثر نمی نهد؛ هرچند، التهاب مزمن ایجاد شده توسط سایر فاکتور ها (ویروس ها، باکتری ها، خود ایمنی) ممکن است بر بیماری زایی پریون اثر بگذارد. مشاهده شده است که پریونها در اندام هایی که دچار التهاب لنفوسیتیک مزمن اند، تجمع می یابند. پریون ها، به هنگام همزمانی با نفریت (التهاب کلیه)، در ادرار دفع می شوند.

**الف) اسکراپی**

اسکراپی اختلافات بارزی را در حساسیت گونه های مختلف حیوانات نشان می دهد. حساسیت به اسکراپیِ منتقل شونده ی تجربی در گونه های مختلف گوسفند، از صفر تا ۸۰٪ متغیر است، در حالی که بز ها تقریباً ۱۰۰٪ حساس می باشند. انتقال اسکراپی به موش ها و هامستر ها، که در آنها دوره کمون به میزان زیادی کاهش دارد، مطالعه این بیماری را آسان می سازد.

در اوایل عفونت، عفونت زایی می تواند از بافت های لنفوئید پی برده شود، و تیتر های بالایی از عامل در مغز، نخاع، و چشم یافت می شوند (که تنها مکان هایی اند که تغییرات پاتولوژیک در آنها مشاهده می گردند). پروتئین پریون در گوسفند مبتلا به اسکراپی، با سلول های B در گردش خون همراه است. عفونت زایی همچنین در شیر گوسفندی که اسکراپی طبیعی در آن در

دوره کمون می باشد، شناسایی شده است. پیش از نمایان گشتن علائم نورولوژیک، تیتر های عفونت زایی در مغز به حد بیشینه می رسند. این بیماری با توسعه پلاک های آمیلوئید در سیستم عصبی مرکزی حیوانات مبتلا مشخص می گردد. این نواحی، تجمع خارج سلولی پروتئین را نشان می دهند؛ آنها با قرمزِ کنگو رنگ می گیرند.

یک پروتئین مقاوم به پروتئاز با جرم ملکولی kDa ۳۰-۲۷ را می توان از مغز آلوده به اسکراپی خالص ساخت. این پروتئین، پروتئین پریون PrP نام گرفته است. ترکیباتی که صرفاً حاوی PrP بوده و فاقد اسید نوکلئیک قابل شناسایی اند، عفونت زا هستند. PrP از یک پروتئین کد شونده بزرگتر توسط میزبان، به نام $PrP^{Sc}$، که نوع تغییر یافته ای از یک پروتئین سلولی طبیعی ($PrP^{C}$) است، مشتق می‌گردد. این پروتئین، یک پروتئین غشایی لنگر شونده در گلیکوپپتید است. سطح $PrP^{Sc}$ در مغز های آلوده افزایش می یابد، زیرا این پروتئین در برابر تخریب مقاوم می شود. حساسیت ژنتیکی نسبت به عفونت اسکـراپی بـا جهش هـای نقطه ای در ژن $PrP^{C}$ ارتبـاط دارد، و موش هایی که به طور ژنتیکی تغییر پیدا کرده اند و فاقد $PrP^{C}$ اند، به اسکراپی مقاوم می باشند. یک مدل ساختـاری برای تکثیر پریـون پیشنهاد می نماید که $PrP^{Sc}$ یک هترودایمر را با $PrP^{C}$ شکل می دهد و آن را به نحوی دچـار تاخوردگی مجـدد می نماید که به سان $PrP^{Sc}$ شود. گمـان می رود «سویه‌های» پریون ها منعکس کننده ساختار های متفاوت $PrP^{Sc}$ باشند. در چند سال گذشتـه، در چندین مطالعه، در شـرایط آزمایشگـاهی، پریون های مصنوعی تولید گردیدند که به هنگام تلقیح در بدن موجود زنده، بیماری ایجاد می کردند. این مطالعات پیشنهاد می دهند که پریون ها پروتئین هایی عفونت زا هستند.

**ب) کورو و بیماری کروتز فلدت – جاکوب (CJD) کلاسیک**

دو انسفالوپاتی اسفنجی شکل انسانی، کورو و شکل کلاسیک از CJD هستند. هموژنه های مغزیِ گرفته شده از بیماران، هر دو بیماری را به نخستی هـا انتقال داده اند. کورو تنها در کوهپایه های شـرقی گینه نـو رخ می داد و به واسطه رسومی که در آن خویشاوندان مرده خورده می شدند، انتشار می یافت. از زمان توقف این عمل، بیماری از میان رفت. CJD در انسان ها به تدریج با زوال عقل (دِمِنشی) پیشرونده، ناهماهنگی عضلات (آتاکسی)، و گرفتگی عضلات (میوکلونوس) تـوسعه پیدا می کند، و ظـرف ۱۲-۵ ماه به مرگ می انجامد. اعتقاد بر این است که CJD اسپـورادیک از تراسفورماسیـون خود به خودی پروتئین پریـون طبیعی به پریـون هـای غیر طبیعی ناشی می شود. این بیماری با فراوانی تقریباً یک مورد در هر یک میلیون نفر در هر سال در آمریکا و اروپا اتفاق می افتد و بیماران بالای ۵۰ سال را درگیر می نماید. برای اشخاص زیر ۳۰ سال، بروز تخمینی، کمتر از یک مورد به ازای هر ۲۰۰ میلیون نفر است. هرچند، واریانت جدید CJD که با BSE ارتبـاط دارد (ادامه را ببینید)، عمدتـاً افراد زیـر ۳۰ سال را تحت تاثیر قرار می دهد.

دو شکل خانوادگی از CJD، سندرم جرستمن – استراسلر – اسچینکر و بی‌خوابی کشنده خانوادگی هستند. این بیماری ها نادر بوده (۱۵-۱۰ درصد از موارد CJD) و ماحصل وراثت جهش ها در ژن PrP می باشند.

CJD ایاتروژنیک (پیامدی از فعالیت پزشکان) به واسطه ترکیبات آلوده هورمون رشد برگرفته از غدد هیپوفیز جسد انسان، پیوند قرینه، ابزار های جراحی آلوده، و پیوند های سخت شامه (که برای ترمیم آسیب سر به کمک جراحی به کار می روند) به طور اتفاقی منتقل می گردد. به نظر می رسد دریافت کنندگان پیوند سخت شامه برای بیش از ۲۰ سال پس از دریافت پیوند، در خطر توسعه CJD باقی بمانند. فعلاً هیچ نشانه ای از انتقال CJD از راه خون یا فرآورده های خونی در دست نیست، اگرچه امکان این انتقال وجود دارد.

**پ) انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی و واریانت جدید CJD**

یک بیماری مشابه با اسکراپی که انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی (BSE) (bovine spongiform encephalopathy)، یا «بیماری جنون گاوی» (mad cow disease) نامیده می شود، در سال ۱۹۸۶ در گاو ها در انگلیس پدیدار گشت. این شیوع تا استفاده از خوارک گاو که حاوی پودر استخوان آلوده‌ی برگرفته از لاشه های گوسفند مبتلا به اسکراپی و گاو مبتلا به BSE بود، ردیابی شد. استفاده از این نوع خوراک گاو در سال ۱۹۸۸ ممنوع گردید. اپیدمی «بیماری جنون گاوی» در سال ۱۹۹۳ در انگلیس به اوج رسید. تخمین ها حکایت از آلودگی بیش از ۱ میلیون گاو داشتند. BSE همچنین در دیگر کشور هـای اروپایی دیده شد. در سال ۱۹۹۶، واریانت جدیدی از CJD در انگلیس مورد شناسایی قرار گرفت که در انسان های جوان تر روی می داد و از خصوصیات پاتولوژیک مشخصی شبیه به خصوصیات BSE برخوردار بود. اکنون پذیرفته شده است که اشکال واریانت جدید CJD و BSE از عامل مشترکی ناشی می شوند، که بیانگر عفونت انسان‌ها توسط عامل BSE است. طی سال ۲۰۰۶، افزون بر ۱۵۰ نفر با واریانت جدید CJD در انگلیس تشخیص داده شدند، که اکثر آنها جان باختند. ظاهراً یک پلی مورفیسم ویژه در توالی اسید آمینه ای پروتئین پریون انسان، بر حساسیت به بیماری تاثیر می‌گذارد.

**ت) بیماری مخرب مزمن**

یک بیماری شبه اسکراپی که با نـام بیماری مخـرب مزمـن ( chronic wasting disease) از آن یاد می شود، در گوزن قاطر و اِلْک (گوزن

شمالی) در آمریکا و کانادا یافت می گردد. این بیماری با بازده بالا به طور جانبی انتقال می یابد، اما هیچ مدرکی مبنی بر انتقال آن به انسان ها وجود ندارد. عفونت‌زایی در فضولات این حیوانات، پیش از بیمار شدن آنها شناسایی گردیده است؛ عامل بیماری در خاک حفظ می شود و سپس می تواند توسط سایر گوزن ها و الک ها خورده شود.

**ث) بیماری آلزهایمر**

بین CJD و بیماری آلزهایمر (Alzheimer disease) تشابهاتی از جمله پیدایش پلاک های آمیلوئید وجود دارد. اگرچه، این بیماری به طور تجربی به نخستی ها و جوندگان منتقل نشده است، و ماده آمیلوئید در مغز مبتلایان به آلزهایمر دارای پروتئین $PrP^{Sc}$ نمی باشد.

**خلاصه فصل**

- هاری یک انسفالیت ویروسی است که، با نمایان شدن علائم، تقریباً همواره کشنده می باشد. این بیماری ناشی از یک ویروس RNA دار بوده که به عنوان رابدوویروس رده بندی می شود.
- انسان ها به واسطه گاز گرفته شدن توسط یک حیوان هار، به هاری مبتلا می گردند. دوره کمون می تواند از یک هفته تا بیش از یک سال تغییر کند.
- اکثر مرگ های حاصل از هاری در جهان، در آسیا و در نتیجه ی گازگرفتگی سگ های هار رخ می دهند. در آمریکا، بیشتر موارد انسانی از حیوانات وحشی کسب می شوند.
- واکسن‌های هاری کشته شده برای استفاده در انسان‌ها موجود اند؛ واکسن های ویروس زنده ی ضعیف شده برای ایمونیزاسیون حیوانات در دسترس هستند.
- هیچ آزمونی برای تشخیص هاری در انسان‌ها پیش از بروز بیماری وجود ندارد. هیچ درمان موفقیت آمیزی برای هاری بالینی وجود ندارد.
- پروفیلاکسیِ پس از مواجهه مشتمل بر تجویز آنتی بادی هاری، واکسن هاری، یا هر دو، به دنبال یک مواجهه احتمالی است.
- پان انسفالیت اسکلروزان تحت حاد یک بیماری نادر و کشنده سیستم عصبی مرکزی است که توسط ویروس سرخک ایجاد می شود.
- لکوانسفالوپاتیِ چند کانونیِ پیشرونده یک بیماری نادر، و معمولاً کشنده سیستم عصبی مرکزی می‌باشد که به وسیله پولیوماویروس JC در مبتلایان به سرکوب ایمنی دچار اند پدید می آید.
- بیماری های پریونی (انسفالوپاتی های اسفنجی شکل قابل انتقال) در اثر عواملی نامعمول با ویژگی‌های پروتئین های عفونت زا ایجاد می گردند.
- بیماری های پریونی عبارتند از : کورو، CJD، و واریانت CJD.
- عوامل پریونی در برابر غیر فعال سازی از جمله نسبت به فرم آلدهید، جوشاندن، و تابش، بسیار مقاوم اند؛ آنها توسط سفید کننده و اتوکلاو کردن غیر فعال می شوند.
- بیماری های نورولوژیک پیشرونده ممکن است از دوره های کمون بسیار طولانی، بین چندین ماه تا چندین سال، برخوردار باشند.

**پرسش های مروری**

۱. توسط کدام مورد زیر، ویروس هاری به سرعت تخریب می گردد؟

الف) تابش فرابنفش

ب) حرارت ۵۶°C به مدت ۱ ساعت

پ) مواجهه با اتر

ت) مواجهه با تریپسین

ث) همه موارد

۲. توسط کدام مورد زیر، پریون ها به سرعت تخریب می شوند؟

الف) تابش یونیزه کننده

ب) فرم آلدهید

پ) جوشاندن

ت) پروتئاز ها

ث) هیچکدام

۳. حضور اجسام انکلوژن سیتوپلاسمی ائوزینوفیلیک در نورون ها، موسوم به اجسام نگری، مشخصه کدام یک از عفونت های سیستم عصبی است؟

الف) بیماری بورنا

ب) هاری

پ) پان انسفالیت اسکلروزان تحت حاد

ت) واریانت جدید بیماری کروتز فلدت – جاکوب

ث) انسفالیت پس از واکسن

۴. کدام یک از گفته های زیر درباره واکسن های هاری برای استفاده انسان صحیح است؟

الف) حاوی ویروس هاری زنده ی ضعیف شده اند.

ب) حاوی چند نوع آنتی ژنیک از ویروس هاری اند.

پ) هنگامی که از بافت عصبی تهیه شوند، ممکن است انسفالیت آلرژیک ایجاد نمایند.
ت) تنها برای پروفیلاکسیِ پیش از مواجهه می توانند استفاده شوندند.
ث) واکسن جنین اردک به شدت آنتی ژنیک است و فقط یک دوز واحد از آن نیاز می باشد.

۵. یک مرد ۲۵ ساله مقیم شهری کوچک نزدیک لندن است. او به خوردن استیک گوشت گاو علاقه دارد. او یک بیماری نورولوژیک پیشرونده که با علائم روانی، نشانه های مخچه ای، و زوال عقل مشخص می شود، را بروز می دهد. تشخیص، انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی (BSE) احتمالی است. بیماری واریانت جدید کروتز فلدت - جاکوب در انسان ها و BSE ظاهراً توسط یک عامل ایجاد می شوند. کدام یک از گفته های زیر درباره هر دو بیماری صحیح است؟
الف) سرکوب ایمنی میزبان یک فاکتور مستعد کننده است.
ب) این بیماری ها اختلالات تحلیل برنده نورولوژیک با واسطه ایمنی هستند.
پ) از زمان مواجهه تا پیدایش علائم، دوره کمون طولانی (ماه ها تا سال ها) وجود دارد.
ت) عامل بیماری تنها از سیستم عصبی مرکزی میزبان آلوده قابل برداشت می باشد.
ث) پاسخ اینترفرون در سرتاسر دوره کمون پا بر جا می ماند.
ج) علیه پروتئین $PrP^{Sc}$ عامل، یک پاسخ آنتی بادی با تیتر بالا وجود دارد.

۶. ویروس هـاری از طیف میزبانی وسیع و توانایی آلوده ساختن تمامی حیوانات خونگرم و انسان ها برخوردار است. کدام یک از گفته های زیر درباره اپیدمیولوژی هاری انسانی صحیح است؟
الف) آفریقا اکثریت موارد مرگ و میر هاری را به خود اختصاص می دهد.
ب) گاز گرفتگی سگ اکثر موارد هاری انسانی را در انگلیس موجب می شود.
پ) حیوانات اهلی منبع اکثر موارد هاری انسانی در آمریکا هستند.
ت) انتقال هـاری از انسان به انسان، کـادر پزشکی را در خطر جدی قـرار می دهد.
ث) هاری خفاش اکثر موارد هاری انسانی را از دهه ۱۹۹۰ تا کنون در آمریکا ایجاد کرده است.

۷. عامل عفونت زای اسکراپی را می توان در پلاک های آمیلوئید در مغز های آلوده گوسفند و هامستر شناسایی نمود. ژنوم این عامل عفونت زا با کدام نوع اسید نوکلئیک مشخص می گردد؟
الف) RNA ی تک رشته ای، پلاریته منفی
ب) RNA ی تداخل گر کوچک، کوچک ترین RNA ی عفونت زای شناخته شده
پ) کپی DNA از ژنوم RNA ی الحاق شده در DNA ی میتوکندری
ت) RNA ی تک رشته ای، حلقوی
ث) هیچ اسید نوکلئیک قابل شناسایی ای وجود ندارد.

۸. یک مرد ۴۹ ساله ۲ روز پس از درد و اختلال فزاینده ی حس لامسه در بازوی راست، به یک نورولوژیـست مراجعـه می نماید. نورولوژیـست یک نوروپاتی (آسیـب عصبی) نامعمول را تشخـیص می دهد. این علائم افزایش پیدا می کنند و با اسپاسم های دست و تعریق در سمت راست صورت و تنه همراه می شوند. یک روز بعد از بروز اختلال در بلع، افزایش در ترشح بزاق، اضطراب، و تیک های عضلانی فراگیر، بیمار در بیمارستان بستری می شود. علائم حیاتی و آزمون های خون طبیعی اند ،اما ظرف چند ساعت بیمار دچار گیجی می شود. نورولوژیستِ مشاور، هاری را حدس می زند. ایمونوگلوبولین هاری، واکسن هاری، و آسیکلوویـر تجـویز می گردنـد. روز بعد، بـرای بیمار دستگاه تنفس مصنوعی در نظر گرفته می شود. نارسایی کلیه پدید می آید، و بیمار ۳ روز بعد از دنیا می رود. نتایج آزمون هاری مثبت اند. همسر بیمار بیان می نماید که بیمار تـوسط سگ یا حیوانـات وحشی گاز گرفته نشده است. محتمل ترین توضیح برای شکست درمان کدام است؟
الف) نتایج آزمون هاری مثبت کاذب بود و بیمار هاری نداشت.
ب) درمان پس از شروع علائم بالینی هاری آغاز شده بود.
پ) واکسن علیه هاری سگی به کار رفته بود و بیماری هاری خفاشی داشت.
ت) اینترفرون ها – و نه رژیم درمانیِ تجویز شده – درمان انتخابی به محض بروز علائم هاری هستند.

۹. کدام حیوان زیر در آمریکا اغلب هار گزارش می شود؟
الف) سنجاب
ب) راکون
پ) خرگوش
ت) خوک
ث) خفاش

۱۰. بیماری ویروسی آهسته ای که به وضوح سرکوب ایمنی یک فاکتور مهم در بیماری زایی آن است، کدام مورد زیر می‌باشد؟
الف) لکوانسفالوپاتی چند کانونی پیشرونده
ب) پان انسفالیت اسکلروزان تحت حاد
پ) بیماری کروتز فلدت – جاکوب

ت) اسکراپی

۱۱. اسکراپی و کورو از تمامی خصوصیات زیر برخوردار اند، مگر :
الف) تصویر هیستولوژیک انسفالوپاتی اسفنجی شکل
ب) قابلیت انتقال به حیوانات همراه با دوره کمون طولانی
پ) از دست رفتن آهسته و پیشرونده عملکرد مغز
ت) انکلوژن های درون هسته ای بارز در الیگودندرویت‌ها

۱۲. تمام گفته‌های زیر در ارتباط با هاری و ویروس هاری صحیح است؛ مگر:
الف) ویروس یک پوشش لیپو پروتئینی داشته و RNA ی تک رشته ای به عنوان ژنوم آن می باشد.
ب) ویروس یک نوع آنتی ژنیک (سروتایپ) دارد.
پ) در آمریکا سگ ها شایع ترین مخزن هستند.
ت) دوره کمون به جای آن که کوتاه (چند روز) باشد معمولاً طولانی (چند هفته) است.

۱۳. یک مرد ۲۰ ساله که سال های زیادی است روزانه تزریق های هورمون رشد تهیه شده از غدد هیپوفیز انسانی را دریافت می دارد، به آتاکسی (ناهماهنگی عضلات) ، لکنت زبان، و دِمِنشی (زوال عقل) دچار می گردد. در اتوپسی (کالبد شکافی)، مغز تحلیل نورونی وسیع، منظره اسفنجی در نتیجه‌ی واکوئل های متعدد در میان سلول ها، عدم التهاب، و فقدان مدرکی حاکی از حضورت ذرات ویروس را نشان می دهد. محتمل ترین تشخیص کدام است؟
الف) انسفالیت هرپس
ب) بیماری کروتز فلدت – جاکوب
پ) پان انسفالیت اسکلروزان تحت حاد
ت) لکوانسفالوپاتی چند کانونی پیشرونده
ث) هاری

**پاسخ ها**

۱- ث ۲- ث ۳- ب
۴- پ ۵- پ ۶- ث
۷- ث ۸- ب ۹- ب
۱۰- الف ۱۱- ت ۱۲- پ
۱۳- ب

# فصل ۴۳ ویروس های سرطان انسان

**مقدمه**

ویروس ها عوامل مسبب در توسعه چند نوع از تومور های انسانی، از جمله دو مورد از مهم‌ترین سرطان ها در جهان – سرطان گردن رحم و سرطان کبد – هستند. دست کم ۲۰–۱۵ درصد از تمام تومور های انسانی در سرتاسر جهان یک عامل ویروسی دارند. ویروس هایی که قویاً با سرطان های انسانی همراه می باشند، در جدول ۱–۴۳ ذکر گردیده‌اند. آنها مشتمل بر پاپیلوماویروس‌های انسانی (HPV)، اپستین - بار ویروس (EBV)، هرپس ویروس انسانی ۸، ویروس هپاتیت B، ویروس هپاتیت C، و دو رتروویروس انسانی، به علاوه چند ویروس کاندید برای سرطان انسان می باشند. ویروس‌های جدید مرتبط با سرطان با استفاده از تکنیک های ملکولی کشف می شوند. بسیاری از ویروس ها می توانند تومور هایی را در حیوانات، به عنوان پیامدی از عفونت طبیعی یا پس از تلقیح تجربی، ایجاد کنند.

جدول ۱–۴۳. همراهی ویروس ها با سرطان های انسان[a]

| خانواده ویروس | ویروس | سرطان انسانی |
|---|---|---|
| پاپیلوماویریده | پاپیلوما ویروس های انسانی | تومور های تناسلی، سرطان سلول سنگفرشی، سرطان اوروفارنکس |
| هرپس ویریده | اپستین – بار ویروس | سرطان نازوفارنکس، لنفوم بورکیت، بیماری هوچکین، لنفوم سلول B |
| | هرپس ویروس انسانی ۸ | سارکوم کاپوزی |
| هپادناویریده | ویروس هپاتیت B | سرطان سلول کبد |
| پولیوماویریده | ویروس سلول مِرکِل | سرطان سلول مرکل |
| رتروویریده | ویروس T لنفوتروپیک انسانی | لوکِمی سلول T بالغین |
| | ویروس نقص ایمنی انسان | بدخیمی های مرتط با ایدز |
| فلاوی ویریده | ویروس هپاتیت C | سرطان سلول کبدی |

a. ویروس های توموری کاندید شامل انواع دیگری از پاپیلوماویروس ها و پولیوماویروس ها هستند.

برای آگاه شدن از این موضوع که چگونه مقدار محدودی از اطلاعات ژنتیکی (یک یا چند ژن ویروسی) می تواند عمیقاً رفتار رشد سلول ها را تغییر بدهد، و سرانجام یک سلول طبیعی را به یک سلول نِئوپلاستیک (سرطانی) تبدیل نماید، ویروس های حیوانی مورد مطالعه قرار می گیرند. این قبیل مطالعات بینش هایی را در خصوص تنظیم رشد در سلول های طبیعی آشکار می سازند. ویروس های توموری عواملی اند که می توانند پس از آلوده نمودن حیوانات مناسب، تومور هایی را به وجود آورند. بسیاری از مطالعات، به جای آلوده کردن حیوانات، با استفاده از سلول هـای حیوانیِ کشت شده انجـام می پذیرند، زیرا امکان تجزیه و تحلیل وقایع در سطح سلولی و تحت سلولی فراهم می گردد. در چنین سلول های کشت شده ای، ویروس های توموری می توانند موجب «ترانسفورماسیون» شوند. با این همه، برای مطالعه مراحل متعدد در کارسینوژِنز (سرطان زایی)، از جمله بر هم کنش های پیچیده میان ویروس و میزبان، و پاسخ میزبانی در تشکیل تومور، مطالعات حیوانی ضرورت دارند.

مطالعات با ویروس های توموری RNA دار، درگیری انکوژن های سلولی را در نِئوپلازی (رشد نابهنجار بافت) نشان می دهد (انکوژن ها ژن هایی اند که سبب تغییر شکل یا ترانسفورماسیون سلول های طبیعی به سلول های سرطانیِ تومـور می شوند)؛ ویـروس های توموری DNA دار نقشی بـرای ژن های سلولیِ سرکوب‌گر تومور دارند. این اکتشافات، زیست شناسی سرطان را متحول کرده و چارچوبی نظری را برای مبنای ملکولی کارسیوژنز فراهم ساخته اند.

**جنبه های کلی از کارسینوژنز ویروسی**

اصول کارسینوژنز ویروسی در جدول ۲–۴۲ خلاصه گردیده است.

**ویروس های توموری از انواع مختلفی هستند**

به سان سایر ویروس ها، ویروس های توموری، بر اساس اسید نوکلئیک ژنوم و خصوصیات بیوفیزیکی ویریون های خود، در میان خانواده های ویروسی رده بندی شده اند. اکثر ویروس های توموری شناخته شده دارای ژنوم DNA بوده، یا پس از عفونت سلول ها یک پروویروس (پیش ویروس) DNA دار را تولید می کنند (ویروس هپاتیت C یک استثناء است).

جدول ۲-۴۳. اصول کارسینوژنز ویروسی

| |
|---|
| ۱. ویروس ها می توانند در حیوانات و انسان ها سرطان ایجاد کنند. |
| ۲. ویروس های توموری غالباً عفونت های پایداری را در میزبان های خود مستقر می سازند. |
| ۳. فاکتور های میزبانی شاخصه های مهمی از تومور زایی القا شده توسط ویروس هستند. |
| ۴. ویروس ها به ندرت کارسینوژن های کاملی می باشند. |
| ۵. عفونت های ویروسی شایع تر از تشکیل تومور مرتبط با ویروس اند. |
| ۶. بین عفونت اولیه ویروس و پیدایش تومور، معمولاً دوره های نهفتگی طولانی سپری می شود. |
| ۷. سویه های ویروسی ممکن است در توان انکوژنی متفاوت باشند. |
| ۸. ویروس ها ممکن است عوامل سرطان زای مستقیم یا غیر مستقیم باشند. |
| ۹. ویروس های انکوژن، مسیر های کنترل رشد در سلول ها را تغییر می دهند. |
| ۱۰. مدل های حیوانی ممکن است مکانیسم های کارسینوژنز ویروسی را آشکار کنند. |
| ۱۱. نشان گر های ویروسی معمولاً در سلول های تومور حضور دارند. |
| ۱۲. یک ویروس ممکن است با بیش از یک نوع تومور در ارتباط باشد. |

ویروس هـای توموریِ DNA دار در بین گـروه هـای پاپیلوماویروس، پولیوماویروس، آدنوویروس، هرپس ویروس، هپادناویروس، و پاکس ویروس رده بندی می شوند. ویروس هـای توموری DNA دار انکوپروتئین هـایی ویروسی را کد می کنند که برای تکثیر ویروس حائز اهمیت اند، اما همچنین بر مسیر های کنترل رشد سلولی اثر می نهند.

اکثر ویروس های توموریِ RNA دار به خانواده رتروویروس تعلق دارند. رتروویروس ها یک پلیمراز معطوف به RNA (ترانسکریپتاز معکوس) را حمل می نمایند که یک کپی DNA را از ژنوم RNA ی ویروس می سازد. این کپی DNA (پروویروس) به درون DNA سلول میزبان آلوده الحاق می‌گردد، و از این کپی DNA ی الحـاق شده است که تمام پروتئین هـای ویروس ترجمه می شوند.

ویروس های توموری RNA دار با توجه به القای تومور، از دو نوع کلی هستند. ویروس های به شدت انکوژنیک یا شدیداً سرطان زا (ترانسفورم کننده ی مستقیم [direct transforming]) یک انکوژن (سرطان زا) را از منشأ سلولی حمل می کنند. ویروس هایی که به طور ضعیف انکوژنیک (سرطان زا) اند (به آهستگی ترانسفورم کننده [slowly transforming] اند)، واجـد انکوژن نبـوده، لوکمی را پس از دوره هـای کمـون طولانی، به واسطه مکانیسم های غیر مستقیم القا می کنند. دو رتروویروس که عوامل شناخته شده سرطان در انسان ها اند، به طور غیر مستقیم [indirect] وارد عمل می شوند. ویروس هپاتیت C، یک فلاوی ویروس، پروویروس را تولید نکرده، به نظر می رسد سرطان را به طور غیر مستقیم برانگیزد.

**کارسینوژنز چند مرحله ای**

کارسینوژنز فرآیندی چند مرحله ای است، بدان معنا که چندین تغییر ژنتیکی باید به وقوع بپیوندند تا یک سلول سالم (normal cell) به یک سلول بدخیم (malignant cell) تبدیل شود. مراحل حدواسط مورد شناسایی قرار گرفته اند و با اصطلاحاتی نظیر «ایمورتالیزاسیون یا نامیرا شدن»، «هایپرپِلازی یا پُریاختگی»، و «پِری نئوپلاستیک یا پیش نئوپلاسمی» مشخص می گردند. تومور ها معمولاً به آهستگی و طی یک دوره طولانی از زمان توسعه می یابند. تاریخچه طبیعی سرطان های انسانی و حیوانی، یک فـرآیند چند مرحله ای از دگرگون شدن سلولی را پیشنهـاد می نماید، که احتمالاً در آن، ناپایداری ژنتیکی سلولی و انتخاب تکراری سلول هایی نادر با بعضی مزیت های انتخابی رشد، دخالت دارند. تعداد جهش هایی که این فرآیند را پی ریزی می کنند، پنج تا هشت جهش برآورد می شود. مشاهدات پیشنهاد می دهند که فعال سازی چندین انکوژن سلولی و غیر فعال سازی ژن های سرکوب گر تومور در تکامل تومور ها – چه ویروسی در آنها درگیر باشد یا خیر – دست دارند.

ظاهراً ویروس توموری معمولاً به عنوان یک کوفاکتو (فاکتور همراه) عمل نموده ،تنها بعضی از مراحل لازم در تولید سلول‌های بدخیم را فراهم می‌آورد. برای توسعه تومور هایی با سبب زایـی ویروسی، ویروس ها ضروری اند، اما کافی نیستند. ویروس ها اغلب به عنوان آغازگرهای فرآیند نئوپلاستیک عمل می کنند و ممکن است این کار را با مکانیسم های متفاوتی انجام بدهند.

## مکانیسم های ملکولی کارسینوژنز

### انکوژن های سلولی

«انکوژن» اصطلاحی کلی است که برای ژن های درگیر در برانگیختن سرطان به کار می رود. حالت های طبیعی این ژن های ترانسفورم کننده در سلول های سالم حضور داشته و پروتوانکوژن نام دارند.

کشف انکوژن هـای سلولی از مطالعات با رتروویروس های ترانسفورم کننده حاد حاصل گردید. پی برده شد که سلول های سالم از کپی های بسیار

خویشاوند (اما نه یکسان) از انواع ژن های ترانسفورم کننده برخوردار اند؛ توالی‌های سلولی گرفته شده اند و در ژنوم‌های رتروویروسی الحاق گردیده‌اند. ترانسداکسیون (انتقال) ژن های سلولی احتمالاً یک تصادف بوده است، چرا که حضور ژن های سلولی فایده ای برای ویروس ها ندارد. بسیاری از دیگر انکوژن های سلولی شناخته شده که در ناقل های رتروویروس مجزا نشده اند، با استفاده از شیوه های ملکولی مورد شناسایی قرار گرفته اند.

انکوژن های سلولی تا اندازه ای مسئول مبنای ملکولی سرطان انسان ها هستند. آنها بخش های منحصر به فردی از مسیر های پیچیده مسئول برای تنظیم تکثیر، تقسیم، و تمایز سلولی، و برای حفظ یکپارچگی ژنوم را ارائه می‌کنند. بیان ناصحیح هر بخش ممکن است تنظیم را بر هم زده، به رشد کنترل نشده سلول ها (سرطان) منتهی گردد. مثال ها عبارتند از : کیناز های پروتئینی اختصاصی به تایروزین (مانند *src*)، فاکتور های رشد (*sis* که به فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت انسان شباهت داشته، یک میتوژن قدرتمند برای سلول هایی با منشأ بافت پیوندی است)، گیرنده های جهش یافته فاکتور رشد (*erb*-B که یک گیرنده کوتاه شده از فاکتور رشد اپیدرمی است)، پروتئین های متصل شونده به GTP (Ha-*ras*)، و فاکتور های رونویسی هسته ای (*jun*، *myc*).

مکانیسم های ملکولی مسئول برای فعال سازی یک پروتو انکوژن خوش خیم و تبدیل آن به یک ژن سرطانی متفاوت هستند، اما تمامی آنها مستلزم آسیب ژنتیکی می باشند. ژن ممکن است بیش از اندازه بیان شود و اثر دوز محصول انکوژنِ بیش از اندازه تولید شده ممکن است در تغییرات رشد سلولی مهم باشد. این مکانیسم ها ممکن است به فعالیت تشکیلاتی (از دست رفتن تنظیم طبیعی) بیانجامد، به نحوی که ژن در زمان اشتباهی در جریان چرخه سلول یا در انواع نامناسب بافت بیان شود. جهش‌ها ممکن است برهم کنشِ به دقت تنظیم شده ی یک پروتئین پروتو انکوژن را با سایر پروتئین ها یا اسید های نوکلئیک دچار تغییر سازند. الحاق یک پروموتر رتروویروسی در مجاورت یک انکوژن سلولی ممکن است به بیان افزایش یافته آن ژن (یعنی، «انکوژنز پروموتر – الحاق») منتج شود. بیان یک ژن سلولی نیز ممکن است از طریق عملکرد توالی های «افزایش‌گر» ویروسیِ مجاور افزایش یابد.

## ژن های سرکوب گر تومور

یک کلاس دوم از ژن های سرطان انسان در توسعه تومور درگیر هستند. این ژن ها تنظیم کننده های منفی رشد یا ژن های سرکوب گر تومور می باشند. آنها به دلیل آن که با انکوپروتئین‌های برخی ویروس‌های توموری DNA دار کمپلکس هایی را شکل می دهند، شناسایی شده اند. غیر فعال سازی یا از دست رفتن هر دو الل از چنین ژنی جهت تشکیل تومور لازم است – بر عکس فعال سازی که با انکوژن های سلولی رخ می دهد. پیش نمونه این کلاس مهاری از ژن ها، ژن رتینوبلاستوم (*Rb*) است. پروتئین Rb ورود سلول ها به مرحله S را با اتصال به فاکتور های رونویسی کلیدی که بیان ژن های مرحله S را تنظیم می کنند، باز می دارد. عملکرد پروتئین Rb ی طبیعی به واسطه فسفریلاسیون تنظیم می شود. از دست رفتن عملکرد ژن *Rb* به توسعه رتینوبلاستوم – یک تومور چشمی نادر در کودکان – و سایر تومور های انسانی منجر می شود.

ژن سرکوب گر حیاتی دیگر، ژن *P53* است. این ژن نیز پیشروی چرخه سلولی را بلوکه می کند؛ P53 به عنوان یک فاکتور رونویسی عمل نموده و سنتز پروتئینی را تنظیم می کند که عملکرد برخی کیناز های سلول را مهار می نماید. این ژن همچنین موجب می گردد تا سلول هایی که DNA ی آنها آسیب دیده است، متحمل آپوپتوز شوند. از دست رفتن P53 به سلول هایی که DNA ی آسیب دیده دارند اجازه می دهد تا طول چرخه سلولی را بپیمایند که متعاقباً تجمع جهش های ژنتیکی را در پی دارد. ژن *P53* در بیش از نیمی از تمام سرطان های انسان، جهش یافته می‌باشد.

## بر هم کنش های ویروس های توموری با میزبان های خود

### عفونت های پایدار

بیماری زایی یک عفونت ویروسی و پاسخ میزبان، برای درک این که چگونه سرطان ممکن است از این وضعیت ها ناشی شود، دو جزء جدایی ناپذیر اند. ویروس های توموری شناخته شده عفونت های پایدار طولانی مدت را در انسان ها مستقر می سازند. به دلیل اختلافات در حساسیت ژنتیکی فردی و پاسخ های ایمنی میزبان، سطوح تکثیر ویروس و گرایش های بافتی ممکن است در بین اشخاص فرق کند. با آن که شمار بسیار اندکی از سلول ها در میزبان ممکن است آلوده شوند، مزمن بودن عفونت، فرصتی طولانی را فراهم می کند تا رویدادی نادر رخ دهد که اجازه بقای یک سلول با مکانیسم کنترل رشد تغییر یافته توسط ویروس را ممکن نماید.

### پاسخ های ایمنی میزبان

ویروس هایی که عفونت های پایدار را برقرار می سازند، باید از شناسایی و تشخیص توسط سیستم ایمنی میزبان که عفونت را می زداید، برحذر بمانند. راهکار های متفاوتی از گریز ویروسی شناخته شده اند، که از آن جمله عبارتند از : بیان محدود شده ی ژن های ویروسی که سلول های آلوده را برای میزبان تقریباً غیر قابل تشخیص می کند (EBV در سلول های B)؛ عفونت جایگاه هایی که برای پاسخ ایمنی نسبتاً غیر قابل دسترس اند (HPV در اپیدرم)؛ جهش در آنتی ژن های ویروسی که اجازه گریز از توان تشخیصیِ آنتی بادی و سلول T را می دهد (HIV)؛ تغییر ملکول های کمپلکس

سازگاری بافتی اصلی کلاس I میزبان در سلول های آلوده (آدنوویروس، سایتومگالوویروس)؛ مهار پردازش آنتی ژن (EBV)؛ و عفونت و سرکوب سلول های حیاتی ایمنی (HIV).

اعتقاد بر این است که مکانیسم های بازبینی ایمنی میزبان، سلول های نئوپلاستیک نادری را که ممکن است در افراد سالمِ آلوده به ویروس های سرطان شکل گیرند، معمولاً از بین می برد. با این حال، چنانچه میزبان به سرکوب ایمنی دچار باشد، به احتمال زیاد سلول های سرطانی به تکثیر پرداخته و از کنترل ایمنی میزبان می گریزند. دریافت کنندگان پیوند عضو که سیستم ایمنی آنها سرکوب شده است و اشخاص آلوده به HIV در خطر بالایی برای پیدایش لنفوم های مرتبط با EBV و بیماری های مرتبط با HPV هستند. این احتمال می رود که تنوع در پاسخ های ایمنی فردی، در حساسیت به تومور های القا شونده توسط ویروس در میزبان های سالم دست داشته باشد.

**مکانیسم عمل ویروس های سرطان انسان**

ویروس های توموری از طریق مقادیر محدودی از اطلاعات ژنتیکی، تغییراتی را در رفتار سلولی میانجی گری می کنند. برای انجام این کار، دو الگوی کلی وجـود دارد : ویروس توموری یک «ژن ترانسفورم کننده» را وارد سلول می نماید (عمل مستقیم)، یا آن که ویروس بیان یک ژن سلولیِ از پیش موجود را تغییر می دهد (عمل غیر مستقیم). در هر مورد، سلول، کنترل تنظیم طبیعی فرآیند های رشد را از دست می دهد. مسیر های ترمیم DNA غالباً تحت تاثیر قرار گرفته، ناپایداری ژنتیکی و فنوتیپ موتاژنیک پدید می آید.

ویروس ها معمولاً به عنوان کارسینوژن های کامل رفتار نمی کنند. علاوه بر تغییراتی که توسط عملکرد های ویروسی میانجی گری می‌شوند، تغییرات دیگری نیز برای ناتوان ساختن مسیر های متعدد تنظیمی و نقاط بازرسی در سلول های سالم ضروری است تا یک سلول اجازه ترانسفورمه شدن کامل را بیابد. شیـوه واحدی از ترانسفورماسیون، مبنای کارسینوژنز ویروسی نیست. در سطح ملکولی، مکانیسم های انکوژنی توسط ویروس های توموری انسان بسیار متنوع اند.

ترانسفورماسیون سلولی ممکن است به عنوان یک تغییر پایدار، و قابل وراثت در کنترل رشد سلول ها در کشت تعریف گردد. هیچ مجموعه خصوصیاتی به طور تغییر ناپذیر سلول های ترانسفورم شده را از همتا های طبیعی آنها متمایز نمی سازند. در عمل، ترانسفورماسیون به واسطه کسب سلولی برخی ویژگی های رشد مشخص می شود که نوع سلول والد آن را نشان نمی دهد. ترانسفورم شدن به یک فنوتیپ بدخیم، با تشکیل تومور، پس از تزریق سلول‌های ترانسفورمه به یک حیوان آزمایشگاهی مناسب، تشخیص داده می شود.

ویروس های توموری ای که به طور غیر مستقیم عمل می کنند، قادر به ترانسفورم کردن سلول ها در کشت نیستند.

**حساسیت سلول به عفونت های ویروسی و ترانسفورماسیون**

در سطح ملکولی، سلول های میزبان برای تکثیر یک ویروس معین، مجاز (permissive) یا غیـر مجاز (non-permissive) هستند. سلول های مجاز از رشد و تولید ویروس جدید حمایت می کنند؛ سلول های غیر مجاز این گونه نمی باشند. به طور ویژه با ویروس‌های DNA دار، سلول‌های مجاز اغلب به واسطه تکثیر ویروس، کشته شده و ترانسفورمه نمی شوند، مگر آن که چرخه تکثیر ویروسی که به مرگ سلول میزبان می انجامد، به شیـوه ای بلوکه گردد؛ سلول های غیر مجاز ممکن است ترانسفورمه شوند. اگرچه، شرایطی وجود دارد که در آن تکثیر ویروس DNA دار موجب لیز سلول میزبان نشده و چنین سلول هایی ممکن است ترانسفورمه شوند. با این همه، ترانسفورماسیون رویدادی نادر است. یک ویژگی بارز از ویروس های RNA دار آن است که برای سلول هایی که در آنها به تکثیر می پردازند، کشنده نیستند. سلول هایی که برای یک ویروس مجاز اند، ممکن است برای دیگری مجاز نباشند.

تمامی سلول ها از گونه میزبان طبیعی نسبت به تکثیر ویروسی یا ترانسفورماسیون، یا هر دو، حساس نمی باشند. اکثر ویروس های توموی اختصاصیت بافتی برجسته ای را نشان می دهند. این ویژگی احتمالاً حضور تغییر پذیر گیرنده های سطحی برای ویروس، توانایی ویروس در ایجاد عفونت های منتشره در مقابل موضعی، یا فاکتور های درون سلولی لازم برای بیان ژن ویروسی را منعکس می سازد.

بعضی از ویروس ها با نوع منفردی از تومور ارتباط دارند، در حالی که سایرین با انواع متعدد تومور مرتبط اند. این اختلاف ها بازتاب گرایش های بافتی ویروس ها است.

**ابقای اسید نوکلئیک ویروس توموری در یک سلول میزبان**

تغییر ژنتیکی پایدار یک سلول طبیعی به سلول نئوپلاستیک عموماً مستلزم ابقای ژن های ویروسی در سلول است. اغلب، اما نه همیشه، این عمل با الحاق برخی ژن های ویروسی به درون ژنوم سلول میزبان انجام می شود. در خصوص ویـروس های DNA دار، بخشی از DNA ی ژنـوم ویروسی ممکن است به درون کروموزوم سلول میزبان الحاق گردد. گاهی اوقـات، کپی های اِپی زومیِ ژنوم ویروس در سلول های توموری حفظ می شوند. در مورد رتروویروس ها، کپی DNA ی پیش ویروسی از RNA ی ویروسی در DNA ی سلول الحاق می گردد. کپی های RNA ی ژنوم ویروسی هپاتیت C که الحاق نمی شوند، در سلول های توموری نگه داشته می شوند.

در بعضی از سیستم های ویروسی، سلول های ترانسفورم شده توسط ویروس ممکن است فاکتورهای رشدی را آزاد سازند که بر فنوتیپ سلول‌های غیر آلوده‌ی مجاور اثر بگذارند، و بدین طریق در شکل گیری تومور دخالت نمایند. همچنین امکان دارد پس از آن که سلول های توموری جهش های ژنتیکی را در جریان رشد تومور جمع آوری کنند، نیاز به ژن های ویروسی که آغاز تشکیل تومور را به راه می انداختند، مرتفع شود. و نشانگر (مارکِر) های ویروسی از بعضی از سلول ها ناپدید گردند.

## ویروس های توموریِ RNA دار

### ویروس هپاتیت B

ویروس هپاتیت B (فصل ۳۵ را ببینید)، عضوی از خانواده هپادناویریده، به واسطه ویریون های کروی ۴۲ نانومتری با یک ژنوم حلقوی از DNA ی دو رشته ای (۳/۲ kbp) مشخص می شود. یک رشته از DNA ناکامل و در طول متغیر است. مطالعات ویروس به دلیل عدم رشد آن در کشت سلولی مختل گشته است.

ویروس هپاتیت B، علاوه بر ایجاد هپاتیت، یک فاکتور خطر در توسعه سرطان کبد در انسان ها شمرده می شود. مطالعات اپیدمیولوژیکی و آزمایشگاهی به اثبات رسانده اند که عفونت پایدار با ویروس هپاتیت B عامل مهمی در بیماری مزمن کبدی و توسعه کارسینوم هپاتوسلولار است. عفونت های ویروس هپاتیت B در بالغین معمولاً برطرف می شوند، اما عفونت های اولیه در نوزادان و کودکان تا ۹۰٪ از موارد، به مزمن شدن گرایش دارند. این نوع از عفونت های پایدار ویروس هپاتیت B در اوایل حیات هستند که بالاترین خطر کارسینوم هپاتوسلولار را بعداً در زندگی به همراه دارند. مکانیسم انکوژنز همچنان پنهان باقی مانده است. عفونت ویروسی پایدار به نکروز، التهاب و باز سازی کبد می انجامد که، در طول زمان، به سیروز منتهی می شود؛ کارسینوم هپاتوسلولار معمولاً از این پس زمینه حاصل می گردد. پروتئین فعال کننده ترانس ویروس هپاتیت B، پروتئین X، یک انکوپروتئین ویروسی بالقوه است. یک کارسینوژن در رژیم غذایی، آفلاتوکسین، ممکن است، به ویژه در آفریقا و چین، یک کوفاکتور برای کارسینوم هپاتوسلولار به حساب آید.

عرضه یک واکسن کارآمد هپاتیت B جهت پیشگیری از عفونت اولیه احتمال پیشگیری کارسینوم هپاتوسلولار را، به ویژه در مناطقی از جهان که ویروس هپاتیت B هایپراندمیک است (آفریقا، چین، جنوب شرقی آسیا)، بالا برده است. بیست سال پس از آغاز برنامه واکسیناسیون جهانی هپاتیت B در تایوان میزان، عفونت ویروس هپاتیت B و میزان بروز سرطان کبد به طور برجسته کاهش پیدا کرد.

موش خرما ها مدل هایی عالی برای عفونت های ویروس هپاتیت B ی انسان ها هستند. یک ویروس مشابه، ویروس هپاتیت موش خرما، هپاتیت مزمن را هم در موش خرما های نوزاد و هم در موش خرما های بالغ به وجود می آورد. بسیاری از موش خرما ها طی یک دوره یک ساله، کارسینوم هپاتوسلولار را توسعه می دهند.

### ویروس هپاتیت C

ویروس هپاتیت C (فصل ۳۵ را ببینید)، عضوی از خانواده فلاوی ویریده، حاوی ژنوم RNA ی تک رشته ای به اندازه ۹/۴ kb است. به نظر می رسد اکثر عفونت ها، حتی در بالغین، پایدار باشند. عفونت مزمن با ویروس هپاتیت C نیز یک فاکتور مسبب در کارسینوم هپاتوسلولار محسوب می‌شود. توسعه کارسینوم هپاتوسلولار احتمالاً با واسطه ویروس و مکانیسم های اختصاصی میزبان صورت می پذیرد. بیش از ۱۷۰ میلیون حامل مزمن هپاتیت C وجود دارد، که ۵-۱ درصد از آنها در حال توسعه کارسینوم هپاتوسلولار هستند.

در حال حاضر بیش از ۳۵۰ میلیون نفر در سرتاسر جهان به طور پایدار به ویروس هپاتیت B آلوده بوده، که سالانه به بیش از ۵۰۰,۰۰۰ مورد مرگ ناشی از سرطان هپاتویلولار می انجامد.

### رتروویروس ها

رتروویروس ها ژنوم RNA و یک DNA پلیمراز معطوف به RNA (ترانسکریپتاز معکوس) دارند. ویروس های توموری RNA دار در این خانواده عمدتاً تومور های سیستم های رتیکلو اندوتلیال و خون ساز (لوکمی، لنفوم) یا بافت پیوندی (سارکوم) را ایجاد می کنند.

ویژگی‌های مهم رتروویروس‌ها در جدول ۳-۴۳ ذکر گردیده اند.

### ساختار و ترکیب

ژنوم رتروویروس مشتمل بر دو زیر واحد همانند از RNA ی تک رشته ای و پلاریته مثبت است، که هر کدام ۱۱۷-۷ kb اندازه دارند. ترانسکریپتاز (نسخه بردار) معکوس که در ذرات ویروس واقع شده است، برای تکثیر ویروسی حیاتی می باشد.

ذرات رتروویروس واحد ریبونوکلئوپروتئین های مارپیچی درون یک کپسید بیست وجهی هستند که پیرامون آن را یک غشای خارجی (پوشش) که حاوی گلیکو پروتئین و لیپید است فرا می گیرد. آنتی ژن های اختصاصی به نوع یا اختصاصی به زیرگروه به گلیکو پروتئین های پوشش (envelope) پیوسته اند، و توسط ژن *env* به رمز در می آیند؛ آنتی ژن های اختصاصی به گروه با مرکز (core) ویریون همراه اند و توسط ژن *gag* کد می شوند.

سه کلاس مورفولوژیک از ذرات خارج سلولی رتروویروس – بعلاوه یک شکل داخل سلولی – به واسطه میکروسکوپ الکترونی شناخته شده اند. آنها

فرآیند های تا اندازه ای متفاوت از مورفوژنز در رتروویروس های متفاوت را انعکاس می دهند. در شکل ۱-۴۳، مثال هایی از هر یک ارائه شده است.

جدول ۳-۴۳. ویژگی های مهم رتروویروس ها

| |
|---|
| **ویریون :** کروی، به قطر ۸۰-۱۱۰ nm ، نوکلئوپروتئین مارپیچی درون کپسید بیست وجهی |
| **ترکیب :** RNA (۲٪) پروتئین (حدود ۶۰٪)، لیپید (حدود ۳۵٪)، هیدرات کربن (حدود ۳٪) |
| **ژنوم :** RNA ی تک رشته ای، خطی، پلاریته مثبت، ۷-۱۱ kb، دیپلوئید؛ ممکن است ناقص باشد؛ ممکن است انکوژن حمل کند. |
| **پروتئین ها :** آنزیم نسخه بردار معکوس، جای گرفته درون ویریون ها |
| **پوشش :** دارد |
| **تکثیر:** نسخه بردار معکوس، کپی DNA را از RNA ژنومی می سازد؛ DNA (پروویروس) درون کروموزوم سلولی الحاق می شود؛ پروویروس الگویی برای RNA ی ویروسی است. |
| **بلوغ :** ویریون ها از غشای پلاسمایی جوانه می زنند. |
| **خصوصیات برجسته :**<br>عفونت ها سلول را نمی کشند.<br>ممکن است انکوژن های سلولی را منتقل سازند، ممکن است بیان ژن های سلولی را فعال نمایند.<br>پروویروس به طور دائم همراه با سلول ها باقی مانده و غالباً بیان نمی شود.<br>بسیاری از اعضا ویروس های توموری اند. |

ذرات نوع A تنها بـه طور داخل سلولی وجـود دارند و به نظـر می رسد غیر عفونت زا باشند. ذرات درون سیتوپلاسمی نوع A، ۷۵ nm قطر داشته پیش ساز هایی از ویروس های خارج سلولی نوع B هستند، در حالی که ذرات درون سیسترنیِ نوع A به قطر ۶۰-۹۰ nm بوده، ماهیت های ناشناخته ای دارند. قطر ویروس های نوع B، ۱۰۰-۱۳۰ nm است و از یک نوکلئوئید خارج از مرکز برخوردار اند. نمونه این گروه، ویروس تومور پستان موش است که در مقایر زیاد در بافت پستان و شیر یافت می شود. این ویروس به سهولت به موش‌های شیرخوار انتقال پیدا می‌کند و در آنها، بعداً، بروز آدنوکارسینوم پستان بالا است. ویروس های نوع C، بزرگ ترین گروه از رتروویروس ها را ارائه می دهند. ذرات آنها ۹۰-۱۱۰nm هستند، و نوکلئوئید های الکترون - چگال‌شان در مرکز واقع شده اند. ویروس های نوع C ممکن است در قالب اگزوژن (برون زاد) یا اندوژن (درون زاد) وجود داشته باشند (ادامه را ببینید). لِنتی ویروس ها نیز ویروس‌های نوع C اند. سرانجام، رتروویروس‌های نوع D به طور ضعیف ویژگی نمایی شده اند. این ذراتِ ۱۰۰-۱۲۰ نانومتری یک نوکلئوئیـد خارج از مرکـز دارند، و اسپایک هـای سطحی کوتـاه تـری از اسپایک هـای ذرات نوع B را به نمایش می گذارند.

**رده بندی**

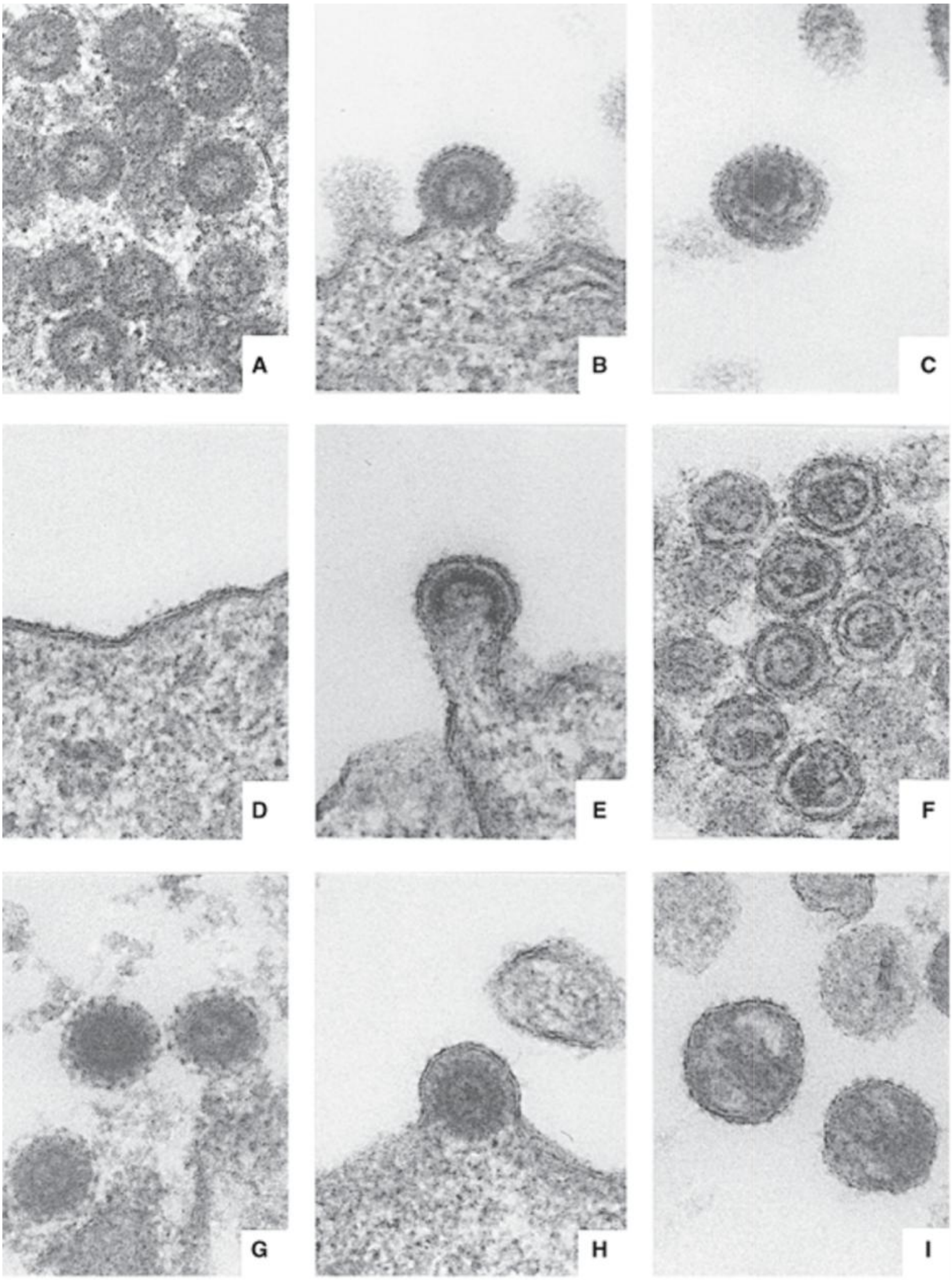
**الف) جنس ها**

خانواده رتروویـریده به هفت جنس تقسیم می شود : آلفا رتروویروس (کـه دارای ویروس های لکوزیس و سارکوم پرندگـان است)، بتا رتروویروس (ویروس تومور پستان موش)، گاما رتروویروس (ویروس های لوکمی و سارکوم پستانداران)، دلتا رتروویروس (ویروس های T لنفوتروپیک انسانی یا HTLV [human T-lymphotropic viruses] و ویروس لوکمی گـاوی)، اپسیلون رتروویروس (ویروس هـای ماهی)، اسپوماویـروس (که حاوی ویروس هـایی است که قـادر اند اضمحلال «کف آلود» ( foamy degeneration) را در سلول های تلقیح شده ایجاد کنند، اما با هیچ بیماری شناختـه شده ای ارتباط ندارند)، و لِنتی ویروس (که عواملی را در بر می گیرد که می توانند عفونت‌های مزمن با نقص عصبیِ به آهستگی پیشرونده از جمله HIV را موجب شوند؛ فصل ۴۴ را ببینید).

رتروویروس ها را می توان در روش های گوناگونی بر پایه ویژگی های مورفولوژی، بیولوژی، و ژنتیکی سازمان داد. اختلافات در توالی های ژنوم و طیف میزبان غالباً مورد استفاده اند، اما ویژگی های آنتی ژنی به کار بـرده نمی شوند. رتروویروس ها ممکن است به لحاظ مورفولوژی گروه بندی شوند (انواع B، C، و D)؛ اکثریت قریب به اتفاق جدا شده ها خصوصیات نوع C را نشان می دهند.

**ب) میزبان منشأ**

رتروویروس‌ها از تقریباً تمامی گونه های مهره داران جدا شده اند. عفونت‌های طبیعی با یک ویروس معین معمولاً به گونه‌ای منفرد محدود می‌گردند، اگرچه عفونت ها ممکن است در آن سوی سد های گونه ای رخ دهند. شاخصه های آنتی ژنی اختصاصی به گـروه بر روی پروتئین داخلی اصلی (مرکـز) در ویروس های یک گونه ی میزبانی مشترک اند. تمام ویروس های پستانداران به یکدیگر، نسبت به ویروس‌های گونه های پرندگان، از نزدیک خویشاوند تر هستند.




*شکل ۱-۴۳. مورفولوژی مقایسه ای از رتروویروس های نوع A، B، C، D. **A**: ذرات درون سیتوپلاسمی نوع A (پیش ساز نابالغ از ویروس نوع B ی در حال جوانه زدن). **B** : ویروس نوع B ی در حال جوانه زدن. **C** : ویروس نوع B ی بالغ و خارج سلولی. **C** : فقدان شکل مورفولوژیکیِ قابل تشخیصِ درون سیتوپلاسمی برای ویروس نوع C. **E** : ویروس نوع C ی در حال جوانه زدن. **F** : ویروس نوع C ی بالغ و خارج سلولی. **G** : ذره ی درون سیتوپلاسمی نوع A (پیش ساز نابالغ از ویروس نوع D) . **H** : ویروس نوع D ی در حال جوانه زدن. **I** : ویروس نوع D ی بالغ و خارج سلولی. تمامی ریزنگار ها تقریباً با بزرگنمایی ×۸۷,۰۰۰ هستند.*

ویروس های توموری RNA داری که گسترده تر از همه به طور تجربی مطالعه شده اند، ویروس های سارکوم مرغ‌ها و موش‌ها و ویروس‌های لوکمی موش ها ،گربه ها، مرغ ها و انسان ها می باشند.

**پ) اگزوژن یا اندوژن**

رتروویروس های اگزوژن به طور افقی انتشار پیدا کرده و به عنوان عوامل عفونت زای شاخص رفتار می کنند. آنها عفونت و ترانسفورماسیـون را تنها پس از تماس آغاز می نمایند. بر خلاف ویروس های اندوژن، که در تمامی سلول های تمام افراد یک گونه معین یافت می شوند، توالی‌های ژنیِ اگزوژن، تنها در سلول های آلوده یافت می گردند. به نظر می رسد رتروویروس های بیماری زا همگی ویروس های اگزوژن باشند.

رتروویروس ها ممکن است همچنین به طور عمودی از طریق گامت ها منتقل شوند. اطلاعات ژنتیکی ویروسی که بخش ثابتی از ساختار ژنتیکی یک ارگانیسم است، «اندوژن» نام می گیرند. یک پروویروسِ رتروویروسیِ الحاقی به سان دسته‌ای از ژن‌های سلولی رفتار نموده و هدف کنترل تنظیمی توسط سلول واقع می شود. این کنترل معمولاً به سرکوب نسبی یا کامل بیان ژن ویروسی می انجامد. موقعیت آن در ژنوم سلول و حضور فاکتور هـای رونویسی سلولی مناسب تعیین می کنند که آیا (و چه هنگام) بیان ویروسی فعال خواهد شد. برای سلول های سالم حفظ عفونت ویروسیِ اندوژن در شکل خاموش برای دوره های طولانی از زمان غیر عادی نیست.

بسیاری از مهره دارن، از جمله انسان‌ها، دارای کپی های متعددی از توالی ویروسی RNA ی اندوژن هستند. توالی های ویروسی اندوژن سود مندی آشکار برای حیوان ندارند. هرچند، پروویروس های اندوژنِ ویروس توموری پستان که توسط سویه های موش ها حمل می شوند، فعالیت ابر آنتی ژنی‌ای را ابراز می دارند که بر مجموعه های سلول T ی این حیوانات اثر می نهند.

ویروس های اندوژن معمولاً برای حیوانات میزبان خود بیماری زا نیستند. آنها هیچ بیماری ای را ایجاد نکرده و نمی توانند سلول ها را در کشت ترانسفورمه کنند (مثال هایی از بیماری های ناشی از تکثیر ویروس های اندوژن در سویه های موش ها وجود دارد).

ویژگی های مهم ویروس های اندوژن عبارتند از : (۱) کپی های DNA از ژنوم های ویروس توموری RNA دار به طور کووالان به DNA ی سلولی متصل بوده و در تمامی سلول های سوماتیک (بدنی) و تولید کننده گامت در میزبان حضور دارند؛ (۲) ژنوم های ویروسیِ اندوژن به طور ژنتیکی از والد به اولاد انتقال می یابند؛ (۳) حالت الحاقی، ژنوم های ویروسی اندوژن را در معرض کنترل ژنتیکی میزبان قرار می دهد؛ (۴) ویروس اندوژن ممکن است به طور خود به خودی یا در پی مواجهه با عوامل بیرونی (شیمیایی)، برای تکثیر برانگیخته شود.

**ت) طیف میزبان**

حضور یا عدم حضور یک گیـرنده مناسب در سطح سلول تعیین کننده ی اصلی طیف میزبان برای یک رتروویروس است. عفونت با بر هم کنش میان گلیکو پروتئین پوشش ویروس و یک گیرنده سطحی سلول آغـاز می شود. ویروس های اِکوتروپیک تنها در سلول هایی از حیوانات از گونه های میزبانیِ اصلی (اولیه) عفونت ایجاد کرده و تکثیر می نمایند. ویروس های آمفوتروپیک طیف میزبانی گسترده ای را نشان می دهند (قادر اند نه تنها میزبان طبیعی بلکه گونه های هترولوگ را نیز آلوده سازند)، زیرا آنها گیرنده‌ای را می‌شناسند که به طور وسیع توزیع شده است. ویروس های زِنوتروپیک می توانند در بعضی از سلول های هترولوگ (خارجی)، اما نه در سلول های میزبان طبیعی، تکثیـر نمایند. بسیاری از ویروس های اندوژن طیف میزبانی زنوتروپیک دارند.

**ث) محتوای ژنتیکی**

رتروویروس ها از محتوای ژنتیکی ساده ای برخوردار اند، اما در تعداد و نوع ژن های آنها تا حدودی تنوع وجود دارد. ساختار ژنتیکی یک ویروس بر ویژگی های بیولوژیک آن اثر می گذارد. ساختار ژنومی راهی سودمند برای طبقه بندی ویروس های توموری RNA دار می باشد (شکل ۲-۴۳).

ویروس های لوکمی شاخص (آلفا رترویروس و گاما رتروویروس) حاوی ژن های لازم برای تکثیر ویروسی هستند : ***gag***، که پروتئین های مرکز (آنتی ژن های اختصاصی به گروه) را کـد می کند؛ ***pro***، که آنزیم پروتئاز را کـد می نماید؛ ***pol***، که آنزیم ترانسکریپتاز معکوس (پلیمـراز) را به رمز در می آورد؛ و ***env*** که کـد کننده ی گلیکو پروتئیـن هـایی است کـه بیرون زدگی هـای روی پوشش ذره را شکل می دهنـد. ترتیب ژنی در تمام رتروویروس ها عبارت است از : *5′-gag-pro-pol-env-3′*.

بعضی از ویروس‌ها، برای مثال رتروویروس‌های انسانی (دلتارتروویروس و لنتی ویروس) حاوی ژن های اضافی در فرودست ژن ***env*** هستند. یکی از این ژن ها، ژن تنظیمیِ فعال کننده ترانس (***tax*** یا ***tat***) بوده، یک پروتئین غیر ساختاری را کد می کند که بازده رونویسی و ترجمه سایر ژن های ویروسی را تغییر می دهد. لنتی ویروس ها، از جمله HIV، ژنوم پیچیده تری داشته و واجد چند نوع ژن فرعی اضافی اند (فصل ۴۴ را ببینید).

رتروویروس هـا با یکی از این دو ساختـار ژنومی شایستگی تکثیـر (در سلول های مناسب) را پیداخواهند کرد. از آنجایی که آنها فاقد ژن ترانسفورم کننده (*onc*) می باشند، نمی توانند سلول ها را در کشت بافت ترانسفورمه کنند. هرچند، آنها ممکن است توانایی ترانسفورمه کردن سلول های پیش ساز در بافت های خون ساز را داشته باشند.

رتروویروس هـایی که مستقیماً ترانسفورماسیـون را انجام می دهند، ژن ***onc*** را حمل می نمایند. ژن هـای ترانسفورم کننده ای کـه توسط انـواع

ویروس هـای توموری RNA دار حمل می شوند، بیانگر ژن هایی سلولی اند که توسط این ویروس ها در گذشته دور برداشته شده و به درون ژنوم های آنها الحاق گردیده اند (شکل ۲-۴۳).

چنین ویروس هایی در حیوانات میزبانِ مناسب به شدت انکوژنیک اند و می توانند سلول ها را در کشت، ترانسفورمه کنند. با اندک استثنائاتی، افزوده شدن DNA سلولی، به از دست رفتن بخش‌هایی از ژنوم ویروسی می‌انجامد. نتیجتاً، ویروس های سارکوم معمولاً در تکثیر نقص دارند؛ ویروس جدید تنها در حضور ویروس های کمکی تولید می شود. ویروس‌های کمکی عموماً سایر رتروویروس ها (ویروس های لوکمی) هستند، که ممکن است در شیوه های گوناگونی با ویروس های ناقص، نوترکیب گردند. این رتروویروس های ترانسفورم کننده ی ناقص منبع بسیاری از انکوژن های سلولیِ شناخته شده می باشند.

**ج) توانایی انکوژنی**

رتروویروس هایی که واجد انکوژن‌اند، بسیار انکوژنیک می باشند. آنها گاه تحت عنوان عوامل «ترانسفورم کننده حاد» (acute transforming) اشاره می‌گردنـد، زیـرا پس از دوره بسیار کوتـاهی از نهفتگی، تومور را در بدن موجود زنده برانگیخته و به سرعت ترانسفورماسیون سلول ها را در شرایط آزمایشگاهی القا می کنند. ویروس هایی که حامل انکوژن نیستند توانایی انکوژنی به مراتب پایین‌تری دارند. بیماری (معمولاً بیماری گلبول های خون) پس از یک دوره نهفتگی طولانی نمایان می شود (یعنی ترانسفورم کننده ی آهسته)؛ سلول‌های کشت ترانسفورمه نمی گردند.

به طور خلاصه، ترانسفورماسیـون نئوپلاستیک توسط رتروویروس ها نتیجه ی یک ژن سلولی است که به طور طبیعی در سطوح پایین و به دقت تنظیم شده ای بیان گشته، به طور تشکیلاتی فعال و بیان می شود. در مورد ویروس های ترانسفورم کننده حاد، یک ژن سلولی به واسطه نوترکیبی، درون ژنوم ویروسی الحـاق می گردد و به عنوان یک ژن ویروسی، تحت کنترل پروموتر ویروس بیان می شود. در مورد ویروس های لوکمیِ به آهستگی ترانسفورم کننده، پروموتر ویروس یا عنصر افزایش گر، مجاور یا نزدیک به این ژن سلولی در کروموزوم سلولی الحاق می شود.

**تکثیر رتروویروس ها**

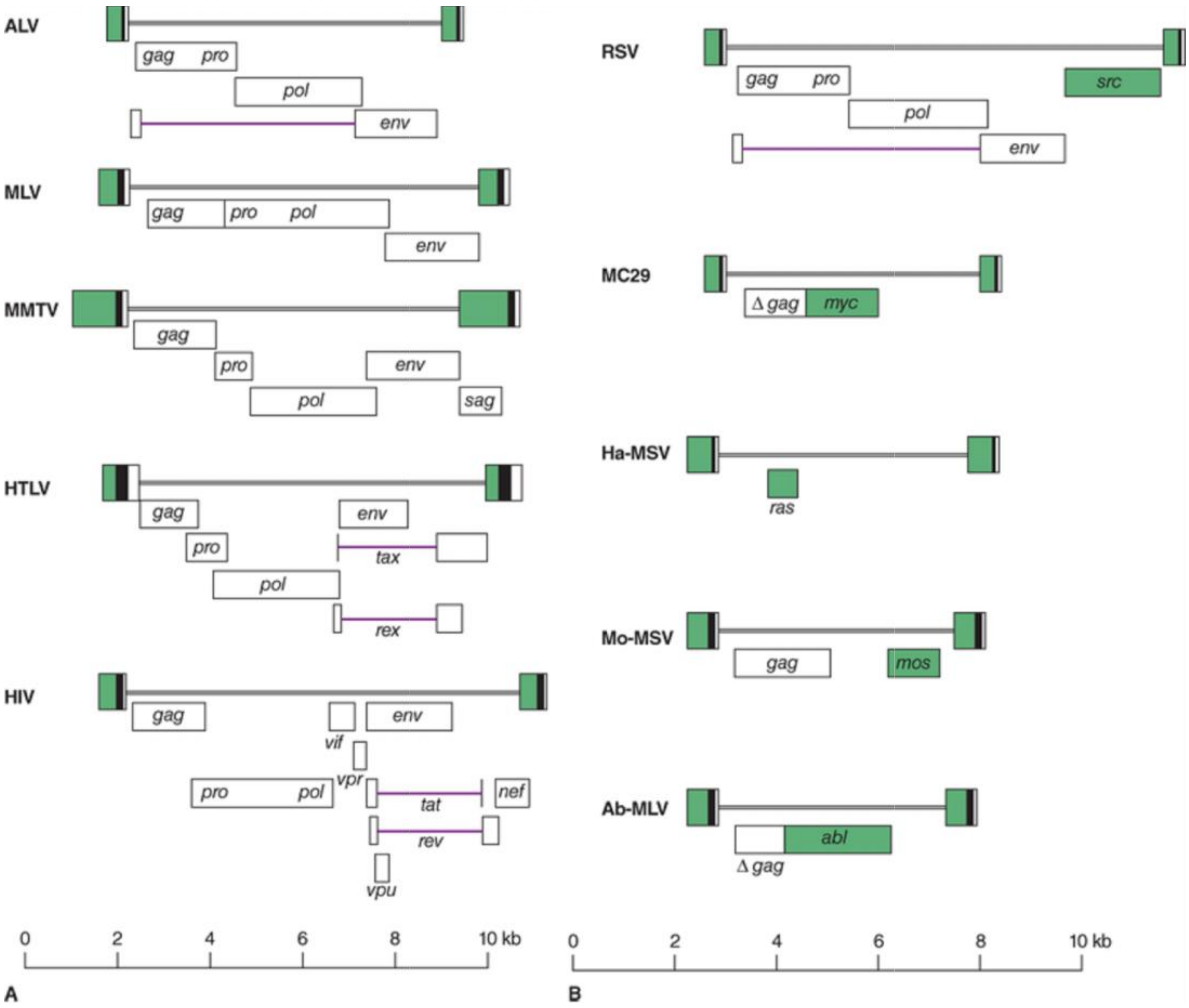
طرح ترسیمی از چرخه تکثیر یک رتروویروس شاخص، برای نمونه HTLV در شکل ۳-۴۳ به تصویر کشیده شده است. ژن *pol* یک پروتئین پلیمراز منحصر به فرد (آنزیـم نسخه بردار معکوس یا رِورس ترانسکـریپتاز) را کد می کند که از چهار فعالیت آنزیمی (پروتئاز، پلیمراز، RNase H، و اینتِگراز) برخوردار است. بعد از آن که ذرات ویروس به سطح سلول های میزبان جذب و در آنها نفوذ کردند، از طریق عمل آنزیم ویروسیِ ترانسکریپتاز معکوس، عمل کننده به عنوان یک DNA پلیمراز وابسته به RNA، RNA ی ویـروسی به عنوان الگـویی برای سنتـز DNA ویروسی به خدمت گرفتـه می شود. با یک فرآیند پیچیده، توالی ها از هر دو انتهای RNA ی ویروسی دو برابر شده، تکرار انتهایی بلند را می سازند که در هر انتهای DNA ی ویروسی واقع شده است (شکل ۴-۴۳). تکرار های انتهایی بلند تنها در DNA ی ویروسی حضور دارند. DNA ی ویروسیِ به تازگی شکل گرفته، به عنوان یک پروویروس درون DNA ی سلول میزبان الحاق می شود. ساختار پروویروس ثابت است، اما الحاق آن به درون سلول میزبان می تواند در جایگاه های متفاوتی روی دهد. جهت گیری بسیار دقیق پروویروس پس از الحاق، به واسطه توالی های اختصاصی در انتها های هر دو تکرار انتهایی بلند حاصل می شود.

آنگاه، ژنوم هـای ویروسی جدید ممکن است از DNA ی پروویروس به شکل RNA ی ویروسی رونویسی گردند. توالی U3 در تکرار انتهایی بلند، هم پروموتر و هم افزایش‌گر دارد. افزایش‌گر ممکن است در اعطای اختصاصیت بافتی روی بیان ویروسی کمک کند. DNA ی پروویروس توسط آنزیم میزبـان، RNA پلیمراز II، رونویسی می شود. رونوشت هـای با طول کامل (کلاهک دار، پلی آدنیله) به عنوان RNA ی ژنومی برای قرار گیری در کپسید ویریون های جدید به خدمت گرفته می شوند. بعضی از رونوشت ها پیرایش می گردند و mRNA های تحت ژنومی برای تولید پروتئین های پیش ساز ترجمه می شوند. این پروتئین ها تغییر می یابند و به منظور تولید محصولات پروتئینیِ نهایی می شکافند.

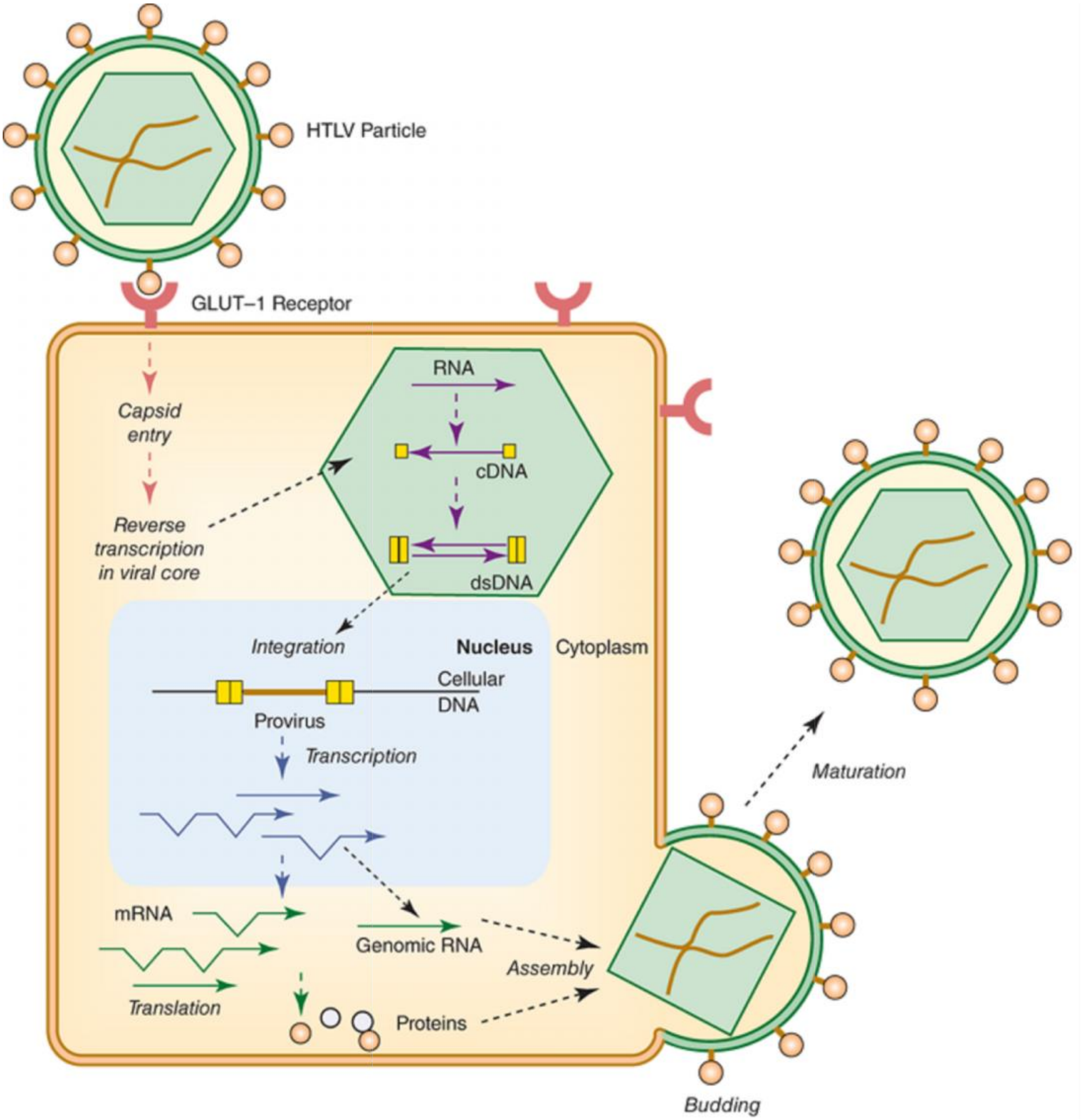
چنانچه ویروس بر حسب اتفاق دارای ژن ترانسفورم کننده باشد، این انکوژن نقشی را در تکثیر ایفا نخواهد کرد. این موضوع در تقابل آشکار با ویروس‌های توموری DNA دار است که در آنها ژن های ترانسفورم کننده نیز ژن هایی حیاتی در تکثیر ویروس هستند.

ذرات ویروس، سر هم شده و به واسطه جوانه زنی از غشای پلاسمایی، از سلول های آلوده میزبان خارج می شوند. سپس، پروتئاز ویروسی پروتئین‌های Gag و Pol را از پلی پروتئین پیش ساز شکافته، ویریون عفونت زای بالغی را تولید می کند که برای رونویسی معکوس به هنگام آلوده شدن سلول بعدی آماده است.

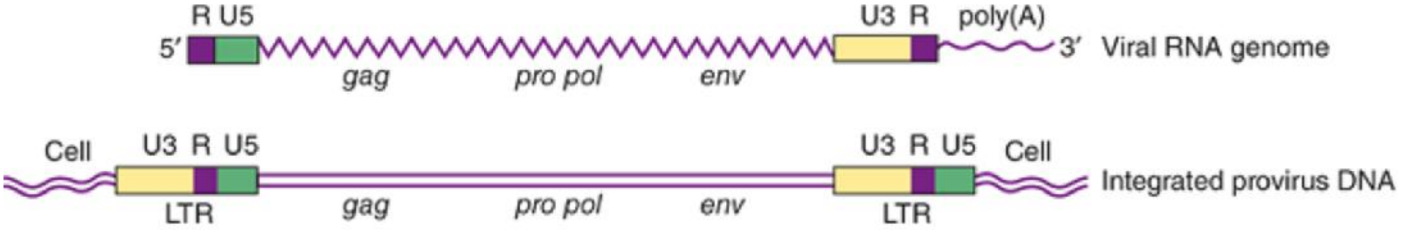
ویژگی بارز رتروویروس ها این است که آنها سایتولیتیک نیستند، یعنی سلول‌هایی را که در آنها تکثیر می‌کنند، نمی‌کشند. استثناء، لنتی ویروس‌ها اند که ممکن است سایتولیتیک باشند (فصل ۴۴ را ببینید). پروویروس برای تمام عمر سلول، درون DNA ی سلولی به صورت الحاق شده باقی می ماند. راه شناخته شده ای برای رهایی سلول از عفونت مزمن رتروویروسی وجود ندارد.




*شکل ۲-۴۳. سازمان ژنتیکی رتروویروس های نمونه. A : ویروس های غیر ناقص و شایسته ی تکثیر. مثال هایی از رتروویروس ها با ژنوم های ساده و پیچیده نشان داده شده اند. مستطیل باز، قالب باز خواندن را برای ژن اشاره شده نشان می دهد. چنانچه مستطیل ها به طور عمودی متوازن شوند، قالب های باز خواندن آنها متفاوت می گردند. خطوط افقی که دو مستطیل را به هم پیوند می دهند، گویای آن هستند که این قطعه در جهت خارج به هم بسته شده است. ژنوم های ساده: ALV، ویروس لکوزیس پرندگان [avian leucosis virus] (آلفا رتروویروس)؛ MLV، ویروس لوکمی موشی [murine leukemia virus] (گاما رتروویروس)؛ MMTV، ویروس تومور پستان موش [mouse mammary tumor virus] (بتا رتروویروس). ژنوم های پیچیده : HTLV، ویروس T- لنفوتروپیک انسانی [human T-lymphotropic virus] (دلتا رتروویروس)؛ HIV، ویروس نقص ایمنی انسان [human immunodeficiency virus type 1]، نوع ۱ (لنتی ویروس). B : ویروس های حمل کننده انکوژن‌ها. چند مثال، با انکوژن های سایه زده، نشان داده شده اند؛ تمامی آنها، مگر RSV، ناقص هستند. RSV، ویروس سارکوم رُس [Rous sarcoma virus] (انکوژن src) (آلفا رتروویروس)؛ MC29 ویروس میِلوسایتوماتوز پرندگان [avian myelocytomatosis virus] (انکوژن myc) (آلفا رتروویروس)؛ Ha-MSV، ویروس سارکوم موشی هاروی [Harvey murine sarcoma virus] (انکوژن ras) (گاما رتروویروس؛ Mo-MSV، ویروس سارکوم موشی مولونی [Moloney murine sarcoma virus] (انکوژن mos) (گاما رتروویروس)؛ Ab-MLV، ویروس لوکمی موشی آبِلسون [Abelson murine leukemia virus] (انکوژن abl) (گاما رتروویروس). مقایس برای اندازه ژنم در پایین هر قسمت نشان داده شده است.*




شکل ۳-۴۳. مروری بر چرخه تکثیر ویروس T- لنفوتروپیک انسانی (HTLV). ذره ویروس به گیرنده سطح سلولی اتصال می یابد، و کپسید ویروسی به سلول وارد می شود. آنزیـم ویروسیِ ترانسکریپتاز معکوس یک کپی DNA را از ژنوم RNA ی درون کپسید، در سیتوپلاسم تولید می کند. DNA وارد هستـه شده و به طور تصادفی در DNA ی سلول الحاق می‌گردد، و پروویروس شکل می گیرد. پروویروس الحاقی به عنوان الگویی برای سنتز رونوشت های ویروسی عمل می کند؛ بعضی از این رونوشت ها بدون پیرایش بوده و به عنوان RNA های ژنومی، کپسید دار خواهند شد، و سایرین که پیرایش می شوند به عنوان mRNA به خدمت گرفته خواهند شد. پروتئین های ویروسی سنتز می شوند؛ پروتئین ها و RNA های ژنوم سر هم می گردند؛ ذرات از سلول جوانه می زنند. پروتئین‌های کپسید به واسطه پروتئاز ویروسی، به طور پروتئولیتیکی پردازش می شوند، و ویریون های بالغ و عفونت زا پدید می آیند، که به صورت تبدیل از یک مربع به یک مرکز چند وجهی نشان داده شده است.




*شکل ۴-۴۳. مقایسه ساختار های ژنوم RNA ی رتروویروس و DNA ی پروویروس الحاقی. ذره ویروس دارای دو کپی همانند از ژنوم RNA ی تک رشته ای است. انتهای '۵ کلاهک دار و انتهای '۳ پلی آدنیله می باشد. توالی کوتاهی، R، در هر دو انتها تکرار شده است؛ توالی های منحصر به فردی نزدیک به انتهای '۵ (U5) و انتهای '۳ (U3) واقع گردیده اند. U3 واجد توالی های پروموتر و افزایش گر است. در هر طرف DNA ی پروویروس الحاقی، ساختار تکرار انتهایی بلند (LTR) (long terminal repeat) قرار می گیرد. این ساختار در جریان سنتز کپی DNA به واسطه رونویسی معکوس تولید می شود. هر تکرار انتهای بلند حاوی توالی های U3، R، U5 است. تکرار های انتهایی بلند و نواحی کد شونده ژنوم رتروویروس، به مقیاس رسم نشده اند.*

**رتروویروس های انسانی**

**الف) ویروس های T– لنفوتروپیک انسانی**

تنها تعداد کمی از رتروویروس ها با تومور های انسانی ارتباط دارند. گروه HTLV از رتروویروس ها احتمالاً برای هزاران سال است که در انسان ها حضور دارد. HTLV-1 به عنوان عامل مسبب لوکمی – لنفوم های سلول T ی بالغ یا ATL (adult T-cell leukemia-lymphomas) به علاوه به عنوان عامل یک اختلال تحلیل برنده سیستم عصبی موسوم به فلج پا (پاراپارِزی) اسپاسمیِ مناطق گرمسیری به اثبات رسیده است. این ویروس انکلوژن را حمل نمی کند. سه ویروس انسانی خویشاوند، HTLV-2، HTLV-3، و HTLV-4 جدا شده اند، اما به طور قاطع با یک بیماری اختصاصی در ارتباط نبوده اند. HTLV-1 و HTLV-2 حدوداً ۶۵٪ در توالی هومولوژی (همسانی) دارند و واکنش پذیریِ متقاطع سرولوژیک معنی داری را نشان می دهند.

ویروس های لنفوتروپیک انسانی از تمایل چشمگیری برای سلول های T ی بالغ برخوردار اند. HTLV-1 در اشخاص آلوده، در سطوح بسیار پایینی بیان می شود. به نظر می رسد که توالی های پروموتر – افزایش گر ویروسی در تکرار انتهایی بلند پاسخگو به سیگنال های مرتبط با فعال سازی و ازدیاد سلول های T باشند. تکثیر ویروس ها ممکن است با تکثیر سلول‌های میزبان مرتبط شود، راهکاری که تکثیر کارآمد ویروس را تضمین می نماید.

رتروویروس های انسانی تنظیم شونده ترانس هستند (شکل ۲-۴۳). آنها یک ژن، به نام *tax*، را حمل می کنند که محصول آن بیان دیگر ژن‌های ویروسی را تغییر می دهد.

اعتقاد بر این است که ژن های تنظیمیِ فعال شونده ترانس برای تکثیر ویروس در بدن موجود زنده لازم اند و ممکن است همچنین به واسطه ژن های سلولی تعدیل کننده ای که رشد سلول را تنظیم می کنند، در انکوژنز دست داشته باشند.

چند ساب تایپ (زیرنوع) ژنتیکی از HTLV-1 وجود دارد، که ساب تایپ های اصلی، A، B، و C هستند (آنها سروتایپ های متمایزی را ارائه نمی دهند).

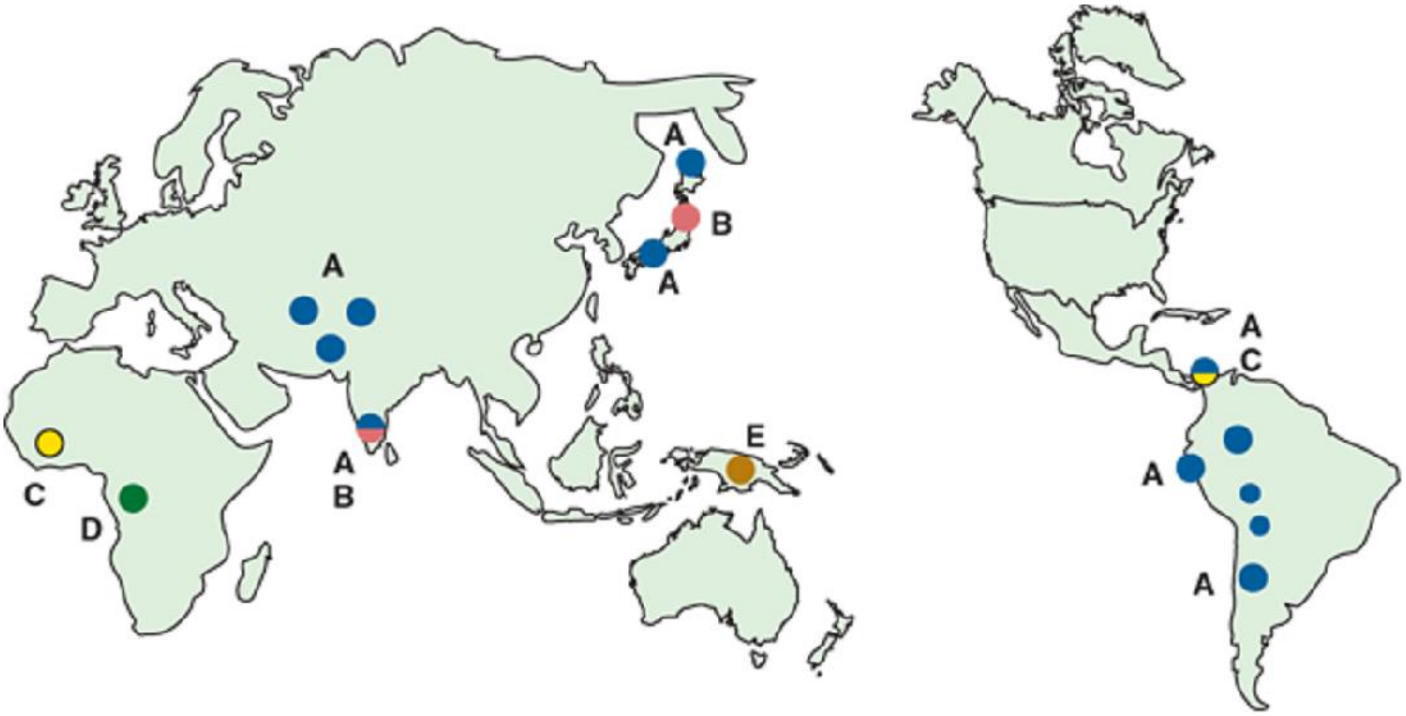
ویروس در سرتاسر جهان پراکنش دارد، و برآورد ها حاکی از آلوده بودن ۲۰ میلیون نفر اند. بیماری مرتبط با HTLV در برخی نواحی جغرافیایی (جنوب ژاپن، مِلانِزی [گروهی از جزایر در اقیانوس آرام]، کارائیب، آمریکای مرکزی و جنوبی، و بخش هایی از آفریقا) یافت شده است (شکل ۵-۴۳). اگرچه کمتر از ۱٪ از مردم جهان دارای آنتی بادی ضد HTLV-1 بوده، تا ۵٪ از جمعیت در نواحی اندمیک ممکن است از لحاظ سرمی مثبت باشند.

ATL به درمان، به طور ضعیف پاسخ می دهد. میزان بقای ۵ ساله برای بیماران مبتلا به این سرطان کمتر از ۵٪ است.

به نظر می رسد انتقال HTLV-1 مستلزم ویروس همراه سلول باشد. انتقال مادر به کودک از راه شیر یک روش مهم است. بازده انتقال از مادر آلوده به کودک ۲۵-۱۵ درصد برآورد می گردد. این قبیل عفونت های اوایلِ زندگی با بیشترین خطر ATL همراه اند. تزریق خون یک راه موثر برای انتقال است. همچنین استفاده از سوزن های مشترک آلوده به خون توسط معتادان، و آمیزش جنسی از دیگر راه های مؤثر انتقال به شمار می روند.

سرواپیدمیولوژی، عفونت با HTLV-1 را با یک سندرم موسوم به میِلوپاتی پاراپارزی اسپاسمی مناطق گرمسیری مرتبط با HTLV-1 یا HAM/TSP ( HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis) پیوند داده است. ویژگی بالینی اولیه، ایجاد ضعف پیشرونده پا ها و پایین بدن است.

توانایی های ذهنی دست نخورده باقی می مانند. HAM/TSP در مناطق گرمسیری، از نظر اهمیت به سان اسکلروز چندگانه در کشور های غربی می باشد. سایر بیماری های مرتبط با HTLV-1 عبارتند از : یووِئیت (التهاب گسترده یووآ [ساختار عروقی رنگدانه دار چشم]) و دِرماتیت عفونی (التهاب عفونی پوست).




*شکل ۵-۴۳. ساب تایپ های ویروس T- لنفوتروپیک انسانی نوع ۱ از نظر جغرافیایی در کانون های اندمیک پراکنش دارند. A : ژاپن، هند، کارائیب و آند؛ B : ژاپن و هند؛ C : غرب آفریقا و کارائیب؛ D : آفریقای مرکزی؛ E : پاپوآ - گینه نو.*

**ب) ویروس های نقص ایمنی انسان**

گروهی از رتروویروس های انسانی به عنوان عامل سندرم نقص ایمنی اکتسابی (acquired immune deficiency syndrome) یا ایدز (AIDS) به اثبات رسیده اند (فصل ۴۴ را ببینید). HTV ها سایتولیتیک و غیر ترانسفورم کننده بوده و در قالب لنتی ویروس ها رده بندی می گردند. اگرچه، مبتلایان به ایدز در خطر بالایی برای چند نوع سرطان به دلیل سرکوب ایمنی در اثر عفونت با HIV هستند. این سرطان ها عبارتند از : سرطان گردن رحم، سارکوم کاپوزی، لفنوم، سرطان سر و گردن، سرطان کبد، و سرطان دهان.

**پ) سایر**

ویروس های فومیِ سیمیان از جنس اسپوماویروس در نخستی های در قفس بسیار شایع اند. انسان ها در نتیجه مواجهه شغلی با نخستی ها می توانند به ویروس های فومی آلوده شوند، اما این عفونت ها به هیچ بیماریِ شناخته شده ای نمی انجامد.

**ویروس های توموری DNA دار**

بین انکوژن های ویروس های توموری DNA دار و RNA دار اختلافات بنیادینی وجود دارد. ژن های ترانسفورم کننده ای که توسط ویروس های DNA دار حمل می شوند، عملکرد های لازم برای تکثیر ویروسی را به رمز در آورده و دارای هومولوگ (قرینه) های طبیعی در سلول نیستند. در مقابل، رتروویروس ها انکوژن های سلولی انتقالی که نقش در تکثیر ویروسی ندارند را حمل می نمایند یا آن که از راه مکانیسم غیر مستقیم عمل می کنند. پروتئین های ترانسفورم کننده ی ویروس DNA دار با پروتئین های سلول طبیعی کمپلکس می شوند و عملکرد آنها را تغییر می دهند. برای درک مکانیسم عمل پروتئین های ترانسفورم کننده ی ویروس DNA دار، شناسایی اهداف سلولی ای که با آن وارد بر هم کنش می شوند، اهمیت دارد. مثال هایی از این قبیل بر هم کنش ها در جدول ۴-۴۳ آمده است.

**پولیوما ویروس ها**

ویژگی های مهم پولیوماویروس ها در جدول ۵-۴۳ ذکر گردیده اند.

**رده بندی**

خانواده پولیوماویریده حاوی یک جنس منفرد به نام پولیوماویروس است، که سابقاًبخشی ازخانواده پاپوواویریده بود (که دیگر وجود ندارد). پولیوماویروس‌ها ویروس هایی کوچک (به قطر ۴۵ nm) هستند که دارای یک ژنوم حلقوی از DNA ی دو رشته ای (۵ kbp؛ وزن ملکولی $۳ \times ۱۰^۶$ می باشند که درون یک کپسید فاقد پوشش جای گرفته است که تقارن بیست وجهی را به نمایش می گذارد (شکل ۶-۴۳). هیستون‌های سلولی برای متراکم ساختن DNA ی ویروسی درون ذرات ویروس استفاده می شوند.

جدول ۴–۴۳. مثال هایی از انکوپروتئین های DNA ویروس و برهم کنش‌های پروتئین سلولی[a]

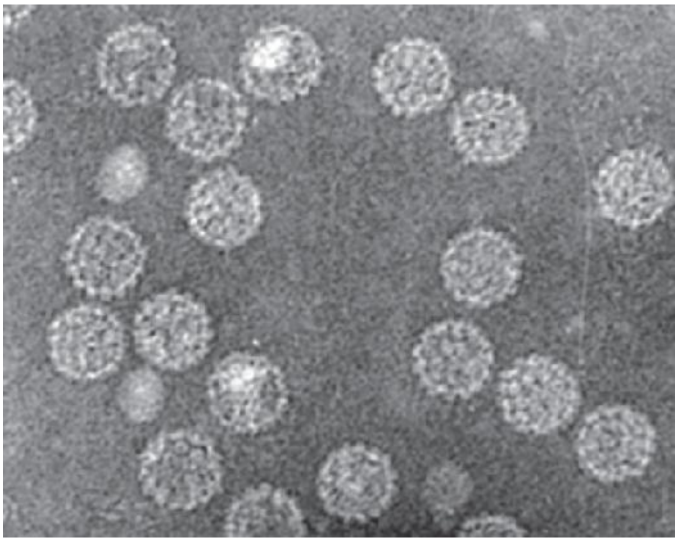
| ویروس | انکوپروتئین های ویروسی | اهداف سلولی |
|---|---|---|
| پاپیلوماویروس SV40 | آنتی ژن بزرگ T | p53، pRb |
| | آنتی ژن کوچک t | PP2A |
| پاپیلوما ویروس انسانی | E6 | p53، DLG، MAGI-1، MUPP1 |
| | E7 | pRb |
| پاپیلوماویروس گاوی | E5 | گیرنده PDGFβ |
| آدنوویروس | E1A | pRb |
| | E1B-55K | p53 |
| آدنوویروس ۹ | E4ORF1 | DLG، MAGI-1، MUPP1 |
| هرپس ویروس EBV | LMP1 | TRAFs |

a. P53، محصول ژن *P53*؛ pRb، محصول ژن رتینوبلاستوم؛ PP2A، پروتئین فسفاتاز 2A؛ PDGF، فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت؛ EBV، اپستین– بار ویـروس؛ TRAF، فاکتور مرتبط با گیـرنده فاکتور نکروز تومور. DLG، MAGI-1، و MUPP1 اعضای یک خانواده از پروتئین هـای سلولی اند که حاوی دومیْن های PDZ می باشد.

جدول ۵–۴۳. ویژگی های مهم پولیوماویروس ها[a]

| |
|---|
| **ویریون :** بیست وجهی، به قطر ۴۵ nm |
| **ترکیب :** DNA (۱۰٪)، پروتئین (۹۰٪) |
| **ژنوم :** DNA ی دو رشته ای، حلقوی، ۵ kbp، وزن ملکولی ۳ میلیون |
| **پروتئین ها :** سه پروتئین ساختاری؛ هیستون های سلولی DNA را درون ویریون متراکم می کنند. |
| **پوشش :** ندارد |
| **تکثیر :** در هسته |
| **خصوصیات برجسته :**<br>تحریک سنتز DNA ی سلول<br>انکوپروتئین های ویروسی با پروتئین های سلولیِ سرکوب گر تومور بر هم کنش می نمایند.<br>مدل مهمی از ویروس های توموری<br>ویروس های انسانی می توانند بیماری نورولوژیک و کلیوی را موجب شوند.<br>ممکن است سرطان انسانی را ایجاد کنند. |

a. سابقاً در خانواده پاپوواویریده رده بندی می شدند.



*شکل ۶–۴۳. پولیوماویـروس SV40. نمونـه خالص شده ای کـه با فسفو تنگستات به طور منفی رنگ آمیزی شده است (۱۵۰,۰۰۰×).*

پولیوماویروس ها ویروس های ساده DNA داری هستند که دارای مقدار محدودی از اطلاعات ژنتیکی (شش یا هفت ژن) می باشند. گونه های متعددی شناسایی شده اند، از جمله ویروس تومور SV40 و سایرین (BK، JC، KI، WU، NCV، HPyV6، HPyV7، HPyV10، و TSV) که مشخص شده است انسان ها را آلوده می سازند. بسیاری از گونه های پستانداران و بعضی از پرندگان گونه هایی از پولیوماویروس متعلق به خود را حمل می کنند.

**تکثیر پولیوماویروس ها**

ژنـوم پولیوماویروس واجـد نواحی «زود هنگام» (early) و «دیرهنگام» (late) است (شکل ۷-۴۳). ناحیه زودهنگام بلافاصله پس از عفونت سلول‌ها بیان می شود. این ناحیه حاوی ژن هایی است که پروتئین های زودهنگام را کد می کنند – مانند آنتی ژن توموری بزرگ SV40 (T)، که برای همانند سازی DNA ی ویروسی در سلول های مجاز ضروری است، و آنتی ژن توموری کوچک (t). ژنوم پولیوماویروس موشی سه پروتئین زودهنگام (آنتی ژن های T کوچک، متوسط، و بزرگ) را کد می نماید. یک یا دو آنتی ژن T تنها محصولات ژن ویروسی لازم برای ترانسفورماسیون سلول‌ها اند. معمولاً، پروتئین‌های ترانسفورم کننده باید پیوسته برای سلول‌ها سنتز شوند تا سلول‌ها ترانسفورمه باقی بمانند. ناحیه دیرهنگام متشکل از ژن هایی است که برای سنتز پروتئین پوسته (coat) به رمز درمی‌آیند؛ آنها نقشی در ترانسفورماسیون ندارند و معمولاً در سلول های ترانسفورمه بیان نمی گردند.

آنتی ژن T ی SV40 با محصولات ژن سرکوب‌گر تومور سلولی، اعضای خانواده P53 و pRb برهم کنش می کند (جدول ۴-۴۳ را ببینید). بر هم کنش های آنتی ژن T با پروتئین های سلولی در چرخه تکثیر ویروس اهمیت دارد. تشکیل کمپلکس، از لحاظ عملکردی ویژگی های pRb و P53 را در مهار رشد غیـر فعال کرده، به سلول هـا اجـازه ورود به مـرحله S را می دهد، به نحوی که DNA ی ویروسی ممکن است همانند سازی شود. همچـنین غیر فعال شدنِ عملکردیِ پروتئین های سلولی با متصل گشتن آنتی ژن T، در روند ترانسفورماسیون با میانجی گری ویروس اساسی است. از آنجایی که P53 آسیب DNA را درک می کند و پیشروی چرخه سلولی را بلوکه یا آپوپتـوز را آغـاز می نماید، با از میان برداشته شدن عملکـرد آن، تجـمع سلول های بیان کننده آنتی ژن T با جهش هایی ژنومی حاصل می شود که ممکن است رشد توموریژنیک (تومور زا) را به پیش ببرند.

**بیماری زایی و آسیب شناسی**

پولیوماویروس‌های انسانی BK و JC از پراکنش وسیعی در جمعیت های انسانی برخوردار اند؛ گواه این موضوع حضور آنتی بادی اختصاصی در ۸۰-۷۰ درصد از سرم های بالغین است. عفونت معمولاً در اوایل کودکی رخ می دهد. هر دو ویروس ممکن است پس از عفونت اولیه، در کلیه ها و بافت های لنفی اشخاص سالم پایدار بمانند و ممکن است زمانی که پاسخ ایمنی میزبان آسیب می بیند، برای مثال در اثر پیوند کلیه، در جریان بارداری، یا با افزایش سن، مجدداً فعال شوند. فعال سازی مجدد ویروس و دفع آن در ادرار در اشخاص برخوردار از سیستم ایمنی کارآمد، بدون علامت است. ویروس ها اغلب از اشخاص برخوردار از سیستم ایمنیِ به خطر افتاده، کسانی که بیماری ممکن است در آنها روی دهد، جـدا می گردند. ویـروس BK موجب سیستیتِ هموراژیک (التهاب خونریزی دهنده مثانه) در دریافت کنندگان پیوند مغز استخوان می شود. این ویروس عامل نِفروپاتی (آسیب کلیوی) مرتبط با پولیوماویروس در دریافت کنندگان پیوند کلیه است، بیماری شدیدی که تا در ۵٪ از دریافت کنندگان اتفاق می افتـد و به شکست پیـوند تا در ۵۰٪ از افراد تحت تاثیر منتهی می شود. ویروس JC به لکوانسفالوپاتیِ چند کانونی پیشرونده منجر می گردد، که یک بیماری کشنده بوده، در بعضی از اشخاص با سیستم ایمنی به خطر افتاده، به ویژه کسانی که ایمنی با واسطه سلول در آنها در نتیجه ی درمان های سرکوب کننده ایمنی یا عفونت با HIV دچار سرکوب شده است، رخ می دهد. لکوانسفالوپاتی چند کانونی پیشرونده حدوداً بر ۵٪ از مبتلایان به ایدز اثر می نهد. ویروس BK و ویروس JC از لحاظ آنتی ژنی متمایز اند، اما هر دو یک آنتی ژن T را کد کرده که با آنتی ژن T در SV40 خویشاوندی دارد. این ویروس های انسانی می توانند سلول های جونده را ترانسفورمه کنند و تومور هایی را در هامستر های نوزاد القا سازند. ویروس JC با تومور های مغزی انسانی همراه بوده است، اما نقش اتیولوژیک (سبب شناسی) آن هنوز مشخص نشده است.

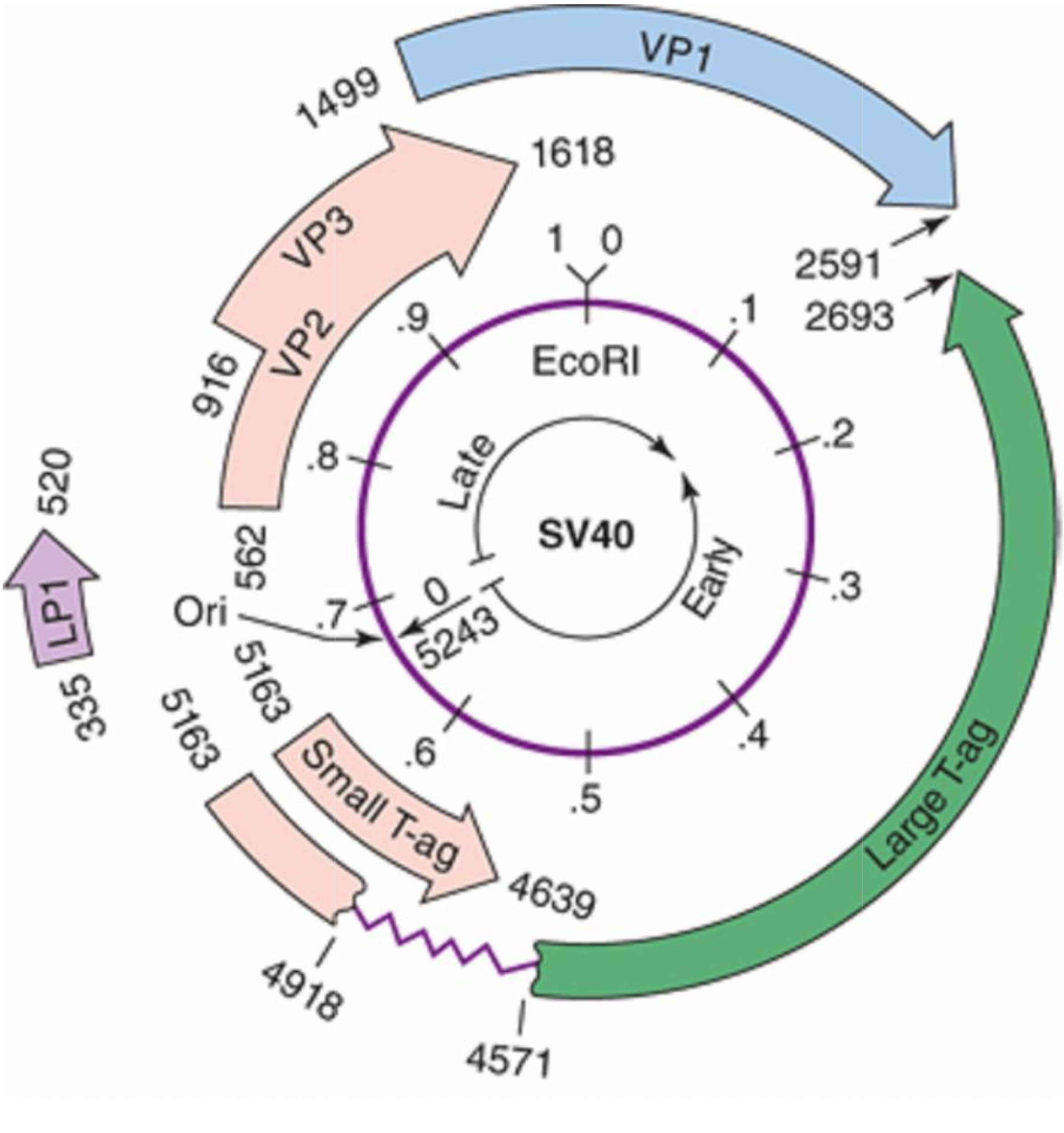
ویروس‌های KI و WU در سال ۲۰۰۷ در مکش‌های نازوفارنکس از کودکان مبتلا به عفونت هـای تنفسی کشف شدند. پولیوماویـروس مرکل در سال ۲۰۰۸ در کارسینوم های سلول مرکل (تومور های پوستی نادر از منشأ نورو اندوکرین) مورد شناسایی قرار گرفت. مطالعات شیوع سرمی پیشنهاد داده اند که عفونت های KI، WU، و ویروس مرکل شایع و گسترده بوده و در دوران کودکی رخ می دهند. HPyV6 و HPyV7، و HPyV7، ظاهراً از اعضای شایع پوست انسان می باشند. پولیوماویروس مرتبط با تریکودیسپلازیا اِسپینولوزا (TSV) در ضایعات پرولیفراتیو پوست کشف شد، HPyV9 در خون بیماران مبتلا به سرکوب ایمنی یافت گردید، و HPyV12 در بافت کبد یافت شد. سایر پولیوماویروس ها در مدفوع انسان یافت شدنـد، از جمله MWPyV، MXPyV، و پولیوماویروس STL. از آنجایی که این ویروس‌ها اخیراً کشف شده اند، اطلاعات در خصوص بیماری آنها محدود است.

به نظر می رسد ویروس سلول مرکل از نظر اتیولوژیک در کسر بزرگی از کارسینوم های سلول مرکل مهم باشد. در بسیاری از تومور های مشخص شده، DNA ی ویروس مرکل از به طور کلونال در سلول‌های توموری الحاق شده است، بیان انکوژن برای رشد سلول ضروری است، و ژنوم های الحاق شده ویروسی در ژن آنتی ژن T جهش دارند که از تکثیر DNA ویروسی جلوگیری می کند.

SV40 در برخی از انواع سلول های میمون و انسان به تکثیر می پردازد؛ این ویروس در هامستر هایی که به طور تجربی تلقیح شده‌اند و در موش‌های ترانسژنیک، به شدت توموزا است و می تواند بسیاری از انواع سلول ها را در کشت، ترانسفورمه کند. القای تومور در میزبان طبیعی – میمون رِزوس – به

ندرت مشاهده می شود. SV40 ممکن است یک بیماری شبه لکوانسفالوپاتی چند کانونی پیشرونده را در میمون های رزوس پدید آورد.

بسیاری از واکسن‌های پولیوویروس زنده و کشته شده‌ای که در سلول‌های میمون رشد داده شده بودند، ندانسته به SV40 آلوده گشتند. میلیون ها نفر در سرتاسر جهان این واکسن های آلوده به SV40 را در بین سال‌های ۱۹۵۵ و ۱۹۶۳ دریافت کردند. امروزه SV40، در انسان‌ها، از جمله در اشخاصی که از راه واکسیناسیون با آن مواجه شده اند، شناسایی می‌شود. مدرک پیشنهاد می کند که این ویروس ( و سایر پولیوماویروس ها) ممکن است در انسان ها از راه مدفوعی – دهانی انتقال یابند. شیوع عفونت های SV40 در انسان ها ظاهراً پایین است.




*شکل ۷-۴۳. نقشه ژنتیکی پولیوماویروس SV40 . حلقه ضخیم بیانگر ژنوم DNA ی SV40 می باشد. جایگاه منحصر به فرد EcoRI در واحد 0/1 نقشه نشان داده شده است. شماره هـای نوکلئوتید در منشأ (Ori) همانند سـازی DNA ی ویروسی شروع و ختـم می شوند (0/5243). پیکان هـای جعبه ای، قالب های باز خواندن را نشان می دهند که پروتئین های ویروسی را کد می نمایند. نوک پیکان ها در جهت رونویسی است؛ شروع و خاتمه هر قالب باز خواندن باشماره های نوکلئوتید نشان داده شده است. رنگ های مختلف، قالب های باز خواندن متفاوتِ مـورد استفاده برای پلی پپتید های ویروسی متفاوت را نـمایش می دهند. به آنتی ژن T بزرگ (T-ag) توجه نمایید که توسط دو قطعه ی ناپیوسته روی ژنوم کد می شود. ژنوم به نواحی «زودهنگام» (early) و «دیرهنگام» (late) تقسیم می گردد که به ترتیب قبل و بعد از آغاز همانند سـازی DNA ی ویروسی بیان می شوند. تنها ناحیه زودهنگام در سلول های ترانسفورمه بیان می شود.*

DNA ی SV40 در انواع انتخابی از تومور های انسانی، از جمله تومور های مغزی، مزوتلیوم ها (تومور های بدخیم بافت مزوتلیال)، تومور های استخوان، و لنفوم ها شناسایی شده است. نقشی که SV40 ممکن است در شکل گیری سرطان های انسانی ایفا کند ناشناخته می باشد.

طیف میزبان برای پولیوماویروس ها اغلب بسیار محدود است. معمولاً یک گونه منفرد می تواند آلوده شود و تنها انواع خاصی از سلول ها در آن گونه آلوده می شوند. استثناء ها پولیوماویروس های SV40 نخستی ها و ویروس BK هستند؛ SV40 می تواند همچنین انسان ها و سلول های انسانی و ویروس BK می تواند بعضی از میمون ها و سلول های میمون را آلوده نماید. انواع سلول هایی که از تکثیر پولیوماویروس پشتیبانی نمی کنند، ممکن است توسط یک ویروس، ترانسفورمه شده باشند.

### پاپیلوماویروس ها

ویژگی های مهم پاپیلوماویروس ها در جدول ۶-۳۴ ذکر گردیده اند.

جدول ۶-۴۳ . ویژگی های مهم پاپیلوماویروس ها[a]

| |
|---|
| **ویریون :** بیست وجهی، به قطر ۵۵ nm |
| **ترکیب :** DNA (۱۰٪) ، پروتئین (۹۰٪) |
| **ژنوم :** DNA ی دو رشته ای ، حلقوی، ۸ kbp، به وزن ۵ میلیون |
| **پروتئین ها :** دو پروتئین ساختاری؛ هیستون های سلولی DNA را درون ویریون متراکم می کنند. |
| **پوشش :** ندارد |
| **تکثیر :** در هسته |
| **خصوصیات برجسته :**<br>تحریک سنتز DNA ی سلولی<br>طیف میزبانی و گرایش بافتی محدود<br>عامل مهم سرطان انسان به ویژه سرطان گردن رحم<br>انکوپروتئین های ویروسی با پروتئین های سلولیِ سرکوب گر تومور بر هم کنش می نمایند. |

a. سابقاً در خانواده پاپوواویریده رده بندی می شدند.

### رده بندی

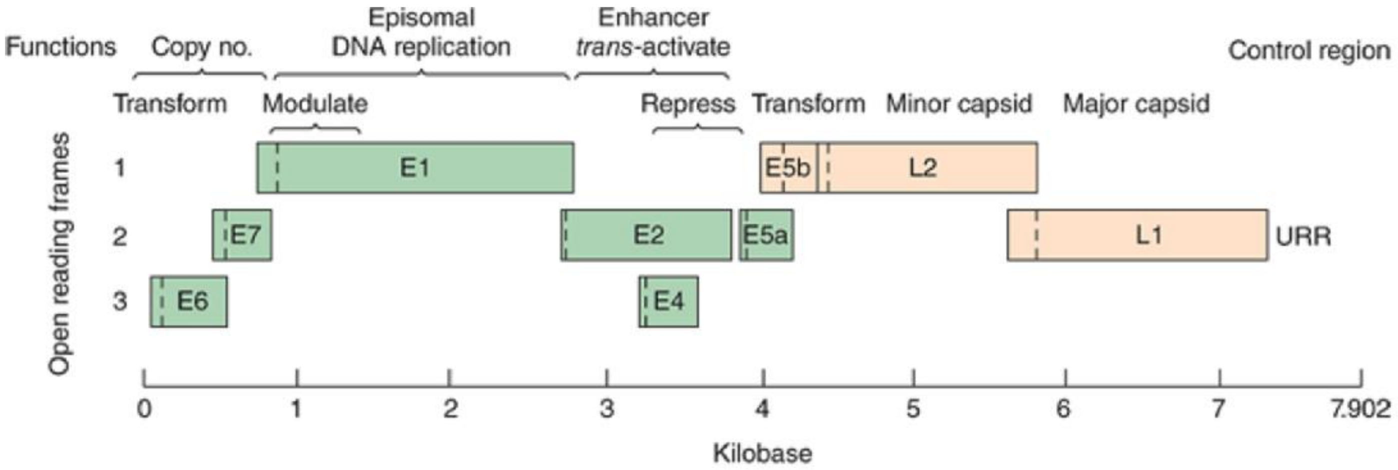
خانواده پاپیلوماویریده یک خانواده بزرگ ویروسی است که در حال حاضر به ۱۶ جنس تقسیم می شود که از میان آنها، پنج جنس (آلفا، بتا، گاما، موپا، و نو پاپیلوماویروس)، دارای اعضایی اند که انسان ها را آلوده می سازند. پاپیلوما ویروس ها اعضای سابق از خانواده پاپوواویریده هستند. با آن که پاپیلوما ویروس‌ها و پولیوماویروس ها در مورفولوژی، ترکیب اسید نوکلئیک، و توانایی ترانسفورمه کنندگی شباهت هایی دارند، در سازمان ژنوم و زیست شناسی متفاوت بوده و به دو خانواده ویروسی متمایز تقسیم می گردند. پاپیلوما ویروس ها در قطر (۵۵ nm) اندکی از پولیوویروس ها (۴۵ nm) بزرگتر اند و حاوی ژنوم بزرگتر (۸ kbp در مقابل ۵ kbp) می باشند. سازمان ژنوم پاپیلوماویروس پیچیده تر است (شکل ۸-۴۳). در میان پاپیلوماویروس ها تنوع گسترده ای به چشم می خورد. از آنجایی که به دلیل نبود سنجش عفونت زایی در شرایط آزمایشگاه، آزمون های خنثی سازی نمی توانند انجام گیرند، جدا شده های پاپیلوماویروس با استفاده از معیار های ملکولی رده بندی می شوند. «انواع» ویروس دست کم ۱۰٪ در توالی ژن های L1 خود، مشابه اند. تقریباً ۲۰۰ نوع متمایز از HPV برداشت شده است.

### تکثیر پاپیلوماویروس

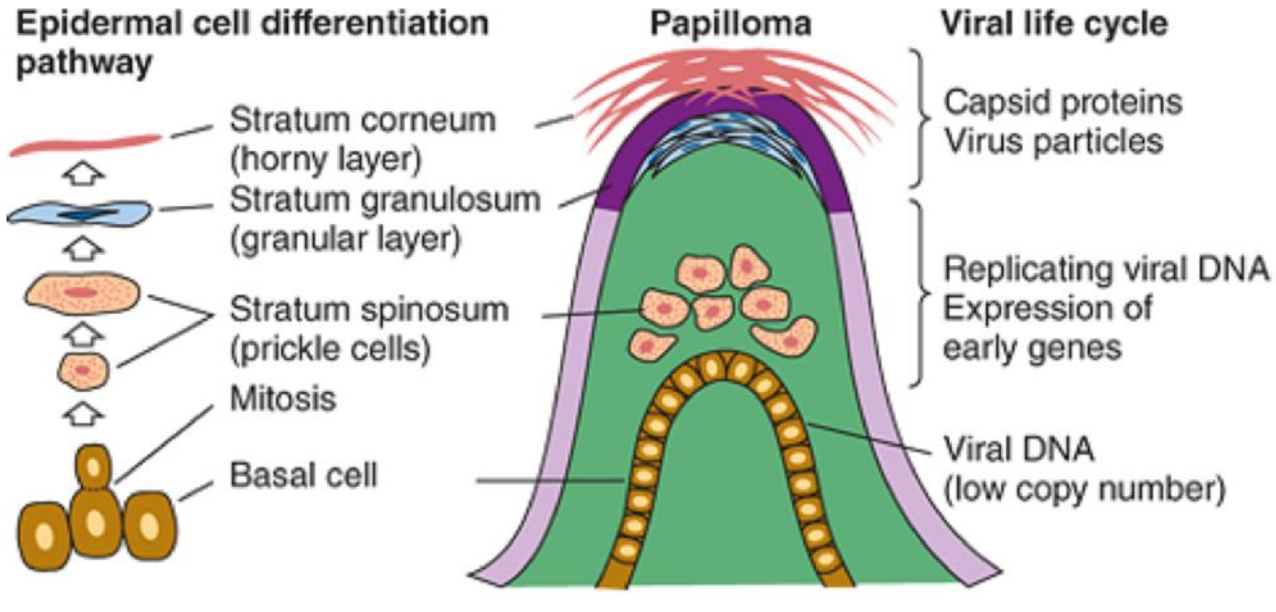
پاپیلوماویروس ها گرایش بالایی برای سلول های اپیتلیال پوست و غشا های مخاطی دارند. اسید نوکلئیک ویروسی می تواند در سلول های بنیادی پایه یافت شود، اما بیان دیرهنگام ژن (پروتئین های کپسید) به بالا ترین لایه از کراتینوسیت های تمایز یافته محدود می شود (شکل ۹-۴۳). مراحل در چرخه تکثیر ویروس به فاکتور هایی اختصاصی وابسته اند که در وضعیت های پی در پی تمایز یافته ی سلول های اپیتلیال حضور دارند. این وابستگی قویِ تکثیر ویروسی به وضعیت تمایزی سلول میزبان، مسئول دشواری ها در تکثیر پاپیلوماویروس ها در شرایط آزمایشگاهی است.

### بیماری زایی و آسیب شناسی

انتقال عفونت های ویروسی به واسطه تماس نزدیک رخ می دهد. ذرات ویروسی از سطح ضایعات پاپیلومایی آزاد می شوند. احتمال دارد که ضایعات کوچک اجازه انتشار عفونت سلول های در حال تکثیر لایه پایه را به دیگر جایگاه ها یا به میزبان های متفاوت بدهند.




*شکل ۸-۴۳. نقشه ژنوم پاپیلوماویروس انسانی (HPV-6، ۷۹۰۲ جفت باز). ژنوم پاپیلوماویروس حلقوی است اما در ناحیه تنظیمیِ فرادست یا URR (upstream regulatory region) به صورت خطی نشان داده شده است . ناحیه تنظیمی فرادست در بردارنده منشأ همانند سازی و توالی های افزایش‌گر (اِنهانسِر) و پروموتِر می باشد. قالب هـای باز خواندن زودهنگام (E1–E7) و دیرهنگام (L1، L2)، عملکرد هـای آنها نشان داده شده اند. تمامی قالب هـای باز خواندن بر روی یک رشته از DNA ی ویروسی قرار دارند. عملکرد هـای بیـولوژیک از مطالعات با پاپیلوماویروس گاوی پی برده شده اند. سازمـان ژنوم پاپیلوماویروس به مراتب پیچیده تر از یک پولیوماویروس معمول است (با شکل ۷-۴۳ مقایسه نمایید).*




*شکل ۹-۴۳. نمای ترسیمی از یک زگیل پوستی (پاپیلوما). چرخه حیات پاپیلوماویروس به تمایز سلول اپیتلیال گره خورده است. مسیر تمایز نهایی سلول های اپیتلیال در سمت چپ نشان داده شده است. وقایع در چرخه حیات ویروس در سمت راست اشاره شده اند. وقایع دیرهنگام در تکثیر (سنتز پروتئین کپسید و مورفوژنز ویریون) تنها در سلول هایی رخ می دهند که تمایز نهایی را پشت سر گذرانده اند.*

پاپیلوماویروس ها در جایگاه های جلدی و مخاطی عفونت ایجاد کرده، گاهی مواقع به پیدایش انواع مختلفی از زگیل ها، شامل زگیل های پوستی، زگیل های کف پا، زگیل های مسطح، زگیل های مقعدی تناسلی، پاپیلومای حنجره ای، و چند سرطان از جمله سرطان گردن رحم، سرطان آلت تناسلی، و زیرمجموعه ای از سرطان های سر و گردن می انجامند. (جدول ۷-۴۳). انواع متعدد جدا شده های HPV ترجیحاً با برخی از ضایعات بالینی همراه اند، گرچه الگو های توزیع مطلق نیستند. عفونت های تناسلی HPV به طور جنسی انتقال می یابند و شایع‌ترین بیماری منتقل شونده جنسی را در آمریکا ارائه می دهند. سرطان گردن رحم دومین سرطان شایع در زنان در سراسر جهان به شمار می رود (حـدود ۵۰۰,۰۰۰ مـورد جدید در هر سال) و عـامل اصلی مـرگ حـاصل از سرطان در کشور هـای در حـال توسعه محسـوب می شود.

جدول ۷-۴۳. مثال هایی از ارتباط پاپیلوماویروس های انسانی با ضایعات بالینی

| نوع پاپیلوماویروس انسانی[a] | ضایعه بالینی | پتانسیل سرطان زایی مشکوک |
|---|---|---|
| ۱ | زگیل های کف پا | خوش خیم |
| ۲، ۴، ۲۷، ۵۷ | زگیل های معمولی پوست | خوش خیم |
| ۳، ۱۰، ۲۸، ۴۹، ۶۰، ۷۶، ۷۸ | ضایعات جلدی | پایین |
| ۵، ۸، ۹، ۱۲، ۱۷، ۲۰، ۳۶، ۴۷ | اپیدرمودیسپلازیا وِروسیفورمیس | اکثراً خوش خیم، اما برخی تا بدخیمی پیش می روند. |
| ۶، ۱۱، ۴۰، ۴۴-۴۲، ۵۴، ۶۱، ۷۰، ۷۲، ۸۱ | کاندیلوما های مقعدی تناسلی، پاپیلوما های حنجره ای، دیسپلازیا ها و اینترا اپیتلیال نِئوپلازیا ها (جایگاه های مخاطی) | پایین |
| ۷ | زگیل دست قصابان | پایین |
| ۱۶، ۱۸ | می تواند تا دیسپلازیا های درجه بالا و کارسینوم های مخاط تناسلی پیشروی نماید؛ کارسینوم های حنجره و مری | ارتباط بالا با کارسینوم های تناسلی و دهانی، به ویژه سرطان گردن رحم |
| ۳۰، ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۵۳-۵۱، ۵۶، ۵۸، ۵۹، ۶۶، ۶۸، ۷۳، ۸۲ | می تواند تا دیسپلازیا های درجه بالا و کارسینوم های مخاط تناسلی پیشروی نماید؛ کارسینوم های حنجره و مری. | ارتباط متوسط با کارسینوم های تناسلی و دهانی، به ویژه سرطان گردن رحم؛ انواع HPV با خطر بالا در نظر گرفته می شوند. |

a. تمام انواع پاپیلوماویروس ذکر نشده اند.

بر پایه وقوع نسبی DNA ی ویروسی در برخی سرطان ها، انواع ۱۶ و ۱۸ از HPV، پرخطر برای سرطان در نظر گرفته می شوند؛ حدود ۱۶ نوع کمتر شایع دیگر نیز پر خطر لحاظ می گردند. بسیاری از انواع HPV خوش خیم در نظر گرفته می شوند.

کپی‌های الحـاقی از DNA ی ویروسی معمولاً در سلول های سرطان گردن رحـم حضور دارند، گرچه DNA ی HPV معمولاً در سلول هـای غیر سرطانی یا ضایعات پیش سرطانی به صورت الحاقی (اپی زومی) نیست. به نظر می رسد کارسینوم های پوستی نگه دارنده ژنوم های HPV در حالت اپیزومی باشند. پروتئین های زودهنگام ویروسیِ E6 و E7 در بافت سرطانی سنتز می شوند. آنها پروتئین های ترانسفورم کننده HPV بوده، قادرند با پروتئین‌های Rb و P53 و سایر پروتئین‌های سلولی کمپلکس شوند (جدول ۴-۴۳ را ببینید).

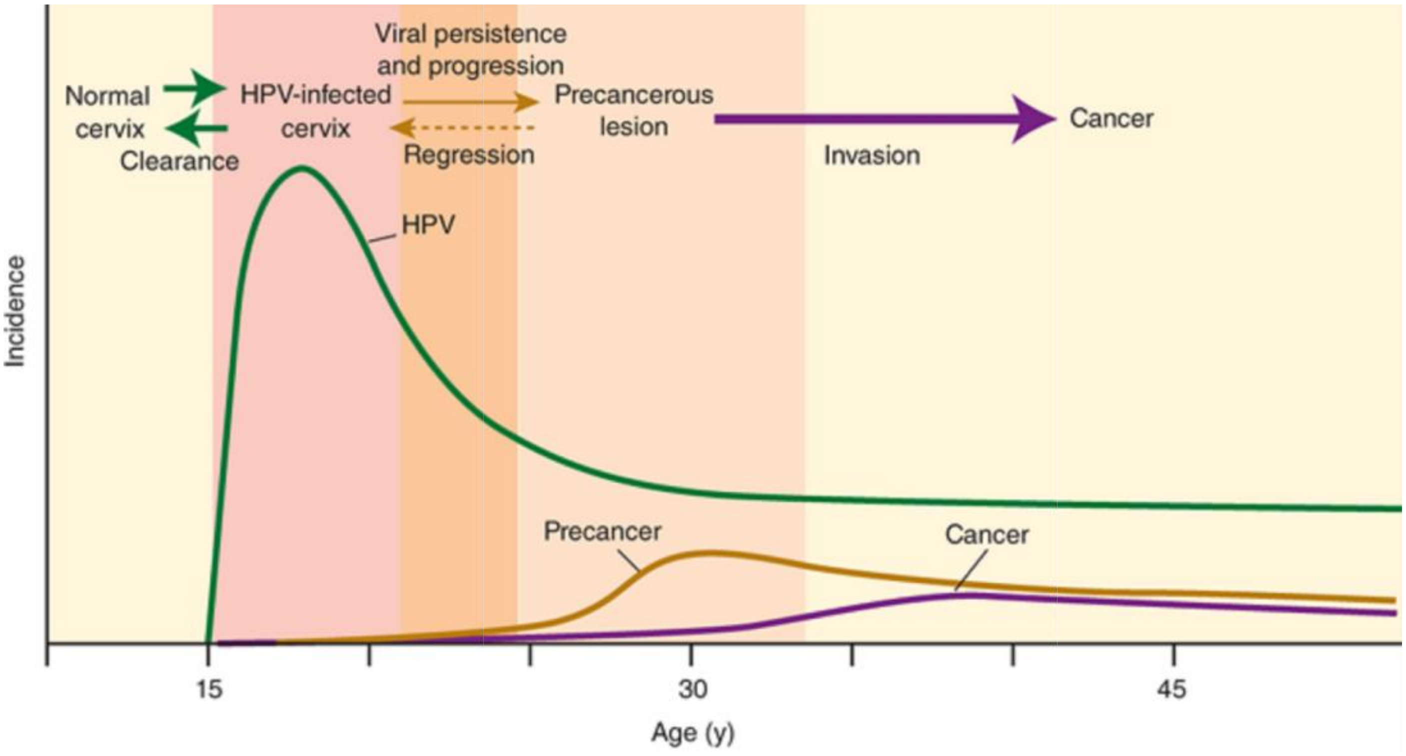
رفتار ضایعات HPV متاثر از فاکتور های ایمونولوژیک است. ایمنی با واسطه سلول اهمیت دارد. تقریباً تمامی عفونت های HPV برطرف می شوند و طی ۳-۲ سال غیر قابل شناسایی می گردند. توسعه کارسینوم های مرتبط با HPV مستلزم عفونت پایدار است.

سرطان گردن رحم به آهستگی توسعه پیدا نموده، گاهی اوقات سال ها تا دهه ها زمان می برد. تصور می شود که فاکتور هـای گوناگونی در پیشرفت به سمت بدخیمی درگیر اند؛ هرچند عفونت پایدار با HPV ی پرخطر یک جزء ضروری در این فرآیند است (شکل ۱۰-۴۳).

**یافته های بالینی و اپیدمیولوژی**

تخمین زده می شود ۶۶۰ میلیون نفر در سراسر جهان به عفونت های تناسلی HPV، شایع ترین عفونت ویروسی در دستگاه تناسلی، آلوده اند. به طور تخمین، ۲۰ میلیون آمریکایی آلوده بوده، و سالانه حدود ۶ میلیون عفونت جدید در آمریکا رخ می دهد. اوج بروز عفونت هـای HPV در نوجوانان و بالغین زیر ۲۵ سال دیده می شود.

HPV ها به عنوان عامل سرطان های تناسلی مقعدی پذیرفته شده اند. بیش از ۹۹٪ از موارد سرطان گردن رحم و بیش از ۸۰٪ از موارد سرطان مقعد به عفونت هـای تناسلی با HPV مرتبط اند. پاپیلوماویروس هـا این مفهوم که سویه های ویروسیِ طبیعی ممکن است در توانایی انکوژنی متفاوت باشند را توضیح می دهند. با آن که بسیاری از انواع متفاوت HPV موجب عفونت های تناسلی می شوند، غالباً در کارسینوم های گردن رحم HPV-16 و HPV-18 یافت می گردند، اگرچه بعضی از سرطان ها حاوی DNA از سایـر انواع، نظیر HPV نوع ۳۱ هستند (جدول ۷-۴۳ را ببینید). مطالعات اپیدمیولوژیک نمایـان ساخته انـد که HPV-16 و HPV-18 مسئـول بیش از ۷۰٪ از تمـام سرطان های گردن رحم می باشند، و در این میان، نوع ۱۶ از شیوع بیشتری برخوردار است. سلول های هِلا (یک رده سلولی کشت بافت که به طور گسترده به کار رفته و سال ها قبل، از یک کارسینوم گردن رحم مشتق شده است) واجد DNA ی HPV-18 می باشند.




*شکل ۱۰-۴۳. ارتباط میان عفونت گردن رحم ناشی از پاپیلوماویروس انسانی (HPV)، پیش سرطان (precancer) و سرطان (cancer). منحنی HPV بروز بالای عفونت را بلافاصله پس از آغاز فعالیت جنسی زنان، و کاهش بعدی آن را به دلیل خود محدود شونده بودن و برطرف شدن بسیاری از عفونت ها نشان می دهد. منحنی بروز پیش سرطان، تأخیر بین کسب عفونت HPV و توسعه پیش سرطان را به تصویر می کشد و تنها زیرمجموعه ای از زنان آلوده، ضایعات پیش بدخیمی را توسعه می دهند. منحنی بروز سرطان فاصله ای نسبتاً طولانی را بین پیش سرطان و پیشروی به سرطان تهاجمی نشان می دهد.*

سرطان مقعد با عفونت پرخطر HPV ارتباط دارد. بیمارانی که ایمنی آنها نقص دارد، مردان همجنس باز به طور ویژه در خطر هستند. معمولاً انواع متعددی از HPV در مجرای مقعد مردان آلوده به HIV در این گروه یافت می شوند. سرطان های اوروفارنکس (حلق دهانی)، زیرمجموعه ای از کارسینوم های سلول سنگفرشی سر و گردن، نیز با عفونت های HPV، خصوصاً با نوع ۱۶ در ارتباط اند. حدود ۲۵٪ از سرطان‌های دهان و ۳۵٪ از سرطان‌های حلق با HPV ارتباط دارند. حفره دهان هم در افراد HIV مثبت و هم در افراد HIV منفی حاوی تعداد فراوانی از انواع متفاوت HPV است.

نقش مردان به عنوان حاملین HPV به علاوه به عنوان ناقلین عفونت ها به خوبی به اثبات رسیده است؛ هرچند اکثر عفونت های آلتی HPV در مردان تحت بالینی بوده و به بیماری مرتبط با HPV نمی انجامد.

زگیل های مقعدی تناسلی معمولاً (در ۹۰٪ از موارد) به واسطه انواع ۶ و ۱۱ از HPV ی کم خطر ایجاد می شوند. پاپیلوما های حنجره‌ای در کودکان، که پاپیلوماتوز تنفسی راجعه نیز نامیده می شوند از HPV-6 و HPV-11، همان ویروس‌های مسبب کاندیلیوم های تناسلی خوش خیم، ناشی می‌گردند. عفونت در جریان عبور از کانال زایمان مادرِ مبتلا به زگیل های تناسلی آغاز می شود. گرچه پاپیلوم های حنجره ای نادر هستند، رشد آنها ممکن است حنجره را مسدود کند و باید مکرراً به وسیله جراحی برداشته شوند. هر ساله حدود ۳۰۰۰ مورد از این بیماری تشخیص داده می شود؛ تا ۳٪ از کودکان جان خود را از دست خواهند داد.

در پوست طبیعی اشخاص سالم شیوع بالایی از DNA ی HPV وجود دارد. به نظر می رسد این عفونت های بدون علامتِ HPV در اوایل نوزادی کسب شوند. تعداد زیادی از انواع HPV در پوست طبیعی شناسایی شده اند. تصور می شود انتقال به کودک با تماس نزدیک رخ دهد و بین انواع شناسایی شده در نوزادان و مادران آنها تطابق بالایی (۶۰٪) وجود داشته باشد.

بیماران مبتلا به سرکوب ایمنی بروز بالایی از زگیل ها و سرطان گردن رحم را تجربه می نمایند. تمامی سرطان های مرتبط با HPV غالباً در مبتلایان به ایدز روی می دهند.

### پیشگیری و کنترل

استفاده گسترده از اسمیر پاپانیکولائو (پاپ) برای شناسایی سرطان گردن رحم به کاهش قابل توجه در مرگ ناشی از این سرطان منجر شده است. آزمون سیتولوژی با هدف تشخیص تغییرات سلولیِ پیش سرطانی در مورفولوژی، اجازه برداشت ضایعه را پیش از توسعه سرطان می دهد. آزمایش برای حضور

انواع ۱۶ و ۱۸ ازHPV، یا برای تمام انواع پر خطر از HPV، شناسایی حساسیت و اختصاصیت برای ضایعات پیش سرطانی را افزایش می دهد. آزمـون آزمایشگاهی به واسطه هیبریدیزاسیون یا شیوه هـای PCR انجـام می پذیرد. الگوریتم های آزمون عبارتند از : آزمون رفلکس اسمیر هـای غیر طبیعی پاپ، آزمون همـزمان، یا غربالگری اولیـه HPV. مطالعات نشان داده انـد که الگوریتم هـای غربالگری اولیـه HPV ممکن است در اکثـر وضعیت ها، شیوه ای ارجح باشند. زنان کمتر از ۲۰ سال در نتیجه ی زدودگی مکرر HPV در عفونت های اولیه، نباید مورد آزمون قرار گیرند.

انتظار می رود واکسن های ضد HPV راهی مقرون به صرفه در کاستن از عفونت های HPV، بروز سرطان گردن رحم، و بار مراقبت های بهداشتی مرتبط با HPV باشند. در آمریکا، در سال ۲۰۰۶ یک واکسن چهار ظرفیتی و در سال ۲۰۰۷ یک واکسن دو ظرفیتی از HPV به تایید رسید. هر دو، واکسن هایی نوترکیب حاوی ذرات شبه ویروس، متشکل از پروتئین های L1 از HPV هستند. واکسن چهار ظرفیتی دارای ذرات مشتق شده از انواع ۶، ۱۱، ۱۶ و ۱۸ از HPV است، در حالی که واکسن دو ظرفیتی در بر دارنده ذرات از انواع ۱۶ و ۱۸ می باشد. هر دو واکسن، انواع HPV و توسعه ضایعات پیش سرطانیِ تناسلیِ مرتبط با HPV را هدف قرار داده، در پیشگیری از عفونت های پایدار موثر اند. آنها علیه بیماری مستقر شده کارآمد نیستند. در سال ۲۰۱۱، زنان و مردان جوان برای واکسیناسیون با واکسن چهار ظرفیتی توصیه شدند. مشخص نیست که ایمنی القا شده توسط واکسن چه مدت دوام می آورد، اما به نظر می رسد دست کم ۱۰ سال ادامه یابد.

## آدنوویروس ها

آدنوویروس ها (فصل ۳۲ را ببینید) گروه بزرگی از عوامل را شامل می شوند که به طور وسیع در طبیعت پراکنش دارند. آنها ویروس هایی بدون پوشش و با اندازه متوسط اند که حاوی یک ژنوم خطی از DNA ی دو رشته ای (۴۵-۲۶ kbp) می باشند. تکثیر، اختصاصی به گونه بوده، در سلول هـای میزبانان طبیعی رخ می دهـد. آدنوویروس هـا معمولاً انسان هـا را آلوده می سازند، و بیماری هـای حاد خفیفی را، عمدتاً در دستگاه هـای تنفسی و گوارش، موجب می شوند.

آدنوویروس ها می توانند سلول های جونده را ترانسفورمه کنند و سنتز آنتی ژن های زودهنگام اختصاصی به ویروس را که هم در هسته و هم در سیتوپلاسم سلول های ترانسفورمه جای می گیرند، القا نمایند. پروتئین های زودهنگام EIA با پروتئین سلولی Rb به علاوه با چند پروتئین سلولی دیگر کمپلکس می شوند. سایر پروتئین های زود هنگام، E1B و E4ORF1، به P53 و دیگر پروتئین های سیگنال دهیِ سلولی اتصال می یابند (جدول ۴-۴۳ را ببیند). آدنوویروس ها مدل های مهمی برای مطالعه مکانیسم های ملکولی ای هستند که در آنها ویروس های توموری DNA دار فرآیند های کنترل رشد سلولی را می ربایند. سروتایپ های متفاوت آدنوویروس ها درجات مختلفی از انکوژنیسیته را در هامستر های نوزاد بروز می دهند. هیچ ارتباطی بین آدنوویروس ها و نئوپلاسم های انسانی یافت نشده است.

## هرپس ویروس ها

این ویروس های بزرگ (به قطر ۲۰۰-۱۲۵ nm) واجد یک ژنوم خطی از DNA ی دو رشته ای (۲۴۰-۱۲۵ kbp) هستند و یک کپسید با تقارن بیست وجهی دارند که یک پوشش لیپید دار خارجی آن را احاطه می کند. هرپس ویروس ها (فصل ۳۳ را ببینید) به طور شاخص منجر به عفونت های حاد و پس از آن، نهفتگی و عود احتمالی در هر میزبان، از جمله در انسان ها می شوند.

در انسان ها، هرپس ویروس ها با چند نوع اختصاصی از تومور ارتباط دارند. هرپس ویروس EBV هنگامی که لنفوسیت های B انسان‌های حساس را آلوده کند، موجب مونونوکلئوز عفونی حاد می شود. لنفوسیت های انسان سالم در شرایط آزمایشگاهی از طول عمر محدودی برخوردار اند، اما EBV می تواند چنین لنفوسیت هایی را در قالب رده های سلولی لنفوبلاست، نامیرا سازد و باعث رشد نامحدود آنها در کشت گردد.

EBV از نظر سبب شناسی با لنفوم بورکیت، توموری که غالباً در کودکان آفریقای مرکزی یافت می شود؛ با کارسینوم نازوفرانکس، که در چین و در اسکیمو های آلاسکا نسبت به دیگر جمعیت ها شایع‌تر است؛ با اختلالات لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند درکسانی که سیستم ایمنی آنها به خطر افتاده است؛ و با بیماری هوچکین ارتباط دارد. این تومور ها معمولاً حاوی DNA ویروسی EBV (هم الحاق شده و هم اشکال اپی زومی) و آنتی ژن های ویروسی هستند.

EBV یک پروتئین انکوژن ویروسی (LMP1) را به رمز در می آورد که یک گیرنده فاکتور رشد فعال شده را تقلید می کند. LMP1 قادر است فیبروبلاست هـای جونـده را ترانسفورمه کند و برای ترانسفورماسیـون لنفوسیت هـای B ضـروری است (جـدول ۴-۴۳ را ببینید). چند آنتی ژن هسته ایِ کد شده توسط EBV یا EBNA ( EBV-encoded nuclear antigen) برای نامیرا کردن سلول های B لازم اند؛ EBNA1 تنها پروتئین ویروسی است که به طور مداوم در سلول های لنفوم بورکیت بیان می شود. EBV در اجتناب از زدایش ایمنی بسیار موفق است؛ این مسأله ممکن است تا انـدازه ای نتیجه ی عملکـرد EBNA1 در مهـار پردازش آنتی ژن باشد که به سلول های آلوده اجازه گریز از کشته شدن توسط لنفوسیت های T ی سایتوتوکسیک را می دهد.

مالاریا ممکن است یک کوفاکتور (فاکتور همراه) در لنفوم بورکیت باشد. اکثر این تومور ها همچنین جا به جایی های مشخص کروموزومی را بین ژن *c-myc* و لوکوس های ایمونوگلوبولین نشان می دهند که به فعال سازی ساختاری بیان *myc* منجر می‌گردد. مصرف ماهیِ شور یا خشک شده ممکن است یک کوفاکتور رژیم غذایی در کارسینوم نازوفارنکس مرتبط با EBV باشد. اختلالات لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند، مرتبط با EBV، در آن دسته از بیماران دریافت کننده پیوند که سیستم ایمنیِ بسیار سرکوب شده دارند، شایع تر اند، و می توانند به واسطه غربالگری برای EBV در خون، زود تر شناسایی شوند.

هرپس ویروس مرتبط با سارکوم کاپوزی که همچنین تحت عنوان هرپس ویروس انسانی ۸ (KSHV/HHV8) شناخته می شود، به اندازه سایر هرپس ویروس های انسانی همه جا حاضر نیست. اعتقاد بر این است که هرپس ویروس انسانی ۸ عامل مسبب سارکوم کاپوزی، لنفوم اولیه پلورال، و بیماری چند کانونی کاستِلمَن (یک اختلال لنفوپرولیفراتیو) باشد. KSHV از تعدادی ژن خویشاوند با ژن های تنظیمیِ سلولی برخوردار است که ممکن است پرولیفراسیون (ازدیاد) سلولی را بر انگیزد و مکانیسم های دفاعی میزبان را تغییر دهد.

بعضی از هرپس ویروس ها با تومور ها در حیوانات پست ارتباط دارند. بیماری مارِک (Marek disease) یک بیماری لنفوپرولیفراتیوِ به شدت مسری در مرغ ها است که می تواند به واسطه واکسیناسیون با سویه ای ضعیف شده از ویروس بیماری مارک پیشگیری شود. پیشگیری به واسطه واکسیناسیون در این مورد، ویروس را به عنوان عامل مسبب تصدیق می کند و رویکرد مشابهی را در پیشگیری از تومور های انسانی با یک ویروس به عنوان عامل مسبب پیشنهاد می نماید. سایر مثال ها از تومور های القا شده با هرپس ویروس در حیوانات شامل لنفوم های برخی از انواع میمون ها و آدنوکارسینوم های قورباغه ها هستند. ویروس های سیمیان عفونت های ناآشکاری را در میزبان های طبیعی خود به وجود می آورند، اما هنگامی که به سایر گونه های میمون انتقال یابند، لنفوم های بدخیم سلول T را القا می نمایند.

### پاکس ویروس ها

پاکس ویروس ها (فصل ۳۴ را ببینید) ویروس هایی بزرگ و آجر مانند با یک ژنوم خطی از DNA ی دو رشته ای (۱۳۰-۳۷۵ kbp) هستند. ویروس یابا تومور های خوش خیم (هیستوسایتوم ها) را در میزبان های طبیعی خود (میمون ها) ایجاد می کند. ویروس فیبروم شوپ، فیبروم را در خرگوش ها ایجاد نموده و قادر است سلول ها را در کشت تغییر دهد. ویروس مولوسکوم کونتاژیوزوم رشد های خوش خیمی را در انسان ها پدید می آورد. درباره ماهیت این بیماری های پرولیفراتیو اندک می دانیم.

### چگونگی اثبات یک ویروس به عنوان عامل سرطان

روشن است که ویروس ها در پیدایش چند نوع از تومور های انسانی درگیر هستند. اثبات رابطه علت و معلولی بین یک ویروس و نوع معینی از سرطان به طور کلی دشوار است.

چنانچه یک ویروس تنها عامل اتیولوژیک (مسبب) یک سرطان بخصوص باشد، توزیع جغرافیایی عفونت ویروسی باید با آن تومور منطبق باشد؛ حضور نشانگر (شاخص های) ویروسی باید در موارد نسبت به کنترل، بالاتر باشد؛ و عفونت های ویروسی باید بر تومور مقدم باشند. چنانچه سایر فاکتور های محیطی یا ژنتیکی منجر به بعضی از موارد سرطان از همان نوع شوند، این معیار ها می توانند به دشواری تعیین کننده باشند. چنانچه تنها بیان ممتد عملکرد ویروسی جهت حفظ ترانسفورماسیون ضروری باشد، ژن های ویروسی لزوماً در هر سلول تومور باقی خواهند ماند. چنانچه ویروس مرحله‌ای زودهنگام را در کارسینوژنز چند مرحله ای تدارک ببیند، ژنوم ویروسی ممکن است با پیشرفت تومور به مراحل تغییر یافته تر، از دست برود. بالعکس، یک ویروس ممکن است مکرراً همراه با یک تومور دیده شود، اما به دلیل تمایل به نوع سلول در واقع به شکل گذرا وجود داشته باشد.

ویروس های توموری معمولاً در سلول های ترانسفورمه تکثیر نمی شوند، بنابراین لازم است تا از شیوه های بسیار حساسی در جستجو برای اسید های نوکلئیک ویروسی یا پروتئین ها در سلول ها استفاده شود تا بتوان به حضور ویروس پی برد. پروتئین‌های ساختاری غالباً بیان نمی گردند، اما پروتئین‌های غیر ساختاریِ کد شده توسط ویروس ممکن است به صورت نشانگر هایی از حضور ویروس بیان شوند.

القای تومور در حیوانات آزمایشگاهی و ترانسفورماسیون سلول های انسان در کشت، خطوط ضمنی خوبی از این گواه اند که یک ویروس تومور زا است، و این سیستم ها می توانند مدل هایی را برای تجزیه و تحلیل ملکولیِ روند ترانسفورماسیون در اختیار بگذارند. با این حال، آنها مدرکی را که بر اساس آن ویروس منجر به یک سرطان انسانی بخصوص شود، فراهم نمی آورند.

قطعی ترین مدرک از رابطه علت و معلولی، کاهش بروز تومور به واسطه پیشگیری از عفونت ویروسی است. شیوه های مداخله ای باید در کاهش ظهور سرطان موثر باشند، حتی اگر ویروس تنها یکی از چند کوفاکتور به حساب آید.

### خلاصه فصل

- ویروس ها عوامل مسبب چند نوع سرطان انسانی هستند.

- ویروس های سرطان در خانواده های متفاوت ویروسی، شامل هم عوامل RNA دار و هم عوامل DNA دار رده بندی می شوند، و با مکانیسم های متفاوتی از کارسینوژنز عمل می کنند.
- ویروس های سرطان انسان عبارتند از : ویروس هپاتیت B، ویروس هپاتیت C، پاپیلوماویروس ها، EBV، هرپس ویروس انسانی ۸، ویروس های T- لنفوتروپیک انسانی، و ویروس سلول مرکل. HIV نیز به دلیل آن که سرکوب ایمنی به عفونت با این ویروس مرتبط است، یک عامل سرطان لحاظ می‌گردد.
- علیه ویروس هپاتیت B و پاپیلوماویروس های انسانی پر خطر (انواع ۱۶ و ۱۸)، واکسن های کارآمدی وجود دارد.
- مدل هـای حیوانی و سلول هـای کشت شده به منظور اکتشاف مکانیسم هـای کارسینوژنز ویروسی به کار می روند.
- مطالعات با ویروس هـای تومـوری نقش انکوژن هـای سلولی و ژن های سرکوب گر تومور را در سرطان آشکار ساخته و شناسایی مبنای ملکولی کارسینوژنز را موجب شده اند.
- ویروس هـای توموری عفونت هـای پایداری را، با دوره هـای طولانی نهفتگی بیـن عفونت اولیـه و پیدایـش تومـور، مستقر می سازند.
- عفونت های ویروس سرطان به مراتب شایع تر از شکل گیری تومور مرتبط با ویروس هستند.

**پرسش های مروری**

۱. ویروس هـا می توانند باعث ایجـاد سرطان در حیوانات و انسان هـا شوند. یک اصل از کارسینوژنز ویروسی کدام است؟

الف) رتروویروس ها مسبب اکثر انواع سرطان های انسانی اند.

ب) تمام عفونته ا با ویروس سرطان انسان به تومور منجر نمی گردند.

پ) بین زمان عفونت ویروس و پیدایش تومور، دوره نهفتگی کوتاهی سپری می شود.

ت) مدل های حیوانی به ندرت مکانیسم های سلولی در سرطان انسان را پیش بینی می کنند.

ث) فاکتور های میزبانی در اثر گذاری روی توسعه سرطان انسانیِ القا شده با ویروس کم اهمیت اند.

۲. انکوژن های سلولی نمایان گر ژن های فعال شده ی درگیر در سرطان هستند. کلاس دوم از ژن های سرطان تنها هنگامی در توسعه سرطان دخالت دارد که هر دو آلل از چنین ژنی غیر فعال باشند. کلاس دوم از ژن ها چه نام دارد؟

الف) پروتو انکوژن

ب) ژن های آنتی ژن T

پ) ژن های سرکوب گر تومور

ت) ژن های ترانسداکسیون شده

ث) ژن های خاموش

۳. یک زن ۳۸ ساله، مبتلا به سرطان گردن رحم تشخیص داده شده است. این سرطان در سرتاسر جهان شیوع دارد و از اتیولوژی ویروسیِ منتقل شونده جنسی برخوردار است. عامل مسبب سرطان گردن رحم انسانی کدام است؟

الف) ویروس هپاتیت C

ب) ویروس هپاتیت B

پ) پاپیلوماویروس های انسانی، انواع پر خطر

ت) پولیوماویروس ها

ث) هرپس ویروس ها

۴. رتروویروس ها آنزیمی موسوم به ترانسکریپتاز معکوس را کد می نمایند. عملکرد آنزیم ترانسکریپتاز معکوس کدام است؟

الف) فعالیت DNase

ب) فعالیت DNA پلیمراز وابسته به RNA

پ) فعالیت RNA پلیمراز وابسته به DNA

ت) فعالیت RNA پلیمراز وابسته به RNA

ث) فعالیت توپوایزومراز

۵. در یک مرد ۴۷ ساله، دو ماه پس از پیوند کلیه، نفروپاتی (آسیب کلیوی) بروز می یابد. تا ۵٪ از دریافت کنندگان پیوند کلیه، نفروپاتی را بروز می دهند. عامل ویروسی در بعضی از موارد نفروپاتی تحت کدام عنوان شناسایی شده است؟

الف) پولیو ویروس BK

ب) پاپیلوماویروس انسانی، تمام انواع

پ) پاپیلوماویروس انسانی، انواع کم خطر

ت) ویروس هپاتیت C

ث) سایتومگالوویروس انسانی

۶. پاپیلوماویروس انسانی که می تواند در انسان ها سرطان ایجاد کند، اغلب با کدام مورد همراه است؟

الف) پولیپ های رکتوم

ب) سرطان سینه

پ) سرطان پروستات

ت) سرطان های مقعدی تناسلی

ث) مزوتلیوم ها

۷. یک ویروس که سرطان انسانی ایجاد می کند، همچنین با یک اختلال سیستم عصبی موسوم به پاراپارزی اسپاسمی مناطق گرمسیری مرتبط است. این ویروس کدام است؟

الف) پولیوماویروس JC

ب) پولیوماویروس SV40

پ) هرپس سیمپلکس ویروس

ت) ویروس T- لنفوتروپیک انسانی

ث) ویروس نقص ایمنی انسان

۸. پولیوماویروس هـا انکوپروتئین هـایی موسوم به آنتی ژن هـای T را کد می کنند. این محصولات ژنی ویروسی :

الف) برای تکثیر ویروس لازم نیستند.

ب) با پروتئین های سلولی سرکوب گر تومور بر هم کنش می نمایند.

پ) برای گنجاندن پروویروس ویروسی درون کروموزوم سلولی عمل می‌کنند.

ت) به سرعت جهش پیدا کرده، به ویروس اجازه گریـز از سیستم ایمنی میزبان را می دهند.

ث) قادر به ترانسفورمه کردن سلول ها در کشت نمی باشند.

۹. ویروس های سرطان در چند خانواده ویروسی رده بندی می شوند. کدام یک از خانواده های ویروسی زیر دارای یک ویروس سرطان انسان با ژنوم RNA است؟

الف) آدنوویریده

ب) هرپس ویریده

پ) هپادناویریده

ت) پاپیلوماویریده

ث) فلاوی ویریده

۱۰. پاپیلوما های حنجره ای در کودکان عموماً از همان ویروس هایی ناشی می شوند که کاندیلیوم های تناسلی خوش خیم را ایجاد می کنند. این ویروس ها کدام اند؟

الف) پاپیلوماویروس ها انواع ۶ و ۱۱

ب) پولیوماویروس JC

پ) اپستین – بار ویروس

ت) ویروس مولوسکوم کونتاژیوزوم

ث) پاپیلوماویروس ها، انواع ۱۶ و ۱۸

۱۱. علیه شایع ترین انواع HPV که عفونت های تناسلی را ایجاد می کنند، واکسن هایی در سال های ۲۰۰۶ و ۲۰۰۷ به تأیید رسیده اند. جمعیت (های) هدف برای این واکسن کدام است؟

الف) تمامی بالغین، هم مردان و هم زنان

ب) تمامی زنان بالغ

پ) زنان مبتلا به ضایعات پیش سرطانی گردن رحم

ت) تمامی نوجوانان و بالغین جوان، هم پسران و هم دختران

ث) زنان نوجوان و بالغ جوان.

۱۲. کدام مورد زیر بهترین توصیف از واکسن های موجود HPV می باشد؟

الف) ویروس زنده ی ضعیف شده

ب) ویروس زنده ی نوترکیب

پ) زیرواحد غیر عفونت زا

ت) توکسوئید

۱۳. بسیاری از رتروویروس های انکوژنیک انکوژن های از نزدیک خویشاوند با ژن‌های سلولیِ طبیعی، موسوم به پروتو انکوژن، را حمل می‌کنند. کدام یک از گفته های زیر در خصوص پروتو انکوژن ها صحیح است؟

الف) چند پروتو انکوژن در شکل جهش یافته در سرطان‌های انسانی یافت شده‌اند که فاقد مدرکی از اتیولوژی ویروسی اند.

ب) چند انکوژن ویروسی و پروتو انکوژن هـای اجـدادی آنها کیناز هـای پروتئینی اختصاصی به تایروزین را کد می نمایند.

پ) بعضی از پرتو انکوژن ها فاکتور های رشد سلولی و گیرنده هایی برای فاکتور های رشد را کد می کنند.

ت) پروتوانکوژن ها با ترانسپوزون های یافت شده در باکتری ها از نزدیک خویشاوند اند.

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ب | ۲- پ | ۳- پ |
| ۴- ب | ۵- الف | ۶- ت |
| ۷- ت | ۸- ب | ۹- ث |
| ۱۰- الف | ۱۱- ت | ۱۲- پ |
| ۱۳- ت | | |

# فصل ۴۴ ایدز و لنتی ویروس ها

**مقدمه**

انواع ویروس نقص ایمنی انسان ( human immunodeficiency virus) یا HIV، مشتق شده از لِنتی ویروس های نخستی ها، عوامل مسبب ایدز هستند. این بیماری نخستین بار در سال ۱۹۸۱ شرح داده شد، و HIV-1 در انتهای سال ۱۹۸۳ جدا گردید. از آن زمان به بعد، ایدز به صورت یک اپیدمی جهانی در آمد و جمعیت ها و مناطق جغرافیایی مختلفی را تحت تاثیر قرار داد. اکنون در سرتاسر جهان میلیون ها نفر آلوده اند؛ اشخاص پس از آلوده شدن، تمام عمر آلوده باقی می مانند. چنانچه اشخاص مبتلا به HIV، طی یک هفته بدون درمان رها شوند، اکثر آنها عفونت های فرصت طلب کشنده را در نتیجه ی نارسایی های ناشی از HIV در سیستم ایمنی توسعه می دهند. ایدز یکی از مهم ترین مسائل بهداشت عمومی در سرتاسر جهان در آغاز قرن ۲۱ ام به شمار می رود. توسعه درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال یا HAART (highly active antiretroviral therapy) برای سرکوب شدید تکثیر HIV و پیشگیری از ایدز یک دستاورد بزرگ در پزشکی HIV بوده است.

**ویژگی های لنتی ویروس ها**

ویژگی های مهم لنتی ویروس ها، اعضای یک جنس در خانواده رتروویریده، در جدول ۱-۴۴ خلاصه شده اند.

جدول ۱-۴۴. ویژگی های مهم لنتی ویروس ها (رتروویروس های غیر انکوژنیک)

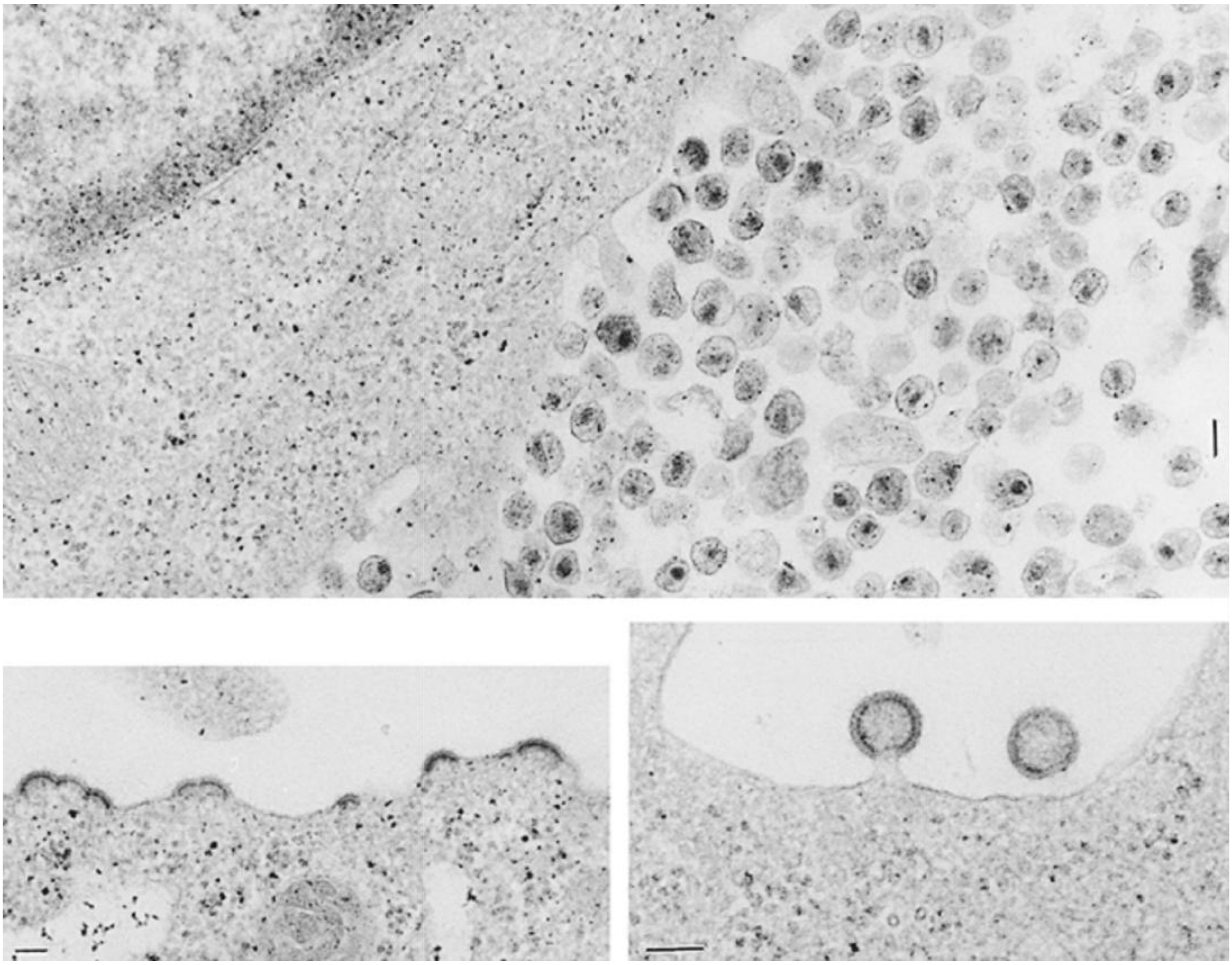
| |
|---|
| **ویریون :** کروی به قطر nm ۱۱۰۰-۸۰، مرکز استوانه ای |
| **ژنوم :** RNA ی تک رشته ای، خطی، پلاریته مثبت، kb ۱۰-۹، دیپلوئید، حاوی تا شش ژن اضافی همانند سازی |
| **پروتئین ها :** گلیکوپروتئین پوشش متحمل تنوع آنتی ژنی می شود؛ آنزیـم ترانسکریپتاز معکوس درون ویریون ها جـای دارد، پروتئاز برای تولید ویروس عفونت زا مورد نیاز است. |
| **پوشش :** دارد |
| **تکثیر :** ترانسکریپتاز معکوس، کپی DNA را از RNA ی ژنومی ایجاد می کند؛ DNA ی پروویروس الگوی RNA ی ویروسی است. تغییر پذیری ژنتیکی شایع می باشد. |
| **بلوغ :** ذرات از غشای پلاسمایی جوانه می زنند. |
| **خصوصیات برجسته :**<br>اعضا غیر انکوژنیک بوده و ممکن است سیتوسیدال باشند.<br>سلول های سیستم ایمنی را آلوده می نمایند.<br>پروویروس ها به طور دائم در ارتباط با سلول باقی می مانند.<br>بیان ویروسی در بعضی از سلول ها در شرایط آزمایشگاهی محدود شده می باشد.<br>بیماری های مزمن و به آهستگی پیشرونده را موجب می شوند.<br>تکثیر معمولاً اختصاصی به گونه است.<br>این گروه عوامل مسبب ایدز را در بر دارد. |

**ساختار و ترکیب**

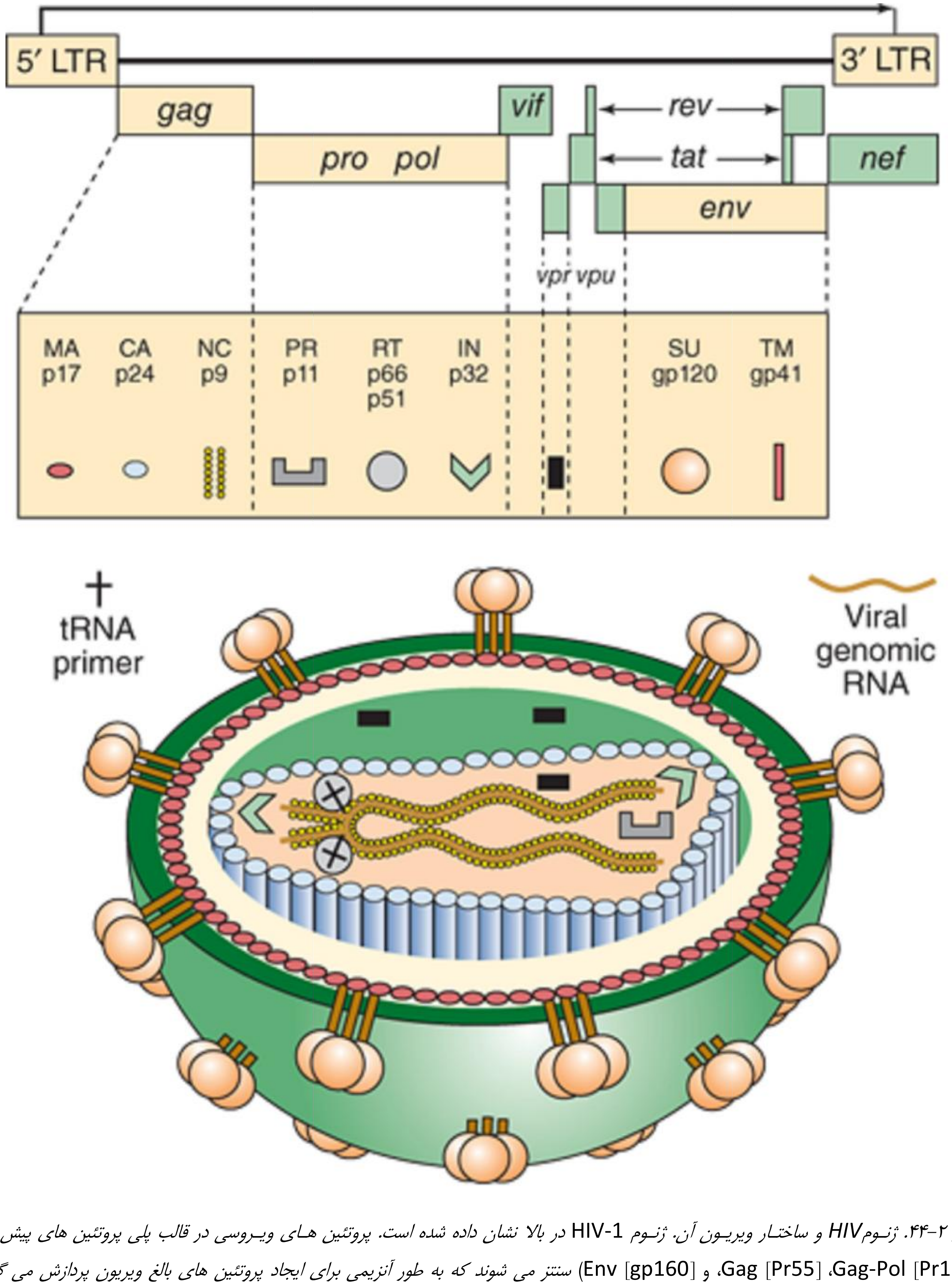
HIV، یک رتروویروس، عضوی از جنس لنتی ویروس، است و بسیاری از ویژگی های بیوشیمیایی شاخص این خانواده را نشان می دهد (فصل ۴۳ را ببینید). مشخصه ی مورفولوژیک منحصر به فرد HIV، یک شبه هسته (نوکلئوئید) استوانه ای در ویریون بالغ است (شکل ۱-۴۴). در ریزنگار های الکترونی، در آن دسته از ذرات خارج سلولی که در زاویه مناسب برش خورده اند، نوکلئوئید میله مانند با ارزش تشخیصی نمایان است.

ژنوم RNA لنتی ویروس ها پیچیده تر از ژنوم RNA رتروویروس های ترانسفورم کننده می باشد (شکل ۲-۴۴). لنتی ویروس ها واجد چهار ژن لازم – *gag*، *pro*، *pol*، و *env* – برای یک رتروویروسِ تکثیر شونده بوده، و از الگوی کلی تکثیر رتروویروس پیروی می‌کنند (فصل ۴۳ را ببینید). تا شش ژن دیگر بیان ویروسی را تنظیم می نمایند و در پاتوژنز بیماری در بدن موجود زنده اهمیت دارند. اگرچه این ژن های کمکی هومولوژی توالی اندکی را در میان لنتی ویروس ها نشان می دهند، عملکرد های آنها حفظ شده است

(ویروس های گربه سانان و سُم داران، تعداد کمتری ژن کمکی را به رمز در می آورند). یک پروتئین تکثیر مرحله زودهنگام، پروتئین Tat، در فعال سازی ترانس عمل کرده، بدین وسیله یک محصول ژن ویروسی در فعال‌سازی رونویسی ترانس سایر ژن ها درگیر است. فعال سازی ترانس با HIV بسیار کارآمد بوده و ممکن است در ماهیت ویرولانت عفونت های HIV دست داشته باشد. پروتئین Rev برای بیان پروتئین های ساختاری ویروسی مورد نیاز است. Rev خروج رونوشت های ویروسیِ پیرایش نشده را از هسته تسهیل می کند؛ پروتئین های ساختاری در جریان مرحله دیرهنگام از تکثیر ویروسی از mRNA های پیرایش نشده ترجمه می شوند. پروتئین Nef عفونت زایی ویروسی را افزایش داده، فعال سازی سلول های T ی در حال استراحت را آسان می‌کند، و بیان CD4 و MHC کلاس I را رو به پایین تنظیم می نماید. ژن *nef* به منظور پاتوژن بودن ویروس نقص ایمنی سیمیان (بوزینه) یا SIV (simian immunodeficiency virus) در میمون ها ضروری است. پروتئین Vpr بر انتقال کمپلکس پیش الحاقِی ویروسی به هسته می افزاید و همچنین سلول ها را در مرحله G2 ی چرخه سلولی متوقف می سازد. پروتئین Vpu تخریب CD4 را به پیش می برد.



*شکل ۱-۴۴. ریزنگار های الکترونی از لنفوسیت های آلوده به HIV، تجمع بزرگی از ویروس های به تازگی تولید شده در سطح سلول را نشان می دهند (بالا، ×۴۶,۴۵۰، میله = nm ۱۰۰)؛ ویروس های تازگی شکل گرفته ی در حال جوانه زنی از غشای سیتوپلاسمی (پایین، سمت چپ، ×۴۹,۰۰۰، میله = nm ۱۰۰)؛ و دو ویریون که تقریباً از سطح سلول جدا گشته اند (پایین، سمت راست، ×۷۵,۱۴۰، میله = nm ۱۰۰).*

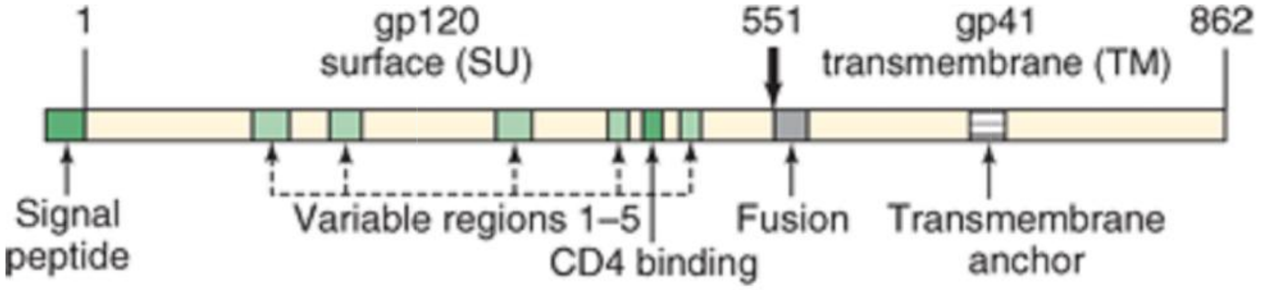


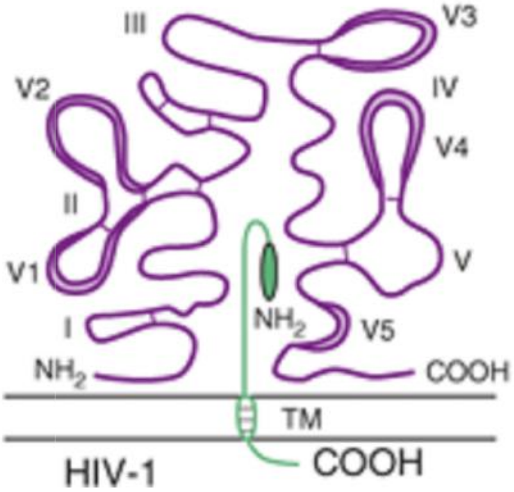

*شکل ۲-۴۴. ژنوم HIV و ساختار ویریون آن. ژنوم HIV-1 در بالا نشان داده شده است. پروتئین های ویروسی در قالب پلی پروتئین های پیش ساز (Gag-Pol [Pr160]، Gag [Pr55]، و Env [gp160]) سنتز می شوند که به طور آنزیمی برای ایجاد پروتئین های بالغ ویریون پردازش می گردند. Gag-Pol و Gag توسط پروتئاز PR ویروسی شکافته شده، پروتئین های کوچک نشان داده شده تولید می شوند. Env توسط PR سلولی می شکافد، و SU gp120 و TM gp41 به وجود می آیند. قرارگیری پروتئین های ویریون در ذره ویروس به وسیله نماد ها نشان داده شده است (پایین شکل). موقعیت صحیح پروتئین های PR، RT، و IN در مرکز ویریون مشخص نیست. HIV-2 و SIV فاقد ژن vpu بوده اما از ژن vpx برخوردار اند.*

سلول ها دارای پروتئین های درون سلولیِ مهاریِ ضد ویروسی، موسوم به فاکتور های محدود کننده (تحدیدی) هستند. یک نوع APOBEC3G است، که یک سیستئین دِآمیناز می باشد که تکثیر HIV را مهار می نماید. پروتئین Vif با سرکـوب اثرات APOBEC3G، عفونت زایـی ویروسی را به پیش می برد. پروتئین مهاری دیگر، TRIM5α است، که به ذرات رتروویروسیِ وارد شونده اتصال می یابد و پیش از آن که سنتز ویروسیِ بیشتری رخ دهد، آنها را به پروتئازوم ها گسیل می دارد.

بسیاری از جدا شده های مختلف HIV همانند نیستند، اما ظاهراً طیفی از ویروس‌های خویشاوند را تشکیل می دهند (رده بندی را ببینید). جمعیت های ناهمگونی از ژنـوم هـای ویروسی در یک فـرد آلوده یافت می شوند. این ناهمگونی، میزان هـای بالای تکثیر ویروسی و میزان بالای خطای ترانسکریپتاز معکوس ویروسی را بازتاب می دهد. مناطقی که بیشترین واگرایی را در میان جدا شده های مختلف دارند، در ژن *env* واقع می شوند، که پروتئین های پوشش ویروس را کد می کند (شکل ۳-۴۴). محصول SU (gp120) از ژن *env* حاوی دومیْن های اتصالیِ مسئول برای اتصال ویروس به ملکول CD4 و کو رسپتور ها است، که گرایش به لنفوسیت و ماکروفاژ را تعیین می کند، و شاخصه های آنتی ژنی اصلی را حمل می نماید، که آنتی بادی های خنثی کننده فرا می خوانند. گلیکوپروتئین HIV پنج ناحیه متغیر یا V (variable) دارد که در میان جدا شده ها واگرا است، که ناحیه V3 در خنثی سازی مهم می باشد. محصول *env* (gp41) TM هم از یک دومیْن سرتاسری غشا برخوردار است که گلیکوپروتئین را در پوشش ویروسی لنگـر می کند و هم دارای یک دومیْن ادغام می باشد کـه نفوذ ویروس به درون سلول های هدف را آسان می سازد. واگرایی در پوشش HIV تلاش ها در توسعه یک سرطان مؤثر برای ایدز را پیچیده تر می نماید.

لنتی ویروس ها ویروس هایی کاملاً اگزوژن (غیر بومی) اند؛ در مقایسه با رتروویروس های ترانسفورم کننده، ژن لنتی ویروسی هیچ ژن سلولیِ حفظ شده ای ندارد (فصل ۴۳ را ببینید). اشخاص با ورود ویروس از منابع بیرونی آلوده می گردند.




*شکل ۳-۴۴. پروتئین های پوشش HIV-1. پلی پپتید پیش ساز gp160 در بالا نشان داده شده است. زیرواحد gp120 در بیرون از سلول قرار داشته، و gp41 یک پروتئین سرتاسری غشا (ترا غشایی) است. دومیْن های بیش از حد متغیر در gp120 از V1 تا V5 نام گذاری شده اند؛ موقعیت پیوند های دی سولفیدی به صورت خطوط اتصال دهنده در حلقه (لوپ) ها نشان داده شده است. نواحی مهم در زیر واحد gp41، دومیْن ادغام (fusion domain) در پایانه آمینو و دومیْن تراغشایی یا TM (transmembrane domain) هستند. پایانه های آمینو ($NH_2$) و کربوکسیل (COOH) برای هر دو زیرواحد نشان دار می باشند.*

**رده بندی**

لنتی ویروس ها از بسیاری از گونه‌ها، از جمله از بیش از دو دوجین گونه نخستی آفریقایی مختلف، جدا شده اند (جدول ۲-۴۴). دو نوع متمایز از ویروس هـای ایدز انسانی وجود دارد : HIV-1 و HIV-2. ایـن دو نوع بر مبنای سازمان ژنوم و ارتباطات فیلوژنی (تکاملی) با سایر لنتی ویروس‌های نخستی ها، تمیز داده می شوند. واگرایی توالی بین HIV-1 و HIV-2 بیش از ۵۰٪ است.

جدول ۲-۴۴ . اعضای نمونه از جنس لنتی ویروس

| منشأ جدا شده ها | ویروس | بیماری ها |
|---|---|---|
| انسان ها | HIV-1 | ایدز |
| | HIV-2 | |
| نخستی ها[b] | | |
| شامپانزه | $SIV_{cpz}$ | ایدز سیمیان |
| سوتی مانگابی | $SIV_{sm}$ | |
| ماکاک‌ها[c] | $SIV_{mac}$ | |
| میمون سبز آفریقایی | $SIV_{agm}$ | |
| میمون سایکس | $SIV_{syk}$ | |
| ماندریل | $SIV_{mnd}$ | |
| میمون اِل هوئست[c] | $SIV_{lhoest}$ | |
| میمون کلوبوس | $SIV_{col}$ | |
| غیر نخستی ها[d] | | |
| گربه | ویروس نقص ایمنی گربه سانان | ایدز گربه سانان |
| گاو | ویروس نقص ایمنی گاوی | |
| گوسفند | ویروس ویسنا / مائدی | بیماری ریوی، بیماری سیستم عصبی مرکزی |
| اسب | ویروس کم خونی عفونی اسبی | کم خونی |
| بز | ویروس آرتریت انسفالیت کاپِرین | آرتریت، انسفالیت |

a. منشأ HIV-1 و HIV-2 به ترتیب انتقال میان گونه ای $SIV_{cpz}$ و $SIV_{sm}$ است.

b. بیماری توسط SIV در میزبان منشأ ایجاد نمی شود، بلکه نیازمند انتقال به گونه متفاوتی از میمون است (رزوس برای بیماری مستعد ترین می باشد). ماکاک های آسیایی (رزوس) هیچ مدرکی از عفونت SIV را در حیات وحش نشان نمی دهند؛ SIV احتمالاً به طور تصادفی به ماکاک های در قفس راه پیدا کرده است.

c. تورفتگی کلمه بیانگر آن است که ویروس در همان تبار فیلوژنتیک بالایی قرار دارد.

d. لنتی ویروس های غیر نخستی در گونه های منشأ بیماری را ایجاد می‌کنند.

بر پایه توالی های ژن *env*، HIV-1 سه گروه متمایز ویروسی (M، N، و O) را شکل می دهد؛ گروه غالب M دست کم ۱۱ زیرنوع (ساب تایپ) یا «کِلاد» (A–K) دارد. اشکال نوترکیب ویروس ها نیز در خون انسان ها در نواحی جغرافیایی مختلف یافت شده اند. به طور مشابه هشت ساب تایپ از HIV-2 (A–H) شناسایی شده است. درون هر ساب تایپ تغییر پذیری شدیـدی وجود دارد. به نظر نمی رسد کلاد هـای ژنتیکی با گروه هـای سروتایپ خنثی سازی منطبق باشند، و فعلاً مدرکی مبنی بر متفاوت بودن ساب تایپ ها در زیست شناسی یا بیماری زایی در دست نیست.

جداشده های زیادی از لنتی ویروس ها از گونه های نخستی به دست آمده اند. لنتی ویروس هـای نخستی به شش تبار فیلوژنتیک اصلی تقسیم می‌شوند (جدول ۲-۴۴). SIV از سوتی مانگابی (نوعی میمون در غرب آفریقا) و HIV-2 واریانت های یک ویروس هستند، همچنان که جدا شده های شامپانزه و HIV-1 واریانت های یک ویروس اند. SIV از میمون های سبز آفریقایی، میمون‌های سایکِس، ماندریل ها (بوزینه های بزرگ)، و میمون‌های کولوبوس، تبار های مجزای دیگر را ارائه می دهد.

سازمان ژنوم لنتی ویروس ها در انسان و بوزینه (سیمیان) بسیار شبیه است. یک تفاوت آن است که HIV-1 و ویروس شامپانزده ژن *vpu* را حمل می کنند، در حالی که HIV-2 و گروه $SIV_{sm}$ دارای ژن *vpx* می باشد. سایر جدا شده های SIV نه ژن *vpu* و نه ژن *vpx* را دارند. توالی ژن های *gag* و *pol* بسیار حفظ شده هستند. میان ژن هـای گلیکوپروتئین پوشش،

اختلاف معنی داری به چشم می خورد. توالی های بخش پروتئین ترا غشایی از توالی های گلیکوپروتئین خارجی (محتوای پروتئین واقع روی سطح خارجی ذره ویروس) حفظ شده تر اند.

به نظر می رسد SIV ها در گونه های میزبان منشأ خود (مانند میمون سبز آفریقایی، سوتی مانگابی) گونه هایی که معلوم شده است در زیستگاه های طبیعی شان آلوده شده اند، غیر پاتوژن باشند. اگرچه، $SIV_{cpz}$، پیش ساز HIV-1، در شامپانزه ها در حیات وحش پاتوژن بوده، به پاتولوژی شبه ایدز و مرگ زودرس می انجامد. در مقابل، میمون های رِزوس به طور طبیعی در حیات وحش در آسیا آلوده نبوده، اما به القای ایدز سیمیان با جدا شده های گوناگون SIV حساس هستند. اولین ویروس برداشت شده از میمون های رزوسِ در قفس ($SIV_{mac}$) سویه سوتی مانگابی/ HIV-2 است.

لنتی ویروس های غیر نخستی عفونت های پایداری را در انواع گونه های حیوانیِ تحت تأثیر مستقر می سازند. این ویروس‌ها بیماری‌های ضعیف کننده مزمـن و گاه نقص ایمنی را موجب می شوند. عامل نمونه، ویسنا ویروس (که همچـنین مائـدی ویـروس نام دارد)، علائـم نورولوژیک یا پنومونی را در گوسفندان در ایسلند ایجاد می کند. سایر ویروس ها به کم خونی در اسب ها و آرتریت و انسفالیت در بز ها منجر می گردند. لنتی ویروس های گاوی و گربه سانان ممکن است نقص ایمنی را موجب شوند. آلوده شدن نخستی ها (راسته پستانداران) از جمله انسان‌ها، توسط لنتی ویروس های غیر نخستی، مشخص نشده است.

**منشأ ایدز**

HIV در انسان ها از عفونت های بین گونه ای با ویروس های سیمیان در مناطق روستایی آفریقا، احتمالاً در نتیجه ی تماس مستقیم با خون نخستیِ آلوده، منشأ گرفته است. شواهد حاکی از آن است که همتایان HIV ی نخستی ها، HIV-1 و HIV-2، طی چند رویداد مختلف (دست کم هفت رویداد) به انسان ها منتقل شده اند. تجزیه و تحلیل تکامل توالی، راه یابی $SIV_{cpz}$ به انسان‌ها، که به پیدایش گروه M از HIV-1 منجر شده است، را حدود سال ۱۹۳۰ قرار می دهد، اگرچه بعضی از برآورد هـا این تاریخ را به عقب تر و حدود سال ۱۹۰۸ می برند. احتمالاً چنین انتقال هایی بار ها رخ داده اند، اما تغییرات ویژه اجتماعی، اقتصادی و رفتاری که در نیمه قرن ۲۰ ام به وقوع پیوستند، شرایطی را فراهم آوردند که به این عفونت های ویروسی اجازه گسترش و به خوبی تثبیت شدن در انسان ها و رسیدن به نسبت های اپیدمیک را دادند.

**گند زدایی و غیر فعال سازی**

HIV پس از ۱۰ دقیقه در دمای اتاق در پی مواجهه با هر یک از مـوارد زیر (برابر با $10^5$ واحـد از عفونت زایـی یا بیشتر) کاملاً غیـر فعال می شود : سفید کننده خانگی ۱۰٪، اتانول ۵۰٪، ایزوپروپانول ۳۵٪، نونیدِت P40 ۱٪، لیزول ۰/۵٪، پارا فرم آلدهید ۰/۵٪، یا پراکسید هیدروژن ۰/۳٪. ویروس همچنین به واسطه شدت های pH (pH = ۱/۰، pH = ۱۳/۰) غیر فعال می شود. زمانی که HIV در خون لخته شده یا لخته نشده در یک سوزن یا سرنگ حضور دارد، مواجهه با سفید کننده رقیق نشده برای دست کم ۳۰ ثانیه جهت غیر فعال سازی ضروری است.

ویروس توسط ۲/۵٪ توئین ۲۰ غیر فعال نمی گردد. با آن که پارا فرم آلدهید ویروس آزاد در محلول را غیـر فعال می سـازد، مشخص نیست که بتواند تمام ویروس هـایی که ممکن است در سلول هـای کشت شده یـا نمونه های بافت حضور داشته باشند، را – در صورت نفوذ کافی در بافت ها – غیـر فعال کند.

HIV به واسطه حرارت ۵۶°C برای ۱۰ دقیقه، در مایعات یـا سرم ۱۰٪ به سهولت غیر فعال می شود، اما مواد پروتئینیِ خشک شده حفاظت قابل توجهی را موجب می گردند. برای اطمینان از غیر فعال شدن ویروس در فرآورده های خونیِ لیوفیلیزه، لازم است تا این فرآورده ها به مدت ۷۲ ساعت حرارت ۶۸°C ببینند.

**سیستم های لنتی ویروس حیوانی**

بینش هـا دربـاره خصوصیات بیـولوژیک عفونت هـای لنتی ویروس، از عفونت هـای تجربی، از جمله عفونت گوسفند با ویسنـا ویـروس به دست آمده اند (جدول ۲-۴۴). الگو های بیماری طبیعی در میان گونه ها فرق دارند، اما برخی ویژگی های مشترک مورد شناسایی قرار گرفته اند.

۱. ویروس ها با تبادل مایعات بدنی انتقال می یابند.
۲. ویروس بـرای مدت زمـان نامحـدود در میزبان هـای آلوده باقی می ماند، هرچند ممکن است در سطوح بسیار پایینی وجود داشته باشد.
۳. ویروس هـا از میزان هـای بالای جهش برخوردار انـد، و جهش یافته هـای مختلف تحت شرایط مختلف (فاکتور هـای میزبـانی، پاسخ های ایمنی، انواع بافت) انتخاب خواهند شد. میزبانان آلوده حاوی «دستجـات» (swarms) ژنوم هـای ویروسی از نزدیک خویشاوند، موسوم به شبه‌گونه ها (quasi species) هستند.
۴. عفونت ویروسی به آهستگی از طریق مراحل اختصاصی به پیش می رود. سلول ها در تبار ماکروفاژ نقش هایی مرکزی را در عفونت ایفا می کنند. لنتی ویروس ها در این که می توانند سلول هایی را

که به تمایز نهایی رسیده و در حال تقسیم نیستند، آلوده سازند، از سایر رتروویروس ها متفاوت اند. اگرچه، این سلول ها باید پیش از تکثیر ویروسی فعال شوند، تا تولید ویروسی جدید تضمین گردد. ویروس در مونوسیت ها و ماکروفاژ ها همراه سلول است، اما تنها در یک سلول در هر میلیون سلول، آلوده می شود. مونوسیت ها ویروس را در شکلی که سیستم ایمنی نتواند آن را بشناسد، در جای جای بدن حمل می کنند و آن را در سایر بافت ها می کارند. سویه های ویروس با گرایش به لنفوسیت به ایجاد عفونت های بسیار تولیدی تمایل دارند، در حالی که تکثیر ویروس با گرایش به ماکروفاژ، محدود شده می باشد.

۵. توسعه بیماری ممکن است سال ها زمان ببرد. میزبان های آلوده معمولاً آنتی بادی می سازند، اما این آنتی بادی ها عفونت را نمی زدایند، بنابراین ویروس، مادام العمر حضور دارد. واریانت های آنتی ژنی جدید، با بیشترین جهش در گلیکوپروتئین های پوشش، به شکل دوره ای در میزبان های آلوده به وجود می آیند. علائم بالینی ممکن است در هر زمانی توسعه پیدا کنند، اما معمولاً چند ماه تا چند سال پس از عفونت، بروز می یابد. استثنائات در دوره های کمون طولانی برای بیماری لنتی ویروس، ایدز در کودکان، کم خونی عفونی در اسب ها، و انسفالیت در بز های جوان هستند.

فاکتور های مهم میزبانی در پاتوژنز بیماری عبارتند از : سن (جوانان در خطر بیشتری قرار دارند)، استرس (ممکن است ماشه بیماری را بکشد)، ژنتیک (برخی نژاد های حیوانات حساس تر اند)، و عفونت های همزمان (ممکن است بیماری را تشدید یا انتقال ویروس را تسهیل نمایند).

بیماری در اسب، گاو، گوسفند، و بز توسط عفونت های ثانویه فرصت طلب، بغرنج نمی شوند. ویروس کم خونی عفونی اسبی می تواند از راه مگس های خونخوار اسبی در میان اسب ها انتشار پیدا کند. این ویروس تنها لنتی ویروس شناخته شده است که توسط یک ناقل حشره ای انتقال می یابد.

لنتی ویروس های سیمیان (بوزینه) از خصوصیات ملکولی و بیولوژیکیِ مشترک با HIV برخوردار بوده و بیماری شبه ایدز را در ماکاک های رزوس پدید می آورند. مدل SIV برای درک پاتوژنز بیماری و توسعه واکسن و راهکار های درمانی اهمیت دارد.

**گیرنده های ویروس**

تمام لنتی ویروس های نخستی ها از ملکول CD4، که بر روی ماکروفاژ ها و لنفوسیت های T بیان می شود، به عنوان گیرنده استفاده می کنند. یک کو رسپتور (گیرنده همراه) دوم علاوه بر CD4 برای ورود HIV-1 به سلول ها لازم است. گیرنده دوم برای ادغام ویروس با غشای سلولی مورد نیاز می باشد. ویروس، نخست به CD4 و آنگاه به کو رسپتور متصل می‌شود. این برهم کنش ها به تغییراتی ساختاری در پوشش ویروسی منجر گشته، پپتید ادغام gp41 را فعال و ماشه ادغام غشا را می کشند. گیرنده های شیمیوکاین به عنوان گیرنده های دوم HIV-1 به خدمت گرفته می شوند (شیمیوکاین‌ها فاکتور های محلول با ویژگی‌های جاذب شیمیایی و سایتوکاین هستند). CCR5، گیرنده برای شیمیوکاین های RANTES، MIP-1α، و MIP-1β، کو رسپتور غالب برای سویه های HIV-1 با گرایش به ماکروفاژ است، در حالی که CXCR4، گیرنده برای شیمیوکاین SDF-1، کو رسپتور برای سویه های HIV-1 با گرایش به لنفوسیت می باشد. گیرنده های شیمیوکاینِ مورد استفاده توسط HIV جهت ورود به سلول، در روی لنفوسیت ها، ماکروفاژ ها، و تیموسیت ها، به علاوه بر روی نورون ها و سلول های روده و گردن رحم یافت می شوند. اشخاصی که در CCR5 دارای حذف های هوموزیگوت اند، و اشکال جهش یافته از این پروتئین را تولید می کنند، ممکن است از عفونت با HIV حفظ شوند؛ به نظر می رسد جهش ها در پروموتر ژن CCR5 پیشرفت بیماری را به تأخیر بیاندازد. نیاز HIV به یک کو رسپتور جهت ادغام با سلول ها، اهداف جدیدی را در راهکار های درمان ضد ویروسی، با مجوز گرفتن اولین مهارگر ورود HIV در سال ۲۰۰۳ در آمریکا، در اختیار نهاده است.

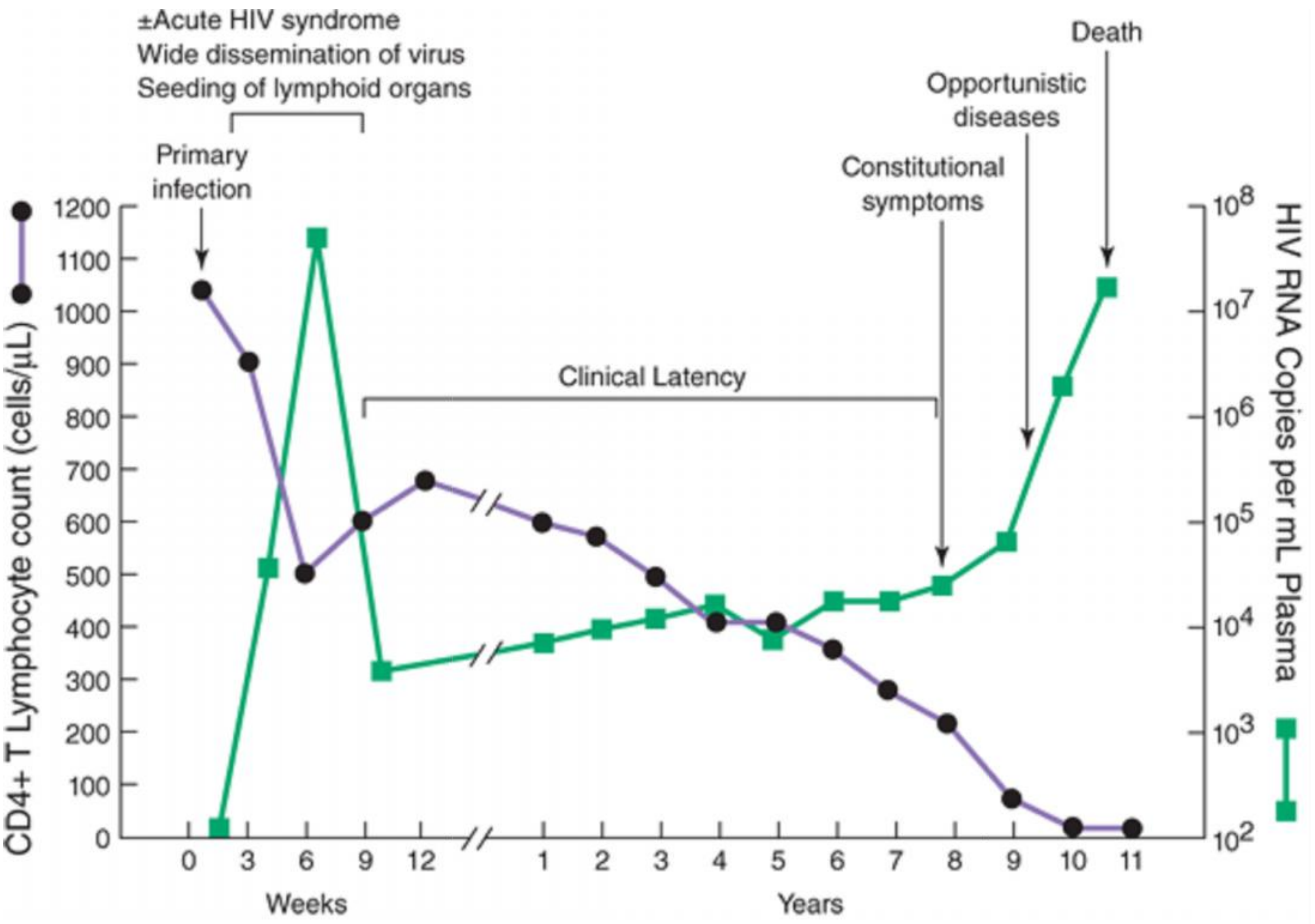
به نظر می رسد ملکولی دیگر، اینتگرین α-4 β-7، به عنوان یک گیرنده برای HIV در روده عمل نماید. یک لکتین اختصاصی به سلول دندریتیک، DC-SIGN، ظاهراً به HIV-1 اتصال می یابد، اما ورود به سلول را میانجی گری نمی کند. به جای آن، ممکن است انتقال HIV توسط سلول های دندریتیک به اندام های لنفی را آسان ساخته، عفونت سلول های T را افزایش دهد.

## عفونت های HIV در انسان ها

### بیماری زایی و آسیب شناسی

**الف) مروری بر دوره عفونت HIV**

دوره شاخص عفونت درمان نشده HIV حدود یک دهه زمان می برد (شکل ۴-۴۴) مراحل عبارتند از : عفونت اولیه، انتشار ویروس به اندام های لنفی، نهفتگی بالینی، افزایش بیان HIV، بیماری بالینی، و مرگ. مدت زمان بین عفونت اولیه و پیشروی تا بیماری بالینی به طور متوسط حدود ۱۰ سال است. در موارد درمان نشده، مرگ معمولاً ۲ سال پس از آغاز علائم بالینی حادث می شود.




*شکل ۴-۴۴. دوره شاخص عفونت درمان نشده HIV. در جریان اوایل دوره پس از عفونت اولیه، گسترش وسیع ویروس و کاهش شدید در تعداد سلول های T ی CD4 در خون محیطی وجود دارد. پاسخ ایمنی علیه HIV با کاهش در ویرمیِ قابل شناسایی ادامه یافته با دوره ای طولانی از نهفتگی بالینی دنبال می شود. سنجش های حساس برای RNA ی ویروسی نشان می دهند که ویروس در تمام زمان ها در پلاسما حاضر است. در جریان سال های بعد، کاسته شدن از شمار سلول های T ی CD4 تداوم می یابد تا این که به زیر سطح بحرانی می رسد که در آن خطر اساسی ابتلا به بیماری های فرصت طلب وجود دارد.*

به دنبال عفونت اولیه، بین عفونت مخاطی و ویرمی اولیه یک دوره ۱۱-۴ روزه وجود دارد؛ ویرمی حدود ۱۲-۸ هفته قابل شناسایی است. ویروس در جریان این زمان به طور وسیع در سرتاسر بدن گسترش می یابد و در اندام های لنفی کاشته می شود. در بسیاری از بیماران (۷۰-۵۰ درصد)، ۶-۳ هفته پس از عفونت اولیه، سندرم شبه مونونوکلئوز حاد پدید می آید. در این زمان کاهش معنی داری در سلول‌های Tی CD4 در گردش وجود دارد. یک هفته تا سه ماه بعد از عفونت، پاسخ ایمنی نسبت به HIV رخ داده، ویرمی پلاسما کاهش می یابد، و سطح سلول های CD4 دوباره به جای اول بر می گردد. اگرچه، پاسخ ایمنی قادر نیست عفونت را به طور کامل برطرف سازد، و سلول های آلوده به HIV در گره های لنفی پا بر جا می مانند.

این دوره از نهفتگیِ بالینی ممکن است به مدت طولانی تا ۱۰ سال به طول بیانجامد. در طی این زمان سطح بالایی از تولید پیوسته ی ویروسی وجود دارد. برآورد می شود که هر روز ۱۰ بیلیون ذره ی HIV تولید و تخریب می گردد. نیمه عمر ویروس در پلاسما تقریباً ۶ ساعت است، و چرخه حیات ویروس (از زمان عفونت یک سلول تا تولید ویروس جدیدی که سلول بعدی را آلوده می کند) به طور متوسط ۲/۶ روز طول می کشد. به نظر می رسد لنفوسیت های T ی CD4، اهداف اصلیِ مسئول برای تولید ویروس، میزان های مشابه و بالایی از برگشت را داشته باشند. نیمه عمر یک لنفوسیت CD4، به محض آن که به طور زایا ( تولیدی) آلوده شد، حدود ۱/۶ روز است.

مطالعات بر روی تنوع ویروسی نشان داده اند که در اکثر مواردِ انتقال جنسی، یک وراریانت منفرد از HIV یک عفونت جدید را مستقر می سازد. در اوایل عفونت، توالی های ویروسی کاملاً هومولوگ (مشابه) اند، اما به دلیل تکثیر سریع ویروسی و میزان خطای ذاتی در آنزیم ترانسکریپتاز معکوس HIV، شبه گونه های ویروس تجمع می یابند. تخمین زده می شود که هر نوکلئوتید از ژنوم HIV احتمالاً روزانه جهش می پذیرد.

در نهایت، بیمار علائم اساسی و بیماری آشکار بالینی، نظیر عفونت های فرصت طلب یا نئوپلاسم ها را بروز خواهد داد. سطوح بالاتر ویروس در جریـان مراحل پیشرفته عفونت، به سهولت قابل شناسایی است. HIV ای که در بیماران مبتلا به مرحله آخر بیماری یافت می شود، معمولاً نسبت به سویه هـایی از ویروس که در اوایـل عفونت دیده می شوند، به مـراتب ویرولانت تـر و سایتوپاتیک تـر است. اغلب، تغییر سویه هـای HIV ی با گرایش به مونوسیت یا گرایش به ماکروفاژ (M-tropic) به واریانت هایی با گـرایش بـه لنفوسیـت (T-tropic) پیـشروی بـه ایـدز را همـراهی می کند.

**ب) لنفوسیت های T ی CD4، سلول های حافظه ای، و نهفتگی**

ویـژگی اصلی عفونت HIV، کاهش لنفوسیت هـای کمک کننده – القاگـر T در نتیجه ی تکثیر HIV در این جمعیت از لنفوسیت ها و به علاوه مرگ سلول‌های T آلوده نشده به واسطه مکانیسم‌های غیرمستقیم است. سلول‌های T بر روی سطح خود شاخص فنوتیپی CD4 را بیان می کنند. ملکول CD4 گیـرنده اصلی برای HIV است؛ این ملکول تمایل بالایی برای پوشش ویروسی دارد. کو رسپتور HIV روی لنفوسیت هـا، گیرنده شیمیوکاینِ CXCR4 می باشد.

در اوایل عفونت، جدا شده های اولیه HIV، M-tropic هستند. هرچند تمام سویه های HIV لنفوسیت های T ی CD4 اولیه (اما نه رده های نامیرای سلول T در شرایط آزمایشگاه) را آلود می سازند. با پیشرفت عفونت، ویروس های M-tropic غالب جای خود را به ویروس های T-tropic می دهند. سازگاری آزمایشگاهی این جدا شده های اولیه در رده های نامیرای سلول T، به از دست رفتن توانـایی آلوده کردن مونوسیت ها و ماکروفاژ ها می انجامد.

عواقب اختلال سلول T ی CD4 ناشی از عفونت HIV، ویران‌گر هستند، زیرا لنفوسیت هـای T ی CD4 نقشی حیـاتی را در پاسخ ایمنی انسان بر دوش می‌کشند. این موضوع به طور مستقیم یا غیر مستقیم مسئول القای ردیف گسترده ای از عملکرد های سلول لنفی و غیر لنفی است. این اثرات عبارتند از : فعال سازی ماکروفاژ ها؛ القای عملکرد های سلول T ی سایتوتوکسیک، سلول های کشنده طبیعی (NK)، و سلول های B؛ و تراوش انواعی از فاکتور های محلول که رشد و تمایز سلول های لنفی را تحریک کرده و بر سلول های خون ساز اثر می نهند.

در هر زمان معین، تنها بخش کوچکی از سلول های T ی CD4 به طور زایا آلوده می گردد. بسیاری از سلول های T ی آلوده کشته می شوند، اما کسری از آنها باقی مانده و به حـالت حافظه‌ای در حال استـراحت بازگشت می نمایند. در سلول های حافظه ای، بیان ژن ویروس رخ نداده یا اندک است و آنها مخزن نهفته پایدار و طولانی مدتی را برای ویروس فراهم می آورند. بیمارانی که درمان ضد رتروویروسی موفقی داشته اند، در هر یک میلیون سلول T ی CD4 در حال استراحت، کمتر از ۱ سلول، پروویروس نهفته HIV-1 را نگه می دارد. حتی پس از گذشت ۱۰ سال از درمان، بیماران تغییر اندکی را در اندازه مخـزن نهفته HIV نشان می دهند، زیـرا مخزن نهفته سلول هـای حافظه ای آلوده بسیار آهسته تخـریب می شود. سلول هـای حافظه ای هنگام مواجه شدن با آنتی ژن یا به هنگام قطع درمان دارویی، فعال گشته و ویروس را رها می سازند. این احتمال وجود دارد که مخازن غیر حساس به دارو دیگری در میان ماکروفاژ ها، سلول های بنیادی خون ساز یا سلول های مغز حضور داشته باشند.

بعید است که عفونت HIV بتواند با درمان استاندارد معالجه شود؛ چنانچه یک میلیون سلول حافظه ای آلوده در بدن وجود داشته باشد، حدود ۷۰ سال زمان صرف می‌شود تا آنها از بین بروند. گزارش اخیری از یک درمان آشکار وجود دارد. یک مرد مبتلا به HIV در آلمان لوکمی میلوئید حاد را بروز داد که پیوند مغز استخوان را در سال ۲۰۰۷ برای وی ناگزیر نمود. پس از فرسایش سیستم ایمنی بیمار، او با سلول های برگرفته از یک هوموزیگوت دهنده برای جهش CCR5 پیوند داده شد که علیه عفونت HIV حفاظت ایجاد کرد. مصرف دارو های ضد رتروویروسی این در بیمار متوقف گردید و او عاری از HIV ی قابل شناسایی شد. این موفقیت، محققین را برای ابداع راه هایی برانگیخت که بتوانند مخازن به طور نهفته آلوده شده را در مبتلایان به HIV پاک سازند.

**پ) مونوسیت ها و ماکروفاژ ها**

مونوسیت هـا و ماکروفاژ هـا نقش اصلی را در گستـرش عفونت HIV ایفا می نمایند. برخی زیرمجموعه های مونسیت ها آنتی ژن های سطحی CD4 را بیان کرده و از این رو به پوشش HIV متصل می گردند. کو رسپتور HIV روی مونوسیت ها و ماکروفاژ ها گیرنده شیمیوکاین CCR5 است. در مغز، به نظر می رسد انواع سلولیِ اصلیِ آلوده به HIV، مونوسیت ها و ماکروفاژ ها باشند و این موضوع ممکن است پیامد های مهمی را برای توسعه تظاهرات عصبی روانی مرتبط با عفونت HIV داشته باشد.

سویه‌های HIV با گرایش به ماکروفاژ در زمان‌های اولیه پس از عفونت غالبیت دارند و این سویه‌ها مسئول عفونت‌های اولیه هستند، حتی هنگامی که منبع منتقله هم سویه‌های M-tropic و هم سویه‌های T-tropic را داشته باشد.

باور بر این است که مونوسیت ها و ماکروفاژ ها به عنوان مخازن اصلی برای HIV در بدن به خدمت گرفته می شوند. بر خلاف لنفوسیت T ی CD4، مونوسیت به اثرات سایتوپاتیک HIV نسبتاً سرسخت است، به نحوی

کـه ویروس نه تنها می توانـد در این سلول باقی بماند، بلکه می توانـد به اندام های گوناگون در بدن (نظیر ریه ها و مغز) انتقال پیدا کند. ماکروفاژهای آلـوده ممکن است تولید ویـروس را برای دوره ای طولانی از زمان ادامـه دهند.

**ت) اندام های لنفی**

اندام های لنفی نقشی مرکزی را در عفونت HIV ایفا می کنند. لنفوسیت ها در خون محیطی صرفاً حدود ۲٪ از کل تعداد لنفوسیت ها را ارائه می دهند، و بقیه آنها عمدتاً در اندام های لنفی واقع شده اند. در یک اندام لنفی است که پاسخ های ایمنی اختصاصی تولید می شود. شبکه سلول های دندریتیک فولیکولار در مراکز نمو گره های لنفاوی، آنتی ژن ها را به دام انداخته و پاسخ ایمنی را تحریک می کند. در سرتاسر دوره عفونت درمان نشده – حتی در جریان مرحله نهفتگی بالینی – HIV در بافت های لنفی فعالانه به تکثیر می پردازد. میکرو محیط گره لنفی برای استقرار و انتشار عفونت HIV ایده‌آل است. سایتوکاین ها آزاد گشته، شمار هنگفتی از سلول های T ی CD4 که به عفونت HIV بسیار حساس اند، را فعال می‌سازند. با پیشرفت مراحل پایانی HIV، معماری گره‌های لنفاوی از هم می پاشد.

**ث) عفونت های همزمان ویروسی**

جهت استقرار یک عفونت تولیدی HIV، سیگنال های فعال‌سازی مورد نیاز می باشنـد. در فـرد مبتلا به HIV، به نظـر می رسد طیـف وسیـعی از محرک های آنتی ژنی در بدن به عنوان فعال گر های سلولی به خدمت گرفته شوند. برای مثال، عفونت فعال با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، ویرمی پلاسما را به طور اساسی افزایش می دهد. اثرات زیان بار HIV روی سیستم ایمنی، بیماران را به انواع زیادی از عفونت ها آسیب پذیر می‌سازد. سازمان بهداشت جهانی گزارش می دهد که عفونت با HIV خطر ابتلا به سل را ۲۰ برابر می افزاید. از ۹ میلیون مورد سل جدید در سرتاسر جهان در سال ۲۰۰۷، تخمین ها از وقوع ۱۵٪ از آنها در اشخاص آلوده به HIV خبر دادند.

سایـر عفونت هـای همـزمان ویروسی – با اپستین بار ویـروس، سایتـو مگالوویروس، هرپس سیمپلکس ویروس، یـا ویروس هپاتیت B – ممکن است به عنوان کوفاکتور برای ایدز عمل نمایند. عفونت همزمان ویروس هپاتیت C در ۳۰-۱۵ درصد از موارد HIV در آمریکا روی داده و اغلب به بیماری کبدی می انجامد، که عامل اصلی بیماری و مرگ و میر در مبتلایان به HIV است. همچنین شیوع بالایی از عفونت سایتومگالوویروس در اشخاص HIV مثبت وجود دارد.

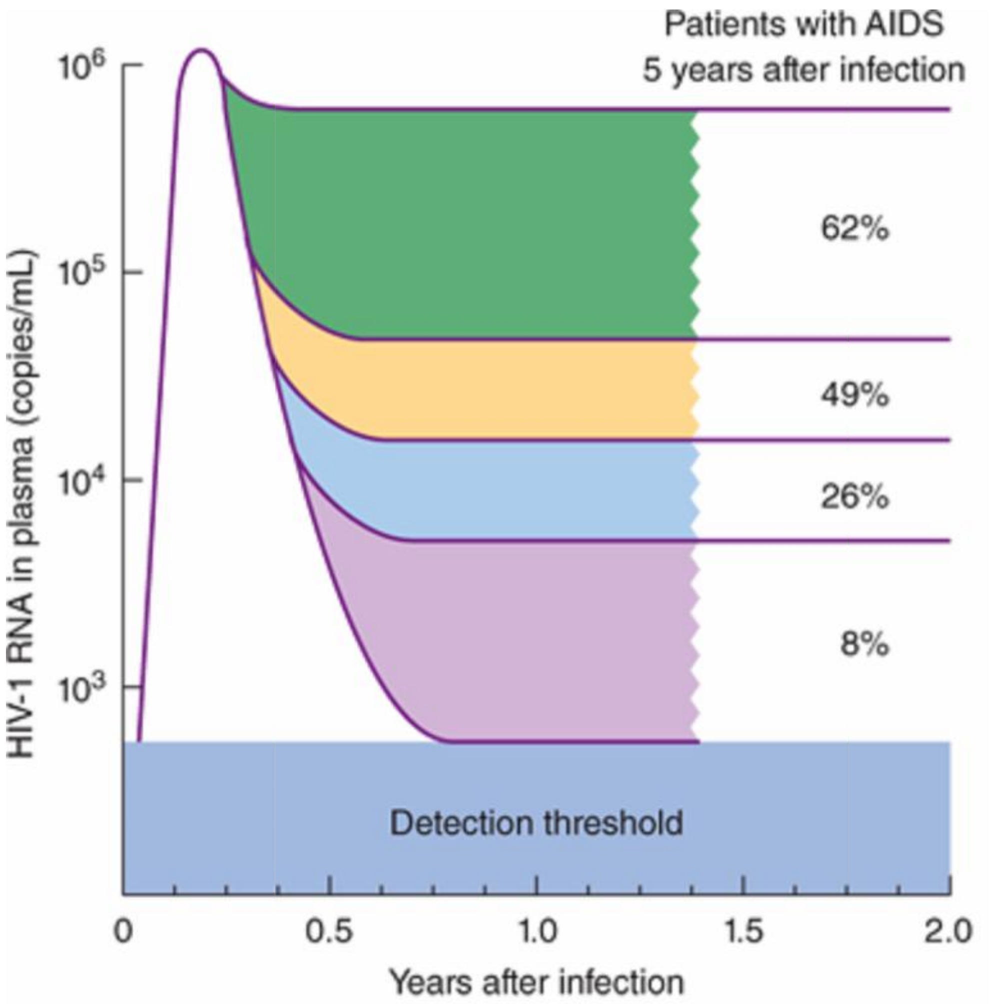
عفونت همزمان با دو سویه متفاوت از HIV می تواند اتفاق بیافتد. موارد مستندی از عفونت ثانویه با یک سویه دوم در مبتلایان به HIV، حتی در حضور پاسخ مستحکم سلول T ی CD8 به سویه نخست، در دست است. عفونت ثانویه HIV رویدادی نادر می باشد.

**یافته های بالینی**

علائم عفونت HIV ی حاد غیر اختصاصی هستند و عبارتند از : خستگی، بثورات جلدی، سردرد، تهوع، و تعریق های شبانه. ایدز با سرکوب مشخص سیستـم ایمنی و بـروز انواع وسیعی از عفونت هـای فرصت طلب یـا نئوپلاسم های نامعمول (به ویژه سارکوم کاپوزی) نمایان می‌گردد. علائم شدید تـر در بالغیـن اغلب با یک پیش نشانـه (اسهال و تحلیل رفتن بدن) همراه اند که می تواند شامل خستگی، بی قراری و بی حالی، و کاهش وزن، تب، تنگی نفس، اسهال مزمن، لکه های سفید روی زبان (لکوپلاکیای مودار، کاندیدیازیس دهان)، و لنف آدنوپاتی باشد. علائم بیماری در دستگاه گوارش، از مری تا روده بـزرگ، علت اصلی ضعف و ناتوانی هستند. بدون درمان، فاصله بین عفونت اولیه با HIV تا اولین پیدایش بیماری بالینی، معمولاً در بالغین طولانی بوده، به طور متوسط حدود ۱۰-۸ سال است. مرگ حدود ۲ سال بعد رخ می دهد.

**الف) بار ویروسی پلاسما**

مقدار HIV در خون (بار ویروسی [vial load]) از ارزش پیش آگهیِ قابل توجهی بـرخوردار است. دور هـای مستمر تکثیر ویروسی و کشتـار سلولی در هر بیمار، و سطح حالت پایـدار ویروس در خون (سِت پوئینت ویروسی [viral set point]) در جریان دوره بدون علامت، از فردی به فرد دیگر فرق می کند. این سطح، تعداد کلی سلول هـایی که به طور تولیـدی آلوده شده اند و اندازه متوسط انفجار (ترکیدن سلول ها) را بازتاب می دهد. یک سنجش واحد از بار ویروسی پلاسما حدود ۶ ماه پس از عفونت، قادر است خطر بعدی توسعه ایـدز در مردان را در چند سال بعد در غیـاب درمـان، پیش بینی نماید (شکل ۵-۴۴). ست پوئینت های بالا با پیشرفت سریع بیماری و پاسخ های ضعیف تر به درمان ارتباط دارد. هرچند، داده های اخیر در این پارامتر، تفاوت جنسیتی را پیشنهاد می کنند؛ در زنان بار ویروسی ممکن است پیشروی ایدز را کمتر پیش بینی نماید. سطوح RNA ی HIV در پلاسما را می توان با استفاده از انواع سنجش هایی که به طور تجاری در دسترس اند، تعیین نمود. به نظر می رسد بار ویروسی پلاسما بهترین پیش بینی کننده پیامـد بالینی طولانی مـدت باشد، در حالی کـه شمار لنفوسیت CD4 بهترین پیش بینی کننده خطر کوتاه مـدت توسعه یک بیماری فرصت طلب است. اندازه‌گیری هـای بار ویروسی پلاسما عنصری حیاتی در بـرآورد اثر بخشی درمان ضد رتروویروسی هستند.




*شکل ۵-۴۴. ارزش پیش بینانـه ی بیماری بـرای سطوح RNA ی HIV-1 در پلاسما (بار ویروسی). ست پوئینت ویـرلوژیک، پیامد بالینی طولانی مـدت را پیش بینی می کند.*

**ب) ایدز کودکان**

پاسخ های نوزادان آلوده از آنچه که در بالغین مبتلا به HIV مشاهده می شود، متفاوت است. ایدز کودکان — که از مادران آلوده کسب می گردد — معمولاً با علائـم بالینی در سن ۲ سالگی ظاهـر می شود؛ مـرگ در ۲ سال بعد روی می دهد. نوزاد به اثرات مخرب HIV به طور ویژه حساس است، زیرا سیستم ایمنی او در زمان عفونت اولیه توسعه پیدا نکرده است. یافته هـای بالینی ممکن است عبـارت باشند از : پنومونیـت درون شبکه ای لنفی، پنومونی، کاندیدیازیس دهـانی شدیـد، لنف آدنوپاتی ویـرانگر و فراگیـر، سپتی سمی باکتریایی، هپاتواسپلنومگالی، اسهال، و عقب افتادگی رشد.

کودکانی که عفونت HIV-1 را به شکل نوزادی کسب کرده اند، در صورت عدم درمان، پیش بینی بیماری بیماری آنها بسیار ضعیف است. میزان بالایی از پیشروی بیماری در سال های نخست زندگی اتفاق می افتد. به نظر می رسد سطوح بالای بـار HIV-1 در پلاسما، نـوزادانی را کـه در خطر پیشروی سریع بیماری اند، پیش بینی نماید. الگوی تکثیر ویروسی در نوزادان متفاوت از بالغین است. سطوح بـار RNA ی ویروسی عموماً در هنگام تولد پایین بوده، پیشنهاد بر عفونت نزدیک به این زمان می کند؛ سپس طی ۲ ماهه نخست از زندگی، سطوح RNA به سرعت فزونی می یابد، و تا ۲۴ ماهگی با افول آهسته دنبال می شود، کـه پیشنهاد می دهد سیستم ایمنی به سختی دارای عفونت است. درصد اندکی از نوزادان (۵٪ یا کمتر) عفونت های گـذرای HIV را آشکـار می سازند، کـه پیشنهاد می دهد بعضی از نـوزادان می توانند ویروس را بزدایند.

**پ) بیماری نورولوژیک**

غالباً در اشخاص مبتلا به HIV، بدکاری نورولوژیک (عصبی) رخ می دهد. حدود ۹۰-۴۰ درصد از بیماران دارای علائم نورولوژیک هستند، و در جریان اتوپسی (کالبد شکافی)، پی برده شده است که بسیاری دارای اختلالات نوروپاتولوژیک اند.

چند سندرم نورولوژیک متمایـز که اغلب رخ می دهند، عبارتند از : انسفالیت (التهاب مغز) تحت حاد، میِلوپاتی (آسیب عضلانی) عروقی، مننژیت آسپتیک (التهاب غیر عفونی مننژ)، و نوروپاتی (آسیب عصبی) محیطی. کمپلکس زوال عقل ایدز (AIDS dementia complex)، شایع ترین سندرم نورولوژیک، به عنوان یک تظاهر آخر در ۶۵-۲۵ درصد از مبتلایان به ایدز رخ می دهد و با حافظه ضعیف، ناتوانی در تمرکـز، بی احساسی، تأخیـر در حرکات عضلانی در اثر عمل فکری و تغییرات رفتاری مشخص می گردد. سایر بیماری های نورولوژیکِ مرتبط با HIV عبارتند از : توکسوپلاسموز، لنفوم اولیه سیستم عصبی مرکزی، و لکوانسفالوپاتیِ چند کانونیِ پیشرونده ی ناشی از ویروس JC. زمان متوسط بقا از آغاز زوال شدید عقل معمولاً کمتر از ۶ ماه است.

کودکان مبتلا به ایدز نیز نابهنجاری های نورولوژیک را نشان می دهند. این نابهنجاری ها عبارتند از : اختلالات حمله ناگهانی (تشنج)، از دست رفتن پیشرونده مـراحل نمو رفتاری، و به تاخیـر افتادگی هـای نموی. انسفالوپاتی HIV ممکن است در ۱۲٪ از کودکان، همـراه با ناکارآمدی عمیق سیستم ایمنی، رخ دهد. پاتوژن های باکتریایی در ایدز کودکان، به عنوان شایع ترین عوامل مننژیت غالبیت دارند.

از آنجایی که کودکان متولد شده با عفونت HIV، در نتیجه ی درمان ضد رتروویروسی، تا نوجوانی و بزرگسالی زنده می مانند، به نظر می رسد بسیاری از آنها در خطر بالایی برای نابهنجاری های روان پزشکی باشند. شایع ترین مشکلات، نابهنجاری های اضطرابی هستند.

**ت) عفونت های فرصت طلب**

علل غالب بیماری و مرگ و میر در میان مبتلایان به عفونت مرحله آخر HIV، عفونت های فرصت طلب اند، یعنی عفونت های شدید ناشی از عواملی که به ندرت در اشخـاص برخوردار از سیستـم ایمنی کارآمد، موجب بیماری شدید می شوند. عفونت های فرصت طلب معمولاً در بیماران مبتلا به HIV رخ نمی دهند، مگر آن که شمار سلول T ی CD4 از سطح طبیعیِ حدوداً ۱۰۰۰ سلول در μL به کمتـر از ۲۰۰ سلول در μL افت نمایـد. با توسعه درمان ها برای بعضی از پاتوژن های فرصت طلب شایع، بیماران اجازه بقای طولانی تر را یافته، و طیف عفونت های فرصت طلب تغییر پیدا کرده است.

شایـع ترین عفونت هـای فرصت طلب در مبتلایان به ایـدزِ درمان نشده عبارتند از :

۱. پروتوزوئر هـا : توکسوپلاسما گوندیئی، ایزوسپورا بِلی، گونه هـای کریپتوسپوریوم.
۲. قارچ هـا : کانـدیـدا آلبیکنس، کریپتـوکوکوس نئـوفورمانس، کوکسیدیوئیدِس ایمیتس، هیستوپلاسما کپسولاتوم، پنوموسیستیس جیرووِسی.
۳. باکتری ها : مایکوباکتریوم آویوم - اینتراسلولار، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، لیستریا مونوسایتوژنز، نوکاردیا آستروئیدس، گونه های سالمونلا، گونه های استرپتوکوکوس.
۴. ویروس ها : سایتومگالوویروس، هرپس سیمپلکس ویروس، واریسلا - زوستر ویروس، آدنوویروس، ویروس پولیوماویروس JC، ویروس هپاتیت B، ویروس هپاتیت C.

عفونت هـای هرپس ویروس در مبتلایـان به ایدز شایـع بوده، و دفع ویروس های متعدد در بزاق غالباً پی برده می شود. رتینیت (التهاب شبکیه چشم) سایتومگالوویروس شایع ترین عارضه چشمی شدید در بیماران مبتلا به ایدز است.

**ث) سرطان**

مبتلایان به ایدز به توسعه سرطان، عارضه دیگری از سرکوب ایمنی، تمایل چشمگیری دارند. سرطان های مرتبط با ایدز شامل لنفوم غیر هوچکین (هم نوع منتشره و هم نوع سیستم عصبی مرکزی)، سارکوم کاپوزی، سرطان گردن رحم، و سرطان های مقعدی تناسلی هستند. DNA ی اپستین - بار ویروس در اکثر بدخیمی های سلول B که به عنوان لنفوم بورکیت رده بندی می شوند و در بدخیمی های سیستم عصبی مرکزی (اما نه در اکثر لنفوم های منتشره) یافت شده است. لنفوم بورکیت در مبتلایان به ایدز نسبت به سایر جمعیت، ۱۰۰۰ برابر شایع تر می باشد.

سارکوم کاپوزی یک تومور عروقی است که تصور می شود از منشأ اندوتلیال باشد که در پوست، غشا های مخاطی، گره های لنفاوی، و اندام‌های احشایی نمایان می گردد. این نوع از بدخیمی تا قبل از مشاهده در مبتلایان به ایدز، یک سرطان بسیار نادر لحاظ می گشت. سارکوم کاپوزی در بیماران درمان نشده ایدز نسبت به سایر جمعیت، ۲۰,۰۰۰ شایع تر است. هرپس ویروس مرتبط با سارکوم کاپوزی، یا HHV8، ظاهراً با این سرطان ارتباط دارد (فصل ۳۳ را ببینید). سرطان گـردن رحم تـوسط پاپیلوماویروس هـای پر خطر ایجاد می شود؛ سرطان های مقعدی تناسلی نیز در اثر عفونت های همزمان با پاپیلوماویروس های انسانی به وجود می آیند (فصل ۴۳ را ببینید).

درمان دارویی ضد رتروویروسیِ موثـر به کاهش قابل ملاحظه در ظهور سارکوم کاپوزی می انجامد، اما بر بروز لنفوم های غیر هوچکین در اشخاص آلوده به ایدز تاثیر اندکی می گذارد.

از آنجایی که اشخاص آلوده به HIV در نتیجه ی درمان ضد رتروویروسی زندگی طولانی تری خواهند داشت، آنها نسبت به جمعیت غیر آلوده، طیف گسترده ای از سرطان ها را در فراوانی های بالا تر توسعه خواهند داد. بدخیمی های مرتبط با HIV عبارتند از : سرطان سر و گردن، سرطان ریه، لنفوم هوچکین، سرطان کبد، مِلانوم و سرطان دهان. به نظر نمی رسد افزایش خطر ابتلا به سرطان سینه، روده بزرگ یا پروستات وجود داشته باشد.

**ایمنی**

اشخاص آلوده به HIV علیه آنتی ژن‌های مرتبط با HIV، هم پاسخ هومورال و هم پاسخ سلولی را توسعه می دهند. آنتی بادی ها بر ضد تعدادی از آنتی ژن های ویروسی به زودی پس از عفونت توسعه پیدا می‌کنند (جدول ۳-۴۴).

اکثر اشخاص آلوده، علیه HIV آنتی بادی های خنثی کننده را می سازند، که بر ضد گلیکو پروتئین پوشش هدایت می شود. اگرچه سطوح فعالیت خنثی کنندگی پایین است؛ بسیاری از آنتی بادی های پوشش، غیر خنثی کننده اند. اعتقاد بر این است که گلیکوزیلاسیون متراکم ممکن است اتصال آنتی بادی های خنثی کننده را به پروتئین پوشش باز دارد. گلیکو پروتئین پوشش تغییر پذیری زیادی را در توالی نشان می دهد. این تنوع طبیعی ممکن است اجازه تکامل جمعیت های متوالی از ویروس مقاوم را داده، باعث گریز ویروس از شناسایی شدن توسط آنتی بادی های خنثی کننده ی موجود شود.

آنتی بادی های خنثی کننده می توانند به واسطه مهار عفونت HIV ی رده های سلول لنفوسیت حساس، در شرایط آزمایشگاهی اندازه گیری شوند.

عفونت ویروسی با (۱) سنجش ترانسکریپتاز معکوس، که فعالیت آنزیمی ذرات HIV ی آزاد شده را اندازه گیری می کند؛ (۲) سنجش ایمونو فلئورسنس غیر مستقیم که درصد سلول های آلوده را اندازه گیری می نماید؛ و (۳) واکنش زنجیره‌ای پلیمراز - ترانسکریپتاز معکوس (RT-PCR) یا سنجش های تقویت DNA با زنجیره شاخه دار (bDNA) [branched-chain DNA] که اسید های نوکلئیک HIV را اندازه گیری می کنند، مورد سنجش قرار می گیرد.

پاسخ های سلولی (سلولار) توسعه می یابند که علیه پروتئین های HIV راهبردی می شوند. لنفوسیت های T ی سایتوتوکسیک (CTL) محصولات ژن *env*، *pol*، *gag*، و *nef* را می شناسند؛ این واکنش، با لنفوسیت های CD3-CD8 محدود به کمپلکس سازگاری بافتی اصلی میانجی گری می شود. واکنش اختصاصی به *env* تقریباً در تمام اشخاص آلوده رخ می دهد و با پیشرفت بیماری، از آن کاسته می شود. فعالیت سلول کشنده طبیعی (NK) (natural killer) علیه gp120 در HIV، نیز شناسایی شده است.

روشن نیست که پاسخ های میزبان در فراهم آوردن حفاظت علیه عفونت HIV یا توسعه بیماری مهم باشند یا خیر. یک مشکل در تقابل با تحقیقات برای واکسن ایدز آن است که ارتباطات ایمنی حفاظتی، از جمله اهمیت پاسخ های با واسطه هومورال و با واسطه سلول مشخص نیست.

جدول ۳-۴۴. محصولات ژنی اصلی HIV که در تشخیص عفونت سودمند اند.

| محصول ژنی[a] | توصیف |
|---|---|
| gp160[b] | پیش ساز گلیکو پروتئین های پوشش |
| gp120[b] | گلیکو پروتئین پوشش خارجی تر ویریون، SU[c] |
| p66 | ترانسکریپتاز معکوس و RNase H از محصول ژن پلیمراز |
| p55 | پیش ساز پروتئین های مرکز، پلی پروتئین از ژن *gag* |
| p51 | ترانسکریپتاز معکوس، RT |
| gp41[b] | گلیکو پروتئین پوشش ترا غشایی، TM |
| p32 | اینتگراز، IN |
| p24[b] | پروتئین مرکز نوکلئوکپسید از ویریون، CA |
| p17 | پروتئین مرکز ماتریکس از ویریون، MA |

a. شماره به جرم ملکولیِ تقریبیِ پروتئین بر حسب کیلو دالتون اشاره دارد.

b. آنتی بادی های ضد این پروتئین های ویروسی، شایع ترین آنتی بادی های شناسایی شونده هستند.

c. مخفف دو حرفی برای پروتئین ویروسی.

**تشخیص آزمایشگاهی**

مدرک عفونت با HIV را می توان در سه روش به دست آورد : (۱) جدا سازی ویروس؛ (۲) تعیین سرولوژیک آنتی بادی های ضد ویروسی؛ و (۳) سنجش اسید نوکلئیک یا آنتی ژن های ویروسی.

**الف) جدا سازی ویروس**

HIV را می توان از لنفوسیت ها در خون محیطی (و گاهاً از نمونه های برگرفته از سایر جایگاه ها) کشت داد. تعداد سلول های آلوده در خون بر اساس مرحله بیماری فرق می کند (شکل ۴-۴۴). در مقایسه با اشخاص بدون علامت، تیتر های بالاتری از ویروس در پلاسما و سلول های خون محیطی مبتلایان به ایدز یافت شده است. به نظر می رسد بزرگی ویرمی پلاسما در مقایسه با حضور هر آنتی بادی، ارتباط بهتری با مرحله بالینی عفونت HIV داشته باشد (شکل ۶-۴۴). حساس ترین تکنیک جدا سازی ویروس، کشت توأمان نمونه آزمایش با سلول های مونونوکلئر خون محیطیِ آلوده نشده و تحریک شده با میتوژن می باشد. جدا شده های اولیه HIV در مقایسه با سویه های وفق یافته در آزمایشگاه، بسیار آهسته تر رشد می کنند. رشد ویروسی با آزمایش مایعات رویی کشت پس از حدود ۱۴-۷ روز، برای فعالیت ترانسکریپتاز معکوس ویروسی یا برای آنتی ژن های اختصاصی به ویروس (p24) پی برده می شود.

اکثریت قریب به اتفاق اشخاصی که از لحاظ آنتی بادی ضد HIV-1 مثبت اند، دارای ویروس هستند که می توان آن را از سلول های خون محیطی کشت داد. اگرچه، تکنیک های جدا سازی ویروس وقت گیر و دشوار بوده و به مطالعات تحقیقاتی محدود می شوند. تکنیک های تقویت PCR غالباً برای شناسایی ویروس در نمونه های بالینی مورد استفاده قرار می گیرند.

**ب) سرولوژی**

به منظور اندازه گیری آنتی بادی ها با سنجش ایمنی مرتبط با آنزیم یا EIA (enzme-linked immunoassay)، کیت های آزمایش، به طور تجاری در دسترس‌اند. چنانچه این آزمون‌ها به درستی انجام پذیرند، حساسیت و اختصاصیتی بیش از ۹۸٪ خواهند داشت. هنگامی که آزمون‌های آنتی بادی بر پایه EIA برای غربالگری جمعیت هایی با شیوع پایین عفونت های HIV (برای مثال اهدا کنندگان خون) به کار برده شوند، یک آزمون مثبت در نمونه سرم باید با یک آزمون تکراری تأیید گردد. در صورتی که آزمون تکراری EIA واکنشی باشد، یک آزمون تأییدی برای نفی نتایج EIA ی مثبت کاذب انجام می گیرد. سنجش تأییدی ای که به طور گسترده استفاده می شود، تکنیک وِستِرن بلات است، کـه در آن می تـوان آنتی بـادی هـای ضد پروتئین های HIV با وزن های ملکولی اختصاصی را شناسایی کرد. نتیجه مثبت در قالب حضور هر دو باند مربوط به p24، gp41، و gp120/160 تعریف می شود. وسترن بلات می تواند در اوایل عفونت نامشخص یا منفی باشد و شناسایی RNA ی HIV راهی جایگزین برای تأیید تشخیص است. عفونت با HIV-2 می تواند نتایج نامشخص HIV-1 را ثمر دهد و مستلزم وسترن بلات جداگانه HIV-2 برای تأیید است.

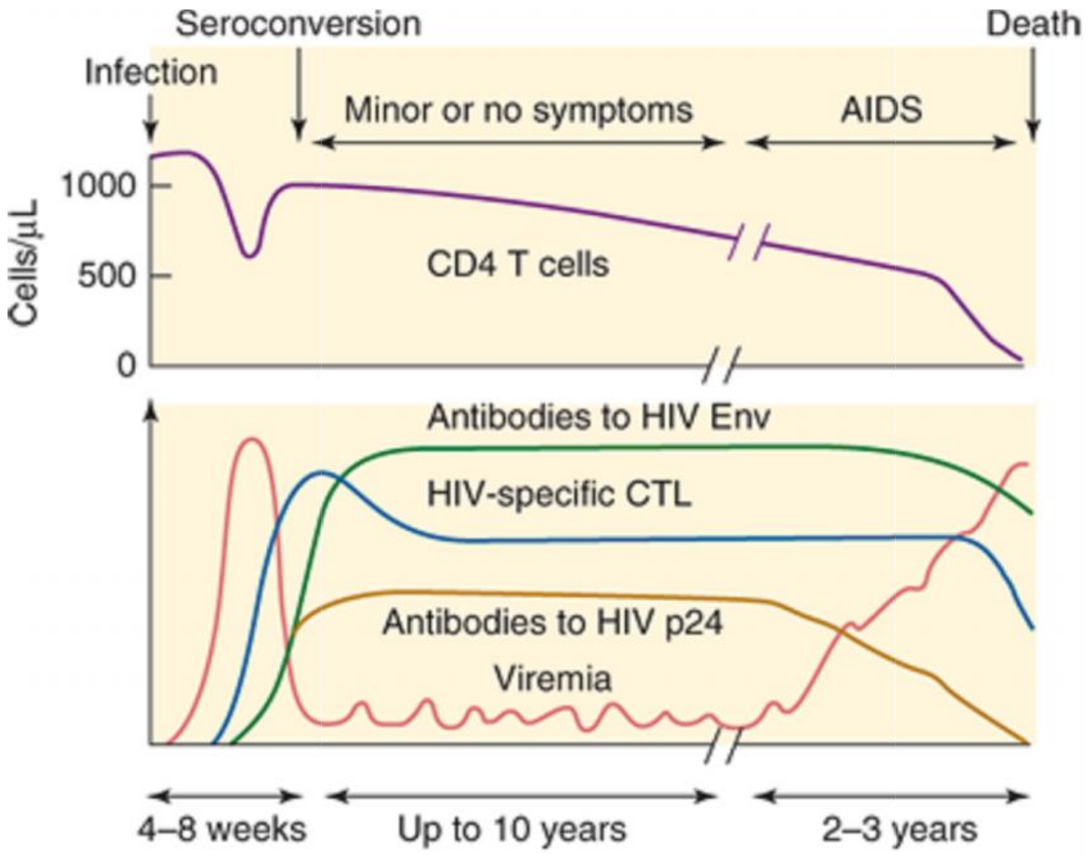
الگوی پاسخ علیه آنتی ژن های ویروسیِ اختصاصی در طی زمان، با پیشروی بیماران به سمت ایدز تغییر می یابد. آنتی بادی های ضد گلیکو پروتئین های پوشش (gp41، gp120، gp160) حفظ می شوند، اما آنتی بادی هایی که علیه پروتئین هـای Gag (p17، p24، p55) راهبـردی می‌گردند، رو به کاهش می‌نهند. کاهش anti-p24 ممکن است خبر از آغاز علائم بالینی و سایر نشانگر های ایمونولوژیکیِ پیشروی بدهد (شکل ۶-۴۴).

در آزمایشگـاه هـایی که جهت انجـام آزمـون EIA تجهیز نشده اند، آزمون های ساده و سریع برای شناسایی آنتی‌بادی‌های ضد HIV در دسترس قرار دارند. این آزمون های ساده می توانند بر روی خون یا مایع دهانی انجام گیرند، و بر پایه اصولی نظیر آگلوتیناسیون ذره یا واکنش های ایمونو دات هستند. آزمون های سریعی وجود دارند که می توانند آنتی بادی های HIV را در نمونه های خون کاملی که مورد پردازش قرار نگرفته اند، شناسایی نمایند. این آزمون ها را می توان در بیرون از محیط آزمایشگاهی به انجام رساند. زمان متوسط برای تبدیل سرمی پس از عفونت HIV، ۴-۳ هفته است. اکثر افراد طی ۱۲-۶ هفته بعد از عفونت، دارای آنتی‌بادی های قابل شناسایی خواهند بود، در حالی که تقریباً تمامی آنها ظرف ۶ ماه مثبت خواهند شد. عفونت HIV با زمان طولانی‌تر از ۶ ماه بدون پاسخ قابل شناسایی آنتی بادی بسیار نامعمول است.

**پ) شناسایی اسید نوکلئیک یا آنتی ژن های ویروسی**

سنجش های آزمون اسید نوکلئیک یا NAT [nucleic acid testing] برای HIV، نظیـر آزمون های RT-PCR، DNA PCR، و DNA ی منشعب یا bDNA [branched DNA] معمولاً برای یافتن RNA ی ویروسی در نمونه های بالینی به کار می روند. سنجش RT-PCR از یک شیوه آنزیمی برای تقویت RNA ی HIV استفاده می کند؛ سنجش bDNA با مراحل متوالی هیبریدیزاسیون الیگو نوکلئوتید، RNA ویروسی را تقویت می نماید. این آزمون های ملکولی بسیار حساس‌اند و مبنایی را برای تعیین بار ویروسی پلاسما شکل می دهند. ناهمگونی توالی HIV ممکن است حساسیت این سنجش ها را برای شناسایی عفونت های HIV محدود سازد. سطوح RNA ی HIV نشانگر های مهم پیش بینی کننده پیشرفت بیماری و ابزار های ارزشمنـدی اند که کارآیی درمـان های ضد ویـروسی را بـرآورد می کنند. نمونه های نقطه خون خشک شده جایگزین نمونه های پلاسما برای بررسی ویروسی در محیط های محـدود از لحاظ منابع مالی هستند.

تشخیص زودهنگام عفونت HIV در نوزادان متولد شده از مادران آلوده می تواند به کمک RNA ی HIV-1 پلاسما یا DNA PCR خون کامل برای شناسایی DNA الحاق شده (پروویروس) در کروموزوم انجام پذیرد. حضور آنتی بادی های مادری آزمون های سرولوژیک را بی ارزش می سازد.




*شکل ۶-۴۴. الگوی پاسخ هـای آنتی بـادی ضد HIV در ارتبـاط با دوره عفونت HIV. (CTL، لنفوسیت هـای T ی سایتوتوکسیـک [ cytotoxic T lymphocytes]).*

سطوح پایین آنتی ژن p24 از HIV-1 در گردش خون را می توان به واسطه EIA در پلاسما، به زودی پس از عفونت شناسایی نمود. این آنتی ژن اغلب پس از توسعه آنتی بادی ها غیر قابل شناسایی می شود (زیرا پروتئین p24 با آنتی بادی های p24 کمپلکس می گردد)، اما ممکن است در اواخر دوره عفونت مجدداً نمایـان شود کـه نشان از یک پیش آگهی ضعیـف می دهد. سنجش های تشخیصی نسل چهارم HIV که شامل شناسایی آنتی بادی HIV و آنتی ژن P24 هستند، هنگامی که آزمون های سرولوژیک عفونت را نمی شناسنـد، می توانند از فاصله شناسایـی بکـاهند. چنیـن سنجش هایی اهمیت دارند، زیرا اشخاص در این مرحله بسیار ویرمیک بوده و می توانند عفونت را به سهولت انتقال دهند. NAT ی HIV از فاصله شناسایی بیشتر می کاهد و معمولاً برای بیماران مشکوک به عفونت HIV، برای کارکنان مراکز بهداشتی که جراحت ناشی از سوزن داشته اند، و برای اهدا کنندگان خون انجام می گیرد.

**ت) آزمون مقاومت HIV**

ژنوتایپینگ HIV رایج ترین شیوه برای تعیین مقاومت ویروسی است. این روش با تعیین توالی بخش های از ژن های ترانسکریپتاز معکوس و پروتئاز برای شناسایی جهش هایی مشخصی که مقاومت به مهارگر های این محصولات ژنی را اعطا می کنند، انجام می گیرد. چنانچه جهش ها به ویروس اجازه رشد در حضور دارو را بدهند، یا با شکست در درمان بالینی مرتبط باشند، به عنوان پیش برنده مقاومت شناسایی می گردند. پایگاه های داده نگهداری شده توسط انجمن بین المللی ایـدز و دانشگاه استنفورد با جهش های مقاومتِ به تازگی شناسایی شده به روز می شوند. توسعه یک رژیم درمانی بهینه پیچیده بوده، مستلزم دانش درباره الگو های مقاومت ویروسی، فعالیت های دارو، عوارض جانبی، و برهم کنش ها است، و معمولاً به یک متخصص در درمان HIV نیاز دارد.

سنجش ها همچنین برای ارزیابی اینتگراز HIV و مقاومت به مهارگر ادغام در دسترس اند. گرایش کو رسپتور یک سنجش فنوتیپی است که احتمال پاسخ ویروس به دارو های آنتاگونیست CCR5 را تعیین می نماید. آزمـون هـای مقاومت فنوتیپی مستلزم رشد ویـروس نوتـرکیب در حضـور دارو های ضد ویروسی هستند. ژن های مرتبط (ترانسکریپتاز معکوس، پروتئـاز، یا اینتگـراز) از ویـروس بیمار سویـه HIVی آزمایشگـاهی کلون می شوند و غلظت دارویی که ۵۰٪ از تکثیر ویروسی را مهار می سازد یا IC50 تعیین می شود. نسبت IC50 ویروس بیمار به ارزش IC50 مرجع

بیانگر مقاومت (چند) برابر به داروی مورد آزمون است [IC50 : نیمه حداکثر غلظت مهاری (half maximal inhibitory concentration)].

آزمون مقاومت HIV در زمان تشخیص اولیه و به هنگام مدیریت شکست درمان یا کاهش بار ویروسیِ کمتر از حد مطلوب توصیه می شود. آزمون مقاومت ژنوتیپی روش استاندارد می باشد، اما آزمون فنوتیپی می تواند در بیمارانی که الگو های پیچیده ای از جهش مقاومت دارند، سودمند واقع گردد.

## اپیدمیولوژی

### الف) انتشار جهانی ایدز

ایدز نخستین بار در سال ۱۹۸۱ در آمریکا، به عنوان یک بیماری جدید در مردان همجنس باز تشخیص داده شد. بیست سال بعد، ایدز به صورت یک اپیدمی جهانی در آمد که همچنـان به گسترش خود ادامه می دهد. برآورد می شود که بیش از ۳/۵ میلیون فرد مبتلا به ایدز در سرتاسر جهان زندگی می کنند، که اکثریت آنها در پی تماس جنسی با جنس مخالف آلوده شده اند (شکل ۷-۴۴). تخمین زده می شود که در سال ۲۰۰۹، ۱/۸ میلیون نفر از ایدز جان خود را از دست دادند و ۲/۶ میلیون عفونت جدید HIV از جمله در ۳۷۰,۰۰۰ کودک رخ داد، که بسیاری از آنها نوزادان آلوده شده در نزدیک تولد بودند. طبق برآورد سازمان بهداشت جهانی، بیش از ۳۶ میلیون نفر در سرتاسر جهان از ایدز جان باخته اند و بیش از ۱۶/۶ میلیون کودک یتیم شدند که ۱۴ میلیون نفر از آنها در کشور های جنوب صحرای آفریقا به سر می برند.

اپیدمی بر اساس ناحیه جغرافیایی متفاوت است. بر طبق داده های ۲۰۰۹، کشور هـای جنوب صحرای آفریقا بالا ترین تعداد عفونت هـای HIV را داشته اند (شکل ۷-۴۴). در برخی از شهر های با شیوع بالا در آفریقا، یک نفر از هر سه فرد بالغ به ویروس آلوده است. به نظر می رسد اپیدمی در اینجا، در سطوح بالا تثبیـت شده باشد. کوشش هـای عمـده ای بـرای توزیـع درمان های ضد ویروسی در کشور های بسیار تحت تأثیر قرار گرفته، در حال انجام است. در بعضی از این کشور ها، درمان های ضد رتروویروسی عرضه گردیده اند. عفونت ها همچنین در جنوب و جنوب شرقی آسیا (به ویژه در هند، چین، و روسیه) گسترش پیدا کرده اند. از آنجـایی که ایدز عمدتاً به بالغین جوان و کارگران ضربه می زند، در برخی از کشور هـا، اپیدمی ایدز اثرات مخربی را روی ساختار های اجتماعی و اقتصادی بر جای می گذارد.

ویروس‌های گروه M مسئول اکثر عفونت های HIV-1 در سرتاسر جهان هستند، اما توزیع ساب تایپ ها متفاوت است. ساب تایپ C در جنوب آفریقا، ساب تایپ A در غرب آفریقا، و ساب تایپ B در آمریکا، اروپا و استرالیا غالب می باشد. HIV-2 عمدتاً در غرب آفریقا به صورت کانونی باقی مانده است.

سازمان بهداشت جهانی برآورد می نماید که از تمام عفونت های جدید HIV در هر سال، ۹۰٪ از آنها در کشور های در حال توسعه روی می دهند. در این کشور ها ایدز اکثراً یک بیماری منتقل شونده جنسی است و تقریباً تعداد برابری از موارد زن و مرد وجود دارد.

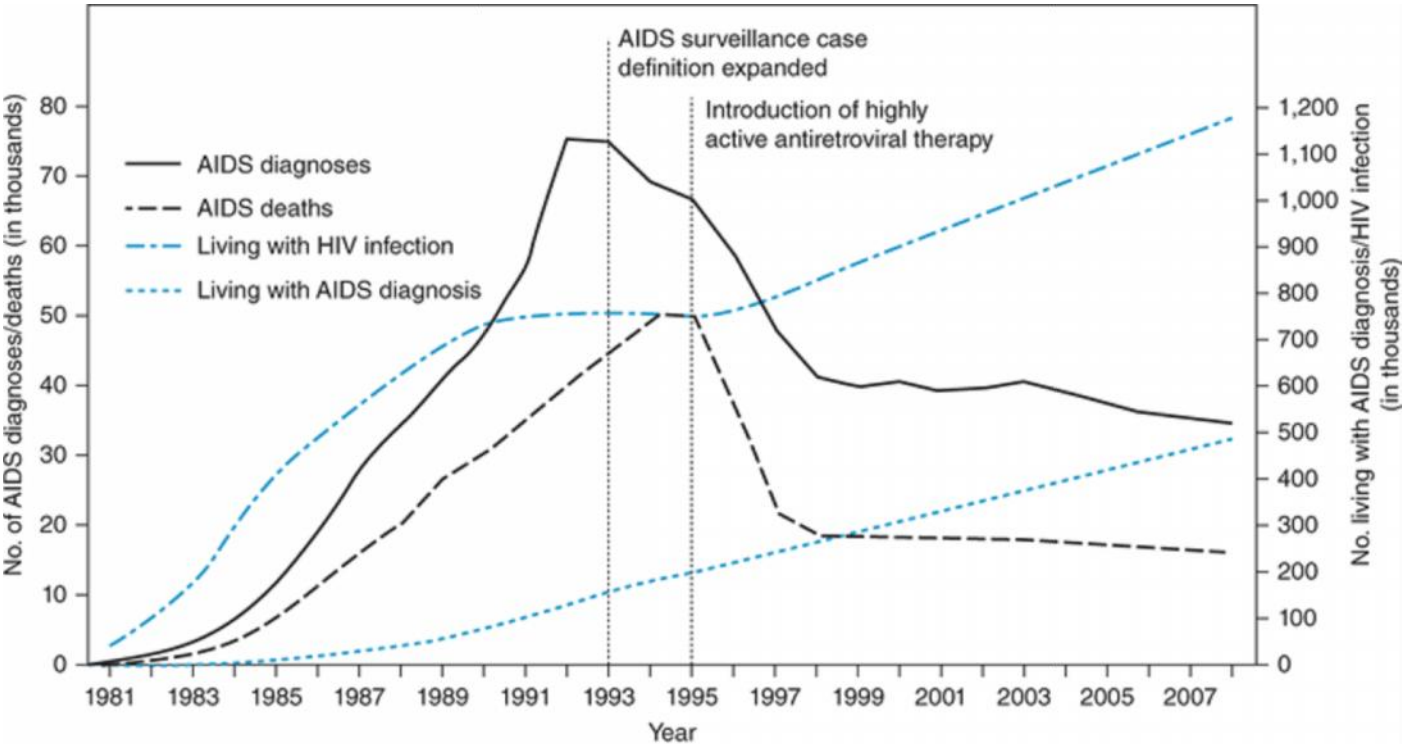
گمان می رود انتشار سریع HIV در جهان در نیمه دوم قرن ۲۰ ام با مهاجرت گسترده روستا نشینان به مراکز شهری، توأم با حرکت بین المللی اشخاص آلوده به عنوان نتیجه‌ای از اغتشاشات داخلی، جهانگردی، و سفرهای تجاری صورت پذیرفته است.

*شکل ۷-۴۴. بالغین و کودکان مبتلا به HIV / ایدز بر اساس قاره یا ناحیه تا دسامبر ۲۰۰۹، در مجموع ۳۳/۳ میلیون نفر برآورد شده است. تخمین زده می شود که حدود ۱/۸ میلیون نفر در سراسر جهان در سال ۲۰۰۹ از HIV / ایدز جان خود را از دست داده اند.*

**ب) آمریکا**

چهره اپیدمی ایدز در آمریکا از سال ۱۹۸۱ تغییر کرده است. ابتدا اکثر موارد در مردان همجنس باز روی می‌داد. سپس، بیماری در معتادان تزریقی شناسایی گردید. با رسیدن به سال ۲۰۰۵، اقلیت های قومی و نژادی به طور نامتناسبی تحت تاثیر قرار گرفتند، به نحوی که حدود دو سوم از موارد گزارش شده HIV/ایدز را به خود اختصاص می دادند. انتقال جنسی به طور فزاینده‌ای شایع بود و حدوداً در یک چهارم از تشخیص های جدید برای زنان به چشم می‌خورد. اکثر موارد ایدز کسب شونده به طور جنسی به تماس جنسی با یک معتاد تزریقی یا یک فرد مبتلا به HIV منتسب بود. به رغم توصیه های مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری در سال ۲۰۰۶ در خصوص غربالگری HIV به عنوان بخشی از مراقبت پزشکی روتین برای اشخاص ۶۴-۱۳ ساله، تخمین زده شد که در سال ۲۰۱۱، ۲۰٪ از مبتلایان به ایدز از عفونت خود آگاه نبودند.

در انتهای سال ۲۰۰۷، تخمین ها رخ دادن بیش از ۱/۵ میلیون مورد HIV / ایدز ( با بیش از ۵۰۰,۰۰۰ مورد مرگ) را نشان دادند. بالغ بر ۱ میلیون فرد مبتلا به HIV / ایدز در آمریکا زندگی می کنند، و هر ساله وقوع ۵۰,۰۰۰ مورد جدید برآورد می گردد. در سال ۱۹۹۶، برای اولین بار میزان مرگ کاهش یافت، که استفاده از درمان ترکیبی ضد رتروویروسی و پیشگیری از عفونت های فرصت طلب ثانویه را انعکاس می داد (شکل ۸-۴۴).




شکل ۸-۴۴. تعداد تخمینی افراد مبتلا به HIV / ایدز و مرگ های حاصل از ایدز در آمریکا از سال ۱۹۸۱ تا سال ۲۰۰۸.

ایدز کودکان در نتیجه ی افزایش در تعداد زنان آلوده به HIV، افزایش پیدا کرده است. تخمین زده می شود که ۱۶۵۰ کودک در آمریکا در سال ۱۹۹۱ ویروس را کسب کرده‌اند. با توسعه درمان پیش زایمانی، درون زایمانی، و نوزادی زایدوودین در سال ۱۹۹۴، از تعداد عفونت های جدید به طور چشمگیری کاسته شد (ادامه را ببینید). میزان های انتقال ۳۰-۲۵ درصد در آمریکا، به واسطه درمان های دارویی به کمتر از ۲٪ کاهش یافتند. انتقال از مادر به کودک همچنان به دلیل عفونت تشخیص داده نشده در مادر و فقدان درمان پزشکی اتفاق می افتند.

موفقیت در کاهش انتقال نزدیک تولدی HIV در آمریکا تلاش ها برای کاهش این راه از عفونت را در سایر کشور ها برانگیخت. برنامه هایی مانند طرح اضطراری رئیس جمهوری برای مبارزه با ایدز یا PEPFAR (President’s Emergency Plan For AIDS Relief) دسترسی به دارو را بهبود بخشیدند و انتقال مادر به جنین را در چند کشور کاهش دادند، گرچه کار های بیشتری باید انجام شود. در سال ۲۰۱۳، بیش از ۱۱ میلیون فرد مبتلا به HIV در کشور های با درآمد کم و متوسط، به درمان ضد رتروویروسی دسترسی داشتند.

**پ) راه های انتقال**

در دو مایع بدنی – خون و منی – تیتر های بالایی از HIV یافت شده اند. HIV در جریان تماس جنسی (از جمله رابطه جنسی تناسلی – دهانی)، از راه

مواجهه تزریقی با خون یا فرآورده های خونی آلوده، و از مادر به کودک در جریان دوره نزدیک تولد منتقل شود. حضور سایر بیماری‌های منتقل شونده جنسی نظیر سفلیس، سوزاک، یا هرپس سیمپلکس نوع ۲، خطر انتقال جنسی HIV را ۱۰۰ برابر افزایش می دهد، زیرا التهاب و زخم ها انتقال HIV را از میان سد های مخاطی تسهیل می کنند. اشخاص ویروس – مثبتِ بدون علامت می توانند ویروس را منتقل نمایند. از زمان نخستین توصیف از ایدز، بی بند و باری جنسی به عنوان عامل اصلی خطر برای کسب ایدز شناخته شده است. این خطر به نسبت با تعداد مواجهه های جنسی با شریک های جنسی مختلف افزایش می یابد.

تزریق خون یا فرآورده های خونی آلوده یک راه مؤثر برای انتقال ویروس به شمار می رود. برای مثال، بیش از ۹۰٪ از مبتلایان به هموفیلی که عصاره های آلوده ی فاکتور لخته کننده را در آمریکا (پیش از شناسایی HIV) دریافت کرده بودند، آنتی بادی های ضد HIV را توسعه دادند. معتادان تزریقی مواد مخدر معمولاً از راه استفاده از سوزن های آلوده، به HIV دچار می گردند. استفاده تزریقی از مواد مخدر نسبتی اساسی از موارد جدید ایدز را به خود اختصاص می دهد.

برای اطمینان از سالم بودن خون عرضه شده، آزمایش دقیق لازم است. سازمان بهداشت جهانی گزارش داده است که اهدای خون داوطلبانه و بدون دریافت وجه به مراتب امن تر از دادن خون با دریافت وجه است. استفاده از سنجش های سرولوژیک و NAT برای آزمایش اهدا کنندگان خون، خطر انتقال HIV از راه تزریق خون را به کمتر از ۱ در میلیون کاهش داده است.

میزان انتقال مادر به کودک در زنان درمان نشده از ۱۳ تا ۴۰ درصد متفاوت می باشد. نوزدان می توانند در دوران جنینی، در طول فرآیند تولد، یا معمولاً از طریق تغذیه با شیر مادر، آلوده شوند. در غیاب تغذیه با شیر مادر، حدود ۳۰٪ از عفونت ها در دوران جنینی و ۷۰٪ در جریان تولد روی می دهند. داده ها حاکی از آن اند که یک سوم تا نیمی از عفونت های نزدیک تولدیِ HIV در آفریقا در نتیجه ی تغذیه با شیر مادر هستند. انتقال در جریان تغذیه با شیر مادر معمولاً زود (تا ۶ ماهگی) رخ می دهد. بار ویروسی بالای مادری فاکتور خطر برای انتقال محسوب می شود.

کارکنان مراقبت های بهداشتی پس از فرو رفتن سوزن حاوی خون آلوده در دست، به HIV دچار شده اند. تعداد عفونت ها در مقایسه با تعداد فرو رفتن های سوزن آلوده، نسبتاً کم است (خطر انتقال کمتر از ۰/۳٪ برآورد می شود). خطر انتقال، پس از مواجهه یک غشای مخاطی با خون آلوده حتی پایین تر (حدود ۰/۰۹٪) است. این موضوع در تضاد با خطر عفونت ویروس هپاتیت C پس از فرو رفتن سوزن با حدود ۱/۸٪ و عفونت ویروس هپاتیت B با ۳۰-۶ درصد است.

راه های انتقال شرح داده در بالا (خون، رابطه جنسی، تولد) تقریباً تمام عفونت های HIV را موجب می شوند. نگرانی در خور توجهی وجود دارد که در شرایط نادر سایر انواع انتقال، نظیر تماس «اتفاقی» با اشخاص آلوده به HIV یا ناقل های حشره ای ممکن است وجود داشته باشند، اما هیچ مدرکی از انتقال ویروس تحت این شرایط اتفاقی در دست نیست.

## پیشگیری، درمان، و کنترل

### الف) دارو های ضد ویروسی

تعداد زیادی از دارو های ضد ویروسی برای درمان عفونت های HIV مورد تأیید قرار گرفته اند (جدول ۴-۴۴ و فصل ۳۰ را ببینید). کلاس های دارو ها شامل هم مهارگر های نوکلئوزیدی و غیر نوکلئوزیدی آنزیم ترانسکریپتاز معکوس ویروسی و هم مهارگر های آنزیم پروتئاز ویروسی هستند. مهارگر های پروتئاز دارو های ضد ویروسی قدرتمندی اند، زیرا فعالیت پروتئاز برای تولید ویروس عفونت زا کاملاً ضرورت دارد، و این آنزیم ویروسی، متمایز از پروتئاز های سلول انسان می باشد. کلاس های جدید تر دارو ها عبارتند از : مهارگر های ادغام ورود ویروس به سلول ها را بلوکه می کنند؛ مهارگر های ورود متصل شدن کو رسپتور CCR5 را به HIV بلوکه می نمایند؛ و مهارگر های اینتگراز در الحاق کروموزومی لازم برای تکثیر HIV مداخله می کنند.

در سال ۱۹۹۶، درمان با ترکیبی از دارو های ضد رتروویروسی، موسوم به HAART یا درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال ( highly active antiretroviral therapy)در دسترس قرار گرفت. این درمان اغلب می تواند تکثیر ویروسی را به زیرِ محدوده های شناسایی در پلاسما سرکوب سازد، از بار ویروسی در بافت های لنفی بکاهد، اجازه بهبود پاسخ های ایمنی به پاتوژن های فرصت طلب را بدهد، و بقای بیمار را طولانی نماید. با این همه، HAART جهت درمان عفونت های HIV با شکست رو به رو می شود. ویروس همچنان در سلول های طولانی عمر و به طور نهفته آلوده شده، از جمله سلول های T ی CD4 حافظه ای باقی می ماند. هنگامی که HAART قطع شود، یا در درمان نقص وجود داشته باشد، تولید ویروس دوباره به جای اول باز می‌گردد.

در حالی که درمان تک دارویی معمولاً به ظهور سریع جهش یافته های HIV مقاوم به دارو می انجامد، درمان ترکیبی، که مراحل متعددی را در تکثیر ویروس هدف قرار می دهد، معمولاً انتخاب جهش یافته های HIV را به تأخیر می اندازد. با این وجود، جهش یافته های به وجود آمده ای که به یک مهارگر پروتئاز مقاوم اند، غالباً در برابر سایر مهارگر های پروتئاز نیز مقاوم می باشند.

جدول ۴-۴۴. دارو های HIV

| مکانیسم عمل | دارو |
|---|---|
| مهارگر های نوکلئوزیدی / نوکلئوتیدی ترانسکریپتاز معکوس | آباکاویر |
| | دیدانوزین |
| | اِمتریسیتابین |
| | لامی وودین |
| | اِستاوودین |
| | تِنوفوویر |
| | زایدووودین |
| مهارگر های نوکلئوزیدی ترانسکریپتاز معکوس | دلاویردین |
| | اِفاویرِنز |
| | اِتراویرین |
| | نِویراپین |
| | ریلپی ویرین |
| مهارگر های پروتئاز | آتازاناویر |
| | داروناویر |
| | فوسامپِرناویر |
| | ایندیناویر |
| | نِلفیناویر |
| | ریتوناویر |
| | ساکو ایناویر |
| | تیپراناویر |
| مهارگر های ادغام | اِنفوویرتید |
| مهارگر های ورود | ماراویروک |
| مهارگر های اینتگراز | دولوتِگراویر |
| | رالتِگراویر |

انتقال واریانت های مقاوم به دارو ممکن است بر انتخاب های درمانی آینده اثر بگذارد. در سال های ۲۰۰۴ و ۲۰۰۵ پی برده شد که بیماران تحت درمان قرار نگرفته ای که به تازگی به عفونت HIV تشخیص داده شده بودند، ویروس با جهش هـای مقاوم به دارو را در ۸ و ۱۰ درصد از موارد، به ترتیب در آمریکا و اروپا حمل می‌کردند. در سال ۲۰۰۲، از میان نوزادان آلوده شده در نزدیکی تولد در آمریکا، ۱۹٪ از آنها ویروس با جهش‌های مقاوم به دارو را دارا بودند.

نتایج درمان ترکیبی موفقیت آمیز بوده اند و عفونت HIV را به یک بیماری مزمن و قابل درمان تبدیل ساخته اند. سرکوب طولانی مدت تکثیر ویروسی، همراه با ترمیم عملکرد سیستم ایمنی می تواند به دست آید، اما برای بقا، درمان باید حفظ شود و مقاومت دارویی می تواند توسعه یابد. علاوه بر این، رژیم های دارویی فعلی پرهزینه اند، توسط تمامی بیماران قابل تحمل نیستند، و ممکن است از عوارض جانبی (مانند لیپو دیستروفی) برخوردار باشند. اکثر افراد آلوده در سراسر جهان از دسترسی به هر گونه داروی HIV محروم اند.

مطالعات گـزارش شده در سال هـای ۲۰۱۰ و ۲۰۱۱ نشان دادنـد کـه دارو هـای ضد رتروویـروسی، از جمله تِنوفوویر، می توانند در پیشگیـری از انتقال HIV و عفونت های جدید بسیار مؤثر باشند. بنابراین، پروفیلاکسی با دارو های درمانی پیش از مواجهه، راهکار جدیدی را به تلاش های پیشگیری از HIV می افزاید.

زایدووودین (آزیدوتیمیدن؛ AZT) می تواند به طور معنی داری انتقال HIV از مادر به کودک را کاهش دهد. یک رژیم از درمان AZT برای مادر در دوران بارداری و در طول فرآیند تولد و برای نوزاد پس از تولد، خطر انتقال نزدیک تولدی را تا ۷۵-۶۵ درصد (از حـدود ۲۵٪ به کمتـر از ۲٪) کاهش می دهد. این درمان از انتقال عمودی در تمامی سطوح بار ویروسی مادری می کاهد. تجویز دوره کوتاه‌تری از AZT برای مادران آلوده یا یک رژیم ساده

نِویراپین، کاهش انتقال ۵۰٪ را نشان می دهد و برای استفاده در کشور های در حال توسعه امـن می باشد. با این حال، میزان بالای انتقال HIV از راه تغذیه با شیر مادر، مزایای درمان دارویی نزدیک تولدی را تضعیف می نماید.

**ب) واکسن های ضد HIV**

یک واکسن امن و کارآمد بهترین امید در کنترل اپیدمی ایدز را در سرتاسر جهان نوید می دهد. واکسن های ویروسی معمولاً پیشگیرانه اند، یعنی به افراد غیر آلوده داده می شوند تا از عفونت یا بیماری پیشگیری کنند. با این وجود، تمام واکسنهای کاندید HIV که آزمایش شدند، در پیشگیری از عفونت بی تاثیر بودند یا به طور ضعیف اثر داشتند.

توسعه واکسن دشوار است، زیرا HIV به سرعت جهش می یابد، در تمام سلول های آلوده بیان نمی گردد، و پس از عفونت اولیه، توسط پاسخ ایمنی میزبان به طور کامل زدوده نمی شود. جدا شده های HIV تنوع برجسته ای را، به ویژه در آنتی ژن های پوشش به نمایش می گذارند، تنوعی که ممکن است ظهور جهش یافته های مقاوم در برابر خنثی سازی را به پیش ببرد. از آنجایی که ارتباطات ایمنیِ حفاظتی مشخص نمی باشند، روشن نیست که کدام پاسخی از ایمنی سلولی یا هومورال یک واکسن باید فراخوانده شود.

به دلیل نگرانی ها در خصوص امن بودن، به واکسن های مبتنی بر HIV ضعیف شده یا غیر فعال شده یا جدا شده های شامپانزه (سیمیان) با دلهره نگاه می شود. پروئین های ویروسیِ نوترکیب – به ویژه گلیکوپروتئین های ویروسی نوتـرکیب – چه با اَدجـوانت (کمک آنتی ژن) و چه با ناقل های ویروسی هترولوگ (ناهمگون) تحویل داده شوند، احتمالاً کاندید هستند. بسیاری از شیوه های جدید واکسیناسیون نیز تحت بررسی اند. رویکرد هایی از ژن درمـانی به قصد دستیـابی به «ایمونیزاسیـون درون سلولی» در حال توسعه اند، تا به طور ژنتیکی سلول های هدف را به نحوی تغییر دهند و آنها را در برابر HIV مقاوم سازند.

یک مانع بزرگ بر سر توسعه واکسن، فقدان یک مدل حیوانی مناسب برای HIV است. شامپانزه ها تنها حیواناتی اند که به HIV حساس هستند. شامپانزه ها نه تنها کمیاب اند، بلکه در آنها صرفاً ویرمی و تولید آنتی بادی اتفاق می افتد و آنها نقص ایمنی را بـروز نمی دهند. مدل SIV – ماکاک از ایدز سیمیان، بیماری را بـروز داده و برای مطالعات توسعه واکسن سودمنـد می باشد.

**پ) میکروب کش های موضعی**

در بسیاری از کشور های جهان، زنان دست کم ۵۰٪ از کسانی را که با HIV / ایدز زندگی می‌کنند، تشکیل می‌دهند، و اکثر آنها از طریق تماس جنسی آلوده شده اند. کوشش هایی برای توسعه میکروب کش های موضعیِ امن و موثر به منظور پیشگیری از انتقال جنسی HIV در دست اقدام است. نتایج امیدوار کننده ای در سال ۲۰۱۰ گزارش گردید؛ یک ژل واژینال حاوی داروی ضد ویروسی تِنوفوویر کسب HIV را تا ۳۹٪ کاهش داد.

**ت) اقدامات کنترلی**

بدون کنترل توسط دارو ها یا واکسن ها، تنها راه جلوگیری از گسترش اپیدمیک HIV، نگاهداشت سبکی از زندگی است که فاکتور های پرخطرِ بحث شده در بالا را به حداقل رسانده یا برچیند. هیچ مورد مستندی از ایدز در نتیجه مواجهه های معمول، نظیر عطسه، سرفه، غذای مشترک، یا سایر تماس های اتفاقی وجود ندارد.

از آنجایی که HIV ممکن است توسط خـون منتقل شود، تمامی اهدا کنندگان خـون باید برای HIV مـورد آزمایش قـرار گیرند. سنجش های آنتی بادی و NAT که به درستی انجام شده باشند، قادر اند تقریباً تمام حاملان HIV-1 و HIV-2 را بشناسند. در مکان هایی که غربالگری گسترده اهدا کنندگان خون برای مواجهه ویروسی پذیرفته است، و خون آلوده رد شده است، انتقال از راه تزریق خون تقریباً برچیده شده است.

توصیه های بهداشت عمومی برای اشخاصی که گزارش شده است دارای عفونت HIV هستند، عبارتند از :

۱. تقریباً تمام اشخاص برای تمام عمر آلوده باقی خواهند ماند؛ و در صورت عدم درمان، بیماری را بروز خواهند داد.
۲. افراد آلوده، هرچند بدون علامت، ممکن است HIV را به سایرین منتقل سازند. ارزیابی منظم پزشکی و پیگیری توصیه می شود.
۳. اشخاص آلوده باید از اهدای خون، پلاسما، اعضای بدن، سایر بافت ها، یا اسپرم خود داری نمایند.
۴. خطر انتقال بیماری به دیگران از طریق رفتار جنسی (واژنی یا مقعدی)، از طریق تماس دهانی – تناسلی، یا استفاده از سوزن مشترک وجود دارد. استفاده مداوم و صحیح از کاندوم می تواند از انتقال ویروس بکاهد، اگرچه حفاظت مطلق را فراهم نمی آورد.
۵. مسواک، تیغ اصلاح و سایر وسایلی که می توانند به خون آلوده شوند را نباید به طور مشترک استفاده کرد.
۶. زنانی که شریک جنسی سرم مثبت دارند، خود در خطر بالایی برای کسب HIV هستند. چنانچه آنها باردار شوند، در صورت عدم درمان، فرزنـدان آنها در خطر بالایی بـرای کسب HIV قـرار می گیرند.
۷. پس از حوادثی که به خونریزی منجر شود، سطوح آلوده اجسام را باید با سفید کننده خانگی که به تازگی به نسبت ۱۰ : ۱ در آب رقیق شده است پاکسازی نمود.

۸. ابزار هایی که پوست را سوراخ می کنند – مانند سوزن های تزریق زیر جلدی و طب سوزنی – باید قبل از استفاده مجدد، به وسیله اتوکلاو با بخار استریل گردند، یا آن که به طور امن دور انداخته شوند. ابزار های دندان پزشکی باید بین بیماران با حرارت استریل شوند. در صورت امکان باید سوزن ها و ابزار های یک بار مصرف مورد استفاده قرار گیرند.

۹. به هنگام پیگیری مراقبت های پزشکی و دندان پزشکی، اشخاص آلوده باید کسانی را که مسئول معالجه آنها هستند، از سرم مثبت بودن خود آگاه سازند، به نحوی که ارزیابی مناسب و اقدامات احتیاطی را بتوان برای جلوگیری از انتقال به دیگران انجام داد.

۱۰. برای کسانی که ممکن است در نتیجه ی تماس با اشخاص سرم مثبت آلوده شوند (برای مثال، شریک جنسی، افرادی که از سوزن مشترک استفاده می کنند، و نوزادان متولد شده از مادران سرم مثبت)، باید برای آنتی بادی های HIV آزمایش انجام گیرد.

۱۱. اکثر افرادی که در آزمون، مثبت اند، نیازی به تغییر شغل ندارند، مگر آن که کار آنها از پتانسیل قابل توجهی برای انتقال خون یا سایر مایعات بدنی به دیگران برخوردار باشد. هیچ مدرکی مبنی بر انتقال به واسطه کار با مواد غذایی در دست نیست.

۱۲. برای اشخاص سرم مثبتی که در حرفه های بهداشتی مشغول به کار اند، احتیاط های توصیه شده برای حاملین هپاتیت B صدق می کند تا از انتقال عفونت به سایرین پیشگیری شود.

۱۳. باید به کودکانی که آزمون مثبت دارند، اجازه رفتن به مدرسه داده شود، زیرا تماس اتفاقی شخص به شخص دانش آموزان بدون خطر است.

### ث) آموزش بهداشت

بدون واکسن یا درمان، پیشگیری از موارد ایدز متکی بر موفقیت پروژه های آموزشی شامل تغییرات رفتاری است. پیام های آموزش بهداشت برای عموم مردم به طور خلاصه عبارتند از : (۱) هرگونه مقاربت جنسی (خارج از روابط متقابل تک همسری با آنتی بادی HIV – منفی) باید توسط کاندوم حفاظت شود؛ (۲) سوزن‌ها یا سرنگ های غیر استریل به طور مشترک استفاده نشوند؛ (۳) تمام زنانی که به طور بالقوه در خطر هستند، پیش از باردار شدن، باید از نظر آنتی بادی HIV آزمایش شوند، و در صورتی که آزمون آنها مثبت بود، از بارداری اجتناب نمایند؛ (۴) مادران آلوده به HIV، به منظور کاهش انتقال ویروس به کودکان خود، چنانچه گزینه های جایگزین تغذیه در دسترس باشد باید از شیر دادن دوری جویند.

### خلاصه فصل

- HIV باعث ایدز می شود، بیماری ای که نخستین بار در سال ۱۹۸۱ توصیف گردید.
- HIV/ ایدز اکنون به صورت یک اپیدمی جهانی در آمده است؛ بیش از ۳۵ میلیون نفر با HIV/ ایدز زندگی می کنند.
- اکثر عفونت های HIV در کشورهای در حال توسعه رخ می دهند؛ اکثر این عفونت ها تشخیص داده نشده و درمان نشده اند. بیشترین تعداد عفونت هـای HIV در کشور هـای جنوب صحرای آفریقا و، پس از آن، جنوب و جنوب شرقی آسیا وجود دارد.
- HIV، یک لنتی ویروس، نوعی از رتروویروس است.
- HIV-1 و HIV-2 از لنتی ویروس های نخستی شایع در آفریقا مشتق شده اند.
- HIV در جریان تماس جنسی، از طریق مواجهه تزریقی با خون یا فرآورده های خونی آلوده، و از مادر به کودک در طول دوره نزدیک به تولد، منتقل می‌شود.
- اشخاص پس از آلوده شدن تمام عمر آلوده باقی می مانند.
- HIV از CD4 به عنوان رسپتور (گیرنده) استفاده می کند؛ CD4 بر روی ماکروفاژها و لنفوسیت های T بیان می شود. کو رسپتورها (گیرنده هـای همـراه) گیرنده هـای سایتوکاین CCR5 (برای سویه هـای HIV-1 با گرایش به ماکروفاژ) و CXCR4 (برای سویه هـای ویروسی با گرایش به لنفوسیت) هستند.
- دوره معمول عفونت درمان نشده HIV حدود یک دهه است؛ مرگ معمولاً طی ۲ سال بعد از آغاز بیماری بالینی (مانند عفونت های فرصت طلب، نئوپلاسم ها)اتفاق می افتد.
- بیماری HIV در کودکان، در صورت عدم درمان، به سرعت پیشرفت می نماید.
- در جریان نهفتگی بالینی، سطح بالایی از تکثیر HIV و کاهش در سلول های T ی CD4 وجود دارد.
- عفونت های نهفته HIV بدون بیان یا با اندک بیانی از ژن ویروسی، در تعداد کمی از سلول های T ی حافظه ای در حال استراحت با طول عمر زیاد، در اشخاص آلوده حضور دارند. چنانچه این سلول ها فعال گردند، تکثیر ویروسی رخ خواهد داد.
- افراد آلوده به HIV علیه آنتی ژن های HIV هم ایمنی هومورال و هم ایمنی سلولار را توسعه می دهند، اما این پاسخ ها عفونت را نمی زدایند.

- علل عمده مرگ و میر و بیماری در مبتلایان به HIV عبارتند از : عفونت های فرصت طلب (که به ندرت در افراد برخوردار از سیستم ایمنی سالم دیده می شوند) و علائم نورولوژیک که معمولاً به هنگام کاهش شمار سلول T ی CD4 به زیر ۲۰۰ سلول در میکرو لیتر رخ می دهند.
- درمان با ترکیبی از دارو های ضد رتروویروسی می تواند عفونت HIV را به یک بیماری مزمن تبدیل کند. درمان که باید در تمام عمر بیمار استمرار داشته باشد، پرهزینه است، ممکن است عوارض جانبی بر جای بگذارد و توسط همه بیماران قابل تحمل نیست؛ مقاومت دارویی ویروسی ممکن است توسعه یابد.
- مقدار HIV در خون (بار ویروسی) ارزش تشخیصی دارد و به منظور بررسی اثربخشی درمان دارویی بسیار مهم است.
- سرطان های منتسب به ایدز که در افراد آلوده ی درمان نشده رخ می دهند عبارتند از : سارکوم کاپوزی، سرطان گردن رحم، و لنفوم غیر هوچکین. بیمارانی که به مدد درمان دارویی موثر از عمر طولانی بهره مند می‌شوند، در خطر ابتلا به چند سرطان غیر منتسب به ایدز از جمله بدخیمی های سر و گردن، کبد، و دهان هستند.
- دارو های HIV را می توان جهت پیشگیری از عفونت به کار برد.
- در حال حاضر هیچ واکسنی برای HIV در دسترس نمی باشد.

**پرسش های مروری**

۱. HIV به عنوان عضوی از جنس لنتی ویروس در خانواده رتروویریده رده‌بندی می شود. لنتی ویروس ها :
الف) دارای یک ژنوم DNA هستند.
ب) در موش ها تومور ایجاد می کنند.
پ) سلول های سیستم ایمنی را آلوده می سازند.
ت) دارای توالی های اندوژن در سلول های طبیعی اند.
ث) به سرعت بیماری نورولوژیک پیشرونده را سبب می گردند.

۲. HIV-1 یک گلیکوپروتئین پوشش، gp120، را کد می نماید. این پروتئین :
الف) موجب ادغام غشا می شود.
ب) به کو رسپتور ویروسی روی سطح سلول متصل می گردد.
پ) در میان جدا شده های مختلف، بسیار حفظ شده می باشد.
ت) در فراخوانی آنتی بادی خنثی کننده ناموفق است.
ث) تولید شیمیوکاین را القا می سازد.

۳. HIV / ایدز به یک اپیدمی جهانی تبدیل شده است که همچنان به گسترش خود ادامه می دهد. در سال ۲۰۰۹، کدام منطقه جغرافیایی پس از کشور های جنوب صحرای آفریقا از بیشترین تعداد افراد آلوده به HIV برخوردار بود؟
الف) آمریکای مرکزی و جنوبی و کارائیب
ب) شرق آسیا، از جمله چین
پ) آمریکای شمالی
ت) جنوب / جنوب شرقی آسیا
ث) اروپای شرقی و آسیای مرکزی

۴. دوره معمول یک عفونت درمان نشده HIV، ۱۰ سال یا بیشتر به درازا می کشد. بین زمان عفونت اولیه HIV و بروز ایدز معمولاً یک دوره طولانی (نهفتگیِ بالینی) وجود دارد. در جریان این دوره از نهفتگی بالینی :
الف) HIV در پلاسما قابل شناسایی نیست.
ب) شمار سلول CD4 بدون تغییر باقی می ماند.
پ) ویروس نمی تواند به دیگران منتقل شود.
ت) ویروس در اندام های لنفی حضور دارد.
ث) آنتی بادی های خنثی کننده فرا خوانده نمی شوند.

۵. عفونت های همزمان ویروسی در اشخاص آلوده به HIV-1 اتفاق می‌افتند و ممکن است در بیماری و مرگ و میر دست داشته باشند. شایع ترین عفونت همزمان در افراد HIV-1 مثبت در آمریکا کدام است؟
الف) ویروس هپاتیت C
ب) ویروس هپاتیت D
پ) HIV نوع ۲
ت ) ویروس T– لنفوتروپیک انسانی
ث) هرپس ویروس سارکوم کاپوزی

۶. کدام یک از افراد زیر ممکن است در خطر بالایی برای کسب عفونت HIV باشد؟
الف) مادر بزرگی که در یک خانه با یکی از خویشاوندان HIV مثبت زندگی می کند.
ب) یک توریست در بوتسوانا (کشوری در آفریقای جنوبی) که با یک زن فاحشه رابطه جنسی برقرار می کند.
پ) یک منشی در کلینیک ایدز در یک بیمارستان
ت) یک معلم که در کلاس درس خود یک کودک HIV مثبت دارد.
ث) یک بازیکن بیس بال که هم تیمی اش HIV مثبت است.

۷. در دست یک پرستار ۳۶ ساله سوزن آلوده به خون یک بیمار HIV مثبت فرو می رود. شش ماه بعد، سرم این پرستار در آزمون EIA مثبت می شود، و در تکرار آزمون EIA، نتیجه ای مبهم به دست می آید، و در وسترن بلات نتیجه منفی می گردد. این پرستار :
الف) احتمالاً به HIV آلوده است.
ب) در مرحله ای بین عفونت حاد با HIV و تبدیل سرمی قرار دارد.
پ) احتمالاً به HIV آلوده نشده است.
ت) ممکن است با یک سویه مقاوم به دارو از HIV آلوده شده باشد.
ث) ممکن است یک غیر پیشرونده طولانی مدت باشد.

۸. یک مرد ۴۱ ساله آلوده به HIV که از درمان ضد رتروویروسی خود داری می کند، مبتلا به عفونت پنوموسیستیس جیرووِسی تشخیص داده می شود. این بیمار :
الف) احتمالاً دارای تعداد سلول های T ی CD4 کمتر از ۲۰۰ سلول در میکرو لیتر است.
ب) در معرض خطر بالا برای سرطان ریه است.
پ) امید به زندگی او حدود ۵ سال است.
ت) احتمالاً از سطوح رو به کاهشی از ویرمی پلاسما برخوردار است.
ث) بعید است زوال عقل را در این مرحله توسعه دهد.

۹. یک مرد ۴۸ ساله HIV مثبت که شمار CD4 آن ۴۰ است، به دلیل از دست دادن حافظه به پزشک برده می شود. چهار ماه بعد، او فلج می‌شود و می میرد. کالبد شکافی، دمیِلینه شدن بسیاری از نورون ها را در مغز آشکار می سازد، و میکروسکوپ الکترونی دستجاتی از ذرات ویروسی فاقد پوشش را در نورون ها نشان می دهد. محتمل ترین علت این بیماری کدام است؟
الف) آدنو ویروس نوع ۱۲
ب) کوکساکی ویروس B12
پ) پاروویروس B19
ت) ویروس اپستین – بار ویروس
ث) ویروس JC

۱۰. درمان ترکیبیِ ضد رتروویروسیِ بسیار فعال برای عفونت HIV معمولاً شامل یک مهارگر پروتئاز نظیر ساکوئیناویر است. این نوع مهارگر پروتئاز :
الف) علیه HIV-1 اما نه علیه HIV-2 موثر است.
ب) به ندرت جهش یافته های مقاوم HIV را به وجود می آورد.
پ) مرحله ای دیرهنگام را در تکثیر ویروسی مهار می سازد.
ت) گیرنده CD4 را در سلول ها تخریب می نماید.
ث) در بر هم کنش ویروس با کو رسپتور تداخل ایجاد می کند.

۱۱. در یک شخص مبتلا به عفونت HIV، مایعات بالقوه عفونت زا شامل تمامی موارد زیر هستند، مگر :
الف) خون
ب) بزاقی که خون در آن نمایان است.
پ) ادراری که خون در آن نمایان نیست.
ت) ترشحات تناسلی
ث) مایع آمنیوتیک

۱۲. از بیش از ۱ میلیون فردی که تخمین زده شد در سال ۲۰۱۱ با ابتلا به HIV در آمریکا زندگی می کرده اند، گمان می رفت چه تعداد از آنها از عفونت خود ناآگاه بوده اند؟
الف) حدود ۵٪
ب) حدود ۱۰٪
پ) حدود ۲۰٪
ت) حدود ۲۵٪
ث) حدود ۳۰٪
ج) حدود ۵۰ ٪

۱۳. تمام گفته های زیر درباره HIV صحیح است، مگر :
الف) آزمون های غربالگری برای آنتی بادی ها جهت پیشگیری از منتقل شدن HIV از طریق انتقال خون سودمند هستند.
ب) عفونت های فرصت طلبی که در ایدز دیده می شوند، در درجه اول ماحصل از دست رفتن ایمنی با واسطه سلول می باشند.
پ) زایدوودین (آزیدوتیمیدن) DNA پلیمراز وابسته به RNA را مهار می سازد.
ت) حضور آنتی بادی های در گردش که HIV را خنثی می نمایند، مدرکی حاکی از حفاظت شخص در برابر بیماری ناشی از HIV است.

۱۴. درمان ضد رتروویروسی بسیار فال (HAART) کمتر از ایده آل است، زیرا :
الف) عفونت نهفته HIV را از بین نمی برد.
ب) هزینه آن برای ۹۰٪ از مبتلایان به ایدز بسیار بالا است.
پ) اغلب عوارض جانبی شدیدی را بر جای می نهد.
ت) بعضی از سویه های HIV به آن مقاوم اند.
ث) همه موارد

۱۵. تمام گفته های زیر درباره HIV صحیح است، مگر:

الف) پروتئین CD4 روی سطح سلول T یک گیرنده برای ویروس است.

ب) تنوع آنتی ژنیِ قابل ملاحظه ای در گلیکو پروتئین پوشش ویروس وجود دارد.

پ) یکی از ژن های ویروسی، پروتئینی را کد می کند که موجب افزایش فعالیت پروموتر رونویسی ویروسی می‌شود.

ت) یک مشکل عمده در رابطه با آزمون برای آنتی بادی ضد ویروس، واکنش پذیری متقاطع آن با ویروس T- لنفوتروپیک انسانی نوع ۱ است.

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- پ | ۲- ب | ۳- ت |
| ۴- ت | ۵- الف | ۶- ب |
| ۷- پ | ۸- الف | ۹- ث |
| ۱۰- پ | ۱۱- پ | ۱۲- پ |
| ۱۳- ت | ۱۴- ث | ۱۵- ت |

# بخش ۵ قارچ شناسی

## فصل ۴۵ قارچ شناسی پزشکی

**مقدمه**

قارچ شناسی (مایکولوژی) مطالعه قارچ ها است. قارچ ها ارگانیسم هایی یوکاریوتی اند که پشت سر هم با سلسله حیوانی تکامل پیدا کرده اند. اگرچه، برخلاف حیوانات، اکثر قارچ ها غیر متحرک بوده و از دیواره سلولی سختی برخوردار اند. برخلاف گیاهان، قارچ ها غیر فتوسنتزی هستند. تقریباً ۸۰,۰۰۰ گونه قارچ شرح داده شده است، اما کمتر از ۴۰۰ گونه از نظر پزشکی اهمیت داشته و کمتر از ۵۰ گونه بیش از ۹۰٪ از عفونت های قارچی را در انسان ها و حیوانات موجب می شوند. نسبتاً اکثر گونه های قارچ ها برای انسان سودمند اند. آنها در طبیعت ساکن اند و در شکستن و بازیافت مواد آلی حیاتی اند. بعضی از قارچ ها به میزان زیادی کیفیت زندگی ما را به واسطه دست داشتن در تولید نوشیدنی ها و غذا ها، از جمله پنیر، و نان، ارتقا می بخشند. سایر قارچ ها با در اختیار نهادن متابولیت های ثانویه سودمند و فعال از نظر زیستی، مانند آنتی بیوتیک ها (برای مثال، پنی سیلین) و دارو های سرکوب کننده ایمنی (برای مثال، سایکلوسپورین)، در پزشکی به کار می روند. قارچ ها توسط ژنتیک دانان و زیست شناسان مولکولی به عنوان سیستم های مدل جهت بررسی انواعی از فرآیند های یوکاریوتی، از جمله زیست شناسی و نمو ملکولی و سلولی، مورد بهره برداری قرار می گیرند. روی هم رفته، قارچ ها بیشترین تأثیر اقتصادی خود را در قالب پاتوژن‌ها اعمال می‌نمایند. صنعت کشاورزی هر ساله در نتیجه‌ی بیماری‌های قارچی برنج، غلات، حبوبات، و سایر گیاهان، زیان های هنگفتی را متحمل می شود.

به‌سان تمامی یوکاریوت ها، هر سلول قارچی دست کم یک هسته با یک غشای هسته ای، شبکه اندوپلاسمی، میتوکندری، و دستگاه ترشحی دارد. اکثر قارچ ها بی هوازی های اجباری یا اختیاری هستند. آنها شیمیوتروفیک می باشند. آنزیم های ترشحی در آنها طیف گسترده ای از مواد آلی را به نوترینت های محلول می شکنند، که سپس این نوترئینت ها به طور غیر فعال جذب گشته یا به واسطه انتقال فعال به درون سلول برده می شوند.

اصطلاح مایکوز به عفونت های ناشی از قارچ ها اشاره دارد. اکثر قارچ های بیماری زا اگزوژن (برون زاد) بوده، زیستگاه طبیعی شان آب، خاک، و ضایعات آلی است. مایکوز هایی که بالا ترین بروز را دارند، کاندیدیازیس و دِرماتوفیتوزیس، توسط قارچ هایی ایجاد می گردند که بخشی از میکروبیوتای نرمال انسان به شمار رفته و جهت بقا در میزبان انسانی بسیار سازش پیدا کرده اند. به منظور سهولت، مایکوز ها ممکن است در قالب سطحی (superficial)، جلدی (cataneous)، زیر جلدی (subcutaneous)، یا منتشره (systemic) که به اندام های داخلی هجوم می برند، رده بندی شوند (جدول ۱-۴۵). مایکوز های منتشره ممکن است از قارچ های اندمیک، که معمولاً پاتوژن های اولیه اند، یا از قارچ های همه جا حاضر، که غالباً پاتوژن های فرصت طلب ثانویه می باشند، ناشی شوند. گروه بندی مایکوز ها در این طبقات شایع ترین راه ورود و جایگاه اولیه درگیری را بازتاب می دهد. با این همه، همپوشانی قابل ملاحظه ای وجود دارد، زیرا مایکوز های منتشره اغلب تظاهرات تحت جلدی را نشان می دهند و بالعکس. اکثر بیمارانی که عفونت های فرصت طلب را توسعه می دهند، بیماری های زمینه ای جدی و دفاع های میزبانی تضعیف شده دارند. اما مایکوز های منتشره اولیه نیز در چنین بیمارانی رخ می دهند، و فرصت طلب ها همچنین اغلب اشخاص برخوردار از سیستم ایمنی کارآمد را آلوده می سازند.

در جریان عفونت، اکثر بیماران علیه آنتی ژن های قارچی، پاسخ های درخور توجهی از ایمنی سلولار و هومورال را توسعه می دهند.

از آنجایی که پیشرفت های پزشکی به طور معنی داری بقای بیماران مبتلا به سرطان، ایدز، و دریافت کنندگان سلول بنیادی خون ساز و عضو سخت را طولانی نموده اند، بروز مایکوزهای فرصت طلب به طور معنی داری افزایش یافته است. قارچ های پاتوژن توکسین های قوی را تولید نمی کنند، و جنبه های بیماری زایی قارچی پیچیده و پلی ژنیک می باشند. به علاوه، عفونت های تجربی نشان داده اند که جمعیت های یک گونه بیماری زا در ویرولانس خود تفاوت دارند، و مطالعات ژنتیکی، ژن های متعددی را شناسایی نموده اند که در بیماری زایی قارچی ایفای نقش می کنند.

اکثر مایکوز ها به دشواری درمان می گردند. به دلیل آن که قارچ ها یوکاریوت هستند، با میزبان های انسانی خود، در تعداد زیادی از ژن های هومولوگ (همسان)، محصولات ژنی، و مسیر ها اشتراک دارند. در نتیجه، برای شیمی درمانی، اهداف منحصر به فرد اندکی وجود دارد. علاقه ی رو به رشدی در خصوص تحقیق برای اهداف درمانی بالقوه و دارو های ضد قارچی وجود دارد.

جدول ۱-۴۵. مایکوز های مهم و قارچ های مسبب

| طبقه | مایکوز | عوامل قارچی مسبب |
|---|---|---|
| سطحی | پیتیریازیس وِرسیکالِر | گونه های مالاسزیا |
| | تینه آ نیگرا | هورتائه وِرنِکیئی |
| | پیدرای سفید | گونه های تریکوسپورون |
| | پیدرای سیاه | پیدرایا هورتِه |
| جلدی | درماتوفیتوزیس | گونه های میکروسپوروم، گونه های تریکوفیتون، و اپیدرموفیتون فلوکوزروم |
| | کاندیدیازیس پوست، مخاط یا ناخن‌ها | کاندیدا آلبیکنس و سایر گونه‌های کاندیدا |
| زیرجلدی | اسپوروتریکوزیس | اسپوروتریکس شِنکیئی |
| | کروموبلاستومایکوزیس | فیالوفروا وِروکوزا، فون سه کائه پدروزی، و سایرین |
| | مایستوما | پِسودالشریابویدیئی ، مادورلا مایستوماتیس، و سایرین |
| | فئوهیفومایکوزیس | اگزوفیلا، بیپولاریس، اِکسرِوهلیوم، و سایر کپک های درماتیاسِئوس |
| اندمیک (اولیه، منتشره) | کوکسیدیوئیدومایکوزیس | کوکسیدیوئیدِس پوساداسیئی و کوسیدیوئیدس ایمیتیس |
| | هیستوپلاسموزیس | هیستوپلاسما کپسولاتوم |
| | بِلاستومایکوزیس | بلاستومایسیس درماتایتیدیس |
| | پاراکوکسیدیوئیدومایکوزیس | پاراکوکسیدیوئیدس بِرازیلیئنسیس |
| فرصت طلب | کاندیدیازیس منتشره | کاندیدا آلبیکنس و بسیاری از دیگر گونه های کاندیدا |
| | کریپتوکوکوزیس | کریپتوکوکوس نئوفورمانس و کریپتوکوکوس گاتیئی |
| | آسپرژیلوزیس | آسپرژیلوس فومیگاتوس و سایر گونه های آسپرژیلوس |
| | هیالوهیفومایکوزیس | گونه های فوساریوم، پائسیلومایسیس، تریکوسپورون، و سایر کپک های شفاف |
| | فئوهیفومایکوزیس | کلادوفیالوفورا بانتیانا؛ گونه های آلتِرناریا، کلادوسپوریوم، بیپولاریس، اکسروهیلوم و کپک های دماتیاسئوس متعدد دیگر |
| | موکورمایکوزیس (زایگومایکوزیس) | گونه های رایزوپوس، لیچتیمیا، کانینگامِلا، و سایر زایگومایست ها |
| | پنومونیه پنوموسیستیس | پنوموسیستیس جیرووِسی |
| | پنی سیلوزیس | پنی سیلیوم مارنِفئی |

**واژه نامه**

**جوانه زنی :** روش معمول تولید مثل غیر جنسی، مشخصه ای از مخمر ها. در جریـان میتوز، دیواره سلولی والد به سمت خارج بیرون می زند و برای تشکیل یک جوانه نوپا که حـاوی هسته جدید است، بزرگ می شود. یک سلول قارچی ممکن است یک یا چند جوانه را تولید نماید.

**کونیدیوم ها :** ساختار های تولید مثل غیر جنسی (میتوسپور ها) که از تغییر شکل یک مخمر رویشی یا سلول هیفی یا از یک سلول کونیدیوژنوس (کونیدیوم زا) تخصصی شده، کـه ممکن است ساده یا پیچیده باشد، تولید می شوند. کونیدیوم ها ممکن است بر روی هیف های تخصصی شده، موسوم به کونیدیوفور ها ایجاد شوند. میکروکونیدیوم ها کوچک و ماکروکونیدیوم ها بزرگ و چند سلولی اند.

**آرتروکونیدیوم ها (آرتروسپور ها) :** کونیدیوم هایی که ماحصل قطعه قطعه شدن سلول های هیفی هستند (شکل ۱-۴۵).

**بلاستوکونیدیوم ها (بلاستوسپور ها) :** تشکیل کونیدیومی از طریق فرآیند جوانه زنی (مانند مخمرها).

**کلامیدوسپور ها (کلامیدوکونیدیوم ها) :** کونیدیوم های بزرگ، با دیواره ضخیم، و معمولاً کروی که از سلول های هیف انتهایی یا زائد تولید می‌شوند.

**فیالوکونیدیوم ها :** کونیدیوم‌هایی که توسط یک سلول کونیدیوم زای گلدان مانند، موسوم به فیالید تولید می گردند (مانند آسپرژیلوس فومیگاتوس، شکل ۶-۴۵).

**قارچ های دِماتیاسِئوس :** قارچ هایی که دیواره های سلولی آنها حاوی ملانین است، که پیگمان (رنگدانه) قهوه ای تا سیاه را اعطا می نماید.

**قارچ های دی مورفیک (دو شکلی) :** قارچ هایی که از دو شکل رشد، نظیر کپک و مخمر برخوردار اند، که تحت شرایط مختلف رشد توسعه می یابند (برای مثال، بلاستومایسس درماتایتیدیس در شرایط آزمایشگاهی، هیف ها، و در بافت، مخمر ها را شکل می دهد)

**هیف ها :** فیلامنت (رشته) های لوله ای و شاخه دار سلول‌های قارچی (به عرض µm ۱۰-۲)، شکل کپکی رشد. اکثر سلول هـای هیفی توسط دیواره هـای عرضی منفذ دار یا سِپتوم (تیغک) هـا مجزا می شونـد، اما هیف های زایگومایستوس به طور مشخص پراکنده و جدا جدا هستند. هیف های رویشی یا زیرلایه (بستری)، کلنی را لنگر و نوترئینت ها را جذب می کنند. هیف های هوایی از بالای کلنی بیرون می زنند و ساختار های تولید مثلی را در بر می گیرند.

**آنامورف :** حالت میتوزی یا غیر جنسیِ یک قارچ. تاکسون های قارچی آنامورفیک بر پایه ساختار های تولید مثل غیر جنسی خود (یعنی میتوسپور ها) شناسایی می شوند.

**کپک :** کلنی هیفی یا میسلیومی یا شکل رشد.

**میسلیوم :** توده یا بستر هیف ها، کلنی کپک

**تلئومورف :** حالت میتوزی یا جنسیِ یک قارچ، که مستلزم پلاسموگامی، کاریوگامی، و میوز است.

**پسودوهیف ها (هیف های کاذب) :** زنجیره هایی از جوانه های طویل یا بلاستوکونیدیوم ها.

**سپتوم (تیغک) :** دیواره عرضی هیفی، معمولاً منفذ دار

**اسپورانژیوسپور ها :** مشخصه ی ساختار های غیر جنسی راسته موکورالِس؛ آنها اسپور هـای میتوزی انـد که درون یک اسپورانژیومِ محصور شده تولید می گردند، و اغلب توسط یک اسپورانژیوفور حمایت می شوند (شکل های ۲-۴۵ و ۳-۴۵ را ببینید).

**اسپور :** یک پروپاگیول تخصصی شده با ارزش بقای افزایش یافته، نظیر مقاومت در برابر شرایط نامطلوب یا ویژگی های ساختاری ای که پراکندگی را به پیش می برند. اسپور ها ممکن است نتیجه ی تولید مثل غیر جنسی (مانند کونیدیوم ها، اسپورانژیوسپور ها) یا جنسی (ادامه را ببینید) باشند [پروپاگیول : هر ماده ای که به منظور انتشار یک ارگانیسم به مرحله بعدی در چرخه حیات آن از طریق پراکندگی استفاده می شود].

**اسپور های جنسی :** در جریـان تولید مثل جنسی، سلول هـای هاپلوئید از سویه های سازگار از طریق فرآیند پلاسموگامی، کاریوگامی، و میـوز جفت می شوند [پلاسموگامی : مرحله ای در تولید مثل جنسی قارچ هـا. در این مرحله، دو میسلیوم والد بدون ادغام هسته ها با هم در می آمیزند. پس از وقوع پلاسموگامی، میسلیوم ثانویه شکل می گیرد. میسلیوم ثانویه متشکل از سلول های دی کاریوتیک (دو هسته ای)، یک هسته از هر میسلیوم والد، است کاریوگامی : ادغام پیش هسته های دو سلول].

**آسکوسپور ها:** در شاخه آسکومایکوتـا، به دنبال میـوز، چهار تا هشت میوسپـور درون یک آسکوس شکل می گیرد.

**بازیدوسپور ها :** در شاخه بازیدومایکوتـا، به دنبال میـوز، چهار میوسپـور معمولاً در سطـح یـک ساختـار تخصصی شده (بازیدیـوم گُـرز مانند) شکـل می گیرد.

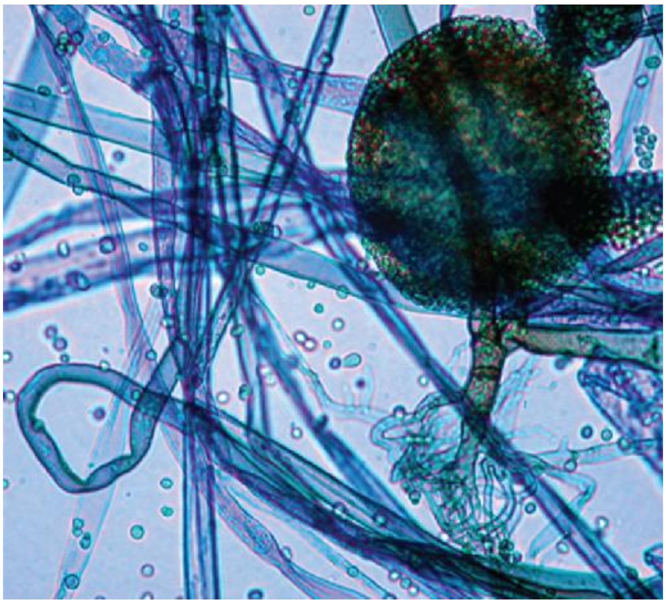
**زایگوسپور ها :** در راسته موکورالس، به دنبال میوز، یک زایگوسپور بزرگ و با دیواره ضخیم شکل می گیرد.

**مخمر ها :** سلول های قارچی تک سلولی، کروی تا بیضوی (µm ۱۵-۳) که معمولاً با جوانه زدن تکثیر می یابند.

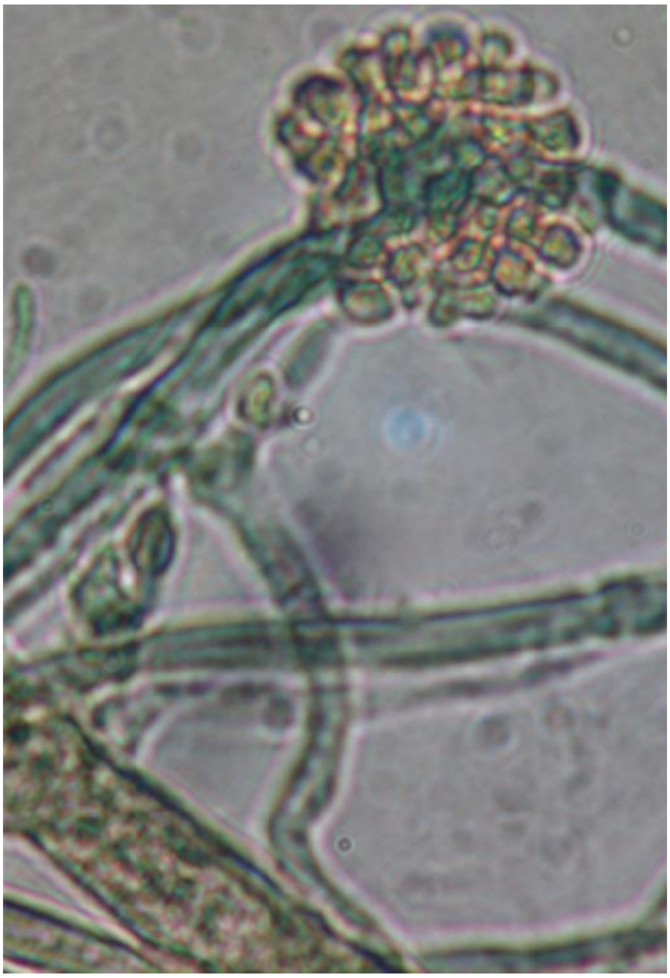
## ویژگی های کلی و رده بندی قارچ ها

قارچ ها در دو شکل پایه، به صورت مخمر و کپک، رشد می کنند. رشد در شکل کپک با تولید کلنی های رشتـه ای (فیلامِنتـوس) چند سلولی رخ می دهد. این کلنی ها از لوله های استوانه ایِ شاخه دار موسوم به هیف تشکیل می شوند، که قطر آنها از ۲ تا ۱۰ میکرومتر متغییر است. توده هیفِ در هم تنیده که در جریان رشد فعال تجمع می یابد، میسلیوم می باشد. بعضی از هیف ها به واسطه دیواره های عرضی یا تیغک ها که معمولاً در فواصل منظم طی رشد هیفی شکل می گیرند، به سلول ها تقسیم می شوند. هرچند، اعضای راسته موکورالس هیف هایی را تولید می کنند که به ندرت تیغک دار هستند. هیف های رویشی یا زیرلایه در محیطِ حمایت کننده نفوذ نموده، کلنی را لنگـر می نمایند، و به جـذب نوترئینت هـا می پردازند. در مقـابل، هیف های هوایی بالای سطح میسلیوم بیرون می زنند و معمولاً ساختار های تولید مثلی کپک را در بر دارند. هنگامی که یک کپک از یک نمونه بالینی جدا شود، سرعت رشد، نمای میکروسکوپی، و مورفولوژی میکروسکوپی اش معمولاً برای تعیین جنس و گونه آن کفایت می کند. کمک کننده ترین ویژگی های فنوتیپی، اونتوژنی (رشد شناسی) و مورفولوژی (شکل شناسی) اسپور های تولید مثل غیر جنسی، یا کونیدیوم ها هستند (شکل های ۲-۴۵، ۳-۴۵، ۴-۴۵، ۵-۴۵، ۶-۴۵، ۷-۴۵، و ۸-۴۵ را ببینید).

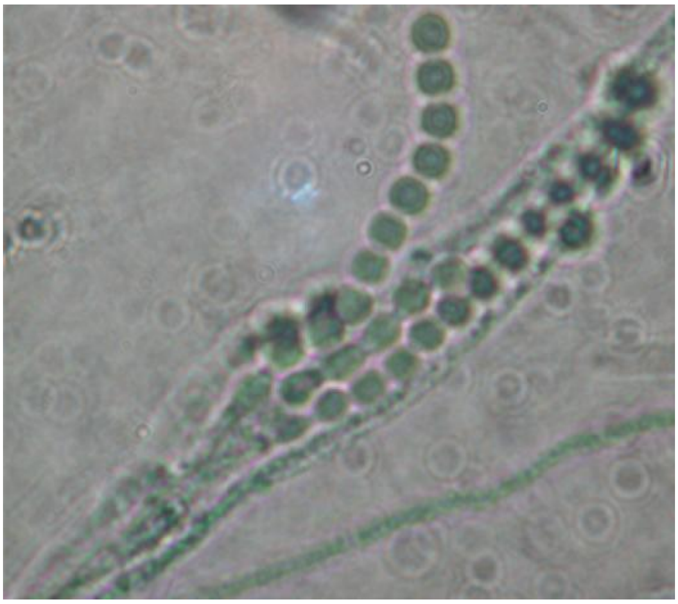
*شکل ۱-۴۵. آرتروکونیدیوم های شکل گرفته به واسطه قطعه قطعه شدن سلول های هیفی به کونیدیوم های قشرده (۴۰۰x).*



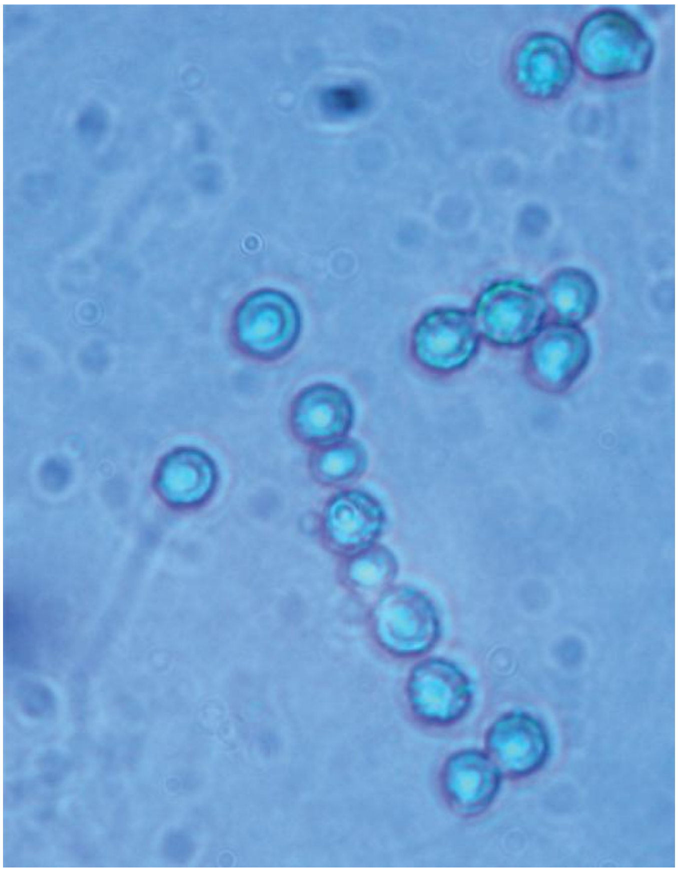
*شکل ۲-۴۵. رایزوپوس. اسپورانژیـوم این کپک اسپورانژیوسپور هـا را آزاد می کند، اما آنها بـه اسپورانژیوفـورِ پشتیبانی کننده متصل باقی می مانند و ریزوئید ها در پایه اسپورانژیوفور نمایان هستند (۲۰۰×).*



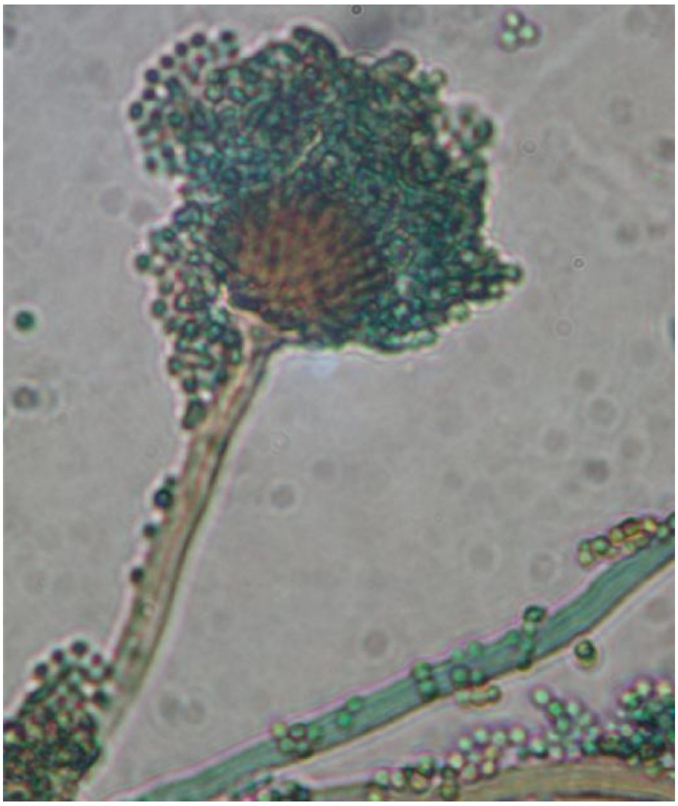
*شکل ۳-۴۵. کانینگاملا بِرتولشیا. اسپورانژیوسپور ها درون اسپورانژیول ها تولید می شوند که به یک وزیکول اتصال داشته و توسط یک اسپورانژیوفور پشتیبانی می گردد (۴۰۰×).*



*شکل ۴-۴۵. پنی سیلیوم. زنجیره های کونیدیوم ها توسط فیالید ها تولید گشته، که به وسیله یک کونیدیوفور شاخه دار پشتیبانی می شود. کونیدیوم پایه جدید ترین است (۴۰۰×).*

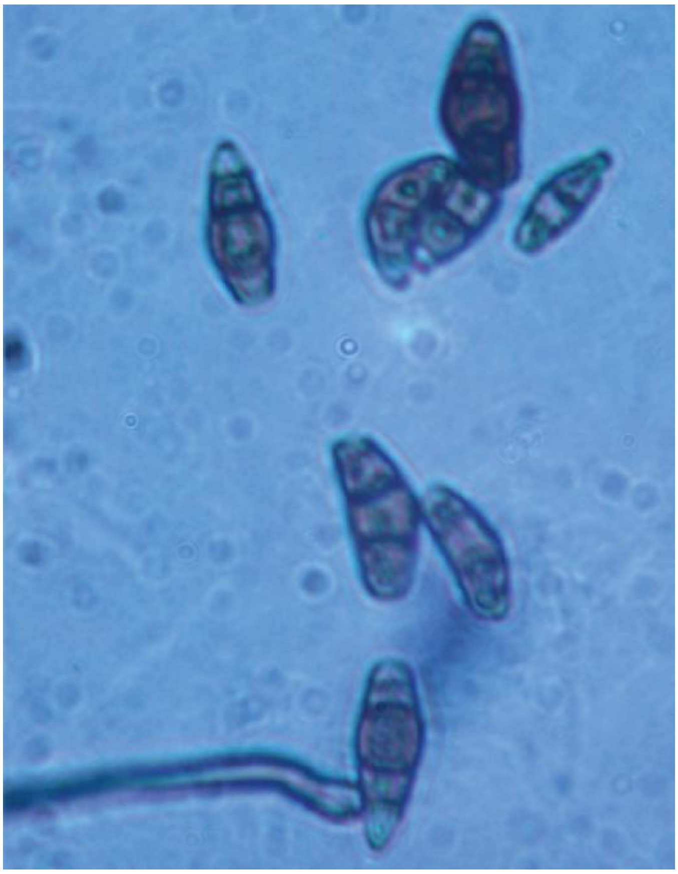


*شکل ۵-۴۵. اسکوپولاریوپسیس. این زنجیره از کونیدیوم ها توسط یک آنِلاید تولید می شود که نوع دیگری از سلول کونیدیوم زا است (۴۰۰×).*



شکل ۶-۴۵. آسپرژیلوس فومیگاتوس. فیالید ها در بالای یک وزیکول متورم در انتهای یک کونیدیوفور طویل شکل گرفته اند. کونیدیوم های پایه جوان ترین هستند. کونیدیوم های بالغ از دیواره خشن برخوردار اند (×۴۰۰).

شکل ۷-۴۵. بیپولاریس. کپک دماتیاسئوس که ماکروکونیدیوم‌های مشخص با دیواره ضخیم را تولید می نماید (×۴۰۰).



شکل ۸-۴۵. کورووُلا ریا. کپک دماتیاسئوس که ماکروکونیدیوم های انحنا دار مشخص با سلول های مرکزیِ به وضوح بزرگتر را تولید می کند (×۴۰۰).

مخمر ها سلول هایی منفرد، معمولاً کروی تا بیضی شکل اند، و قطر آنها از ۳ تا ۱۵ میکرومتر فرق می کند. اکثر مخمر ها به واسطه جوانه زدن تکثیر می یابند. جوانه با یک بیرون زدگی جانبی یا انتهایی از رشد دیواره سلولی جدید که در جریان میتوز بزرگ می شود، آغاز می گردد. یک یا چند هسته وارد تکثیر شده وارد جوانه نوپا (در حال تکوین) می شوند. سپس، تیغه ای شکل می گیرد و با سلول والد جدایی ایجاد می نماید. بعضی از گونه ها جوانه هایی را تولید می نمایند که به طور مشخص در جدا شدن ناکام می مانند، و طویل می شوند؛ سپس، ادامه روند جوانه زنی، زنجیره ای از سلول های مخمر طویل شده به نام پسودوهیف ها (هیف های کاذب) را به وجود می آورد. کلنی های مخمر معمولاً نرم، مات به اندازه mm ۳-۱ و کرم رنگ می‌باشند. از آنجایی که کلنی‌ها و مورفولوژی میکروسکوپی بسیاری از مخمرها کاملاً شبیه است، گونه های مخمر بر پایه آزمون‌های فیزیولوژیک و تعداد کمی از اختلافات مورفولوژیک کلیدی شناسایی می شوند. بعضی از گونه های قارچ ها دی مورفیک (دو شکلی) اند و قادر می باشند بر اساس شرایط محیطی،نظیر دما و نوتریئنت های موجود، به صورت مخمر یا کپک رشد نمایند.

چرخه حیات قارچ ها متنوع است. بر اساس گونه قارچی، شمار کروموزوم هسته ای غالب ممکن است هاپلوئید یا دی پلوئید باشد. بعضی از گونه ها کلاً

با رشد کلونال یا تولید مثل غیر جنسی حضور دارند، و به استثنای جهش های خود به خودی، هر سلول یک کلون ژنتیکی خواهد شد. بسیاری دیگر از گونه ها قادر به تولید مثل جنسی اند، که ممکن است برای جفت گیری و میوز نیازمند الگو های متفاوت از نظر ژنتیکی باشند، و یا ممکن است این طور نباشند. تولید مثل غیرجنسی و همچنین جنسی می‌تواند به تولید اسپورها بیانجامد، که بر بقا می افزایند. اسپور ها معمولاً به حالت خوابیده (در حال کمون) هستند، به آسانی پراکنده می شوند، به شرایط نامطلوب مقاوم تر اند، و زمانی که شرایط برای رشد مساعد باشد، به سلول های رویشی جوانه می زنند. اسپور های مشتق شده از تولید مثل غیر جنسی و جنسی به ترتیب، حالت‌های آنامورفیک و تلئومورفیک نامیده می شوند. به سان سلول های رویشی، اسپورهای غیر جنسی مولود های میتوزی (یعنی میتوسپورها) هستند. قارچ های پزشکی دو نوع اصلی از اسپور های غیر جنسی را تولید می کنند : کونیدیوم ها که توسط اکثر قارچ های پاتوژن تولید می شوند، و در راسته موکورالس، اسپورانژیوسپور ها (ادامه و واژه نامه را ببینید). ویژگی هایی از اسپور ها که حاوی اطلاعات مفید است عبارتند از : اونتوژنی یا رشد شناسی (بعضی از کپک ها ساختار های کونیدیوم زای پیچیده ای را تولید می کنند)، و مورفولوژی یا شکل شناسی (اندازه، شکل، بافت، رنگ، و تک سلولی یا چند سلولی بودن). در برخی از قارچ ها، سلول های رویشی ممکن است به کونیدیوم ها (مانند آرتروکونیدیوم ها و کِلامیدوسپور ها) تغییر شکل دهند. در سایرین، کونیدیوم ها توسط یک سلول کونیدیوم زا، نظیر فیالید، تولید می شوند، که خود ممکن است به یک هیف تخصصی شده به نام کونیدیوفور متصل گردد. اسپورانژیوسپور ها ماحصل تکثیر میتوزی و تولید اسپور درون یک ساختار کیسه مانند، موسوم به اسپورانژیوم، هستند، که توسط یک اسپورانژیوفو پشتیبانی می شود.

بعضی از ویژگی های قارچی برای بیماری زایی ضروری اند، اما لزوماً کافی نیستند، نظیر توانایی تکثیر در میزبان پستاندار. فاکتور های ویرولانس متعددی تکامل پیدا کرده اند تا قارچ های پاتوژن را قادر به پایداری در برابر دفاع ها و محیط پُر تنش میزبان یا دور زدن آنها سازند. برخی از این شاخصه های ویرولانس عبارتند از : ترانسفورماسیون های مورفولوژیکی، «سوئیچینگ» یا تغییر زنتیکیِ فرآیند های متابولیکی در پاسخ به محیط میزبان، تولید ادهسین های سطحی که به غشا های سلولی میزبان اتصال می یابند، ترشح آنزیم هایی که سوبسترا های میزبانی را مورد هجوم قرار می دهند (مانند کاتالاز ها، آسپارتیل پروتئیناز ها، فسفولیپاز ها)، اجزای دیواره سلولی که در برابر فاگوسیتوز می ایستند (مانند α-(1,3)-glucan، ملانین، کپسول کریپتوکوکوس)، و تشکیل بیوفیلم ها.

قارچ ها دیواره سلولی مستحکمی دارند که شکل آنها را تعیین و از آنها در برابر فشار های اسمزی و محیطی محافظت می کند. دیواره های سلولی تا حد زیادی از لایه های کربوهیدرات – زنجیره های طویل پلی ساکارید ها – به علاوه گلیکو پروتئین و لیپید ها تشکیل شده اند. بعضی از پلیمر های قندی، نظیر کیتین (یک پلیمر بدون شاخه از *N*- استیل گلوکز آمین با اتصال β-1,4)؛ گلوکان ها که پلیمر های گلوکز اند (مانند β-1,3-glucan و β-1,6-glucan)؛ و مانان ها، پلیمر های مانوز (مانند α-1,6-mannose) در دیواره سلولی بسیاری از قارچ ها یافت گردیده اند. این اجزا به منظور ایجاد ماتریکس چند لایه دیواره سلولی، پیوند عرضی برقرار می نمایند. به علاوه، سایر پلی ساکارید ها ممکن است برای گونه های قارچی خاص منحصر به فرد باشند. در جریان عفونت، دیواره های سلولی قارچی ویژگی های پاتوبیولوژیکی مهمی را اعمال می نمایند. اجزای سطحی دیواره سلولی اتصال قارچ را به سلول های میزبان میانجی گری می‌کنند. بخش‌های دیواره سلولی قارچی به گیرنده های تشخیص الگو روی غشا های سلول میزبان، نظیر برخی گیرنده های شبه toll اتصال یافته، پاسخ های ایمنی ذاتی را تحریک می کنند. گلوکان ها و سایر پلی ساکارید های دیواره سلولی ممکن است آبشار کمپلمان را فعال سازند و یک واکنش التهابی را برانگیزند. اکثر این پلی ساکارید ها توسط میزبان به طور ضعیف تخریب می شوند و می توانند با رنگ های بافت شناسی ویژه مورد شناسایی قرار گیرند. دیواره های سلولی همچنین آنتیژن‌های ایمونودومینانت (غالب در تحریک ایمنی) را آزاد ساخته که ممکن است پاسخ های ایمنی سلولی و آنتی بادی های تشخیصی را فرا بخوانند. علاوه بر این، بعضی از مخمر ها و کپک ها از دیواره های سلولی ملانین دار برخوردار اند، که به کلنی قارچی رنگدانه قهوه ای یا سیاه می بخشد. چنین قارچ هایی دِماتیاسئوس (تیره رنگ) هستند. چند مطالعه نشان داده اند که ملانین سبب محافظت این قارچ ها از دفاع های میزبانی می شود.

**تاکسونومی**

در ابتدا، قارچ ها عمدتاً بر پایه راه های تولید مثل جنسی و داده های فنوتیپی طبقه بندی می شدند. این شیوه ها با سیستماتیک ملکولی، که ارتباطات فیلوژنتیک را دقیق تر انعکاس می دهند، جایگزین شده اند. ابهاماتی در خصوص واگرایی قارچ ها و حیوانات و اجداد باقی مانده آنها وجود دارد. قارچ های پست تر در شاخه زایگومایکوتا قرار گرفتند، اما این شاخه که نشان داده شد پلی فیلِتیک (از نژاد های مختلف) بود، با شاخه گلومِرولومایکوتا، چهار زیرشاخه و دو راسته کپک های بیماری زای حیوانات (زوپاتوژنیک)، موکورالِس و انتوموفتُورالِس، جایگزین شده است. با این حال، دو تا از بزرگ ترین شاخه ها، آسکومایکوتا و بازیدومایکوتا، به خوبی به واسطه آنالیز های فیلوژنتیک پشتیبانی می شوند. هر سه شاخه دارای مخمر، کپک، و گونه های دی مورفیک اند. شاخه آسکومایکوتا (یا آسکومایسِت ها) مشتمل

بر بیش از ۶۰٪ از قارچ های شناخته شده و حدود ۸۵٪ از پاتوژن های انسانی است. اکثر قارچ های پاتوژن دیگر اعضای شاخه بازیدومایکوتا (بازیدو مایست ها) یا راسته موکورالس هستند. این تاکسون های به لحاظ پزشکی وابسته، به واسطه شیوه های تولید مثل خود متمایز می گردند. تولید مثل جنسی به طور معمول زمانی اتفاق می افتد که سویه های سازگار با جفت گیری، در یک گونه توسط فِرومون ها تحریک گردند تا متحمل پلاسموگامی، کاریوگامی (ادغام هسته ای) و میوز شوند، که به تبادل اطلاعات ژنتیکی و تشکیل اسپور های جنسی پاپلوئید می انجامد.

برای کپک ها درون راسته موکورالس، هیف های رویشی تعداد اندکی تیغک زایی داشته، محصول تولید مثل جنسی بین جدا شده های سازگارِ جفت شونده، یک زایگوسپور است، و تولید مثل غیر جنسی از راه اسپورانژیوم ها رخ می دهد، که بر روی اسپورانژیوفور های هوایی حمل می شوند (واژه نامه را ببینید). مثال ها عبارتند از : رایزوپوس، لیکتِیمیا، و کانینگهاملا. در میان آسکومایست ها، تولید مثل جنسی معمولاً مستلزم ادغام سویه های سازگار جفت شونده می باشد و نیازمند تشکیل یک کیسه یا آسکوس است، که در آن کاریوگامی و میوز رخ داده، آسکوسپور های هاپلوئید تولید می شوند. آنها با تولید کونیدیوم ها به طور غیرجنسی تکثیر می یابند. کپکهای آسکومایسِتوس هیف های سپِتوم (تیغک) دار دارند. اکثر مخمر های پاتوژن (ساکارومایسس، کاندیدا) و کپک های پاتوژن (کوکسیدیوئیدس، بلاستومایسس، ترایکوفایتون) آسکومـایست هستند. بلاستومایست ها مشتـمل بر ماشروم هـا به علاوه گونه های پاتوژن کریپتوکوکوس می باشند. تولید مثل جنسی به هیف های دی کاریوتیک و چهار بازیدیوسپور جدید می انجامد که توسط یک بازیدیوم گرز مانند پشتیبانی می شوند. در آزمایشگاه تشخیصی، رویکرد های متعددی برای شناسایی جدا شده های بالینی، از جمله ویژگی های ملکولی و فنوتیپی (مانند توالی های DNA ی امضا، مورفولوژی ساختار های تولید مثلی، خصوصیات فیزیولوژیک) توسعه پیدا کرده اند. جدا شده های بالینی تقریباً همواره عفونت را توسط یک کلون واحـد نشان می دهند، و در آزمایشگـاه به طور غیـر جنسی تکثیر می شوند. در نتیجه، بسیاری از قارچ های پاتوژن در ابتدا بر اساس ساختار های تولید مثل غیر جنسی یا حالت های آنامورفیک خود رده بندی شده اند، و با کشف بعدیِ چرخه جنسی، چنین تاکسون های نام تلئومورفیـک را کسب کرده انـد. بعضی از قارچ هـا، در طی تکـامل به پاتوژن های موفق، ظاهراً توانایی تولید مثل جنسی را از دست داده اند.

## تشخیص آزمایشگاهی مایکوز ها

اکثریت قریب به اتفاق قارچ ها برای اقامت در زیستگاه های محیطی ای تکامل پیدا کرده اند که در آنها بر روی سوبسترا های آلی به سهولت رشد نموده و از شرایط زیان بار حفظ می شوند. اگرچه این قارچ های اگزوژن قادر به نفوذ در سطوح آسیب ندیده ی میزبانان سالم نیستند، آنها ممکن است به طور تصادفی، با مواجهه یک جراحت با قارچ های مقیم در خاک، آب، هوا، یا گیاهان، کسب گردند. هنگامی که سلول های قارچی در سطوح جلدی یا مخاطی، نظیر پوست یا دستگاه های تنفسی، ادراری، و گوارشی رخنه نمایند، آنها توسط دفاع های میزبان سالم دفع می شوند. قارچ های بالقوه پاتوژن باید قادر به رشد در دمای $37\ ^{\circ}C$ بوده، نوتریئنت ها را از میزبان به دست آورند، و از پاسخ های ایمنی بگریزند. چند صد قارچ محیطی با این ویژگی ها تنها درصد اندکی از گونه های جهانی را ارائه می دهند. متأسفانه، چند قارچ بسیار شایع با این توانایی ها قادر به ایجاد عفونت های فرصت طلب و تهاجمی در بیماران واجد دفـاع های ایمنیِ به خطـر افتاده می باشند (برای مثال، آسپرژیلوزیس، کریپتوکوکوزیس). در مجموع، اکثر مایکوز ها از کپک های غیر تهاجمیِ سازش یافته برای رشد بر روی پوست، مو، یا ناخن ها، و توسط گونه هـای اندوژن کاندیـدا، که از اعضای مایکوبیـوم انسان هستند، ناشی می شوند. هرچند، قارچ های پاتوژن، صرف نظر از منبع آنها، به استثنای درماتوفیت ها، مسری نیستند، و انتقال در میان انسان ها یا حیوانات بسیار نادر است. این فصل شایع ترین مایکوز ها را شرح می دهد، اما پاتوژن های جدید هر ساله گزارش می شوند. همچنین این فصل دو مکانیسم متفاوت را که به موجب آن قارچ هـا در انسان بیماری ایجـاد می کنند – خوردن توکسین های قارچی، یا مواجهه با اجزای دیواره سلول قارچی که پاسخ های آلرژیک با واسطه IgE را فرا می خوانند – به طور مختصر پوشش می دهد.

به طور کلی، قطعی ترین شیوه های عفونت قارچی عبارتند از : کشت پاتوژن، بررسی میکروسکوپی، شناسایی DNA قارچیِ اختصاصی به گونه، و سرولوژی. از آنجایی که این شیوه ها در دسترسی، اختصاصیت، حساسیت، روش ها، و زمان فرق دارند، استفاده از چند راهکار تشخیصی، منطقی است.

### الف) نمونه ها

نمونه های بالینیِ جمـع آوری شده برای بررسی میکـروسکوپی و کشت، بر اساس جایگـاه (هـای) عفونت و وضعیـت بیمـار تعیین می شوند. تمـام نمونه ها، به ویژه نمونه های برگرفته از جایگاه هایی که به طور طبیعی استریل اند، نظیر خون، بیوپسی های بافت، مایع مغزی نخاعی، و غیره، باید با استفاده از تکنیک آسپتیک به دست آیند. نمونه های برگرفته از جایگاه های غیر استریل بدن عبارتند از : ضایعات پوستی و زیر پوستی، سوآب های نازوفارنکس و تناسلی، مایع حاصل از شستشوی برونکوآلوئولار، ادرار، و زخم. برای به حداقل رساندن رشد باکتریایی، نمونه ها باید ظرف دو ساعت به آزمایشگاه تشخیصی انتقال داده شوند. هرگاه یک عفونت قارچی مورد ظن باشد، آزمایشگاه تشخیصی اعلام می نماید، زیرا برای شناسایی قارچ های پاتوژن، رنگ آمیزی ها و محیط های کشت اختصاصی توسعه پیدا کرده اند.

**ب) بررسی میکروسکوپی**

یک یا دو قطره از یک نمونه آبی، نظیر خلط، ادرار، مایع مغزی نخاعی، یا مکش را می توان بر روی یک لام شیشه ای در قطره ای از هیدروکسید پتاسیم (KOH) ۲۰-۱۰ درصد قرار داد، و پس از گذاردن لامل، لام را در زیر میکروسکوپ با عدسی های با قدرت پایین و بالا (۴۵۰×) بررسی نمود. KOH هر سلول بافتی را حل می کند، و دیواره های سلولی قارچی مقاوم و بسیار سرسخت را نمایان تر می سازد. این روش همچنین می تواند برای بررسی تراشه های پوستی یا نمونه های بافتی خرد شده به کار رود. حساسیت محلول KOH با افزودن کالکوفلئور وایت بهبود می یابد. کالکوفلئور وایت یک رنگ غیر اختصاصی دیواره سلولی قارچی است که با میکروسکوپ فلئورسنت قابل مشاهده می باشد. یافتن قارچ ها در خلط، ترشحات چسبناک، و بافت خرد شده می تواند همچنیـن با نمونه های آماده شده با KOH به واسطه حرارت ملایم دادن لام جهت حل باقیمانده های بافتی اضافی و سلول های التهابی، مورد بررسی قرار گیرد. قارچ ها همچنین می توانند در اسمیر های خون، CSF، و سایر نمونه های رنگ آمیزی شده با گرم یا رایت مشاهده گردند.

در نمونه های بیوپسیِ تثبیت شده در فرمالین، قارچ ها می توانند با رنگ آمیزی معمول هیستوپاتولوژیک هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) پی برده شوند. هرچند، رنگ آمیزی های اختصاصی شده ی دیواره سلولی قارچی حساس تر اند. دو رنگ آمیزی رایج تر، گوموری - متنامین سیلوِر (GMS) و اسید - شیف دوره ای (PAS) هستند، که دیواره های قارچی را به ترتیب به رنگ سیاه و رنگ قرمز در می آورند. سایر رنگ آمیزی های اختصاصی شده، نظیر رنگ آمیزی کپسول کریپتوکوکوس، در بخش های بعدی شرح داده شده اند.

هرچند حساسیت بررسی های میکروسکوپی بر اساس مایکوز و میزان بیماری متفاوت است، این بررسی ها می توانند بسیار سریع انجام گیرند و اغلب قطعی می باشند. در میزبان، اکثر قارچ ها در قالب مخمر، هیف، یا ترکیبی از مخمر و هیف کاذب رشد می کنند. جدول ۲-۴۵ طیف ساختار های قارچی در بدن میزبان را ارائه نموده است. در بسیاری از موارد، پاتوژن هایی که تنها در قالب مخمر حضور دارند، برای دستیابی به یک تشخیص فوری، به اندازه کافی در اندازه و شکل متمایز اند. در سایر موارد، بر اساس نمای قارچ (برای مثال، هیف های بدون تیغک یا دیواره های سلولی مایل به قهوه ای) و جایگاه نمونه (برای مثال، سطحی یا منتشره)، لیست عوامل قارچی احتمالی به طور قابل توجهی محدود می شود.

جدول ۲-۴۵. ساختار های قارچی کلیدیِ مشاهده شده در بررسی های میکروسکوپی نمونه های بالینی

| مورفولوژی غالب | مایکوز ها |
| --- | --- |
| مخمر ها — جوانه های منفرد یا متعدد | بلاستومایکوزیس، هیستوپلاسموزیس، پاراکوکسیدیوئیدومایکوزیس، پنیسیلیوزیس، اسپوروتریکوزیس |
| مخمر ها با کپسول ها | کریپتوکوکوزیس |
| هیف ها — تیغک دار | هیالوهایفومایکوزیس — گونه های آسپرژیلوس، فوزاریوم، ژئوتریکوم، ترایکوسپورون، سایرین |
| هیف ها — تیغک دار در نمونه های پوست و ناخن | درماتوفیتوزیس |
| هیف ها — بدون تیغک | موکورمایکوزیس — گونه های رایزوپوس، لیکتیمیا، کانینگهاملا، سایرین |
| هیف ها — تیغک دار؛ دیواره های سلولی مایل به قهوه ای | فئوهایفومایکوزیس — گونه های بیپولاریس، کلادوسپوریوم، کورووُلاریا، اکسروهیلوم، سایرین |
| مخمر ها و هیف های کاذب | کاندیدیازیس — گونه های کاندیدا |
| مخمر ها و هیف ها در تراشه های پوستی | پیتیریازیس ورسیکالر |
| اسفرول ها | کوکسیدیوئیدومایکوزیس |
| سلول های اسکلروتیک — دیواره های سلولی مایل به قهوه ای | کروموبلاستومایکوزیس |
| گرانول های گوگرد | مایستوما |
| آرتروکونیدیوم ها در مو | درماتوفیتوزیس |
| کونیدیوم ها در حفره ریوی | هیالوهایفومایکوزیس — گونه های آسپرژیلوس، فوزاریوم، سایرین |
| کیست ها (آسکوس ها) در نمونه های ریوی | پنوموسیستیس |

**پ) کشت**

در اکثر موارد، کشت نسبت به بررسی مستقیم، حساس تر است، و بخشی از مواد جمع آوری شده برای بررسی میکروسکوپی باید کشت شود. محیط سنتی قارچ شناسی، سابورود دکستروز آگار (SDA)، که حاوی گلوکز و پپتون اصلاح شده (pH = ۷/۰) است، به کار می رود، زیـرا رشد باکتری هـا را محـدود می کند. خصوصیات مورفولوژیک قارچ ها که جهت شناسایی مورد استفاده قرار می گیرند، از رشد روی SDA تعریف می شوند. اگرچه، سایر محیط ها از قبیل مولِّد آگار مهاری (IMA)، به برداشت قارچ ها از نمونه های بالینی کمک می نمایند. جهت کشت قارچ های پزشکی از نمونه های غیر استریل، آنتی بیوتیک های ضد باکتریایی (مانند جنتامایسین، کلرامفنیکل) و سیکلو هگزامید به ترتیب به منظور مهار باکتری‌ها و کپک های ساپروبیک، به محیط ها افزوه می شوند. پس از آن که کشت ها به دست آمدند، پوتیتو دکستروز آگار تولید کونیدیوم ها را تحریک می کند.

برای کشت خون، چند محیط تجاری برای باکتری ها و یا قارچ ها توسعه پیدا کرده اند. اکثر گونه های مخمر در خون می توانند ظرف سه روز در این محیط ها شناسایی و از این محیط ها ساب کالچر شوند. هرچند، کپک ها ممکن است برای مثبت شدن، به چند هفته انکوباسیـون نیاز داشته باشند، و از این رو برای بهینه سازی برداشت آنها، باید روش های ویژه ای مورد استفاده قـرار گیرد. مخمر ها در دمـای ۳۷ °C و کپک ها در دمـای ۳۵ °C بهتـر رشد می کنند. هنگـامی که یک قارچ دی مورفیـک مورد ظن است، محیط ها و دما های انکوباسیون متعدد توصیه می شوند. شیوه ایده آل برای موارد احتمالی فانجمی، یک لوله تجاری لیز – سانتریفیوژ (Isolator) که خون به طور مستقیم به آن افزوده می شود. این لوله حاوی آنتی کوآگولانت (ضد انعقاد) و دترجنت (شوینده) برای لیز سلول های خونی، و آزاد سازی هر سلول قارچی فاگوسیتوز شده است، و سپس این لوله برای به شکل گلوله در آوردن هر قارچ، سانتریفیوژ می گردد. پس از ریختن مایع رویی، گلوله، سوسپانسیون شده، بر روی پلیت های آگار محیط های مایکولوژیک، کشت خطی می شود، و انکوباسیون آن انجـام می پذیرد. کشت های مثبت اکثر مخـمر ها یا کپک ها را می تـوان بر اساس فنوتیپ های مورفولوژیک و فیزیولوژیک شناسایی نمود. چند سیستم میکروکالچر تجاری برای مخمر ها قادر به تولید پروفایل های جذبی سوبسترا هستند، و به منظور شناسایی اکثر گونه های پاتوژنیک مخمر ها، می تـوان این پروفایل ها را با پایگـاه های بزرگ داده مقایسه کرد. همچـنان که بعداً شـرح داده می شود، برای کمک به شناسایی سریع گونه های کاندیدا، محیط های تخصصی شده (مانند CHROMagar) در دسترس اند.

**ت) سرولوژی**

بخش های بعدی از این فصل شرح خواهند داد که چگونه شناسایی آنتی بادی ها یا آنتی ژن های اختصاصی در سرم یا CSF می تواند اطلاعات تشخیصی و یا پیش آگهی سودمندی را در اختیار بگذارد. در بیمارانی که سیستم ایمنی کارآمد دارند، آزمون های مثبت آنتی بادی ممکن است تشخیص را تأیید، و آزمون های منفی ممکن است بیماری قارچی را نفی نمایند. با این وجود، تفسیر هر آزمون سرولوژیک به حساسیت، اختصاصیت، و ارزش پیشگویانه ی آن در جمعیت بیماران تحت آزمون بستگی دارد.

**ث) شیوه های ملکولی**

تعداد فزاینده ای از آزمایشگاه های بالینی شیوه های مبتنی بر اسید های نوکلئیک، پروتئین ها، یا آنتی ژن های قارچی را برای شناسایی قارچ های پاتـوژن در نمونـه های بالینی یـا پس از برداشت آنها در کشت، به اجـرا در آورده اند. رویکرد های متعددی منتشر شده اند، و سیستم های تجاری در دسترس می باشند، اما هیچکدام به طور گسترده به تصویب نرسیده اند. در دهـه آینده یک یا تعدادی از این شیـوه ها ممکن است روتیـن گردند، به ویژه چنانچه آنها بتوانند اتوماتیک شوند، توان عملیاتی سریعی را فراهم سازند، و میکروب های متعددی را بشناسند. اکثر شیوه های مبتنی بر DNA از PCR برای تقویت توالی های DNA ی ریبوزومی یا سایر ژن های حفظ شده ی اختصاصی به قارچ بهره می برند. با مقایسه توالی های DNA ی یک جدا شده ی قارچی با پایگاه های داده از هزاران توالی DNA ی قارچی، جنس یا گونه ی یک قارچ نامعلوم می تواند مشخص شود. این رویکرد جهت شناسایی کشت صد ها تاکسون قارچی به کار رفته است. وانگهی، انواعی از گـزارشات از PCR برای شناسـایی DNA ی قارچی (عمدتـاً کاندیـدا و آسپرژیلوس) در نمونه های خون و سایر نمونه ها استفاده کرده اند.

ابزار هـای تجاری اتـوماتیک برای شناسایی قارچ هـای پاتـوژن، مبتنی بـر DNA، توسط چنـد شرکت، از جمله Luminex Molecular Diagnostics، Gen-Probe، LightCycler، SeptiFast، و MicroSeq توسعه یافته اند. آنها برای شناسایی معمولاً از پروب های الیگونوکلئوتیدی استفاده می کنند که یک سیگنال تقویت شده توسط فلئورسنس، شناساگر های شیمیایی، یا آنزیم ایمونوآسی را ساطع می نمایند. برای شناسایی سلول های قارچی در نمونه های روی لام، یک کیت آزمون PNA-FISH (هیبـریدیزاسیون در محل فلئـورسنت پپتید – اسید نوکلئیک [peptide-nucleic acid fluorescent in situ hybridization]) با پروب های اختصاصی به گونه می تواند استفاده شود.

شیوه های انگشت نگاری مبتنی بر DNA، نظیر تعیین نوع توالی چند جایگاهی یا MLST (multilocus sequence typing)، زیرجمعیت های فیلوژنتیـک بسیـاری از قارچ هـای پاتـوژن، از جمله گونه هـای کاندیـدا،

کریپتوکوکوس، آسپرژیلوس، و کوکسیدیوئیدس، را شناسایی نموده است. بعضی از این زیرگروه های ملکولی، همچنان که با اختلافات در توزیع جغرافیایی، حساسیت به دارو های ضد قارچی، تظاهرات بالینی، یا ویرولانس همراه اند، از نظر بالینی مرتبط می باشند. برخی از این زیرگروه ها ممکن است گونه های پنهانی را ارائه دهند که نتوان آنها را با شیوه های فنوتیپی متمایز ساخت.

شیوه ملکولی دیگری که به دلیل کاربرد آن برای باکتری های پاتوژن به علاوه برای قارچ ها، رو به گسترش است، مستلزم استخراج پروتئین های میکروبی و سپس ارسال آنها برای طیف سنجی جرمی می باشد. پاتوژن ها با مقایسه الگو های طیفی پروتئین خود با الگو های طیفی پروتئین در پایگاه های داده از گونه های قبلاً آزمایش شده، مورد شناسایی قرار می گیرند. با سهولت آماده سازی نمونه و دسترسی تجاری به ابزار های اتوماتیک، این شیوه — طیف سنجی جرمی یونیزاسیون / دفع لیزری به کمک ماتریکس با زمان پرواز یا MALDI-TOF MS — رفته رفته قابل دسترس تر می شود. در چند مطالعه، عملاً نشان داده شد که MALDI-TOF MS دقیق تر و سریع تر از شیوه های کشت مرسوم است. اکثر داده های فعلی مبتنی بر شناسایی گونه های کاندیدا هستند.

به سان آزمون سریع برای اندوتوکسین، همچنین ماشه آبشار لخته شدگی (clotting cascade) همولنف خرچنگ نعل اسبی (Limulus) توسط β-(1,3)-D-glucan دیواره سلولی قارچی کشیده می شود. این واکنش (Fungicell) برای تعیین کمیت غلظت آن در خون و مایع نخاعی مورد بهره برداری قرار می گیرد. سطوح β-(1,3)-D-glucan برابر با ۸۰ پیکوگرم بر میلی لیتر (pg/mL) یا بیشتر، مثبت بوده و با کاندیدیازیس، آسپرژیلوزیس، پاتوژن های دی مورفیک، و سایر مایکوز های تهاجمی مرتبط است.

## مایکوزهای سطحی

### عفونت های مالاسزیا

پیتیریازیس ورسیکالِر یک عفونت سطحی بسیار شایع و مزمن اِستراتوم کورنِئوم است که توسط گونه های مخمر لیپوفیلیک، مالاسِزیا ایجاد می شود [استراتوم کورنئوم : لایه شاخی، خارجی ترین لایه اپیدرم متشکل از سلول های مرده (کورنئوسیت ها) که فاقد هسته و اندامک اند]. این مخمر ها را می توان از پوست سالم و پوست سالم سر جدا ساخت و آنها بخشی از میکروبیوتای جلدی لحاظ می گردند. بنابراین، عفونت ها احتمالاً از سویه های اندوژن ناشی می شوند. در حال حاضر، ۱۴ گونه از مالاسزیا مشخص شده اند، اما اکثریت قریب به اتفاق موارد پیتیریازیس ورسیکالر از مالاسزیا گلوبوزا، مالاسزیا فورفور، و مالاسزیا سیمپودیالیس پدید می آیند.

عفونت با ماکول های مجزا، مارپیچ، و بسیار رنگدانه دار یا اندک رنگ دانه دار روی پوست، معمولاً در قفسه سینه، قسمت فوقانی پشت، بازو ها، یا شکم مشخص می گردد. این تکه های تغییر رنگ داده ی پوست ممکن است بزرگ شده و با هم ادغام شوند، اما پوسته پوسته شدن، التهاب، و تحریک حداقل است. در واقع، مشکل شایع عمدتاً مسأله زیبایی است. پیتیریازیس ورسیکالر تمام سنین را تحت تأثیر قرار می دهد، و بنا به گزارش، بروز سالانه آن ۸–۵ درصد می باشد. شرایط مستعد کننده عبارتند از : وضعیت ایمنی بیمار، عوامل ژنتیکی، و درجه حرارت بالا و رطوبت.

اکثر گونه های مالاسزیا جهت رشد در محیط کشت به لیپید نیاز دارند. تشخیص با بررسی میکروسکوپیِ مستقیمِ تکه های حاصل از خراش دادن پوست آلوده، مواجهه شده با هیدروکسید پتاسیم (KOH) به تایید می رسد. هیف های کوتاهِ بدون شاخه و سلول های کروی مشاهده می گردند. ضایعات همچنین در زیر لامپِ وود، فلئورسنت می باشند. پیتیریازیس ورسیکالر با استعمال روزانه ی پماد سولفید سِلِنیوم درمان می شود. آزول های موضعی یا خوراکی نیز موثر اند. هدف از درمان، ریشه کنی مالاسزیا از پوست نیست، بلکه کاستن از جمعیت جلدی آن تا سطوح همسفره است.

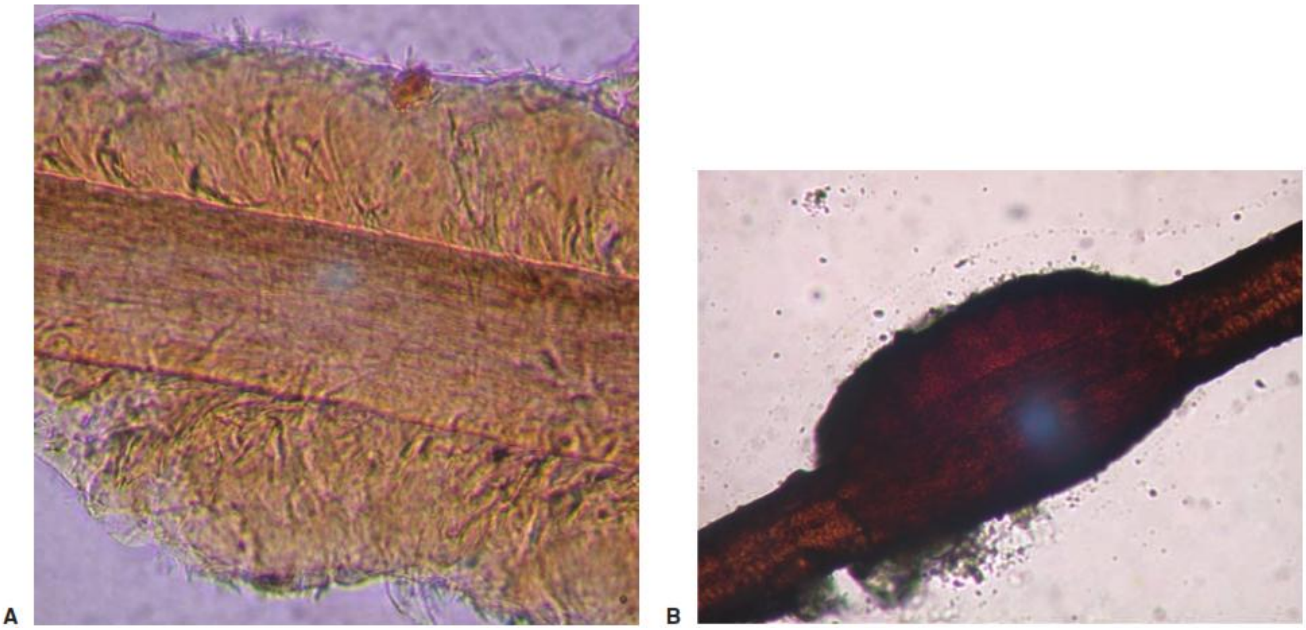
گونه های مالاسزیای اشاره شده در بالا، به علاوه مالاسزیا رِستِریکا، به عنوان عوامل درماتیت سبورئیک (شوره سر) نقش دارند. این نقش آفرینی با این مشاهده که بسیاری از موارد به واسطه درمان با کتوکونازول تخفیف می یابند، مورد حمایت قرار می گیرد. ندرتاً، مالاسزیا ممکن است در آن دسته از بیماران – معمولاً نوزادان – که کل تغذیه را به طور تزریقی یا TPN (total parenteral nutrition) دریافت می دارند، یک فانجِمی فرصت طلب را ایجاد نمایند که نتیجه ای از آلودگی اِمولسیون لیپید است [فانجمی : حضور قارچ در خون]. در اکثر موارد، فانجمی، گذرا بوده و با جایگزینی TPN و سوند داخل وریدی برطرف می شود. تظاهر کمتر شایع دیگر از مالاسزیا، فولیکولیت (عفونت و التهاب فولیکول مو) می باشد.

### تینهآ نیگرا

تینهآ نیگرا (یا تینهآ نیگرا پالماریس) یک عفونت سطحی مزمن و بدون علامت استراتوم کورنئوم است که از قارچ دماتیاسئوس هورتائه (اگزوفیالا) وِرنِکیئی ناشی می شود. این وضعیت در نواحی ساحلی گرم و در میان زنان جوان شایع تر است. ضایعات به صورت رنگ رفتگی تیره (قهوه ای تا سیاه)، اغلب در کف دست دیده می شوند. بررسی میکروسکوپیِ تکه های پوست کنده شده از پیرامون ضایعه، هیف های منشعب (شاخه دار) و تیغک دار و سلول های در حال جوانه زنیِ مخمر با دیواره های ملانین دار را آشکار خواهد ساخت. تینهآ نیگرا به درمان با محلول های کراتولیتیک، اسید سالیسیلیک، یا دارو های ضد قارچی آزول پاسخ خواهد داد.

**پیدرا**

پیدرای سیاه عفونت نُدولار (گره ای) ساقه مو است که توسط پیدرایا هورتهِ ایجاد می شود (شکل ۹-۴۵، B)، پیدرای سفید که ماحصل عفونت با گونه های تریکوسپورون است، ندول (گرهک) های بزرگ تر، نرم تر، و متمایل به زرد را بر روی مو ها ایجاد می کند (شکل ۹-۴۵، A). مو های زیر بغل، ناحیه تناسلی، ریش، و پوست سر ممکن است آلوده شود. درمان برای هر دو نوع، شامل برداشت موی آلوده شده و استفاده از یک عامل ضد قارچی موضعی است. پیدرا در کشور های گرمسیری اندمیک می باشد.




*شکل ۹-۴۵. پیدرا. A : موی پیدرای سفید با گرهک، ناشی از رشد تریکوسپورون (×۲۰۰). B : موی پیدرای سیاه با گرهک سخت و سیاه، ناشی از کپک دماتیاسئوس پیدرایا هورته (×۲۰۰).*

**مایکوز های جلدی**

**درماتوفیتوزیس**

مایکوز های جلدی توسط قارچ هایی ایجاد می شوند که تنها بافت کراتینیزه (پوست، مو، ناخن) را آلوده می نمایند. مهم ترین آنها درماتوفیت ها هستند، گروهی مشتمل بر حدود ۴۰ قارچ که به سه جنس تعلق دارند : میکروسپوروم، ترایکوفایتون، و اپیدرموفایتون. درماتوفیت ها احتمالاً به پوست غیر زنده محدود می گردند، زیرا اکثر آنها قادر به رشد در دمای ۳۷°C یا در حضور سرم نیستند. درماتوفیتوزیس ها در میان شایع ترین عفونت ها در جهان جای دارند. آنها اگرچه می توانند پایدار و دردسر آفرین باشند، اما ناتوان کننده و مخاطره آمیز برای حیات نیستند، هنوز سالانه میلیارد ها دلار برای درمان آنها هزینه می شود. عفونت های درماتوفیت به دلیل در سطح بودن، از دوران باستان شناخته شده اند. آنها در پوست، با حضور هیف های شفاف و منشعب یا زنجیره های آرتروکونیدیوم تشخیص داده می شوند. در کشت، بسیاری از گونه ها از نزدیک خویشاوند بوده و شناسایی آنها اغلب دشوار است. آنها بر پایه اختلافات ظریف در نمای کلنی ها و مورفولوژی میکروسکوپی، به علاوه نیاز به چند ویتامین، از نظر گونه شناسایی می گردند. بسیاری از گونه ها، به رغم تشابهات شان در مورفولوژی، نیازمندی های تغذیه ای، آنتی ژن های سطحی، و سایر ویژگی ها می توانند انواع کراتیناز، الاستاز، و دیگر آنزیم ها را توسعه دهند که آنها را قادر می سازد تا کاملاً اختصاصی به میزبان شوند. تجزیه و تحلیل توالی DNA تا حد زیادی به شناسایی سویه هایی از نزدیک خویشاوند و سویه های شیوع کمک نموده است. چند گونه ی درماتوفیتیک که قادر به تولید مثل جنسی اند، آسکوسپور ها را تولید کرده و به جنس تلئومورفیکِ آرتِرودِرما تعلق دارند.

درماتوفیت ها از طریق تماس با خاک آلوده یا حیوانات و انسان های مبتلا کسب می گردند. درماتوفیت ها بر اساس زیستگاه معمول‌شان در خاک، حیوانات، یا انسان‌ها با عناوین ژئوفیلیک (خاک دوست)، زوفیلیک (حیوان دوست)، یا آنتروپوفیلیک (انسان دوست) رده بندی می شوند. چند درماتوفیت که به طور طبیعی در خاک مقیم بوده یا با گونه های حیوانی خاص ارتباط دارند، قادر به ایجاد عفونت های انسانی هستند. به طور کلی، همچنان که زیستگاه یک گونه ی قارچی، از خاک به یک حیوان خاص یا میزبان انسانی تکامل می یابد، توانایی آن در تولید کونیدیوم های غیر جنسی از دست می رود و به طور جنسی تولید مثل می کند. گونه‌های آنتروپوفیلیک بیشترین تعداد عفونت های انسانی را موجب می گردند. آنها عفونت های نسبتاً خفیف و مزمن را ایجاد می کنند، تعداد کمی کونیدیوم در کشت تولید می نمایند، و

ممکن است به دشواری ریشه کن شوند. بالعکس، درماتوفیت های ژئوفیلیک و زوفیلیک کمتر با میزبان انسانی سازش پیدا کرده اند، و عفونت های التهابیِ حاد تری را به همراه داشته که به سریع تر برطرف شدن گرایش دارند.

بعضی از گونه های آنتروپوفیلیک به لحاظ جغرافیایی محدود گشته اند، اما سایرین نظیر اپیدرموفایتون فلوکوزوم، ترایکوفایتون منتاگروفایتس واریانت اینتردیجیتال، ترایکوفایتون روبروم، و ترایکوفایتون تونسورانس، در سطح جهانی توزیع شده اند. شایع ترین گونه ژئوفیلیکِ مسبب عفونت های انسانی میکروسپوروم جیپسئوم است. گونه های جهانی زوفیلیک (و میزبانان طبیعی آنها) عبارتند از : میکروسپوروم کنیس (سگ و گربه)، میکروسپوروم گالینه (پرندگان)، میکروسپوروم نانوم (خوک)، ترایکوفایتون اِکوئینوم (اسب)، و ترایکوفایتون وِروکوزوم (گاو).

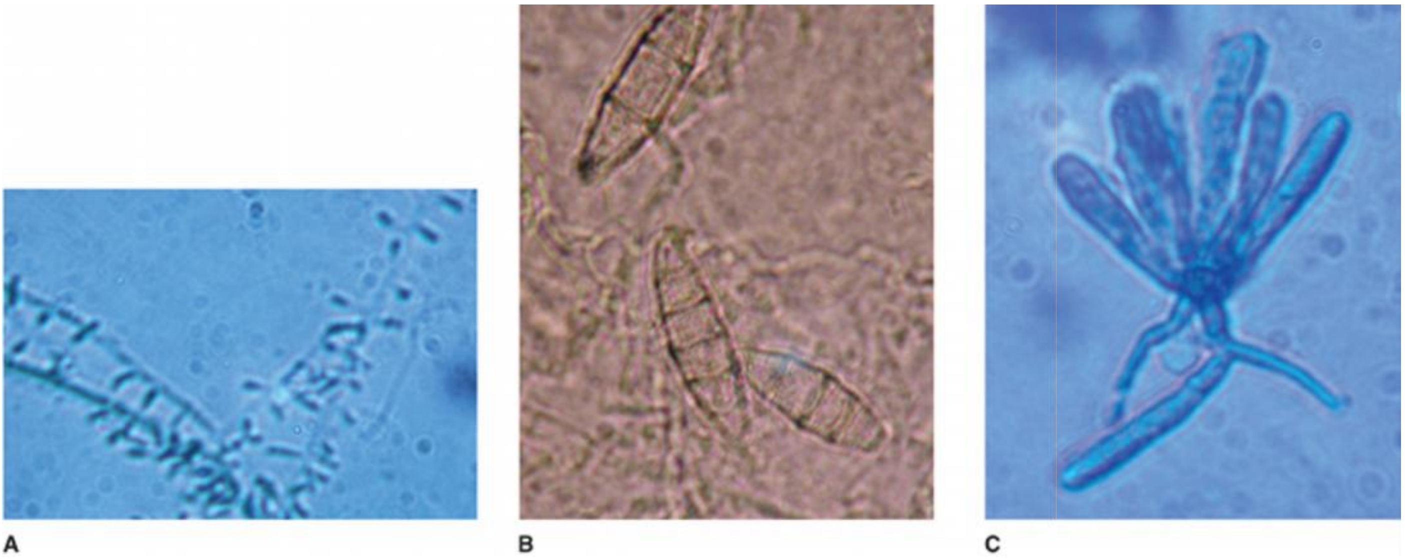
**مورفولوژی و شناسایی**

درماتوفیت‌های شایع‌تر با نمای کلنی و مورفولوژی میکروسکوپی خود، پس از دو هفته شد در دمای ۲۵°C روی SDA، شناسایی می شوند. گونه های ترایکوفایتون که ممکن است مو، پوست، یا ناخن ها را آلوده سازند، ماکروکونیدیوم های استوانه ای و با دیواره صاف و میکروکونیدیوم های مشخص را توسعه می دهند (شکل ۱۰-۴۵، A). بر اساس نوع، کلنی های ترایکوفایتون منتاگروفیتِس ممکن است کُرکی (نرم) تا گرانولار (دانه دانه) باشند؛ هر دو نوع خوشه های انگور مانند فراوانی از میکروکونیدیوم را روی شاخه های انتهایی به نمایش می گذارند. در جدا شده های اولیه، معمولاً هیف های حلقه ای یا مارپیچ یافت می شوند. کلنی شاخص ترایکوفایتون روبروم از سطح سفید و کرکی برخوردار است، و هنگامی که از پشت کلنی به آن نگاه شود، رنگدانه غیر قابل انتشار قرمز تیره دارد. میکروکونیدیوم ها کوچک و پیریفُرم (گلابی شکل) هستند. ترایکوفایتون تونسورانس بر روی سطح، کلنی مسطح، پودری تا مخملی را تولید می کند که در پشت، قهوه ای مایل به قرمز می‌شود؛ میکروکونیدیوم‌ها عمدتاً کشیده اند (شکل ۱۰-۴۵، A).

گونه های میکروسپوروم به ایجاد ماکروکونیدیوم های چند سلولی با دیواره خار دار گرایش دارند (شکل ۱۰-۴۵، B). هر دو نوع کونیدیوم به تنهایی در این جنس ها حمل می شوند. میکروسپوروم کنیس کلنی ای با سطح کرکیِ سفید و در نمای پشت، رنگ زرد تیره را ایجاد می کند. ماکروکونیدیوم های ۸ تا ۱۵ سلولی و دارای دیواره ضخیم غالباً نوک های انحنا دار یا قلاب شده دارند. میکروسپوروم جیپسئوم کلنی پودری و قهوه ای مایل به زرد و تعداد زیادی ماکروکونیدیوم چهار تا شش سلولی با دیواره نازک را تولید می کند. گونه های میکروسپوروم صرفاً مو و پوست را آلوده می نمایند.

اپیدرموفایتون فلوکوزوم، که تنها پاتوژن در این جنس است، فقط ماکروکونیدیوم هایی را تولید می کند که دیواره نرم داشته، گرز مانند اند، دو تا چهار سلول دارند، و در خوشه های کوچک شکل می گیرند (شکل ۱۰-۴۵، C). کلنی ها معمولاً مسطح و مخملی بوده، اثر خفیفی از رنگ قهوه ای مایل به زرد تا سبز زیتونی دارند. اپیدرموفایتون فلوکوزوم پوست و ناخن، اما نه مو، را آلوده می سازد.

علاوه بر مورفولوژی کلی و میکروسکوپی، چند آزمون تغذیه ای یا سایر آزمایشات، نظیر رشد در دمای ۳۷°C یا آزمون ایجاد سوراخ در مو در شرایط آزمایشگاهی در تمایز برخی گونه ها سودمند واقع می شوند. جدا شده های غیر معمول را می توان معمولاً با آزمون های واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) اختصاصی به گونه شناسایی کرد.



*شکل ۱۰-۴۵. مثال ها از سه جنس درماتوفیت. A : ترایکوفایتون تونسورانس با تولید میکروکونیدیوم های طویل که به هیف حمایتی اتصال دارند، مشخص می گردد. B : میکروسپوروم جیپسئوم میکروکونیدیوم های منفردِ دیواره نازک و دیواره خشن را تولید می نماید. C : اپیدرموفایتون فلوکوزوم میکروکونیدیوم های گرز مانند با دیواره نازک و نرم دارد که معمولاً در خوشه های کوچک به وجود می آیند.*

**اپیدمیولوژی و ایمنی**

عفونت های درماتوفیت به دنبال جراحت و تماس، در پوست آغاز می شوند. مدرکی حاکی از آن است که حساسیت میزبان ممکن است با رطوبت، حرارت، شیمیِ اختصاصی پوست، ترکیب سِبوم (ترشح نیمه مایع از غدد سباسه [چربی]، عمدتاً متشکل از چربی، کراتین و مواد سلولی) و عرق بدن، جوانی، مواجهه سنگین، و زمینه ژنتیکی افزایش یابد. بروز در اقلیم های گرم و مرطوب و تحت شرایط پر ازدحامِ زندگی بالاتر است. کفش ها حرارت و رطوبت، وضعیتی برای عفونت های پا، را فراهم می آورند. منبع عفونت در مورد درماتوفیت های ژئوفیلیک و زوفیلیک به ترتیب خاک یا یک حیوان آلوده است. گونه های آنتروپوفیلیک ممکن است با تماس مستقیم یا از طریق اشیا نظیر، حوله های آلوده، لباس، وسایل مشترک استحمام، و نمونه های مشابه منتقل می گردند. درماتوفیت ها، برخلاف سایر عفونت های قارچی، مسری بوده و اغلب در پی تماس با تکه های پوست، ناخن یا موی آلوده به هیف یا کونیدیوم، انتقال پیدا می کنند. این عناصر قارچی می توانند برای دوره های طولانی در ذرات بی جان دوام آورند.

ترایکوفایتین یک ترکیب آنتی ژنی خام است که می تواند جهت شناسایی ازدیاد حساسیت فوری یا تأخیری نسبت به آنتی ژن های درماتوفیتیک به کار برده شود. بسیاری از بیمارانی که به عفونت های غیر التهابیِ درماتوفیت دچار می شوند، در برابر آنتی ژن درماتوفیت، پاسخ های ایمنی با واسطه سلول ضعیفی دارند. این بیماران اغلب آتوپیک اند (زمینه ارثی دارند) و از ازدیاد حساسیت نوع فوری و غلظت های افزایش یافته IgE برخوردار می باشند. در میزبان سالم، ایمنی به درماتوفیتوزیس بر اساس میزبان، جایگاه، و گونه قارچِ مسبب عفونت، در دوره (مدت زمان) و درجه متفاوت است.

**یافته های بالینی**

عفونت های درماتوفیت به دلیل ضایعات حلقوی برجسته، به اشتباه با عنوان کچلی (ringworm) یا تیناَ توصیف شده اند، و این رسم در اصطلاحات علمی حفظ شده است. اشکال بالینی بر پایه جایگاه درگیری هستند. یک گونه واحد قادر است بیش از یک نوع عفونت بالینی را ایجاد کند. بالعکس، یک شکل بالینی واحد، نظیر تیناَ کورپوریس، ممکن است توسط بیش از یک گونه درماتوفیت ایجاد شود. در جدول ۳-۴۵ علل شایع تر اشکال بالینیِ معمول ذکر گردیده است. بسیار به ندرت بیمارانی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند، ممکن است عفونت منتشره را با یک درماتوفیت توسعه دهند.

جدول ۳-۴۵. بعضی از ویژگی های بالینی عفونت درماتوفیت

| بیماری پوستی | جایگاه ضایعات | ویژگی های بالینی | قارچ های غالباً مسئول |
|---|---|---|---|
| تینه آ کورپوریس (رینگ وُرم) | پوست نرم و بدون مو | تکه های حلقوی با حاشیه پیشرونده قرمز و وزیکولی و پوسته پوسته شدن مرکزی؛ خارش | ترایکوفایتون روبروم، اپیدرموفایتون فلوکوزوم |
| تیناَ پدیس (پای ورزشکاران) | فضا های بین انگشت در پای اشخاصی که کفش های گرم می پوشند. | حاد : خارش، وزیکول های قرمز<br>مزمن : خارش، پوسته پوسته شدن، ترک خوردن | ترایکوفایتون روبروم، ترایکوفایتون منتاگروفایتس، اپیدرموفایتون فلوکوزوم |
| تیناَ کِروریس (جاک ایچ) | کشاله ران | ضایعه پوسته پوسته شونده اریتماتوس در ناحیه تناسلی؛ خارش | ترایکوفایتون روبروم، ترایکوفایتون منتاگروفایتس، اپیدرموفایتون فلوکوزوم |
| تیناَ کاپیتیس | موی سر. اندوتریکس : قارچ درون ستون مو.<br>اکتوتریکس : قارچ بر سطح مو | تکه های کچلی حلقوی با ریشه های کوتاه مو یا موی شکسته در داخل فولیکول های مو. به ندرت کرایون ، فلئورسنس مو های آلوده به میکروسپوروم | ترایکوفایتون منتاگروفایتیس، میکروسپوروم کنیس، ترایکوفایتون تونسورانس |
| تیناَ باربی | موی ریش | ضایعه اِدماتوس و اریتماتوس | ترایکوفایتون منتاگروفایتس، میکروسپوروم کنیس، ترایکوفایتون تونسورانس |
| تیناَ اونگیوم (اونکومایکوزیس) | ناخن | ناخن های ضخیم شده یا در انتها خرد شده، بی رنگ ، بی درخشش،<br>معمولاً همراه با تیناَ پدیس | ترایکوفایتون روبروم، ترایکوفایتون منتاگروفایتیس، اپیدرموفایتون فلوکوزوم |
| درماتوفایتید (واکنش اید) | معمولاً اطراف و جهات عضله خم کننده انگشتان، کف دست. هر جایی از بدن | ضایعات وزیکولی خارشی تا تاولی.<br>اغلب همراه با تیناَ پدیس | هیچ قارچی در ضایعه حضور ندارد.<br>ممکن است به طور ثانویه با باکتری ها آلوده شود. |

**الف) تیناَ پدیس (پای ورزشکاران)**

تیناَ پِدیس (کچلی قارچی پـا) در میـان تمام درماتوفیتوزیس هـا، از همه شایـع تر است. این بیماری معمولاً به صورت عفونت مزمـن شبکه هـای انگشت های پا رخ می دهد. سایر شکل های بیماری، وزیکولار (وزیکولی)، اولسِراتیو (زخمی)، و موکازین (مانند کفش‌های چرمی نرم)، با هایپرکراتوزیس (ضخیم شدگی استراتوم کورنئوم) کف پا هستند. در ابتدا، بین انگشتان پا خارش وجود دارد و وزیکول های کوچکی پدید می آیند که پاره شده و مایع رقیقی را خارج می سازند. پوست شبکه های انگشتان پا به حالت خیس خورده می شود و می افتد که در نتیجه ی آن، ترک هایی نمایان می گردند که مستعد ابتلا به عفونت باکتریایی ثانویه هستند. هنگامی که عفونت قارچی مزمن شود، کنده شدن و ترک خوردگی پوست به همراه درد و خارش، تظاهرات اصلی اند.

**ب) تیناَ اونگوئیوم (اونیکومایکوزیس)**

کچـلی قارچی ناخـن (تیناَ اونگوئیوم) ممکن است کچـلی قارچی پـا (تیناَپدیس) را طولانی کنـد. در پی تهاجم هیفی، ناخن هـا زرد، ضخیم، و شکننده می گردند. یک یا چند ناخن پا یا دست ممکن است درگیر شود.

**پ) تینه آ کورپوریس (کچلی قارچی پوست بدون مو)، تیناَ کروریس (کچلی قارچی کشاله ران)، و تیناَ مانوس (کچلی قارچی دست)**

درماتوفیتوزیس پوستِ بدون مو معمولاً ضایعاتی حلقوی با مرکز مسطح و پوسته پوسته شونده را نتیجه می دهد که توسط حاشیه قرمزِ پیشرونده که ممکن است خشک یا وزیکولی باشد، احاطه گردیده اند. درماتوفیت تنها درون بافت مرده و کراتینیزه شده رشد می کند، اما متابولیت هـا، آنزیم هـا و آنتی ژن های قارچی از میان لایه های زنده اپیدرم منتشر شده، اِریتم (قرمزی)، تشکیل وزیکول، و خارش را موجب می شوند. عفونت های ناشی از درماتوفیت های ژئوفیلیک و زوفیلیک نسبت به گونه های آنتروپوفیلیک تحـریک کننده تر و التهابی تر اند. با افـزایش سن هیـف ها، آنها اغلب زنجیره هایی از آرتروکونیدیوم ها را شکل می دهند. ضایعات به طور گریز از مرکز گسترش می یابند و رشد فعال هیفی در پیرامون است، که محتمل ترین ناحیه برای به دست آوردن ماده جهت تشخیص می باشد. نفوذ در استراتوم کورنئوم به تازگی شکل گرفته ی سطوح ضخیم تر پِلانتار (کف پایی) و پالمار (کف دستی)، عفونت های پایدار در این جایگاه ها را توجیه می کند.

زمانی که عفونت در ناحیه کشاله ران اتفاق افتد، تیناَ کروریس (کچلی قارچی کشاله ران) یا جاک ایچ (jock itch) (ایجاد خارش و بثورات قرمز رنگ بر روی اندام تناسلی، داخل ران ها، و باسن) نامیده می شود. اکثر این عفونت ها مردان را مبتلا ساخته و به صورت ضایعات خشک و خارش داری وجود دارند که اغلب بر روی بیضه شروع و به کشاله ران گسترش می یابند. تیناَ مانوس به عفونت قارچی دست ها یا انگشت ها اشاره دارد. ضایعات خشک پوسته پوسته یک یـا هر دو دست، و یک یـا چند انگشت را درگیـر می نمایند.

**ت) تیناَ کاپیتیس (کچلی سر) و تیناَ باربی (کچلی ریش)**

تیناَ کاپیتیس، درمافیتوزیس یا کچلی پوست و موی سر است. عفونت با تهاجم هیفی به پوست سر آغاز شده، سپس رو به پایین، به دیوار کراتینیزه ی فولیکول (پیاز) مو گسترش می یابد. عفونت مو درست بالای ریشه مـو رخ می دهد. هیف ها بر روی بخش غیر زنده ی مو، رو به پایین و در همان نسبتی که مو رو به بالا رشد می کند، رشد می نمایند. عفونت، تکه های حلقوی و خاکستریِ کمرنگ از آلوپسی (از دست رفتن مو)، پوسته پوسته شدن، و خارش را ایجاد می کند. همچنان که مو به خارج از فولیکول رشد می کند، هیف های گونه های میکروسپوروم زنجیره ای از اسپور ها را به وجود می آورند که غلافی را اطراف ستون مو شکل می دهند (اِکتوتریکس). این اسپور ها زمانی که مو ها تحت نور وود (۳۶۵ nm) بررسی شوند؛ فلئورسنس مایل به سبز تا نقره ای را می بخشند. در مقابل، ترایکوفایتون تونسورانس، عامل اصلی «خال سیاه» در کچلی قارچی سر، اسپور ها را درون ستون مو تولید می نماید (اِندوتریکس). این مو ها فلئورسنت نیستند؛ آنها ضعیف اند، و معمولاً به سهولت در ابتدای فولیکول می شکنند. در کودکان پیش از بلوغ، کچلی اپیدمیک سر معمولاً خود محدود شونده است.

گونه های زوفیلیک ممکن است ترکیبی از واکنش شدید التهابی و ازدیاد حساسیت را موسوم به کِرایون موجب شوند. تظاهر دیگر تیناَ کاپیتیس، فاووس است، یک عفونت التهابی حاد فولیکول مو که از ترایکوفایتون شوئنلینیئی ناشی می شود، و به تشکیل اسکوتولوم (پوسته) ها در اطرف فولیکول می انجـامد. در مو های فاووسی، هیف ها اسپـور نمی سازنـد، اما می توانند درون ستون مو یافت شوند. تینه آ باربی (کچلی قارچی ریش) ناحیه ریش را درگیر می کند. به ویژه هنگامی که یک درماتوفیت زوفیلیک درگیر باشد، ممکن است یک واکنش بسیار التهابی فرا خوانده شود که شباهت زیادی به عفونت پایوژنیک (تب زا) دارد.

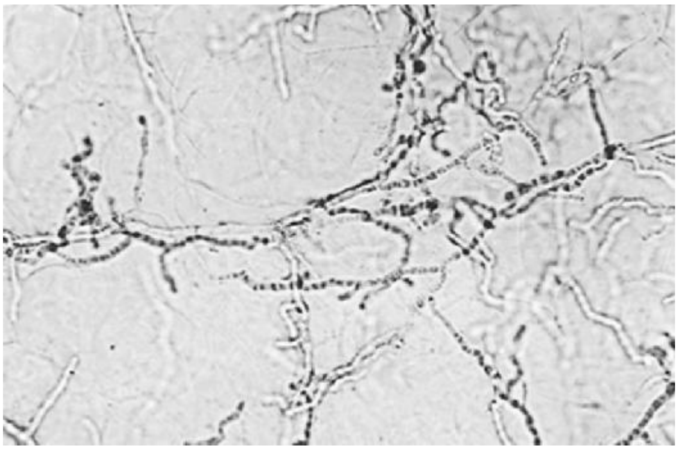
**ث) واکنش ترایکوفایتید**

در جریان درماتوفیتوزیس، بیمار ممکن است به اجزا یا محصولات قارچی بسیار حساس شود و تظاهرات آلرژیک – موسوم به درماتوفایتید ها (معمولاً وزیکول ها) – را در هر جایی از بدن، غالباً روی دست ها، بروز دهد. در چنین اشخاصی، آزمون پوستی ترایکوفایتین به طور برجسته مثبت است.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

**الف) نمونه ها و بررسی میکروسکوپی**

نمونه ها عبارتند از : تکه های حاصل از خراش دادن پوست و ناخن، به علاوه مو های چیده شده از نواحی درگیر. در نمونه های KOH از پوست یا ناخن، صرف نظر از گونه آلوده کننده، هیف های منشعب یا زنجیره های آرتروکونیدیوم ها (آرتروسپور ها) نمایان اند. (شکل ۱۱-۴۵). در نمونه های مو، اکثر گونه های میکروسپوروم غلاف های متراکمی از اسپور ها را در اطراف مو پدید می آورند (اکتوتریکس). اسپور های اکتوتریکس از مو های آلوده به میکروسپوروم تحت نور وود در یک اتاق تاریک، فلئورسنت هستند. ترایکوفایتون تونسورانس و ترایکوفایتون ویولاسِئوم برای تولید آرترو کونیدیوم ها درون ستون مو برجسته اند (اندوتریکس).



*شکل ۱۱-۴۵. درماتوفیتوزیس. نمونه میکروسکوپیکِ KOH رنگ‌آمیزی نشده از خراشیدن یک ضایعه قارچی. سلول های اپیدرمی توسط KOH لیز گشته، هیف های تیغک دار منشعبِ شفاف آشکار می گردند (×۱۰۰).*

**ب) کشت**

شناسایی گونه های درماتوفیت مستلزم کشت است. نمونه ها در اسلنت های IMA یا SDA حاوی سیکلوهگزامید و کلرامفنیکل جهت سرکوب کپک و رشد باکتریایی، کشت می شوند، و به مدت ۳-۱ هفته در دمای اتاق انکوبه می گردند، و در صورت لزوم، در کشت های لام مورد بررسی بیشتری قرار می گیرند. گونه ها بر مبنای مورفولوژی کلنی (میزان رشد، بافت سطحی، و هر نوع رنگدانه زایی)، مورفولوژی میکروسکوپی (ماکروکونیدیوم‌ها، میکرو کونیدیوم‌ها)، و در بعضی از موارد نیازمندی‌های تغذیه ای شناسایی می شوند.

**درمان**

درمان مشتمل بر برداشت کامل ساختار های اپیتلیال آلوده و مرده، و استفاده از دارو های ضد قارچیِ موضعی است. به منظور جلوگیری از عفونت مجدد، ناحیه ابتلا باید خشک نگه داشته شود، و از منابع عفونت نظیر حیوانات خانگی آلوده یا وسایل اشتراکی استحمام باید اجتناب شود.

عفونت های پوست سر، تینهآ کاپیتیس (کچلی قارچی سر)، با مصرف خوراکی گریزئوفولوین یا تِربینافین به مدت چند هفته، درمان می شوند. استفاده مکرر از شامپو و کرم میکونازول یا سایر عوامل ضد قارچی موضعی، چنانچه برای هفته ها به کار برده شوند، ممکن است موثر باشد. کتوکونازول و ایتراکونازول کاملاً موثر اند.

برای تینهآ کورپوریس (کچلی قارچی پوست بدون مو)، تینه‌آپدیس (کچلی قارچی پا)، و عفونت های مرتبط، مؤثر ترین دارو ها ایتراکونازول و تربینافین هستند. اگرچه، تعدادی از ترکیبات موضعی نظیر میکونازول نیترات، تولنافتات، و کلوتریمازول ممکن است استفاده شوند. در صورتی که این دارو ها برای دست کم ۴-۲ هفته بر روی بدن مالیده شوند، میزان درمان معمولاً ۱۰۰-۷۰ درصد است. درمان باید برای ۲-۱ هفته بعد از زدوده شدن ضایعات تداوم داشته باشد. برای موارد سرسخت، دوره کوتاهی از گریزئو فولوین خوراکی می تواند تجویز شود.

عفونت های ناخن، تینهآ اونگوئیوم (کچلی قارچی ناخن)، از همه دشوار تر درمان می شوند، و درمان آنها اغلب مستلزم ماه ها مصرف خوراکی ایتراکونازول یا تربینافین، به علاوه برداشت ناخن از طریق جراحی است. عود بیماری شایع می باشد. یک ایمیدازول موضعی جدید، لولیکونازول، برای نفوذ در صفحه ناخن فرموله شده است، و کارآیی قدرتمند آن علیه درماتوفیت ها و اونیکومایکوزیس به اثبارت رسیده است.

**مفاهیم کلیدی : مایکوز های سطحی و جلدی**

۱. مایکوز های سطحی و جلدی در زمره شایع ترین بیماری های قابل سرایت قرار دارند.
۲. اکثر عفونت‌های قارچیِ سطحی و جلدی توسط گونه‌های مالاسزیا، درماتوفیت ها، یا کاندیدا (که در ادامه بحث شده است) ایجاد می گردند.
۳. رشد درماتوفیت ها توسط سرم و حرارت بدن مهار می شود، و این قارچ ها به ندرت تهاجمی می شوند.
۴. درماتوفیت های ژئوفیلیک و زوفیلیک معمولاً ضایعات التهابی و حاد را پدید می آورند که طی چند هفته به درمان موضعی پاسخ می دهند و به ندرت عود می نمایند.
۵. درماتوفیت های آنتروپوفیلیک معمولاً ضایعات مزمن و نسبتاً خفیف را ایجاد کرده که درمان آنها ممکن است ماه ها یا سال ها زمان ببرد، و این ضایعات اغلب عود می نمایند.

## مایکوز های زیرجلدی

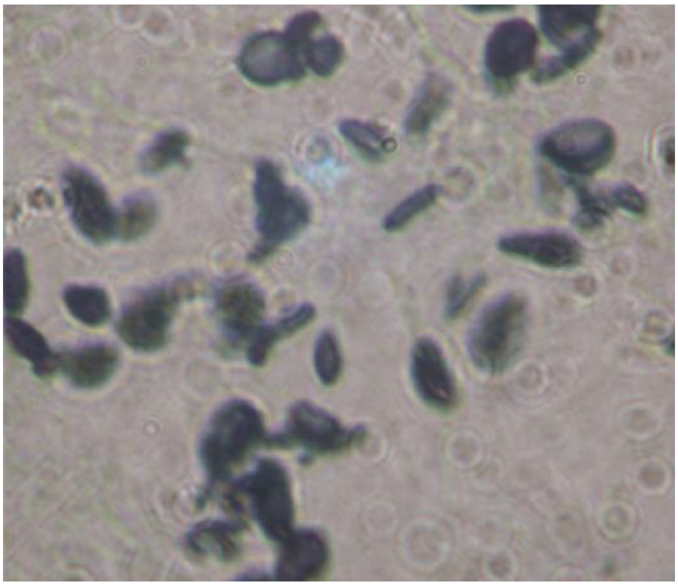
قارچ هایی که باعث ایجاد مایکوز های زیرجلدی می شوند، به طور طبیعی در خاک یا روی گیاهان ساکن هستند. آنها در پی تلقیح ترومائیک (پس از ضربه یا جراحت) با مواد آلوده، به پوست یا بافت زیرجلدی راه می یابند. برای مثال، یک برش یا خراش سطحی ممکن است کپکی محیطی با توانایی آلوده ساختن دِرم (غشای میـانی پوست) را وارد نماید. به طور کلی، ضایعـات، گرانولوماتوس می شوند و به آرامی از ناحیه کاشت گسترش پیدا می کنند [گرانولوماتوس : مرتبط یا مشخص شده با گرانوم (توده ای از بافت گرانوله ی ملتهب که معمولاً با عفونت های زخمی همراه است]. گسترش از راه زهکشیِ لنفیِ ضایعه، مگر در اسپوروترکوزیس، آهسته می باشد. این مایکوز ها معمولاً به بافت های زیرجلدی محدود می شوند، اما در موارد نادر، منتشره شده و به بیماری مخاطره آمیز برای حیات منجر می گردند.

## اسپوروتریکوزیس

اسپوروتریکس شِنکیئی یک قارچِ به لحاظ حرارتی دی مورفیک (دو شکلی) است که بر روی گیاهـان به سر می برد. این قارچ با انواعی از گیاهـان – علف ها، درختان، خزه ها ، بوته های رز، و سایر گیاهـان باغبانی – همراه است. در درجه حـرارت هـای محیط، به صورت یک کپـک رشد کـرده، هیف های منشعب تیغک دار و کونیدیوم ها را تولید می کند، و در بافت یا شرایط آزمایشگاهی در دمای ۳۵–۳۷°C به شکل یک مخمر کوچکِ جوانه زننده رشد می نماید. در پی تلقیح ناشی از جراحت به پوست، اسپوروتریکس شنکیئی، اسپوروتریکوزیس را ایجاد می کند، که یک عفونت گرانولوماتوس مزمن است. رویداد اولیه معمولاً با گسترش ثانویه، با دخالت سیستم لنفی زهکشی شونده و گره های لنفی دنبال می شود.

### مورفولوژی و شناسایی

اسپوروتریکس شنکیئی بر روی محیط هـای نوترینت آگـار به خوبی رشد می کند، و در دمای اتاق کلنی هـای جوان، مایل به سیاه و براق هستند، و با افزایش سن، چروکیده و کرکی می شوند. سویه هـا در پیگمان زایـی از رنگ های سیـاه و خاکستری تا نزدیک به سفیـد متغیر اند. این ارگانیـسم هیف های منشعب، تیغکـد ار و کونیدیوم های مشخص کوچک (۳–۵ μm) را تولید می کنند، کـه در انتهای کونیدیوفور هـای مخـروطی به ظـرافت خوشه می شوند. جـدا شده هـا ممکن است همچـنین مستقیماً از هیف هـا کونیدیوم های بزرگ تری را بسازند. اسپوروتریکس شنکیئی به لحاظ حرارتی دی مورفیک است و در دمـای ۳۵°C بر روی یک محیط غنی تغییر شکل می دهد، و به صورت سلول های کوچک مخمر که اغلب با جوانه زدن تکثیر می شوند، رشد نموده که در شکل متغییر اند، اما همان طور که در شکل ۱۲–۴۵ نشان داده شده است، اغلب دوکی شکل ( حدوداً ۱۰ μm–۳×۳–۱) می باشند.



*شکل ۱۲–۴۵. اسپوروتریکوزیس. بافت جلدی، سلول هـای مخمر کروی و طویلِ در حـال جوانـه زدن (۳–۵ μm) اسپـوروتریکس شنکیئی را نشان می دهد، کـه توسط رنگ گوموری متِنامین سیـلور (GMS) به رنگ سیاه در آمده اند (۴۰۰x).*

### ساختار آنتی ژنی

سوسپانسیون های نمکی کشته شده با حرارت از کشت ها یا بخش های کربوهیدراته (اسپوروتریکین)، در انسان ها یا حیوانـات آلوده، آزمـون های پوستی تأخیری مثبت را نتیجه می دهند. انواعی از آزمون های سرولوژیک توسعه پیدا کرده اند و اکثر بیماران، به علاوه برخی از اشخاص سالم، از آنتی بادی های اختصاصی یا واکنش پذیر متقاطع برخوردار می باشند.

### بیماری زایی و یافته های بالینی

کونیدیوم ها یا قطعات هیفیِ اسپوروتریکس شنکیئی به واسطه جراحت، در پوست راه می یابند. بیماران غالباً سابقه ای از جراحت را در ارتبـاط با فعالیت های بیرون از منزل و کار با گیاهان به یاد می آورند. ضایعه اولیه معمولاً بر روی دست ها یا پا ها واقع می شود، اما همچنین می تواند در هر جایی یافت شود (کودکان اغلب در صورت خود ضایعه دارند). حدود ۷۵٪ از موارد، لنفوکاتانئوس (لنفی جلدی) هستند؛ به عبارت دیگر ضایعه اولیه به شکل یک گرهک گرانولوماتوس توسعه می یابد که ممکن است تا تشکیل ضایعه نکروتیک یا اولسراتیو پیش رود. در همین حال، سیستم لنفی زهکشی شونده، ضخیم و طناب مانند می گردد. گرهک ها و آبسه های متعدد جلدی در امتداد عروق لنفاوی پدید می آیند.

اسپوروتریکوزیس تثبیت شده یک گرهک غیر لنفانژیتیک منفرد است که محدود شده بوده و کمتر پیشرونده می باشد. در نواحی اندمیک نظیر مکزیک، که سطوح بالایی از مواجهه و ایمنی در جمعیت به چشم می خورد، ضایعه تثبیت شده شایع تر است. ایمنی گسترش محلی عفونت را محدود می سازد.

معمولاً همراه با این ضایعات، کمتر بیماری منتشره وجود دارد، اما منتشر شدن ممکن است به ویژه در بیماران ضعیف رخ دهد. ندرتاً، از استنشاق کونیدیوم ها، اسپوروتریکوزیس ریوی اولیه حاصل می شود. این تظاهر به سل حفره ای مزمن شباهت داشته و در بیمارانی اتفاق می افتد که ایمنی با واسطه سلول آنها آسیب دیده است.

## آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی

### الف) نمونه ها و بررسی میکروسکوپی

نمونه ها عبارتند از: ماده بیوپسی یا مترشحه از ضایعات گرانولوماتوس یا اولسراتیو. اگرچه نمونه ها می‌توانند به طور مستقیم با KOH یا رنگ کالکوفلئور وایت بررسی شوند، مخمر ها به ندرت یافت می گردند. حتی اگر مخمر ها در بافت پراکنده باشند، به کمک رنگ های معمول برای دیـواره سلولی قارچی، نظیـر گوموری متنامیـن سیلور، که دیـواره های سلولی را به رنگ سیـاه در می آورد، یا رنگ آمیـزی دوره ای اسیـد – شیـف، که به دیواره های سلولی، رنگ قرمز می بخشد، بر حساسیت برش های هیستو پاتولوژیک افزوده می شود. به طور جایگزین، آنها را می توان با رنگ آمیزی فلئورسنت آنتی بادی شناسایی کرد. مخمر ها ۳–۵ µm قطر داشته و کروی تا کشیده اند.

ساختار دیگری موسوم به جسم آستِروئید (ستاره مانند)، به ویژه در نواحی اندمیک نظیـر مکزیک، آفـریقای جنوبی، و ژاپن، در بافت دیـده می شود. در بافت رنگ آمیزی شده با هماتوکسیلین وائوزین، جسم آستروئید متشکل از یک سلول مخمر بازوفیلیکِ مرکزی است که پیرامون آن زوائد شعاعی از مواد ائوزینوفیلیک قرار دارد. این زوائد، رسوب های کمپلکس های آنتی ژن – آنتی بادی و کمپلمان هستند.

### ب) کشت

مطمئن ترین شیوه تشخیص کشت است. نمونه ها بر روی IMA یا SDA حاوی آنتی بیوتیک های ضد باکتریایی کشت خطی داده می شوند و در دمای ۲۵–۳۰°C انکوبه می گردند. شناسایی با رشد در دمای ۳۵°C و تبدیل به شکل مخمر مورد تأیید قرار می گیرد.

### پ) سرولوژی

در سرم اشخـاص آلوده، اغلب تیتر هـای بالایی از آنتی بادی های آگلوتینه کننده بر ضد سوسپانسیون های سلول مخمر یا ذرات لاتکس پوشیده شده با آنتی ژن شناسایی می شود. هرچند این آزمون ها عموماً سودمند نیستند، زیرا در اوایل دوره بیماری، تیتر ها بالا نمی باشند و افراد غیر آلوده یا بیمارانی که قبلاً مواجهه داشته اند، ممکن است نتایج مثبت کاذب بدهند.

## درمان

در بعضی از موارد، عفونت خود محدود شونده است. با آن که تجویز خوراکی محلول اشباع شده از یدیـد پتاسیم در شیـر کاملاً مؤثـر است تحمل آن توسط بسیاری از بیماران دشـوار می باشد. درمـان انتخابی، ایتراکونازول خوراکی یا یک آزول دیگر است. برای بیماری منتشره، آمفوتریسین B داده می شود.

## اپیدمیولوژی و کنترل

اسپوروتریکس شنکیئی در سرتاسر جهان، ارتباط نزدیکی با گیاهان دارد. برای مثال، مواردی به تماس با توده های خزه، خار های گل رز، چوبِ در حال پوسیدگی، کاه کاج، چمن دشت، و دیگر پوشش های گیاهی مرتبط بوده اند. در حدود ۷۵٪ از موارد در مردان رخ می دهند، که علت آن، مواجهه بیشتر یا تفاوت وابسته به کروموزم X در استعداد ابتلا می باشد. بروز بیماری در میان کارگران کشاورزی بالاتر است، و اسپوروتریکوزیس یک خطر شغلی برای جنگل بانان، باغ داران، و کارگـران در حرفه هـای مشابه به شمار می رود. پیشگیـری، اقداماتی برای به حداقل رساندن تلقیح تصادفی و در صورت لزوم استفاده از قارچ کش ها بر روی چوب را در بر می گیرد. حیوانات نیز به اسپوروتریکوزیس حساس هستند.

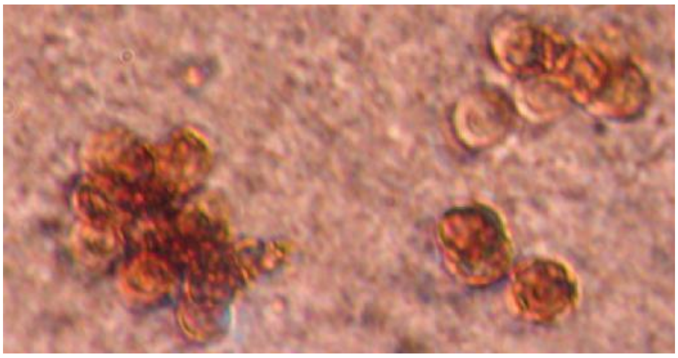
## کروموبلاستومایکوزیس

کروموبلاستومایکوزیس (کرومومایکوزیس) یک عفونت مایکوتیک (قارچی) زیرجلدی است که معمولاً از تلقیح ترواماتیک هر عامل قارچی شناخته شده‌ای ناشی می شود که در خاک یا روی گیاه به سر می برد. تمامی قارچ هـای دماتیاسئوس از دیواره های سلولی ملانین دار برخوردار می باشند. فیالوفورا وِروکوزا، فونسکِئا پِدروزوئی، فونسِکِئا کومپاکتا، رینوکِلادیئلا، آکوآسپِرسا، و کلادوفیالوفورا کاریونیئی. عفونت، مزمن است و با توسعه آهسته ضایعات پیشرونده گرانولوماتوس مشخص می گردد که در زمان، هایپرپلازی یا پریاختگیِ بافت اپیدرمی را موجب می‌شود.

### مورفولوژی و شناسایی

قارچ های دماتیاسئوس در پیگمان زایی، ساختار آنتی ژنی، مورفولوژی، و ویژگی های فیزیولوژی مشابه اند. کلنی‌ها به هم فشرده، قهوه‌ای تیره تا سیاه و مخملی بوده، اغلب سطح چروکیده دارند. عوامل کروموبلاستومایکوزیس به

واسطه حالت هـای کونیدیوم زایـی خود شناسایی می شوند. در بافت، آنها یکسان به نظر رسیده، سلول های کروی قهوه ای رنگ (به قطر µm ۱۲-۴) موسوم به اجسام موریفُرم یا اِسکِلروتیک را تولید می کنند که با تیغک زایی عرضی تقسیم می شوند. تیغک زایی در صفحات مختلف با جدایش تأخیری، ممکن است خـوشه ای از چهار تـا هشت سلول را به وجـود آورد (شکل ۱۳-۴۵) سلول ها درون پوسته هـای سطحی یا ترشحـات ممکن است به هیف های منشعب و تیغک دار جوانه بزنند.



*شکل ۱۳-۴۵. کرومومایکوزیس. سلول های اسکلروتیک ملانینه ی مایل به قهوه ای با ارزش تشخیصی (به قطر µm ۱۲-۴) در این بیوپسیِ زیر جلدیِ رنگ آمیزی شده با هماتوکسیلین و ائوزین نمایان هستند (×۴۰۰).*

کشت این کپک های دماتیاسئوس می تواند به صورت زیر متمایز گردد :

**الف) فیالوفورا وروکوزا**

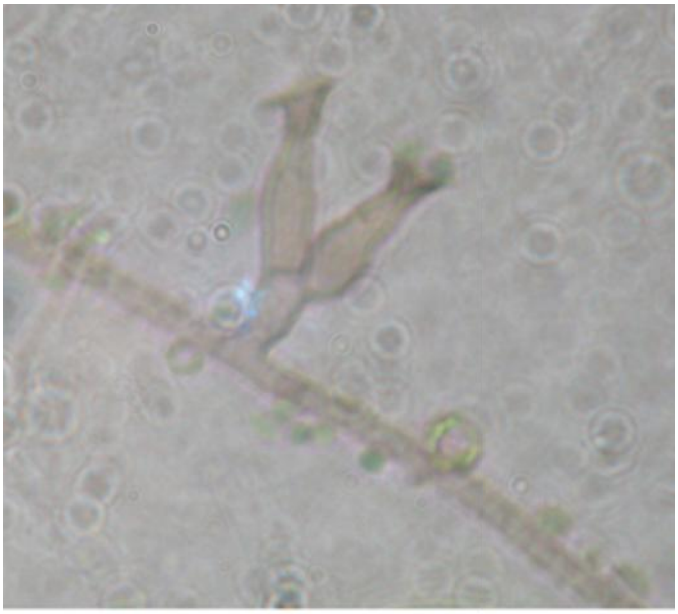
کونیدیوم ها از فیالید های فلاسک مانند با یقه هـای فنجـان مانند تولید می شوند. کونیدیوم هـای بالغ و کروی تا بیضی از فیالید بیرون می ریـزند و معمولاً پیرامون آن تجمع می یابند (شکل ۱۴-۴۵، A).

**ب) فونسکئا پدروزوئی**

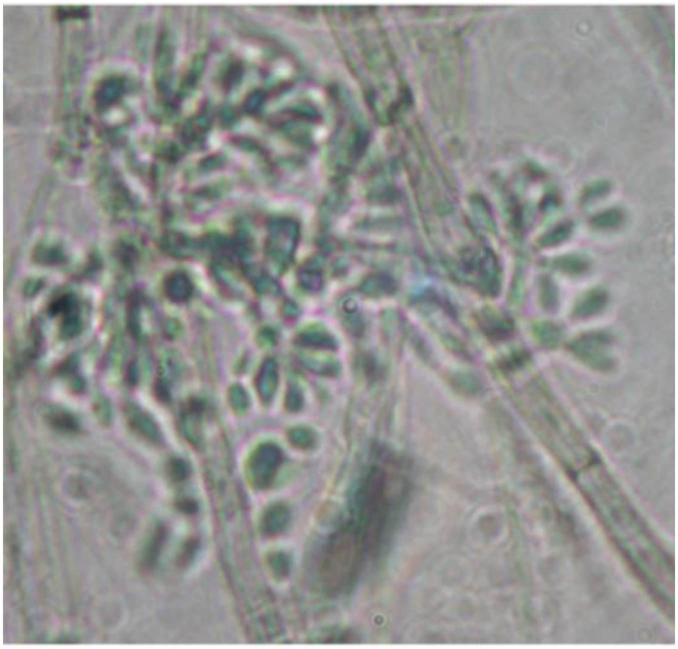
فونسِکِئا یک قارچ پلی مورفیک (چند شکلی) است. جدا شده ها ممکن است (۱) فیالید ها؛ (۲) زنجیره های بلاستوکونیدیوم ها، مشابه با گونه های کلادوسپوریوم؛ یا (۳) کونیدیوم زایـی سیمپـودیال (منحرف شونده)، نوع رینوکلادئیلا را نشان دهند. اکثر سویه های فونسکئا پدروزوئی زنجیره های شاخه دار کوتاهی از بلاستوکونیدیوم ها، به علاوه کونیدیوم های سیمپودیال را ایجاد می کنند (شکل ۱۴-۴۵، B).

**پ) فونسکئا کومپاکتا**

بلاستوکونیدیوم های تولید شده توسط فونسکئا کومپاکتا تقریباً کروی بوده، پایـه پهنی جهت اتصال به کونیدیوم هـا دارند. این ساختار هـا نسبت به بلاستوکونیدیوم های فونسکئا پدروزوئی، کوچک تر و متراکم تر اند.



A



B

*شکل ۱۴-۴۵. شناسایی کونیدیوم های تولید شده توسط دو عامل شایع تر کروموماِیکوزیس در کشت. A: فیالوفورا وروکوزا کونیدیوم ها را از فیالید های گلدان مانند با یقه ها تولید می کند (×۱۰۰۰). B: فونسکئا پدروزوئی معمولاً زنجیره های شاخه دار کوتاهی از بلاستوکونیدیوم ها، به علاوه سایر انواع کونیدیوژِنز (کونیدیوم زایی) را به نمایش می گذارد (×۱۰۰۰).*

**ت) رینوکلادئیلا آکوآسپرسا**

این گونه کونیدیوم های جانبی یا انتهایی را از یک سلول کونیدیوم زای طویل شده – یک فرآیند سیمپودیال – تولید می نمایند. کونیدیوم ها بیضوی یا چماقی شکل هستند.

**ث) کلادوفیالوفورا (کلادوسپوریوم) کاریونیئی**

گونه هـای کلادوفیالوفورا و کلادوسپـوریوم زنجـیره هـای شاخه داری از کونیدیوم ها را به واسطه جوانه زنی انتهایی (آکروپتالوس) تولید می کنند. کونیدیوم انتهایی هر زنجیره، از طریق فرآیند جوانه زنی، کونیدیوم بعدی را به وجود می آورد. گونه ها بر پایه اختلافات در طول زنجیره ها و شکل و اندازه کونیدیوم هـا مـورد شناسایی قـرار می گیرند. کلادوفیـالوفورا کاریونیئی کونیدیـوفور هـای طویـل شده با زنجیـره هـای شاخه دار و طویلی از کونیدیوم های بیضوی را تولید می نماید.

**بیماری زایی و یافته های بالینی**

قارچ ها از طریق زخـم، اغلب بر روی بخش های آشکار پا، به پـوست راه می یابند. در طول چند ماه تا چند سال، ضایعه اولیـه برآمده و زگیـل مانند می شود و در امتداد عروق لنفاوی گسترش پیدا می کند. گرهک های گل کلم مانند یا آبسه های پوسته پوسته شده نهایتاً این ناحیه را پوشش می‌دهند. زخم های کوچک یا «نقطه های سیاه» از مـواد خونی – چرکی در سطح زگیل مانند حضور دارند. به ندرت، ممکن است در نتیجه ی عفونت ثانویه، انسداد، و فیبروز کانال های لنفاوی، الفنیتازیس به وجود آید. انتشار به سایر بخش هـای بدن بسیار نـادر است، گرچه ضایعات اقمـاری می توانند در اثر گستـرش موضعی لنفاتیک یا تلقیـح خود به خودی رخ دهند. به لحاظ بافت شناسی، ضایعات، گرانولوماتوس بوده و اجسام تیره اسکلروتیک ممکن است درون گلبول های سفید یا سلول های غول آسا دیده شوند.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

نمونه هـای حاصل از خراش یـا بیوپسی ضایعـات در KOH به طور میکروسکوپی برای سلول هـای تیره و کروی بررسی می شونـد. صرف نظر از عامل مسبب، یافتن اجسام اسکلروتیک در کروموبلاستو مایکوزیس ارزش تشخیصی دارد. مقاطع بافتی، گرانولوم ها و هایپرپلازیِ گسترده بافت دِرم را نشان می دهند. نمونه ها باید در IMA یا SDA حاوی آنتی بیوتیک‌ها کشت گردند. گونه های دماتیاسئوس، همچنان که پیشتر شرح داده شده، از طریق ساختار های مشخص کونیدیومی شان شناسایی می شوند. تعداد زیادی کپک ساپروفیتیک مشابه وجود دارد، اما آنها به دلیل عدم توانایی رشد در دمای ۳۷°C و به دلیل توانایی هضم ژلاتین با گونه‌های پاتوژنیک فرق دارند.

**درمان**

برش جراحی با حاشیه های گسترده، درمان انتخابی برای ضایعات کوچک است. شیمی درمانی با فلوسیتوزین یا ایتراکونازول ممکن است برای ضایعات بزرگ تر موثر باشد. استفاده از حرارت موضعی نیز سودمند است. عود شایع می باشد.

**اپیدمیولوژی**

کروموبلاستومایکوزیس عمدتاً در نواحی گرمسیری رخ می دهد. قارچ ها در طبیعت ساپروفیت بوده، احتمالاً در پوشش گیاهی و خاک به سر می برند. بیماری مخصوصاً در پا های کارگران پا برهنه کشاورزی، به دنبال ورود قارچ در اثر جراحت اتفاق می افتد. کروموبلاستومایکوزیس مسری نیست. پوشیدن کفش و محافظت از پا احتمالاً از عفونت جلوگیری می کند.

**فئوهایفومایکوزیس**

فئوهایفومایکوزیس اصطلاحی است که برای عفونت های مشخص شونده با حضور هیف های تیغک دار و پیگمان تیره دار در بافت به کار می رود. هـم عفونت جلدی و هـم عفونت منتشره توصیـف شده اند. اشکـال بالینی از کیست های منفرد کپسول دار در بافت زیرجلدی تا سینوزیت و آبسه های مغزی متفاوت است. بیش از ۱۰۰ گونه کپک دماتیاسئوس با انواع مختلف عفونت های فئوهایفومایکوتیک ارتباط دارند. آنها همگی کپک های اگزوژن (بیرونی) هستند که به طور معمول در طبیعت وجود دارند. بعضی از عوامل شایع ترِ فئوهایفومایکوزیس زیرجلدی عبارتند از : اگزوفیالا جینسلِمِئِی، فیالوفورا ریچاردسیه ، بیپولاریس اِسپیسیفـرا، وانژیئلا درماتایتیدیس. ایـن گونه هـا و سایریـن (مانند آکسِروهیلوم روزترِاتوم، گونه هـای آلتِرناریـا، و گونه های کوروُلاریا) نیز ممکن است در فئوهایفومایکوزیس منتشره دست داشته باشند. بروز فئوهایفومایکوزیس و طیف پاتوژن ها در سال های اخیر هم در بیماران برخوردار از سیستم ایمنی سالم و هم در بیماران واجد سیستم ایمنیِ به خطر افتاده، افزایش پیدا کرده است.

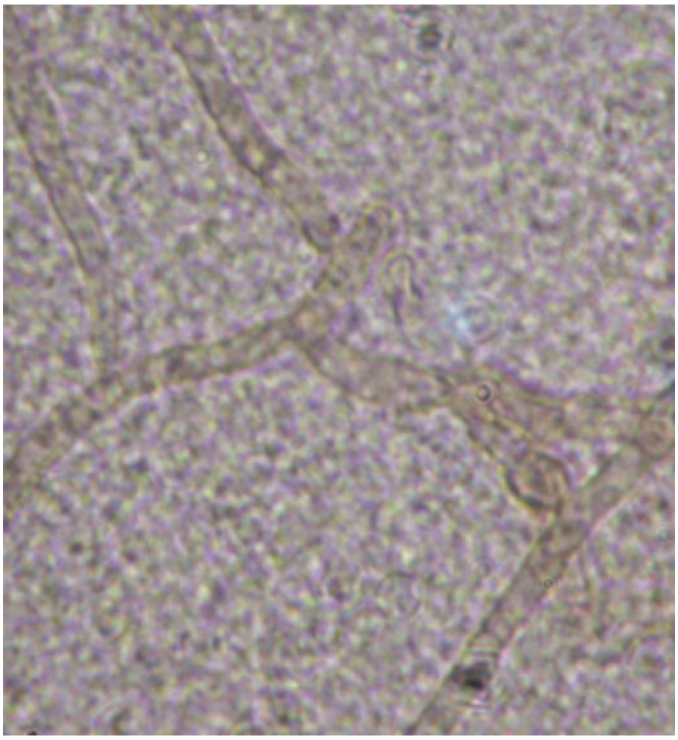
در بافت، هیـف هـا بزرگ (به قطر ۱۰-۵ µm) بـوده، اغلب از شکـل می افتند و ممکن است با سلول های مخمر همراه باشند، اما این ساختار ها می توانند به واسطه ملانین در دیـواره های سلولی خود از سایـر قارچ ها متمایز گردند (شکل ۱۵-۴۵). نمونه ها جهت شناسایی عامل مسبب بر روی محیط های روتین قارچی کشت داده می شوند.

به طور کلی ایتراکونازول یا فلوسیتوزین داروی انتخابی برای فئوهایفو مایکوزیس زیرجلدی است. آبسه های مغزی معمولاً کشنده اند، اما هنگامی که تشخیص داده شوند، با آمفوتریسین B و جراحی مدیریت می شوند. عامل اصلی فئوهایفومایکوزیسِ مغزی کلادوفیالوفورا بانتیانا می باشد.

**مایستوما**

مایسِتوما یک عفونت مزمن زیرجلدی ناشی از تلقیح تروماتیک با هر یک از چند گونه ی ساپروفیت از قارچ ها یا باکتری های اکتینومایسِتوس است که به طور طبیعی در خاک  یافت می شوند. ویژگی بالینی ای که مایستوما را تعریف می کند، عبارت است از تورم موضعی بافت آلوده و سینوس ها یا فیستول های به هم مرتبط و اغلب تخلیه کننده که حاوی گرانول ها هستند.

این گرانول ها میکروکلنی هایی از عامل کار گذاشته شده در ماده بافتی می باشند. یک اکتینومایستوما مایستومای ناشی از یک اکتینومایست است، یک یومایستوما یا مایستومای حقیقی (مادورومایکوزیس، پای مادورا [Madura foot]) مایستومایی است که از یک قارچ ناشی می شود. تاریخچه طبیعی و ویژگی های بالینی هر دو نوع مایستوما مشابه اند، اما اکتینومایستوما ها ممکن است تهاجمی تر باشند، و از بافت زیرجلدی به عضله زیرین گسترش یابند. البته، درمان متفاوت است. مایستوما در سرتاسر جهان رخ می دهد، اما بیشتر در میان مردم فقیری دیده می شود که در نواحی گرمسیری زندگی می کنند و لباس های حفاظتی کمتری می پوشند. مایستوما در خارج از نواحی گرمسیری تنها به صورت اسپورادیک (تک گیر) اتفاق می افتد، اما در هند، آفریقا، و آمریکای لاتین به طور ویژه شایع تر است. اکتیومایستوما ها در فصل ۱۲ بحث شده‌اند.



*شکل ۱۵-۴۵. فئوهایفومایکوزیس. هیف های ملانین دار در بافت مشاهده می شوند (×۴۰۰).*

**مورفولوژی و شناسایی**

عوامل قارچی مایستوما عبارتند از: پِسودالشِریا بویدیئی (آنامورف، سِدوسپوریوم آپیوسپِرموم) مادورِلا مایستوماتیس، مادورلا گِریزِه ، اِگزوفیالا جینسلِمِئی، و آکرِمونیوم فالسیفُرمِه. در آمریکا گونه شایع، پسودالشریا بویدیئی است، که خود بارور (هوموتالیک) می باشد و از توانایی تولید آسکوسپور ها در کشت برخوردار است. اگزوفیالا جینسلمئی و گونه های مادورلا کپک های دماتیاسئوس هستند. این کپک‌ها در درجه اول به واسطه شیوه کونیدیوم زایی شناسایی می شوند. پسودالشریا بویدیئی ممکن است پسودالشریایزیس را نیز ایجاد کند، که یک عفونت منتشره در بیمارانی است که سیستم ایمنی آنها به خطر افتاده است.

در بافت، گرانول های مایستوما ممکن است تا ۲ mm اندازه داشته باشند. رنگ گرانول ممکن است اطلاعاتی را درباره عامل در اختیار بگذارد. برای مثال، گرانول های مایستومای ناشی از پسودالشریا بویدیئی و آکرمونیوم فالسیفرمه سفید اند؛ گرانول های مربوط به مادورلا گریزه و اگزوفیالا جینسلمئی سیاه می باشند. و مادورلا مایستوماتیس گرانول های قرمز تیره تا سیاه را تولید می نماید. این گرانول ها سخت بوده و دارای هیف های تیغک دار و در هم تنیده هستند (μm ۵-۳ عرض دارند). هیف ها معمولاً از شکل افتاده اند و در پیرامون گرانول طویل گشته اند.

**بیماری زایی و یافته های بالینی**

مایستوما پس از تلقیح تروماتیک با خاک آلوده شده به یکی از عوامل، توسعه پیدا می کند. بافت های زیرجلدیِ پا، اندام های تحتحانی، دست ها، و نواحی باز اغلب درگیر می شوند. صرف نظر از عامل، پاتولوژی (آسیب شناسی) با آبسه ها و ترشح چرک، گرانولوم، و سینوس های تخلیه کننده حاوی گرانول ها مشخص می گردد. این فرآیند ممکن است به عضله و استخوان مجاور گسترش یابد. ضایعات درمان نشده سال ها باقی می مانند و گسترش عمقی تر و پیرامونی باعث تغییر شکل و از دست رفتن عملکرد می شود.

بسیار به ندرت، پسودالشریا بویدیئی ممکن است در میزبانی که سیستم ایمنی او به خطر افتاده است، منتشره گردد، یا عفونت ممکن است از یک جسم خارجی (برای مثال، دستگاه تنظیم کننده ضربان قلب) پدید آید.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

گرانول ها را می توان از چرک یا ماده بیوپسی جدا ساخت و جهت بررسی و کشت روی محیط های مناسب به کار برد. رنگ، بافت، و اندازه گرانول، و حضور هیف های هیالین (شفاف) یا رنگدانه دار (یا باکتری ها) در تعیین عامل مسبب سودمند است. مایستوماهای زهکشی شونده اغلب با استافیلوکوکوس‌ها و استرپتوکوکوس‌ها دچار عفونت ثانویه می شوند.

**درمان**

مدیریت یومایستوما دشوار بوده، مستلزم برداشت از طریق جراحی و شیمی درمانی است. پسودالشریا بویدیئی با نیستاتین یا میکونازول موضعی درمان می گردد. ایتراکونازول، کتوکونازول و حتی آمفوتریسین B برای عفونت های مادورلا و فلوسیتوزین برای اگزوفیالا جینسلمئی می توانند توصیه شوند.

عوامل شیمی درمانی باید برای دوره های طولانی داده شوند تا به اندازه کافی در این ضایعات نفوذ کنند.

## اپیدمیولوژی و کنترل

ارگانیسم های ایجاد کننده مایستوما در خاک و پوشش گیاهی به سر می‌برند. از این رو، کارگران پا برهنه کشاورزی معمولاً در معرض خطر هستند. پاکسازی صحیح زخم ها و پوشیدن کفش، اقدامات کنترلی مناسب شمرده می شوند.

## مفاهیم کلیدی : مایکوز های زیرجلدی

۱. مایکوز های زیرجلدی ممکن است از چندین کپک محیطیِ مرتبط با گیاهان و خاک ناشی شوند.
۲. این عفونت ها معمولاً هنگامی کسب می گردند که برش ها یا خراش های کوچک سبب ورود خاک یا بقایای گیاهی (مانند باریکه های چوب، خار ها) شوند که حاوی قارچ پاتوژن اند. عفونت های متعاقب غالباً مزمن هستند، اما ندرتاً در بافت های عمقی تر راه می یابند.
۳. اسپوروتریکس شنکیئی، عامل اسپروتریکوزیس، یک قارچ دی مورفیک است که درون میزبان از رشد هیفی به سلول های مخمر تبدیل می شود.
۴. ویژگی تشخیصی کروموبلاستومایکوزیس مشاهده میکروسکوپی اجسام اسکلروتیکِ مایل به قهوه ای (ملانین دار) و کروی درون ضایعات است.
۵. ویژگی تشخیصی فئوهایفومایکوزیس حضور هیف های مایل به قهوه ای (ملانین دار) و تیغک دار درون ضایعات است.
۶. مشخصه مایستوما تورم موضعی و تشکیل فیستول هایی است که حاوی گرانول های سخت ساخته شده از هیف ها و بافت التهابی (مانند ماکروفاژ، فیبرین) می باشند.

## مایکوز های اندمیک

هر کدام از چهار مایکوز منتشره اصلی – کوکسدیوئیدومایکوزیس، هیستو پلاسموزیس، بلاستومایکوزیس، و پاراکوکسیدیوئیدومایکوزیس – به لحاظ جغرافیایی به نواحی خاص اندمیک محدود شده اند. قارچ هایی که کوکسیدیو ئیدومایکوزیس و هیستوپلاسموزیس را ایجاد می کنند در طبیعت، به ترتیب در خاک خشک یا خاک مخلوط شده با کود پرندگان حضور دارند. گمان می رود عوامل بلاستومایکوزیس و پاراکوکسیدیوئیدومایکوزیس در طبیعت ساکن باشند، اما زیستگاه های آنها به وضوح تعریف نگردیده است. هر یک از این چهار مایکوز توسط یک قارچِ به لحاظ گرمایی دی مورفیک ایجاد می گردد، و عفونت ها به دنبال استنشاق کونیدیوم های مربوطه، در ریه ها آغاز می شوند. اکثر عفونت ها بدون علامت یا خفیف اند و بدون درمان برطرف می شوند. اگرچه، تعدادی اندک، اما معنی دار از بیماران، بیماری ریوی را توسعه می دهند که ممکن است از ریه ها به سایر اندام ها گسترش یابد. با استثنائاتی نادر، این مایکوز ها در بین انسان ها یا حیوانات قابل انتقال نیستند. در جدول ۴-۴۵ بعضی از ویژگی های بنیادی این مایکوز های منتشره یا عمقی خلاصه و مقایسه شده اند.

برای تمام این عفونت ها، دفاع میزبانی اولیه توسط ماکروفاژ های حبابچه‌ای فراهم می آید، که معمولاً قادر به غیر فعال نمودن کونیدیوم ها و القای یک پاسخ قوی ایمنی هستند. این فرآیند به طور مشخص به التهاب گرانولوماتوس و تولید آنتی بادی ها و ایمنی با واسطه سلول می‌انجامد. القای سایتوکاین های Th1 (مانند اینترلوکین ۱۲، اینترفرون γ، فاکتور نکروز دهنده تومور α) دفاع‌های سلولی، فعال سازی ماکروفاژ ها و افزایش در توان فانجی سایدی (قارچ کشی) آنها را تقویت می کند. در یک میزبان برخوردار از سیستم ایمنی کارآمد این پاسخ ها رفع ضایعات التهابی را در پی دارند. با این همه، گرانولوم های باقیمانده ممکن است ارگانیسم های در حال کمون با پتانسیل برای فعال شدن مجدد بعدی را حفظ کرده، شکل نهفته بیماری را به وجود آورند. برای این قارچ ها در نواحی اندمیک، اکثر عفونت ها در اشخاصی رخ می دهد که سیستم ایمنی آنها کارآمد است، اما افرادی که ایمنی سلولی آنها آسیب دیده است، نظیر مبتلایان به HIV / ایدز، به میزان زیادی در خطر ابتلا به عفونت شدید هستند. سویه های اکثر قارچ های پاتوژن تغییر پذیری زیادی را در سنجش های آزمایشگاهیِ بیماری زایی نشان می دهند. برای عوامل مایکوز های اندمیک، ویرولانس با α- گلوکان در دیواره سلولی آنها، شاید با پوشاندن الگو های ملکولی مرتبط با پاتوژن، ارتباط دارد که ماشه پاسخ های ایمنی حفاظتی را می کشد.

## کوکسیدیوئیدومایکوزیس

کوکسیدیوئیدومایکوزیس از کوکسیدیوئیدِس پوساداسیئی یا کوکسیدیوئیدس ایمیتیس ناشی می شود. این گونه های هم نژاد به واسطه ژنوتایپینگ و آنالیز های فیلوژنتیک شناخته شده اند. اگرچه، آنها از نظر فنوتیپی غیر قابل تشخیص بوده، تظاهرات بالینی مشابهی را ایجاد می کنند، و در آزمایشگاه بالینی از هم تمییز داده نمی شوند. کوکسیدیوئیدومایکوزیس در مناطق نیمه خشک ایالت های جنوب غربی آمریکا، آمریکای مرکزی، و آمریکای جنوبی اندمیک است. عفونت معمولاً خود محدود شونده است و منتشره شدن نادر اما همواره شدید است، و ممکن است کشنده باشد. جدا شده های بالینی و

محیطی کوکسیدیوئیدس نشان داده اند که آنها در نواحی اندمیک به طور یکسان توزیع نشده اند. هرچند همپوشانی هایی وجود دارد، کوکسیدیوئیدس ایمیتس عمدتاً به کالیفرنیا محدود می شود، در حالی که کوکسیدیوئیدس پوساداسیئی در آریزونا، تگزاس، و آمریکای جنوبی غالب است.

جدول ۴-۴۵. خلاصه ای از مایکوز های اندمیک[a]

| مایکوزیس | اتیولوژی (عامل شناسی) | اکولوژی (بوم‌شناسی) | توزیع جغرافیایی | فرم بافت |
|---|---|---|---|---|
| هیستوپلاسموزیس | هیستوپلاسما کپسولاتوم | زیستگاه های خفاش و پرندگان (فضولات پرندگان)؛ خاک قلیایی | جهانی؛ در اوهایو، میسوری و دره های رودخانه می سی سی پی به صورت اندمیک؛ آفریقای مرکزی (واریانت دوبویسیئی) | مخمرهای بیضوی، ۲×۴ μm، در ماکروفاژ ها به صورت درون سلولی |
| کوکسیدیوئیدومایکوزیس | کوکسیدیوئیدس پوساداسیئی یا کوکسیدیوئیدس ایمیتیس | خاک، جوندگان | نواحی نیمه خشک ایالت‌های جنوب غربی آمریکا، مکزیک، و آمریکای مرکزی و جنوبی | اِسفرول‌ها، ۸۰-۱۰ μm، حاوی اندوسپورها، ۴-۲ μm |
| بلاستومایکوزیس | بلاستومایسس درماتایتیدیس | نامعلوم (ساحل رودخانه ها) | می سی سی پی، اوهایو، و دره های رودخانه سِنت لورنس؛ ایالت های جنوب شرقی آمریکا | مخرم های دیواره ضخیم با پایه پهن، معمولاً منفرد، جوانه ها، ۱۵-۸ μm |
| پاراکوکسیدیوئیدومایکوزیس | پاراکوکسیدیوئیدس بِرازیلیئِنسیس | نامعلوم (خاک) | آمریکای مرکزی و جنوبی | مخمر های بزرگ و تکثیر شونده از راه جوانه، ۳۰-۱۵ μm |

a. هر چهار مایکوز اندمیک توسط قارچ های دی مورفیک ایجاد می شوند که به شکل کپک تولید کننده هیف های شفاف تیغک دار و کونیدیوم های مشخص در طبیعت ساکن هستند. عفونت از طریق استنشاق کونیدیوم ها کسب می گردد. به استثنای بلاستومایکوزیس، شواهد، میزان بالای عفونت را در نواحی اندمیک پیشنهاد می کنند. بیش از ۹۰٪ از عفونت ها در افراد برخوردار از سیستم ایمنی سالم، بـا ۹۰-۷۵ درصد در مردان، رخ می دهند، و ۹۵-۶۰ درصد از آنها بدون علامت و خود محدود شونده یا نهفته می باشند. بیماری علامت دار غالباً در کسانی دیده می شود که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند، مانند مبتلایان به ایدز.

**مورفولوژی و شناسایی**

اکثر عفونت ها احتمالاً در نتیجه ی کوکسیدیوئیدس پوساداسیئی هستند. اگرچه، از آنجایی که دو گونه ی کوکسیدیوئیدس (ایمیتیس و پوساداسیئی) را نمی توان در آزمایشگاه به سهولت شناسایی کرد و به دلیل آن که تظاهرات بالینی آن دو مشابه است، تنها گونه اول و آشناتر در اینجا بحث خواهد شد.

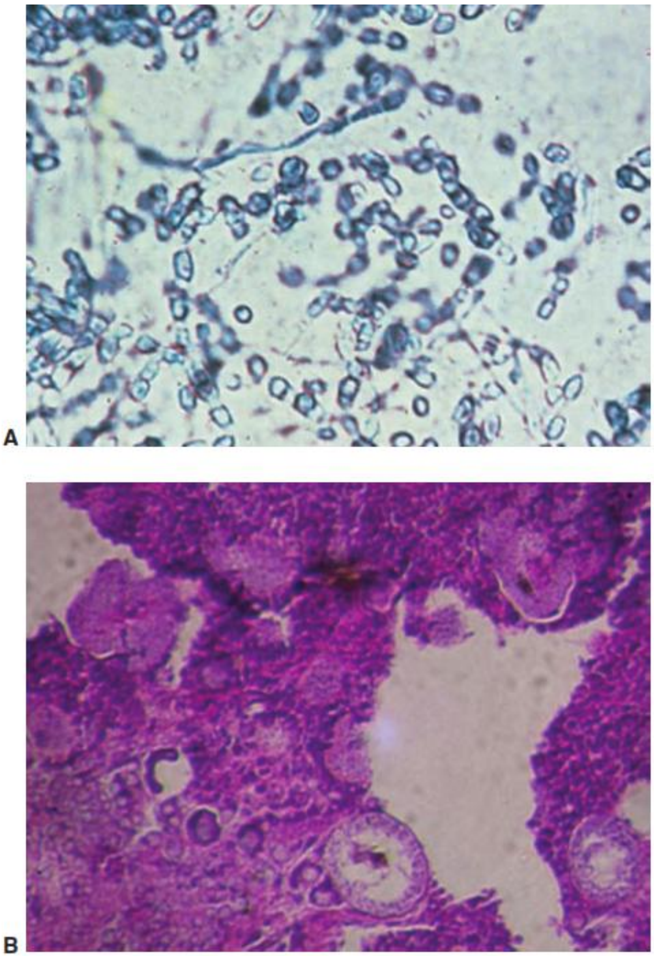
بر روی اکثر محیط های آزمایشگاهی، کوکسیدیوئیدس ایمیتیس کلنی کرکی سفید تا قهوه ای مایل به زرد را تولید می کند. هیف ها زنجیره هایی از آرتروکونیدیوم ها (آرتروسپور ها) را شکل می دهند، که اغلب در سلول‌های متنـاوب یک هیف توسعه می یابند. این زنجیره هـا به آرتروکونیدیوم های منفرد قطعه قطعه می شوند، که به آسانی توسط هوا منتقل گشته و در برابر شـرایط نامطلوب محیـطی بسیـار مقاوم انـد (شکل ۱۶-۴۵، A). ایـن آرتروکونیدیوم هـای کوچک (۳× ۶ μm) سال هـا زنده باقی می مانند و به شدت عفونت زا می باشند. آرتروکونیدیوم ها، پس از استنشاق آنها، کروی و بزرگ شده، اسفرول ها (گویچه ها) را می سازند که حاوی اندوسپور اند (شکل ۱۶-۴۵، B). اسفرول ها همچنین می توانند از طریق کشت روی یک محیط پیچیده، در آزمایشگاه تولید شوند.

در مقاطع بافتی، خلط یا سایر نمونه ها، اسفرول‌ها برای کوکسیدیوئیدس ایمیتیس ارزش تشخیصی دارند. اسفرول ها در بلوغ، دیواره ی قابل انکسار مضاعف و ضخیمی دارند و ممکن است به قطر ۸۰ μm برسند. اسفرول با اندوسپور هـای واقع در آن بسته بندی می شود (بـه انـدازه ۵-۲ μm). در نهایت، دیوار پاره می شود و اندوسپور ها آزاد می گردند، که ممکن است به اسفرول های جدید توسعه یابند (شکل ۱۶-۴۵، B را ببینید).

**ساختار آنتی ژنی**

دو آنتی ژن مفیـد از نظـر بالینی، در دستـرس هستند. کوکسیدیوئیدیـن یک ترکیب آنتی ژنی است کـه از صاف نمودن کشت میسلیومی مایـع کوکسیدیوئیدس ایمیتس استخراج می شود. اِسفرولین از صاف کردن کشت بـراث اسفرول هـا تولید می گردد. هر دو آنتی ژن در دوز هـای استاندارد،

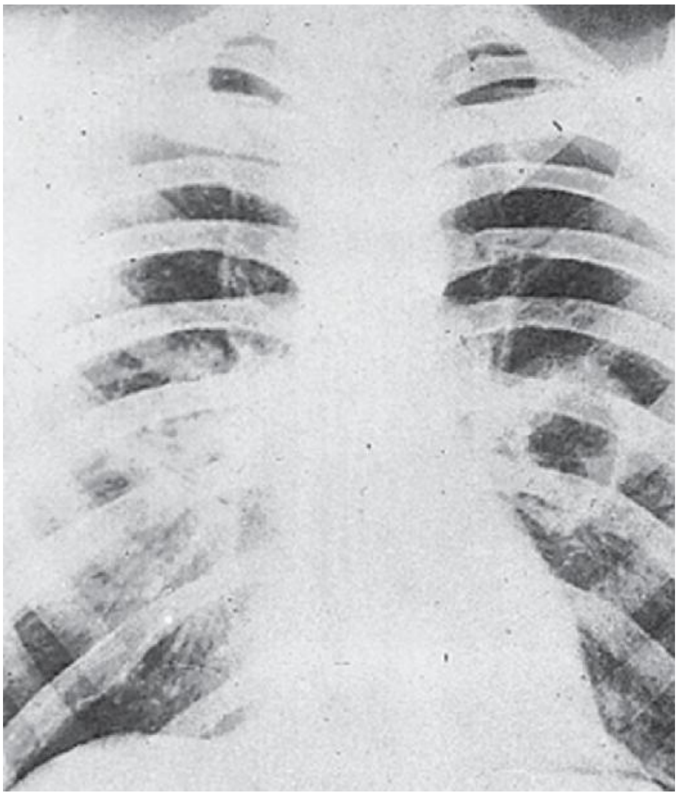
واکنش های پوستی تأخیریِ مثبت را در اشخاص آلوده بر می انگیزند. آنها همچنین در انواعی از آزمون های سرولوژیک جهت ارزیابی آنتی بادی های ضد کوکسیدیوئیدس ایمیتیس مورد استفاده قرار می گیرند.



*شکل ۱۶–۴۵. گونه های کوکسیدیوئیدس و کوکسیدیئویدومایکوزیس. A : در کشت در دمای محیط، کوکسیدیوئیدس پوساداسیئی هیف های تیغک دار شفاف، و آرتروکونیدیوم ها را تولید می کند (۴۰۰×). B : اسفرول های بزرگی که واجد اندوسپور اند، می توانند در این برش از بافت ریه دیده شوند. رنگ آمیزی ائوزین و هماتوکسیلین (۲۰۰×).*

**بیماری زایی و یافته های بالینی**

استنشاق آرتروکونیدیوم ها به عفونت اولیه ای منجر می شود که در ۶۰٪ از افراد بدون علامت است. تنها شواهد عفونت، توسعه پِرسیپیتین های سرم و تبدیل آزمون پوستی به مثبت ظرف ۴–۲ هفته است [پرسیپیتین : آنتی بادی ای که با یک آنتی ژن محلول اختصاصی بر هم کنش کرده، رسوب ایجاد می کند]. پرسیپیتین‌ها کاهش پیدا خواهند نمود، اما آزمون پوستی اغلب برای تمام عمر مثبت باقی می ماند. ۴۰٪ از افراد دیگر یک بیماری شبه آنفولانزا با تب، بی حالی، سرفه، درد مفاصل، و سردرد را بروز می دهند. این وضعیت، تب دره (valley fever)، تب دره سَن واکین ( San Joaquin Valley fever)، یا روماتیسم صحرا (desert rheumatism) نامیده می شود. پس از ۲–۱ هفته، حدود ۱۵٪ از این بیماران به واکنش های ازدیاد حساسیت دچار می شوند، که در قالب بثورات، اِریتما نودوزوم [بیماری پوستی با مشخصه گرهک‌های قرمز حساس در ساق پا]، یا اریتما مولتی فُرم [بثورات قرمز ناشی از ازدیاد حساسیت به بیماری] تظاهر پیدا می کنند. در معاینه رادیوگرافیک، بیماران معمولاً آدنوپاتی ناف ریه همراه با ارتشاح ریوی، پنومونی، برون ریزی پرده جنب، یا گرهک (ندول) ها را نشان می دهند. در حدود ۵٪ از موارد، پسماند های ریوی، معمولاً به صورت یک ندول منفرد یا حفره با جدار نازک، وجود دارند (شکل ۱۷–۴۵).



*شکل ۱۷–۴۵. رادیوگراف قفسه سینه یک بیمار مبتلا به کوکسیدیوئیدس، بزرگ شدن گره های لنفاوی ناف ریه و یک حفره را در ریه چپ آشکار می سازد.*

کمتر از ۱٪ از اشخاص آلوده به کوکسیدیوئیدس ایمیتیس کوکسیدیوئیدو مایکوزیس ثانویه یا منتشره را، که غالباً ناتوان کننده و تهدید کننده حیات است، بروز می دهند. فاکتور های خطر برای کوکسیدیوئیدومایکوزیس عبارتند از : وراثت، جنس، سن، و تضعیف ایمنیِ با واسطه سلول. این بیماری در برخی گروه های نژادی بیشتر اتفاق می افتد. به ترتیب کاهش خطر، این گروه ها فیلیپینی‌ها، آمریکایی های آفریقایی تبار، بومیان آمریکا، اسپانیایی‌ها،

و آسیایی ها هستند. به وضوح یک جزء ژنتیکی برای پاسخ ایمنی علیه کوکسیدیوئیدس ایمیتیس وجود دارد. به استثنای زنان باردار، مردان از زنان حساس تر اند، که این موضوع ممکن است به اختلافـات در پاسخ ایمنی یا به اثر مستقیم هورمون هـای جنسی روی قارچ باز گردد. برای مثال، کوکسیدیوئیدس ایمیتیس از پروتئین های متصل شونده به استروژن برخوردار است و سطوح افزایش یافته ی استرادیول و پروژسترون رشد آن را تحریک می کنند. همچنین افراد جوان و سالمند در خطر بیشتری قرار دارند. از آنجایی که پاسخ های ایمنی با واسطه سلول برای مقاومت کافی مورد نیاز می باشند، مبتلایان به ایدز و افراد مبتلا به سایر شرایط سرکوب ایمنی سلولی، در خطر ابتلا به کوکسیدیوئیدومایکوزیس منتشره هستند.

برخی از افراد یک بیماری مزمـن اما پیشرونده با زیاد شدن حفـرات یا ندول های بزرگ شده را بروز می دهند. منتشره شدن معمولاً طی یک سال پس از عفونت اولیه روی می دهد. اسفرول ها و اندوسپور ها به طور مستقیم یا از راه خون گسترش می یابند. تعدادی از جایگاه های خارج ریوی ممکن است درگیر شوند، اما شایع ترین اندام های درگیر، پوست، استخوان ها و مفاصل، و مننژ ها می باشند. در هر کدام از این نواحی بدن، در ارتباط با عفونت های کوکسیدیوئیدس ایمیتیس، تظاهرات بالینی مشخصی وجود دارد.

هنگامی که پاسخ ایمنی برای محدود نگه داشتن کانون‌های ریوی ناکافی باشد، منتشره شدن رخ می دهد. در اکثر افراد، آزمون پوستی مثبت به معنای یک پاسخ قدرتمند ایمنی با واسطه سلول و حفاظت در برابر عفونت مجدد است. با این حال، اگر چنین افرادی در اثر مصرف دارو های سایتوتوکسیک (سمی برای سلول) یا ابتلا به بیماری (برای مثال، ایدز) به نقص ایمنی دچار گردند، منتشره شدن می تواند سال ها پس از عفونت اولیه (فعال شدن مجدد بیماری) به وقوع بپیوندد. کوکسیدیوئیدومایکوزیس در مبتلایان به ایدز اغلب با پنومونیت رتیکولوندولار منتشر شده و به سرعت کشنده ظاهر می شود. از آنجایی که بین این بیماری و پنومونی پنوموسیستیس همپوشانی وجود دارد و درمان های متفاوتی برای این دو موجود است، آگاه بودن از احتمال رخ دادن پنومونی کوکسیدیوئیدیایی در مبتلایان به ایدز اهمیت دارد. کشت های خون اغلب برای کوکسیدیوئیدس ایمیتیس مثبت اند.

در معاینه بافت شناسی، ضایعات کوکسیدیوئیدیایی واجد گرانولوم های شاخص با سلول های غول آسا و ترشح چرک هستند. تشخیص می تواند با یافتن استرول ها و اندوسپور ها انجام پذیرد. دوره بالینی اغلب با فروکش ها و عود ها مشخص می گردد.

## آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی

### الف) نمونه ها و بررسی میکروسکوپی

نمونه ها برای کشت عبارتند از : خلط، ترشحات از ضایعات پوستی، مایع نخاعی، خون، ادرار، و بیوپسی های بافت. مواد برای اسفرول های شاخص باید به طور تازه (در صورت لزوم، پس از سانتریفیوژ) بررسی شوند. KOH یا رنگ کالکوفلئور وایت یافتن اسفرول ها و اندوسپور ها را تسهیل خواهد کرد (شکل ۱۶-۴۵، B را ببینید). این ساختار ها اغلب در نمونه های بافت شناسی یافت می شوند.

### ب) کشت ها

کشت ها بر روی محیط IMA یا در اسلنت های بلاد آگار می توانند در دمای اتاق یا دمای ۳۷°C انکوبه گردند. این محیط ها را می توان با آنتی بیوتیک های ضد باکتریایی یا بدون آن و سیکلوهگزامید، به ترتیب برای مهار باکتری ها یا کپک های ساپروفیت آلوده کننده آماده ساخت. از آنجـایی که آرتروکونیدیوم ها بسیار عفونت زا اند، کشت های مشکوک تنها باید در زیر یک محفظه زیستْ ایمنی (هود) مورد بررسی قرار گیرند (شکل ۱۶-۴۵، A را ببینید). شناسایی باید با یافتن یک آنتی ژن اختصاصی به کوکسیدیوئیدس ایمیتیس، تلقیح به حیوان آزمایشگاهی، یا استفاده از یک پروب اختصاصی DNA به تأیید برسد.

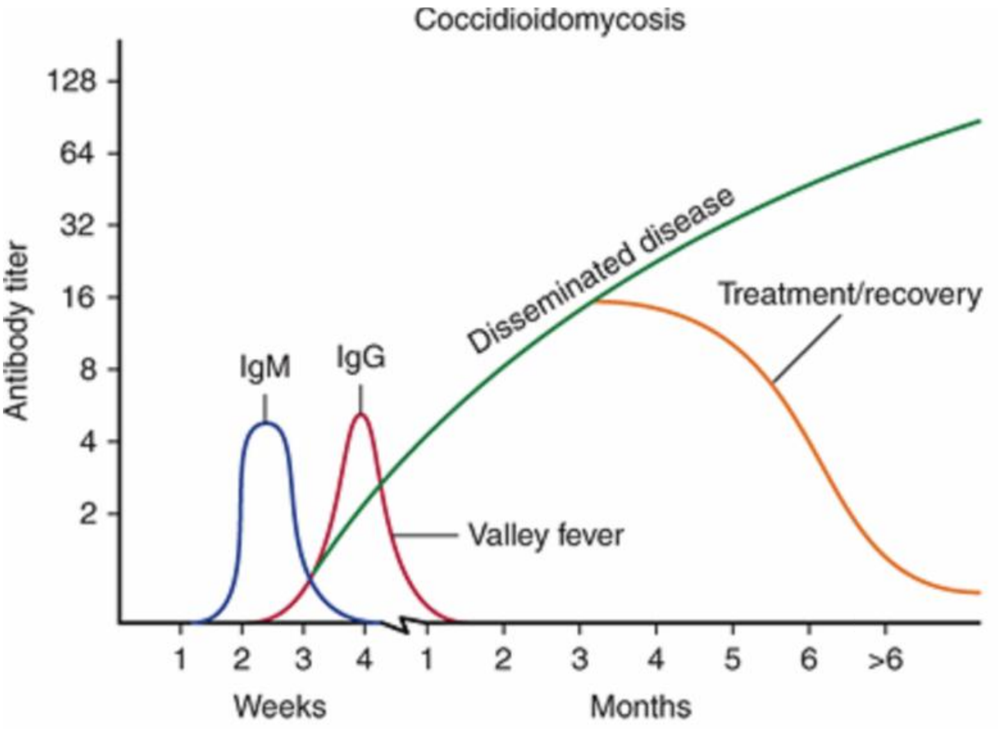
### پ) سرولوژی

ظرف ۴-۲ هفته پس از عفونت، آنتی بادی های IgM ضد کوکسیدیوئیدین را می توان با آزمون آگلوتیناسیون لاتکس شناسایی نمود. آنتی بادی های اختصاصی IgG به واسطه آزمون ایمونو دیفیوژن (ID) یا تثبیت کمپلمان (CF) پی بـرده می شوند. با رفع رویداد اولیـه، این آنتی بادی ها ظرف چند ماه رو به کاهش می نهند. در مقابل، در کوکسیدیوئیدومایکوزیس منتشر شده، تیتر آنتی بادی CF همچنان افزایش می یابد. تیتر های بالای ۳۲ : ۱ بیانگر منتشر شدن است، و افول آنها در طول درمان، بهبود را پیشنهاد می دهد. (شکل ۱۸-۴۵ و جدول ۵-۴۵). اگرچه، تیتر های CF کمتر از ۳۲ : ۱ کوکسیدیوئیدومایکوزیس را نفی نمی کنند. در واقع، تنها در نیمی از بیماران مبتلا به مننـژیت کوکسیدیوئیدیایی، آنتی بادی هـای سرم بالا می رود، اما سطوح آنتی بادی در مایع مغزی نخاعی معمولاً بالا است. در مبتلایان به ایدز با کوکسیدیوئیدومایکوزیس، این آزمون های سرولوژیک اغلب منفی اند.

### ت) آزمون پوستی

آزمون پوستی کوکسیدیوئیدین بین ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از تزریق جلدی ۰/۱ mL از رقت استاندارد شده، به حداکثـر سختی (ایندوراسیون) (قطر ۵ mm یا بیشتر) می رسد. چنانچه بیماران مبتلا به بیماری منتشر، آنرژیک شوند، آزمون پوستی منفی خواهد شد. که بر یک پیش آگهی بسیار ضعیف دلالت دارد. واکنش های متقاطع با آنتی ژن های سایر قارچ ها ممکن است رخ دهنـد. در میان واکنش دهنده های شناسایی شونـده، اسفرولیـن از کوکسیدیوئیدین حساس‌تر است. در اشخاص مقیم در نواحی اندمیک، سال ها

پس از عفونت اولیه، واکنش ها نسبت به آزمون های پوستی در اندازه و شدت کاهش می یابند، اما آزمون پوستی یک اثر تقویت کننده (یاد آور) را اعمال می نماید. به دنبال بهبود از عفونت اولیه، معمولاً علیه عفونت مجدد، ایمنی وجود دارد.




*شکل ۱۸-۴۵. در بیماران غیر مبتلا به ایدز تیتر های آنتی بادی ایمونوگلوبولین G (IgG) علیه کوکسیدیوئیدین به طور معکوس با شدت کوکسیدیوئیدو مایکوزیس ارتباط دارد. IgM، ایمونوگلوبولین M.*

**درمان**

در اکثر بیماران، عفونت اولیه ی بدون علامت، خود محدود شونده بوده و فقط به درمان حمایتی نیاز دارد، اگرچه ایتراکونازول ممکن است از علائم بکاهد. با این حال، بیمارانی که به بیماری شدید دچار اند، نیازمند درمان با آمفوتریسین B هستند که به طور داخل وریدی تجویز می گردد. این رژیم ممکن است با چند ماه درمان خوراکی با ایتراکونازول دنبال شود. موارد مننژیت کوکسیدیوئیـدال با فلوکونازول خوراکی، کـه به خوبی در سیستـم عصبی مرکزی نفوذ می کند، درمان شده اند. اگرچه، درمان طولانی مدت نیاز است و عود هـا رخ داده اند. آزول‌ها از آمفوتریسین B مؤثر تر نیستند، امـا آسان تر تجویز می شوند و با عوارض جانبی کمتر و ملایم تری همراه اند. امولسیون های لیپیدی جدید ترِ آمفوتریسین B امید دوز های بالاتر با سمیت پایین تر را می دهند. برش حفـرات ریـوی از راه جراحی گاهی اوقـات لازم واغلب دارای ارزش درمانی است.

**اپیدمیولوژی و کنترل**

نواحی اندمیک برای کوکسیدیوئیدس، مناطق نیمه خشک، مانند منطقه حیات سونوران هستند. آنها ایالت های جنوبی شرقی آمریکا به ویژه دره های سَن واکین و ساکرامِنتو از کالیفرنیا، نواحی اطراف توسان و فونیکس در آریزونا، دره ریوگِراند، و نواحی مشابه در آمریکای مرکزی و جنوبی را شامل می شوند. در این نواح ، کوکسیدیوئیدس می تواند از خاک و جوندگان بومی جدا شود، و سطح واکنش پذیری آزمون پوستی در جمعیت بیان می دارد که بسیاری از انسان‌ها آلوده اند. در جریان ماه های خشک تابستان و پاییز، که غبار شایع‌تر است، میزان عفونت در بالا ترین حـد خود می باشد. بـروز بالای عفونت و بیماری ممکن است در پی طوفان های گرد و غبار دیده شود. در جریان یک اپیدمی از کوکسیدیوئیدومایکوزیس در دره سن واکین کالیفرنیا در سال های ۱۹۹۳-۱۹۹۱ میزان کوکسیدیوئیدومایکوزیس ۱۰ برابر افزایش یافت. افزایش بارندگی ماه های بهار در این سال‌ها یک محرک محیطی را پیشنهاد می‌کرد. هرچند، از سال ۱۹۹۸ تاکنون، بروز ۱۰ برابر دیگر افزایش یافته است، و این افزایش نمی تواند به رشد جمعیت یا بهبود در تشخیص مرتبط باشد. علاوه بر این، گزارشات اخیر گسترش کوکسیدیوئیدومایکوزیس را در ایالت های شمال غربی آمریکا، از جمله واشنگتن و در بیمارانی که تاریخچه ای از مسافرت به نواحی اندمیک ندارند، نشان داده اند.

بیماری از شخصی به شخص دیگر قابل سرایت نیست، و هیچ مدرکی حاکی از دست داشتن جوندگان آلوده در انتشار آن وجود ندارد. با کاستن از گرد و غبار، آسفالت نمودن جاده ها و فرودگاه ها، کاشت چمن یا گیاهان و استفاده از اسپری های روغن، می توان به درجاتی از کنترل دست یافت.

جدول ۵–۴۵. خلاصه‌ای از آزمون های سرولوژیک برای آنتی بادی های ضد قارچ های پاتوژن دی مورفیک منتشره

| مایکوزیس | آزمون[a] | آنتی ژن[b] | حساسیت و ارزش: تشخیص | حساسیت و ارزش: پیش آگهی[c] | تفاسیر |
|---|---|---|---|---|---|
| کوکسیدیوئیدومایکوزیس | TP | C | اوایل عفونت اولیه؛ ۹۰٪ از موارد مثبت | ندارد | |
| | CF | C | تیتر ۱:۳۲ یا بیشتر = بیماری ثانویه | تیتر شدت را بازتاب می دهد (مگر در بیماری مننژی) | به ندرت واکنش متقاطع با هیستوپلاسمین |
| | ID | C | بیش از ۹۰٪ از موارد مثبت، یعنی باند F یا HL (یا هر دو) | اختصاصی تر از آزمون CF | |
| هیستوپلاسموزیس | CF | H | ۸۴٪ از موارد یا کمتر مثبت (تیتر ۱:۸ یا بیشتر) | تغییر چهار برابری در تیتر | واکنش های متقاطع در بیماران مبتلا به بلاستومایکوزیس، کریپتوکوکوزیس، آسپرژیلوزیس؛ تیتر ممکن است به واسطه آزمون پوستی با هیستوپلاسمین تقویت شود. |
| | CF | Y | ۹۴٪ از موارد یا کمتر مثبت (تیتر ۱:۸ یا بیشتر) | تغییر چهار برابری در تیتر | واکنش پذیری متقاطع کمتر نسبت به واکنش پذیری متقاطع با هیستوپلاسمین |
| | ID | H | ۸۵٪ از موارد مثبت، یعنی باندهای m یا m و h | از دست دادن h | آزمون پوستی با هیستوپلاسمین ممکن است باند m را تقویت کند؛ اختصاصی تر از آزمون CF |
| بلاستومایکوزیس | CF | By | کمتر از ۵۰٪ از موارد مثبت؛ تنها واکنش با آنتی ژن هومولوگ ارزش تشخیصی دارد. | تغییر چهار برابری در تیتر | بسیار واکنش‌پذیر متقاطع |
| | ID | Bcf | ۸۰٪ از موارد یا کمتر مثبت، یعنی باند A | از دست دادن باند A | اختصاصی تر و حساس تر از آزمون CF |
| | EIA | A | ۹۰٪ از موارد یا کمتر مثبت (تیتر ۱:۱۶ یا بیشتر) | تغییر در تیتر | اختصاصیت ۹۲٪ |
| پاراکوکسیدیوئیدومایکوزیس | CF | P | ۹۰–۸۰ درصد از موارد مثبت (تیتر ۱:۸ یا بیشتر) | تغییر چهار برابری در تیتر | برخی واکنش های متقاطع در تیتر پایین با سرم های آسپرژیلوزیس و کاندیدیازیس |
| | ID | P | ۹۸٪ از موارد مثبت (باندهای ۱، ۲، ۳) | از دست دادن باند ها | باند ۳ و باند m (علیه هیستوپلاسمین) همانند هستند. |

a. آزمون ها : CF، تثبیت کمپلمان (complement fixation)؛ ID، ایمونو دیفیوژن (immunodiffusion)؛ TP، پرسیپیتین لوله (tube precipitin)؛ EIA، آنزیم ایمونواسی (enzyme immunoassay).

b. آنتی ژن ها : C، کوکسیدیوئیدین؛ H هیستوپلاسمین؛ Y سلول های مخمر هیستوپلاسما کپسولاتوم؛ By، سلول های مخمر بلاستومایسیس درماتایتیدیس؛ Bcf، صافی شده ی کشت سلول های مخمر بلاستومایسیس درماتایتیدیس (culture filtrate of B dermatitidis yeast cells)؛ A، آنتی ژن A ی بلاستومایسیس درماتایتیدیس؛ P، صافی شده ی کشت سلول های مخمر پاراکوکسیدیوئیدس برازیلیئنسیس (culture filtrate of P brasiliensis yeast cells). در آزمون های ایمونو دیفیوژن، آنتی بادی ها علیه آنتی ژن های اختصاصی به گونه زیر شناسایی می شوند : کوکسیدیوئیدس ایمیتیس، F، HL؛ هیستوپلاسماکپسولاتوم، m و h؛ بلاستومایسیس درماتایتیدیس، A؛ و پاراکوکسیدیوئیدس برازیلیئنسیس، ۱، ۲، و ۳.

c. تغییرات چهار برابری در تیتر تثبیت کلمان (برای مثال، افت از ۱:۳۲ به ۱:۸) معنی دار لحاظ می گردد، همچنان که از دست رفتن آنتی بادی اختصاصی ایمونو دیفیوژن (یعنی منفی شدن) این گونه می باشد.

## هیستوپلاسموزیس

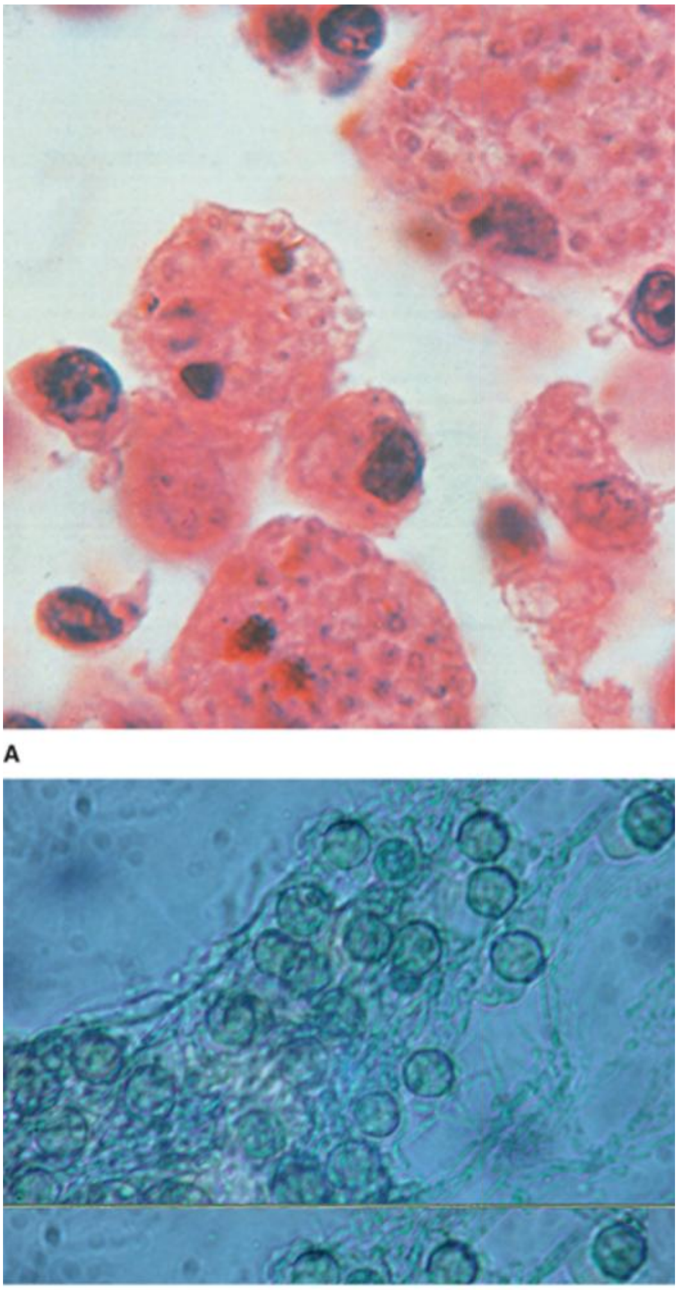
هیستوپلاسما کپسولاتوم یک ساپروفیت دی مورفیک خاک است که هیستو پلاسموزیس، شایع ترین عفونت قارچی ریوی در انسان ها و حیوانات را ایجاد می کند. در طبیعت، هیستوپلاسما کپسولاتوم به صورت یک کپک در ارتباط با خاک و زیستگاه پرندگان، غنی شده با سوبسترا های نیتروژنی قلیایی در فضولات، رشد می کند. هیستوپلاسما کپسولاتوم و هیستوپلاسموزیس که با استنشاق کونیدیوم ها آغاز می گردد، پراکنش جهانی دارند. اگرچه، بروز بیماری به طور قابل ملاحظه ای فرق داشته و اکثر موارد در آمریکا روی می دهند. هیستوپلاسما کپسولاتوم نام خود را از نمای سلول های مخمر در مقاطع هیستوپاتولوژیک (برش های بافتی) می گیرد؛ هرچند این ارگانیسم نه یک پروتوزوئر است و نه یک کپسول دارد.

## مورفولوژی و شناسایی

در دما های پایین تر از ۳۷°C، جدا شده های اولیه هیستوپلاسما کپسولاتوم اغلب کلنی های قهوه ای رنگ کپک را ایجاد می کنند، اما نمای کلنی ها متفاوت است. بسیاری از جدا شده ها رشدی آهسته دارند، و پیش از توسعه کلنی ها لازم است تا نمونه ها به مدت ۱۲-۴ هفته، انکوباسیون را پشت سر بگذارند. هیف های شفاف و تیغک دار، میکروکونیدیوم ها (µm ۵-۲) و ماکروکونیدیوم های بزرگ و دارای دیواره ای ضخیم با بیرون زدگی های پیرامونی از ماده دیواره سلولی (µm ۱۶-۸) را تولید می کنند (شکل ۱۹-۴۵، B). در بافت یا روی محیط غنی آزمایشگاهی در دمای ۳۷°C، هیف ها و کونیدیوم ها به سلول های کوچک و بیضوی مخمر (µm ۴×۲) تبدیل می شوند. در بافت، مخمر ها معمولاً درون ماکروفاژ ها دیده می شوند، زیرا هیستوپلاسما کپسولاتوم یک انگل درون سلولی اختیاری است (شکل ۱۹-۴۵، A). در آزمایشگاه، با سویه های جفت شونده مناسب، چرخه جنسی می تواند اثبات شود، که حاصل آن آجِلومایسس کپسولاتوس است، یک تلئومورف که آسکوسپور تولید می نماید.

## ساختار آنتی ژنی

هیستوپلاسمین یک آنتی ژن خام اما ماحصل عبور کشت براث میسلیومی استاندارد شده از صافی است. پس از عفونت اولیه، که در بیش از ۹۵٪ از افراد بدون علامت می باشد، نسبت به هیستوپلاسمین، آزمون پوستی نوع تأخیری مثبت به دست می آید. هم آنتی بادی های ضد آنتی ژن های میسلیوی و هم آنتی بادی های ضد آنتی ژن های مخمر می توانند به طور سرولوژیکی ارزیابی شوند (جدول ۵-۴۵ را ببینید). آنتی ژن پلی ساکاریدی ناشناخته را می توان به طور سرولوژیکی در سرم و سایر نمونه ها شناسایی کرد (جدول ۶-۴۵).



شکل ۱۹-۴۵. هیستوپلاسموزیس و هیستوپلاسما کپسولاتوم. A : سلول های کوچک و بیضوی مخمر µm ۴-۲ درون ماکروفاژ ها بسته بندی شده اند. رنگ آمیزی گیمسا (×۱۰۰۰). B : در کشت در دمای اتاق، هیستوپلاسما کپسولاتوم هیف های شفاف و تیغک دار را تولید می کند که واجد میکروکونیدیوم ها و ماکروکونیدیوم های بزرگ و کروی هستند (×۴۰۰).

## بیماری زایی و یافته های بالینی

کونیدیوم ها پس از استنشاق، به سلول های مخمر توسعه پیدا کرده و توسط ماکروفاژ های حبابچه ای (آلوئولار) فرا گرفته می شوند، جایی که در آن قادر به تکثیر هستند. درون ماکروفاژ ها، مخمر ها ممکن است به بافت های رتیکلواندوتلیال نظیر کبد، طحال، مغز استخوان، و گره های لنفی انتشار یابند.

واکنش التهابی اولیه، گرانولوماتوس می شود. در بیش از ۹۵٪ از موارد، پاسخ‌های حاصله ی ایمنی با واسطه سلول به ترشح سایتوکاین‌ها می انجامند که ماکروفاژ ها را برای مهار رشد درون سلولی مخمر ها فعال می سازند. بعضی اشخاص، از قبیل افراد سالم از نظر سیستم ایمنی که تلقیح سنگینی را استنشاق کرده اند، هیستوپلاسموزیس ریوی حاد را بروز می‌دهند، که یک سندرم شبه آنفولانزای خود محدود شونده با علائم تب، لرز، درد عضلانی، سردرد، و سرفه بدون خلط است. در معاینه رادیوگرافی، اکثر بیماران لنف آدنوپاتی ناف ریه و ارتشاح یا ندول‌های ریوی را نشان خواهند داد. این علائم به طور خود به خودی بدون درمان برطرف می شوند و گرهک (ندول) های گرانولوماتوس در ریه ها یا دیگر جایگاه ها با کلسیفیکاسیون بهبود می یابند.

هیستوپلاسموزیس ریوی مزمن اغلب در مردان رخ می دهد و معمولاً یک فرآیند فعال شدن مجدد (شکستن ضایعه خفته ای که ممکن است سال ها قبل کسب شده باشد) است. این فعال شدگی مجدد معمولاً با آسیب های ریوی نظیر آمفیزِم تسریع می شود [آمفیزم : وضعیتی از آسیب ریه ها که با افزایش غیر طبیعی فضا های هوا و در نتیجه، دشواری در تنفس و افزایش حساسیت بـه عفونت مشخـص می گردد. این مسأله می تواند از گستـرش غیر قابل برگشت آلوئول ها یا تخریب دیواره آلوئولی ناشی شود].

هیستوپلاسموزیس منتشر شدید در کسر اندکی از افراد آلوده – خصوصاً در نوزادان، سالمندان، و کسانی که سیستم ایمنی سرکوب شده دارند، از جمله مبتلایان به ایدز – اتفاق می افتد. سیستم رتیکلواندوتلیال به طور ویژه مناسب برای درگیر شدن است که با لنف آدنوپاتی، بزرگ شدن طحال و کبد، تب بالا، کم خونی و، بدون درمان ضد قارچی، میزان بالای مرگ و میر همراه می باشد. زخم های موکوکاتانئوس (مخاطی جلدی) بینی، دهان، زبان، و روده می توانند رخ دهند. در این دسته از افراد، مطالعه هیستولوژیک، نواحی کانونی نکروز را درون گرانولوم هـا در اندام هـای متعدد آشکار می نماید. مخمر ها معمولاً در ماکروفاژ های واقع در خون، کبد، طحال، و مغز استخوان حضور دارند.

جدول ۶-۴۵. آزمون های آزمایشگاهی برای آنتی ژن های قارچی در نمونه های بالینی

| مایکوز | نمونه | آنتی ژن | آزمون | حساسیت (٪) | اختصاصیت (٪) | توضیحات |
|---|---|---|---|---|---|---|
| هیستوپلاسموزیس | سرم، ادرار | HPA | EIA | ۹۲-۸۸ | ۱۰۰ یا کمتر | واکنش های متقاطع با سایر مایکوز ها؛ حساسیت بالاتر در مبتلایان به ایدز |
| کاندیدیازیس منتشره | سرم | M | EIA | ۶۲-۵۲ | ۹۳-۸۶ | بیشتر از ng/mL ۰/۵ قطعی مثبت |
| | | BDG | Coag | ۸۱-۷۷ | ۱۰۰-۹۵ | واکنش های متقاطع با سایر مایکوز ها؛ ۸۰pg/ml یا بیشتر دقیق تر |
| کریپتوکوکوزیس | سرم | GXM | LA، EIA | ۹۰ | ۱۰۰-۹۵ | واکنش های متقاطع با ترایکوسپورون، استوماتوکوکوس، کپنوسایتوفاژا |
| | | | LFA | ۹۱-۸۷ | ۱۰۰-۸۷ | |
| | CSF | | LA، EIA | ۹۷ | ۱۰۰-۸۶ | |
| | | | LFA | ۹۹ | ۹۹ | |
| | ادرار | | LFA | ۸۰-۷۰ | ۹۲ | سریع، آزمون ۲۰ دقیقه ای |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| آسپرژیلوزیس | سرم | BDG | Coag | ۵۵-۹۵ | ۷۱-۹۶ | واکنش های متقاطع با سایر مایکوز ها، باکتریمی؛ ۸۰pg/ml یا بیشتر دقیق تر |
| | | GM | EIA | ۴۹-۷۱ | ۸۹-۹۷ | واکنش های متقاطع با سایر مایکوز ها |
| | | GP | LFA | ۸۲ | ۹۸ | آزمون کیفی سریع |
| | BAL | BDG | Coag | ۸۰ | ۷۶ | ۸۰pg/ml یا بیشتر قطعی |
| | | GM | EIA | ۷۰-۹۰ | ۹۴-۹۸ | واکنش های متقاطع با سایر مایکوز ها |
| | | GP | LFA | ۸۰ | ۹۵ | |
| پنوموسیستیس | سرم | BDG | Coag | ۹۵ | ۸۶ | واکنش های متقاطع با سایر مایکوز ها، باکتریمی |

نمونه ها : BAL، مایع حاصل از شستشوی برونکوآلوئولار (bronchoalveolar lavage fluid)؛ CSF، مایع مغزی نخاعی (cerebrospinal fluid).

آنتی ژن ها : BDG، 1,3-β-D-glucan دیواره سلولی (cell wall 1,3-β-D-glucan)؛ GM، گالاکتومانان دیواره سلولی (cell wall galactomannan)؛ GP، گلوکوپروتئین مترشحه (secreted glucoprotein)؛ GXM، گلوکورونوکسیلومانان کپسولی (capsular glucuronoxylomannan)؛ HPA، آنتی ژن پلی ساکاریدی هیستوپلاسما (Histoplasma polysaccharide antigen)؛ M، مانان کاندیدا (Candida mannan).

آزمون ها : Coag، کوآگولاسیون لیمولوس (Limulus coagulation)؛ EIA، آنزیم ایمونواسی (enzyme immunoassay)؛ LA، آگلوتیناسیون لاتکس (latex agglutination)؛ LFA، سنجش جریان جانبی (Lateral flow assay).

کیت های تجاری : Miravista، HPA-EIA، Fungitell، BDG-Coag, M-EIA, and GM-EIA، IMMY، LFA-GXM, M-EIA, GM-EIA, Platelia، and LFA-GP.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

**الف) نمونه ها و بررسی میکروسکوپی**

نمونه ها برای کشت عبارتند از : خلط ، ادرار، مواد حاصل از خراش ضایعات سطحی، مواد حاصل از مکش از مغز استخوان، و سلول‌های خونی بافی کُت، فیلم های خون، لام های مغز استخوان، و نمونه های بیوپسی ممکن است از لحاظ میکروسکوپی بررسی شوند. در هیستوپلاسموزیس منتشر، کشت های مغز استخوان غالباً مثبت اند.

در مقاطع بافتیِ رنگ آمیزی شده با رنگ های قارچی، مانند گوموری متنامین سیلور (GMS)، یا اسید- شیف دوره ای (PAS) [periodic acid Schiff]، یا در اسمیر های مغز استخوان یا خون که بـا گیمسا رنگ آمیزی شده اند، ممکن است در ماکروفاژ ها سلول های بیضوی کوچک مشاهده گردند (شکل ۱۹-۴۵، A را ببینید).

**ب) کشت**

نمونه ها در محیط های غنی، نظیر گلوکز سیستئین بلاد آگار در دمای ۳۷°C و SDA یا IMA در ۳۰°C-۲۵ کشت داده می شونـد. کشت ها باید برای حداقل ۴ هفته انکوبه گردند. چنانچه هیستوپلاسموزیس مورد ظن باشد، آزمایشگاه باید هشدار دهد، زیرا شیوه های اختصاصی کشت خون، مانند سانتریفیوژ لیز یا محیط براث قارچی، می توانند به منظور ارتقای برداشت

هیستوپلاسما کپسولاتوم مورد استفاده قرار گیرند. از آنجایی که فرم کپک به قارچ های ساپروفیت شباهت دارد، شناسایی هیستوپلاسما کپسولاتوم باید با تبدیل به فرم مخمر در شرایط آزمایشگاه، یافتن آنتی ژن اختصاصی به گونه، یا آزمون PCR برای توالی های اختصاصی DNA به تأیید برسد.

### پ) سرولوژی

آزمون CF (تثبیت کمپلمان) برای آنتی بادی های ضد هیستوپلاسمین یا سلول های مخمر ظرف ۵-۲ هفته پس از عفونت مثبت می شود. تیتر های CF در جریان بیماری پیشرونده بالا می روند و سپس در هنگام غیر فعال شدن بیماری تا سطوح بسیار پایین رو به کاهش می نهند. در بیماری پیشرونده تیتر CF مساوی با ۱:۳۲ یا بیشتر هستند. چون واکنش های متقاطع ممکن است رخ دهند آنتی بادی های ضد سایر آنتی ژن های قارچی به طور معمول آزمایش می شوند. در آزمون ID (ایمونو دیفیوژن)، پرسیپیتین ها علیه دو آنتی ژن اختصاصی هیستوپلاسما کپسولاتوم پی برده می شوند : حضور آنتی بادی های ضد آنتی ژن h اغلب به معنای هیستوپلاسموزیس فعال است در حالی که آنتی بادی های ضد آنتی ژن m ممکن است از آزمون پوستی تکراری یا مواجهه قبلی ناشی شده باشند (جدول ۵-۴۵ را ببینید).

یکی از حساس‌ترین آزمون ها رادیواسی یا آنزیم ایمونواسی برای آنتی ژن در گردش هیستوپلاسما کپسولاتوم است (جدول ۶-۴۵ را ببینید). تقریباً تمامی بیماران مبتلا به هیستوپلاسموزیس منتشر برای آنتی ژن در سرم یا ادرار، آزمون مثبت دارند؛ به دنبال درمان موفق، از سطح آنتی ژن کاسته می شود و در جریان عود، بازگشت می نماید. به رغم واکنش های متقاطع با سایر مایکوز ها، این آزمون نسبت به آزمون های مرسوم آنتی بادی در مبتلایان به ایدزی که به هیستو پلاسموزیس دچار اند، حساس‌تر است.

### ت) آزمون پوستی

آزمون پوستی هیستوپلاسمین به زودی پس از عفونت، مثبت می شود و سال ها مثبت باقی می ماند. این آزمون ممکن است در هیستوپلاسموزیس منتشر پیشرونده منفی گردد. آزمون پوستی تکراری، آنتی بادی های سرم را در اشخاص سالم تحریک نموده، در تفسیر تشخیصیِ آزمون های سرولوژیک اختلال ایجاد می کند.

## ایمنی

به نظر می رسد در پی عفونت اولیه، اکثر افراد درجه ای از ایمنی را توسعه دهند. سرکوب ایمنی ممکن است به فعال شدن مجدد و بیماری منتشر بیانجامد. در مبتلایان به ایدز ممکن است هیستوپلاسموزیس منتشر از راه فعال شدن مجدد یا به دنبال یک عفونت جدید پدید آید.

## درمان

هیستوپلاسموزیس ریوی حاد با درمان حمایتی و استراحت مدیریت می شود. ایتراکونازول درمان انتخابی برای عفونت خفیف تا متوسط است. در بیماری منتشر، درمان سیستمیک با آمفوتریسین B اغلب ثمربخش است، گرچه بیماران ممکن است به درمان طولانی مدت و نظارت برای عود ها نیاز داشته باشند. مبتلایان به ایدز معمولاً به رغم درمانی که می تواند در سایر بیماران موثر باشد، به عود دچار می شوند. از این رو، مبتلایان به ایدز نیازمند حفظ درمان با ایتراکونازول هستند.

## اپیدمیولوژی و کنترل

بالا ترین بروز هیستوپلاسموزیس در آمریکا دیده می شود؛ در این کشور نواحی اندمیک عبارتند از : ایالت های مرکزی و شرقی و به ویژه در رودخانه اوهایو و بخش هایی از دره رودخانه می سی سی پی. شیوع های متعددی از هیستوپلاسموزیس در نتیجه ی مواجهه بسیاری از افراد با تلقیح بزرگی از کونیدیوم ها بوده اند. این مسأله زمانی به وقوع می پیوندد که هیستوپلاسما کپسولاتوم در زیستگاه طبیعی اش یعنی خاکِ مخلوط با فضولات پرندگان (برای مثال، آشیانه سار، لانه جوجه ها) یا فضولات خفاش (غار ها) پراکنده گردد. پرندگان آلوده نمی شوند، اما مدفوع آنها شرایط بسیار مناسب کشت را برای رشد قارچ فراهم می آورد. کونیدیوم ها همچنین توسط باد و گرد و غبار انتشار می یابند. بزرگ ترین شیوع شهری هیستوپلاسموزیس در ایندیانا پولیس رخ داده است.

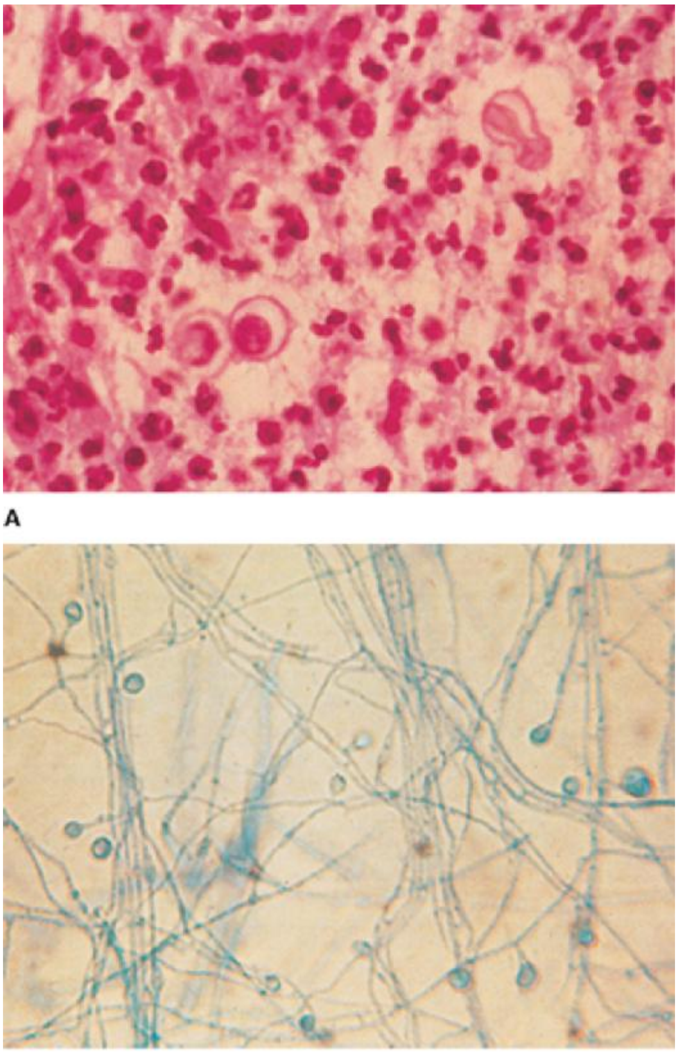
در برخی از نواحی بسیار اندمیک، ۹۰ -۸۰ درصد از ساکنین در اوایل بلوغ، آزمون پوستی مثبت را نشان می‌دهند. بسیاری از آنها به کلسیفیکاسیون ارزنی در ریه ها دچار خواهند شد. هیستوپلاسموزیس از شخصی به شخص دیگر منتقل نمی شود. اسپری نمودن فرم آلدهید بر روی خاک آلوده ممکن است هیستوپلاسما کپسولاتوم را از بین ببرد.

در آفریقا، علاوه بر پاتوژن معمول یک واریانت پایدار، هیستوپلاسما کپسولاتوم واریانت دوبویسیئی، وجود دارد که هیستوپلاسموزیس آفریقایی را ایجاد می کند. این فرم از بیماری به دلیل درگیری ریویِ کمتر و ایجاد ضایعات پوستی و استخوانی بیشتر همراه با سلول های فراوان غول آسای حاوی مخمر، که بزرگ تر و کروی تر اند، از بیماری معمول متفاوت است.

## بلاستومایکوزیس

بلاستومایسیس درماتایتیدیس یک قارچِ به لحاظ حرارتی دی مورفیک است که در کشت به صورت کپک رشد کرده، هیف های شفاف و تیغک‌دار منشعب و کونیدیوم ها را تولید می کند. در دمای $37^{\circ}C$ یا در میزبان، این قارچ به

یک سلول مخمر منفرد بزرگ و جوانه زننده تبدیل می شود (شکل ۲۰-۴۵). بلاستومایسس درماتایدیس موجب بلاستومایکوزیس می شود، عفونت مزمنی با ضایعات گرانولوماتوس و چرکی که در ریه ها آغاز گشته، از آنجا ممکن است به هر عضوی منتشر گردد، اما ترجیحاً به پوست و استخوان ها می رسد. این بیماری بلاستومایکوزیس آمریکای شمالی نام گرفته است، زیرا در آمریکا و کانادا اندمیک بوده و اکثر موارد در این منطقه روی می دهند. به رغم این شیوع بالا در آمریکا، بلاستومایکوزیس در آفریقا، آمریکای جنوبی و آسیا مستند است. این بیماری در ایالت های شرقی آمریکا، برای انسان ها و سگ ها اندمیک می باشد.



A

B

*شکل ۲۰-۴۵. بلاستومایکوزیس و بلاستومایسس درماتایتیدیس. A : به سلول های بزرگ و کروی مخمر با دیواره ضخیم (به قطر µm ۱۵-۸) در این برش از آبسه جلدی توجه نمایید. رنگ آمیزی هماتوکسیلین وائوزین (×۴۰۰). B : در کشت در دمای اتاق، بلاستومایسس درماتایتیدیس هیف های شفاف و تیغک دار و کونیدیوم های منفرد را به وجود می آورد (×۴۰۰).*

**مورفولوژی و شناسایی**

هنگامی که بلاستومایسس در دمای اتاق روی SDA رشد کند، کلنی سفید یا مایل به قهوه ای با هیف های منشعب حامل کونیدیوم های کروی، بیضوی، یا گلابی شکل (به قطر µm ۵-۳) بر روی کونیدیوفور های باریک و بلند انتهایی یا جانبی، توسعه پیدا می کند. (شکل ۲۰-۴۵، B را ببینید). همچنین کلامیدوسپور ها (µm ۱۸-۷) ممکن است تولید شوند. در بافت یا کشت در دمای ۳۷°C، بلاستومایسس درماتایتیدیس به صورت یک مخمر کروی، چند هسته ای، و با دیواره ضخیم (µm ۱۵-۸) رشد می کند، که معمولاً جوانه های منفردی را تولید می نماید (شکل ۲۰-۴۵، A را ببینید). جوانه و مخمر والد با یک پایه گسترده متصل اند، و جوانه اغلب پیش از جدایی از مخمر والد، به اندازه آن بزرگ می شود. کلنی‌های مخمر چروکیده، مومی شکل، و نرم هستند.

**ساختار آنتی ژنی**

عصاره های حاصل از عبور کشت بلاستومایسس درماتایتیدیس حاوی بلاستومایسین، از صافی، احتمالاً مخلوطی از آنتی ژن‌ها، است. بلاستومایسین به عنوان یک معرف آزمون پوستی، فاقد اختصاصیت و حساسیت می باشد. بیماران منفی اند یا واکنش پذیری خود را از دست می دهند، و در افرادی که با سایر قارچ ها مواجهه داشته اند، واکنش های متقاطع مثبت کاذب دیده می شوند. در نتیجه، بررسی های آزمون پوستی جمعیت برای تعیین سطح مواجهه، هدایت کننده نیست. ارزش تشخیصی بلاستومایسین به عنوان یک آنتی ژن در آزمون CF نیز سؤال برانگیز است، زیرا واکنش های متقاطع شایع اند. اگرچه، بسیاری از بیماران مبتلا به بلاستومایکوزیس از تیتر های بالای CF برخوردار اند. در آزمون ID، با استفاده از آنتی سرم های مرجعِ جذب شده، آنتی بادی های ضد آنتی ژن اختصاسی بلاستومایسس درماتایتیدیس، موسوم به آنتی ژن A را می توان شناسایی کرد. آنزیم ایمونو اَسِی برای آنتی ژن A قابل اعتماد تر است (جدول ۴-۴۵). موتیفِ ایمونو دومینانت (واحد غالب ایمنی) که احتمالاً مسئول پیدایش پاسخ حفاظتی ایمنی با واسطه سلول است، بخشی از یک پروتئین مترشحه و سطحیِ سلول به نام BAD می باشد.

**بیماری زایی و یافته های بالینی**

عفونت انسانی در ریه ها آغاز می‌شود. موارد ملایم و خود محدود شونده مستند هستند، اما فراوانی آنها نامشخص است، چرا که هیچ آزمون پوستی یا سرولوژیکِ کافی برای ارزیابی عفونت های تحت بالینی یا اولیه ی برطرف شده وجود ندارد. شایع ترین تظاهر بالینی، تراوش ریوی در همراهی با انواعی از علائم غیر قابل تشخیص از سایر عفونت های حاد دستگاه تنفسی تحتانی

(تب، بی حالی، تعریق شبانه، سرفه، و درد عضلانی) است. همچنین، بیماران ممکن است پنومونی مزمن را نشان دهند. بررسی هیستولوژیک، یک واکنش پیوگرانولوماتوس (گرانولوماتوس چرکی) مشخص با نوتروفیل ها، و گرانولوم های غیر پنیری را آشکار می‌سازد. هنگامی که منتشر شدن رخ دهد، ضایعات پوستی روی سطوح باز بسیار شایع می گردند. آنها ممکن است به گرانولوم های برآمده ی زخمی با حاشیه پیش رفته و اثر زخم (اسکار) مرکزی تکامل یابند. حاشیه مملو از میکروآبسه ها شده و لبه ای تیز و شیب دار دارد. ضایعات استخوان، اندام های تناسلی (پروستات، اپیدیدیم، و بیضه) و سیستم عصبی نیز ممکن است ایجاد شوند؛ سایر جایگاه ها کمتر درگیر می شوند. هرچند بیمارانی که ایمنی سرکوب شده دارند، از جمله مبتلایان به ایدز، ممکن است به بلاستومایکوزیس دچار گردند، این بیماری به اندازه سایر مایکوز های منتشره در آنها شایع نیست.

**آزمون های تشخیص آزمایشگاهی**

نمونه ها شامل خلط، چرک، ترشحات، ادرار، و بیوپسی از ضایعات هستند. در بررسی میکروسکوپی، لام های مرطوب نمونه ها ممکن است جوانه هایی را نشان دهند که به طور گسترده به سلول های مخمرِ با دیواره ی ضخیم اتصال دارند. این ویژگی ممکن است در مقاطع بافتی نیز دیده شود (شکل ۲۰-۴۵، A را ببینید). در کشت، کلنی ها معمولاً ظرف ۲ هفته بر روی سابورود آگار یا بلاد آگار غنی شده، در دمای ۳۰°C، توسعه می یابند. (شکل ۲۰-۴۵، B را ببینید). شناسایی با تبدیل به فرم مخمر بعد از کشت روی یک محیط غنی در ۳۷°C، با استخراج و شناسایی آنتی ژن A بلاستومایسس درماتایتیدیس، یا با یک پروب اختصاصی DNA به تأیید می رسد. همان طور که در جدول ۴-۴۵ نشان داده شده است، آنتی بادی ها می توانند به واسطه آزمون های CF و ID ارزیابی شوند. در آنزیم ایمونواسی (EIA)، تیتر های بالای آنتی بادی علیه آنتی ژن A با عفونت ریوی پیشرونده یا منتشر ارتباط دارند. به طور کلی، آزمون های سرولوژیک برای تشخیص بلاستو مایکوزیس به سان سودمندی در مورد سایر مایکوزهای اندمیک، مفید نیستند.

**درمان**

چند مورد از بلاستومایکوزیس با آمفوتریسین B درمان شده اند. در بیمارانی که ضایعات محدود دارند، یک دوره ۶ ماهه از ایتراکونازول بسیار مؤثر است.

**اپیدمیولوژی**

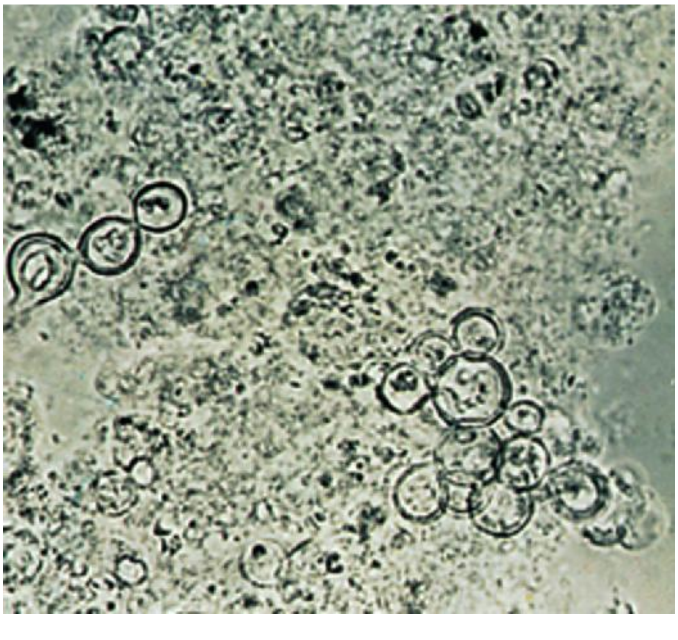
بلاستومایکوزیس یک عفونت نسبتاً شایع سگ ها ( و ندرتاً سایر حیوانات) در نواحی اندمیک محسوب می شود. بلاستومایکوزیس نمی تواند از طریق حیوانات به انسان ها انتقال پیدا کند. برخلاف کوکسیدیوئیدس ایمیتیس و هیستوپلاسما کپسولاتوم، بلاستومایسیس درماتایتیدیس فقط به ندرت از محیط جدا می شود، بنابراین زیستگاه طبیعی آن نامعلوم است. اگرچه، وقوع چند شیوع کوچک، بلاستومایسس درماتایتیدیس را با سواحل روستایی رودخانه مرتبط ساخته اند.

**پارا کوکسیدیوئیدومایکوزیس**

پارا کوکسیدیوئیدس برازیلیئنسیس عاملِ به لحاظ گرمایی دی مورفیکِ پارا کوکسیدیوئیدومایکوزیس (بلاستومایکوزیس آمریکای جنوبی) است، که به نواحی اندمیک آمریکای مرکزی و جنوبی محدود می شود.

**مورفولوژی و شناسایی**

کشت های فرم کپک پارا کوکسیدیوئیدس برازیلیئنسیس به آهستگی رشد کرده و کلامیدوسپور ها و کونیدیوم ها را تولید می کنند. ویژگی ها مشخص کننده نیستند. در دمای ۳۶°C روی محیط غنی، پارا کوکسیدیوئیدس برازیلیئنسیس سلول های بزرگ و چند جوانه ایِ مخمر (تا ۳۰ μm) را شکل می دهد. این مخمر ها نسبت به مخمر های بلاستومایسیس درماتایتیدیس، بزرگ تر بوده و دیواره نازک تری دارند. جوانه ها با اتصال باریکی پیوند خورده اند. (شکل ۲۱-۴۵).



*شکل ۲۱-۴۵. پارا کوکسیدیوئیدومایکوزیس. سلول‌های بزرگ و چند جوانه‌ای مخمر (۱۵-۳۰ μm) در ضایعه جلدی نمایان هستند. (KOH ×۴۰۰).*

**بیماری زایی و یافته های بالینی**

پارا کوکسیدیوئیدس برازیلیئنسیس استنشاق می شود، و ضایعات اولیه در ریه ها شکل می گیرند. پس از یک دوره کمون که ممکن است چند دهه به

طول بیانجامد، گرانولوماتوس ریوی ممکن است فعال شود، و به بیماری ریوی مزمن و پیشرونده یا منتشر منجر گردد. اکثر بیماران ۶۰-۳۰ سال سن دارند و بیش از ۹۰٪ از آنها مردان می باشند. تعداد اندکی از بیماران (۱۰٪ یا کمتر)، که معمولاً کمتر از ۳۰ سال اند، یک عفونت پیشرونده حاد یا تحت حاد با دوره کوتاه تر کمون را بروز می دهند. در مورد معمول پارا کوکسیدیو ئیدومایکوزیس مزمن، مخمر ها از ریه به سایر اندام ها به ویژه به پوست، بافت مخاطی جلدی، گره های لنفاوی، طحال، کبد، غدد آدرنال، و دیگر جایگاه ها گسترش می یابند. بسیاری از بیماران به زخم های دردناکی در مخاط دهان دچار می شوند. بافت شناسی معمولاً گرانولوماتوس با پنیری شدن مرکزی یا میکروآبسه ها را آشکار می‌سازد. مخمر ها غالباً در سلول‌های غول آسا یا در ترشحات برگرفته از ضایعات مخاطی جلدی مشاهده می‌گردند.

بررسی های آزمون پوستی با استفاده از یک عصاره آنتی ژن، موسوم به پارا کوکسیدیوئیدین، که ممکن است با کوکسیدیوئیدین یا هیستوپلاسمین واکنش متقاطع دهد، انجام گرفته اند.

### آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی

در بررسی میکروسکوپی مستقیم با KOH یا کالکوفلئور وایت، مخمر ها اغلب در خلط، مواد مترشحه، بیوپسی ها، یا سایر مواد برگرفته از ضایعات، نمایان هستند. کشت های روی سابورود آگار یا ایست اِکستراکت آگار در دمای اتاق انکوبه می شوند و با تبدیل به فرم مخمر به واسطه رشد در شرایط آزمایشگاه در دمای ۳۶°C به تأیید می رسند. آزمون سرولوژیک برای تشخیص، بیش از همه سودمند است. آنتی بادی های ضد پارا کوکسیدیوئیدین را می توان با آزمون CF یا ID سنجید (جدول ۵-۴۵ را ببینید). اشخاص سالم در نواحی اندمیک فاقد آنتی بادی های ضد پارا کوکسیدیوئیدس برازیلیئنسیس هستند. در بیماران، تیتر ها با شدت بیماری ارتباط دارند.

### درمان

به نظر می رسد ایتراکونازول مؤثر ترین دارو علیه پاراکوکسیدیوئیدومایکوزیس باشد، اما کتوکونازول و تری متوپریم نیز مؤثر اند. بیماری شدید را می توان با آمفوتریسین B درمان نمود.

### اپیدمیولوژی

پارا کوکسیدیوئیدومایکوزیس عمدتاً در مناطق روستایی آمریکای لاتین، به ویژه در میان کشاورزان اتفاق می افتد. تظاهرات بیماری در مردان بسیار شایع تر از زنان می باشند، اما عفونت و واکنش پذیری آزمون پوستی در هر دو جنس به طور یکسان رخ می دهند. از آنجایی که پارا کوکسیدیوئیدس برازیلیئنسیس صرفاً به ندرت از طبیعت جدا می شود، زیستگاه طبیعی آن تعریف نشده است. پاراکوکسیدیوئیدومایکوزیس نیز، به سان دیگر مایکوزهای اندمیک، مسری نیست.

### مفاهیم کلیدی : مایکوز های اندمیک

۱. مایکوزهای اندمیک(کوکسیدیوئیدومایکوزیس، هیستوپلاسموزیس، بلاستومایکوزیس، و پارا کوکسیدیوئیدومایکوزیس) با نواحی جغرافیایی متفاوت برای پراکنش و ناشی شدن توسط کپک های محیطی دی مورفیک مشخص می گردند.
۲. بیش از ۹۰٪ از مایکوز های اندمیک با استنشاق کونیدیوم های قارچ های مسبب آغاز می گردند. درون ریه ها، کونیدیوم ها به سلول های مشخص مخمر (هیستوپلاسما کپسولاتوم، بلاستومایسس درماتایتیدیس، و پاراکوکسیدیوئیدس برازیلیئنسیس) یا اسفرول ها (کوکسیدیوئیدِس) تبدیل می شوند.
۳. در نواحی اندمیک، میزان عفونت با کوکسیدیوئیدس هیستوپلاسما کپسولاتوم، و پارا کوکسیدیوئیدس برازیلیئنسیس بسیار بالا است، اما تقریباً ۹۰٪ از عفونت ها در اشخاص برخوردار از سیستم ایمنی سالم رخ می دهند؛ و این عفونت ها بدون علامت یا خود محدود شونده هستند.
۴. کسانی که دفاع های ایمنی با واسطه سلول (Th1) در آنها دچار آسیب شده است (مانند بیمارانی که سیستم ایمنی ضعیف یا سرکوب شده دارند، افراد HIV مثبت، اشخاصی که به طور مادرزادی مستعد اند، کسانی که سوء تغذیه دارند، و افراد بسیار کم سن یا بسیار مسن) به طور معنی داری در خطر بیشتری برای ابتلا به بیماری منتشر قرار دارند.
۵. برای هر چهار مایکوز اندمیک، بروز بیماری منتشر در مردان به طور معنی داری بالاتر است.
۶. آزمون های سرولوژیک برای آنتی بادی های سرم بر ضد قارچ های اندمیک ارزش تشخیصی و ارزش پیش آگهی دارند.

## مایکوز های فرصت طلب

بیمارانی که دفاع های میزبانی آنها به خطر افتاده است، در برابر قارچ های همه جا حاضری که اشخاص سالم معمولاً به آنها مقاوم‌اند، حساس می‌باشند. در بسیاری از موارد، نوع قارچ و تاریخچه طبیعی عفونت مایکوتیک (قارچی) با شرایط مستعد کننده ی زمینه ایِ میزبان تعیین می شود. به سان اعضای میکروبیوتای نرمال پستانداران، کاندیدا و مخمر های خویشاوند فرصت طلب های درونی (اندوژن) هستند. سایر مایکوز های فرصت طلب توسط قارچ های بیرونی (اگزوژن) ناشی می شوند که به طور جهانی در خاک، آب، و

هوا حضور دارند. در اینجا، بیشتر بر روی پاتوژن های شایع تر و بیماری هایی که ایجاد می کنند – کاندیدیازیس، کریپتوکوکوزیس، آسپرژیلوزیس، موکور مایکوزیس، پنومونی پنوموسیستیس و پنی سیلیوزیس – تمرکز خواهد شد. با آن که پیشرفت های پزشکی در پیوند عضو سخت و سلول بنیادی، به علاوه درمان سرطان و سایر بیماری های ناتوان کننده بر طول عمر بیماران مبتلا به دفاع های میزبانی آسیب دیده می افزاید، بروز و فهرست گونه های قارچی مسبب عفونت های شدید مایکوتیک در اشخاصی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند، همچنان رو به افزایش است. هر ساله، گزارشات جدیدی از عفونت های ناشی از قارچ های محیطی ای وجود دارد که سابقاً تصور می شد غیر بیماری زا اند. در مبتلایان به HIV / ایدز، حساسیت و بروز مایکوز های فرصت طلب ارتباط معکوسی با شمار لنفوسیت $CD4^+$ دارد. به طور کلی، مبتلایان به ایدز با شمار $CD4^+$ کمتر از ۲۰۰ سلول در میکرو لیتر، به عفونت با قارچ های فرصت‌طلب بسیار حساس اند.

**کاندیدیازیس**

چندگونه از مخمر، جنس کاندیدا قادر به ایجاد کاندیدیازیس هستند. آنها اعضای فلور نرمال پوست، غشا های مخاطی، و دستگاه گوارش می باشند. گونه های کاندیدا سطوح مخاطی تمامی انسان ها را بلافاصله پس از تولد کلونیزه کرده و خطر ابتلا به عفونت اندوژن همیشه وجود دارد. کاندیدیازیس شایع ترین مایکوزیس منتشره است و رایج ترین عوامل آن عبارتند از : کاندیدا آلبیکنس، کاندیدا پاراپسیلوزیس، کاندیدا گِلابِراتا، کاندیدا تِروپیکالیس، کاندیدا گوئیلیئرموندیئی و کاندیدا دوبلینیئنسیس. استفاده گسترده از فلوکونازول ظهور گونه های مقاوم به آزول، نظیر کاندیدا کِروزئی و کاندیدا لوسیتانیه، را سرعت بخشیده است. همان طور که در جدول ۱-۴۵ نشان داده شده است، گونه های کاندیدا هم عفونت جلدی و هم عفونت منتشره را موجب می شوند، و این تظاهرات بالینی از مکانیسم های بیماری زایی متفاوتی برخوردار اند. به علاوه، چند فرم بالینی دیگر از کاندیدیازیس وجود دارد.

**مورفولوژی و شناسایی**

در کشت یا بافت، گونه های کاندیدا در قالب سلول های بیضوی و جوانه زننده ی مخمر (به اندازه ۶-۳ μm) رشد می کنند. آنها همچنین زمانی که جوانه ها به رشد خود ادامه دهند، اما موفق به جدا شدن نگشته، زنجیره هایی از سلول های طویل شده را تولید کنند، هیف های کاذبی را شکل می دهند که در تیغک های بین سلول ها تنگ شده یا منقبض می گردند. کاندیدا آلبیکنس، برخلاف سایر گونه های کاندیدا، دی مورفیک است. این ارگانیسم، علاوه بر مخمر ها و هیف های کاذب، همچنین می تواند هیف های حقیقی را تولید نماید (شکل ۲۲-۴۵). گونه های کاندیدا بر روی محیط های آگار ظرف ۲۴ ساعت در دمای 37°C یا در دمای اتاق، کلنی های نرم و کرم رنگ با بوی مخمر را تولید می کنند. هیف های کاذب به صورت رشد غوطه ور در زیر سطح آگار نمایان اند. دو آزمون مورفولوژیک ساده کاندیدا آلبیکنس، شایع‌ترین پاتوژن، را از سایر گونه های کاندیدا متمایز می سازند : پس از انکوباسیون در سرم برای حدود ۹۰ دقیقه در دمای 37°C، سلول های مخمر کاندیدا آلبیکنس شروع به تشکیل هیف های حقیقی یا لوله های جوانه خواهند کرد (شکل ۲۳-۴۵)، و بر روی محیط های ناقص از نظر تغذیه ای، کاندیدا آلبیکنس کلامیدوسپور های بزرگ و کروی را تولید می نماید. آزمون های تخمیر و جذب قند را می توان برای تأیید شناسایی و تعیین گونه جدا شده های شایع تر کاندیدا، نظیر کاندیدا تروپیکالیس، کاندیدا پارا پسیلوزیس، کاندیدا گوئیلیئرموندیئی، کاندیدا کِفیر، کاندیدا کروزئی، و کاندیدا لوسیتانیه به کار برد؛ کاندیدا گلابراتا در میان این پاتوژن ها منحصر به فرد است، زیرا تنها سلول های مخمر و نه اشکال پسدوهایفی (دارای هیف های کاذب) را تولید می کند.

*شکل ۲۲-۴۵. کاندیدا آلبیکنس. سلول های جوانه زننده مخمر (بلاستو کونیدیوم ها)، هیف ها و هیف های کاذب (۴۰۰×).*

*شکل ۲۳-۴۵. لوله جوانه. برخلاف سایر گونه های کاندیدا، کاندیدا آلبیکنس هیف های حقیقی به علاوه سلول های مخمرِ جوانه زننده و هیف های کاذب را ایجاد می کند. پس از انکوباسیون در سرم در دمای ۳۷°C برای ۹۰-۶۰ دقیقه در آزمایشگاه، جدا شده های بالینی کاندیدا آلبیکنس برای تشکیل هیف تحریک می شوند، و این فرآیند با تولید لوله های جوانه آغاز می گردد، که از هیف های کاذب نازک تر و یکنواخت تر هستند.*

**ساختار آنتی ژنی**

استفاده از آنتی سرم های جذب سطحی شده برای دو سروتایپ از کاندیدا آلبیکنس تعریف شده اند : A (که کاندیدا تروپیکالیس را شامل می شود) و B. در جریان عفونت، اجزای دیواره سلولی – نظیر مانان ها، گلوکان ها، سایر پلی ساکارید ها و گلیکو پروتئین ها، به علاوه آنزیم ها – آزاد می شوند. این ماکروملکول ها معمولاً دفاع های ذاتی میزبان و پاسخ های ایمنی Th1، Th2، و Th12 را فرا می خوانند. برای مثال، سرم های بیماران مبتلا به کاندیدیازیس منتشره اغلب حاوی آنتی بادی های قابل شناسایی علیه اِنولاز، پروتئاز های ترشحی، و پروتئین های شوک حرارتی کاندیدیایی هستند.

**بیماری زایی و آسیب شناسی**

کاندیدیازیس جلدی یا مخاطی با افزایش در تعداد موضعی کاندیدا و آسیب رساندن به پوست یا اپتیلیوم ،که اجازه تهاجم موضعی مخمر ها و هیف های کاذب را می دهد، ایجاد می گردد. بافت شناسی موضعی ضایعات جلدی یا مخاطی جلدی با واکنش های التهابی ای مشخص می شود که از آبسه های پایوژنیک تا گرانولوم های مزمن متفاوت اند. ضایعات حاوی تعداد فراوانی سلول مخمر جوانه زننده و هیف کاذب هستند. کاندیدیازیس منتشره هنگامی اتفاق می افتد که کاندیدا به جریان خون راه یابد و دفاع های فاگوسیتیک میزبان برای جلوگیری از رشد و گسترش مخمر ها ناکافی باشند. مخمر ها می توانند با عبور از مخاط روده، به گردش خون وارد شوند. بسیاری از موارد بیمارستانی از آلودگی سوند های وریدی با کاندیدا پدید می آیند. هنگامی که کاندیـدا به گردش خون راه یافت، می تواند کلیـه هـا را آلوده سازد، به دریچه های مصنوعی قلب متصل شود، یا عفونت کاندیدیایی را تقریباً در هر نقطه ای ایجاد کند (مانند آرتریت، مننژیت، اندوفتالمیت). دفاع میزبانی حیاتی علیه کاندیدیازیس، تعدادی کافی از نوتروفیل ها است که قادر به بلعیدن و کشتن سلول های مخمر هستند.

همان‌طور که در بالا ذکر شد، سلول‌های کاندیدا پلی ساکاریدها، پروتئین‌ها و گلیکوپروتئین‌هایی را آزاد می‌نمایند که نه تنها دفاع‌های میزبانی را تحریک می کنند، بلکه موجب تسهیل اتصال و تهاجم به سلول‌های میزبان می شوند. کاندیدا آلبیکنس و سایر گونه های کاندیدا خانواده ای از گلیکوپروتئین های سطحیِ توالیِ شبه آگلوتینین یا ASL (agglutinin-like sequence) را تولید می کنند که بعضی از آنها ادهسین‌هایی اند که به گیرنده های میزبان متصل می شوند و اتصال به سلول های اپیتلیال یا اندوتلیال را میانجی گری می نمایند. مکانیسم های دفاع ذاتی میزبان گیرنده های تشخیص الگو (مانند لکتین ها، گیرنده های شبه Toll، گیرنده مانوزِ ماکروفاژ) که به الگو های ملکولیِ مـرتبط با پاتـوژن اتصال می یابند، را شامل می شوند. یک مثـال کلیدی، لکتین سلول میزبان، دِکتین ۱، است که به β-1,3-glucan کاندیدا آلبیکنس و سایر قارچ ها متصل گشته، یک پاسخ التهابی قوی را تحریک می کند. این پاسخ با تولید سایتوکاین ها به ویژه فاکتور نکروز دهنده تومـور α، اینترفرون γ، و فاکتور تحـریک کننده کلونی گرانولوسیـت (کـه سلول های اثرگذار ضد قارچی را فعال می سازد)، نوتروفیل ها، و مونوسیت ها مشخص می گردد. به علاوه، اتصال β- گلوکان به دکتین ۱ روی سلول‌های دندریتیک موجب القای لنفوسیت های Th17 می‌شود که اینترکولین ۱۷ را ترشح می کنند، لنفوسیت های Th17 متفاوت از سلول های T و B هستند. آنها توسط مکانیسم‌های دفاع ذاتی،معمولاً مخاطی به علاوه توسط پاسخ‌های ایمنی انطباقی فعال می‌شوند.

علاوه بر خانواده هشت ژن ادهسین ALS، بسیاری دیگر از فاکتور های ویرولانس در کاندیدا آلبیکنس و سایر گونه های کاندیدا شناسایی شده اند. آنها مشتمل بر ۱۰ آسپارتیل پروتئیناز مترشحه یا SAP ( secreted aspartyl proteinase) می باشند که قادر به تجزیه غشا های سلولی میزبان و تخریب ایمونوگلوبولین ها هستند. فاکتور ویرولانس دیگر فسفولیپاز

(PLB1) است، که توسط مخمر ها و هیف های کاذب ترشح می شود. به علاوه، بر روی انواعی از سطوح بیولوژیکی و مصنوعی، تجمع مخمر ها و هیف های کاذب به سهولت منجر به تشکیل بیوفیلم می گردد. بیوفیلم قارچی به واسطه ماتریکس خارج سلولی حفظ می شود که نسبت به نفوذ پاسخ های ایمنی میزبان و دارو های ضد قارچی مقاوم است.

**یافته های بالینی**

**الف) کاندیدیازیس جلدی و مخاطی**

فاکتور های خطر در ارتباط با کاندیدیازیس سطحی عبارتند از : ایدز، دیابت، سن کم یا سن زیاد، قرص های جلوگیری از بارداری، و جراحت (سوختگی‌ها، مواجهه طولانی مدت با رطوبت). برفک می‌تواند بر روی زبان، لب ها، لثه ها، یا کام اتفاق افتد. این عارضه یک لکه تا یک ضایعه ی غشای کاذبِ متمایل به سفید است که از سلول های اپیتلیال، مخمر ها، و هیف های کاذب تشکیل می شود. برفک در اکثر مبتلایان به ایدز مشاهده می گردد. سایر فاکتور های خطر عبارتند از : درمان با کورتیکواستروئید ها یا آنتی بیوتیک ها، سطوح بالای گلوکز، و نقص در ایمنی سلولی. تهاجم مخمر ها به مخاط واژن به وُلوُواژنیت (التهاب واژن و بخش بیرونی اندام تناسلی زنان) می انجامد، که با سوزش، خارش، و ترشحات واژنی مشخص می گردد. این وضعیت اغلب بعد از فاکتور هایی نظیر دیابت، بارداری، یا دارو های ضد باکتریایی ای که فلور میکروبی، اسیدیته موضعی، یا ترشحات را تغییر می دهند، حادث می شود. اشکال دیگر کاندیدیازیس جلدی شامل تهاجم به پوست می باشند. این موارد زمانی رخ می دهند که پوست در اثر جراحت، سوختگی، یا مواجهه طولانی مدت با رطوبت ضعیف شود. عفونت اینترِتریگینوس (بین دو سطح نزدیک، مخالف و مرطوب از پوست) در نقاط گرم و مرطوب بدن نظیر زیربغل، کشاله ران، و تاخوردگی‌های باسن یا سینه روی می دهد؛ این عفونت در افراد چاق و دیابتی بیش از دیگران شایع است. نواحی آلوده، قرمز و مرطوب شده و ممکن است وزیکول هایی ایجاد شود. درگیری بین انگشتان، به دنبال قرار گرفتن طولانی و مکرر در آب، رخ می دهد؛ این وضعیت در زنان خانه دار، آشپز ها، و کسانی که با گیاهان و ماهی ها سر و کار دارند، شایع تر است. تهاجم کاندیدایی به ناخن ها و اطراف صفحه ناخن باعث ایجاد اونیکومایکوزیس می شود که یک تورم اِریتماتوس و دردناک چین های بافتی اطراف ناخن شبیه به پارونیشیای پایوژنیک (چرکی) بوده و ممکن است در نهایت ناخن را از بین ببرد.

**ب) کاندیدیازیس منتشره**

کاندیدِمی (حضور کاندیدا در خون) می تواند از طریق سوند های قرار داده شده، جراحی، استفاده نادرست از داروی وریدی، تنفس، یا آسیب به پوست یا دستگاه گوارش ناشی شود. در اکثر بیمارانی که دفاع میزبانی سالم دارند، مخمر ها زدوده می شوند و کاندیدمی موقت است. اگرچه، در بیمارانی که دفاع ذاتی فاگوسیتی آنها آسیب دیده است، ضایعات ممکن است در هر جایی، به ویژه در کلیه، پوست (ضایعات ماکولوندولار)، چشم، قلب، و مننژ ها پدید آیند. کاندیدیازیس منتشره اغلب با تجویز طولانی کورتیکواستروئید ها و سایر عوامل سرکوب کننده ایمنی، با بیماری های خونی نظیر لوکمی، لنفوم، و کم خونی آپلاستیک، یا با بیماری گرانولوماتوس مزمن ارتباط دارد. اندوکاردیت کاندیدیایی غالباً با استقرار و رشد مخمر ها و هیف های کاذب روی دریچه های مصنوعی قلب مرتبط است. عفونت های کلیه معمولاً یک تظاهر منتشره هستند، در حالی که عفونت های دستگاه ادراری اغلب با سوند های فولی، دیابت، بارداری، و آنتی بیوتیک های ضد باکتریایی ارتباط دارند.

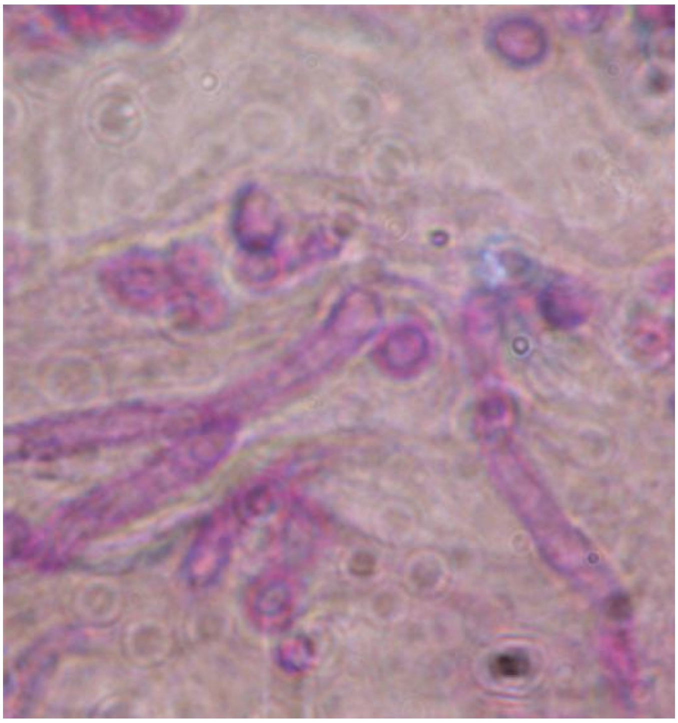
**پ) کاندیدیازیس مخاطی جلدی مزمن**

کاندیدیازیس مخاطی جلدی مزمن ( Chronic mucocutaneous candidiasis) یا CMC یک تظاهر نادر اما به لحاظ بالینی متمایز است که با تشکیل ضایعات کاندیدایی گرانولوماتوس روی سطوح مخاطی و جلدی مشخص می گردد. بر پایه سن شروع، اختلالات اندوکرین، زمینه ژنتیکی، و وضعیت ایمنی بیمار، چند دسته از CMC وجود دارد. شایع ترین اشکال در اوایل کودکی حضور دارند و با خود ایمنی و هیپوپاراتیروئیدی مرتبط اند [هیپوپاراتیروئیدی : کاهش غلظت هورمون پاراتیروئید در خون، که باعث کمبود ترکیبات کلسیم و فسفر در خون و در نتیجه اسپاسم های عضلانی می شود]. بیماران ممکن است بر روی پوست، مخاط دهان، یا پوست سر، ضایعات مزمن، برآمده، پوسته شونده، و بسیار بدشکل را بروز دهند. بسیاری از بیماران مبتلا به کاندیدیازیس مخاطی جلدی قادر به ایجاد یک پاسخ Th17 موثر علیه کاندیدا نیستند.

**آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی**

**الف) نمونه ها و بررسی میکروسکوپی**

نمونه ها عبارتند از : سوآب ها و مواد حاصل از خراش دادن ضایعات سطحی، خون، مایع نخاعی، بیوپسی های بافت، ادرار، مواد مترشحه، مواد برگرفته از سوند های وریدیِ برداشت شده. بیوپسی های بافت، مایع نخاعی سانتریفیوژ شده، و سایر نمونه ها ممکن است در اسمیر های رنگ آمیزی شده گرم یا لام های هیستوپاتولوژیک، برای هیف های کاذب یا سلول های جوانه زننده بررسی گردند (شکل ۲۴-۴۵). مواد حاصل از خراش پوست یا ناخن ابتدا در یک قطره از KOH و کالکوفلئور وایت قرار داده می شوند.



*شکل ۲۴-۴۵. کاندیدیازیس. مخمر ها و هیف های کاذب در بافت، رنگ آمیزی شده با اسید – شیف دوره ای (x۱۰۰۰).*

**ب) کشت**

تمامی نمونه ها بر روی محیط های قارچی یا باکتریولوژیک در دمای اتاق یا دمای ۳۷°C کشت داده می شوند. کلنی‌های مخمر برای حضور هیف های کاذب مورد بررسی قرار می گیرند (شکل ۲۲-۴۵ را ببینید). کاندیدا آلبیکنس با تولید لوله های جوانه (شکل ۲۳-۴۵ را ببینید) یا کلامیدوسپور ها شناسایی می شود. سایر جدا شده های مخمر، از نظر فنوتیپی با استفاده از هر کدام از چند کیت تجاری برای آزمـون جذب متابولیکیِ ردیفی از سوبسترا های آلی، تعیین گونه می شونـد. CHROMagar یک محیط تجـاری سودمند برای شناسایی سریع چند گونه از کاندیدا بر پایـه عمل آنزیماتیک قـارچی روی سوبسترا هـای کـروموژنیک (رنگ زا) در محیط است. بـر روی CHROMagar، پس از انکوباسیـون ۴-۲ روزه، کلنی هـای کاندیدا آلبیکنس رنگ سبز، کاندیدا تروپیکالیس رنگ آبی، کاندیدا گلابرتا رنگ ارغوانی تیـره، و کاندیدا پاراپسیـلوزیس، کاندیدا لوسیتانیـه، کاندیدا گوئیلئرموندیئی، و کاندیدا کروزئی رنگ صورتی را به دست می آورند.

تفسیر کشت های مثبت بر اساس نمونه فرق می کند. هر کشت مثبت از جایگاه های به طور طبیعی استریل بدن اهمیـت دارد. ارزش تشخیصیِ یک کشت کمّـی ادرار به درستیِ نمونـه و شمارش مخـمر ها بستـگی دارد. سوند های آلوده فولی ممکن است به کشت های ادرارِ «مثبت کاذب» منتهی شوند. کشت های مثبت خون ممکن است کاندیدیازیس منتشره یا کاندیدمی موقت ناشی از یک لوله وریدی آلوده را بازتاب دهند. کشت های خلط فاقد ارزش اند، زیـرا گونه هـای کاندیدا بخشی از میکروبیوتـای دهان محسوب می شوند. کشت های حاصل از ضایعات پوستی تأیید کننده هستند.

**پ) شیوه های ملکولی**

در بسیاری از آزمایشگاه های بالینی، کشت های خون برای کاندیدا توسط PCR رئال تایم با پرایمر های اختصاصی به گونه، که معمولاً از توالی های ژن های DNA ی ریبوزومی مولتی کپی طراحی گشته اند، تکمیل می شوند. اختصاصیت آزمـون های DNA برای کاندیدمی عالی است، اما حساسیـت می تواند به واسطه شمار پایین مخمر ها در نمونه های خون کاهش یابد. مسأله بسیار مهم شیوه ی استخراج DNA از سلول های مخمر، به علاوه حذف مهار PCR توسط DNA و هموگلوبولین انسانی می باشد. آزمون ملکولی ایده آل می تواند کاندیدمی را در اوایل دوره عفونت، پیش از آن که مخمر ها عفونت مزمن را در کلیه ها و سایر اندام ها بروز دهند، هنگامی که کشت های خون معمولاً منفی اند، مورد شناسایی قرار دهد.

کشت های مخـمر، به ویژه گونه هـای غیـر کاندیدا آلبیکنس، برای شناسایی قطعی اغلب به چند روز زمـان نیاز دارند. طیـف سنجی جـرمی یونیزاسیـون / دفع لیـزری به کمک ماتریکس با زمـان پرواز یا MALDI-TOF MS، به دلیل سهولت در آماده سازی نمونه و اتوماسیون، به یک شیوه سریع و محبوب برای شناسایی گونه های کاندیدا، به علاوه سایر قارچ ها و باکتری های پاتوژن تبدیل شده است.

**ت) سرولوژی**

آنتی بادی های سرم و ایمنی با واسطه سلول در اکثر افراد، به دلیل مواجهه مادام العـمر با کاندیـدا، قابل اثبات می باشند. در کاندیدیازیـس منتـشره، تیتر های آنتی بادی علیه آنتی ژن های گوناگون کاندیدایی ممکن است بالا روند، اما معیار روشنی برای دستیابی به یک تشخیص سرولوژیک وجود ندارد. شناسایی مانان دیواره سلولی در گردش خون، با استفاده از یک آزمون لاتکس آگلوتیناسیون یا آنزیم ایمونواسی، بسیار اختصاصی تر است، اما این آزمون ها فاقد حساسیت اند، چرا که بسیاری از بیماران فقط به طور گذرا مثبت اند یا آن که فقط در اواخر بیماری، تیتر های معنی دار یا قابل شناسایی آنتی ژن را توسعه می دهند. با این وجود، آزمون مثبت می تواند بسیار کمک کننده باشد (جدول ۶-۴۵ را ببینید). آزمون بیوشیمیایی برای β-(1,3)-D-glucan در گردش، که پیشتر در این فصل شرح آن گذشت، به آزمونی با کاربـرد گسترده برای غربالگـری فانجمی در بیماران در خطر که اغلب کشت های خون منفی دارند، تبدیل شده است. اگرچه، این آزمون برای کاندیدا اختصاصی نیست، اکثر بیماران مبتلا به عفونت تهاجمی قارچی از سطوح β-glucan سرم بالاتر از ۸۰ pg/mL برخوردار اند. سطوح طبیعی ۴۰-۱۰ pg/mL است.

## ایمنی

مبنای مقاومت پیچیده بوده و به طور کامل درک نشده است. پاسخ ایمنی ذاتی، به ویژه نوتروفیل های در گردش، برای مقاومت در برابر کاندیدیازیس منتشره حیاتی است. چند آنتی ژن پلی ساکاریدیِ کاندیدا توسط گیرنده های تشخیص الگوی میزبان (pattern recognition receptors) یا PRR، نظیر dectin-1، که به β-(1,3)-glucan اتصال می یابد، و β-(1,2)-mannan، که به Toll-like receptor (TLR)-4 متصل می گردد، تشخیص داده می شوند. همان گونه که در بالا اشاره گردید، پاسخ های ایمنی با واسطه سلول برای کنترل کاندیدیازیس مخاطی حائز اهمیت هستند. تحریک لنفوسیت های Th17 اختصاصی ماشه آبشار سایتوکاین ها را می کشد، که ماکروفاژ ها و التهاب را فعال ساخته، و فعالیت فاگوسیتیک را افزایش می دهد.

## درمان

برفک و سایر اشکال مخاطی جلدی کاندیدیازیس معمولاً با نیستاتین موضعی یا کتوکونازول یا فلوکونازول خوراکی درمان می شوند. کاندیدیازیس منتشره با آمفوتریسین B، گاهی اوقات در همراهی با فلوسیتوزین، فلوکونازول، یا کاسپوفانجین خوراکی، درمان می گردد. کاندیدیازیس مخاطی جلدی به کتوکونازول یا سایر آزول‌های خوراکی به خوبی پاسخ می دهد، اما بیمارانی که ایمنی سلولی آنها از نظر ژنتیکی نقص دارد، اغلب نیازمند درمان مادام العمر هستند.

غالباً تشخیص زودهنگام کاندیدیازیس منتشره دشوار است؛ علائم بالینی قطعی نیستند و کشت‌ها اغلب منفی‌اند. وانگهی، هیچ رژیم پروفیلاکتیکی ای برای بیماران در معرض خطر وجود ندارد، گرچه درمان با یک آزول یا با دوره کوتاهی از آمفوتریسین B با دوز پایین برای بیماران تب دار یا ناتوانی که دچار نقص ایمنی بوده و به درمان ضد باکتریایی پاسخ نمی دهند، اغلب تجویز می شود (ادامه را ببینید).

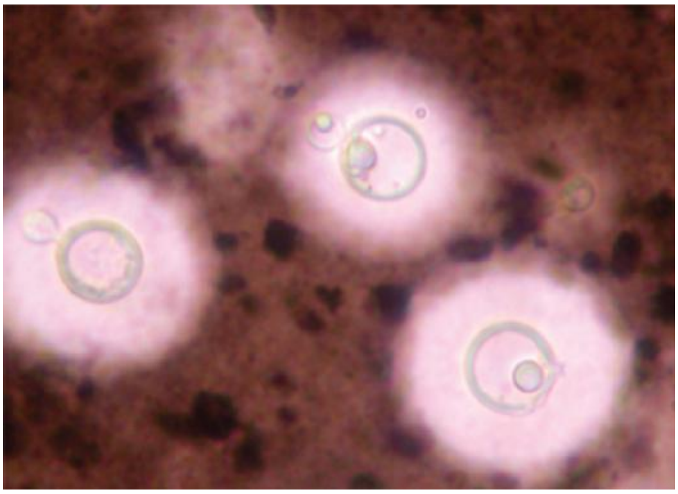
## اپیدمیولوژی و کنترل

مهم ترین اقدام پیشگیرانه، جلوگیری از برهم خوردن توازن طبیعی میکروبیوتا و دفاع های سالم میزبان است. کاندیدیازیس مسری نیست، زیرا تقریباً تمام افراد به طور طبیعی حامل ارگانیسم هستند.

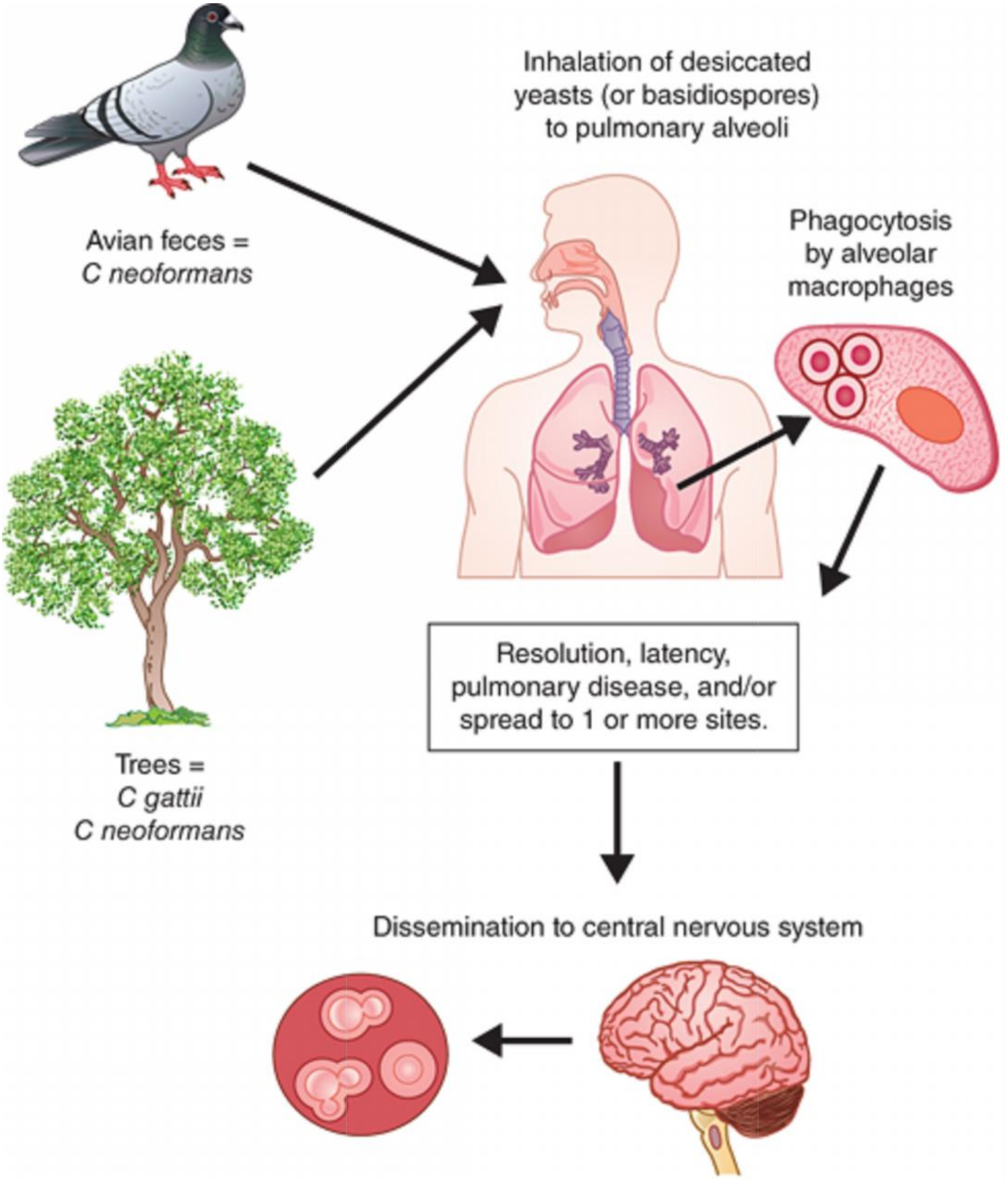
مطالعات اپیدمیولوژیکِ ملکولی شیوع های ناشی از انتقال بیمارستانی سویه های خاص به بیماران حساس (مانند مبتلایان به لوکمی، دریافت کنندگان پیوند، نوزادان، بیماران بستری در ICU) را به اثبات رسانده اند. گونه های کاندیدا چهارمین جدا شده های شایع از کشت خون بوده و میزان مرگ و میر منتسب به آنها ۳۰ تا ۴۰ درصد است.

## کریپتوکوکوزیس

کریپتوکوکوس نِئوفورمانس و کریپتوکوکوس گاتیئی مخمر های بازیدو مایسِتوس و محیطی می باشند. برخلاف سایر قارچ های پاتوژن، این سلول های مخمر دارای کپسول های پلی ساکاریدی بزرگ هستند (شکل ۲۵-۴۵). کریپتوکوکوس نئوفورمانس در طبیعت، درسرتاسر جهان وجود دارد و به آسانی از مدفوع خشک کبوتر، و همچنین از درختان، خاک، و دیگر جایگاه ها جدا می شود. کریپتوکوکوس گاتیئی کمتر شایع است و معمولاً با درختان در نواحی گرمسیری ارتباط دارد. هر دو گونه، کریپتوکوکوزیس را ایجاد می کنند که به دنبال استنشاق سلول های خشک شده مخمر یا احتمالاً بازیدوسپور های کوچک‌تر روی می دهد. معمولاً این مخمر های نوروتروپیک از ریه‌ها به سیستم عصبی مرکزی مهاجرت می‌کنند و در آنجا مننگوانسفالیت را پدید می آورند (شکل ۲۶-۴۵). اگرچه، آنها از ظرفیت آلود ساختن سایر اندام ها (مانند پوست، چشم ها، و پروستات) نیز برخوردار اند. کریپتوکوکوس نئوفورمانس در کسانی که سیستم ایمنی سالم دارند دیده می شود، اما در مبتلایان به HIV / ایدز، بدخیمی های خونی، و سایر شرایط سرکوب کننده ایمنی، شایع تر است. کریپتوکوکوزیسِ ناشی از کریپتوکوکوس گاتیئی نادر بوده و معمولاً با میزبانان به ظاهر سالم ارتباط دارد. به طور کلی، سالانه در حدود یک میلیون مورد جدید از کریپتوکوکوزیس رخ می‌دهد، و میزان مرگ و میر نزدیک به ۵۰٪ می باشد. بیش از ۹۰٪ از این عفونت‌ها از کریپتوکوکوس نئوفورمانس ناشی می شوند. با آن که کریپتوکوکوس گاتیئی در سطح جهان کمتر شیوع دارد، در دهه های اخیر شیوع گسترد ه‌ای از عفونت های ناشی از این گونه در شمال غربی اقیانوس آرام وجود داشته است.



*شکل ۲۵-۴۵. کریپتوکوکوزیس. کپسول کریپتوکوکوس نئوفورمانس در نمونه ی حاصل از شستشوی ریه نمایان است. رنگ آمیزی گیمسا (× ۱۰۰۰).*




*شکل ۲۶–۴۵. تاریخچه طبیعی کریپتوکوکوزیس.*

**مورفولوژی و شناسایی**

در کشت، گونه های کریپتوکوکوس ظرف ۳–۲ روز، کلنی‌های مخاطیِ نسبتاً سفید را تولید می نمایند. در کشت یا مواد بالینی، سلول های مخمر جوانه زننده ی کروی (به قطر ۱۰–۵ µm) از نظر میکروسکوپی با یک کپسول غیر رنگ آمیزی شونده ی ضخیم احاطه گردیده اند (شکل ۲۵–۴۵ را ببینید). تمام گونه های کریپتوکوکوس، از جمله چند گونه پاتـوژن، کپسول دار و

حاوی اوره آز اند. اگرچه، کریپتوکوکوس نئوفورمانس و کریپتوکوکوس گاتیئی با توانایی رشد در دمای ۳۷°C و تولید لاکاز (یک فنل اکسیداز)، که تشکیل ملانین را از سوبسترا های فنلی مناسب (مانند کاتِکولامین‌ها) کاتالیز می کند، از گونه های غیر پاتوژن متفاوت هستند [لاکاز ها : آنزیم های حاوی مس که در بسیاری از گیاهان، قارچ ها، و میکروارگانیسم ها یافت می شوند]. هم کپسول و هم لاکاز فاکتور های ویرولانسِ به خوبی شناخته شده هستند. جدا شده های بالینی با اثبات تولید لاکاز یا یک الگوی اختصاصی از جذب کربوهیدرات شناسایی می شوند. آنتی سرم های جذب سطحی شده پنج سروتایپ را معین می کنند (A–D و AD)؛ سویه های کریپتوکوکوس نئوفورمانس ممکن است سروتایپ A، D، یا AD، و جدا شده های کریپتوکوکوس گاتیئی ممکن است سروتایپ B یا C را داشته باشند. این دو گونه علاوه بر سروتایپ های کپسول دار خود، در ژنوتیپ، اکولوژی، بعضی از واکنش‌های بیوشیمیایی، و تظاهرات بالینی متفاوت‌اند. تولید جنسی را می‌توان در آزمایشگاه نشان داد، و جفت شدن موفقیت آمیز به تولید میسلیوم ها و بازیدوسپور ها می انجامد. تلئومورف های این دو گونه ی تلئومورفیک، فیلوبازیدیئیلا نئوفورمانس وفیلوبازیدیئیلا باسیلیسپورا هستند.

## ساختار آنتی ژنی

پلی ساکارید های کپسولی، صرف نظر از سروتایپ، ساختار مشابهی دارند. آنها پلیمر های غیر منشعب و طویل، متشکل از یک ستون پلی مانوز واجد اتصال α – ۱،۳، با شاخه های مونومری از گزیلوز و اسید گلوکورونیک واجد اتصال β می باشند. در جریان عفونت، پلی ساکارید کپسولی یا گلوکورونوکسیلومانان (GXM) در مایع نخاعی، سرم، یا ادرار حل می شود و می تواند با آنزیم ایمونواسی یا آگلوتیناسیون ذرات لاتکسِ پوشیده شده با آنتی بادی ضد پلی ساکارید، مورد شناسایی قرار گیرد. با کنترل مناسب، این آزمون برای کریپتوکوکوزیس ارزش تشخیصی دارد. همچنین می توان آنتی بادی های ضد کپسول را در بیمار اندازه گیری نمود، اما آنها در تشخیص استفاده نمی شوند.

## بیماری زایی

عفونت با استنشاق سلول های مخمر، که در طبیعت به صورت خشک، و به میزان بسیار کم کپسول دار، هستند و به سهولت در هوا پراکنده می شوند، آغاز می گردد. عفونت ریوی اولیه ممکن است بدون علامت شبیه به یک عفونت تنفسی آنفولانزا مانند باشد، که اغلب به طور خود به خود برطرف می شود. در بیمارانی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند، مخمر ها ممکن است تکثیر شوند و به سایر بخش های بدن، ترجیحاً به سیستم عصبی مرکزی انتشار یابند و مننگو انسفالیت کریپتوکوکی را به وجود آورند (شکل ۲۶–۴۵ را ببینید). سایر جایگاه های معمول انتشار عبارتند از : پوست، غدد آدرنال، استخوان، چشم، و غده پروستات. واکنش التهابی معمولاً حداقل یا گرانولوماتوس است.

## یافته های بالینی

تظاهر اصلی بالینی، مننژیت مزمن است، که می تواند شبیه به یک تومور مغزی، آبسه مغزی، بیماری تحلیل برنده سیستم عصبی مرکزی، یا هر مننژیت مایکوباکتریایی یا قارچی باشد. فشار و پروتئین مایع مغزی نخاعی ممکن است افزایش یابد و تعداد سلول ها بالا رود، در حالی که گلوکز طبیعی یا پایین می ماند. بیماران ممکن است از سردرد، سفتی گردن، و از دست رفتن درک جهت شاکی باشند. به علاوه ممکن است ضایعاتی در پوست، ریه ها یا سایر اندام ها به وجود آید.

روند مننژیت کریپتوکوکی ممکن است در طول دوره های طولانی، در نوسان باشد، اما در نهایت در تمام موارد درمان نشده، کشنده است. در سطح جهانی، حدود ۸–۵٪ از مبتلایان به ایدز، مننژیت کریپتوکوکی را بروز می دهند. عفونت از شخصی به شخص دیگر انتقال پیدا نمی کند.

## آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی

### الف) نمونه ها، بررسی میکروسکوپی، و کشت

نمونه ها عبارتند از : مایع مغزی نخاعی (CSF)، بافت، مواد مترشحه، خلط، خون، مواد حاصل از خراش دادن پوست، و ادرار. مایع نخاعی پیش از بررسی میکروسکوپی و کشت، سانتریفیوژ می گردد. برای بررسی میکروسکوپی مستقیم، نمونه ها اغلب در لام های مرطوب، هم مستقیماً و هم بعد از مخلوط شدن با مرکب چین (که کپسول را مشخص می سازد) مورد بررسی قرار می گیرند (شکل ۲۵–۴۵ را ببینید).

کلنی ها در دمای اتاق یا دمای ۳۷°C، بر روی اکثر محیط ها طی چند روز توسعه می یابند. محیط های حاوی سیکلوهگزامید، کریپتوکوکوس را مهار می کنند و نباید از آنها استفاده کرد. کشت ها را می توان با رشد در دمای ۳۷°C، یا پی بردن به اوره آز شناسایی نمود. همچنین، روی یک سوبسترای مناسب دی فِنُلیک، فنل اکسیداز (یا لاکاز) از کریپتوکوکوس نئوفورمانس و کریپتوکوکوس گاتیئی در دیواره سلولی ملانین تولید کرده و کلنی ها پیگمان قهوه ای را بروز می دهند.

### ب) سرولوژی

آزمون ها برای GXM، آنتی ژن کپسولی، را می توان بر روی CSF، سرم، و ادرار انجام داد. آزمون آگلوتیناسیون لاتکس روی لام یا آنزیم ایمونواسی برای آنتی ژن کریپتوکوکی در ۹۰٪ از بیماران مبتلا به مننژیت کریپتوکوکی

مثبت است. با درمان موثر، تیتر آنتی ژن افت می نماید، مگر در مبتلایان به ایدز، که اغلب تیتر هـای بالای آنتی ژن را برای دوره هـای طولانی حفظ می کنند (جدول ۶-۴۵ را ببینید). جدید ترین آزمون برای GXM سنجش جریان جانبی یا LFA (lateral flow assay) است، که در آن مونوکلونال آنتی بادی ها علیه GXM در فرمت EIA روی یک نوار آماده می شوند که می تواند در سرم، CSF، یا ادرار قرار گیرد و تغییر رنگ آزمون مثبت ظرف ۲۰ دقیقه پدید آید. آزمـون LFA به عنوان یک آزمون غربالگـر برای کریپتوکوکوزیس در کشور های جنوب صحرای آفریقا، به طور گسترده استفاده می شود.

**درمان**

درمان ترکیبی با آمفوتریسین B و فلوسیتوزین، درمان استاندارد برای مننژیت کریپتوکوکی لحاظ می‌گردد، گرچه سودمندی افزودن فلوسیتوزین بحث انگیز باقی مانده است. آمفوتریسین B (با فلوسیتوزین یا بدون آن) در اکثر بیماران غیر مبتلا به ایدز دارای خاصیت درمانی است. آن دسته از مبتلایان به ایدز که به طور نامناسب درمان شده اند، زمانی که آمفوتریسین B کنار گذاشته شود، تقریباً همیشه عـود خواهند داشت و نیازمند درمـان سرکوب گـر با فلوکونازول خواهند بود، که از نفوذ بسیار خوبی در سیستم عصبی مرکزی برخوردار است.

آن دسته از مبتلایان به HIV / ایدز که با درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال (HAART) معالجه شده اند، میزان بروز کریپتوکوکوزیس در آنها پایین است، و مـوارد، پیش آگهی بسیـار بهتـری دارند. متأسفانه تـا یک سوم از مبتلایـان به ایـدز با منتزیت کریپتوکوکی که تحـت درمـان HAART قـرار گرفته اند، سنـدرم التهابی بازسازی ایمنی یـا IRIS ( immune reconstitution inflammatory syndrome) را تـوسعه می دهند، که تا حد زیادی بیماری را تشدید می کند. تشخیص، بیماری زایی، و مدیریت IRIS دشوار است. IRIS ممکن است علاوه بر ایجاد عود بیماری کریپتوکوکی، از کریپتوکوکوزیس تشخـیص داده نشده پرده بر دارد. IRIS همچنین در آن دسته از مبتلایان به ایدز که به سل و سایر عفونت هـای مزمن دچار اند رخ می دهد.

**اپیدمیولوژی و اکولوژی**

فضولات پرندگان (به خصوص کبوتر) برای رشد کریپتوکوکوس نئوفورمانس غنی اند و به عنوان مخزنی از عفونت عمل می کنند. این ارگانیسم در فضولات کبوتر به طور انبوه رشد می نماید، اما پرندگان آلوده نمی شوند. علاوه بر مبتلایان به ایدز و مبتلایان به بدخیمی های خونی، بیمارانی که به طور مداوم از کورتیکو استروئید ها استفاده می کنند، نیز به کریپتوکوکوزیس بسیار حساس اند. در کشور های جنوب صحرای آفریقا، مرکز HIV/ ایدز، کریپتوکوکوس نئوفورمانس عامل اصلی منتزیت، با حدود یک میلیون مورد و ۶۰۰,۰۰۰ مرگ در هر سال، است.

اکثریت قریب به اتفاق موارد جهانی کریپتوکوکوزیس توسط کریپتوکوکوس نئوفورمانس (سروتایپ A) ایجاد می شوند. هرچند، گونه ی به طور معمول گرمسیری کریپتوکوکوس گاتیئی در شمال غربی اقیانوس آرام پدیدار گردیده و در آنجا از چند گونه محلی از درختان، خاک، و آب به دست آمده است. از سال ۲۰۰۰ تاکنون، موارد انسانی و دامپزشکی از جزیره ونکووِر تا بریتیش کلمبیا، واشنگتن، اورِگان،کالیفرنیا، و آیداهو گسترش یافته است.

**آسپرژیلوزیس**

آسپرژیلوزیس طیفی از بیماری هـا است که ممکن است توسط تعدادی از گونه هـای آسپرژیلوس ایجاد گردند. گونه هـای آسپرژیلوس ساپروب (ساپروفیت) هـای همه جـا حاضر در طبیعت هستند، و آسپرژیلوزیس در سرتاسر جهان رخ می دهد.

آسپرژیلوس فومیگاتوس شایع ترین پاتوژن انسانی است، اما بسیاری دیگر از جمله آسپرژیلوس فِلاووس، آسپرژیلوس نایجِر، آسپرژیلوس تِرئوس، و آسپرژیلوس لِنتولوس نیز ممکن است موجب بیماری شوند. این کپک کونیدیوم هـای کوچک فراوانی تولید کرده که به سهولت در هـوا پراکنده می شوند. افراد آتوپیک اغلب نسبت به آنتی ژن‌های کونیدیومی واکنش‌های آلرژیک شدیدی را بروز می دهند [آتوپیک : مربوط به یک زمینه ارثی به سمت توسعه برخی از واکنش های ازدیاد حساسیت]. در اشخاصی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند – به ویژه مبتلایان به لوکمی، دریافت کنندگان پیوند سلول بنیادی، و کسانی که کورتیکواستروئید ها را مصرف می نمایند – کونیدیوم ها ممکن است جوانه زده، هیف ها را تولید کنند که به ریه ها و سایر بافت ها هجوم می برند.

**مورفولوژی و شناسایی**

گونه های آسپرژیلوس به سرعت رشد نموده، هیف هایی را تولید می کنند که حامل ساختار هـای مشخص کونیدیایی انـد : کونیدیوفور هـای طویل بـا وزیکول های انتهایی روی فیالید هایی که زنجیره های کونیدیوم را به وجود می آورند (شکل ۶-۴۵ را ببینید). گونه ها بر اساس اختلافات مورفولوژیک در این ساختار ها، از جمله در اندازه، شکل، بافت، و رنگ کونیدیوم ها، مورد شناسایی قرار می گیرند.

**بیماری زایی**

در ریه ها، ماکروفاژ های حبابچه ای قادر به احاطه کردن و از بین بردن کونیدیوم ها هستند. با این وجود، ماکروفاژ های حیواناتی که به آنها کورتیکو

استروئید داده شده است یا ماکروفاژ هـای بیمارانی که ایمنی ناقص دارند، توانایی آنها در برداشتن کونیدیوم ها کاهش می یابد. در ریه، کونیدیوم ها متورم گشته، جوانه می زنند و هیف ها را تولید می کنند که به تهاجم به حفـراتِ از پیش موجود (آسپرژیلوم یـا توپ قارچ) یا عـروق خونی گـرایش دارند.

### یافته های بالینی

#### الف) اشکال آلرژیک

در بعضی از افراد آتوپیک، توسعه آنتی بادی های IgE بر ضد آنتی ژن های سطحی کونیدیوم های آسپرژیلوس، یک واکنش آسمی فوری را در مواجهه بعدی فرا می خواند. در سایرین، کونیدیوم ها جوانه زده و هیف ها بدون تهاجم به پارانشیم ریه، درخت نایژه ای را کلونیزه می کنند. این پدیده، مشخصه ی آسپرژیلوس ریوی نایژه ایِ آلرژیک است، که از نظر بالینی به صورت آسم، ارتشاح مکرر قفسه سینه، ائوزینوفیلی، و ازدیاد حساسیت آزمون پوستی نوع I (فوری) و نوع III (آرتوس) نسبت به آنتی ژن آسپرژیلوس تعریف می‌شود. بسیاری از بیماران خلطِ حاوی آسپرژیلوس، و پرسیپیتین های سرم را تولید می نمایند. آنها در تنفس مشکل داشته و ممکن است به زخم دائمی ریه دچار گردند. میزبانان سالمی که با دوز های بالایی از کونیدیوم ها مواجه شوند، ممکن است به آلوِئولیت (التهاب حبابچه های ریه) آلرژیک بیرونی (با مبداء خارجی) دچار شوند.

#### ب) آسپرژیلوم و کلونیزاسیون خارج ریوی

آسپرژیلوم هنگامی اتفاق می افتد که کونیدیوم ها به یک حفره ی از پیش موجود راه پیدا کرده، جوانه بزنند، و هیف های فراوانی را در این فضای ریویِ غیر طبیعی تولید کنند. بیماران مبتلا به بیماری حفره قبلی (برای مثال سل، سارکوئیدوزیس، آمفیزم) در معرض خطر هستند. برخی بیماران بدون علامت می باشند؛ سایرین سرفه، تنگی تنفس، کاهش وزن، خستگی، هِموپْتیز (خروج خون یا خلط حاوی رگه های خون از حنجره، نای، نایژه ها، یا ریه ها) را بروز می دهند. موارد آسپرژیلوم به ندرت تهاجمی می شوند. عفونت های موضعی و غیر تهاجمی (کلونیزاسیون) ناشی از گونه های آسپرژیلوس ممکن است سینوس های بینی، مجرای گوش، قرنیه، یا ناخن ها را درگیر کنند.

#### پ) آسپرژیلوزیس تهاجمی

به دنبال استنشاق و جوانه زنی کونیدیوم ها، بیماری تهاجمی در قالب یک فرآیند حاد پنومونیک با منتشر شدن یا بدون آن، توسعه می یابد. بیماران در خطر شامل مبتلایان به لوکمی لنفوسیتی و میلوئیدی، و لنفوم، دریافت کنندگان پیوند سلول بنیادی، و به ویژه مصرف کنندگان کورتیکو استروئید ها هستند. این خطر برای بیماران دریافت کننده پیوند آلوژنیک سلول بنیادی خون ساز (به جای پیوند اتولوگ) به مراتب بیشتر است [پیوند آلوژنیک : پیوند از یک دهنده خویشاوند یا همسان ژنتیکی؛ پیوند اتولوگ : فرآیندی که در آن مغز استخوان بیمار برداشته شده و با دارو های ضد سرطان یا تابش مواجه می گردد، و سپس به بیمار بازگردانده می شود]. به علاوه، مبتلایان به ایدز با شمار سلول CD4 کمتر از ۵۰ در هر میکرو لیتر مستعد ابتلا به آسپرژیلوزیس تهاجمی هستند. علائم عبارتند از تب، سرفه، تنگی نفس، و هموپتیز. هیف ها به مجـرا و دیواره عـروق هجوم بـرده، سبب ترومبوز، انفارکتوس، و نکروز می شوند. بیماری ممکن است از ریه ها به دستگاه گوارش، کلیه، کبد، مغز، یا سایر اندام ها گسترش یابد، و آبسه ها و ضایعات نکروتیک را به وجود آورد. بدون درمان سریع، بهبودی برای بیماران مبتلا به آسپرژیلوزیس تهاجمی سخت است. افرادی که به بیماری زمینه ای ایمنیِ ملایم تری دچار اند، ممکن است آسپرژیلوزیس ریوی نکروز دهنده مزمن را توسعه دهند، که یک بیماری خفیف تر می باشد.

### آزمون های تشخیصی آزمایشگاهی

#### الف) نمونه ها، بررسی میکروسکوپی، و کشت

خلط، سایر نمونه های دستگاه تنفسی و بافت بیوپسی از ریه نمونه های خوبی هستند. نمونه های خون به ندرت مثبت می شوند. در بررسی مستقیم خلط با KOH یا کالکوفلئور وایت یا در ترشحات هیستولوژیک، هیف های آسپرژیلوس به صورت شفاف، تیغک دار، یکنواخت در عرض (حـدود ۴ μm) و با انشعـاب دو بخشی مشاهـده می گردنـد (شکل ۲۷-۴۵). گونه هـای آسپرژیلوس در دمای اتاق، روی اکثر محیط ها طی چند روز رشد می کنند. گونه ها بر اساس مورفولوژی و ساختار کونیدیومی خود، مورد شناسایی قرار می گیرند (شکل ۶-۴۵ را ببینید).

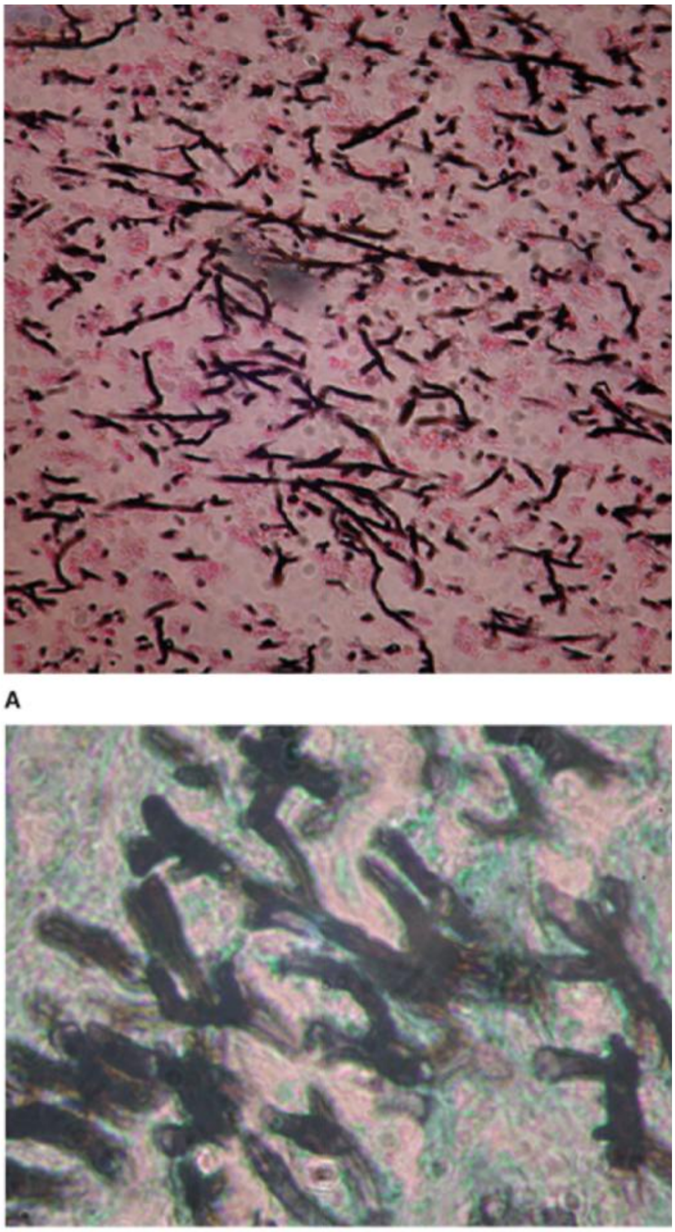
#### ب) سرولوژی

آزمون ID برای پرسیپتین های ضد آسپرژیلوس فومیگاتوس در ۸۰٪ از بیماران مبتلا به آسپرژیلوم یا اشکال آلرژیک آسپرژیلوزیس مثبت است، اما آزمون های آنتی بادی در تشخیص آسپرژیلوزیس تهاجمی سودمند نیستند. برای مورد دوم، آزمون سرولوژیک برای گالاکتومانانِ دیواره سلولیِ در گردش خون، ارزش تشخیصی دارد. اگرچه، این آزمون برای آسپرژیلوزیس کاملاً اختصاصی نمی‌باشد (جدول ۶-۴۵ را ببینید). علاوه بر آزمون برای گالاکتو مانان، شناسایی β- گلوکان نیز در تشخیص آسپرژیلوزیس تهاجمی به علاوه تشخیص کاندیدیازیس مفید است.

#### ت) درمان

آسپرژیلوم با ایتراکونازول یا آمفوتریسین B و جـراحی درمان می شـود. آسپرژیلوزیس تهاجمی نیازمند تجویز سریع فرمولاسیون خالص یا لیپیدی

آمفوتریسین B یا وُریکونازول، اغلب مکمل با ایمونو تراپی (ایمنی درمانی) سایتوکاین (مانند فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت – ماکروفاژ یا اینترفرون γ) است. سویه هـایی از آسپرژیلوس ترئوس و سایـر گونه هـا، از جمله آسپرژیلوس فلاووس و آسپرژیلوس لنتولوس، که به آمفوتریسین B مقاوم شده اند، در چند مرکز درمانی لوکمی پدیدار گشته اند، و برای عفونت های ناشی از آنها ممکن است تریازول جدید، موسوم به پوساکونازول، موثرتر باشد. بیماری ریوی نکروز دهنده مزمن با شدت کمتر، ممکن است با وریکونازول یا ایتراکونازول قابل درمان گردد. اشکال آلژریک آسپرژیلوس با کورتیکو استروئید ها یا دی سدیم کروموگلیکات درمان می شوند.




*شکل ۲۷-۴۵. آسپرژیلوزیس تهاجمی. A : هیف های یکنواخت، منشعب، و تیغک دار آسپرژیلوس فومیگاتوس (به عرض حدوداً ۴ μm) در بافت ریه که با گوموری متنامین سیلور رنگ آمیزی شده است (۴۰۰×). B : نمونه ای مشابه که با رنگ آمیزی گِروکات رنگ گرفته است (۱۰۰۰×).*

## اپیدمیولوژی و کنترل

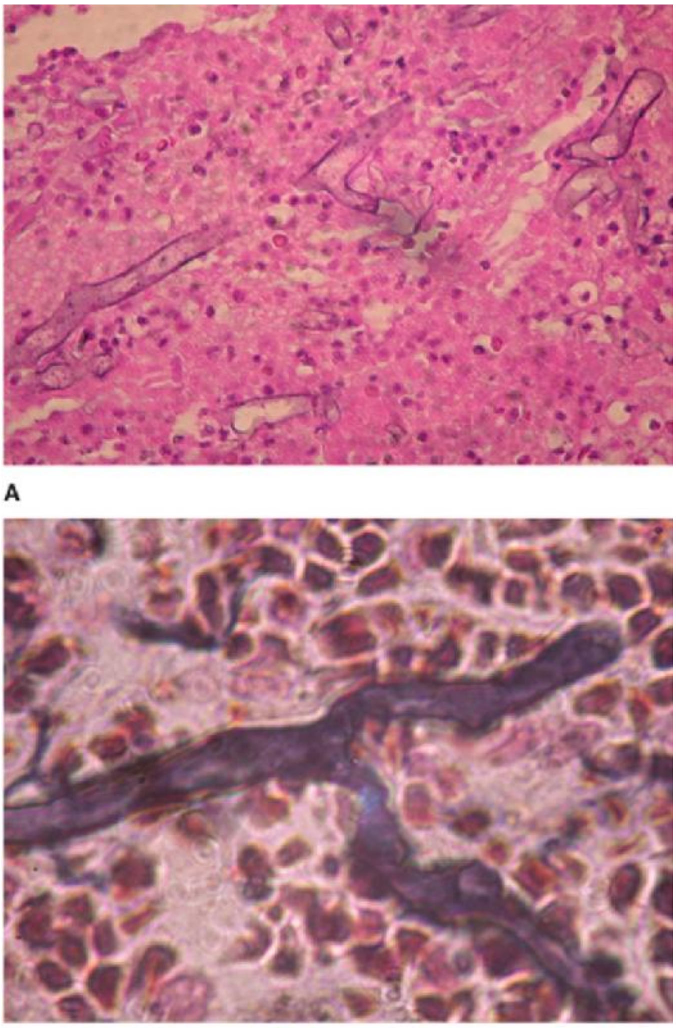
در مـورد افراد در خطر بـرای بیماری آلژریک یا آسپرژیلوزیس تهـاجمی، کوشش هـایی به منظور اجتناب از مواجهه با کونیدیوم هـای گونه هـای آسپرژیلوس صورت می پذیرد. اکثر واحد های پیوند مغز استخوان سیستم‌های فیلتر شده تهویه ی مطبوع، نظارت بر آلاینده های معلق در هوای اتاق بیمار، کاهش ملاقات، و دیگر اقدامات مقرراتی برای جدا سازی بیماران و به حداقل رساندن خطر تماس آنها با کونیدیوم هـای آسپرژیلوس و سایـر کپک ها را به کار می گیرند. به برخی از بیماران در خطر برای آسپرژیلوزیس تهاجمی، دوز پایینی از آمفوتریسین B یا ایتراکونازول، به عنـوان پروفیـلاکسی داده می شود.

## موکورمایکوزیس

موکورمایکوزیس (زایگومایکوزیس ) یک مایکوزیس فرصت طلب است که توسط تعدادی از کپک های رده بندی شده در راسته موکورالس از شاخه گلومرولومایکوتا و زیرشاخه موکورمایکوتینا ایجاد می شود. این قارچ ها ساپروب های مقاوم به گرما (ترموتولرانت) همه جا حاضر هستند. پاتوژن های اصلی در این گروه گونه هایی از جنس رایزوپوس (شکل ۲-۴۵ را ببینید)، رایزوموکور، لیکتیمیا، کانینگهاملا (شکل ۳-۴۵ را ببینید)، موکور، و سایرین می باشند. شایع ترین عامل رایزوپوس اوریزه است. شرایطی که بیماران را در معرض خطر قرار می دهند، عبارتند از : اسیدوز — به ویژه همراه با دیابت — لوکمی، لنفوم، درمان با کورتیکو استروئید، سوختگی‌های شدید، نارسایی‌های ایمنی و سایر بیماری های ناتوان کننده و همچنین دیالیـز با دفروکسامینِ شلاته کننده آهن.

شکل بالینی اصلی رینوسرِبرال موکورمایکوزیس است که نتیجه ی جوانه زنی اسپورانژیوسپور ها در مجاری بینی و هجوم هیف ها به عروق خونی، ایجاد ترومبوز، انفارکتوس، و نکروز می باشد. این بیماری می تواند با حمله به سینوس ها، چشم ها، استخوان های جمجمه، و مغز، به سرعت پیشرفت نماید. عروق خونی و اعصاب آسیب می بینند، و بیمار به اِدِم ناحیه صورت، تـرشح خونی از بینی، و سلولیـت اوربیتال (عفونت حـاد بافت چشم) دچـار می گردد. موکورومایکوزیس قفسه سینه به دنبال استنشاق اسپورانژیوسپور ها، با تهاجم به پارانشیم و سیستم عروقیِ ریه پدید می آید. در هر دو موقعیت، نکروز ایسکِمیک باعث تخـریب وسیع می شود [نکروز ایسکمیک : نکروز ناشی از هیپوکْسی (کاهش اکسیژن رسانی)]. به میزان کمتر، این فرآیند با پانسمان آلوده زخم و شرایط دیگر ارتباط دارد.

بررسی مستقیم کشت ترشحات بینی، بافت، یا خلط، هیف های پهن (μm ۱۵-۱۰) را با ضخامت ناصاف، انشعاب نامنظم، و تیغک های اندک آشکار می سازد (شکل ۲۸-۴۵). این قارچ‌ها بر روی محیط های آزمایشگاهی به سرعت رشد کرده، کلنی هـای کرکی فراوانی را تولید می کنند. شناسایی بر پایه ساختارهای اسپورانژیومی انجام می پذیرد. درمان، برداشت بافت غیر زنده توسط جراحی، تجویز سریع آمفوتریسین B، و کنترل بیماری زمینه ای را شامل می شود. بسیاری از بیماران زنده می مانند، اما ممکن است در آنها اثراتی نظیر فلج جزئی صورت یا از دست دادن یک چشم دیده شود.



A

B

*شکل ۲۸-۴۵. موکورمایکوزیس. A: هیف های پهن، و روبان مانند، و اندک تیغک دار رایزوپوس اوریزه (به عرض μm ۱۵-۱۰) در بافت ریه. رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (×۴۰۰). B : نمونه هیستوپاتولوژیک مشابه، رنگ آمیزی شده با گوموری متنامین سیلور (×۱۰۰۰).*

**پنومونی پنوموسیستیس**

پنوموسیستیس جیرووِسی موجب پنومونی در اشخاصی می شود که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارنـد؛ منتشره شدن آن به نـدرت صورت می گیـرد. سال ها تصور می شد پنوموسیستیس جیرووسی یک پروتوزوئر است، اما مطالعات زیست شناسی ملکولی اثبات نمودند که این ارگانیسم یک قارچ با ارتباط نزدیک با اکتینومایست ها می باشد. گونه های پنوموسیستیس در ریه بسیاری از حیوانات (رت، موش، سگ، گربه، موش خرما، خرگوش) وجود دارند، اما به ندرت بیماری ایجاد می‌کنند، مگر در میزبانی که ایمنی سرکوب شده دارد. پنوموسیستیس جیرووسی گونه انسانی است، و گونه آشناترِ پنوموسیستیس کارینیئی تنها در رت ها یافت می شود. تا قبل از اپیدمی ایدز، بیماری انسانی به پنومونیت پلاسماسلِ بینابینی در نوزادان دچار سوء تغذیه و بیماران دچار سرکوب ایمنی (دریافت کنندگان درمان کورتیکو استروئید، درمان آنتی نئوپلاستیک [ضد سرطان] و دریافت کنندگان پیـوند) محـدود می گشت. پیش از عرضه رژیم های شیمیو پروفیلاکتیک ثمربخش، این بیماری یکی از علل اصلی مرگ در میان مبتلایان به ایدز به شمار می رفت. شیمیو پروفیلاکسی به کاهش چشمگیر در میزان بروز پنومونی منجر شده است، اما عفونت در سایر اندام ها، خصوصاً طحال، گره های لنفاوی، و مغز استخوان افزایش داشته است.

پنوموسیستیس جیرووسی از نظر مورفولوژیک، اشکال متمایزی دارد : تروفوزوئیت ها با دیواره نازک، و کیست ها که دارای دیواره ضخیم بوده، کروی تا بیضوی (μm ۶-۴)، و حـاوی چهار تا هشت هسته می باشند. کیست ها را می توان با رنگ آمیزی نقره، تولوئیدن بلو، و کالکوفلئور وایت رنگ نمود. در اکثر نمونه های بالینی، تروفوزئیت هـا و کیست هـا در یک توده ی به هم فشرده حضور دارند که احتمالاً حالت رشد آنها را در میزبان منعکس می سازد. پنوموسیستیس جیرووسی حاوی دو گلیکو پروتئین سطحی است که می توان آنها را در سرم اشخاصی که به طور حاد بیمار اند یا در سرم افراد سالم شناسایی کرد.

پنوموسیستیس جیرووسی یک پاتوژن خارج سلولی است. رشد در ریه به لایه سطحی بالای اپیتلیوم آلوئولار محدود می شود. در بیمارانی که به ایدز مبتلا نمی باشند، ارتشاح فضا های آلوئولی با پلاسماسل ها به پنومونیت پلاسماسل بینابینی می انجامد [پنومونیت : التهاب بافت ریه]. پلاسماسل‌ها در پنومونی پنوموسیستیسِ مرتبط با ایدز وجود ندارند. انسداد خط تبادل اکسیژن، به سیانوز منتهی می‌شود [سیانوز : تغییر پوست و غشا های مخاطی به رنگ مایل به آبی ناشی از ناکافی بودن اکسیژن در خون]. به منظور دستیابی به تشخیص پنومونی پنوموسیستیس، نمونه‌های حاصل از شستشوی برونکو آلوئولار (نایژه و حبابچه های ریه)، بافت بیوپسی ریه، یا خلط، رنگ آمیزی می شوند و از نظر وجود کیست ها یا تروفوزئیت ها مورد بررسی قرار می گیرند. رنگ های مناسب عبارتند از : گیمسا، تولوئیدن بلو، متنامین سیلور، و کالکوفلئور وایت. جهت بررسی فلئورسنت مستقیم نمونه ها، مونوکلونال آنتی بادیِ اختصاصی در دسترس است. پنوموسیستیس را نمی‌توان کشت داد.

آزمون سرولوژیک، در حالی که از نظر بالینی سودمند نیست، برای معین ساختن شیوع عفونت به کار برده می شود.

در نبود سرکوب ایمنی، پنوموسیستیس جیرووسی بیماری ایجاد نمی کند. شواهد سرولوژیک پیشنهاد می نماید که اکثر افراد در اوایل کودکی آلوده می شوند، و ارگانیسم از پراکنش جهانی برخوردار است. احتمالاً ایمنی با واسطه سلول نقش مهمی در مقاومت علیه بیماری ایفا می کند، به همین دلیل مبتلایان به ایدز اغلب تیتر های قابل توجهی از آنتی بادی را دارا می باشند، و پنومونی پنوموسیستیس معمولاً تا افت تعداد لنفوسیت هـای CD4 به زیـر ۴۰۰/ μL دیده نمی شود. اکنون یک آزمون برای آنتی ژنمی در دسترس است (جدول ۶-۴۵ را ببینید).

موارد حاد پنومونی پنوموسیستیس با تری متوپریم - سولفاموکسازول یا پنتامیدین ایزوتیونات درمان می گردند. با تجویز روزانه تری متوپریم - سولفامتوکسازول یا اسپـری پنتامیدین می تـوان به پروفیلاکسی نائل آمد. دارو های دیگری نیز در دسترس قرار دارند.

هیچ مخزن طبیعی ای به اثبات نرسیده است، و عامل بیماری ممکن است عضوی اجباری از فلور نرمال باشد. برای افراد در معرض خطر، شیمیو پروفیلاکسی در نظر گرفته می شود. شیوه عفونت نامشخص است، و انتقال توسط ذرات معلق در هوا ممکن است متحمل باشد.

## پنی سیلوزیس

تنها یکی از گونه های متعدد و محیطیِ همه جا حاضر پنی سیلیوم، به نام پنی‌سیلیوم مارنفِئی، دی مورفیک می باشد، و این گونه به عنوان یک پاتوژن فرصت طلب، و اندمیک ظهور پیدا کرده است. پنی سیلیوم مارنفئی در مناطق مختلف جنوب شرقی آسیا، از جمله جنوب شرقی چین، تایلند، ویتنام، اندونزی، هنگ کنگ، تایوان، و ایالت مانیپور هند یافت گردیده است. در این نواحیِ اندمیک، پنی سیلیوم مارنفئی از خاک، به ویژه خاک مرتبط با رت های بامبو و زیستگاه آنها جدا شده است. در درجه حرارت محیط، فرم کپک به سرعت به کلنی سبز - زرد با پیگمان قابل انتشارِ مایل به قرمز رشد می کند. هیف هـای منشعب و تیغک دار کونیدیوفور هـای هوایی واجد فیالید هـا و زنجیره های کونیدیوم ها، شبیه به ساختار های نشان داده شده در شکل ۴-۴۵، را به وجود می آورند. در بافت، اشکال هیف به سلول های شبه مخمر تک سلولی (حدود ۲×۶ μm) تبدیل می‌شوند که با شکافتن تقسیم می‌گردند. بزرگ ترین خطر برای عفونت، نقص ایمنی ناشی از HIV / ایدز، سل، درمان با کورتیکو استروئید، یا بیماری هـای لنفوپرولیفراتیو است. تظاهـرات بالینی عبارتند از : فانجِمی (حضور قـارچ در خون)، ضایعـات پوستی، و درگیری منتشره اندام های مختلف به ویژه سیستم رتیکلو اندوتلیال. نشانه ها و علائم اولیه غیر اختصاصی هستند و ممکن است سرفه، تب، خستگی، کاهش وزن، و لنف آدنوپاتی را شامل شوند. با این حال، ۷۰٪ از بیماران – مبتلا به ایدز یا غیر مبتلا به آن – پاپول ها، پوستول ها، یا بثورات جلدی و زیرجلدی را، اغلب در صورت، توسعه می دهند. از نمونه های پوست، خون، بیوپسی های بافت، با مشاهده میکروسکوپی سلول های شبه مخمر و کشت های مثبت می توان به تشخیص رسید. درمان معمولاً مستلزم سپری کردن دوره معینی از مصرف آمفوتریسین B و به دنبال آن، ایتراکونازول است. بدون درمان، میزان مرگ و میر بیش از ۹۰٪ می باشد.

## سایر مایکوزهای فرصت طلب

کسانی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند، به عفونت با تعداد زیادی از هزاران کپک ساپروبیک حاضر در طبیعت و تولید کننده اسپور های پراکنده شونده در هوا، حساس هستند. این قبیل مایکوز های فرصت طلب نسبت به کاندیدیازیس، آسپرژیلوزیس، و موکورمایکوزیس، فراوانی کمتری دارند، زیرا این قارچ ها کمتر پاتوژن می باشند. پیشرفت ها در پزشکی به افزایش تعداد بیمارانی منجر شده است که در سیستم ایمنیِ به شدت به خطر افتاده دارند، و در این افراد قارچ هایی که به طور طبیعی غیر پاتوژن اند، ممکن است به پاتوژن های فرصت طلب تبدیل شوند. عفونت های منتشره ی مخرب توسط گونه های فوزاریوم، پِسیلومایسِس، بیپولاریس، کوروُلاریا، آلتِرناریا، و بسیاری دیگر ایجاد می گردند. بعضی از فرصت طلب ها به لحاظ جغرافیایی محدود گشته اند. فاکتور اثرگذار دیگر، افزایش استفاده از آنتی بیوتیک هـای ضد قارچی می باشد که به انتخاب گونه ها و سویه های قارچی مقاوم انجامیده است.

شاید بارز ترین مثال از یک عفونت قارچی فرصت طلب توسط یک قارچِ به طور معمول محیطی، شیوع عفونت سیستم عصبی مرکزی با اِکسروهیلوم روستِراتوم بود. این شیوع در سپتامبر ۲۰۱۲ آغاز گردید، و درسرتاسر آمریکا گسترش یافت. این شیوع از بسته های آلوده ی متیل پِردنیزولون که برای تزریق اپیدورال (تزریق به فضای اپیدورال ستون فقرات) فرموله شده بود، ایجاد گردید. ویال های استروئیدی توسط یک شرکت در شمال شرقی آمریکا عرضه، و آنها به کپک دماتیاسئوس، اکسروهیلوم روستراتوم، عامل نادر فئوهایفومایکوزیس، آلوده شده بودند. نزدیک به ۱۳,۰۰۰ بیمار تزریق را دریافت نمودند، و بر اساس وضعیت ایمنی و اندازه تصادفی تلقیح قارچی، بسیاری از آنها مننژیت مزمن تا حاد، آبسه های مغزی، و تظاهراتی دیگر را بروز دادند. در طی یک دوره چند ماهه، عفونت ها در بیش از ۷۵۰ بیمار، در ۲۰ ایالت به ثبت رسیدند. مرکز کنترل بیماری ها به سرعت یک آزمون PCR را برای شناسایی قارچ در نمونه های کشت - منفی توسعه داد. ماران با آمفوتریسین B، پوساکونازول، و یا ایساووکونازول تحت درمان قرار گرفتند، اما ۶۳ بیمار جان باختند.

**مفاهیم کلیدی : مایکوز های فرصت طلب**

۱. مایکوز های فرصت طلب از قارچ هایی با پراکنش جهانی ناشی می شوند که اعضای میکروبیوتای انسان، نظیر گونه های کاندیدا، یا مخمر ها و کپک های محیطی هستند. در میان این دسته از عفونت های قارچی، میزان بروز، شدت، و مرگ و میر مایکوزهای فرصت طلب منتشره بیش از همه می باشد.

۲. دفاع های ذاتی میزبان (مانند نوتروفیل ها، مونوسیت ها) حفاظتی قاطع را در برابر کاندیدیازیس منتشره، آسپرژیلوزیس تهاجمی، و موکورمایکوزیس فراهم می آورند. بیماران در خطر عبارتند از : افراد مبتلا به اختلالات خونی (مانند لوکمی، نوتروپنی)، و کسانی که با دارو های سرکوب کننده ایمنی (نظیر کورتیکو استروئید) یا دارو های سایتوتوکسیک تحت درمان قرار گرفته اند.

۳. اکثر مبتلایان به HIV / ایدز به کاندیدیازیس مخاطی (مانند برفک، التهاب مری) دچار می شوند. آن دسته که شمار CD4 کمتر از ۱۰۰ سلول در میکرو لیتر دارند، در خطر ابتلا به کریپتوکوکوزیس، پنومونی پنوموسیستیس، آسپرژیلوزیس، پنی سیلوزیس، مایکوز های اندمیک، و عفونت های دیگر به سر می برند.

۴. تشخیص آسپرژیلوزیس تهاجمی یا کاندیدیازیس اغلب دشوار است، زیرا کشت های خون در بیماران مبتلا به آسپرژیلوزیس همواره منفی اند، و کمتر از ۵۰٪ از کشت ها در بیماران مبتلا به کاندیدیازیس منتشره مثبت می باشند.

5. مدیریت موفقیت آمیز مایکوز های فرصت طلب نیازمند تشخیص زودهنگام، تجویز سریع درمان ضد قارچی مناسب، و کنترل شرایط یا بیماری زمینه ای است.

**پروفیلاکسی ضد قارچی**

مایکوز های فرصت طلب در میان بیمارانی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند، به ویژه مبتلایان به اختلالات خونی (مانند لوکمی)، و دریافت کنندگان سلول بنیادی خون ساز، و بیماران دریافت کننده پیوند عضو سخت، و مصرف کنندگان دارو های سایتوتوکسیک یا سرکوب کننده ایمنی (مانند کورتیکو استروئید ها) افزایش یافته اند. برای مثال، میزان بروز مایکوز های منتشره در بیمارانی که لوکمی لنفوسیتی حاد یا لوکمی میلوئیدی دارند، ۲۰-۵ درصد است، و در میان بیماران دریافت کننده پیوند آلوژنیک سلول بنیادی، ۱۰-5 درصد می باشد. بسیاری از این بیماران در معرض خطر، از دفاع های میزبانی ذاتی سرکوب شده، نظیر کاهش در تعداد و یا عملکرد نوتروفیل ها و مونوسیت های گردش خون برخوردار اند. به علاوه، مبتلایان به ایدز، زمانی که شمار سلول CD4 آنها به زیر ۱۰۰ سلول در میکرو لیتر افت نماید، نسبت به انواعی از مایکوز های فرصت طلب بسیار حساس می شوند.

فهرستی از پاتوژن‌های فرصت طلب مهاجم عبارتند از : گونه های کاندیدا، کریپتوکوکوس، ساکارومایسس، و سایر مخمر ها؛ آسپرژیلوس و سایر کپک های آسکومایستوس، نظیر فوزاریوم، پسیلومایسس و اسکوپولاریوپسیس؛ کپک‌های دماتیاسئوس (مانند گونه‌های بیپولاریس، فیالوفورا، کلادوسپوریوم)؛ و کپک ها در راسته موکورالس (رایزوپوس). از آنجایی که دستیابی به تشخیص قطعی در اوایل عفونت دشوار است، بسیاری از بیمارانِ در معرض خطر به طور تجربی یا به طور پروفیلاکتیک با دارو های ضد قارچی تحت درمان قرار می گیرند. با این حال، در معیار ها برای تجویز پروفیلاکسی ضد قارچی یا شیمی درمانی و رژیم دارویی اختصاصی، هیچ اجماع جهانی ای وجود ندارد، بلکه اکثر بیمارستان های عالی برای تجویز شیمی درمانی ضد قارچیِ پروفیلاکتیک به بیماران در معرض خطر بالا برای مایکوز های تهاجمی، پروتوکل های خاص خود را دارا هستند. بیشتر بیمارستان ها فلوکونازول خوراکی را تجویز خواهند کرد؛ سایرین دوره کوتاهی از آمفوتریسین B با دوز پایین را تجویز می نمایند. برخی از معیار ها برای تجویز پروفیلاکسی ضد قارچی به یک بیمار با بیماری یا شرایط زمینه ای پرخطر عبارتند از : تب پایدار که به آنتی بیوتیک های ضد باکتریایی پاسخ نمی دهد، دوام نوتروپنی (کاهش غیر طبیعی در تعداد نوتروفیل ها) بیش از ۷ روز، مشاهده ارتشاح ریوی جدید و غیر قابل توضیح در معاینات رادیوگرافی، یا نارسایی پیشرونده و غیر قابل توضیح عضو.

با پیشرفت ها در ژنومیک مقایسه ای، چشم انداز ها برای رویکرد های جدید تر در خصوص هر دو جنبه از بر هم کنش قارچ - میزبان بهبود پیدا کرده اند. آنالیز توالی سویه های ویرولانت و خوش خیم گونه های قارچی پاتوژن، بسیاری از ژن ها، فرآیند ها، و مسیر های حیاتی برای ویرولانس را شناسایی نموده است. این اطلاعات راهکار های نوینی را برای مبارزه با عفونت های قارچی فراهم ساخته اند، نظیر بلوکه کردن اتصال سلول های قارچی به سلول های میزبان یا مهار ترانسفورماسیون قارچ های دی مورفیک در بدن. مطالعات ژنتیک و پاسخ های ایمونولوژیک پستانداران به قارچ ها، سایتوکاین های خاص و بیو مارکر هایی التهابی را شناسایی کرده اند که پاسخ های میزبانی ذاتی و انطباقی علیه تهاجم قارچ ها را مشخص می سازند.

**ازدیاد حساسیت به قارچ ها**

در طول حیات، دستگاه تنفسی با کونیدیوم ها و اسپور های منتقل شونده توسط از بسیاری از قارچ های ساپروفیتیک مواجه می گردد. این ذرات اغلب حاوی آنتی ژن های سطحی قدرتمندی اند که قادر به تحریک و فراخوانی واکنش های قوی آلرژیک می باشند. این پاسخ های آلرژیک به رشد یا حتی

زنده ماندن قارچ نیاز ندارند، گرچه در بعضی از موارد (آسپرژیلوس ریوی نایژه‌ای آلرژیک)، عفونت و آلرژی ممکن است به طور همزمان اتفاق افتند. بر اساس جایگاه رسوب آلرژن، یک بیمار ممکن است رینیت (التهاب غشای مخاطی بینی)، آسم برونشیال (آسم نایژه ای)، آلوِئولیت (التهاب آلوئل ها)، یا پنومونیت (التهاب بافت ریه) فراگیر را نشان دهد. افراد آتوپیک مستعد تر هستند. تشخیص و محدوده واکنش‌های ازدیاد حساسیت یک بیمار را می‌توان به واسطه آزمون پوستی با عصاره های قارچی تعیین نمود. مدیریت ممکن است اجتناب از آلرژن مسبب، درمان با کورتیکو استروئید ها، یا تلاش ها جهت حساسیت زدایی بیماران را در بر گیرد. مواجهه با تعداد زیادی از اسپور های قارچی در هوای ساختمان به ایجاد وضعیتی می انجامد که با عنوان «سندرم بیماری ساختمان» نامیده می‌شود. رطوبت در مواد ساختمانی، مانند چوب و فیبر، اجازه رشد کپک های آلوده کننده را می دهد. آلودگی هوای داخل ساختمان با شمار زیادی از کونیدیوم ها، موارد ناتوان کننده ای از واکنش های منتشره آلرژیک یا سمی را در پی دارد. اغلب، هجوم کپک آنچنان زیاد است که به کمک فانجی ساید ها یا فیلتراسیون از بین نمی رود، و بسیاری از این ساختمان ها تخریب می شوند. کپک ها معمولاً آسکومایست‌های غیرعفونت زا، نظیر اِسکاتیبوتریس، کلادوسپوریوم، فوزاریوم، و سایرین می باشند.

## مایکوتوکسین ها

بسیاری از قارچ ها موادی سمی موسوم به مایکوتوکسین را تولید می کنند که می تواند مسمومیت و آسیب حاد یا مزمن را موجب شود. مایکوتوکسین ها متابولیت هایی ثانویه اند و اثرات آنها به عفونت قارچی یا زنده ماندن قارچ بستگی ندارد. انواعی از مایکوتوکسین ها توسط قارچ هایی که کلاهک چتر مانند دارند (ماش روم ها)، مانند گونه های آمانیتا تولید می شوند، و خوردن آنها به یک بیماری وابسته به دوز به نام مایسِتیسموس می انجامد. پختن چنین قارچ هایی تأثیر اندکی بر توانایی این سموم گذاشته، ممکن است همچنان بر روی کبد و کلیه آسیب کشنده بر جای نهد. دیگر قارچ ها، ترکیبات موتاژنیک (جهش زا) و کارسینوژنیک (سرطان زا) را تولید می کنند، که می توانند برای حیوانات آزمایشگاهی بسیار سمی باشند. یکی از قوی‌ترین توکسین ها، آفلاتوکسین است، که توسط آسپرژیلوس فِلاووس و کپک های خویشاوند تولید می گردد و یک آلاینده رایج برای بادام زمینی، ذرت، غلات، و سایر مواد غذایی محسوب می شود.

## شیمی درمانی ضد قارچی

تعدادی اندک اما رو به افزایش از آنتی بیوتیک ها را می توان برای درمان، عفونت‌های قارچی به کار برد. اکثر آنها از یک یا چند محدودیت برخوردار اند، نظیر عـوارض جانبی، طیـف ضد قارچی باریک، نفوذ ضعیف در بـرخی از بافت ها، و انتخاب قارچ های مقاوم. یافتن اهداف قارچی مناسب دشوار است، زیرا قارچ‌ها به سان انسان ها یوکاریوت هستند. بسیاری از فرآیند های سلولی و ملکولی شبیه بوده و غالباً میان ژن ها و پروتئین ها هومولوژی (همسانی) وسیعی وجود دارد. کلاس‌هایی از دارو هایی که در حال حاضر در دسترس‌اند، عبارتند از : پُلیئن ها (آمفوتریسین B و نیستاتین)، که به اِرگوسترول در غشای سلولی متصل می شوند؛ فلوسیتوزین یک آنالوگ پیریمیدین؛ آزول ها و سایر مهارگر های سنتز ارگوسترول، نظیر آلیلامین ها؛ اکینوکاندین ها، که سنتز β- گلوکان دیواره سلولی را باز می دارند؛ و گِریزئوفولوین که در سر هم شدن میکروتوبول تداخل ایجاد می نماید. دارو هایی که فعلاً تحت بررسی قرار دارند، مهارگر های سنتز دیواره سلولی نظیر نیکومایسین و پِرادیمایسین، و سوردارین هستند، که فاکتور طویل سازی ۲ را مهار می کنند. در سال های اخیر بر تعداد دارو های ضد قارچی افزوده شده است، و ترکیباتی دیگر نیز در حال حاضر در آزمایشات بالینی تحت ارزیابی هستند. جدول ۵-۴۵ خلاصه‌ای از دارو های در دسترس را ارائه می دهد. بسیاری از دارو های جدید تر شیمی درمانی تغییر یافته هایی از کلاس آزول دارو های فانجی استاتیک می باشند، نظیر تِریازول‌های وریکونازول و پوساکونازول. این دارو ها و ترکیبات جدید تر به منظور بهبود اثر و فارماکوکینِتیک ضد قارچی به علاوه کاهش عوارض جانبی طراحی شده اند [فارماکوکینتیک : فرآیندی که در آن یک دارو توسط بدن جذب، توزیع، متابولیزه، و زدوده می شود].

### آمفوتریسین B

#### الف) تعریف

آنتی بیوتیک پُلیئن اصلی، آمفوتریسین B است که یک متابولیت از استرپتومایست ها می باشد. آمفوتریسین B موثر ترین دارو برای مایکوز های منتشره شدید به حساب می آید. این دارو وسیع الطیف بوده و پیدایش مقاومت به آن نادر است. مکانیسم عمل پلیئن ها شامل تشکیل کمپلکس با ارگوسترول در غشا هـای سلولی قارچی و در نتیجـه، آسیب و نشت غشـا می باشد. آمفوتریسین B به ارگوسترول تمایل بیشتری دارد تا به کلسترول، که استرول غالب در غشاهای سلولی پستانداران است. بسته‌بندی آمفوتریسین B در لیپوزوم ها یا امولسیون های لیپیدی ثمربخشی فوق العاده و نتایج عالی را در آزمایشات بالینی نشان داده است. این فرمولاسیون ها در حال حاضر در دسترس اند و ممکن است جایگزین ترکیبات معمولی شوند.

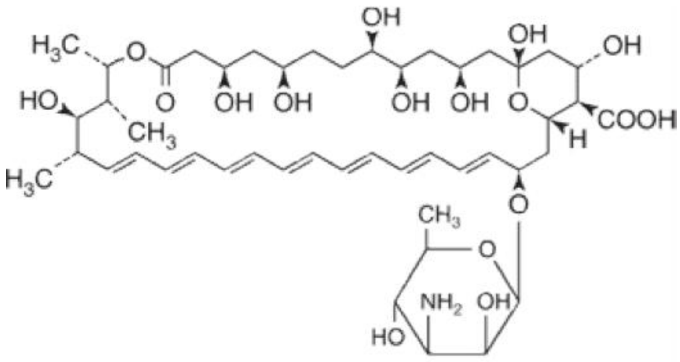
#### ب) مکانیسم عمل

آمفوتریسین B به طور داخل وریدی، در قالب میسل هایی با سدیم دِاکسی کولات حل شده در محلول دکستروز داده می شود. با این که این دارو به طور

گسترده در بافت ها توزیع می شود، در مایع مغزی نخاعی به طور ضعیف نفوذ می یابد. آمفوتریسین B به صورتی پایدار و محکم به ارگوسترول در غشای سلولی متصل می گردد. این بر هم کنش سیالیت غشا را تغییر داده و شاید منافذی را در غشا به وجود می آورد که از طریق آنها یون ها و ملکول های کوچک از دست می روند. آمفوتریسین B برخلاف دیگر داروهای ضد قارچی، سیدال است. سلول های پستانداران فاقد ارگوسترول بوده و در برابر این اعمال نسبتاً مقاوم است. آمفوتریسین B به کلسترول غشا های پستانداران نیز به طور ضعیف اتصال پیدا می کند، و این بر هم کنش ممکن است سمیت آن را شرح دهد. آمفوتریسین B در سطوح پایین از اثر تحریک سیستم ایمنی برخوردار است.

**پ) موارد مصرف**

آمفوتریسین B با اثبات کارآیی علیه اکثر مایکوز های منتشره اصلی، شامل کوکسیدیوئیدومایکوزیس، بلاستومایکوزیس، هیستوپلاسموزیس، اسپوروتریکوزیس، کریپتوکوکوزیس، آسپرژیلوزیس، موکورمایکوزیس، و کاندیدیازیس، وسیع الطیف است. پاسخ به آمفوتریسین B متأثر از دوز و میزان تجویز، جایگاه عفونت قارچی، وضعیت ایمنی بیمار، و حساسیت ذاتی به پاتوژن می باشد. نفوذ به مفاصل و سیستم عصبی مرکزی ضعیف است و برای بعضی از عفونت‌ها تجویز داخل نخاعی یا داخل مفصلی توصیه می‌شود. آمفوتریسین B در ترکیب با فلوسیتوزین برای درمان کریپتوکوکوزیس استفاده می‌شود. بعضی از قارچ ها، نظیر پسودالشریا بویدیئی و آسپرژیلوس ترئوس، به درمان با آمفوتریسین B به خوبی پاسخ نمی دهند.




**Amphotericin B**

جدول ۵-۴۵. مقایسه دارو های ضد قارچی رایج برای درمان مایکوز های منتشره

| کلاس و مکانیسم | دارو | راه تجویز | طیف | موارد مصرف | سمیت | توضیحات |
|---|---|---|---|---|---|---|
| پلیئن ها — اتصال به ارگوسترول در غشای سلولی قارچی؛ مُدولاسیون ایمنی | آمفوتریسین B | داخل وریدی | وسیع | اکثر مایکوز های شدید و تهاجمی | شایع : سمیت کلیوی، واکنش های تزریقی حاد، تب، لرز، کم خونی، اختلالات الکترولیت، بسیاری دیگر | فانجی سیدال؛ مقاومت نادر است. |
| | فرمولاسیون‌های لیپیدیِ آمفوتریسین B[a] | داخل وریدی | وسیع | اکثر مایکوز های شدید و تهاجمی | سمیت کلیوی تقلیل یافته، تعداد کمی عارضه جانبی دیگر | توزیع بافتی تغییر یافته |
| آنتی متابولیت — تبدیل به فلوئورو اوراسیل، اختلال در سنتز پیریمیدین ها و RNA | فلوسیتوزین | خوراکی | مخمر ها، کپک های دماتیاسئوس | کاندیدیازیس، کریپتوکوکوزیس، فئوهایفومایکوزیس | ناراحتی گوارشی (تهوع، استفراغ، اسهال)، نوروپاتی، مغز استخوان | هنگامی که به صورت مونوتراپی (درمان تکی) استفاده شود، مقاومت شایع است؛ سطوح بالای CSF و ادرار؛ سطوح درمانی دارو مکرراً بررسی می شوند. |
| | کتوکونازول | خوراکی، موضعی | محدود | کاندیدیازیس، درماتومایکوز های مقاوم | تغییرات هورمونی؛ سمیت کبدی، ناراحتی گوارشی، نوروپاتی | جذب خوراکی ضعیف |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| آزول ها[b] — مهار سنتز ارگوسترول؛ بلوکه نمودن ۱۴ – α – دمتیلاسیون لانوسترول وابسته به سیتوکروم P450 | ایتراکونازول | خوراکی؛ داخل وریدی | وسیع | مایکوز های اندمیک، آسپرژیلوزس، کاندیدیازیس، کریپتوکوکوزیس، فئوهایفومایکوزیس | خفیف؛ ناراحتی گوارشی، سمیت کبدی، نوروپاتی، مغز استخوان، سمیت قلبی | جذب ضعیف، به ویژه با کپسول ها، چنانچه به صورت محلول داده شود، جذب بهتر است، اما اسهال بیشتر رخ می دهد. سطوح خون باید بررسی شوند. |
| | فلوکونازول | خوراکی، داخل وریدی | محدود | کاندیدیازیس، کریپتوکوکوزیس | نسبتاً امن؛ ناراحتی گوارشی، سرگیجه، ضایعات پوستی، سایر | جذب عالی؛ استفاده گسترده برای پروفیلاکسی و درمان تجربی؛ مقاومت معمولاً با کاندیدا گلابراتا و کاندیدا کروزئی رخ می دهد. |
| | وریکونازول | خوراکی، داخل وریدی | وسیع | آسپرژیلوزیس تهاجمی، کاندیدیازیس، کپک های نادر، مایکوزهای اندمیک،کریپتوکوکوزیس، فئوهایفومایکوزیس | پایین؛ اثرات گذرای بینایی در تقریباً ۳۰٪ از افراد، سمیت کبدی، نارحتی گوارشی، بثورات | سطوح خون باید بررسی گردند. |
| | پوساکونازول | خوراکی | وسیع | مشابه وریکونازول، به علاوه زایگومایست ها | نسبتاً امن؛ ناراحتی گوارشی، سردرد، خواب آلودگی، سرگیجه، خستگی، سمیت کبدی | جذب متفاوت است. مجاز برای پروفیلاکسی در برخی بیماران مبتلا به سرطان |
| اکینوکاندین ها — اختلال در سنتز دیواره سلولی؛ مهار سنتز ۱، ۳–β–D– گلوکان | کاسپوفانجین | داخل وریدی | محدود | کاندیدیازیس تهاجمی، آسپرژیلوزیس مقاوم | امن؛ حداقل : ناراحتی گوارشی، بثورات، سردرد | مورد استفاده برای درمان تجربی |
| | میکافانجین | داخل وریدی | محدود | کاندیدیازیس مِری | نادر، تب | مورد استفاده برای پروفیلاکسی |
| | آنیدولافانجین | داخل وریدی | محدود | کاندیدیازیس تهاجمی | نادر | مورد استفاده برای پروفیلاکسی |

a. پراکندگی کلوئیدی آمفوتریسین B [Amphotericin B Colloidal Dispersion]، (ABCD؛ Amphocil™ یا Amphotec™) کمپلکس لیپیدی آمفوتریسین B [Amphotericin B Lipid Complex] (ABLC؛ Abelcet™)، و آمفوتریسین B لیپوزومی [ Liposomal Amphotericin B] (L-AMB؛ AmBisome™).

b. تمام آزول ها ممکن است ایزوآنزیم های سیتوکروم P450 میزبان را مهار نمایند، و ممکن است با بسیاری از دارو های دیگر واکنش های نامطلوب بدهند.

### ت) عوارض جانبی

تمام بیماران نسبت به آمفوتریسین B واکنش های جانبی می دهند، گرچه این واکنش ها با ترکیب های لیپیدی جدید تقلیل پیدا کرده اند. واکنش های حاد که معمولاً با تجویز داخل وریدی آمفوتریسین B همراه اند، عبارتند از : تب، لرز، تنگی نفس، و افت فشار خون. این اثرات را معمولاً می‌توان با تجویز همـزمان یا قبلی هیدروکورتیزون یـا استامینوفن کم کرد. تحمل نسبت به عوارض جانبی حاد در طول درمان بیشتر می شود.

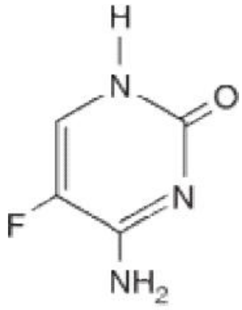
عوارض جانبی مزمن معمولاً ناشی از سمیت کلیه هستند. اَزوتِمی تقریباً همواره با درمان آمفوتریسین B رخ می دهد و سطوح کراتینین و یون سرم باید به دقت کنترل گردند [ازوتمی : شرایطی سمی ناشی از بیماری کلیه که در آن، در جـریان خون، احتباس مـواد زائد، که به طور طبیعی در ادرار دفع می شوند، وجود دارد؛ همچنین اورِمی نامیده می شود]. هیپوکالِمی (غلظت پایین و غیر طبیعی یون های پتاسیم)، آنِمی (کم خونی)، اسیدوز توبولار کلیوی، سردرد، تهوع و استفراغ، نیز غالباً مشاهده می شوند. در حالی که

برخی از سمیت هـای کلیوی برگشت پذیـر اند، کاهش دائمی در عملکـرد توبولار کلیوی و گلومرولی حادث می شود. این آسیب می تواند با دوز کلی آمفوتریسین B داده شده مرتبط باشد. با فرمولاسیون‌های لیپیدی آمفوتریسین B (یعنی آبِلسِت [Abelcet]، آمفوتِک [Amphotec] و آمبیوزوم [AmBisome])، سمیت به طور چشمگیری کاهش می یابد.

**فلوسیتوزین**

**الف) تعریف**

فلوسیتوزین (۵- فلئوروسیتوزین) یک مشتق فلئور دار از سیتوزین است. این دارو یک ترکیب ضد قارچی خوارکی است که عمدتاً همراه با آمفوتریسین B برای درمان کریپتوکوکوزیس یا کاندیدیازیس مورد استفاده قرار می گیرد. فلوسیتوزین همچنین علیه بسیاری از عفونت های قارچی دماتیاسئوس موثر است. این دارو در تمامی بافت ها، از جمله مایع مغزی نخاعی، نفوذ می کند.



Flucytosine

**ب) مکانیسم عمل**

فلوسیتوزین تـوسط یک پرمئـاز فعالانه به درون سلول هـای قارچی برده می شود. این دارو به واسطه آنزیم قارچی سیتوزین دِآمیناز به ۵- فلئورو اوراسیل تبدیل می شود و به صورت ۵- فلئوروداکسی اوریدیلیک اسید مونوفسفات الحاق می گردد، که در فعالیت تیمیدیلات سنتتاز و سنتز DNA تداخل ایجاد می کند. سلول های پستانداران فاقد سیتوزین دآمیناز بوده و از این رو از اثرات سمی فلئورو اوراسیل در امان می مانند. متأسفانه، جهش یافته هـای مقاوم به سرعت پدیـدار می شوند، که این مسأله استفاده از فلوسیتوزین را با محدودیت رو به رو می سازد.

**پ) موارد مصرف**

فلوسیتوزین عمدتاً همراه با آمفوتریسین B برای درمان کریپتوکوکوزیس و کاندیدیازیس استفاده می شود. در شرایط آزمایشگاهی، فلوسیتوزین، به طور سینرژیستیک (همیارانه) با آمفوتریسین B علیه این ارگانیسم ها عمل می‌کند، و آزمایشات بالینی، اثر سودمنـد این ترکیب شدن را به ویـژه در مننژیت کریپتوکوکی پیشنهاد می نمایند. همچنین نشان داده شده است که این ترکیب شدن، ظهور جهش یافته های مقاوم به فلوسیتوزین را به تعویق انداخته یا محدود می کند. فلوسیتوزین، به تنهایی علیه کروموبلاستو مایکوزیس و سایر عفونت های قارچی دماتیاسئوس موثر است.

**ت) عوارض جانبی**

در حالی که فلوسیتوزین احتمالاً سمیت اندکی برای سلول‌های پستانداران دارد، و نسبتاً به خوبی تحمل می شود، با تبدیل آن به فلئورو اوراسیل، ترکیبی بسیار سمی پدید می آید که احتمالاً مسئول عوارض جانبی اصلی است. تجویز طولانی مدت فلوسیتوزین به سرکوب مغز استخوان، ریزش مو، و اختلال در عملکرد کبد منجر می گردد. تبدیل فلوسیتوزین به فلئورو اوراسیل توسط باکتری های روده، ممکن است کولیت (التهاب روده بزرگ) را ایجاد نماید. مبتلایان به ایدز ممکن است به سرکوب مغز استخوان ناشی از فلوسیتوزین حساس تر باشند و سطح سرمی باید به دقت بررسی شود.

**آزول ها**

**الف) تعریف**

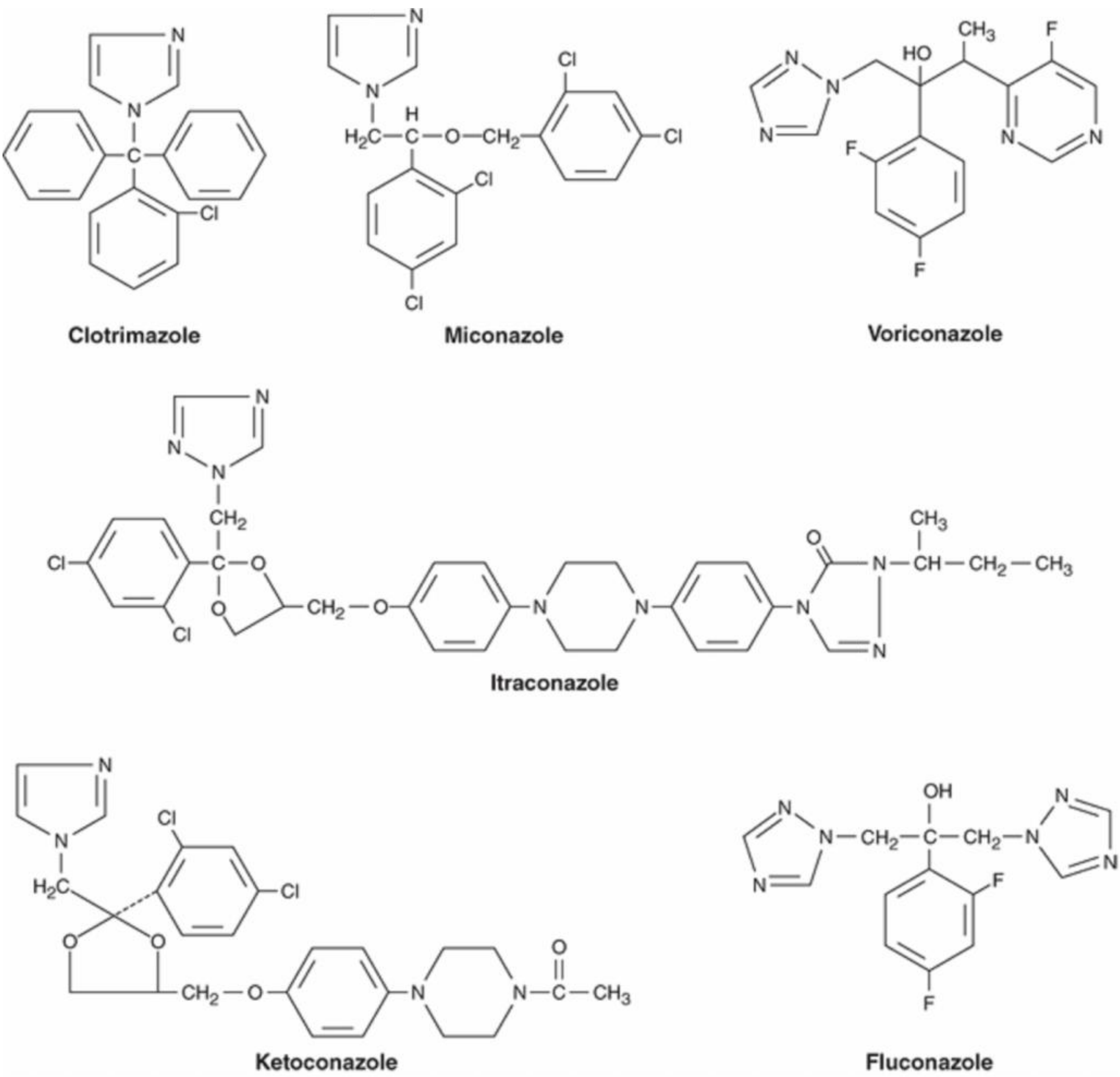
ایمیدازول های ضد قارچی (مانند کتوکونازول) و تریازول ها (فلوکونازول، وریکونازول، و ایتراکونازول) دارو هایی خوراکی اند که برای درمان طیف گسترده ای از عفونت های قارچی منتشره و موضعی به کار می روند (شکل ۲۹-۴۵). موارد مصرف آنها هنوز در حال ارزیابی است، اما آنها در حال حاضر جایگـزین آمفوتریسین B در بسیاری از مایکوز هـای کمتر شدید شده اند، زیـرا می توانند به طور خوراکی تجویز شوند و سمیت کمتری دارند. سایـر ایمیدازول هـا – میکونـازول و کلوتـریمازول – که به طور موضعی استفاده می شوند، در زیر بحث گردیده اند.

**ب) مکانیسم عمل**

آزول‌ها در سنتز ارگوسترول تداخل ایجاد می‌نمایند. آنها α۱۴- دمتیلاسیون لانوسترول وابسته به سیتوکروم P450 را که پیش‌ساز ارگوسترول در قارچها و کلسترول در سلول های پستانداران است بلوکه می کنند. هرچند، سیتوکروم P450 های قارچی نسبت به سیستم های پستانداران، تقریباً ۱۰۰۰-۱۰۰ برابر به آزول‌ها حساس تر هستند. برای بهبود اثربخشی، قابلیت استفاده، فارماکوکینتیک، و کاهش عوارض جانبی، آزول‌های گوناگونی طراحی شده‌اند. این دارو ها فانجی استاتیک می باشند.

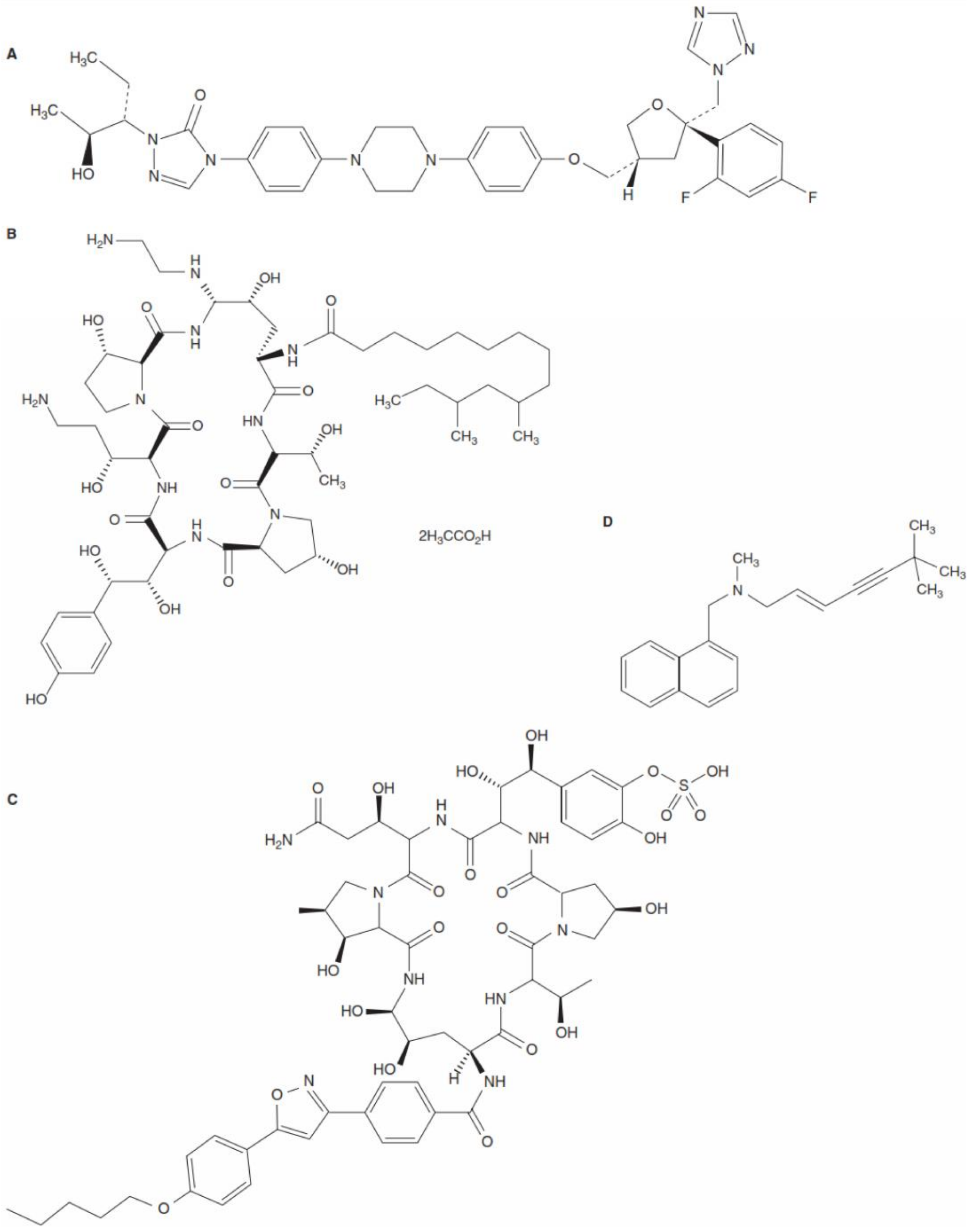
**پ) موارد مصرف**

موارد استفاده از آزول های ضد قارچی در نتیجه ی مطالعات بلند مدت – به علاوه در نتیجه آزول های جدید – گسترش پیدا خواهند کرد. موارد پذیرفته شده برای استفاده از آزول های ضد قارچی به شرح زیر است.




*شکل ۲۹-۴۵. ساختار آزول های ضد قارچی*

کتوکونازول در درمان کاندیدیازیس مخاطی جلدی مزمن، درماتوفیتوزیس، و بلاستومایکوزیس غیر منتژیتی، کوکسیدیوئیدومایکوزیس، پاراکوکسیدیو ئیدومایکوزیس، و هیستوپلاسموزیس سودمند است. از میان آزول های مختلف، فلوکونازول از بهترین نفوذ به سیستم عصبی مرکزی برخوردار می باشد. این دارو به عنوان درمان نگهدارنده برای منتژیت کریپتوکوکی و کوکسیدیوئیدیایی استفاده می‌شود [درمان نگهدارنده : درمانی که برای کمک به درمان اولیه طراحی می‌گردد]. کاندیدیازیس اوروفارنکس (دهانی - حلقی) در مبتلایان به ایدز و کاندیدِمی (حضور کاندیدا در خون) در بیماران دارای سیستم ایمنی کارآمد را نیز می توان با فلوکونازول درمان نمود. در حال حاضر، ایتراکونازول عامل انتخابی اول برای هیستوپلاسموزیس و بلاستو مایکوزیس و همچنین برای موارد خاصی از کوکسیدیوئیدومایکوزیس، پارا کوکسیدیوئیدومایکوزیس، و آسپرژیلوزیس محسوب می شود. همچنین موثر بودن ایتراکونازول در درمان کرومومایکوزیس و اونیکومایکوزیس ناشی از درماتوفیت ها و سایر کپک ها نشان داده شده است. وریکونازول، که می تواند به طور خوراکی یا داخل وریدی داده شود، علیه بسیاری از کپک ها و مخمر ها، به ویژه آسپرژیلوزیس، فوزاریوزیس، پسودالشریازیس، و سایر پاتوژن های منتشره ی کمتر شایع، وسیع الطیف است. جدید ترین تریازول، پوساکونازول می باشد (شکل ۳۰-۴۵، A)، که وسیع الطیف بوده و اثربخشی آن علیه گونه های کاندیدای مقاوم به فلوکونازول، آسپرژیلوزیس، موکور مایکوزیس، و سایر کپک های فرصت طبِ مهاجم به اثبات رسیده است. این دارو همچنین به خوبی تحمل می شود.




شکل ۳۰–۴۵. دارو های ضد قارچی جدید تر. A : پوساکونازول . B : کاسپوفانجین. C : میکافانجین. D : تربینافین.

**ت) عوارض جانبی**

عوارض جانبی آزول ها، عمدتاً به توانایی آنها در مهار آنزیم های سیتوکروم P450 پستانداران بر می گردد. کتوکونازول سمی تریـن آزول می باشد، و دوز های درمانی آن ممکن است سنتز تستوسترون و کورتیزول را باز دارند، که ممکن است انـواعی از اثـرات برگشت پذیر نظیر ژینِکوماستیا (بزرگ شدن غیـر طبیعی سینه در مردان)، کاهش میل جنسی، ناتوانی جنسی در مردان، بی نظمی قاعدگی، و گاهاً نارسایی آدرنال را موجب شود. فلوکونازل و ایتراکونازول در دوز های درمانیِ توصیه شده اختلال قابل توجهی را در استروئیدوژِنز پستانداران (تولید استروئید ها) ایجاد نمی کنند. تمام آزول های ضد قارچی می توانند هم بالا رفتن های بدون علامت در آزمون‌های عملکرد کبد و هم مـوارد نادر هپاتیت را موجب گردند. وریکونازول باعث اختلال برگشت پذیر بینایی، حدوداً در ۳۰٪ از بیماران می شود.

از آنجایی که آزول های ضد قارچی با آنزیم های P450 که همچنین مسئول متابولیسم دارو هستند، بر هم کنش می نمایند، بعضی از اثرات متقابل مهم دارویی می تواند رخ دهد. زمانی که ایزونیازید، فِنیتوئین، یا ریفامپین مورد استفاده قرار گیرد، افزایش در غلظت آزول ضد قارچی می تواند مشاهده شود. درمـان ضد قارچی با آزول همچـنین می تواند به سطوح سرمی سیکلوسپورین، فنیتوئین، هیپوگِلایسِمیک های خوراکی (کاهش دهنده های خوراکی غلظت گلوکز در خون)، آنتی کوآگولانت ها (داروهای ضد انعقاد) دیگوکسین، و احتمالاً بسیاری دیگر، بالاتر از سطح مورد انتظار منجر شود. بررسی سرمی دارو ممکن است برای رسیدن به محدوده درمانی مناسب لازم باشد.

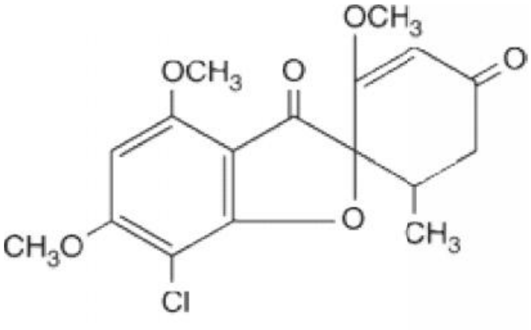
**اکینوکاندین ها**

اکینوکاندین ها کلاس جدیدی از عوامل ضد قارچی اند که سنتز β- گلوکان پلی ساکارید دیواره سلولی را با مهار ۱، ۳- β- گلوکان سنتاز و اختلال در یکپارچگی دیواره سلولی، بر هم می زنند. نخستین داروی دارای مجوز، کاسپوفانجین، علیه آسپرژیلوزیس تهاجمی و کاندیدیازیس منتشره ی ناشی از طیف گسترده ای از گونه های کاندیدا، موثر نشان داده است (شکل ۳۰-۴۵، B را ببینید). این داروی داخل وریدی ممکن است به ویژه برای آسپرژیلوزیس مقاوم تجویز گردد. کاسپوفانجین به خوبی تحمل می شود.

به سان کاسپوفانجین، دو اکینوکاندین، میکافانجین و آنیدولافانجین، که به تازگی مجوز گرفته اند، نیز سنتز β- گلوکان را مهار نموده و طیف مشابهی از فعالیت را علیه گونه های کاندیدا و آسپرژیلوس، به علاوه چند کپک دیگر به نمایش می‌گذارند. میکافانجین (شکل۳۰-۴۵، C را ببینید) و آنیدولافانجین برای درمـان کاندیدیازیس مِـری و برای پروفیلاکسی ضد قارچی در دریـافت کنندگان پیوند سلول بنیادی خون ساز، به تازگی مجاز دانسته شده اند. به نظر می رسد هر دو نسبت به کاسپوفانجین، فارماکوکینتیک و ثبـات بهتری در بدن دارند. مطالعات بالینی پیشنهاد می دهند که آنها در درمان کاندیدیازیس مخاطی و منتشره، آسپرژیلوزیس تهاجمی مقاوم، و در ترکیب با آمفوتریسین B یا برخی از تریازول های جدیدتر، مفید خواهند بود.

**گریزئوفولوین**

گریزئوفولوین یک آنتی بیوتیکی خوراکی است که از گونه های پنی سیلیوم به دست می آید. این دارو برای درمان درماتوفیتوزیس هـا به کار می رود و باید به مدت طولانی داده شود. گریزئوفولوین به مقدار ناچیز جذب و در استراتوم کورنئوم (خارجی ترین لایه اپیدرم) متمرکز می گردد. و در آنجا از رشد هیفی جلوگیری به عمل می آورد. این دارو تأثیری بر روی سایر قارچ ها ندارد.



Griseofulvin

گریزئوفولوین، بعد از تجـویز خوراکی، در سرتـاسر بدن توزیـع می شود، اما در بافت هـای کراتینیزه تجـمع می یابد. درون قارچ، گریزئوفولوین بـا میکروتوبول ها بر هم کنش کرده و عملکرد دوک میتوزی را مختل می سازد، که مهار رشد را در پی دارد. تنها هیف هایی که فعالانه رشد می کنند، تحت تاثیر قرار می گیرند. گریزئوفولوین از لحاظ بالینی برای درمان عفونت های درماتوفیت پوست، مو، و ناخن ها سودمند است. درمان خوراکی برای هفته ها تا ماه هـا لازم می باشد. گریزئوفولوین عمومـاً به خوبی تحمل می شـود. شایـع ترین عارضه جانبی سردرد است، کـه معمولاً بدون قطع دارو برطرف می گردد. عوارض جانبی کمتر شایع عبارتند از : اختلالات گوارشی، خواب آلودگی، و هپاتوتوکسیسته (سمیت کبدی).

**تربینافین**

تربینافین یک داروی آلیلامین است؛ این دارو با مهار اِسکوآلِن اِپوکسیداز، سنتز ارگوسترول را باز می دارد (شکل ۳۰-۴۵، D را ببینید). تربینافین به طور خوراکی برای درمان عفونت های درماتوفیت داده می شود. ثمربخشی این دارو در درمان عفونت های ناخن و همچنین سایر درماتوفیتوز ها کاملاً اثبات شده است. عـوارض جانبی شایع نبوده و شامل ناراحتی هـای گوارشی،

سردرد، واکنش هـای پوستی و از دست رفتن حس چشایی می شود. برای درمـان طولانی مدت تینهآ اونگوئیوم، تربینافین – بعلاوه ایتراکونازول و فلوکونازول – ممکن است با استفاده از یک پروتوکل درمان پالس، به طور متناوب داده شود [پالس تراپی : تجویز شدید دارو، معمولاً در فواصل، نظیر هفتگی یا ماهانه].

**دارو های ضد قارچی موضعی**

**نیستاتین**

نیستاتین یک آنتی بیوتیک پلیئن است، که از نظر ساختاری با آمفوتریسین B خـویشاوند می باشد، و از شیـوه عمل مشابهی بـرخوردار است. این دارو را می توان برای درمان عفونت های موضعی کاندیدیایی دهان و واژن به کار برد. نیستاتین ممکن است همچنین کاندیدیازیس تحت بالینی مری و رشد بیش از حد کاندیدا در دستگاه گوارش را سرکوب نماید. هیچ جذب منتشره‌ای رخ نمی دهد و هیچ عارضه جانبی ای وجود ندارد. با این حال، نیستاتین برای تجویز تزریقی بسیار سمی است.

**کلوتریمازول، میکونازول، و دیگر آزول ها**

انواعی از آزول هـای ضد قارچی که برای استفاده منتشره بسیار سمی اند، برای تجـویز موضعی در دسترس قرار دارند. کلوتریمازول و میکونازول در چند فرمولاسیون در دسترس هستند. اکونازول، بوتوکونازول، تیوکونازول، و تِرکونازول نیز در دسترس می باشند. ظاهراً همه این ترکیبات اثربخشی قابل مقایسه ای دارند.

آزول های موضعی از طیف فعالیت گسترده ای برخوردار اند. تینهآ پدیس، تینهآ کورپوریس، تینهآ کروریس، تینهآ وریسکالر، و کاندیدیازیس جلدی به خوبی به استفاده موضعی از کرم ها یا پودر ها پاسخ می دهند. کلوتریمازول همچنین به عنوان یک قرص خوراکی برای درمان برفک دهان و مری در بیماران دارای سیستم ایمنی سالم در دسترس است. برای درمان عفونت های ناخـن، که اغلب مقاوم اند، یک آزول موضعی جدید، لولیکونازول، اثربخشی چشمگیری را نشان داده است.

**سایر دارو های ضد قارچی موضعی**

تولنَفتات و نَفتیفین دارو های ضد قارچی موضعیِ مورد استفاده در درمان بسیاری از عفونت های درماتوفیت و تینهآ ورسیکالر هستند. فرمولاسیون های در دسترس مشتمل بر کرم ها، پودر ها، و اسپری ها می باشند. آندِسیلِنیک اسید در چند فرمولاسیون برای درمان تینهآ پدیس و تینهآ کروریس در دسترس است. اگرچـه این دارو موثر است و به خوبی تحـمل می شود، اما آزول هـای ضد قارچی نفتیفین و تولنفتات موثر تر اند. هالوپِروگین و سیکلوپیروکْس از دیگر دارو های موضعی بوده که معمولاً در عفونت های درماتوفیت استفاده می شوند.

**مفاهیم کلیدی : شیمی درمانی ضد قارچی**

۱. درمان مؤثر به شناسایی قارچ، تجویز داروی مناسب، و مدیریت هرگونه بیماری یا شرایط زمینه ای متکی است.
۲. پلیئن فانجی سیدال، آمفوتریسین B، وسیع الطیف است، و مقاومت در برابر آن نادر می باشد. سمیت کلیوی و سایـر عوارض جانبی باید بررسی و مدیریت گردند.
۳. آزول ها، در مقایسه با پلیئن ها، فانجی استاتیک بوده و طیف فعالیت ضد قارچی محدودی دارند، اما آنها سمیت هایی با شدت کمتر را بـروز می دهند. وریکونازول و پوساکونازول طیـف ضد قارچی وسیـع تری را نسبت به کتـوکونازول، ایتـراکونازول، و فلوکونازول به نمایش می گذارند.
۴. اکینوکاندین ها – کاسپوفانجین، میکافانجین و آنیدولافنجین – فانجی استاتیک اند و ثمربخشی آنها علیه گونه های کاندیدا ثابت شده است.

**پرسش های مروری**

۱. کدام یک از گفته های زیر درباره قارچ ها صحیح است؟
الف) تمام قارچ ها قادر اند به صورت مخمر یا کپک رشد کنند.
ب) اگرچه قارچ ها یوکاریوت اند، آنها فاقد میتوکندری هستند.
پ) قارچ ها فتوسنتز کننده می باشند.
ت) قارچ ها یک یا چند هسته و کروموزوم دارند.
ث) تعداد کمی از قارچ ها دارای غشای سلولی اند.

۲. کدام یک از گفته های زیر درباره رشد و مورفولوژی قارچی صحیح است؟
الف) هیف های کاذب توسط تمام مخمر ها تولید می شوند.
ب) کپک ها هیف هایی را ایجاد می کنند که ممکن است با دیواره های عرضی یا تیغک ها بخش بندی شوند یا آن که ممکن است این گونه نباشند.
پ) کونیدیوم ها با تولید مثل جنسی به وجود می آیند.
ت) اکثر مخمر ها به واسطه جوانه زدن تکثیر یافته و فاقد دیواره سلولی اند.
ث) اکثر کپک هـای دی مورفیک پاتوژنیک در میزبان هیف هـا و در دمای ۳۰°C مخمر ها را تولید می کنند.

۳. کدام یک از گفته های زیر درباره دیواره های سلولی قارچی صحیح است؟

الف) اجـزای اصلی دیواره هـای سلولی قارچی پروتئین هـا نظیر کیتین، گلوکان ها و مانان ها هستند.
ب) دیواره سلولی برای زنده ماندن و بقای قارچ ضروری نیست.
پ) لیگاند های مرتبط با دیواره سلولی برخی قارچ ها اتصال به سلول های میزبان را میانجی گری می کنند.
ت) اجـزای دیواره سلولی قارچی اهـدافی برای کلاس هـای اصلی آنتی بیوتیک های ضد قارچی، نظیر پلیئن ها و آزول ها محسوب می شوند.
ث) اجزای دیواره سلولی قارچی به ندرت پاسخ ایمنی را تحریک می نمایند.

۴. یک مرد ۵۴ ساله به سردردی که به آرامی بدتر می گردد، دچار می شود، و به دنبال آن ضعف پیشرونده در بازوی راست وی پدید می آید. اسکن از مغز، یک ضایعه مغزی را در سمت چپ آشکار می سازد. در عمل جراحی، یک آبسه یافت می شود که پیرامون آن را مواد گرانولوماتوس احاطه کرده است. مقاطع بافت و کشت متعاقب، هیف های تیغک دار با پیگمان تیره را نشان می دهند که بیانگر فئوهایفومایکوزیس است. این عفونت ممکن است توسط گونه های کدام جنس زیر ایجاد گردد؟
الف) آسپرژیلوس
ب) کلادوفیالوفورا
پ) کوکسیدیوئیدس
ت) مالاسزیا
ث) اسپوروتریکس

۵. یک مرد ۳۵ ساله در یک منطقه گرمسیری در غرب آفریقا به کشاورزی اشتغال دارد. بر روی پای وی یک پاپول پوسته پوسته شونده مزمن به وجود می آید. ده ماه بعد شکل جدیدی از ضایعات پوسته پوسته شونده ی زگیل مانند متمایل به ارغوانی نمایان می‌گردد. این ضایعات به آرامی به سمت نمای گل کلم مانند پیشرفت می کنند. کروموبلاستومایکوزیس (کرومومایکوزیس) تشخیص داده می شـود. کدام یک از گفته هـای زیر دربـاره این بیماری صحیح تر است؟
الف) در بافت، ارگانیسم ها به سلول هایی کروی تبدیل می شوند که به واسطه شکافتن، تکثیر شده و حاوی تیغک های عرضی می گردند.
ب) عوامل مسبب از اعضای اندوژن فلور نرمال پستانداران بوده و حـاوی دیواره های سلولی ملانین دار هستند.
پ) این بیماری از گونه منفردی ناشی می شود.
ت) اکثر عفونت ها بدون علامت می باشند.
ث) اکثر عفونت ها حاد هستند و به طور خود به خود برطرف می شوند.

۶. یک مرد۴۲ ساله ی HIV – مثبت، در اصل از ویتنام اما در حال حاضر ساکن توسان در آریزونا به یک ضایعه زخمی دردناک در لب فوقانی (چیلیت) دچار می شود. [چیلیت : التهـاب یک یـا هر دو لب، با قرمـزی و ایجـاد شکاف های شعاعی از زوایای دهان]. بیوپسی به دست می آید و لام هیستو پاتولوژیک (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین) ساختار هایی کروی (به قطر ۵۰–۲۰ µm) با دیواره هـای سلولی مقاوم و ضخیم را آشکار می سـازد. بیماری احتمالیِ سازگار با این یافته کدام است.؟
الف) عفونت با پنی سیلیوم مارنفئی
ب) کریپتوکوکوزیس
پ) بلاستومایکوزیس
ت) کوکسیدیوئیدومایکوزیس
ث) بدون اهمیت تشخیصی

۷. یک مرد ۴۷ ساله مبتلا به دیابتی که به طور ضعیف کنترل شده است، به ترشح خونی از بینی، ادم صورت و نکروز تیغه بینی دچار می گردد. کشت از ترشحات بینی او، گونه های رایزوپوس را ثمر می دهد. مهم ترین مفهوم این یافته کدام است؟
الف) ارزش تشخیصی ندارد، چرا که این کپک یک آلاینده منتقل شونده از راه هوا به کشت است.
ب) باید درمان برای موکورمایکوزیس (زایگومایکوزیس) رینوسربرال را در نظر گرفت.
پ) قویاً کتواسیدوز را پیشنهاد می نماید.
ت) قویاً عفونت HIV را پیشنهاد می کند.
ث) بیمار با آلودگی کپک در ساختمان مواجه شده است.

۸. یک پسر ۸ ساله به ضایعه ای حلقوی، خشک، پوسته پوسته شونده، و خارش دار بر روی پا دچار می‌گردد. اهمیت تشخیصی مشاهده هیف های منشعب، تیغک دار، و بدون پیگمان در هیدروکسید پتاسیم / کالکوفلئور وایت مواد حاصل از خراش دادن این ضایعه پوستی کدام است؟
الف) کرومومایکوزیس
ب) درماتوفیتوزیس
پ) فئوهایفومایکوزیس
ت) اسپوروتریکوزیس
ث) بدون اهمیت تشخیصی

۹. کدام یک از گفته های زیر درباره اپیدمیولوژی کاندیدیازیس صحیح است؟

الف) بیماران دریافت کننده پیوند مغز استخوان در معرض خطر ابتلا به کاندیدیازیس منتشره نیستند.
ب) بیماران مبتلا به اختلال یا کاهش در تعداد نوتروفیل ها و مونوسیت ها در معرض خطر ابتلا به کاندیدیازیس منتشره قرار ندارند.
پ) بیماران مبتلا به هر شکلی از دیابت از مقاومت افزایش یافته به کاندیدیازیس برخوردار اند.
ت) مبتلایان به ایدز غالباً به کاندیدیازیس مخاطی جلدی، مانند برفک، دچار می شوند.
ث) بارداری از خطر واژنیت کاندیدایی می کاهد.

۱۰. کدام یک از گفته های زیر درباره درماتوفیتوزیس صحیح است؟
الف) عفونت های مزمن با درماتوفیت های زوفیلیک (حیوان دوست)، نظیر میکروسپوروم کنیس ارتباط دارند.
ب) عفونت های حاد با درماتوفیت های زوفیلیک، نظیر میکروسپوروم کنیس ارتباط دارند.
پ) عفونت های مزمن با درماتوفیت های آنتروپوفیلیک (انسان دوست)، نظیر میکروسپوروم کنیس ارتباط دارند.
ت) عفونت های حاد با درماتوفیت های آنتروپوفیلیک، نظیر میکروسپوروم کنیس ارتباط دارند.

۱۱. کدام یک از گفته های زیر درباره شناسایی آزمایشگاهی قارچ ها صحیح است؟
الف) هیستوپلاسما کپسولاتوم معمولاً نیازمند کمتر از ۴۸ ساعت انکوباسیون است تا کشت های مثبت را از نمونه های بالینی ثمر دهد.
ب) از آنجایی که بسیاری از کپک‌های ساپروبیک (غیر پاتوژن) در کشت در دمای ۳۰°C به عوامل قارچی دی مورفیک شباهت دارند، شناسایی قارچ‌های پاتوژن دی مورفیکِ شایع باید با تبدیل به فرم بافتی در شرایط آزمایشگاه یا با یافتن آنتی ژن های اختصاصی به گونه و یا آنالیز توالی DNA تأیید گردد.
پ) کپک ها به طور روتین با ردیفی از آزمون های فیزیولوژیک، نظیر توانایی جذب انواع قند ها، تعیین گونه می شوند.
ت) یک آزمون مثبت جرم تیوب، شناسایی احتمالی سریع کاندیدا گلابراتا را میسر می سازد.
ث) سلول های جوانه زننده ی مخمر و هیف های کاذب فراوان شاخص پنوموسیستیس جیرووسی هستند.

۱۲. کدام یک از گفته های زیر درباره فئوهایفومایکوزیس صحیح است؟
الف) عفونت تنها در بیماران واجد سیستم ایمنی سالم اتفاق می افتد.
ب) بافت آلوده هیف های منشعب، تیغک‌دار و بدون پیگمان را نشان می‌دهد.
پ) عوامل مسبب از اعضای فلور میکروبی نرمال هستند و می توان آنها را به آسانی از پوست و مخاط افراد سالم جدا ساخت.
ت) فئوهایفومایکوزیس ممکن است چندین تظاهر بالینی از جمله بیماری تحت جلدی یا منتشره به علاوه سینوزیت را به نمایش بگذارد.
ث) موارد به ندرت به ایتراکونازول پاسخ می دهند.

۱۳. یک مرد ۳۷ ساله ی مبتلا به ایدز که در شهر ایندیاناپولیس در ایالت ایندیانای آمریکا زندگی می کند، به اوستئومیلیت مفصل ران چپ دچار می شود. بیوپسی سوزنی از مغز استخوان به دست می آید و اسمیر رنگ آمیزی شده با کالکوفلئور وایت انواع سلول های مییلوئیدی، مونوسیت ها ، و ماکروفاژ های حاوی تعداد زیادی سلول مخمر داخل سلولی را آشکار می سازد که بیضوی بوده و تقریباً µm ۴×۲ اندازه دارند. محتمل ترین تشخیص کدام است؟
الف) بلاستومایکوزیس
ب) کاندیدیازیس
پ) کریپتوکوکوزیس
ت) هیستوپلاسموزیس
ث) بدون اهمیت تشخیصی

۱۴. خلط یک بیمار دریافت کننده پیوند قلب که به تب و ارتشاح ریوی دچار است، با هیدروکسید پتاسیم بررسی می شود. مشخص می گردد که خلط حاوی سلول های بیضوی شکل و جوانه زننده مخمر و هیف های کاذب است. اهمیت تشخیصی کدام است؟
الف) آسپرژیلوزیس
ب) کاندیدیازیس
پ) هیالوهایفومایکوزیس
ت) فئوهایفومایکوزیس
ث) بدون اهمیت تشخیصی

۱۵. مرد میانسالی که مقیم کالیفرنیا است، پیوند کبد را دریافت می کند. در طول ماه های بعد او به تدریج دچار خستگی، کاهش وزن، سرفه، تعریق های شبانه، و تنگی نفس می شود، و بر روی بینی وی یک ندول تحت جلدی شکل می گیرد که بهبود نمی یابد. رادیوگرافی قفسه سینه،لنف آدنوپاتی ناف ریه و ارتشاح منتشر را نشان می دهد. بررسی مستقیم و کشت نمونه تنفسی منفی است. آزمون های پوستی با PPD، بلاستومایسین، کوکسیدیوئیدن، و هیستوپلاسمین منفی اند. نتایج آزمون‌های سرولوژیک بدین شرح می باشند : آزمون منفی سرم برای آنتی ژن کپسولی کریپتوکوکی، آزمون مثبت ایمونو

دیفیوژن برای پرسیپیتین های سرم بر ضد آنتی ژن F قارچی، و آزمون های منفی ایمونو دیفیوژن برای پرسیپیتین های ضد آنتی ژن های h، m، و A. آزمون های سرمی برای آنتی بادی های تثبیت کمپلمان قارچی برای بلاستومایسس درماتایتیدیس، به علاوه برای آنتی ژن های میسلیومی و مخمریِ هیستوپلاسما کپسولاتوم منفی هستند، اما تیتر ۱:۳۲ برای کوکسیدیوئیدین را به همراه دارند. کدام تفسیر از این داده ها بیش از همه قابل دفاع است؟

الف) یافته های بالینی و سرولوژیک قطعی نیستند.

ب) یافته های بالینی و سرولوژیک با هیستوپلاسموزیس منتشر فعال بیشترین سازگاری را دارند.

پ) یافته های بالینی و سرولوژیک با بلاستومایکوزیس منتشر فعال بیشترین سازگاری را دارند.

ت) یافته های بالینی و سرولوژیک با کوکسیدیوئیدومایکوزیس منتشر فعال بیشترین سازگاری را دارند.

ث) یافته های بالینی و سرولوژیک تشخیص بلاستومایکوزیس، هیستو پلاسموزیس، و کوکسیدیوئیدومایکوزیس را نفی می کنند.

۱۶. کدام یک از گفته های زیر درباره آسپرژیلوزیس صحیح است؟

الف) مبتلایان به آسپرژیلوزیس آلرژیک نایژه‌ای ریوی به ندرت به ائوزینوفیلی (افزایش ائوزینوفیل ها) دچار می شوند.

ب) بیماران دریافت کننده کورتیکواستروئید های تزریقی در معرض خطر ابتلا به آسپرژیلوزیس تهاجمی به سر نمی برند.

پ) تشخیص آسپرژیلوزیس ریوی اغلب به واسطه کشت آسپرژیلوس از خلط یا خون انجام می پذیرد.

ت) تظاهرات بالینی آسپرژیلوس شامل عفونت های موضعی گوش، قرنیه، ناخن، و سینوس ها هستند.

ث) دریافت کنندگان پیوند مغز استخوان در معرض خطر ابتلا به آسپرژیلوزیس تهاجمی می باشند.

۱۷. کدام یک از گفته های زیر درباره اسپوروتریکوزیس صحیح است؟

الف) شایع ترین عامل مسبب، پسودالشریا بویدیئی (سِدوسپوریوم آپیوسپِرموم) است.

ب) عامل مسبب، یک قارچ دی مورفیک می باشد.

پ) اکولوژی عامل مسبب ناشناخته است.

ت) اکثر موارد، تحت جلدی و غیر لنفانژیتیک هستند [لنفانژیتیک: التهاب یک یا تعدادی از عروق لنفاوی].

ث) اکثر بیاران به سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند.

۱۸. کدام یک از گفته های زیر درباره بلاستومایکوزیس صحیح است؟

الف) این عفونت به سان سایر مایکوز های اندمیک، در مردان و زنان به طور مساوی رخ می دهد.

ب) عفونت ها در پوست شروع شده، و ارگانیسم‌ها معمولاً به ریه ها، استخوان دستگاه ادراری تناسلی، یا دیگر جایگاه ها منتشر می شوند.

پ) بیماری در مناطق خاصی از آمریکای جنوبی اندمیک است.

ت) در بافت، سلول های بزرگ و منفرد مخمرِ جوانه زننده، و دارای دیواره ضخیم با اتصالات پهن بین مخمر والد و جوانه یافت می شوند.

ث) تمام موارد بلاستومایکوزیس به درمان با آمفوتریسین B نیاز دارند.

۱۹. کدام یک از گفته های زیر درباره درماتوفیتوزیس صحیح است؟

الف) عفونت های مزمن با درماتوفیت های زوفیلیک، نظیر ترایکوفایتون روبروم ارتباط دارند.

ب) عفونت های حاد با درماتوفیت های زوفیلیک، نظیر ترایکوفایتون روبروم ارتباط دارند.

پ) عفونت های مزمن با درماتوفیت های آنتروپوفیلیک، نظیر ترایکوفایتون روبروم ارتباط دارند.

ت) عفونت های حاد با درماتوفیت های آنتروپوفیلیک، نظیر ترایکوفایتون روبروم ارتباط دارند.

۲۰. کدام یک از گفته های زیر درباره پارا کوکسیدیوئیدومایکوزیس صحیح نیست؟

الف) عامل مسبب، یک قارچ دی مورفیک است.

ب) اکثر بیماران عفونت ها را در آمریکای جنوبی کسب می کنند.

پ) هرچند عفونت به واسطه استنشاق کسب و در ریه‌ها آغاز می‌شود، بسیاری از بیماران ضایعات جلدی و مخاطی جلدی را توسعه می دهند.

ت) اکثریت قریب به اتفاق بیماران مبتلا به بیماری فعال مردان می باشند.

ث) عامل مسبب به طور ذاتی به آمفوتریسین B مقاوم است.

۲۱. یک بیمار دریافت کننده پیوند کلیه به کاندیدیازیس منتشره بیمارستانی دچار می شود، اما کاندیدا گلابراتای جدا شده از این بیمار به فلوکونازول مقاوم است. یک جایگزین منطقی، تجویز خوراکی کدام مورد زیر است؟

الف) فلوسیتوزین

ب) پوساکونازول

پ) گریزئوفولوین

ت) آمفوتریسین B

۲۲. کدام یک از دارو های ضد قارچی زیر بیوسنتز ارگوسترول را در غشای قارچی هدف قرار نمی دهند؟

الف) وریکونازول

ب) ایتراکونازول

پ) تربینافین

ت) فلوکونازول

ث) میکافانجین

۲۳. کدام یک از مخمر های پاتوژن زیر عضوی شایع از فلور یا میکروبیوتای نرمال انسان به شمار نمی رود؟

الف) کاندیدا تروپیکالیس

ب) مالاسزیا گلوبوزا

پ) کریپتوکوکوس نئوفورمانس

ت) کاندیدا گلابراتا

ث) کاندیدا آلبیکنس

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ت | ۲- ب | ۳- پ |
| ۴- ب | ۵- الف | ۶- ت |
| ۷- ب | ۸- ب | ۹- ت |
| ۱۰- ب | ۱۱- ب | ۱۲- ت |
| ۱۳- ت | ۱۴- ث | ۱۵- ت |
| ۱۶- ت | ۱۷- ب | ۱۸- ت |
| ۱۹- پ | ۲۰- ث | ۲۱- ب |
| ۲۲- ث | ۲۳- پ | |

# بخش ۶ انگل شناسی

## فصل ۴۶ انگل شناسی پزشکی

**مقدمه**

این فصل به بررسی مختصر تک یاخته ها (پروتوزوئر ها) و انگل‌های کرمی مهم از نظر پزشکی، می پردازد. خلاصه ای از هر انگل (پارازیت) در جداولی آمده است کـه بر اساس عضوی از بدن که آلوده می شود، سازمـان بندی شده اند (مانند عفونت های تک یاخته ای روده و خون / بافت و عفونت های کرمی خون / بافت). مفاهیم کلیدی در ابتدای بخش های تک یاخته ها و کرم ها ذکر شدها ند تا نمایی کلی از الگو ها در انگل شناسی (پارازیتولوژی) پزشکی را در اختیار خواننده بگذارند. اطلاعات به روز شده مـربوط به این فصل را می توان در وب سایت مراکز کنترل و پیشگیری بیماری (www.cdc.gov/ncidod/dpd) یافت.

**رده بندی انگل ها**

انگل هـای بحث شده در این فصل به دو گـروه اصلی تقسیم می شوند. تک یاخته های انگلی (parasitic protozoa) و کرم های انگی (parasitic helminths). تک یاخته ها ارگانیسم هایی تک سلولی اند که سلسله ای کامل را شکل می دهند. رده بندی انگل های تک یاخته ای در گروه های تاکسونومیک فرآیندی در جریان بوده و وضعیت آنها اغلب در حال گذار می باشد. به همین دلیل این فصل، تک یاخته های انگلی را بر اساس طریقه حرکت و روش تولید مثل به چهار گروه تفکیک می نماید : تاژک داران (فلاژل داران یا فلاژِلات ها)، آمیب ها، اسپور داران (اسپوروزوئر ها)، و مژه داران (سیلیات ها). در جدول ۱-۴۶ چندین انگل تک یاخته ای مهم از نظر پزشکی، بر اساس عضوی از بدن که آن را آلوده می کنند، شیوه عفونت، تشخیص، درمان، و موقعیت جغرافیایی ذکر گردیده اند.

(۱) تاژک داران یا فلاژل داران [flagellates] از یک یا چند تاژک شلاق مانند، و در بعضی از موارد، یک غشای مواج برخوردار اند. (مانند تریپانوزوم ها). آنها عبارتند از : تاژک داران روده ای و ادراری و تناسلی (به ترتیب، ژیاردیا و تریکوموناس) و تاژک داران خون و بافت (تریپانوزوما و لیشمانیا). (۲) آمیب هـا [Amebae] که از پا های کـاذب (پسودوپود هـا) یا جریـان پروتوپلاسمی برای حرکت بهـره می برند. آنها در انسان هـا با گونه های اِنتامُبا [Entamoeba]، نِگلِریا [Naegleria]، و آکانتامبا [Acaanthamoeba] بیان می شوند. (۳) اسپور داران یا اسپوروزوئر ها [sporozoa] دارای یک چرخه حیات پیچیده یا مراحل متناوب تولید مثل جنسی و غیرجنسی می‌باشند. انگل‌های انسانی کریپتوسپوریدیوم، سیکلوسپورا و توکسوپلاسما و انگل‌های مالاریا (گونه‌های پلاسمودیوم) همگی انگل‌هایی درون سلولی هستند. (۴) مژه داران [ciliates] تک یاخته هایی پیچیده اند که واجد مژه هایی توزیع شده به ردیف یا به هم وصل شده می باشند، و در هر یک دو نوع هسته وجود دارد. بلانتیدیوم کولی، یک مژه دار غول آسای روده انسان ها و خوک ها، تنها نماینده انگل انسانی این گروه است و از آنجایی که بیماری آن نادر در نظر گرفته می شود، در این فصل به آن پرداخته نشده است.

میکروسپوریدیوم ها، که به دلیل دارا بودن فیلامنت (رشته) ها درون یک اسپور سابقاً با اسپوروزوئر ها ذکر می شدند، شامل بیش از ۱۰۰۰ گونه انگل درون سلولی اند که بی مهرگان (عمدتاً حشرات) و میزبان های مهره دار را آلوده می سازند. در انسان ها، میکروسپوریدیوم در بیماران واجد سیستم ایمنیِ به خطر افتاده، از جمله کسانی که تحت شیمی درمانی و پیوند عضو قرار گرفته اند،ها انگل هایی فرصت طلب به شمار می روند.

پنوموسیستیس جیرووِسیئی مـدت ها یک انگل تک یاختـه در نظر گرفتـه می شد، اما مشخص گردید عضوی از قارچ ها است تا تک یاخته ها. این ارگانیسم باعث ایجاد پنومونیت پلاسما بینابیی در مبتلایان به سرکوب ایمنی می شود و یک پاتوژن فرصت طلب لحاظ می گردد.

کرم های انگلی یا کرم های انسان ها به دو شاخه تعلق دارند؛ نماتود ها (کرم های گرد [roundworms] و پِلاتی هِلمِنت ها (کرم های پهن [flatworms])).

(۱) نماتود ها [nematodes] ارگانیسم هایی متنوع هستند. آنها کشیده و در هر دو انتها مخـروطی، و در برش عرضی، گرد می باشند. غیـر قطعه قطعه اند. نماتود ها فقط مجموعه ای از عضلات طولی دارند که به آنها اجازه حرکت به شکل شلاق مانند و نفوذ کننده را می دهد؛ یک سیستم گوارشی کامل برای مصرف محتویات روده، سلول ها، خون، یا محصولات تجزیه سلولی در میزبان، به خوبی سازگاری پیدا کرده است؛ و آنها یک سیستم تولید مثل جنسی جدا گانه ی بسیار توسعه یافته دارند. آنها پوشش شاخی سخت خود را می ریزند (پوست می اندازند) و متحمل نمو از حالت لاروی به بلوغ می شوند، و مراحل تخم و لارو به خوبی برای بقا در محیط خارجی مناسب

می باشند. اکثر عفونت های انسانی با خوردن تخم ها یا ارگانیسم ها در مرحله لاروی کسب می گردند، اماعفونت های نماتود همچنین می توانند از ناقل های حشره ای و نفوذ به پوست ناشی شوند. (۲) پلاتی هلمنت ها [platyhelminthes] کرم هایی پهن بوده که در برش عرضی، به طور پشتی – شکمی صاف هستند. آنها با اندک استثنائاتی هرمافرودیتیک (هم نر و هم ماده) می باشند. تمامی گونه های مهم از نظر پزشکی به دو کلاس تعلق دارند : تِرماتودا (کرم های قلاب دار [flukes]) و سِستودا (کرم های نواری یا کدو [tapeworms]).

ترماتود ها [trematodes] معمولاً پهن و برگ مانند، و دارای دو مکنده عضلانی می باشند. آنها روده ای دو شاخه داشته و از هر دو عضله مدَور و طولی برخوردار اند. آنها فاقد مشخصه پوشش شاخی نماتود ها بوده و به جای آن، یک اپیتلیوم سین سیشیال دارند. به استثنای شیستوزوم ها (کرم های قلاب دار خون) که نر و ماده به صورت جدا گانه وجود دارند و در عروق خونی کوچک میزبان خود با یکدیگر جفت می شوند، ترماتود ها هرمافرودیتیک هستند. چرخه حیات ترماتود های انسانی معمولاً هنگامی آغاز می گردد که تخم ها از طریق مدفوع یا ادرار به آب شیرین منتقل شوند. تخم ها نمو پیدا کرده، روزنه بر می دارند، و یک میراسیدیوم مژه دار آزاد می گردد، که یک میزبان حلزون را که معمولاً برای گونه های قلاب دار بسیار اختصاصی است، آلوده می سازد. درون حلزون، میراسیدیوم به یک اسپوروسیست توسعه می یابد؛ اسپروسیست واجد سلول های جوانه زننده ای می باشد که در نهایت به مرحله لاروی – سِرکاریا ها – توسعه پیدا می کنند. سرکاریا ها از حلزون شنا می کنند و بر اساس گونه در یک میزبان ثانویه حدواسط یا بر روی گیاهان، به عنوان متاسرکاریا ها، در کیست جای می گیرند. اکثر عفونت های قلاب دار با خوردن متاسرکاریا ها کسب می شوند. اگرچه، سرکاریا های شیستوزوم ها مستقیماً در پوست میزبانان خود نفوذ می کنند و به صورت متاسرکاریا ها در کیست جای نمی گیرند.

سستود ها یا کرم های نواری (کرم های کدو) مسطح هستند و زنجیره ای روبان مانند از قطعات (پروگلوتید ها) دارند که حاوی ساختار های تولید مثلی نر و ماده است. کرم های کدوی بالغ می توانند به طول ۱۰ متر برسند و صد ها قطعه داشته باشند که هر قطعه هزاران تخم را آزاد می نماید. در انتهای قدامیِ کرم کدوی بالغ، اِسکولِکس (scolex) قرار دارد، که اغلب متشکل از مکنده های عضلانی، قلاب ها ، یا ساختار هایی است که به توانایی اتصال به دیواره روده کمک می کنند. کرم کدوی بالغ دهان یا روده ندارد و مواد غذایی را مستقیماً از طریق پوست خود از میزبان جذب می کند.

چرخه حیات سستود ها به سان چرخه حیات ترماتود ها، معمولاً غیر مستقیم است (و شامل یک یا چند میزبان حدواسط و یک میزبان نهایی می شود). تخم ها به همراه مدفوع دفع می گردند و توسط یک میزبان حدواسط (بی مهره، نظیر کک، یا مهره دار ، نظیر یک پستاندار) خورده می شوند؛ لارو ها به اشکال خاصی که مختص گونه های اختصاصی در میزبان حدواسط اند توسعه می یابند (مانند سیتیسیرکوس در مورد تینیا سولیوم یا کیست هیداتیک برای اکینوکوکوس گرانولوسوس). لارو های سستود معمولاً خورده می شوند، و این لارو ها در روده میزبان نهایی به کرم بالغ توسعه می یابند.

**عفونت های تک یاخته ای روده ای**

مفاهیم کلیدی مربوط به تک یاخته های انگلی و تک یاخته های بحث شده در این فصل در جداول ۲–۴۶ و ۳–۴۶ ذکر گردیده اند. خلاصه ای از عفونت های تک یاخته ای انگلی در جدول ۱–۴۶ آمده است.

جدول ۱–۴۶. خلاصه ای از عفونت های تک یاخته ای بر اساس سیستم اندام

| انگل / بیماری | جایگاه عفونت | مکانیسم عفونت | تشخیص | درمان | ناحیه جغرافیایی |
|---|---|---|---|---|---|
| **تک یاخته های روده ای** | | | | | |
| ژیاردیا لامبلیا (تاژک دار) ژیاردیازیس | روده کوچک | خوردن کیست ها در آب، با کلر دار کردن معمول کشته نمی شود. | آزمایش مدفوع برای O&P؛ EIA برای آنتی ژن ها | مترونیدازول یا کوئیناکِرین | همه جا حاضر : (اعضای کمپ، استراحتگاه های اسکی، سگ ها، حیوانات وحشی، به ویژه سگ های آبی) |
| انتامبا هیستولیتیکا (آمیب) آمبیازیس | روده، کبد، سایر اندام ها | خوردن کیست ها از آلودگی مدفوعی آب یا غذا یا رفتار های دهانی / مقعدی | آزمایش مدفوع برای O&P؛ EIA برای آنتی بادی ها و آنتی ژن | اینوکوئینول، دی لوکسانید فوروآت، مترونیدازول به علاوه یدوکوئینول یا پاروموما یسیسن | در سرتاسر جهان هر جا که آلودگی مدفوعی رخ می دهد. |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| کریپتوسپوریدیوم (اسپوردار) کریپتوسپوریدیوزیس | روده کوچک؛ دستگاه تنفسی | خوردن کیست ها، آلودگی مدفوعی | آزمایش مدفوع / رنگ آمیزی اسید – فست؛ رنگ آمیزی فلئورسنت مستقیم؛ EIA برای آنتی ژن ها؛ PCR | نیتازوکسانید برای غیر مبتلایان به HIV | همه جا حاضر به ویژه در نواحی پرورش گاو |
| سیکلوسپورا (اسپور دار) سیکلوسوپاریازیس | روده کوچک | (اُاُسیت ها از آلودگی مدفوعی آب، محصولات تازه) | آزمایش مدفوع / رنگ آمیزی اسید – فست، UV، میکروسکوپ فلئورسنت | تری متوپریم / سولفامتوکسازول | سرتاسر جهان، نواحی گرمسیری، نواحی نیمه گرمسیری |
| **تک یاخته های منتقل شونده از طریق جنسی** | | | | | |
| تریکومونواس واژینالیس (تاژک دار) تریکومونیازیس | واژن؛ مردان معمولاً بدون علامت اند | تِروفوزوئیت ها از طریق مقاربت جنسی از شخصی به شخص دیگر منتقل می شوند. | آزمایش میکروسکوپی ترشحات، ادرار و مواد حاصل از خراش بافت | مترونیدازول برای هر دو شریک جنسی | همه جا حاضر در جمعیت های فعال از نظر جنسی |
| **تاژک داران خون و بافت** | | | | | |
| تریپانوزوما بروسئی رودنسیئنس تریپانوزومیازیس شرق آفریقا،بیماری خواب | خون، لنف | گزش مگس تسه تسه (دردناک) پوست را پاره و تریپوماستیگوت ها را آزاد می سازد. | تریپوماستیگوت ها (خارج سلولی) در اسمیر خون، CSF یا مکش از گره لنفی، سرولوژی (CATT) | مرحله همولیتیک : سورامین درگیری دیرهنگام CNS : مِلارزوپرول | شرق آفریقا؛ بز کوهی (بوشبوک) مخزن حیوانی برای عفونت انسانی است. |
| تریپانوزوما بروسئی گامبیئنس تریپانوزومیازیس غرب آفریقا، بیماری خواب | خون، لنف | گزش مگس تسه تسه (دردناک) پوست را پاره و تریپوماستیگوت ها را آزاد می سازد. | تریپوماستیگوت ها (خارج سلولی) در اسمیر خون، CSF یا مکش از گره لنفی، سرولوژی (CATT) | مرحله همولیتیک : پنتامیدین درگیری دیرهنگام CNS : اِفلورنیتین | غرب آفریقا؛ پوشش گیاهی اطرف رودخانه‌ها؛ فقط انسان‌ها (بین انسان و حیوان مشترک نیست) |
| تریپانوزوما کِروزی بیماری شاگاس | آماستیگوت های درون سلولی؛ قلب؛ گانگلیون های پارا سمپاتیک | ساییده شدن مدفوعِ ساس بوسنده در محل گزش یا چشم، تزریق خون، انتقال از راه جفت | تریپوماستیگوت ها (خارج سلولی) در اسمیر خون؛ PCR؛ آماستیگوت های درون سلولی در بیوپسی یافت | بنزنیدازول | آمریکای شمالی، مرکزی و جنوبی (ساس‌ها در سقف‌های کاهگلی و ترک های گلی زندگی می کنند) |
| لیشمانیا ماژور لیشمانیا تروپیکا لیشمانیازیس جلدیِ دنیای قدیم | پوست؛ زخم لبه گرد | پشه خاکی پروماستیگوت ها را تزریق می کند؛ آماستیگوت ها در ماکروفاژ ها و مونوسیت‌ها | بیوپسی در لبه زخم؛ هیستوپاتولوژی؛ کشت و PCR ارگانیسم ها؛ آزمون پوستی لیشمانین درون جلدی (مونتِه نِگرو) | اِستیبوگلوکونات سدیم، مِگلومین آنتیمونات، پِنتامیدین (همگی IM یا IV) | دنیای قدیم : خاورمیانه، هند، آفریقا، روسیه |
| کمپلکس لیشمانیا مکزیکانیا لیشمانیازیس جلدی دنیای جدید | پوست، زخم لبه گرد | پشه خاکی پروماستیگوت ها را تزریق می کند؛ آماستیگوت ها در ماکروفاژها ومونوسیت‌ها | بیوپسی در لبه زخم؛ هیستوپاتولوژی؛ کشت و PCR ارگانیسم ها؛ آزمون پوستی لیشمانین درون جلدی (مونته نگرو) | استیبوگلوکونات سدیم، مگلومین آنتیمونات، پنتامیدین (همگی IM یا IV) | دنیای جدید : مکزیک، آمریکای مرکزی و جنوبی، زخم‌های چیکلِرو روی گوش های دروگران چیکِل در ایالت |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | یوکاتان مکزیک [ چیکل : نوعی صمغ از برخی درختان گرمسیری آمریکا مورد استفاده در آدامس ]؛ لیشمانیازیس منتشر در اتیوپی و ونزوئلا |
| لیشمانیا اتیوپیکا، لیشمانیا مکزیکانا پیفانوئی فرم منتشر از لیشمانیازیس جلدی | پوست، آنرژی ناشی از ضایعات غیر زخمی در سرتاسر بدن | پشه خاکی پروماستیگوت ها را تزریق می کند؛ آماستیگوت ها در ماکروفاژ ها و مونوسیت ها | بیوپسی پوست در لبه زخم؛ هیستوپاتولوژی، کشت و PCR ارگانیسم ها؛ آزمون پوستی لیشمانین درون جلدی (مونته نگرو) | استیبوگلوکونات سدیم، مگلومین آنتیمونات، پنتامیدین (همگی IM یا IV) | دنیای قدیم : اتیوپی دنیای جدید : ونزوئلا |
| کمپلکس لیشمانیا برازیلیئنسیس لیشمانیازیس مخاطی جلدی | ضایعه پوستی؛ ممکن است بافت های مخاطی جلدی صورت و دهان را تخریب کند. | پشه خاکی پروماستیگوت ها را تزریق می کند، آماستیگوت ها در ماکروفاژ ها و مونوسیت ها | بیوپسی بافت در لبه زخم؛ هیستوپاتولوژی؛ کشت و PCR ارگانیسم ها؛ آزمون پوستی لیشمانین درون جلدی (مونته نگرو) | استیبوگلوکونات سدیم (IM یا IV)، مگلومین آنتیمونات (IM یا IV)، آمفوتریسین B (IV) | برزیل، پرو، بولیوی |
| لیشمانیا دونووانی کالا – آزار، لیشمانیازیس احشایی | | پشه خاکی پروماستیگوت ها را تزریق می کند؛ آماستیگوت ها در ماکروفاژها و مونوسیت های طحا ، کبد، و مغز استخوان | بیوپسی طحال، کبد، مکش از مغز استخوان؛ هیستوپاتولوژی؛ کشت و PCR ارگانیسمها | آمفوتریسین B ی لیپوزومی (IV)، استیبوگلوکونات سدیم (IM یا IV)، مگلومین آنتیمونات (IM یا IV)، آمفوتریسین B (IV) | لیشمانیازیس پوستیِ پس از کالا – آزار ۱ تا ۳ سال بعد از درمان در هند، چین، مدیترانه، روسیه، حوزه آمازون، سودان، کنیا، آمریکای جنوبی |
| **آمیب بافت** | | | | | |
| نِگلِریا، آکانتامبا، بالاموتیا مننگو انسفالیت آمیبیِ اولیه (انتامبا هیستولیتیکا – آمبیازیس، تک یاخته های رودهای را ببینید) | مغز، نخاع، چشم | شنا در دریاچه آب شیرین گرم، استخر ها، رودخانه ها، چشمه های آب گرم؛ آمیب آزاد زی به غشای بینی وارد، و از راه زخم یا نفوذ به چشم به مغز عبور داده می شود. (آکانتامبا) | تروفوزوئیت در CSF؛ شک بالینی بر پایه تاریخچه اخیر از شنا یا غواصی در آب های گرم | آمفوتریسین B : داخل نخاعی + IV | هر جا که آمیب های آزاد زی در رسوب آب های شیرین گرم به سر می برند. |
| **اسپور داران خون و بافت** | | | | | |
| پلاسمودیوم ویواکس مالاریای خوش خیم | درون سلولی در RBC ها ؛ هیپنوزوئیتها در کبد می توانند سبب عود شوند. | پشه آنوفل ماده اسپوروزوئیت ها را در جریان خون آزاد می سازد. انگل‌ها به | اسمیر های ضخیم و نازک خون، مرحله حلقه در RBC ها با نقاط شافنر؛ RDT ها | کلروکوئین (جایی که مقاومت وجود ندارد)، در غیر این صورت مِفلوکوئین یا | نواحی گرمسیری، آفریقا (در غرب آفریقا نادر)، خاورمیانه، آسیا، آمریکای مرکزی و |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | کبد و سپس خون راه می‌یابند؛ عود می‌تواند رخ دهد. | | آتوواکوئون / پروگوآنیل، یا به دنبال آن، پریماکوئین  برای عود | جنوبی |
| پلاسمودیوم فالسیپاروم مالاریای بدخیمِ هر سه روز یک بار | درون سلولی در RBC ها | پشه آنوفل ماده اسپوروزوئیت ها را در جریان خون آزاد می سازد؛ انگل ها به کبد و سپس خون راه می یابند؛ عود رخ نمی دهد. | اسمیر های ضخیم و نازک خون؛ گامتوسیت های موز مانند؛ حلقه های دوتایی در RBC ها؛ RDT ها | کلروکوئین(جایی که مقاومت وجود ندارد)؛ کوئینین سولفات بعلاوه داکسی سایکلین یا به علاوه تتراسایکلین یا به علاوه کلیندامایسین؛ آتوواکوئون / پروگوآنیل، مفلوکوئین، آرتِسونات به علاوه داکسی سایکلین یا کلیندامایسین؛ آرتِمِتِر / لومِفانتِرین (کوآرتِم) | گونه غالب در سرتاسر نواحی گرمسیری، اما به ویژه در کشور های جنوب صحرای آفریقا |
| پلاسمودیوم اُوال مالاریا | درون سلولی در RBC ها؛ هیپنوزوئیت ها در کبد می توانند سبب عود شوند. | پشه آنوفل ماده اسپوروزوئیت ها را در گردش خون آزاد می سازد؛ انگل ها وارد کبد و سپس جریان خون می شوند؛ عود می‌تواند رخ دهد. | اسمیر های ضخیم و نازک خون | کلروکوئین (جایی که مقاومت وجود ندارد)؛ پریماکوئین برای عود | نواحی گرمسیری، کشور های جنوب صحرای آفریقا |
| پلاسمودیوم مالاریه مالاریا | درون سلولی در RBC ها؛ | از طریق نیش پشه از جریان خون وارد کبد می‌شود؛ عود رخ نمی دهد. | اسمیر های ضخیم و نازک خون | کلروکوئین (جایی که مقاومت وجود ندارد) | نواحی گرمسیری، آفریقا، آسیا، آمریکای جنوبی |
| پلاسمودیوم نوْلِسی مالاریای نخستی | درون سلولی در RBC ها | پشه آنوفل ماده اسپوروزوئیت ها را در گردش خون آزاد می سازد؛ انگل ها وارد کبد و سپس جریان خون می شوند؛ هیپوزوئینت ها هنوز یافت نشده اند | اسمیر های ضخیم و نازک خون | کلروکوئین (جایی که مقاومت وجود ندارد) | جنوب شرقی آسیا |
| بابِزیا میکروتی بابِزیوزیس | درون سلولی در RBC ها | نیش پشه، تزریق خون | اسمیر های خون؛ اشکال چهارتایی (صلیب مالتی) در RBC ها | کلیندامایسین به علاوه کوئینین، آتوواکوئون به علاوه آزیترومایسین | آمریکا، اروپا |
| توکسوپلاسما گوندیئی توکسوپلاسموزیس | درون سلولی در CNS، مغز استخوان | خوردن انگل‌ها در گوشت نادرست پخته شده، خوردن ااسیت ها از مدفوع گربه؛ از راه جفت؛ تزریق خون | سرولوژی (IgM و IgG) | پیریمتامین به علاوه سولفادیازین | سرتاسر جهان؛ مناطقی که گربه وجود دارد. |

اختصارات : CAAT، آزمون آگلوتیناسیون کارت (card agglutination test) برای تریپانوزوم ها؛ CNS، سیستم عصبی مرکزی ( central nervous system)؛ CSF، مایع مغزی نخاعی (cerebrospinal fluid)؛ EIA آنزیم ایمونواسی؛ IM، داخل عضلانی intramuscular؛ IV، داخل وریدی (intravenous)؛ O & P، تخم ها و انگل ها؛ PCR، واکنش زنجیره ای پلیمراز (polymerase chain reaction)؛ RBC، گلبول قرمز ( red blood cell). RDTs، آزمون های تشخیصی سریع (rapid diagnostic tests).

جدول ۲-۴۶. مفاهیم کلیدی : تک یاخته های انگلی

| |
|---|
| تک یاخته های بحث شده در این فصل به تاژک داران، آمیب ها، اسپور داران، و مژه داران گروه بندی می شوند. |
| تاژک داران و آمیب ها از راه تقسیم دوتایی تکثیر می گردند، اسپور داران از راه فرآیندی به نام مِروگونی (همچنین موسوم به شیزوگونی) تکثیر می یابند، که در آن هسته ها پیش از سیتوکاینز، همانند سازی می‌شوند. |
| اسپور داران (کریپتوسپوریدیوم، پلاسمودیوم، توکسوپلاسما) متحمل نوترکیبی جنسی می شوند که به تنوع ژنومی و آنتی ژنی می انجامد. |
| تک یاخته ها می توانند در میزبان به سرعت (طی چند ساعت) تکثیر شوند و می توانند پیدایش سریع علائم را موجب گردند. |
| عفونت های روده ای با خوردن فرم کیستِ مقاوم از نظر محیطی (یا ااسیت) کسب می شوند؛ عفونت های خون کسب شونده از راه ناقل هستند. |
| درمان عفونت های ناشی از تک یاخته های درون سلولی (تریپانوزوما کروزی، گونه های لیشمانیا، کریپتوسپوریدیوم، توکسوپلاسما، و پلاسمودیوم) دشوار است، زیرا دارو ها باید از غشای پلاسمایی بگذرند. برای بیماری های انگلی انسانی هیچ نوع واکسنی در دسترس نیست. |
| با توکسوپلاسما (انگل ها در کیست های بافتی موسوم به بِرادی زوئیت) و پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم اوال (انگل‌ها در بافت کبد موسوم به هیپونوزوئیت) عفونت های نهفته اتفاق می افتند. |
| در عفونت های تک یاخته ای منتشر، تب و علائم شبه آنفولانزا رخ داده و غیر اختصاصی می باشند. |
| برخی از تک یاخته های انگلی قادر اند از پاسخ ایمنی میزبان بگریزند، چرا که آنها درون سلولی بوده و یا متحمل تنوع آنتی ژنی می شوند. |

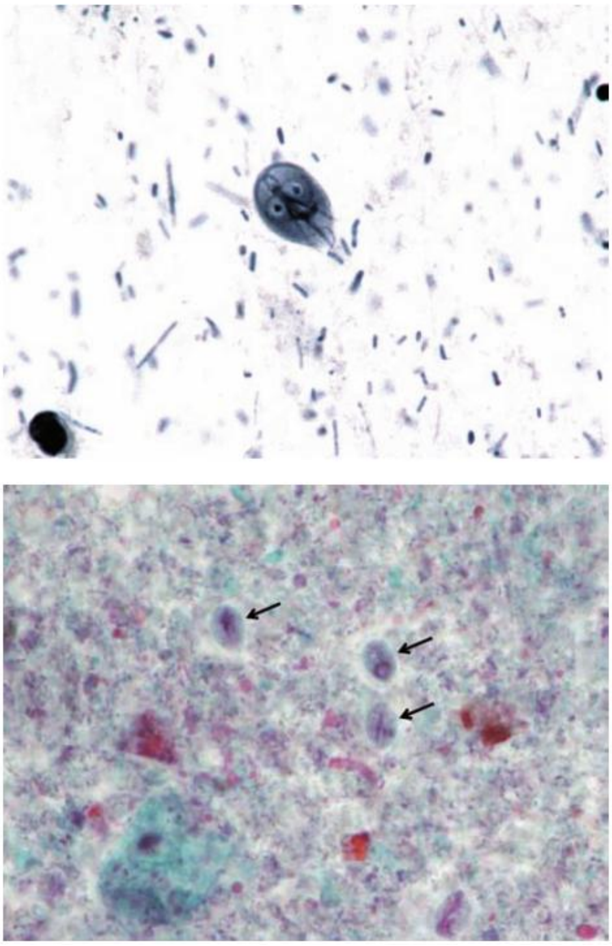
جدول ۳-۴۶. تک‌یاخته های انگلی

| |
|---|
| **تک یاخته های روده ای** |
| ژیاردیا لامبلیا (تاژک دار) |
| انتامبا هیستولیتیکا (آمیب) |
| کریپتوسپوریدیوم هومینیس (اسپور دار) |
| سیکلوسپورا کایِتانسیس (اسپور دار) |
| **عفونت تک یاخته ای منتقل شونده از طریق جنسی** |
| تریکوموناس واژینالیس (تاژک دار) |
| **عفونت های تک یاخته ای خون و بافت** |
| تاژک داران |
| تریپانوزوما بروسئی رودسیئنس و تریپانوزوما بروسئی گامبیئنس |
| تریپانوزوما کروزی |
| لیشمانیا دونووانی، لیشمانیا تروپیکا، لیشمانیا مکزیکانا |
| آمیب ها |
| انتامبا هیستولیتیکا (تک یاخته های روده ای را ببینید) |
| نگلریا فولِری و آکانتامبا کاستِلانیئی |
| اسپور داران |
| پلاسمودیوم ویواکس، پلاسمودیوم فالسیپاروم، پلاسمودیوم اوال، و پلاسمودیوم مالاریه |
| بابزیا میکروتی |
| توکسوپلاسما گوندیئی |
| میکروسپوریدیوم ها |

## ژیاردیا لامبلیا (تاژک دار روده ای)

### ارگانیسم

ژیاردیالامبلیا (که همچنین ژیاردیا دِئودِنالیس یا ژیاردیا اینتِستینالیس نامیده می شود) عامل مسبب ژیاردیازیس است و تنها پاتوژن تک یاخته ای شایع می باشد که در دِئودِنوم (اثنی عشر) و ژِژُنوم (تهی روده) انسان ها یافت می شود. ژیاردیا در دو شکل وجود دارد : اشکل تروفوزوئیت و کیست. تروفوزوئیت ژیاردیا لامبلیا یک ارگانیسم قلب مانند است، چهار جفت تاژک دارد، و طول آن تقریباً ۱۵ µm می باشد (شکل ۱-۴۶، A). یک دیسک (صفحه) مکنده ی مقعر بزرگ روی سطح شکمی، به ارگانیسم در چسبیدن به پرز های روده کمک می کند. همزمان با عبور انگل ها به روده بزرگ، آنها معمولاً در کیست قرار می گیرند و کیست ها در مدفوع می ریزند (شکل ۱-۴۶، B). آنها بیضوی بوده، دیواره ای ضخیم دارند، و بسیار مقاوم اند، و به طول ۱۴-۸ µm می باشند؛ آنها به صورت اشکال نابالغ، حاوی دو هسته و به صورت کیست های بالغ، واجد چهار هسته اند.




*شکل ۱-۴۶. ژیاردیا لامبلیا. A : تروفوزوئیت (۱۵-۱۲ µm). B : کیست (۱۴-۱۱ µm).*

### آسیب شناسی و بیماری زایی

ژیاردیا لامبلیا معمولاً برای انسان ها تنها به طور ضعیف بیماری زا است. کیست ها ممکن است به تعداد زیاد در مدفوع افراد کاملاً بدون علامت یافت شوند. با این حال، در برخی از افراد، تعداد زیاد انگل های متصل شده به دیواره روده ممکن است موجب تحریک و التهاب خفیف مخاط دئودنوم و ژژنوم شوند و متعاقباً اسهال حاد یا مزمن همراه با هایپرتروفی کِریپت (بزرگ بش از حد حفره)، آتروفی (تحلیل) پرز ها یا مسطح شدن آنها و آسیب سلول های اپیتلیال را ایجاد کنند. مدفوع ممکن است در زمان های مختلف در طول دوره عفونت، آبکی، نیمه جامد، چرب، حجیم، و دارای بوی متعفن باشد. علائم بی حالی، ضعف، کاهش وزن، دردهای شکمی، اتساع و نفخ شکم ممکن است برای مدت طولانی ادامه یابند. برای افزایش احتمال یافتن کیست ها در اسمیر ها به طور میکروسکوپی، جمع آوری نمونه های متعدد مدفوع طی چند روز توصیه می شود.

### اپیدمیولوژی

ژیاردیا لامبلیا در سرتاسر جهان وجود دارد. انسان ها از طریق خوردن آب آلوده به مدفوع یا غذای حاوی کیست های ژیاردیا یا از طریق آلودگی مستقیم مدفوعی، برای مثال در مراکز مراقبت روزانه، اردوگاه های پناهندگان، یا در جریان رابطه جنسی دهانی – مقعدی آلوده می شوند. شیوع های اپیدمیک در استراحتگاه های اسکی در آمریکا گزارش شده اند، جایی که بار بالای فاضلاب یا آلودگی منبع آب به شیوع های ناگهانی ژیاردیازیس منجر می شوند. کیست ها می توانند تا ۳ ماه در آب زنده بمانند. شیوع ها در میان اعضای کمپ در مناطق بیابانی پیشنهاد می دهند که انسان ها ممکن است به انواع ژیاردیای حیوانی از طریق جوندگان، گوزن، گاو، گوسفند، اسب یا حیوانات خانگی آلوده شده باشند.

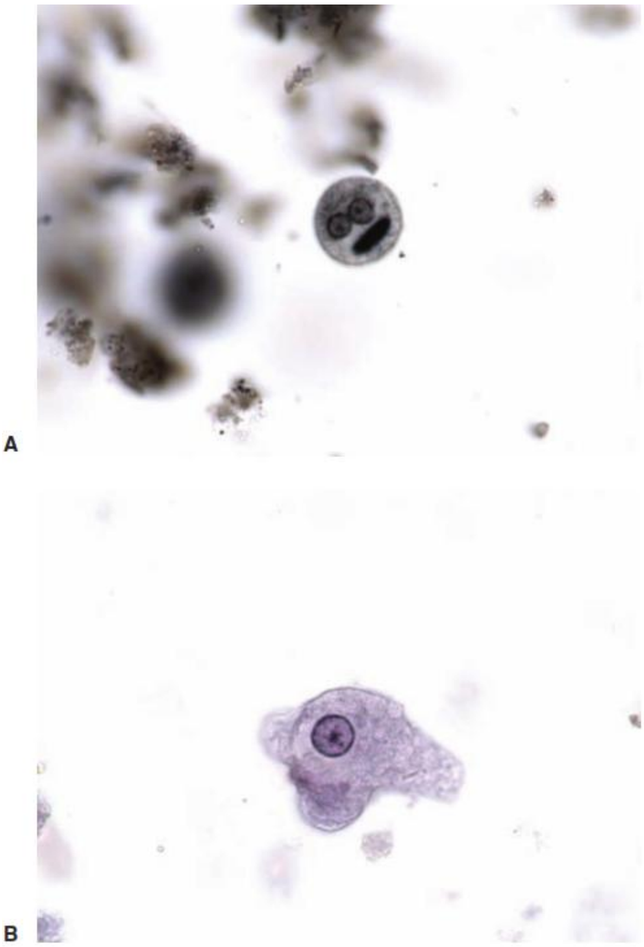
## انتامبا هیستولیتیکا (آمیب روده ای و بافت)

### ارگانیسم

کیست های انتامبا هیستولیتیکا تنها در مجرای روده بزرگ و در مدفوع های شکل گرفته حضور دارند، و اندازه آنها بین ۲۰-۱۰ میکرو متر می باشد (شکل ۲-۴۶، A). کیست ممکن است حاوی واکوئل گلیکوژن و اجسام کروماتوئید (توده هایی از ریبو نوکلئو پروتئین) با انتها های گرد مشخص (در مقایسه با کروماتوئیدال های باریکه ای [تراشه ای] در کیست های در حال نمو انتامبا کولی) باشد. تقسیم هسته ای در کیست رخ داده، یک کیست چهار هسته ای ایجاد می شود و اجسام کروماتوئید و واکوئل گلیکوژن ناپدید می گردند. تشخیص در اکثر موارد به ویژگی های کیست تکیه می کند، زیرا

تروفوزوئیت ها معمولاً تنها در مدفوع های اسهالی در موارد فعال و فقط برای چند ساعت بقا دارند.

تروفوزوئیت آمیبی تنها فرم حاضر در بافت است (شکل ۲-۴۶، B). سیتوپلاسم دو ناحیه دارد. حاشیه بیرونیِ شفاف (هیالین) و منطقه درونیِ دانه دار (گرانولار) که ممکن است حاوی گلبول های سفید (شاخص بیماری) باشد، و معمولاً حاوی باکتری ها نیست. غشای هسته ای توسط گرانول های ریز و منظم کروماتین با یک جسم مرکزی کوچک (اندوزوم یا کاریوزوم) آستر گردیده است.



*شکل ۲-۴۶ . انتامبا هیستولیتیکا. A : کیست (۱۵-۱۲ μm) با دو (از چهار) هسته و یک جسم کروماتوئید. B : تروفوزئیت (۲۰-۱۰ μm).*

**آسیب شناسی و بیماری زایی آمیبیازیس تهاجمی**

تخمین زده می شود که حدود ۵۰ میلیون مورد بیماری تهاجمی در هر سال با بیش از ۱۰۰,۰۰۰ مرگ رخ دهد. هنگامی که تروفوزوئیت های انتامبا هیستولیتیکا به اپیتلیوم روده هجوم ببرند و زخم هایی گسسته با مرکزی به اندازه سر سوزن و لبه های برآمده را ایجاد کنند که از آنها مخاط، سلول های نکروزه، و آمیب ها عبور نمایند، بیماری پدید می آید. تروفوزوئیت ها در روی مخاط عضلانی روده تکثیر و تجمع پیدا کرده، اغلب به طور جانبی گسترش می یابند. گسترش جانبی سریعِ آمیب های تکثیر شونده ادامه یافته، مخاط را از زیر تخریب می سازد و زخم مشخص "فلاسک مانند" آمیبیازیس اولیه را به وجود می آورد : یک نقطه کوچک از ورود، راهی باریک را میان مخاط در ناحیه نکروزه ی گسترش یافته در زیر مخاط ایجاد می کند. معمولاً در این زمان تهاجم باکتریایی رخ نمی دهد، واکنش سلولی محدود است، و آسیب از نکروز لیتیک ناشی می شود.

گسترش بعدی ممکن است کلنی های آمیب ها را به هم در آمیزد، و نواحی وسیعی از سطح مخاط را تحلیل ببرد. تروفوزوئیت ها ممکن است به لایه های عضلانی و گاهاً غشا های سروزی نفود نمایند، و در حفره صفاق سوراخ ایجاد کنند. بزرگ شدن بعدی ناحیه نکروزه، تغییراتی کلی را در زخم به وجود می آورد، که ممکن است لبه های آویزانِ در هم، تهاجم باکتریایی ثانویه، و تجمع گلبول های سفید نوتروفیلی را توسعه دهد. ضایعات روده ایِ ثانویه ممکن است به صورت گسترش یافته هایی از ضایعه اولیه (معمولاً در سِکوم [روده کور]، آپاندیس، یا بخشی نزدیک از روده بزرگ صعودی) بروز پیدا کنند. ارگانیسم ها ممکن است به دریچه ایلئوسِکال یا ایلئوم انتهایی رفته، عفونت مزمن را موجب شوند. روده بزرگ سیگموئید و رکتوم جایگاه های مناسبی برای ضایعات بعدی هستند. یک التهاب آمیبی یا توده گرانولوماتوس تومور مانند (آمیبوما) ممکن است روی دیواره روده شکل گیرد، که گاهی اوقات آنچنان رشد بزرگی دارد که مجرای روده را مسدود می سازد.

عواملی که تهاجم آمیب ها را تعیین می کنند عبارتند از : تعداد آمیب های خورده شده، ظرفیت پاتوژنیک سویه انگل، فاکتور های میزبانی نظیر تحرک روده، کارآمدی ایمنی، و حضور باکتری های روده ای مناسب که رشد آمیبی را افزایش می دهند. شناسایی صحیح و به موقع گونه های انتامبا همچنان به صورت یک مشکل مهم باقی مانده است. تروفوزئیت ها، به ویژه با گلبول های قرمز در سیتوپلاسم، که در مدفوع های مایع یا نیمه شکل گرفته یافت می شوند شاخص بیماری می باشد.

علائم بر اساس جایگاه و شدت ضایعات تا حد زیادی متفاوت اند. در بمیاری جدی، حساسیت شدید شکمی، اسهال خونی شدید، از دست دادن آب بدن، و ناتوانی حادث می شوند. در بیماری کمتر حاد، شروع علائم معمولاً تدریجی است و اغلب رویداد هایی از اسهال، درد های شکمی، تهوع و استفراغ، و تمایل فوری به اجابت مزاج را شامل می گردد. معمولاً هفته ها درد شکمی، ناراحتی عمومی، از دست دادن اشتها، و کاهش وزن، همراه با خستگی عمومی وجود خواهد داشت. علائم ممکن است طی ۴ روز پس از مواجهه مشاهده شوند، ممکن است تا یک سال بعد پدید آیند، یا آنکه هیچگاه دیده نشوند.

عفونت خارج روده ای، مِتاستاتیک (فرا گسترده شونده ) است و با گسترش مستقیم از روده، به ندرت اتفاق می افتد. رایـج ترین شکل، هپاتیت آمیبی یا آبسه کبدی است (در ۴٪ از عفونت هـای بالینی یا بیشتر)، که تصور می شود به دلیل میکرو آمبولی (لخته هـای لکه ای کوچک در جریان خون)، از جمله تروفوزئیت های حمل شده از گردش خون پورتـال، باشد. گمان می رود میکرو آمبولی کبدی با تروفوزئیت ها، یک همراه شایع برای ضایعات شکمی باشد، اما این ضایعات کانونی منتشر به ندرت پیشرفت می‌نمایند. یک آبسه حقیقیِ آمیبی، بدون تراکم و تشکیل دیواره، پیشرونده، غیـر چرکی (مگر با عفونت ثانویه)، و مخرب، است. محتویات نکروزه، و از نظر باکتریولوژیکی استریل اند و آمیب هـای فعال به دیواره محدود می گردند. مشخصه ی "خمیـر مـاهی کولـی" (anchovy paste) در آبسه هـا تولیـد، و در تخلیه های جراحی دیده می شود. بیش از نیمی از بیماران مبتلا به آبسه کبدیِ آمیبی، تاریخچه ای از عفونت روده ای را ندارند، و تنها یک هشتم از آنها کیست ها را به مدفوع خود انتقال داده اند. به ندرت، آبسه های آمیبی ممکن است در دیگر نقاط (ریه، مغز، طحال) روی دهند. هر عضو یا بافتِ در تماس با تروفوزئیت های فعال ممکن است به جایگاهی برای تهاجم و آبسه تبدیل شود. آبسه کبـدی، که معمولاً بـه صورت برآمـدگی سمت راست دیافـراگم نشان داده می شود را می تـوان با اولتـرا سونوگرافی، توموگرافی رایانه ای، تصویر برداری رزونانس مغناطیسی، یا اسکن رادیوایزوتوپ مشاهده نمود. معمولاً آزمون های سرولوژی در این موارد قویاً مثبت اند.

**سایر آمیب های روده ای**

اکنون انتامبا هیستولیتیکای تهاجمی یا پاتوژنیک گونه ای متمایز از شایع‌ترین گونه همسفره غیر پاتوژنِ ساکن در مجرای روده، یعنی انتامبا دیسپار، لحاظ می‌گردد. نام انتامبا هیستولیتیکا تنها برای شکل پاتوژنیک اختصاص یافته است. انتامبا دیسپار و انتامبا موشکُوْسْکیئیِ خویشاوند، بر اساس آنالیز هـای ایزوآنزیمی، ژنتیکی، و PCR حتی به رغم همانندیِ میکروسکوپی، گونه های متمایـزی هستند. انتامبا هیستولیتیکا را نه تنها از انتامبا دیسپار و انتامبا موشکوسکیئی، بلکه همچنین باید از چهار ارگانیسم آمیب مانند دیگر که آنها نیز انگل روده ای انسان ها اند، بازشناخت. این چهار ارگانیسم عبارتند از : (۱) انتامبا کولی، که بسیار شایع است؛ (۲) دی انتامبا فراژیلیس (یک تاژک دار)، تنها انگل روده ای به غیر از انتامبا هیستولیتیکا که به عنوان عامل مسبب اسهال و سوء هاضمه مورد ظن بوده، اما تهاجمی نیست؛ (۳) ایئودامبا بوتسچِلیئی؛ و (۴) اندولیماکس نانا. برای تشخیص انتامبا هیستولیتیکا از دیگر فرم ها، تجربه قابل توجهی نیاز است، اما انجام این کار لازم می باشد، زیرا تشخـیص نادرست اغلب به درمان غیـر ضروری، درمان بیش از انـدازه، یا شکست در درمان منجر می شود.

کیت های آنزیم ایمونواسی (EIA) برای تشخیص آمیبازیس، هنگامی که مدفوع ها منفی اند، به طور تجاری در دسترس قرار دارند. آزمون‌های EIA برای شناسایی آنتی‌ژن آمیبی در مدفوع نیز حساس و برای انتامبا هیستولیتیکا اختصاصی اند و می توانند بین عفونت های پاتوژن و غیرپاتوژن فرق بگذارند.

**اپیدمیولوژی**

انتامبا هیستولیتیکا پراکنش جهانی دارد. این ارگانیسم عمدتاً در کشور های در حال توسعه، که در آنها سیستم های فاضلاب و بهداشت ضعیف است، شایع می باشد. عفونت ها از راه مدفوعی – دهانی انتقال می‌یابند، کیست‌ها معمولاً همراه با آب، سبزیجات، و مواد غذاییِ آلوده خورده می شوند؛ مگس ها نیز با انتقال در نواحی آلوده به مدفوع ارتباط دارند. اکثر عفونت ها بدون علامت اند، و اشخاص بدون علامتی که حاوی کیست می باشند، منبعی از آلودگی برای شیوع‌ها در مکان‌هایی هستند که در آنجا فاضلاب به ذخیره آب نشت می‌کند یـا بهداشت ناقص است (مانند مؤسسات روانی، سالمنـدان یا کودکـان یا زندان ها).

**کریپتوسپوریدیوم (اسپوروزوئر روده ای)**

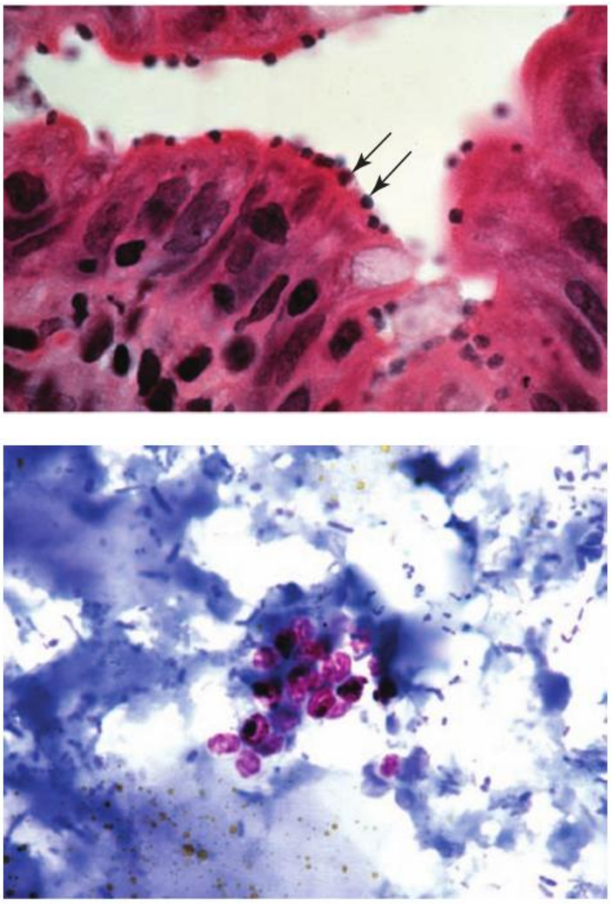
گونه های کریپتوسپوریدیوم، به طور مشخص، کریپتوسپوریدیوم هومینیس می توانند روده را در افرادی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند (مانند مبتلایان به ایدز) آلوده سازند و اسهال شدید و مقاوم به درمان را موجب گردند. آنها مدت ها به عنوان انگل های جوندگان، مرغ، میمون های رزوس، گاو و سایـر علف خواران شناخته می شدند و احتمالاً عامل ناشناخته گاستـرو انتریت خفیف و خود محدود شونده و اسهال در انسان ها بودند. اسیت هـا ۵-۴ µm انـدازه دارند و بـه تعداد زیـاد در مدفوع می ریـزند و بلافاصله عفونت زا هستند. هنگامی که ااسیت‌ها به همراه غذا و آب آلوده خورده شوند، اسپوروزوئیت ها از کیست خارج گشته و سلول های روده ای را مورد هجوم قرار می دهند؛ انگل ها درون بخش آپیکالی (واقع در رأس) سلول های روده به طور غیـر جنسی به تکثیر می پردازند؛ سپس، آزاد شده، برای شروع یک چرخـه جدید، سایر سلول هـای روده ای را آلوده می کنند. آنها همچنین از تولید مثل جنسی برخوردار اند، و میکروگامت های نر و ماکروگامت های ماده را به وجود می آورند، که پس از ادغام، ااسیت ها را ایجاد می نمایند.

**آسیب شناسی و بیماری زایی**

کریپتوسپوریدیوم در حاشیه پر زدار سلول های اپیتلیال مخاط دستگاه گوارش، به ویژه در سطح پرز های روده کوچک تحتانی ساکن می شود (شکل ۳-۴۶، A) ویژگی بالینی بارز کریپتوسپوریدیوزیس اسهال آبکی است، که در اشخاص سالم، خفیف و (ظرف ۲-۱ هفته) خود محـدود شونـده می باشد، اما ممکن

است در افراد دچار سیستم ایمنیِ به خطر افتاده، در کودکان، یا در سالمندان، شدید و طولانی مدت باشد. روده کوچک شایع ترین جایگاه آلوده شونده است، اما کریپتوسپوریدیوم همچنین در سایر اندام ها از جمله دیگر اندام های دستگاه گوارش و در ریه ها یافت شده است.

تشخیص به شناسایی ااسیت ها در نمونه های تازه مدفوع بستگی دارد. تکنیک های تغلیظ مدفوع با استفاده از رنگ آمیزی تغییر یافته اسید – فست معمولاً لازم هستند (شکل ۳-۴۶، B) و آزمونِ مبتنی بر مونوکلونال آنتی بادی می تواند عفونت های سطح پایین را بشناسد، و میکروسکوپ فلئورسنت با رنگ آمیزی اورامین سودمند است. در حال حاضر، آزمون های EIA برای شناسایی آنتی ژن مدفوعی در دسترس قرار دارند.



A

B

*شکل ۳-۴۶. کریپتوسپوریدیوم A: برش هیستولوژیک از روده با ارگانسیم ها (پیکان ها) در بخش آپیکالیِ سلول های مخاط. B: رنگ صورتی ااسیت ها (۵-۴ μm) در نمونه های مدفوع، ناشی از رنگ آمیزی اسید – فست است.*

## اپیدمیولوژی

دوره کمون برای کریپتوسپوریدیوزیس بین ۱ تا ۱۲ روز است و بیماری از مدفوع حیوان یا انسان آلوده یا از طریق آب یا غذای آلوده به مدفوع کسب می گردد. برای کسانی که در معرض خطر اند (افرادِ دچار سیستم ایمنیِ به خطر افتاده، و اشخاص کم سن یا سالمند) اجتناب از مدفوع حیوانی و توجه دقیق به بهداشت ضروری است. ارگانیسم ها پراکنش جهانی دارند و احتمالاً بخش قابل توجهی از جمعیت انسانی را به طور بدون علامت آلوده می سازد. شیوع های گاه به گاه نظیر، شیوعی که در اوایل سال ۱۹۹۳ در شهر میلواکی (شهری در جنوب شرقی ویسکانسین در حاشیه دریاچه میشیگان) اتفاق افتاد و بیش از ۴۰۰,۰۰۰ نفر را تحت تأثیر قرار داد، می توانند نتیجه ی حفاظت نادرست یا تصفیه ناکافی منابع آب در مراکز شهری بزرگ باشند. در این مثال، ظاهراً کود گاو از مزارع بزرگ لبنی، منشأ آلودگی منبع آب بود. ظرفیت کمتر از ۳۰ ارگانیسم برای شروع یک عفونت – و توانایی انگل در تکمیل چرخه حیات خود، از جمله مرحله جنسی، در همان فرد – پیدایش عفونت‌های وخیمِ غالباً مشاهده شونده در مبتلایان به سرکوب ایمنی را ممکن می سازد.

## سیکلوسپورا (اسپوروزوئر روده ای)

### ارگانیسم

چرخه حیات سیکلوسپورا به چرخه حیات کریپتوسپوریدیوم شباهت دارد و به نظر می رسد تنها یک میزبان را در بر می گیرد. اگرچه، سیکلوسپورا در این که ااسیت های آن بلافاصله پس از عبور به مدفوع عفونت زا نیستند، از کریپتوسپوریدیوم متفاوت است. برخلاف ااسیت های کریپتوسپوریدیوم، که در مدفوع عفونت زا اند، چند روز تا چند هفته زمان می برد تا ااسیت های سیکلوسپورا عفونت زا شوند، و به این دلیل، وقوع انتقال مستقیم شخص به شخص از طریق مواجهه مدفوعی بعید است. سیکلوسپوریازیس از دهه ۱۹۹۰ تا کنون، با عفونت های منتقله از راه آب، منتقله از راه مواد غذایی از انواع مختلفی از محصولات تازه، از جمله تمشک ها، مِسکِلون (مخلوطی از سبزی های برگ دار جوان، اغلب شامل کاهوی جوان، مورد استفاده به عنوان سالاد)، و ریحان مرتبط بوده است.

### بیماری زایی و آسیب شناسی

معماریِ تغییر یافته مخاط با کوتاه شدن پرز های روده در نتیجه ی ادم منتشر و ارتشاح سلول های التهابی، به اسهال، بی اشتهایی، خستگی، و کاهش وزن منجر می شود. دوره علائم در میان اشخاص درمان نشده و غیر ایمن اغلب طولانی است، اما با علائم بهبودی – عود که چند هفته تا چند ماه دوام می آورند، در نهایت خود محدود شونده می باشد. دوره کمون برای عفونت های سیکلوسپورا، مشابه عفونت های کریپتوسپوریدیوم، حدود ۱ هفته است. درخواست های اختصاصی برای آزمون آزمایشگاهی سیکلوسپورا (همان آزمون های مربوط به کریپتوسپوریدیوم) به هنگام بررسی مدفوع برای ااسیت ها (۱۰-۸ μm)، که اسید – فست مثبت (مایل به قرمز) هستند، لازم است. عفونت های سیکلوسپورا با تری متوپریم – سولفامتوکسازول (TMP-SMZ) قابل درمان می‌باشند.

**عفونت تک یاخته ای منتقل شونده جنسی**

**تریکوموناس واژینالیس (تاژک دار ادراری تناسلی)**

**ارگانیسم**

تریکوموناس واژینالیس تنها به صورت تروفوزوئیت (بدون مرحله کیست) وجود دارد؛ این ارگانیسم از چهار تاژک آزاد که از یک ساقه منفرد به وجود می آیند، و یک تاژک پنجم که غشایی مواج را شکل می دهد برخوردار است. تریکوموناس واژینالیس گلابی شکل بوده و تقریباً ۲۰ µm طول و ۱۰ µm عرض دارد.

**بیماری زایی و آسیب شناسی**

تریکوموناس واژینالیس به طور جنسی منتقل می شود، و اکثر عفونت ها هم برای زنان و هم برای مردان بدون علامت هستند. در زنان، عفونت به طور معمول به بخش بیرونی اندام تناسلی، واژن، و دهانه رحم محدود است، و معمولاً به رحـم گسترش نمی یابد. سطوح مخـاطی ممکن است حساس، ملتهب، ساییده، و پوشش داده شده با ترشحات زرد یا کِرم رنگ پر از کف شوند. در مردان، پروستات، کیسه های منی و پیشابراه ممکن است آلوده گردند. علائم و نشانه ها در زنان، علاوه بر ترشحات فراوان واژنی مشتمل بر حساسیت موضعی، خارش، و سوزش می باشند. حدود ۱۰٪ از مردان آلوده، ترشح پیشابراهی سفید و رقیق دارند. دوره کمون از حدود ۵ تا ۲۸ روز متغیر است.

**اپیدمیولوژی**

تریکوموناس واژینالیس انگلی شایع در مردان و زنان است، اما در زنان نسبت به مردان شایع تر می باشد. نوزادان ممکن است در جریان تولد آلوده شوند. در آمریکا، برآورد ها حاکی از آلوده بودن ۳/۷ میلیون نفر هستند، اما تنها ۳۰٪ از آنها از بیماری علامت دار برخوردار اند. کنترل عفونت تریکوموناس واژینالیس همواره مستلزم درمان هر دو شریک جنسی است. تا زمانی که عفونت در هر دو طرف ریشه کن نشده است، باید در طول مقاربت، حفاظت مکانیکی (کاندوم) مورد استفاده قرار گیرد.

**عفونت های تک یاخته ای خون و بافت**

**تاژک داران خون**

هموفِلاژِلات ها (تاژک داران خون) برای انسان ها شامل جنس های تریپانوزوما و لیشمانیا هستند (جدول ۴-۴۶). دو نوع متمایز از تریپانوزوم های انسانی وجود دارد : (۱) آفریقایی، که موجب بیماری خواب ( sleeping sickness) می شود و تـوسط مگس هـای تِسِه تِسِه [tsetse flies] (مانند گِلوسینا): انتقال می یابد : تریپانوزوما بروسئی رودیسیئنس و تریپانوزوما بروسئی گامبیئنس؛ (۲) آمریکایی، که موجب بیماری شاگاس ( Chagas disease) می شود و توسط ساس های بوسنده [kissing bugs] (مانند تِریاتوما) انتقال می یابند : تریپانوزوما کروزی. جنس لیشمانیا، که به تعدادی گونه ی آلوده کننده انسان ها تقسیم می گردد، باعث ایجـاد لیشمانیازیس جلدی (زخـم شرقـی [Oriental sore]، مخـاطی جلدی (اسپوندیـا [espundia]) و احشایی (کالا آزار [kala-azar]) می شود. تمام این عفونت ها توسط پشه خاکی (فِلِبوتوموس در دنیای قدیم و لوتزومیا در دنیای جدید) انتقال پیدا می کنند [Old World : دنیای قدیم، نیمکره شرقی؛ بخشی از جهان (عموماً اروپا، آسیا و آفریقا) که پیش از کشف آمریکا شناخته شده بود. New World : دنیای جدید : نیمکره غربی؛ آمریکا].

جدول ۴-۴۶. مقایسه گونه های تریپانوزوما و گونه های لیشمانیا

| هموفلاژلات ها (تاژک داران خون) | بیماری | ناقل | مراحل در انسان ها |
|---|---|---|---|
| تریپانوزوما بروسئی رودیسیئنس | بیماری خواب آفریقایی (حاد) | مگس تسه تسه | تریپوماستیگوت ها در خون |
| تریپانوزوما بروسئی گامبیئنس | بیماری خواب آفریقایی (مزمن) | مگس تسه تسه | تریپوماستیگوت ها در خون |
| تریپانوزوما کروزی | بیماری شاگاس | ساس بوسنده | تریپوماستیگوت ها در خون؛<br>آماستیگوت های درون سلولی |
| گونه های لیشمانیا | لیشمانیازیس جلدی،<br>مخاطی جلدی، و احشایی | پشه خاکی | آماستیگوت های درون سلولی<br>در ماکروفاژ ها و مونوسیت ها |

**تریپانوزوما بروسئی رودیسیئنس و تریپانوزوما بروسئی گامبیئنس (تاژک داران خون)**

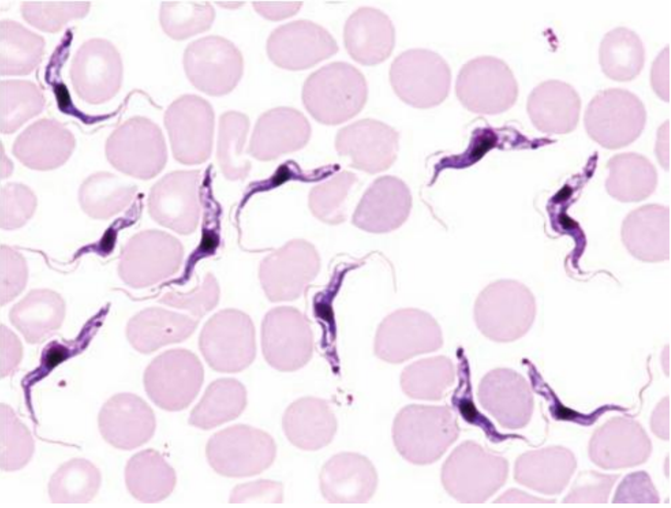
**ارگانیسم ها**

جنس تریپانوزوما به صورت تریپوماستیگوت، با جسمی طویل که توسط یک غشای مواج طولی جانبی حمایت می‌شود، و یک تاژک که لبه آزاد غشا را حاشیه می گذارد و در انتهای قدامی در قالب یک زائده شلاق مانند بیرون می آید، در خـون به نظر می رسد (شکل ۴-۴۶). کینِتـوپلاست (DNA ی

حلقوی درون هر میتوکندری) جسمی به طور تیره رنگ گرفته است که بلافاصله در مجاورت جسمی پایه استقرار دارد که تاژک از آن ناشی می شود. تریپانوزوما بروسئی رودیسیئنس و تریپانوزوما بروسئی گامبیئنس و تریپانوزوما بروسئی بروسئی (عامل مسبب بیماری خواب در احشام و حیوانات شکار) از نظر مورفولوژیکی غیر قابل تشخیص اند، اما از لحاظ بیوشیمیایی، اکولوژیکی، و اپیدمیولوژیکی متفاوت می باشند.

### آسیب شناسی و بیماری زایی

تریپانوزوم‌های عفونت زای تریپانوزوما بروسئی گامبیئنس و تریپانوزما بروسئی رودیسیئنس از طریق گزش مگس تسه تسه وارد و در جایگاه تلقیح تکثیر می شوند، و سفتی و تورم متغییر (ضایعه اولیه) را ایجاد می کنند، که ممکن است تا تشکیل شانکرِ تریپانوزومی پیشرفت نماید. فرم‌های آفریقایی در خون، به علاوه در بافت لنفی، به طور خارج سلولی به صورت تریپوماستیگوت ها تکثیر می شوند. آنها به گره هـای لنفاوی، جریان خون و در مراحل پایانی به سیستم عصبی مرکزی (CNS) گسترش می‌یابند، و در CNS سندرم شاخص بیماری خواب را پدید می آورند : خستگی، ناتوانی در خوردن، از دست دادن بافت، بیهوشی و مرگ.



*شکل ۴-۴۶. تریپوماستیگوت هـای تریپانوزوما بروسئی گامبیئـنس (یا تریپانوزوما بروسئی رودیسیئـنس، در عمل غیر، قابل تشخیص) در یک اسمیر خون (گلبول های قرمز = ۱۰ μm).*

درگیری CNS اصلی تریـن مشخـصه تریپانوزومیازیس آفـریقایی است. تریپانوزوما بروسئی رودیسیئنس در حـدود ۱ مـاه و تریپانوزوما بروسئی گامبیئنس در چند ماه در مایع مغزی نخاعی نمایان می گردند، اما هر دو به تعداد اندک حضور دارند. عفونت تریپانوزوما بروسئی گامبیئنس مزمن است و به مننگو انسفالیت منتشر پیشرونده، با مرگ ناشی از سندرم خواب معمولاً بعد از ۲-۱ سال، منجر می شود. تریپانوزوما بروسئی رودیسیئنس که با سرعت بیشتری کشنده است، خواب آلودگی و کُما را تنها در طول هفته های پایانی عفونت ایجـاد می کند. تریپانوزوم هـا از طریـق جفت انتقال می یابنـد، و عفونت های مادرزادی در مناطق هایپر اندمیک رخ می دهند.

تریپانوزوم هایِ آفریقایی کمپلکس تریپانوزوما بروسئی قابل توجه هستند، در این که از طریق یک سری از گلیکو پروتئین های سطحیِ کنترل شده که سطح ارگانیسم را می پوشانند (گلیکوپروتئین‌های سطحی واریانت یا VSG [variant surface glycoproteins])، متحـمل تغییـرات آنتی ژنی می شوند. امواج پی در پی انگل ها در جریان خون میزبان هر کدام با یک پوشش متمایز، پوشیده شده اند. این فرآیند در نتیجه ی تغییرات القا شده ی ژنتیکی روی گلیکـو پروتئیـن سطحی است. با تولیـد غشا هـای سطحیِ آنتی ژنیکِ مختلف، انگل قـادر است از پاسخ آنتی بادی میزبـان بگریـزد. هر جمعیت کاهش می یابد، اما بی درنگ نوع آنتی ژنیک دیگری پیش از زدوده شدن نوع قبلی، جایگزین می گردد. تصور می شود هر تریپانوزوم حدود ۱۰۰۰ ژن VSG داشته باشد، که این مثالی از تشکیل ژن موزائیک است.

### اپیدمیولوژی

تریپانوزومیازیس آفریقایی به مناطق حاوی مگس تسه تسه محدود می شود. تریپانوزوما بروسئی گامبیئنس، منتقل شونده توسط مگس تسه تسه کنار رودخانه، موسوم به گلوسینا پالپالیس و چند ناقل تسه تسه دیگر مربوط به جنگل‌های مرطوب، از غرب تا مرکز آفریقا گسترش یافته است و یک عفونت نسبتاً مزمن با درگیری پیشرونده CNS را ایجاد می کند. تریپانوزوما بروسئی رودیسیئنس، منتقل شونده توسط گلوسینا مورسیتانس، گلوسینا پالیدیپس، و گلوسینا فوسکیپس در ساوانا (دشت بی درخت) شرق و جنوب شرقی آفریقا، با کانون آن در دریاچه ویکتوریا، وجود دارد. این ارگانیسم تعداد کمتری از موارد را ایجاد می کند، اما ویرولانت تر است. بوشبوک (بز کوهی آفریقایی) و سایر بز های کوهی ممکن است به عنوان مخزن تریپانوزوما بروسئی رودیسیئنس به خـدمت گرفته شونـد، در حالی که مخـزن اصلی تریپانوزوما بروسئی گامبیئنس انسان می باشد. کنترل به جستجو برای یافتن و سپس درمان افراد مبتلا به بیماری؛ کنترل رفت و آمد مردم به مناطق حاوی مگس؛ استفاده از حشره کش ها در وسایل نقلیه، و سازمان دادن به کنترل مگس، عمدتاً با حشره کش های هوایی و تغییر زیستگاه ها، بستگی دارد. کنترل تماس با حیوانات مخزن دشوار است، و مواد دافع حشرات در برابر گزش های مگس تسه تسه ارزش اندکی دارند.

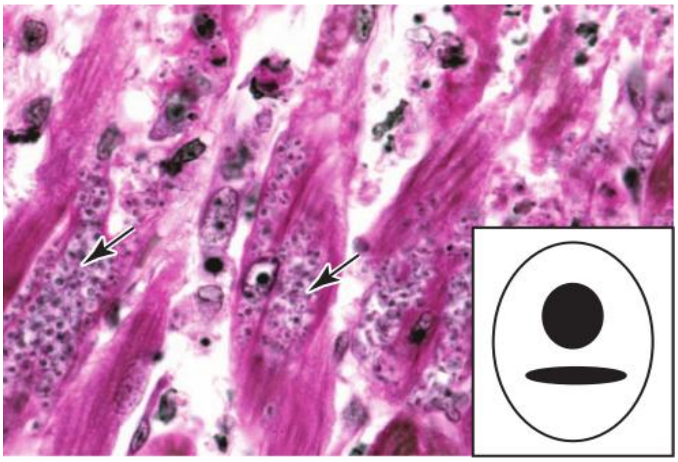
## تریپانوزوما کروزی (تاژک دار خون)

### ارگانیسم

تریپانوزوما کروزی دارای سه مرحله نموی است : اپیماستیگوت ها در ناقل، تریپوماستیگوت ها (در جریان خون)، و یک مرحله داخل سلولی گِرد شده به

نام آماستیگوت. فرم هـای خونی تریپانوزوما کروزی در اوایل مرحله حاد و در فواصل پس از آن به تعداد کمتر حضور دارنـد. آنها تریپوماستیگوت ها در نمونه های رنگ آمیزی شده، با کینتوپلاست های انتهایی بزرگ و گرد مشخص هستند، اما تشخیص آنها به لحاظ مورفولوژیک از تریپانوزوم های آفریقایی دشوار است.

فرم های بافتی، که در عضله قلب، کبد، و مغز بیشتر شایع اند به صورت آماستیگوت نمو پیـدا می کنند و پس  تهاجم به سلول میزبـان یا فاگوستیـوز انگل، تکثیر گشته، یک کلنی داخل سلولی را به وجـود می آورند (شکل ۵–۴۶).



*شکل ۵–۴۶. کلنی های آماستیگوت تریپانوزوما کروزی (پیکان ها) در عضله قلب. در مقاطع بافت، آماستیگوت ها (۳μm–۱) قطر دارند. تصویر ضمیمه : شکل یک آماستیگوت با مشخـصه «نقطه» [dot] (هسته) و «خط تیره» [dash] (کینتوپلاست).*

**آسیب شناسی و بیماری زایی**

فرم های عفونت زای تریپانوزوما کروزی توسط گزش ساس تِریاتومین (که راه ورود تریپانوزوما رِنجِلی غیر پاتوژن است) به انسان‌ها منتقل نمی شوند؛ بلکه آنها هنگامی راه می یابند که مدفوع ساس آلوده در اثر مالیدن، به ملتحمه چشم، جایگاه گزش، یا خراشی در پوست وارد گردد. در جایگاه ورود تریپانوزوما کروزی ممکن است یک گرهک التهابی تحت جلدی یا شاگوما به وجود آید [شاگوما : توموری پوستی که در بیماری شاگاس ایجاد می‌گردد]. تورم یک طرفه پلک هـا (علامت رومانا [Romaña’s sign]) در شروع، به ویژه در کودکان، مشخـصه است. ضایعه اولیـه با تب، لنف آدنیت (تورم گره های لنفاوی) ناحیه ای، و انتشار به خون و بافت ها همراه می باشد.

میوکاردیت بینابینی شایع ترین وضعیت جدی در بیماری شاگاس است. سایر اندام های تحت تأثیر، به ویژه با عفونت مزمن تریپانوزوما کروزی، عبارتند از : کبد، طحال، و مغز استخـوان. تهاجم به شبکه هـای عصبی در دیواره دستگاه گوارش یا تخریب سمی آن، به ویـژه در بیماری شاگاس برزیلی، به مگا اِسوفاگوس (بزرگ شدن مری) و مگا کولون (بزرگ شدن روده بزرگ) می انجامد. مگا اسوفاگوس و مگا کولون در بیماری شاگاس کلمبیایی، ونزوئلایی، و آمریکای مرکزی دیده نمی شوند. تریپانوزوما رنجلی آمریکای جنوبی و مرکزی، انسان ها را بدون ایجاد بیماری آلوده می نماید، و از این رو باید به دقت از گونه های پاتوژن متمایز گردد.

**اپیدمیولوژی**

تریپانوزومیازیس آمریکایی (بیماری شاگاس) خصوصاً در آمریکای مرکزی و جنوبی مهم می باشد، اگرچه عفونت حیوانات بسیار بیشتر – برای مثال، تا مریلند و جنوب کالیفرنیا – گسترش پیدا کرده است. تعداد اندکی موارد بومی انسانی در تگزاس و جنوب کالیفرنیا گزارش شده است. از آنجایی که هیچ درمـان مؤثـری شناخته نشده است، کنترل ناقل هـا با حشـره کش هـای ته نشستی و تغییر زیستگاه، نظیر تعویض خانه های خشتی دارای سقف کاهگلی که در آن حشرات زندگی می کنند، و اجتناب از تماس با مخازن حیوانی، به طور ویژه حائز اهمیت هستند. بیماری شاگاس عمدتاً در میان مردمی مشاهده می شود که در شرایط بد اقتصادی به سر می برند. تخمین زده می شود که ۸–۷ میلیون نفر حامل انگل‌اند، و بسیاری از این افراد به آسیب قلبی دچار می باشند که، در نتیجه، توانایی آنها برای کار و امید به زندگی شان به شدت کاهش می یابد.

**گونه های لیشمانیا (تاژک داران خون)**

**ارگانیسم ها**

پشه خاکی پروماستیگوت ها را در جریان گزش انتقال می دهد. پس از فاگوسیتوز توسط ماکروفاژ ها یا مونوسیت ها، پروماستیگوت ها به سرعت به آماستیگوت ها تغییر پیدا می کنند، و آنگاه تکثیر می یابند و سیتوپلاسم سلول را پر می سازند. سلول هـای آلوده می ترکنـد، انگل هـا آزاد گشته و دوباره فاگوستیوز می گردند. این فرآیند تکرار می شود و بر اساس گونه انگل و پاسخ میزبان یک ضایعه جلدی یا عفونت احشایی را پدید می آورد. آماستیگوت ها بیضوی اند و تقریباً μm ۳–۲ اندازه دارند. هسته و کینتوپلاست میله مانند و تیره رنگ را می‌توان به صورت «نقطه» و «خط تیره» دید.

جنس لیشمانیا که به طور گسترده در طبیعت توزیع شده است، تعدادی گونه دارد که از لحاظ مورفولوژیک تقریباً به هم شبیه اند. خصوصیات بالینی بیماری، خصوصیات افتراقی مرسوم هستند، اما اکنون استثنائات متعددی تشخیص داده شده اند. لیشمانیا های مختلف در طیفی از خصوصیات بالینی و اپیدمیولوژیکی حضـور دارنـد که، فقط بـرای سهولت، در سه گـروه جـای می گیـرند : (۱) لیشمانیازیس جلدی (زخـم شرقـی [Oriental sore]، جـوش بغداد [Baghdad boil]، زخـم جلدی مـرطوب [wet cutaneous sore]، زخـم جلدی خشک [dry cutaneous sore]،

زخم چیکلرو [chiclero ulcer]، یوتا [uta] و نام های دیگر. (۲) لیشمانیازیس مخاطی جلدی (اسپوندیا [espundia]، و (۳) لیشمانیازس احشایی (کالا آزار [kala-azar] هندی برای تب سیاه [black fever].

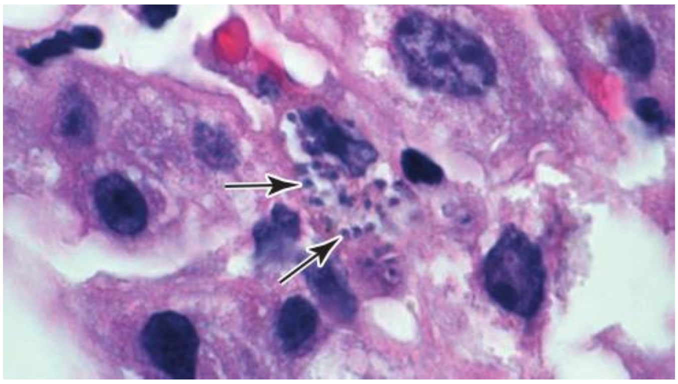
در ویرولانس، گرایش بافتی، و خصوصیات بیولوژیک و اپیدمیولوژیک، به علاوه در معیار های سرولوژیک و بیوشیمیایی، اختلافات سویه ای وجود دارد. بعضی از گونه ها می توانند چند سندرم بیماری (برای مثال، لیشمانیازیس احشایی از ارگانیسم های لیشمانیازیس جلدی یا لیشمانیازیس جلدی از ارگانیسم های لیشمانیازیس احشایی را ایجاد کنند. به طور مشابه، وضعیت بالینی یکسانی می توانند توسط عوامل مختلف ایجاد گردد.

### آسیب شناسی و بیماری زایی

لیشمانیا تروپیکا، لیشمانیا ماژور، لیشمانیا مکزیکانا، لیشمانیا برازیلیئنسیس، و سایر فرم های جلدی، یک ضایعه پوستی را در جایگاه تلقیح توسط پشه خاکی به وجود می آورند. (لیشمانیازیس جلدی، زخم شرقی، جوش دهلی [Delhi boil] و غیره). نخست لایه های دِرم، با ارتشاح سلولی و تکثیر آماستیگوت ها به طور درون سلولی و گسترش به طور خارج سلولی، تحت تأثیر قرار می گیرند، تا این که عفونت به اپیدرم نفوذ می نماید و زخم را پدید می آورد. ضایعات اقماری ممکن است یافت شوند (ازدیاد حساسیت یا نوع رِسیدیوانس [فرم عود کننده] از لیشمانیازیس جلدی ) که بدون انگل یا واجد تعداد کمی انگل بوده، به آسانی به درمان پاسخ نمی دهند، و یک واکنش اِسکار (اثر زخم) گرانولوماتوس قوی را موجب می گردند. در ونزوئلا، فرم جلدی منتشر شونده ناشی از لیشمانیا مکزیکانا پیفانوئی، شناخته شده است. در اتیوپی، یک فرم شناخته شده به نام لیشمانیا اتیوپیکا، باعث ایجاد یک لیشمانیازیس منتشر شونده تاولی و غیر زخمی مشابه می شود. هر دو فرم معمولاً آنرژیک اند و به آنتی ژن آزمون پوستی پاسخ نمی دهند و در تاول های درم از تعداد زیادی انگل برخوردار هستند. لیشمانیا برازیلیئنسیس باعث ایجاد لیشمانیازیس مخاطی جلدی (موکو کاتانئوس) یا حلق بینی (نازو فارنکس) در نواحی آمازونی آمریکای جنوبی می گردد. این لیشمانیازیس با نام های محلی متعددی شناخته می شود. ضایعات به آهستگی رشد کرده، اما وسیع (گاه ۱۰–۵ cm) هستند. به نظر می رسد، مهاجرت از این جایگاه به سطوح مخاطی نازوفارنکس و کام دهان به سرعت رخ دهد و در چنین سطوحی ممکن است سال ها رشد دیگری اتفاق نیافتد. بعد از چندین ماه تا بیش از ۲۰ سال، فرسایش بی وقفه – تخریب تیغه بینی و مناطق پیرامونی – ممکن است توسعه یابد. در برخی موارد، مرگ از خفگیِ ناشی از انسداد نای، گرسنگی، یا عفونت تنفسی حادث می شود. این وضعیت؛ تصویر بالینی کلاسیک از اسپوندیا است (شکل ۶–۴۶)، که اغلب در حوزه آمازون به چشم می خورد. در ارتفاعات بالا در پرو، ویژگی های بالینی (یوتا) به ویژگی های بالینی زخم شرقی شباهت دارند. عفونت لیشمانیا برازیلیئنسیس گویانئنسیس غالباً در طول مسیر لنفاوی گسترش می یابد و در آنجا به صورت زنجیره ای خطی از ضایعات غیر زخمی به نظر می رسد. عفونت لیشمانیا مکزیکانا معمولاً به یک ضایعه زخمی منفرد و سست محدود می گردد که در حدود یک سال، با بر جای گذاشتن یک اسکار دایره ایِ فرو رفته ی مشخص، بهبود می یابد. در مکزیک و گوآتمالا، غالباً گوش ها، با عفونت حمله برنده به غضروف – بدون ایجاد زخم و با حضور تعداد کمی انگل – درگیر می شوند (زخم چیکلرو).

لیشمانیا دونووانی که باعث ایجاد لیشمانیازیس احشایی یا کالا آزار می شود، از جایگاه تلقیح جهت تکثیر به سلول های رتیلکو اندوتلیال، به ویژه ماکروفاژ ها در طحال، کبد، گره های لنفاوی، و مغز استخوان مهاجرت می کند (شکل ۷–۴۶). این مسأله با هایپرپلازی (پرباختگی) مشخص طحال همراه است. لاغری پیشرونده با ضعف رو به رشد همراه می‌شود. تب نامنظم، گاه گیج کننده، وجود دارد. موارد درمان نشده با علائم کالا آزار معمولاً کشنده می باشند. بعضی از فرم ها، به ویژه در هند، فعالیت جلدی قرمز رنگ را مجدداً پس از درمان، با انگل های فراوان در وزیکول های جلدی، ۲–۱ سال بعد، بروز می دهند (لیشمانوئید پوستی پس از کالاآزار) [post-kala-azar dermal leishmanoid].

*شکل ۶–۴۶. بیمار مبتلا به اسپوندیای ناشی از لیشمانیا برازیلیئنسیس.*



*شکل ۷-۴۶. آماستیگوت های لیشمانیا دونووانی (پیکان ها) از بیوپسی کبد.*

**اپیدمیولوژی**

به گفته سازمان بهداشت جهانی (world health organization) یا WHO سالانه ۱/۳ میلیون مورد جدید از لیشمانیازیس، با ۲۰,۰۰۰ تا ۳۰,۰۰۰ مورد مرگ، به وقوع می پیوندد (WHO ، ۲۰۱۴).

زخم شرقی عمدتاً در منطقه مدیترانه، شمال آفریقا، خاورمیانه، و خاور نزدیک رخ می دهد. نوع «مرطوب» (wet) ناشی از لیشمانیا ماژور، روستایی است، و جوندگانی که زیر زمین لانه می کنند، مخزن اصلی آن هستند. نوع "خشک" (dry) ناشی از لیشمانیا تروپیکا، شهری است و احتمالاً انسان ها تنها مخزن آن می باشند. برای لیشمانیا برازیلیئنسیس، تعدادی میزبان از حیوانات وحشی وجود دارد، اما ظاهراً هیچ مخزنی از حیوانات اهلی وجود ندارد. پشه خاکی های ناقل در تمام فرم ها درگیر اند. لیشمانیا دونووانی در اکثر نواحی گرمسیری و نیمه گرمسیری به طور کانونی یافت می شود. توزیع محلی آن با شیـوع پشه خاکی هـای ناقلِ اختصاصی مرتبط است. در حاشیه دریـای مدیترانه و در آسیـای میانه و آمریکای جنوبی، کانید های اهلی و وحشی مخزن هستند [کانید ها : پستانداران گوشتخوار از خانواده کانیده، شامل روباه، گرگ، سگ، شغال، و کایوت (گرگ صحرایی آمریکای شمالی)]، و در سودان، گوشتخواران وحشی مختلف و جوندگان مخزن کالا آزار اندمیک می باشند. برای فرم های هند و کینا، مخازن حیوانی یافت نگردیده است. کنترل با از بین بردن سگ ها و مکان های تولید مثل آنها در صورت امکان، و حفاظت مردم از گزش پشه خاکی به نتیجه می رسد.

**انتامبا هیستولیتیکا (آمیب بافت) – بخش عفونت های تک یاخته ای روده ای را ببینید.**

**نگلریا فولری، آکانتامبا کاستلانیئی، و بالاموتیا ماندریلاریس (آمیب آزاد زی).**

**ارگانیسم ها**

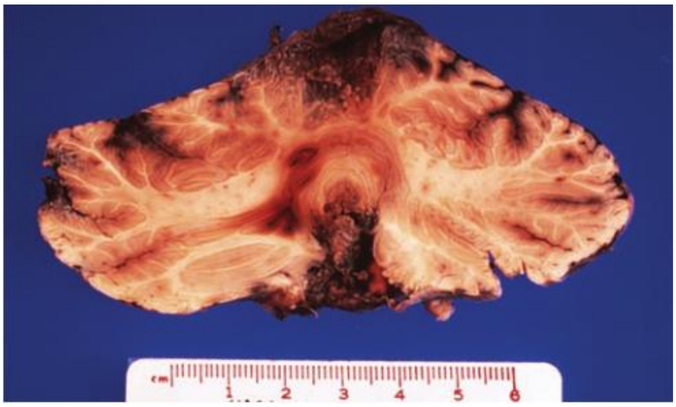
مننگو انسفالیت آمیـبی اولیـه یـا PAM [primary amebic meningoencephalitis] و انسفالیت آمیبی گرانولوماتوس یا GAE [granolomatous amebic encephalitis] در اروپا و آمریکای شمالی از تهاجم آمیب به مغز پدید می آیند. آمیب های خاکی آزاد زی نگلریا فولری، آکانتامبا کاستلانیئی، بالاموتیا ماندریلاریس، و احتمالاً گونه های هارتْمانلا نقش دارند. اکثر موارد در کودکانی دیده می شوند که در آب های گرم آلوده به خاک (مانند برکه ها و رودخانه ها) شنا می کنند.

**آسیب شناسی و بیماری زایی**

آمیب ها، عمدتاً نگلریا فولری، از راه بینی و صفحه مشبک استخوان غربالی وارد گشته، مستقیماً به بافت مغز عبور داده می شوند، و در آنجا به سرعت آشیانه هایی از آمیب را شکل می دهند که خونریزی و آسیب گسترده را عمدتاً در بخش های پایه ای مغز و مخچه، موجب می گردند (شکل ۸-۴۶).

دوره کمـون ۱ تا ۱۴ روز است؛ علائم اولیـه عبارتند از : سردرد، تب، بی‌حالی، رینیت (التهاب مخاطی بینی) تهوع، استفراغ، مختل شدن جهت‌یابی، و مننژیتی شبیه به مننژیت باکتریایی حاد. در اکثر موارد، بیماران در عرض یک هفته به کُما رفته و می میرند. کلید تشخیص، شک بالینی بر پایه تاریخچه اخیر شنا یا غواصی در آب های گرم است. ورود آکانتامبا به CNS از زخم های پوستی یا نفوذ پس از جراحت، نظیر کراتیت (التهاب قرنیه) ناشی از سوراخ شدن سطح قرنیه یا زخم شدگی ناشی از آلوده بودن محلول نمکی (مورد استفاده در لنز های تماسی) رخ می دهد.

GAE توسط آکانتامبا و بالاموتیا ایجـاد می شود، و اغلب با کسانی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند، مرتبط است. عفونت CNS ناشی از ضایعه پوستی ممکن است هفته ها یا ماه ها بعد اتفاق بیافتد. این عفونت که GAE نام دارد، باید از عفونت انفجاری و سریع مغز ناشی از نگلریا (PAM) متمایز گردد. درمان با آمفوتریسین B در چند مورد، مخصوصاً در نمونه های نادری که تشخیص به سرعت انجام پذیرفته است، موفقیت آمیز بوده است.



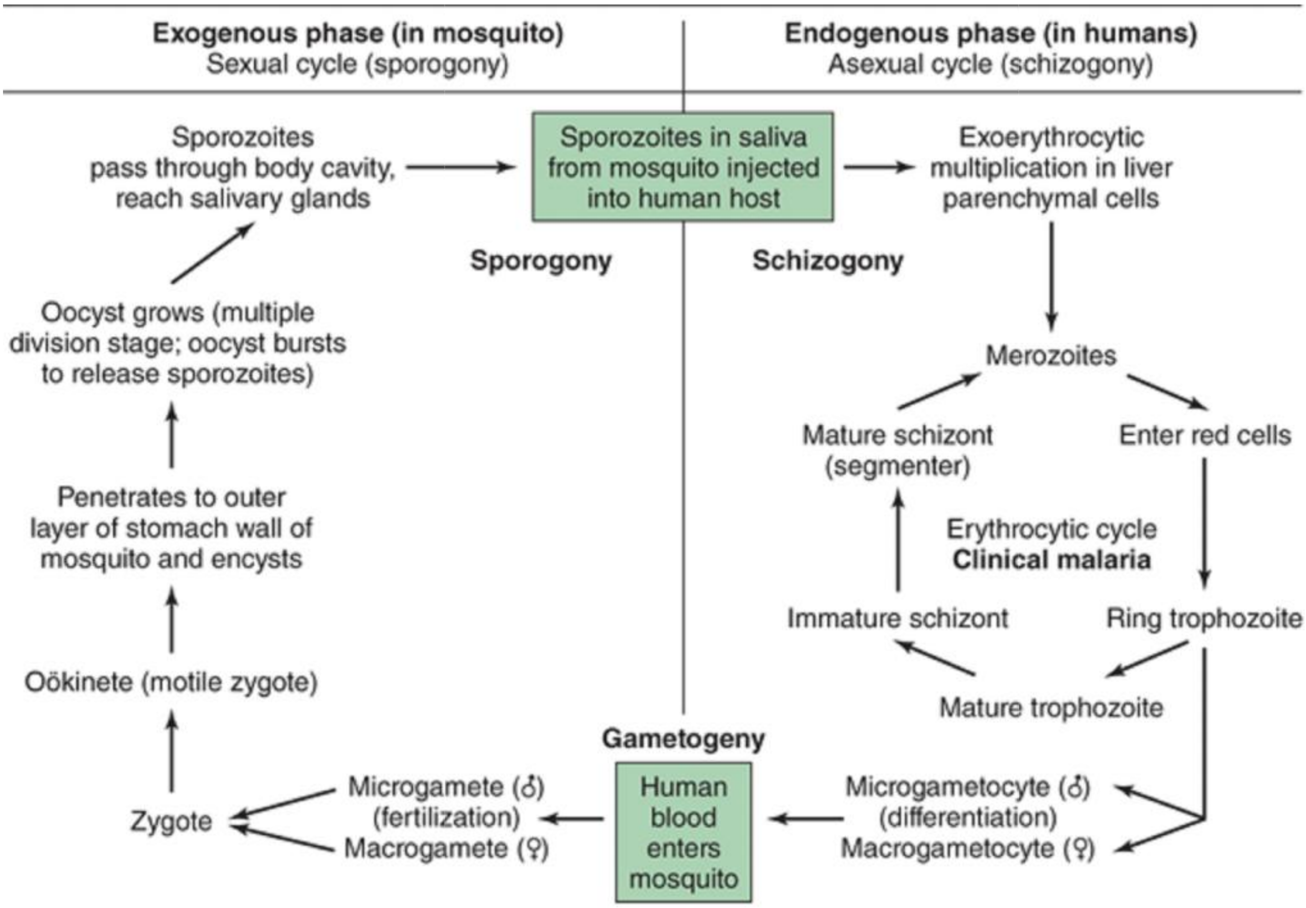
شکل ۸-۴۶. نواحی تیره مخچه و مناطق نکروزه ناشی از آمیب نگلریا فولری.

**گونه های پلاسمودیوم (اسپوروزئر های خون)**

مالاریا قاتل شماره یک در میان همه بیماری های انگلی است. بیش از ۹۰٪ از مرگ ها در سراسر جهان در سال ۲۰۱۲، در کشور های جنوب صحرای آفریقا رخ داده اند. در سال ۲۰۱۲، بیش از ۲۰۰ میلیون مورد مالاریا و ۶۲۷,۰۰۰ مرگ (محدوده عدم قطعیت ۷۸۹,۰۰۰–۴۷۳,۰۰۰) رخ داد، که اکثر مرگ ها در کودکان کمتر از ۵ سال بودند (گزارش WHO از مالاریا، ۲۰۱۳).

**ارگانیسم ها**

چهار گونه اصلی از پلاسمودیوم وجود دارد که در انسان هـا مالاریا ایجـاد می‌کنند : پلاسمودیوم ویواکس، پلاسمودیوم فالسیپاروم، پلاسمودیوم مالاریِه، و پلاسمودیوم اُوال. پلاسمودیوم نوِلسی، که معمولاً میمون های ماکاک را آلوده می سازد، به عنوان عامل مالاریـای زونوتیک (مشتـرک بین انسان و حیـوان) در جنوب شرقی آسیـا مشخص شده است. دو گونه ی شایع تر، پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم فالسیپاروم اند، و فالسیپاروم بیش از همه پاتوژن است. انتقال به انسان ها توسط نیش پشه های آنوفل ماده در طی خونخواری رخ می دهد (شکل ۹–۴۶). مورفولوژی و دیگر خصوصیات این گونه ها در جدول ۵–۴۶ خلاصه و در شکل های ۱۰–۴۶ و ۱۱–۴۶، A-C به تصویر کشیده شده اند.




*شکل ۹–۴۶. چرخه حیات انگل های مالاریا. چرخه زنی مداوم یا تکثیر تأخیری در کبد ممکن است عود دوره ای را در طول چند سال (۲–۱ سال در پلاسمودیوم اوال، ۵–۳ سال در پلاسمودیوم ویواکس) ایجاد کند. عود با پلاسمودیوم فالیسپاروم رخ نمی دهد ؛ اگرچه یک دوره ی پیش از آشکار شدن ممکن است وجود داشته باشد، و علائم اولیه ۶ ماه پس از مواجهه یا بیشتر ظاهر شوند.*

عفونت انسانی نتیجه ی نیش پشه های آنوفل ماده ی آلوده است که از طریق آن اسپوروزئیت ها به جریـان خون تزریق می شوند. اسپوروزوئیت ها به سرعت (معمولاً در عـرض ۱ ساعت) به سلول‌های پارانشیمی کبـد راه می یابند، و در آنجا نخستین مرحله از نمو (مرحله اگزواریتروسیتیک [خارج از گلبول قرمز] از چرخه حیات) اتفاق می افتد. متعاقباً، تعداد کثیر ارگانیسم های حاصل از تولید مثل غیر جنسی، مِروزوئیت ها، با پاره کردن سلول های کبدی و آزاد شدن از آنها، به جریان خون راه می یابند، و گلبول های قرمز (اریتروسیت ها) را مورد هجوم قرار می دهند. مروزوئیت ها از گلبول های قرمز به سلول های کبد باز نمی گردند.

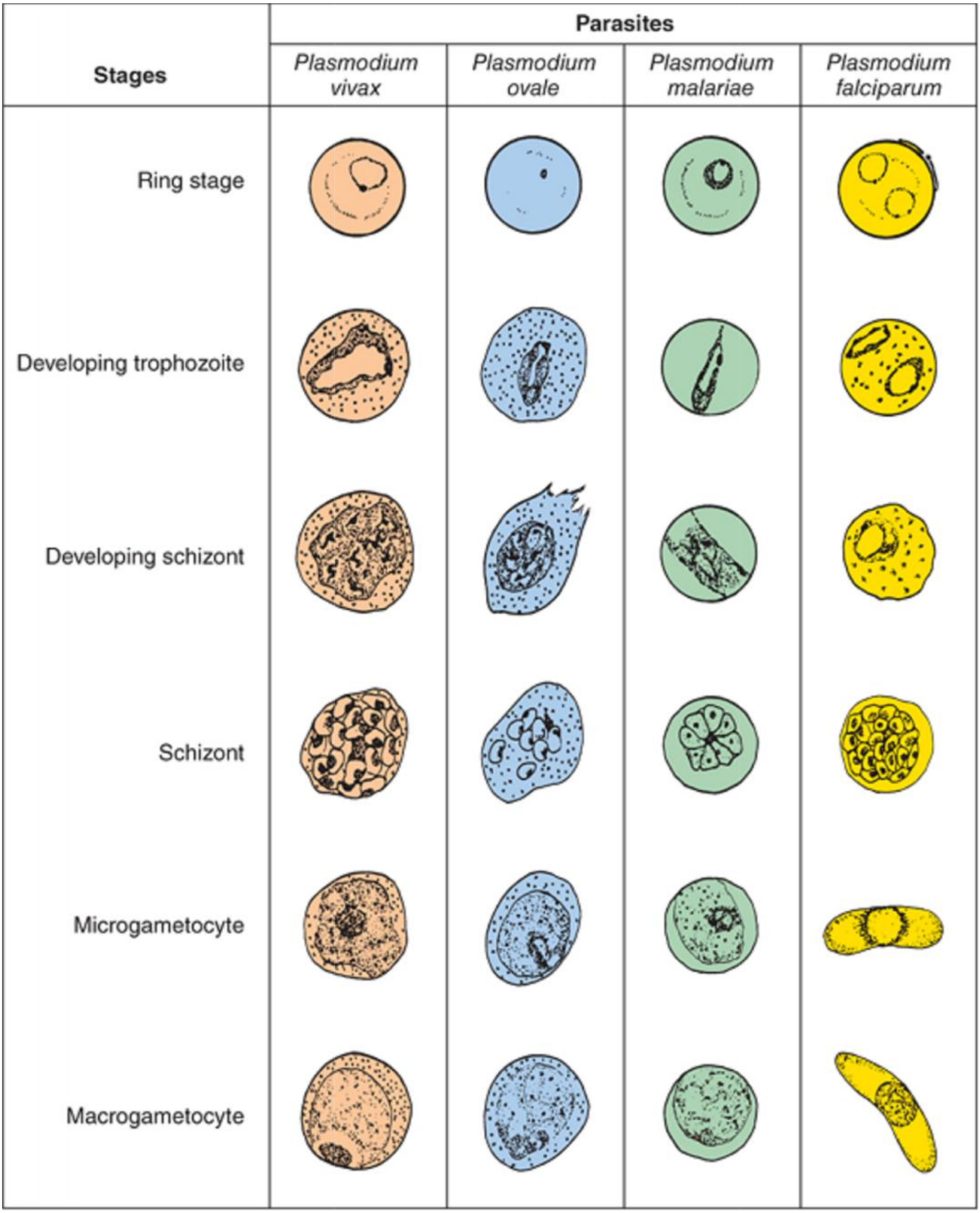
انگل ها در گلبول های قرمز در یک شیوه اختصاصی به گونه تکثیر یافته، سلول هـای میزبان خود را به طور همـزمان پاره می کنند و از آنها خـارج می شوند. این مرحله، چرخه اریتروسیتیک، با خروج پیاپی مروزوئیت ها است که در فواصل ۴۸ ساعت (پلاسمودیوم، ویواکس، پلاموديوم فالسیپاروم، و پلاسموديوم اوال) یا هر ۷۲ ساعت (پلاسمودیوم مالاریه) پدیدار می گردد. در طول چرخه های ارتیروسیتیک، برخی مرزوئیت ها وارد گلبول های قرمز شده و به صورت گامتوسیت های نر و ماده تمایز می یابند. از این رو، چرخه جنسی در میزبان مهره دار آغاز می شود، اما برای ادامه آن به مرحله اسپوروگونیک، گامتوسیت ها باید توسط آنوفل های ماده ی خونخوار خورده شوند.

بعد از ناپدید شدن انگل ها از خون محیطی، پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم اوال ممکن است در قالب اشکال خوابیده، یا هیپنوزوئیت ها باقی بمانند. تجدید فعالیت یک عفونت اریتروسیتیک زمانی اتفاق می افتد که مروزوئیت ها از هیپنوزئیت ها در کبد خـارج گشته، در جریان خون فاگوسیتوز نشوند، و در برقراری مجدد عفونت گلبول قرمز موفق گردند. بدون درمان، ممکن است عفونت های پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم اوال تا ۵ سال به شکل عود های دوره ای باقی بمانند.

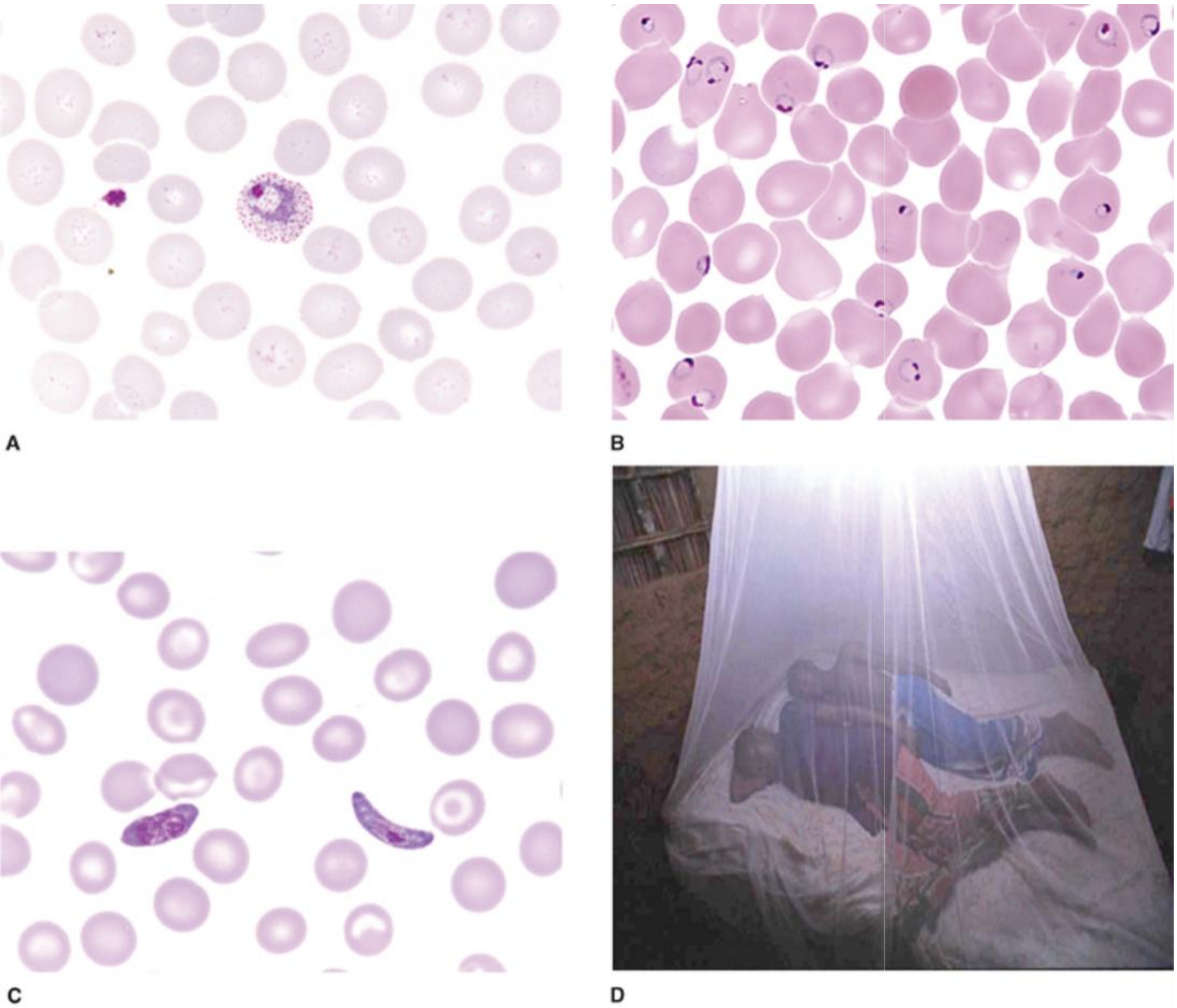
جدول ۵-۴۶. برخی از ویژگی های مشخص انگل های مالاریای انسان ها (نمونه های رنگ آمیزی شده Romanowsky)

| | پلاسمودیوم ویواکس | پلاسمودیوم فالسیپاروم | پلاسمودیوم مالاریه | پلاسمودیوم اوال |
|---|---|---|---|---|
| گلبول های قرمز انگل دار | بزرگ شده، رنگ پریده، نقطه های ریز (نقاط شافنِر). عمدتاً رتیکلوسیت ها، گلبول های قرمز جوان را مورد هجوم قرار می دهد. | بزرگ نشده، نقطه‌های درشت (شکاف های مورِر). به تمام گلبول های قرمز، صرف نظر از سن، هجوم می برد. | بزرگ نشده. بدون نقطه (مگر با سویه های خاص). عمدتاً گلبول‌های قرمز مسن تر را مورد هجوم قرار می دهد. | بزرگ شده، رنگ پریده نقاط شافنر آشکار. سلول ها اغلب بیضوی، حاشیه دار، یا دندانه دار هستند. |
| حداکثر سطح معمول پارازیتِمی (حضور انگل در خون) | تا ۳۰,۰۰۰/µL از خون | ممکن است به بیش از ۲۰۰,۰۰۰/µL برسد؛ معمولاً ۵۰,۰۰۰/µL | کمتر از ۱۰,۰۰۰/µL | کمتر از ۱۰,۰۰۰/µL |
| تروفوزوئیت های مرحله حلقه | حلقه های بزرگ (یک سوم تا یک دوم قطر گلبول قرمز). معمولاً یک گرانول کروماتین؛ حلقه نازک | حلقه های کوچک (یک پنجم قطر گلبول قرمز). اغلب دوگرانول؛ عفونت های متعدد شایع است؛ حلقه نازک، ممکن است به گلبول های قرمز بچسبد. | حلقه های بزرگ (یک سوم قطر گلبول قرمز). معمولاً یک گرانول کروماتین؛ حلقه ضخیم | حلقه های بزرگ (یک سوم قطر گلبول قرمز). معمولاً یک گرانول کروماتین؛ حلقه ضخیم |
| پیگمان (رنگدانه) در تروفوزوئیت‌های درحال نمو | ریز؛ قهوه‌ای روشن؛ پراکنده | درشت؛ سیاه؛ تعداد اندکی توده | درشت؛ قهوه ای تیره؛ توده های پراکنده؛ فراوان | درشت؛ زرد تیره – قهوه‌ای؛ پراکنده |
| تروفوزوئیت های مسن تر | بسیار پلئومورفیک | متراکم و گرد شده[a] | اشکال نواریِ گاه به گاه | متراکم و گرد شده |
| شیزونت های بالغ (سِگمِنتِر ها) | بیش از ۱۲ مروزوئیت (۲۴-۱۴) | معمولاً بیش از ۱۲ مروزوئیت (۳۲-۸). در خون محیطی بسیار نادر[a] | کمتر از ۱۲ مروزوئیت بزرگ (۱۲-۶). اغلب به صورت گُل | کمتر از ۱۲ مروزوئیت بزرگ (۱۲-۶). اغلب به صورت گل |
| گامتوسیت ها | گرد یا بیضی | هلالی شکل | گرد یا بیضی | گرد یا بیضی |
| توزیع در خون محیطی | تمام اشکال | تنها حلقه ها و هلال ها (گامتوسیت ها) | تمام اشکال | تمام اشکال |

a. معمولاً تنها مراحل حلقه یا گامتوسیت ها در خون محیطی آلوده به پلاسمودیوم فالسیپاروم دیده می شوند؛ مراحل پس از حلقه، گلبول‌های قرمز را چسبناک ساخته و آنها در بستر عمیق مویرگ حفظ می شوند، مگر در عفونت های سخت، و معمولاً کشنده.




شکل۱۰-۴۶. خصوصیات مورفولوژیک مراحل نموی انگل هـای مالاریا در گلبول قرمـز. به نقاط سیتوپلاسمی شافنر (schuffner) و سلول های بزرگ شده میزبان در عفونت های پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم اوال، تروفوزئیت نـوار مانند، کـه اغلب در عفونت پـلاسمودیـوم مالاریـه دیـده می شـود، و حلقه های کوچک آلوده و اغب تکثیر شونده و گامتـوسیت هـای مـوز مانند در عفونت هـای پلاسمودیوم فالسیپاروم توجه نمایید. حلقه ها و گامتوسیت ها معمولاً در اسمیر های خون محیطی بیماران مبتلا به عفونت پلاسمودیوم فالسیپاروم دیده می شوند.




*شکل ۱۱-۴۶. ویژگی های تمایزی بین دو انگل مالاریای شایع تر. A: تروفوزوئیت پلاسمودیوم ویواکس درون گلبول قرمز با نقاط شافنر. B :حلقه های دوتایی. C : گامتوسیت های موز مانند معمولاً در عفونت های پلاسمودیوم فالسیپاروم دیده می شوند. D : استفاده از پشه بند آغشته به حشره کش راه مهمی جهت حفاظت در برابر پشه های منتقل کننده مالاریا است.*

**آسیب شناسی و بیماری زایی**

دوره کمون برای مالاریا، بر اساس گونه آلوده کننده، معمولاً بین ۹ و ۳۰ روز است. این دوره برای پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم فالیسپاروم معمولاً ۱۵-۱۰ روز می باشد، اما ممکن است هفته ها تا ماه ها نیز به درازا بکشد. دوره کمون پلاسمودیوم مالاریه به طور متوسط حدود ۲۸ روز است. مالاریای فالسیپاروم، که می تواند کشنده باشد، چنانچه تب، با دیگر علائم یا بدون آنها، در هر زمانی بین یک هفته بعد از اولین مواجهه احتمالی با مالاریا و ۲ ماه (یا حتی بیشتر) بعد از آخرین مواجهه احتمالی بروز یابد، باید همواره مشکوک در نظر گرفته شود. مسافران به نواحی اندمیک، چنانچه در جریان سفر به خانه یا پس از بازگشت، به یک بیماری همراه با تب یا شبه آنفولانزا دچار گردند، بابد بی درنگ جویای رسیدگی پزشکی شوند و تاریخچه مسافرت خود را برای پزشک بازگو نمایند.

پارازیتِمی های پلاسمودیوم ویواکس، پلاسمودیوم مالاریه، و پلاسمودیوم اوال، عمدتاً به دلیل گرایش انگل ها به گلبول های قرمز جوان یا پیر اما نه هر دو، نسبتاً خفیف است [پارازیتمی : حضور انگل (پارازیت) در خون]؛ پلاسمودیوم فالسیپاروم همچنین باعث می شود گلبول های قرمز انگل دار شمار زیادی برجستگی های بیرون زده را تولید کنند که به آستر اندوتلیال عروق خونی می چسبند و، در نتیجه، انسداد، ترومبوز (لخته در عروق)، و ایسکِمی موضعی (کاهش جریان خون به یک عضو) را به دنبال دارند. از این رو، عفونت های پلاسمودیوم فالسیپاروم با میزان بسیار بالاتری از عوارض

شدید و غالباً کشنده (مالاریای مغزی، تب شدید مالاریایی، اختلالات گوارشی، مالاریای سرد، تب بِلَک واتِر)، به مراتب جدی‌تر از سایرین می باشد. [مالاریای سرد (algid malaria) : سرد شدن پوست در بیماری مالاریا، تب بلک واتر (blackwater fever) : تولید ادرار سیاه یا قرمز تیره در بیماری مالاریا]. در نظر گرفتن مالاریا در تشخیص افتراقی در بیماران مبتلا به یک وضعیت پیشنهاد دهنده و دارای سابقه سفر به ناحیه اندمیک، حیاتی است زیرا تأخیر در درمان می تواند به بیماری شدید یا مرگِ ناشی از مالاریای فالسیپاروم منجر شود.

حملات دوره ای در مالاریا با وقایع در جریان خون از نزدیک مرتبط اند. یک لرز اولیه که بین ۱۵ دقیقه تا ۱ ساعت دوام می آورد، در نتیجه ی یک نسلِ به طور همزمان تقسیم شونده از انگل ها شروع می شود که گلبول های قرمز میزبان خود را پاره نموده و به درون عروق خونی می گریزند. در این زمان، تهوع، استفراغ، و سردرد شایع اند. مرحله تب دار بعدی که چند ساعت پا بر جا می ماند، با تب گیج کننده مشخص می‌گردد که غالباً به ۴۰°C یا بیشتر می رسد. در طول این مرحله، انگل ها به گلبول های قرمز جدید حمله می برند. مرحله سوم یا تعریقی، رویـداد را به پایـان می رساند. تب فروکش می کند و بیمار به خواب می رود و پس از بیـدار شدن، احساس نسبتاً خوبی دارد. در مراحل اولیه عفونت، چرخه ها غالباً ناهمزمان و الگوی تب نامنظم است؛ سپس، حملات ممکن است در فواصل منظم ۴۸ یا ۷۲ ساعت عود نمایند، اگرچه تب پلاسمودیوم فالسیپاروم ممکن است ۸ ساعت یا بیشتر به طول بیانجامد و ممکن است به بیش از ۴۱°C برسد. همچنان که بیماری پیـش می رود، اسپلنو مگـالی (بزرگ شدن طحـال)، و به میـزان کمتـر، هپاتو مگالی (بزرگ شدن کبد) پدید می آیند. کم خونی نورموسیتیک (کاهش تعداد گلبول هـای قرمز به زیـر سطح نرمال) نیز، به ویـژه در عفونت هـای پلاسمودیوم فالسیپاروم، بروز می یابد.

کم خونی نورموسیتیک با شدت متغییر ممکن است تشخیص داده شود. در جریان حملات، ممکن است لکوسیتوز (افزایش تعداد گلبول های سفید) وجود داشته باشد؛ پس از آن، ممکن است لکوپنی (کاهش تعداد گلبول های سفید)، با افزایش نسبی در سلول‌های بزرگ مونونوکلئر دیده شود. آزمون‌های عملکرد کبد ممکن است در جریان حملات، نتایجی غیر طبیعی بدهند، اما با درمان یا بهبود خود به خودی، نتایج طبیعی باز می گردند.

## اپیدمیولوژی و کنترل

پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم فالسیپاروم شایع ترین گونه های یافت شونده در سراسر نواحی گرمسیری و نیمه گرمسیری هستند، و پلاسمودیوم فالسیپاروم در آفریقا غالبیت دارد. پلاسمودیوم ویواکس نسبت به پلاسمودیوم فالسیپاروم توزیع گسترده تری دارد، زیرا در پشه ناقل، در ارتفاعات بالاتر و در اقلیـم هـای سردتر قـادر به بقـا می باشد. با آن که پلاسمودیوم ویواکس می تواند در سرتـاسر آفریقا وجود داشته باشد، در نتیجـه ی فراوانی پایین گیـرنده ی دافی روی گلبول قرمز در میان بسیـاری از مردم آفـریقا، خطر عفونت به میزان قابل توجهی کمتر است.

در آمریکا، مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری ها تقریباً ۲۰۰۰ مورد مالاریا را در سال ۲۰۱۱ گزارش داد، که در آن پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم فالسیپاروم اکثـر عفونت ها را به خود اختصاص می دادند. در میـان تقریباً ۱۴۰۰ مورد برای آنها، که هم ناحیـه کسب و هم گونه ی عفونت زا مشخص بودند، اکثر موارد ناشی از پلاسمودیوم فالسیپاروم در آفریقا کسب شده بودند.

تمامی فرم های مالاریا می توانند از راه جفت، یا با تزریق خون یا از طریق سرنگ های مشترک در معتادان، زمانی که یک نفر از آنها آلوده باشد، منتقل گردند. چنین مواردی عفونت کبدی را توسعه نمی‌دهند؛ بنابراین عود رخ نمی دهد. عفونت طبیعی (به غیر از انتقال از راه جفت) تنها از طریق نیش پشه آنوفل ماده ی آلوده ایجاد می شود.

کنترل مالاریا به مواردی بستگی دارد که عبارتند از : کنترل ناقل، برای مثال، حذف مکان های تولید مثل پشه، و استفاده از حشره کش ها؛ حفاظت در برابر پشه ها، مانند استفاده از درب و پنجره توری دار، پشه بند های آغشته به حشره کش (شکل ۱۱-۴۶، D را ببینید)، لباس های محافظ آستین دار، شلوار های بلند و مواد دافع حشرات؛ آزمون تشخیصی؛ نظارت بر بیماری؛ و درمان مناسب با درمان های ترکیبیِ مبتنی بر آرتمیسین با کیفیت تضمین شده ( quality-assured artemisinin-based combination therapies) یا ACTs؛ و درمان های پیشگیرانه، به ویژه در مناطقی که مقاومت دارویی وجود دارد. یک واکسن موفق مالاریا همراه با دیگر اقدامات، به طور چشمگیری از بار بیماری خواهد کاست و برای وقفه احتمالی و حذف در مناطق تعریف شده، یک امید را ارائه می دهد. دو واکسن، آزمایشات بالینی را طی می نمایند : (۱) واکسن PfSPZ، که یک واکسن ضعیف شده، ضد عفونی شده، خالص شده، و منجمد نگه داشته شده از اسپوروزوئیت های تابش دیده ی پلاسمودیوم فالسیپاروم، و (۲) واکسن مالاریای RTS, S/AS01، که یک پروتئین نوترکیب سیرکوم اسپوروزوئیت است [Circumsporozoite protein (CSP) : یک پروتئین مترشحه در مرحله اسپوروزوئیت مالاریا (گونه فالسیپاروم)، و هدف آنتی ژنیک RTS,S (نام تجاری Mosquirix)].

## بابزیا میکروتی (اسپوروزوئرخون)

بابِزیوزیس یک عفونت منتقل شونده توسط کنه است که عمدتاً بابِزیا میکروتی ناشی می شود که گلبول های قرمز را آلوده می سازد. اکثریت هنگفتی از عفونت ها در افراد سالم از نظر ایمنی، بدون علامت هستند، اما در

افراد بیمار ۱۰-۷ روز بعد از گزش کنه، بیماری بروز می یابد و با ضعف، بی اشتهایی، تهوع، خستگی، تب، تعـریق، درد عضلانی، درد مفاصل، و افسردگی مشخص می گردد. بابزیوزیس انسانی در افراد مسن نسبت به جوانان، در اشخاصی که طحال آنها برداشته شده است، و در مبتلایان به ایدز شدید تر است. بابزیوزیس در این افراد ممکن است، با تب بالا، کم خونی همولیتیک، هموگلوبینوری (حضور هموگلوبین در ادرار) یرقان، و نارسایی کلیه، به مالاریای فالسیپاروم شباهت داشته باشد؛ گاهی اوقات عفونت ها کشنده هستند. بابزیا در انسان ها به دلیل شکل حلقه ای آن در گلبول های قرمز، ممکن است با پلاسمودیوم فالسیپاروم اشتباه گرفته شو،د گرچه شکل «صلیب مالتی» آن در گلبول های قرمز بدون پیگمان یا گامتوسیت ها ارزش تشخیصی دارد [maltese cross : به لحاظ تاریخی، نماد صلیب مرتبط با شوالیه های جزیره مالت].

### توکسوپلاسما گوندیئی (اسپوروزوئر بافت)

#### ارگانیسم

توکسوپلاسما گوندیئی به گروه اسپورزوئر ها تعلق داشته، پراکنش جهانی دارد، و طیف وسیعی از حیوانات و پرندگان را آلوده می سازد. میزبان های نهایی طبیعی گربه ها و اعضای خانواده گربه سانان می باشند. این حیوانات تنها میزبان‌هایی اند که در آنها مرحله جنسی تولید کننده ااسیت توکسوپلاسما می تواند ایجاد شود.

ارگانیسم ها (اسپورزوئیت ها از ااسیت ها یا برایدزوئیت ها از کیست های بافتی) به سلول های مخاطی روده کوچک گربه هجوم می برند، و در آنجا شیزونت ها یا گامتوسیت ها را شکل می دهند. بعد از ادغام جنسی گامت ها، ااسیت ها توسعه پیدا کرده، از سلول میزبان به سمت مجرای روده گربه خارج، و از راه مدفوع به بیرون فرستاده می شوند. ااسیت های مقاوم به لحاظ محیطی، پس از ۵-۱ روز، عفونت زا می گردند. هنگامی که ااسیت ها توسط گربه خورده شوند، انگل ها چرخه غیر جنسی و جنسی خود را تکرار می کنند. چنانچه ااسیت ها توسط میزبانان حدواسط نظیر برخی پرندگان، جوندگان، یا پستانداران، از جمله انسان ها خورده شوند، انگل ها می توانند یک عفونت را ایجاد نمایند، اما فقط به طور غیر جنسی تولید مثل می کنند. در مورد اخیر ااسیت در دئودنوم (اثنی عشر) انسان یا حیوان باز می شود و اسپورزوئیت ها را آزاد می سازد، که از میـان دیواره روده عبـور کرده، در بدن به گـردش در می آیند، و به سلول های گوناگون، به ویژه ماکروفاژ ها، هجوم می برند و در آنجا تروفوزوئیت ها را شکل داده، تکثیر می یابند، و خارج گشته، عفونت را به گره های لنفاوی و سایر اندام ها گسترش می دهند. این سلول های هلالی شکل و به سرعت تکثیر شونده (تاکی زوئیت ها) مرحله حاد بیماری را آغاز می کنند. متعاقبا، آنها به سلول هـای عصبی، به ویژه در مغز و چشم، نفوذ کرده، در آنجا (به عنوان برادی زوئیت ها) به آهستگی رشد می نمایند و کیست های بافتی ساکن را به وجود می آورند، و مرحله مزمن بیماری شروع می شود. کیست های بافتی که (سابقاً پسودوکیست یا کیست کاذب نامیده می شدند) هنگامی که توسط گربه ها خورده شوند، عفونت زا هستند (و به مرحله جنسی روده ای و تولید ااسیت می انجامند)؛ هنگامی که آنها توسط سایر حیوانات خورده شوند کیست های بافتی بیشتری (به طور غیر جنسی) تولید می شوند.

#### آسیب شناسی و بیماری زایی

ارگانیسم در انسان ها توکسوپلاسموزیس مادرزادی یا پس از تولد را به وجود می آورد. عفونت مادرزادی که تنها هنگامی توسعه می یابد که مادران غیر ایمن در جریان بارداری آلوده شوند، معمولاً از شدت زیادی برخوردار است؛ توکسوپلاسموزیسِ پس از تـولد معمولاً شدت بسیـار کمتـری دارد. اکثـر عفونت های انسانی بدون علامت هستند. با این حال، در مبتلایان به ایدز، احتمالاً با تغییر عفونت مزمن به عفونت حاد، ممکن است عفونت های کشنده برق آسا پدید آیند. در افراد واجد سیستم ایمنی سرکوب شده، ممکن است درجات متفاوتی از بیماری رخ داده، به رتینیت (التهاب شبکیه چشم)، کوریو رتینیت (التهاب لایه کوروئید یا پوشش عروقی پیگمان دار چشم و شبکیه چشم)، انسفالیت (التهاب مغز)، پنومونیت (التهاب بافت ریه)، یا شرایط مختلف دیگر منجر گردد.

تاکی زوئیت سلول هـا را مستقیماً از بین می بـرد و دارای تمایل برای سلول های پارانشیمی و سلول های سیستم رتیکلو اندوتلیال است. انسان ها نسبتاً مقاوم اند، اما عفونت خفف گره لنفاوی شبیه به مونونوکلئوز عفونی ممکن است رخ دهـد. هنگامی کـه یک کیست بافتی پـاره شود، بـرادی زوئیت های متعددی آزاد گشته، واکنش ازدیاد حساسیت موضعی ممکن است به التهاب، انسداد عروق خونی، و مرگ سلولی در نزدیکی کیست آسیب دیده منجر شود.

عفونت مادرزادی به تولد نوزاد مرده، کوریورتینیت، کلسیفیکاسیون داخل مغزی، اختلالات حرکتیِ مرتبط با فرآیند های ذهنی، و هیدروسفالی (تجمع غیـر طبیعی مایع در مغز و در نتیجه بزرگ شدن جمجمه) یا میکروسفالی (کوچک شدن غیـر طبیعی سر یا ظرفیت جمجمه) می انجامد. در این موارد، مادر برای اولین بار در دوران بارداری آلوده شده است. توکسوپلاسموزیس پیش از تولد یکی از عل اصلی نابینایی و دیگر نقص های مادرزادی می باشد. عفونت در جریان سه ماهه اول عموماً به تولد نوزاد مرده یا نابهنجاری های CNS منتهی می گردد. عفونت های سه ماهه دوم و سه ماهه سوم، آسیب نورولوژیک کمتری را به همرا دارند، گرچه آنها به مراتب شایع‌تر اند. تظاهرات بالینی این عفونت ها ممکن است تا مدت ها بعد از تولد، حتی فراتر از دوران

کودکی، به تأخیر بیافتند. مشکلات نورولوژیک و مشکلات یادگیری ممکن است از اثـرات تأخیـری توکسوپلاسموزیس دیرهنگـام پیش از تولد ناشی شوند.

**اپیدمیولوژی**

اجتناب از تماس انسان با مدفوع گربه، به ویژه برای زنان باردار با آزمون های سرولوژیک منفی، در کنترل اهمیت دارد. از آنجـایی که برای عفونت زا شدن ااسیت ها معمولاً ۴۸ ساعت زمان سپری می شود، تعویض روزانه بستر گربه ( و دفع امن آن) می تواند از انتقال جلوگیری کند. با این حال، زنان باردار باید از تماس با گربه ها، خصوصاً بچه گربه ها، بپرهیزند. یک منبعِ به همان اندازه مهم برای مواجهه انسانی، گوشت خام یا کم پخته شده است که در آن کیست هـای بافتی به وفور یافت می شوند. انسان هـا (و سایـر پستانداران) می توانند از ااسیت ها در مدفوع گربه یا از کیست های بافتی در گوشت خام یا کم پخته شده آلوده گردند. انجماد گوشت تا $^{\circ}$F ۰ برای چند روز یا پختن آن تا $^{\circ}$F ۱۴۵ (گوشت مرغ تا $^{\circ}$F ۱۶۵) و اجازه باقی ماندن گوشت در این دما تا ۳ دقیقه، از خطر توکسوپلاسموزیس جلوگیـری می کند. نظافت آشپزخانه، شستن دست ها پس از دست زدن به گوشت خام و دوری از گربه و بستر آن در دوران بارداری ضروری است. غربالگری سرولوژیک برای آنتی بادی های IgG و IgM علیه توکسوپلاسما توصیه می شود.

**میکروسپوریدیوم ها**

میکروسپوریدیوم ها مجموعه منحصر به فردی از انگل های درون سلولی اند که با یک اسپور تک سلولی حاوی یک فیلامنت قطبی لوله ای مارپیچیِ فنر مانند مشخص می گردند که از میان آن اسپوروپلاسم به زور به سمت سلول میزبان تخلیه می شود. شناسایی گونه ها و جنس‌ها بر پایه مورفولوژی اسپور، هسته ها، و فیلامنت مارپیچ در میکروسکوپ الکترونی است. رنگ آمیزیِ تغییر یافته ی تـری کـروم - بلو ممکن است میکروسپوریدیـوم هـا را در نمونه هـای ادرار، مدفوع، و نازوفارنکس شناسایی کنـد. تمام کلاس هـای مهره داران ( به ویژه ماهی ها) و بسیاری از گروه های بی مهره (به ویژه حشرات) در تمامی بافت ها آلوده می شوند.

انتقال عمدتاً با خوردن اسپور ها در غذا یا آب روی می دهد. انتقال از راه جفت شایع است. موارد اندکی در میان انسان ها شناخته شده بود، تا این که عفونت های روده ای، چشمی، و منتشره در بین مبتلایان به ایدز مشاهده گردید. اکنون میکروسپوریدیوم ها به طور فزاینده به عنوان انگل های فرصت طلب شناسایی می شونـد. آنها در همه جـا انتشار داشته، فراوان اند، و در اشخاص سالم از نظر ایمنی، غیر پاتوژن می باشند، اما یک تهدید مداوم برای افـرادی به شمار می روند که سیستـم ایمنیِ به خطر افتاده دارند. آنها اغلب همراه با کریپتوسپوریدیوم در مبتلایان به ایدز دیده می شوند.

عفونت های میکروسپوریدیومیِ زیر در میان اشخاص برخوردار از سیستم ایمنی سرکوب شده (عمدتاً مبتلایان به ایدز) یافت شده اند. عفونت های چشمی : اِنسفالایتوزوئون هِلِوم، ویتافورما کورنِه (نوزما کورنِئوم) و نوزما اوکولاروم. عفونت‌های روده‌ای : انتروسایتوزوئون بیئنئوسی و انسفالایتوزوئون اینتستینالیس. برای عفونت های انسفالایتوزوئون هلوم، انسفالایتوزوئون کونیکولی ،گونه های پلیستوفورا، بِراکیئولا وِسیکولارام، براکیئولا (نوزِما) آلگِرِه، براکیئولا (نوزما) کونوری، یا تراکی پلیسیتوفورا هومینیس، که عمدتاً در مبتلایان به ایدز رخ می دهند، درمانی وجود ندارد.

**عفونت های هلمنتی روده ای**

مفاهیم کلیدی مربوط به هِلمِنت های انگلی و هلمنت های بیان شده در این فصل در جداول ۶-۴۶ و ۷-۴۶ ذکر گردیده اند. خلاصه ای از عفونت های هلمنتی در جدول ۸-۴۶ ارائه شده است.

تخـمین زده می شود که ۱/۲ میلیارد نفر به آسکاریس لامبریکوئیدِس، کرم گرد غول آسای انسان ها؛ بیش از ۷۰۰ میلیون نفر به کرم قلاب دار (آنسیکلوسْتوما دئودِنال یا نِکاتور آمریکانوس)؛ و تقریباً ۸۰۰ میلیون نفر به کرم شلاقی (تریکوریس تریکورا) آلوده باشند.

اکثر عفونت های هلمنتی روده ای نسبتاً خوش خیم هستند، به جز زمانی که بـار کرم بالا است و تعداد کرم هـای بالغ به صد هـا عدد می رسد. در عفونت های کرمی روده ای، روده معمولاً در بر دارند مرحله بالغ انگل است، به جز اِسترونژیلوئیدس، تِریکینلا، و تینیا سولیوم، که نه تنها در روده به صورت بالغ حضور دارند، بلکه همچنین لارو ها قادر به مهاجرت در سرتاسر بافت هـا هستند. اکثر عفونت هـای نِماتـود از راه مدفوعی - دهـانی کسب می گردند و رفتار انسان ها و بهداشت ضعیف در انتقال دست دارند. در مورد سه عفونت روده ای شایع تر (کرم شلاقی [whipworm]، کرم قلاب دار [hookworm]، و آسکاریـازیس)، تخم هـا به چنـد روز تا چنـد هفتـه انکوباسیون در خاک در اقلیم های گرمسیری نیاز دارند.

خوردن مواد غذایی خام یا کم پخته شده در اکثر عفونت های تِرِماتود و سِستود نقش دارد. این عفونت ها می توانند با خوردن میزبان های حدواسطِ نادرست پخته شده از جمله سبزیجات، ماهی، گوشت گاو، و گوشت خوک کسب شوند. پختن و انجماد کامل، انگل‌ها را می‌کشد، بنابراین از عفونت‌های منتقل شونده توسط غذا جلوگیری می کند. رفتار های انسانی و ارتباطات نزدیک با حیوانات خانگی نیز عوامل اثرگذار برای عفونت با دیپیلیدیوم کانینوم و اِکینوکوکوس گِرانولوسوس محسوب می شوند.

جدول ۶-۴۶. مفاهیم کلیدی : هلمنت های انگلی

| |
|---|
| کرم های انگلی بحث شده در این فصل به نماتود ها، ترماتود ها، و سستود ها گروه بندی می شوند. |
| اکثر عفونت ها با خوردن تخم یا مرحله لارو کسب می گردند، به استثنای عفونت های کرم های قلاب دار، کرمک ها و شیستوزوم ها، که در آنها لارو ها به پوست نفوذ کرده، و نماتود های رشته ای که توسط ناقل منتقل می شوند. |
| به طور کلی اکثر عفونت های روده ای نماتود و سستود مراحل بالغ را شامل شده و چندان بیماری زا نیستند، مگر آنکه کرم ها به تعداد زیاد حضور داشته باشند. بخش عمده پاتولوژی با مراحل لاروی مرتبط است (مانند میکروفیلاریا ها و تریکین ها در مورد نماتود ها؛ و سیستیسِرکوس ها و کیست های هیداتیک در مورد سستود ها). |
| در عفونت های ترماتود، پاتولوژی عموماً با مراحل بالغ ارتباط دارد، زیرا کرم های بالغ در بافت های انسانی یافت می شوند، مانند کرم قلاب دار کبد، کرم قلاب دار ریه (مراحل لاروی در میزبان های حیوانی و یا در منابع دیگر وجود دارند). استثناء در این مورد، کرم قلاب دار خون (شیستوزوم ها ) است که، در آن، مراحل بالغ در عروق خونی بوده و پاتولوژی اصلی به تخم ها در بافت ها مربوط می شود. |
| ائوزینوفیلی (افزایش در تعداد ائوزینوفیل ها) یکی از ویژگی های اصلی عفونت بافت توسط کرم های انگلی است. |
| ویژگی های پاتولوژیک نماتود های آلوده کننده بافت دقیقاً با پاسخ میزبان گره خورده است. الفانتیازیس، بزرگ شدن وحشت آور دست ها و پا ها، سینه ها، و اندام های تناسلی، یک پاسخ ایمونوپاتوژنیک نسبت به عفونت فیلاریایی طولانی مدت توسط ووچِرِریا یا بِروگیا می باشد. |
| اکثر هلمنت ها در میزبان انسانی به طور غیر جنسی تکثیر نمی نمایند؛ یک تخم یا یک لارو، یک کرم را پدید می آورد. استثناء اکینوکوکوس گرانولوسوس است که درون کیست های هیداتیک به طور غیر جنسی تکثیر می شود. |
| تنها هلمنت درون سلولی تِریکینِلا است، که مرحله لاروی در آن، درون یک سلول عضلانی (موسوم به سلول پرستار) قرار دارد. |
| اکثر بیماری های کرمی که در آنها کرم ها در روده انسان به سر می برند، به سهولت قابل درمان اند ، در حالی که درمان بیماری هایی که در آنها کرم ها در بافت ها ساکن هستند، دشوار تر است. |
| شدت بیماری و علائم ناشی از عفونت های هلمنتی معمولاً با بار کرمی سنگین مرتبط است (مانند بیماری کرم قلاب دار و کم خونی) |
| اصطلاح لاروا مایگرانس هنگامی به کار می رود که مرحله لاروی یک نماتود که به طور طبیعی یک میزبان حیوانی را آلوده می کند، در سرتاسر بافت های انسانی (مانند پوست، احشا، و سیستم عصبی مرکـزی) مهاجرت می کند. یک پاسخ ایمنی قوی در میزبان، مهاجرت کرم ها را موجب گشته و پاتولوژی را القا می کند. لاروا مایگرانس با عفونت های مشترک بین انسان و حیوان مرتبط است؛ حیوانات میزبانان طبیعی بوده و انسان ها به طور تصادفی آلوده می شوند. |
| ترکیب بهداشت ضعیف، رفتار های انسانی، و اقلیم های گرمسیری، به شیوع بالای عفونت با نماتود های "منتقل شونده توسط خاک" (آسکاریس، کرم شلاقی، و کرم قلاب دار) می انجامد. |

جدول ۷-۴۶. هلمنت های انگلی

| **عفونت های هلمنتی روده ای** |
|---|
| نماتود ها |
| انتروبیوس وِرمیکولاریس (کرمک) |
| تریکوریس تریکیورا (کرم شلاقی) |
| آسکاریس لامبریکوئیدس (کرم گرد انسان) |
| آنسیکلوستوما دئودنال و نِکاتور آمریکانوس (کرم های قلاب دار انسان) |
| اِسترونْژیلوئیدس اِسترکورالیس (کرم رشته ای) |
| تریکینلا اسپیرالیس |
| ترماتود ها |
| فاسیولوپسیس بوسکی (کرم قلاب دار روده ای غول آسا) |
| سستود ها |
| تینیا ساژیناتا (کرم نواری گوشت گاو) |

| |
|---|
| تینیا سولیوم (کرم نواری گوشت خوک) |
| دیفیلوبوتریوم لاتوم (کرم نواری پهن ماهی) |
| هایمِنولِپسیس نانا (کرم نواری کوتاه) |
| دیپیلیدیوم کانینوم (کرم نواری سگ) |
| **عفونت های هلمنتی خون و بافت** |
| نماتود ها |
| ووچِرِریا بانکروفتی (فیلاریازیس لنفاتیک) |
| بروگیا مالایی (فیلاریازیس لنفاتیک) |
| اونکوسرکا ولولوس (نابینایی رودخانه) |
| دراکونکولوس مِدینِنسیس (کرم گینه) |
| آنسیکلوستوما دئودنال و نکاتور آمریکانوس (خارش پا – عفونت های هلمنتی روده ای را ببینید) |
| استرونژلیوئیدس استرکورالیس (لاروا کارِنس – عفونت های هلمنتی روده ای را ببینید) |
| تریکینلا اسپیرالیس (تریکینلوزیس از لارو ها – عفونت های هلمنتی روده ای را ببینید) |
| لاروا مایگِرانس (عفونت های مشترک بین انسان و حیوان ناشی از نماتود های لاروی) |
| آنسیکلوستوما کانینوم (کرم قلاب دار سگ) |
| آنیساکیس سیمپلکس (کرم وال) |
| توکسوکارا کنیس (کرم گرد سگ) |
| بایلیساسکاریس پروسایونیس (کرم گرد راکون) |
| ترماتود ها |
| فاسیولا هپاتیکا (کرم قلاب دار کبد گوسفند) |
| کلونورکیس سینِنسیس (کرم قلاب دار کبد چینی) |
| پاراگونیموس وِسترمانی (کرم قلاب دار ریه) |
| شیستوزوما مانسونی، شیستوزوما جاپونیکوم، شیستوزوما هماتوبیوم (کرم های قلاب دار خون) |
| سستود ها (عفونت های ناشی از مراحل لاروی) |
| تینیا سولیوم (سیستیسِرکوزیس / نوروسیستیسرکوزیس – عفونت های هلمنتی روده ای را ببینید) |
| اکینوکوکوس گرانولوسوس (کیست هیداتیک) |

جدول ۸-۴۶. خلاصه ای از عفونت های هلمنتی بر اساس سیستم اندام

| انگل / بیماری | جایگاه عفونت | مکانیسم عفونت | تشخیص | درمان | ناحیه جغرافیایی |
|---|---|---|---|---|---|
| **نماتود های روده ای** | | | | | |
| انتروبیوس ورمیکولاریس کرمک | مجرای سِکوم (روده کور)، روده بزرگ | خوردن تخم ها؛ خود آلودگی با رفتار مقعدی – دهانی | آزمون نوار اِسکاچ؛ بررسی میکروسکوپی برای تخم ها | پیرانتِل پاموآت، مِبندازول | سرتاسر جهان، نواحی معتدل |
| تریکوریس تریکیورا کرم شلاقی | سکوم، روده بزرگ | خوردن تخم‌ها از خاک یا آب آلوده | آزمایش مدفوع برای O&P (تخم‌ها) | مبندازول، آلبِندازول | سرتاسر جهان، بسیار شایع |
| آسکاریس لامبریکوئیدس آسکاریازس، کرم گرد شایع | روده کوچک، لاروها سرتاسر ریه | خوردن تخم ها از آلودگی مدفوعی خاک یا غذا | آزمایش مدفوع برای O&P (تخم ها) | آلبندازول، مبندازول | سرتاسر جهان، بسیار شایع |
| آنسیکلوستوما دئودنال، نکاتور آمریکانوس کرم های قلاب دار انسان | روده کوچک، لاروها سرتاسر پوست، ریه ها | نفوذ لارو ها از خاک به پوست | آزمایش مدفوع برای O&P (تخم ها) | آلبندازول، مبندازول | سرتاسر جهان، نواحی گرمسیری |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| استرونژیلوئیدس استراکورالیس<br>استرونژیلوئیدیازیس<br>کرم رشته ای انسان | روده کوچک،<br>لاروها سرتاسر پوست، ریه ها | نفوذ لاروها از خاک به پوست و (به ندرت) عفونت مجدد خود به خودی | آزمایش مدفوع، خلط، شستشوی نایژه برای O&P (لاروها) | ایورمکتین، آلبندازول | سرتاسر جهان، نواحی گرمسیری و نیمه گرمسیری |
| تریکینلا اسپیرالیس<br>تریکینوزیس | هلمنت های بالغ در روده کوچک برای ۴-۱ ماه؛ لارو ها کیست شده در بافت عضلانی | خوردن گوشت آلوده و نادرست پخته شده ی خوک و سایر حیوانات | سرولوژی و بیوپسی عضله (لاروها) | آلبندازول (به علاوه استروئید ها برای علائم شدید) | سرتاسر جهان |
| **ترماتود روده ای** | | | | | |
| فاسیولوپسیس بوسکی<br>کرم قلاب دار غول آسای روده ای | روده کوچک | خوردن متاسرکاریاهای کیست شده در گیاهان آبزی | آزمایش مدفوع برای O&P (تخم ها) | پرازیکوآنتل | شرق و جنوب شرقی آسیا |
| **سستود های روده ای** | | | | | |
| تینیا ساژیناتا<br>کرم نواری گوشت گاو | روده کوچک | خوردن سیستیسرکوس‌های کیست شده در گوشت نادرست پخته شده گاو | آزمایش مدفوع برای O&P (قطعات کرم نواری) | پرازیکوآنتل | آفریقا، مکزیک، آمریکا، آرژانتین، اروپا، هر جایی که گوشت گاو خورده می شود. |
| تینیا سولیوم<br>کرم نواری خوک (همچنین سیستیسر کوزیس را ببینید) | روده کوچک | خوردن سیستیسرکوس‌های کیست شده در گوشت نادرست پخته شده ی خوک | آزمایش مدفوع برای O&P (قطعات کرم نواری) | پرازیکوآنتل | سرتاسر جهان، هرجایی که خوک خورده می شود، به ویژه مکزیک، آمریکای مرکزی و جنوبی، فیلیپین، جنوب شرقی آسیا |
| دیفیلوبوتریوم لاتوم<br>کرم نواری پهن ماهی | روده کوچک | خوردن لارو های کیست شده در ماهیِ نادرست پخته شده | آزمایش مدفوع برای O&P (قطعات کرم نواری) | پرازیکوآنتل | سرتاسر جهان، هرجایی که ماهی خام خورده می شود. |
| هایمنولپیسیس نانا<br>کرم نواری کوتاه | روده کوچک | خوردن تخم ها از مدفوع یا آب آلوده؛ عفونت مجدد خود به خودی از راه مدفوعی - دهانی | آزمایش مدفوع برای O&P (قطعات کرم نواری) | پرازیکوآنتل | سرتاسر جهان |
| دیپیلیدیوم کانینوم<br>کرم نواری سگ | روده کوچک | خوردن لارو ها در کک ها | آزمایش مدفوع برای O&P (قطعات کرم نواری) | پرازیکوآنتل | سرتاسر جهان |
| **عفونت های نماتود های بافتی** | | | | | |
| ووچریا بانکروفتی،<br>بروگیا مالایی<br>فیلاریازیس لنفاتیک | کرم های بالغ در گره های لنفاوی، مجاری لنفاوی | نیش پشه ها لارو ها را انتقال می هد. | اسمیر خون برای میکروفیلاریا ها | دی اتیل کاربامازین | نواحی گرمسیری و نیمه گرمسیری؛ کشور های جنوب صحرای آفریقا، جنوب شرقی آسیا، کشورهای غرب |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | اقیانوس آرام، هند، آمریکای جنوبی، کارائیب |
| اونکوسرکاوُلوُلوس<br>اونکورسرکاریازیس<br>نابینایی رودخانه آفریقایی | کرم های بالغ در ندول های پوست | نیش مگس سیاه لاروها را انتقال می دهد. | برش های پوست برای میکروفیلاریا ها، ندول‌های تحت جلدی | ایورِمِکتین | نواحی گرمسیری آفریقا، آمریکای مرکزی |
| دراکونکولوس<br>مِدینِنسیس<br>کرم گینه | کرم های بالغ تحت جلدی در پایین پا ها، مچ پا ها، و پا ها | نوشیدن آب آلوده به کوپِپود های آلوده | کرم ها در تاول پوست | برداشت آهسته کرم ها حول چوب، برداشت توسط جراحی، درمان زخم | به استثنای برخی کشور های جنوبی صحرای آفریقا، تقریباً ریشه کن شده است. |
| عفونت های زونوتیک (مشترک بین انسان و حیوان) | | | | | |
| آنسیکلوستوما کانینوم و سایر کرم های قلاب دار حیوانات اهلی<br>جوش های خزنده، CLM | لارو های تحت جلدی مهاجر | تماس با خاک آلوده به مدفوع سگ یا گربه | آزمایش فیزیکی و تاریخچه | آلبندازول، ایورمکتین، تیابندازول موضعی | نواحی گرمسیری و نیمه گرمسیری، بسیار محلی اما گسترده |
| آنیساکیس سیمپلکس<br>آنیساکیازیس<br>(VLM) | دستگاه گوارش — لارو ها در معده یا دیواره روده، به ندرت نفوذ به احشا | خوردن لارو ها در ماهی شور، خام، یا نادرست پخته شده | اندوسکوپی، رادیولوژی، ائوزینوفیلی | برداشت جراحی یا اندوسکوپیک کرم ها | حوضه اقیانوس آرام (ژاپن، کالیفرنیا، هاوایی)، کشور های اسکاندیناوی، هر جایی که مردم ماهی می خورند. |
| گونه‌های توکسوکارا<br>کرم های گرد سگ و گربه<br>(VLM، OLM، NLM) | لاروهای مهاجر در احشا، کبد، ریه، چشم، و مغز | خوردن تخم ها در خاک آلوده به مدفوع سگ یا گربه | سرولوژی، ائوزینوفیلی | آلبندازول، مبندازول | سرتاسر جهان، هر جایی که سگ ها و گربه ها مدفوع خود را دفع می کنند. |
| بایلیساسکاریس<br>پروسایونیس<br>کرم گرد راکون<br>(VLM، OLM، NLM) | احشا، سیستم عصبی مرکزی — مهاجرت لارو ها به چشم ها و مغز | خوردن تخم ها از مدفوع راکون | سرولوژی ( KR Kazacos، Dept Vet Med، Purdue Univ)، ائوزینوفیلی، تصویر برداری عصبی | آلبندازول، مبندازول، کورتیکو استروئید ها | آمریکای شمالی، اروپا، هر جایی که راکون ها مدفوع خود را دفع می کنند. |
| **عفونت های ترماتود های بافتی** | | | | | |
| فاسیولا هپاتیکا،<br>فاسیولیازیس،<br>کرم قلاب دار کبد انسان | کرم های بالغ در کبد (مجرای صفرا، پس از مهاجرت از میان پارانشیم) | خوردن متاسرکاریا ها در شاهی آبی، گیاهان آبزی | آزمایش مدفوع برای O&P (تخم ها) | تریکِلابندازول، بیتیونول | سرتاسر جهان، به ویژه نواحی پرورش گوسفند |
| کلونورکیس سینِنسیس<br>کلونورکیازیس،<br>کرم قلاب دار کبد چینی | کرم های قلاب دار در کبد (مجاری صفراوی) | خوردن متاسرکاریا ها در ماهی نادرست پخته شده ی آب شیرین | آزمایش مدفوع برای O&P (تخم ها) | پرازیکوآنتل | چین، کره، هندوچین، ژاپن، تایوان |
| پاراگونیموس وِسترِمانی<br>پاراگونیمیازیس،<br>کرم قلاب دار ریه | کرم های بالغ در ریه ها | خوردن متاسرکاریا ها در خرچنگ خام و سایر سخت پوستان آب شیرین | آزمایش مدفوع برای O&P، خلط، مایع حاصل از شستشوی نایژه (تخم ها) | پرازیکوآنتل | آسیا، آمریکای مرکزی، جنوبی و شمالی، آفریقا |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| شیستوزوما مانسونی بیلهارزیا، کرم قلاب دار خون، شیستوزوم | کرم های بالغ در سیاهرگ های روده بزرگ، کبد | نفوذ سرکاریا ها (لارو ها) به پوست در آب آلوده به حلزون | آزمایش مدفوع برای O&P (تخم ها) | پرازیکوآنتل | آفریقا تا خاور نزدیک، نواحی گرمسیری و نیمه گرمسیری، آمریکای جنوبی، کارائیب |
| شیستوزوما چاپونیکوم | کرم های بالغ در سیاهرگ های روده کوچک، کبد | نفوذ سرکاریاها (لارو ها به پوست در آب آلوده به حلزون) | آزمایش مدفوع برای O&P (تخم ها) | پرازیکوآنتل | چین، فیلیپین، ژاپن |
| شیستوزوما هماتوبیوم | کرم‌های بالغ در سیاهرگ‌های مثانه | نفوذ سرکاریاها (لاروها به پوست در آب آلوده به حلزون | ادرار بری O&P (تخم‌ها) | پرازیکوآنتل | آفریقا، به طور گسترده ،ماداگاسکار ، خاور میانه |
| **عفونت های سستود های بافتی** | | | | | |
| تینیا سولیوم (لاروی) سیستیسرکوزیس، نوروسیستیسرکوزیس (درگیری CNS) | سیستیسرکوس ها در پوست،کبد، ریه ها، کلیه ها، عضلات، چشم، مغز | خوردن تخم ها از راه مدفوعی - دهانی | CT اسکن، MRI، پرتو X، سرولوژی | برداشت جراحی، آلبندازول، پرازیکوآنتل | سرتاسر جهان، به ویژه نواحی پرورش خوک |
| اکینوکوکوس گرانولوسوس (لاروی) بیماری هیداتیک، کیست هیداتیک تک حفره ای | کیست هیداتیک در کبد، طحال، ریه ها، پریتونئوم، مغز | تماس با سگ‌ها، روباه ها، سایر سگ سانان، تخم ها از مدفوع | CT اسکن، MRI، پرتو X، سرولوژی | برداشت جراحی، آلبندازول، | سرتاسر جهان، به ویژه نواحی پرورش گوسفند |

اختصارات : CLM، لاروا مایگرانس جلدی (cutaneous larva migrans)؛ CNS، سیستم عصبی مرکزی (central nervous system)؛ CT، توموگرافی رایانه ای (computed tomography)؛ MRI، تصویر برداری رزونانس مغناطیسی (magnetic resonance imaging)؛ NLM، لاروا مایگرانس عصبی (neural larva migrans)؛ O&P، تخم ها و انگل ها (ova and parasites)؛ OLM ، لاروا مایگرانس چشمی ( ocular larva migrans)؛ VLM، لاروا مایگرانس احشایی (visceral larva migrans).

### انترobیوس ورمیکولاریس (کرمک – نماتود روده ای)

#### ارگانیسم

کرمک (pinworm) ماده (به طول حدوداً ۱۰ mm) از یک انتهای خلفی بلند، باریک، و نوک تیز برخوردار است. نر ها تقریباً ۳ mm طول داشته و در انتهای خلفی، انحنا دار هستند (شکل ۱۲-۴۶، A و B). کرمک ها در سرتاسر جهان یافت می شوند، اما در آب و هوای معتدل شایع تر از آب و هوای گرمسیری می باشند. آنها شایع ترین عفونت هلمنتی را در آمریکا ایجاد کرده و عمدتاً کودکان را آلوده می سازند.

#### آسیب شناسی و بیماری زایی

نشانه اصلی مرتبط با عفونت های کرمک خارش اطراف مقعد، به ویژه در شب، است، که از واکنش ازدیاد حساسیت نسبت به تخم هایی ناشی می‌گردد که توسط کرم های ماده ای که در شب از روده بزرگ مهاجرت می کنند، در ناحیـه اطراف مقعد گذاشته می شونـد. خارش ناحیـه مقعد به انتقال کمک می نماید، چرا که تخم ها ظرف ساعاتی پس از گذاشته شدن، عفونت زا هستند (انتقال دست به دهان). زود رنجی و خستگی در اثـر از دست رفتن خواب رخ می دهد، اما عفونت نسبتاً خوش خیم است.

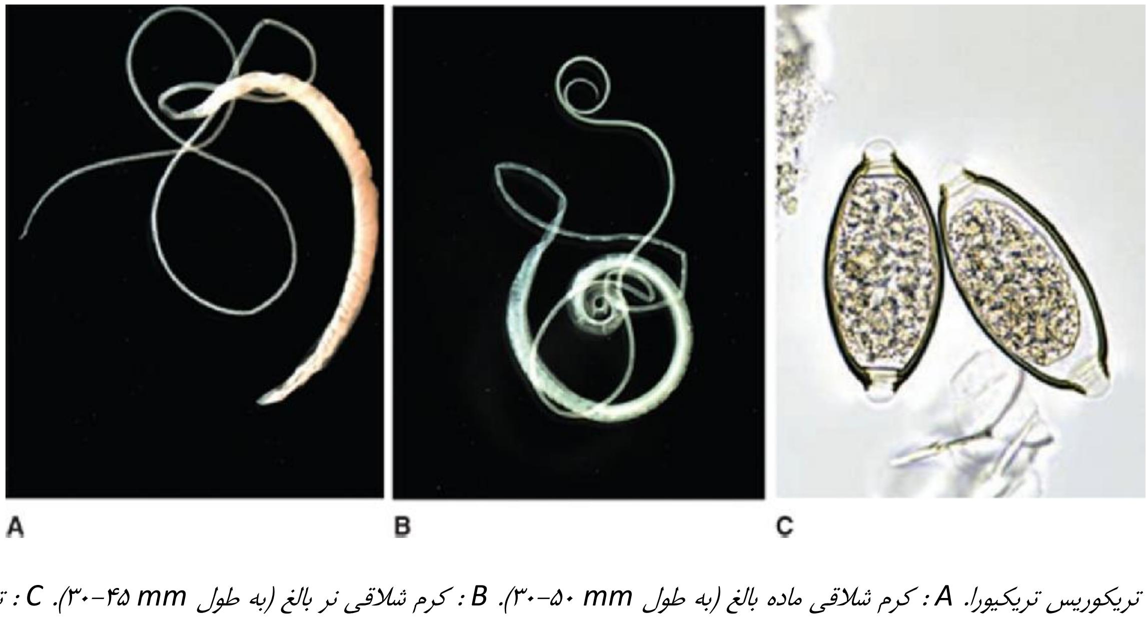
تخم ها با استفاده از تکنیک «نوار اسکاچ» در صبح، قبل از اجابت مزاج برداشته می شوند [Scotch Tape : نامی تجاری برای نوار چسب]. نوار شفاف اسکاچ در ناحیه اطراف مقعد گذاشته شده و آنگاه جهت بررسی، بر روی یک لام میکروسکوپی قرار داده می شود. تخم ها شبیه به توپ فوتبال بوده، پوسته بیرونی نازکی دارند، و طول آنها تقریباً ۶۰-۵۰ μm است (شکل ۱۲-۴۶، C). لارو های عفونت زا اغلب در دخل تخم ها قابل مشاهده اند. کرم هـای بالغ ممکن است در آزمـون O و P مدفوع دیـده شوند [ O&P test : آزمـون تخم هـا (ova) و انگل هـا (parasites)]. از آنجـایی که تخم ها سبک و بسیار عفونت زا هستند، شستن روتختی ها، حوله و لباس ها در آب گرم، جهت جلوگیری از عفونت مجدد اهمیت دارد.

*شکل ۱۲-۴۶. انتروبیوس ورمیکولاریس. A : کرمک ماده بالغ (به طول ۱۰ mm). B : کرمک نر بالغ (به طول ۳ mm). C : آزمون نوار اسکاچ، یک تخم کرمک (به طول ۶۰-۵۰ μm) را با لارو عفونت زای درون آن آشکار می سازد.*

**تریکوریس تریکیورا (کرم شلاقی – نمادتود روده ای)**

**ارگانیسم**

کرم های شلاقی ماده بالغ تقریباً ۳۰-۵۰mm طول دارند؛ کرم های نر بالغ کوچک تر اند (شکل ۱۳-۴۶، A و B). انتهای قدامی این کرم ها باریک و انتهای خلفی آنها ضخیم تر است که به آنها نمای «شلاق»، و از این رو نام کرم شلاقی می بخشد. کرم های شلاقی بالغ در روده بزرگ، جایی که کرم های نر و ماده جفت گیری می کنند، ساکن هستند. ماده ها تخم ها را آزاد می سازند (شکل ۱۳-۴۶، C) که به مدفوع منتقل می گردند، و تخم ها پس از حدود ۳ هفته انکوباسیون در خاک مرطوب و سایه دار، عفونت زا می شوند. انسان ها عفونت را با خوردن غذا های آلوده به تخم‌های عفونت زا کسب می نمایند. هنگامی که تخم‌ها خورده شوند، لارو ها در روده کوچک از تخم بیرون آمده، در آنجا به بلوغ می رسند و به روده بزرگ مهاجرت می‌کنند.



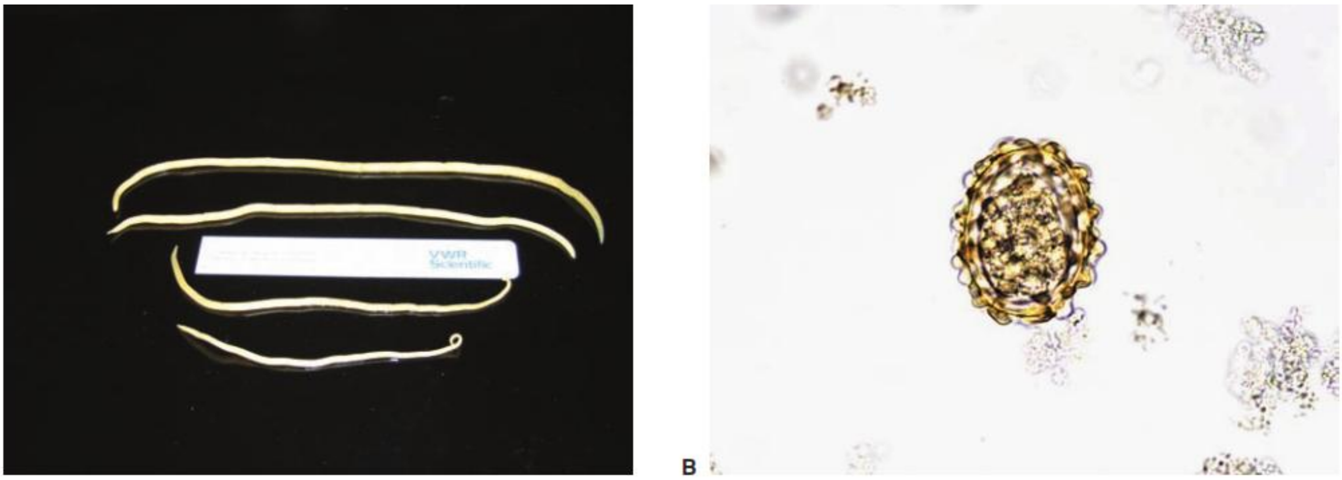

*شکل ۱۳-۴۶. تریکوریس تریکیورا. A : کرم شلاقی ماده بالغ (به طول ۵۰-۳۰ mm). B : کرم شلاقی نر بالغ (به طول ۴۵-۳۰ mm). C : تخم های کرم شلاقی (۵۰ μm) با سوراخ گیر های قطبی مشخص.*

انتهای قدامی کرم ها درون مخاط روده جای گرفته، به خونریزی های کوچک همـراه با تخریب سلول مخاطی و ارتشاح ائوزینوفیل هـا، لنف، و سلول های پلاسما منجر می شود. عفونت ها با بار کرمی پایین معمولاً بدون علامت اند، اما عفونت هایی که بار کرمی متوسط یا سنگین دارند، با درد در ناحیه تحتانی شکم، نفخ، و اسهال خود را نشان می دهند. عفونت شدید ممکن است به اسهال خونی شدید، درد های شکمی، تلاش دردناک فوری برای اجابت مزاج اما بدون تولید مقدار قابل توجهی از مدفوع، و پرولاپس (پایین افتادگی) رکتوم بیانجامد. گاهی اوقات کرم ها به آپاندیس مهاجرت کرده، آپاندیسیت را به وجود می آورند.

**آسکاریس لامبریکوئیدس (کرم لوله‌ای انسان – نماتود روده ای)**

**ارگانیسم**

آسکاریس های بالغ بزرگ هستند : ماده ها ۲۰-۵۰cm و نر ها ۱۵-۳۰ cm طول دارند (شکل ۱۴-۴۶). انسان ها عفونت را پس از خوردن تخم ها کسب می کنند؛ لاروها در دئودنوم از تخم خارج شده، در مخاط نفوذ می کنند، به سیستم گردش خون مهاجرت می‌نمایند، در مویرگ‌های ریوی جای می‌گیرند، به آلوئل‌ها نفوذ کرده، و از برونشیول به نای و حلق مهاجرت می کنند. لاروها خورده شده، و به روده باز می گردند و بالغ می شوند. پس از جفت گیری انگل های ماده می توانند در هر روز ۲۰۰,۰۰۰ تخم را رها سازند که به مدفوع عبور داده می شوند. تخم ها پس از حدود ۱ ماه در خاک، عفونت زا گشته و چند ماه عفونت زا باقی می مانند (شکل ۱۴-۴۶، B).



A B

*شکل ۱۴-۴۶. آسکاریس لامبریکوئیدس. A : کرم های ماده بالغ بزرگ تر از کرم های نر بالغ هستند (طول خط کش = ۱۶ cm). B : یک تخم آسکاریس (۵۵-۷۵ μm) با برآمدگی های مشخص.*

**آسیب شناسی و بیماری زایی**

چنانچه کرم های بالغ به تعداد بالا حضور داشته باشند، ممکن است انسداد مکانیکی روده و صفرا و مجاری پانکراس رخ دهد. چنانچه دارو هایی نظیر بیهوش کننده ها یا استروئید ها داده شوند، کرم‌ها گرایش به مهاجرت داشته، به سوراخ شدن روده و پریتـونیت (التهاب صفـاق)، عبـور مقعدی کرم ها، استفراغ، و درد شکمی می انجامند. مهاجرت لارو ها از میان ریه ها، به ویژه پس از عفونت ثاویه، یک پاسخ التهابی (پنومونیت) را القا می کند که به اسپاسم نایژه، تولید خلط و سندرم لوفلر (سرفه، ائوزینوفیلی، و ارتشاح ریوی) منجر می گردد [Löffler syndrome: بیماری‌ای که در آن ائوزفیوفیل‌ها در ریه در پاسخ به یک عفونت انگلی تجمع می یابند؛ نخستین بار در سال ۱۹۳۲ توسط ویلهِلم لوفلر توصیف گردید].

**آنسیکلوستوما دئودنال و نکاتور آمریکانوس (کرم های قلاب دار انسان – نماتود روده ای)**

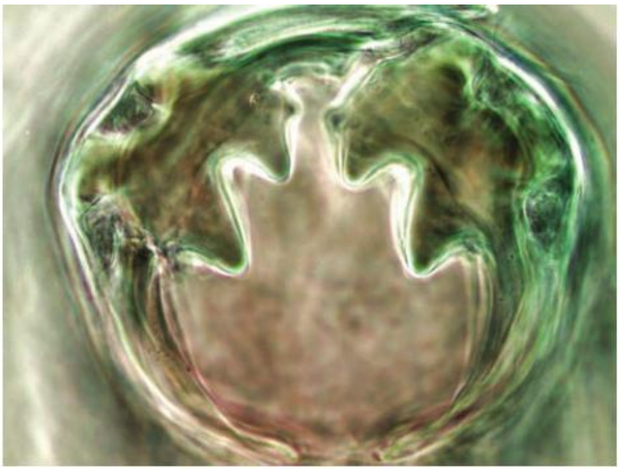
**ارگانیسم**

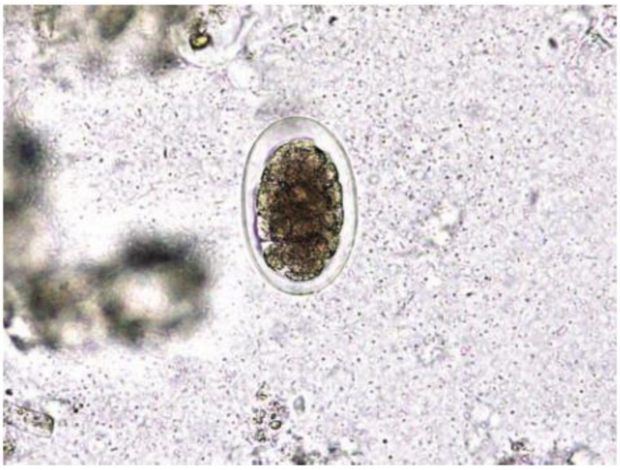
کرم‌های قلاب دار ماده تقریباً ۱۰mm طول دارند، نر ها اندکی کوچک‌تر اند و دارای یک عضو برای آمیزش جنسی (انتهای خلفی گسترده تر) هستند، که برای جفت گیری با ماده ها به کار می رود. ماده ها می توانند هر روز بیش از ۱۰,۰۰۰ تخم را در مدفوع آزاد سازند، و در آنجا لارو ها ظرف یک یا دو روز از تخم ها خارج می شوند (شکل ۱۵-۴۶، A). لارو ها می توانند برای چند هفته در خاک مرطوب بقا داشته باشند، و منتظر یک میزبان پا برهنه بمانند که بی خبر راه می رود. این لارو ها در پوست میزبان نفوذ کرده، و مشابه

آسکاریس در سرتاسر بدن میزبان مهاجرت می کنند و در نهایت به روده کوچک می رسند، و در آنجا به صورت کرم های بالغ در می آیند.

**آسیب شناسی و بیماری زایی**

در روده، کرم هـای بالغ با دندان هـای حفره دهانی خود به پرز هـای روده می چسبند (شکل ۱۵-۴۶، B)، و با کمک آنتی کوآگولانت (ضد انعقاد) ها، در خون و بافت به تغذیه می پردازند. چند صد کرم در روده می توانند بیماری کرم قلاب دار را موجب شوند، که با کم خونی شدید و کمبود آهن مشخص می گردد. علائم روده ای نیز شامل درد شکم و اسهال می باشند. عفونت پوستی اولیه با لارو، وضعیتی موسوم به «خارش پا» [ground itch] را پدید می آورد، که با قرمزی و خارش شدید مشخص می شود. پا ها و زانو ها جایگاه های شایع عفونت، در نتیجه ی مواجهه حاصل از راه رفتن با پای برهنه، هستند.


A


B

*شکل ۱۵-۴۶. آنسیکلوستوما دئودنال. A : کرم قلاب دار بالغ با دو جفت دندان در حفره دهانی. B : تخم کرم قلاب‌دار با پوسته نازک (μm ۷۵-۶۰) در برش اولیه از آزمون تخم و انگل.*

**استرونژیلوئیدس استرکورالیس (کرمک) [threadworm] انسانی – نماتود روده و بافت)**

**ارگانیسم**

ماده های بالغ اِسترِونژیلوئیدس اِسترِکورالیس (به طول حدوداً ۲ mm) که در روده ساکن اند، پارتِنوژِنیک هستند [پارتنوژنز : فرمی از تولید مثل غیر جنسی که در آن تخمِ بارور نشده، به یک فرد جدید توسعه می یابد]؛ به عبارت دیگر آنها برای تولید مثل به جفت گیری با کرم های نر نیاز ندارند. آنها در روده تخم می گذارند؛ لارو ها از تخم ها خارج شده و به مدفوع منتقل می شوند. این لاروها می توانند به فرم های انگلی یا کرم های آزاد زی نر و ماده توسعه پیدا کنند. کرم‌های آزاد زی نر و ماده جفت‌گیری کرده، چندین نسل از کرم‌ها را در خاک به وجود می آورند، کـه این موضوع مثالی بزرگ از سازگاری تکاملی برای حفظ جمعیت است. لارو های این فرم های آزاد زی تحت برخی شرایط محیطی، نظیر دما، می توانند به فرم های انگلی تبدیل شوند. از این رو، استرونژیلوئیدس استرکورالیس از سازگاری تکاملی منحصر به فردی برخوردار است که می‌تواند موفقیت تولید مثلی آن را تا حد زیادی ارتقا بخشد.

**آسیب شناسی و بیماری زایی**

چنانچه لارو های تازه هیچگاه در میزبان از تخم خارج نشوند، بلکه، به جای آن، تخم ها پوستـه خود را درون روده بیاندازند، استرونژیلوئیدس می تواند عفونت مجدد یا عفونت مجدد به خودی را ایجاد کند، که اهمیت پزشکی دارد. این لارو هـا در روده نفوذ نموده، در سرتـاسر گردش خون مهاجـرت می نمایند، و به ریه ها (شکل ۱۶-۴۶) و قلب (به سان مهاجرت کرم های قلاب دار در پی نفوذ به پوست) راه می یابند، و در روده به انگل های ماده توسعه پیدا می کنند. این نماتود ها قادر اند عفونت را سال های متمادی نگه دارند، و در رویداد سرکوب ایمنی، عفونت بیش از حد را موجب گردند، که در طی آن، عفونتی برق آسا و کشنده اتفاق می افتد. در عفونت های منتشر، علائم و نشانه های بالینی عمدتاً دستگاه گوارش (اسهال شدید، درد شکمی، خونریـزی گوارشی، تهوع، استفراغ)، ریه هـا ( سرفه، هموپتیزی [سرفه حاوی خلط خون آلود])، و پوست (بثورات جلدی، خـارش، لاروا کارِنس) را درگیـر می سازند. لارو های مهاجرت کننده از روده، باکتری های روده ای را حمل می نمایند که می تواند به عفونت هـای موضعی یا سپتی سمی، و در نتیجه، مرگ منجر گردد.

**تریکینلا اسپیرالیس (نماتود روده ای و بافت)**

**ارگانیسم**

تریکینلا اسپیرالیس با خوردن گوشت خام یا نادرست پخته شده ی خوک آلوده به مرحله لاروی این نماتود، کسب می گردد. در روده کوچک، لارو ها

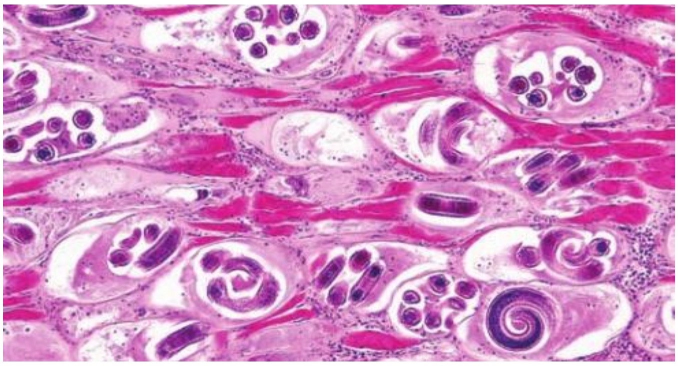
به کرم های بالغ پوست می اندازند و کرم های ماده پس از جفت گیری با کرم های نر، لارو های زنده را آزاد می سازند. لارو ها به روده نفوذ کرده، به گردش خون راه می یابند، و در نهایت در بافت عضلانی، به شکل کیست در می آیند. کرم های ماده بالغ برای چند هفته زنده می مانند و بعد از هفته نخست عفونت، ممکن است سبب اسهال، درد شکمی، و تهوع شوند. علائم روده ای خفیف بوده یا وجود ندارند و اغلب مورد توجه قرار نمی گیرند.

*شکل ۱۶-۴۶. لارو های استرونژیلوئیدس استرکورالیس از شستشوی نایژه.*

**آسیب شناسی و بیماری زایی**

علائم اصلی تریکینلوزیس عمدتاً از لارو های کیست شده در بافت عضلانی ناشی می شوند (شکل ۱۷-۴۶). مرحله مهاجرت بافتی حدود ۱ ماه، با تب بالا، سرفه، و ائوزینوفیلی، طول می کشد. همچنان که لارو ها در کیست جای می گیرند، ادم اتفاق می افتد و سلول های التهابی (سلول های پلی مورفو نوکلئر و ائوزنیوفیل ها) به بافت تراوش می کنند. کلسیفیکاسیون، که ممکن است لارو ها را تخریب نماید، ظرف ۶-۵ ماه رخ می دهد. بافت عضلانیِ بسیار فعال، نظیر دیافراگم، زبان، ماستر (عضله مخصوص جویدن)، عضلات میان دنده ها، و عضلات خارج چشمی معمولا آلوده می شوند. افراد ممکن است از درد عضلانی و ضعف رنج ببرند، و ائوزوفیلی ممکن است برای ۶ ماه افزایش یابد، اما بعد از آن کاهش پیدا کند.

تریکینلوزیس یک بیماری مشترک بین انسان و حیوان است؛ انسان ها با خوردن گوشت خام یا کم پخته شده خوک به عفونت دچار می گردند، اما آنها میزبان پایانی این عفونت هستند. (و عفونت از انسان ها به میزبان دیگری منتقل نمی شود). چرخه حیات در حیوانات وحشی مانند گراز و خرس یا در حیوانات اهلی (انتقال خوک به خوک) حفظ می شود.



*شکل ۱۷-۴۶. لارو های تریکینلا اسپیرالیس، کیست شده در بافت عضلانی*

**فاسیولوپسیس بوسکی (کرم قلاب دار روده ای غول آسا – ترماتود روده ای)**

فاسیولوپسیس بوسکی، کرم قلاب دار روده ای انسان (و خوک)، در آسیا یافت می شود و ۷۵-۲۰ mm طول دارد. مرحله متاسرکاریال لاروی بر روی گیاهان، نظیر شاه بلوط آبی یا بوته خار قرمز به صورت کیست در می آید. آنها به همراه گیاه خام خورده می شوند و آنگاه از کیست خارج گشته و در روده بالغ می گردند. اکثر عفونت ها خفیف و بدون علامت اند، اما بار کرمی سنگین باعث به وجود آمدن زخم، آبسه دیواره روده، اسهال، درد شکمی، و انسداد روده می شود.

**تینیا ساژیناتا (کرم نواری [کدو] گوشت گاو – سستود روده ای) و تینیا سولیوم (کرم نواری گوشت خوک – سستود روده ای و بافت)**

**ارگانیسم**

چنانچه انسان ها "گوشت گاو دارای کرم نواری" یا "گوشت خوک دارای کرم نواری" که حاوی لارو های مثانه مانند، موسوم به سیستیسرکوس ها است، را بخورند، به ترتیب به عفونت تینیا ساژیناتا و عفونت تینیا سولیوم دچار خواهند شد. سیستیسرکوس ها که حدوداً به اندازه نخود فرنگی هستند، به کرم های بالغی توسعه می یابند که طول آنها در روده به چند متر می رسد. کرم های بالغ معمولاً مشکلات اندکی ایجاد کرده و این مشکلات اکثراً بدون علامت اند؛ علائم خفیف روده ای شامل اسهال و درد شکمی می باشند.

در روده، قطعات انتهاییِ مملو از تخم، از کرم بالغ جدا گشته و به همراه مدفوع انسان به بیرون فرستاده می شوند. هنگامی که تخم ها از مدفوع انسان توسط گاو (تینیا ساژیناتا) یا خوک (تینیا سولیوم) خورده شوند، لارو ها از تخم خارج شده، مهاجرت می کنند، و در بافت های مختلف، از جمله عضله گاو یا عضله خوک، در قالب سیستیسرکوس ها در کیست جای می گیرند. هنگامی که انسان‌ها گوشت خام یا کم پخته شده ی حاوی سیستیسرکوس‌ها

را بخورند، آلوده می شوند. سپس، این سیستیسرکوس ها در روده انسان به کرم های بالغ توسعه می یابند.

### آسیب شناسی و بیماری زایی

یک تفاوت مهم از نظر پزشکی میان تینیا ساژیناتا و تینیا سولیوم آن است که انسان ها می توانند، به سان خوک ها میزبان حدواسط تینیا سولیوم باشند. بنابراین، چنانچه انسان‌ها تخم های تینیا سولیوم را بخورند، سیستیسرکوس‌ها در بافت های مختلف انسان، از جمله پوست، عضله (شکل ۱۸–۴۶، A)، کلیه، قلب، کبد، و مغز (شکل ۱۸–۴۶، B) به حالت کیست در می آیند. این وضعیت در انسان تحت عنوان سیستیسرکوزیس شناخته می‌شود و علائم با بافت های درگیر مرتبط اند (برای مثال، کاهش بینایی یا اوفتالموسیستیسرکوزیس؛ در نوروسیستیسرکوزیس، علائم عبارتند از : سردرد، تهوع، استفراغ، اختلالات ذهنی، و تشنج ناشی از سیستیسرکوس‌های کیست شده در مغز). در مورد کرم نواری تینیا ساژیناتای گوشت گاو، تنها کرم های بالغ در انسان ها توسعه پیدا می کنند، و سیستیسرکوس های تینیا ساژیناتا در انسان ها توسعه نمی یابند (آنها فقط در گاو یا سایر علفخواران توسعه پیدا می کنند).

### دیفیلوبوتریوم لاتوم (کرم نواری پهن ماهی – ستود روده ای)

#### ارگانیسم

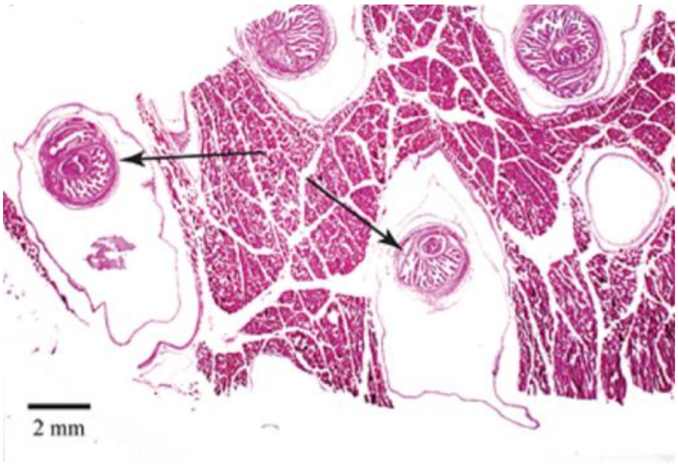
دیفیلوبوتریوم لاتوم، کرم نواری پهن ماهی در انسان (و بسیاری از حیوانات ماهی‌خوار) اندازه ای بزرگ داشته، گاه طول آن به بیش از ۱۰ متر می رسد. انسان ها زمانی عفونت را کسب می کنند که ماهی خام یا نادرست پخته شده ی آلوده به لارو هایی موسوم به پِلروسِرکوئید را بخورند. این لارو ها در گوشت ماهی شبیه دانه های سفید برنج هستند. در روده، کرم به سرعت رشد کرده و زنجیره ای از قطعات را ایجاد می کند که قادر اند روزانه بیش از ۱ میلیون تخم را آزاد سازند.

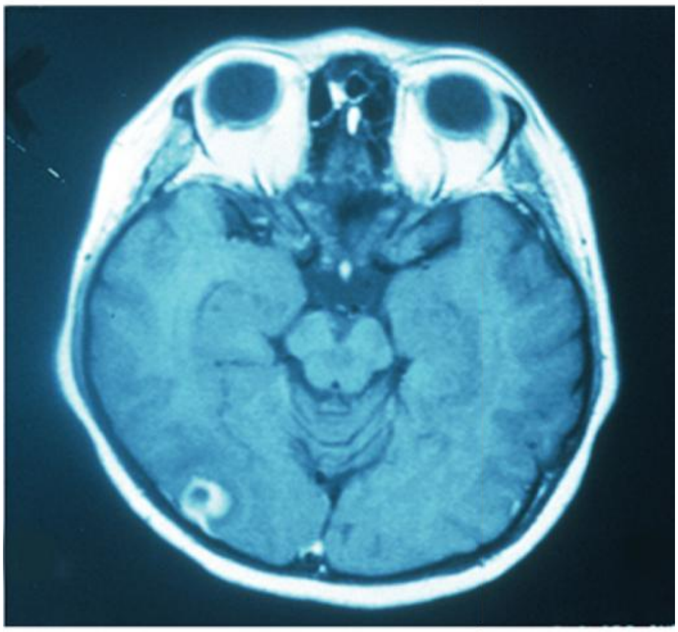
### آسیب شناسی و بیماری زایی

بیماری ناشی از کرم های نواری عمدتاً شامل درد شکمیِ مبهم و از دست دادن اشتها است، که به از دست دادن وزن منجر می شود. دیفیلوبوتریوم لاتوم از یک ظرفیت نامعمول برای جذب ویتامین $B_{12}$ برخوردار است، و در برخی از گروه ها – به ویژه فنلادی ها – کمبود ویتامین $B_{12}$، که به سطوح مختلفی از کم خونی کشنده می انجامد، به ندرت ممکن است رخ دهد.

### هایمنولپسیس نانا (کرم نواری کوتاه – سستود روده ای)

هایمِنولِپیس نانا، کرم نواری کوتاه انسان (و جوندگان)، تنها حدود ۴ cm طول دارد. این کرم در سرتاسر جهان یافت می شود، و یکی از شایع ترین عفونت های کرم نواری در انسان ها است، به دلیل این واقعیت که تخم ها می توانند مرحله نموی معمول را به مدت اندک در یک حشره طی کنند و انسان ها مستقیماً از تخم های عبور داده شده به مدفوع سایر انسان ها آلوده گردند (چرخه حیات مستقیم). از سوی دیگر، چنانچه حشره ای که نگه دارنده مرحله لاروی است، سهواً خورده شود، لارو ها در انسان ها به کرم های بالغ توسعه می یابند (چرخه حیات غیر مستقیم). انسان ها می توانند از هر دو راه آلوده شوند.




*شکل ۱۸–۴۶. سیستیسرکوزیس تینیا سولیوم. A : چند سیستیسرکوس (فرم لاروی) کیست شده در عضله. B : یک سیستیسرکوس منفرد در اسکن MRI از مغز.*

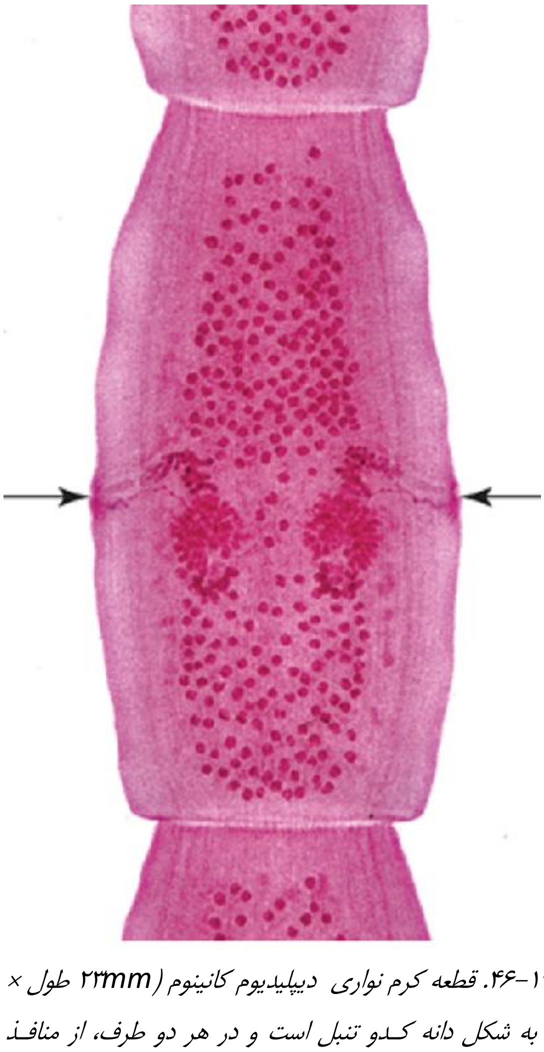
### آسیب شناسی و بیماری زایی

گاهی اوقات، در نتیجه ی عفونت مجدد خود به خودی داخلی، هنگامی که تخم ها بدون ترک روده، خارج شوند، عفونت هایی شدید، عمدتاً در کودکان

رخ می دهند. به غیر از این موارد از عفونت های بسیار شدید، بیماری ناشی از این کرم‌ها محدود به اختلالات خفیف روده ای است.

### دیپیلیدیوم کانینوم (کرم نواری سگ – سستود روده ای)

دیپیلیدیوم کانینوم یک سستود است که معمولاً کانید ها (سگ سانان)، فیلید ها (گربه سانان)، و صاحبان حیوانات خانگی، به ویژه کودکان، را آلوده می نماید. کرم های بالغ ساکن روده بوده و قطعات دو منفذ دارِ مشخص حاوی دستجات تخم را در مدفوع میزبان رها می سازند (شکل ۱۹-۴۶). تخم ها توسط کک های لاروی خورده شده، انگل در کک ها به مرحله لاروی خود توسعه می یابد. کک های بالغ آلوده که هنوز حامل انگل هستند، به نو به خود توسط سگ ها و گربه ها، به هنگام لیسیدن جایگاهی که کک در آنجا در حال گزش است، خورده می شوند. به دلیل ارتباط نزدیک انسان ها با حیوانات خانگی (و کک های شان)، آنها ممکن است عفونت را کسب کنند، اما اکثر این عفونت ها بدون علامت اند. در کودکان، عفونت می تواند به اسهال و بی قراری منجر شود.



*شکل ۱۹-۴۶. قطعه کرم نواری دیپلیدیوم کانینوم (۲۳mm طول × ۸mm عرض) به شکل دانه کدو تنبل است و در هر دو طرف، از منافذ تناسلی مشخص (پیکان ها) برخوردار می باشد.*

### عفونت های هلمنتی خون و بافت

### ووچریا بانکروفتی و بروگیا مالایی (فیلاریازیس لنفاتیک – نماتود های بافت)

#### ارگانیسم ها

این نماتود های رشته ای (filarid)، وورچِریا بانکروفتی، بروگیا مالایی، و اونکوسرکا وُلوُلوس، کرم هایی باریک و طویل اند، که فرم های بالغ آنها در بافت یافت می شوند. فیلاریازیس لنفاتیک از کرم های بالغ ووچریا بانکروفتی و بروگیا مالایی ناشی می شود و بیش از ۱۲۰ میلیون نفر را در ۸۰ کشور، در سرتاسر نواحی گرمسیری و نیمه گرمسیری آسیا، آفریقا، غرب اقیانوس آرام، و بخش هایی از جزایر کارائیب و آمریکای جنوبی تحت تأثیر قرار داده است. ووچریا بانکروفتی و بروگیا مالایی بالغ (ماده ها به طول ۶۰-۱۰۰mm؛ نرها به طول ۱۵-۴۰mm) در عروق لنفاوی یافت می‌شوند، و در آنجا ماده های لارو های کوچک، موسوم به میکروفیلاریا را در لنف رها می سازند. میکروفیلاریا ها به خون محیطی جاروب شده و بر اساس عادات خونخواری حشره ناقل (تحت عنوان دوره تناوب)، در زمان های خاصی از روز، در خون محیطی یافت می گردند. در مورد ووچریا بانکروفتی و بروگیا مالایی، عفونت توسط پشه ها منتقل می شود؛ بنابراین پیشگیری در درجه اول شامل محافظت در برابر گزش پشه است. اقدامات کنترلی، استفاده از مواد دافع حشرات، پشه بند، و لباس های محافظ را شامل می شوند.

#### آسیب شناسی و بیماری زایی

کرم های بالغ جای گرفته در بافت های لنفاوی مسبب واکنش های التهابی و فیبروتیک هستند. علائم و نشانه های عفونت حاد عبارتند از : لنفانژِنیت (التهاب یک یا تعدادی از عروق لنفی)، همراه با تب، گره های لنفاوی دردناک، ادم، و التهابِ گسترش یافته از گره های لنفاویِ آسیب دیده. الفنتیازیس (پافیلی) نامی برای بزرگ شدن وحشت آور دست و پا، سینه ها، و اندام های تناسلی است که در عفونت مزمن رخ می دهد (شکل ۲۰-۴۶) و یک پاسخ ایمونوپاتوژنیک به کرم های بالغ یا در حال مرگ در بافت های لنفاوی می باشد.

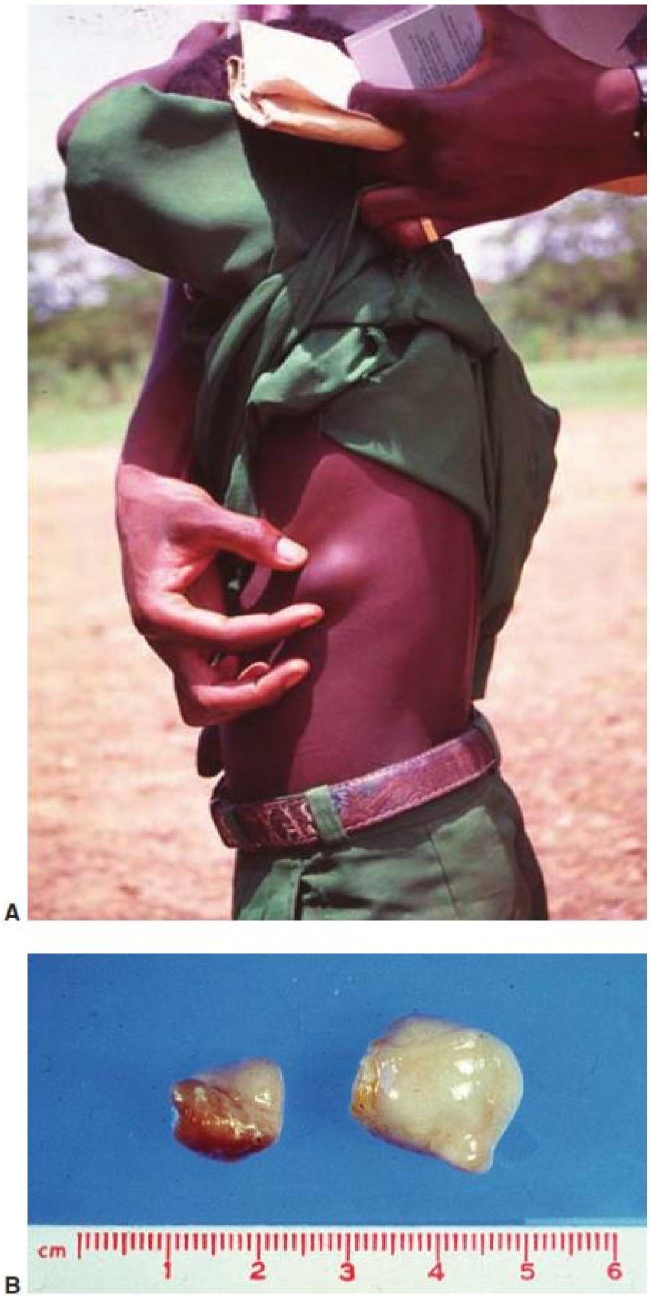
### اونکوسرکا وُلوُلوس (نابینایی رودخانه – نماتود بافت)

سازمان بهداشت جهانی تخمین می زند که شیوع جهانی اونکوسرکیازیس بیش از ۲۵ میلیون است، که ۳۰۰,۰۰۰ نفر از آنها نابینا و ۸۰۰,۰۰۰ نفر دیگر توسط این انگل به آسیب بینایی دچار هستند. اکثر افراد آلوده در غرب و مرکز آفریقا زندگی می کنند، اما بیماری همچنین در یمن و شش کشور در قاره آمریکا یافت شده است.

*شکل ۲۰-۴۶. یک زن مبتلا به فیلاریازیس لنفاتیک.*

**ارگانیسم**

عفونت های اونکوسرکا ولولوس هنگامی انتقال می یابند که مگس های سیاه آلوده از جنس سیمولیوم بر روی پوست انسان تغذیه کنند. این مگس ها مانند پشه ها عروق خونی را با بخش های نازک و ظریف دهانی سوراخ نمی کنند. به جای آن، مگس سیاه بافت پوست را می ساید و بر روی استخر خون و بافت به تغذیه می پردازد، و در آنجا اونکوسرکا های لاروی را آزاد می نماید. در بافت های تحت جلدی، لارو ها به کرم های بالغ توسعه می یابند (ماده ها ۵۰-۳۳ cm و نر ها ۴۲-۱۹ cm طول دارند)؛ آنها در بافت های تحت جلدی، با بافت میـزبان محصور گشته، ندول یا گـرهک (اونکوسرکوم) را به وجود می آورند که ۵-۱ cm قطر دارد (شکل ۲۱-۴۶). کرم های بالغ جفت گیری نموده و ماده ها میکروفیلاریا ها را آزاد می کنند، که در پوست مهاجرت می نمایند. مگس سیاه در جریان گزش خود، میکروفیلاریا ها را فرو می بلعد، و میکروفیلاریا ها در مگس سیاه پس از حدود ۱ هفته به لارو های عفونت زا تبدیل می شونـد. مگس هـای سیاه به منظور تولیـد مثل به رودخانه های سریع جریان و آب های به خوبی اکسیژن دار نیاز دارند، از این رو نام بیماری، «نابینایی رودخانه» (river blindness) است.



*شکل ۲۱-۴۶. اونکوسرکا ولولوس A : لمس یک ندول تحت جلدی با دست. B : ندول هایی که از طریق جراحی برداشت شده اند، واجد کرم های بالغِ مارپیچی می باشد.*

**آسیب شناسی و بیماری زایی**

در مورد اونکوسرکا، میکروفیلاریا های آزاد شده از کرم های ماده شدید ترین آسیب را موجب می شوند. مهاجرت میکروفیلاریا ها منحصراً در مایعات میان بافتی پوستی و بافت هـای زیر پوستی ( و نه در گردش خون) دیـده شده، به تغییـرات در رنگدانـه پوست و از دست رفتن فیبر هـای الاستیک منتهی می گردد، که «کشاله ران آویزان شده» (hanging groin)، دیگر تغییرات پوستی، و خارش شدید، گاه مقاوم به درمان و غیر قابل تحمل، را به دنبال دارد. عارضه ی به مراتب جدی تر، نابینایی است که بر میلیون ها نفر، عمدتاً

در آفریقا (بیشتر بر مردان) تأثیر می‌گذارد. از دست رفتن بینایی طی سال‌های زیادی پس از تجمع میکروفیلاریا ها در مایع زجاجیه اتفاق می افتد، زیرا میکروفیلاریا ها توسط خون حمل نشده و می توانند تغلیظ شوند و در مایعات چشم باقی بمانند. تیرگی بینایی، فتوفوبی (نور گریزی)، و در نهایت آسیب شبکیه چشم، به نابیناییِ بهبود ناپذیر می انجامد.

## دراکونکولوس مدیننسیس (کرم گینه – نماتودبافت)

### ارگانیسم

کرم گینه (رشته ای) از دور خویشاوند دراکونکولوس مِدینِنسیس، دارای یک چرخـه آبی از طریق کوپپود ها (کک هـای آبی؛ گروهی فراون از سخت پوستان کوچک آبزی) می باشد. [کوپپود ها : گروهی از سخت پوستان کوچک اند که در دریا و تقریباً هر زیستگاه آب شیرینی یافت می شوند]. کوپپود ها لارو های آزاد شده از تاول های پوستی انسان را در هنگام فرو بردن پوست در آب سرد خورده، تعداد زیادی لارو را به بیرون می فرستند. کوپپود های آلوده با نوشیدن آب تصفیه نشده سهواً خورده می شوند. کرم ها پس از یک سال سرگردانی در بدن بالغ شده و جفت گیری می کنند. سپس ماده ها به پوست – معمولاً پایین پا – رفته، در آنجا تاول هایی را در نزدیکی روی پا و مچ پا به وجود می آورند. چه راهی برای تسکین درد و سوزش ناشی از تاول ها بهتر از فرو بردن پای مبتلا در آب سرد است؟ آب سرد کرم گینه ماده را تحریک نموده، لارو ها آزاد می شوند، و چرخه حیات تداوم می یابد.

### آسیب شناسی و بیماری زایی

دراکونکولوس مدیننسیس طیف گسترده ای از تغییرات پاتولوژیک را بر اساس جایگاه عفونت و پاسخ میزبان به حضور انگل یا برداشت کرم ایجاد می کند. بیشترین بیماری ناشی از کرم گینه ماحصل عفونت های باکتریایی ثانویه است. این عفونت ها ممکن است در نتیجه ی سپتی سمی در نقطه خروج انتهای قدامی کرم از تاول های جلدی باشند. کرم های بالغ کشته شده (یا قطعات آنها) در پوست نیز ممکن است عفونت شدید، منجر به قانقاریا یا آنافیلاکسی (واکنش ازدیاد حساسیت) را آغاز کنند. این کرم ها از علل مهم ناتـوانی و از دست دادن اقتصاد در آفـریقا شمـرده می شوند. در آفـریقا، تلاش هـای کنترلی با هدف ریشه کنی در جریـان بوده و احتمال ریشه کنی کامل در عرض چند سال می رود.

## لاروا مایگرانس (عفونت های نماتود لاروِی مشترک بین انسان و حیوان)

### ارگانیسم ها

لاروا مایگِرانس هنگامی رخ می دهد که انسان ها به نماتود هایی آلوده شوند که به طور طبیعی انگل میزبان های حیوانی هستند. انسان ها میزبانان پایانی می باشند؛ لارو ها تخریب گشته یک پاسخ ایمنی را علیه کرم های مرده یا در حال مرگ فرا می خوانند، و آنها در انسان ها از نظر تولید مثلی به بلوغ نمی رسنـد. ائوزینوفیلی ویـژگی ای شایع است و آزمـایشات مدفوع برای تخم ها و انگل ها کمک کننده نیستند. چند فرم از لاروا مایگرانس وجود دارد [larva migrnas : جـوش هـای پوستی وزیکولار یا پاپـولار قرمـز و خارش دار که به نظر می رسد مهاجرت (migrate) می کنند].

### آسیب شناسی و بیماری زایی

کاتانئـوس لاروا مایگـرانس یـا لاروا مایگـرانس جلـدی (CLM) [cutaneous larva migrans] : کـه همچـنین جـوش خزنـده (creeping cruption) نام دارد، هنگامی کسب می گردد که پوست برهنـه (اغلب دست هـا و پا هـا) با لارو هـای آنسیکلوستوما کانینوم، کرم قلاب دار سگ، منتقل شونده تـوسط خـاک، تماس پیدا کند؛ لارو هـا در لایه های اپیتلیال پوست مهاجرت نموده، اثر های خارش دار قرمز رنگ را بر روی پوست به جـای می نهند. نشانه هـای CLM عبارتنـد از : قرمـزی و پاپول ها در جایگاه ورود و اثر های جا به جا شونده از التهاب قرمز.

ویـسرال لاروا مایگـرانس یـا لاروا مایگـرانس احشایـی (VLM) [visceral larva migrans] : پستانداران دریایی (مانند خوک آبی، دلفین، و وال) میزبان های طبیعی آنیساکیس (کرم وال) هستند. این لارو ها (به طول حدوداً ۱۵ mm) در میزبان های حدواسط نظیر ماهی کاد، شاه ماهی، ماهی آزاد، و راک فیش (هر نوع ماهی که در میان صخره ها زندگی می کند) یافت می شوند. چنانچه آنها همراه با ماهی های خام یا خوب پخته نشده خورده شوند، می توانند به مخاط معده یا بافت روده هجوم ببرند و درد شکمی شدیدی را موجب گردند که به آپاندیسیت یا انسداد روده کوچک شباهت دارد. پیرامون لارو ها در معده یا بافت های روده، گرانولوم هـای ائوزینوفیلیک شکل می گیـرند، و لارو هـا می توانند به بافت هـای خارج از دستگاه گوارش مهاجرت نمایند.

اوکـولار لاروا مایگـرانس یا لاروا مایگـرانس چشمـی (OLM) [ocular larva migrans] و نئورال لاروا مایگرانس یا لاروا مایگرانس عصبی (NLM) [neural larva migrans] : خوردن تخم های کرم گرد سگ (توکسوکارا کنیس) و کرم گرد راکون (بایلیساسکاریس پروسایونیس) می تواند به VLM، OLM، و NLM بیانجامد. لارو ها در روده از تخم خـارج گشته، و در سرتاسر جـریان خـون مهاجـرت می کنند. لارو ها در بافت های مختلفی ساکن شده که به تشکیل گرانولوم پیرامون لارو منتهی می شـود. علائـم VLM شامل هپاتـومگالی و ائـوزینوفیلی می باشند؛ OLM می تواند به اختلال در بینایی و نابینایی در چشم مبتلا منجر گردد. یک لارو منفرد در مغز (NLM) می تواند اختلال شدید در

عملکرد حرکتی و نابینایی را موجب شود و عفونت های ناشی از کرم گرد راکون می توانند کشنده باشند.

## کلونورکیس سیننسیس (کرم قلاب دار کبد چینی)، فاسیولا هپاتیکا (کرم قلاب دار کبد گوسفند)، و پاراگونیموس وسترمانی (کرم قلاب دار ریه) – ترماتودهای بافت

### ارگانیسم ها

تخمین زده می شود که بیش از ۹۸۰ میلیون نفر از جنوب شرقی آسیا و ناحیه غربی اقیانوس آرام در خطر کسب عفونت منتقل شونده توسط غذا ناشی از کلونورکیس، فاسیولا، و پاراگونیموس به سر می برند.

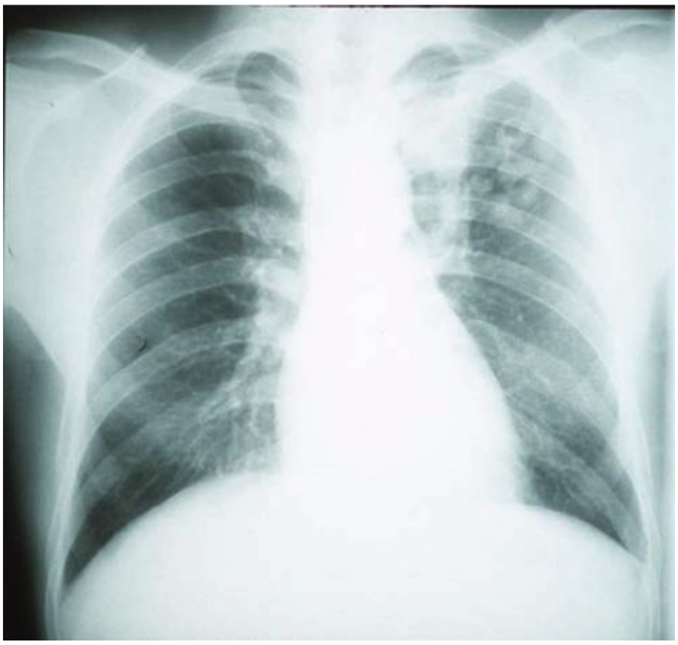
هنگامی که انسان ها مواد غذایی نپخته یا به طور نادرست پخته شده را از مناطق اندمیک مصرف نمایند، می توانند کلونورکیس را با خوردن متاسارکاریا های کیست شده در ماهیان آب شیرین (مانند کپور)، فاسیولا را با خوردن متاسرکاریا های کیست شده در گیاهان آبزی (شاهی آبی)، و پاراگونیموس را با خوردن میزبان های سخت پوست نظیر خرچنگ آب شیرین (اغلب به صورت خرد شده در سس سالاد) کسب کنند.

### آسیب شناسی و بیماری زایی

متاسرکاریا های کلونورکیس سیننسیس (کرم قلاب دار کبد چینی) در روده از کیست خارج گردیده و به مجاری صفراوی مهاجرت می کنند. در مجاری صفراوی می توان ۱۰۰۰-۵۰۰ کرم بالغ یا بیشتر از این تعداد را یافت. کرم های قلاب دار کبد چینی باعث تحریک مکانیکی مجاری صفراوی می شوند که به فیبروز و هایپرپلازی (پرباختگی) می انجامد. در عفونت های سنگین، کرمها باعث تب، لرز، درد اپیگاستریک (درد روی معده) و ائوزینوفیلی (افزایش ائوزینوفیل ها) می شوند.؛ کُلانژیت مزمن (التهاب مزمن مجاری صفراوی) ممکن است تا آتروفی (تحلیل) پارانشیم کبد، فیبروز پورتال، یرقان ناشی از انسداد صفراوی، و سیروز کبد پیش رود.

فاسیولا هپاتیکا (کرم قلاب دار کبد گوسفند) که معمولاً در کبد گوسفند، گاو، و سایر علفخواران یافت می شود، به دیواره روده نفوذ کرده، وارد کوئلوم (حفره بدن) می شود، و به بافت کبد هجوم می برد، و در مجاری صفراوی ساکن می گردد. عفونت حاد باعث درد شکمی، تب دوره ای، ائوزینوفیلی، و از دست دادن وزن به علت آسیب کبدی می شود. عفونت مزمن ممکن است بدون علامت باشد یا به انسداد دوره ای مجرای صفراوی منجر شود.

متاسرکاریا های پاراگونیموس وسترمانی (کرم قلاب‌دار ریه انسان) در روده انسان از کیست خارج شده، و کرم های جوان به ریه ها مهاجرت می کنند، و توسط بافت ریه محصور می شوند (شکل ۲۲-۴۶). تخم های آزاد شده توسط کرم های بالغ، رو به بالا و به سمت نای و حلق حرکت کرده، در قالب خلط خارج و بلعیده می شوند، و سپس به مدفوع عبور داده می شوند. تخم ها در ریه یک پاسخ التهابی را فرا می خوانند، و گرانولوم ها در پیرامون تخم ها شکل می گیرند. درون ریه، کرم های قلاب دار بالغ ریه به صورت گرهک های متمایل به خاکستری – سفید به اندازه تقریباً ۱ cm، به نظر می رسند، اما کرم ها می توانند در دیگر جایگاه ها (مغز، کبد، و دیواره روده) یافت شوند. از آنجایی که علائم ریوی سل ریوی به علائم ریوی پارا گونیمیازیس (سرفه و هموپتیزی) شباهت دارند، در تشخیص افتراقی، در نظر گرفتن عفونت با کرم قلاب دار ریه مهم است.



*شکل ۲۲-۴۶. کرم‌های بالغ پاراگونیموس وسترمانی در یک عکس رادیولوژی از قفسه سینه، در ربع فوقانی سمت چپ ریه دیده می شوند.*

## شیستوزوما مانسونی، شیستوزوما جاپونیکوم، و شیستوزوما هماتوبیوم (کرم های قلاب دار خون)

### ارگانیسم ها

تخمین زده می شود که بیش از ۲۰۰ میلیون نفر در سرتاسر جهان به گونه های شیستوزوما آلوده باشند. کرم های بالغ طویل و باریک بوده (نر ها ۱۲-۶ mm و ماده ها ۱۷-۷ mm طول دارند) و می توانند در عضو رابط (کوپیولا) برای ۲۰-۱۰ سال در سیستم وریدی زندگی کنند (شکل ۲۳-۴۶، A). شیستوزوما مانسونی : سیاهرگ های مزانتریک تحتانی روده بزرگ؛ شیستوزوما جاپونیکوم : سیاهرگ های مزانتریک تحتانی و فوقانی روده کوچک؛ شیستوزوما هماتوبیوم : سیاهرگ های مثانه.

انسان‌ها زمانی عفونت را کسب می نمایند که با آب آلوده به سرکاریا های عفونت زا تماس داشته باشند. سرکاریا ها به حرارت بدن و لیپید های پوست جذب می شوند و شروع به سوراخ کردن پوست می‌کنند. طی ۳۰ دقیقه،

سرکاریا ها در اپیدرم نفوذ کرده و به شیستوزومیول ها تغییر شکل می یابند؛ سپس وارد گردش خون محیطی می شوند، و نهایتاً در سیستم هپاتو پورتال (سیاهرگ باب کبد) یا شبکه وریدی اطراف مثانه، به کرم های بالغ تبدیل می گردند. شیستوزوم های ماده تقریباً ۸-۵ هفته بعد از عفونت، تخم ها را آزاد می سازند.

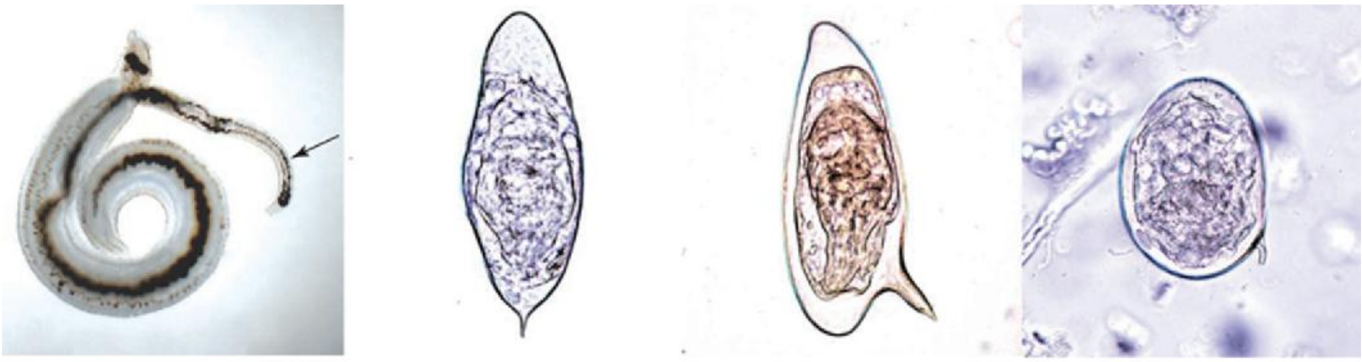
**آسیب شناسی و بیماری زایی**

مهم ترین آسیب شناسی با تخم های شیستوزوم ها و نه با کرم های بالغ، مرتبط است. شیستوزوم های ماده می توانند روزانه صد ها یا هزاران تخم را در سیستم وریدی بگذارند. هنگامی که تخم ها آزاد شوند، بسیاری از آنها به گردش خون برگشت نموده و در کبد (شیستوزوما مانسونی و شیستوزوما چاپونیکوم) یا مثانه (شیستوزوما هماتوبیوم)، ساکن می شوند، در حالی که سایر تخم ها قادر اند به مجرای روده برسند و همراه با مدفوع (شیستوزوما مانسونی و شیستوزوما جاپونیکوم) یا همراه با ادرار (شیستوزوما هماتوبیوم) به بیرون فرستاده شوند. واکنش گرانولوماتوس، تخم ها را احاطه می کند و به فیبروز کبد با شیستوزوما مانسونی و شیستوزوما جاپونیکوم می انجامد. در موارد مزمن از جریان خون به کبد ممانعت می شود، که به فشار خون بالای پورتال، تجمع آسیت (مایع سروزی) در حفره شکمی، هپاتو اسپلنو مگالی (بزرگ شدن کبد و طحال) و واریس های مری منجر می گردد.

با عفونت های شیستوزوما هماتوبیوم، درگیری دستگاه ادراری وجود دارد : درد پیشابراه (مجرای ادرار)، افزایش دفعات ادرار، سوزش ادرار، هماچوری (حضور خون در ادرار)، و انسداد مثانه منجر به عفونت های ثانویه باکتریایی.

در مسافران به کشور های اندمیک، یافته‌های بالینی شیستوزومیازیس حاد عبارتند از : بثورات خارش دار (خارش شناگران) که ظرف یک ساعت پس از نفوذ سرکاریاها در پوست پدید می آیند، و سپس سردرد، لرز، تب، اسهال، و ائوزینوفیلی (موسوم به تب حلزون یا تب کاتایاما) ۱۲-۲ هفته بعد از مواجهه.

تشخیص با O&P (تخم ها و انگل ها) صورت می پذیرد : تخم های شیستوزوما مانسونی (با برآمدگی جانبی) شیستوزوما جاپونیکوم (با برآمدگی تکه ایِ به سختی قابل مشاهده) در مدفوع؛ تخم های شیستوزوما هماتوبیوم (با برآمدگی انتهایی) در ادرار (شکل ۲۳-۴۶).




*شکل ۲۳-۴۶. A : کرم های بالغ شیستوزوما مانسونی در عضو رابط. کرم ماده (پیکان) درون کانال ژنیکوفورال نر در بر گرفته شده است. B : تخم شیستوزوما مانسونی با برآمدگی جانبی (μm ۱۷۵-۱۱۰ طول × ۷۰-۴۵ عرض). C : تخم شیستوزوما هماتوبیوم با برآمدگی انتهایی (μm ۱۷۰-۱۱۰ طول × μm ۷۰-۴۰ عرض). D : تخم شیستوزوما جاپونیکوم با برآمدگی تکه ای (μm ۱۰۰-۷۰ طول × μm ۶۵-۵۵ عرض).*

**عفونت های سستود بافت (ناشی از مراحل لاروی)**

**تینیا سولیوم – سیستیسرکوزیس (نوروسیستیسرکوزیس)**

تینیا سولیوم را در بخش عفونت های هلمنتی روده ای ببینید.

**اکینوکوکوس گرانولوسوس (کیست هیداتیک)**

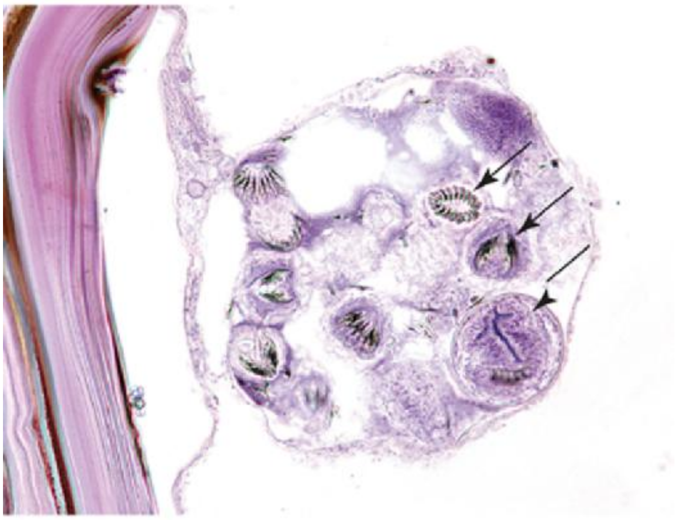
**ارگانیسم**

اکینوکوکوس گرانولوسوس یک کرم نواری سه قطعه ای کوچک است که تنها در روده سگ و سایر سگ سانان یافت می شود. تخم ها این میزبانان را ترک کرده و حیوانات علفخوار را آلوده می سازند. به سان کرم های نواری گوشت گاو و گوشت خوک، لارو ها از تخم خارج گشته در روده نفوذ، و به بافت های گوناگون به ویژه کبد، طحال (شکل ۲۴-۴۶، A) ماهیچه، و مغز مهاجرت می کنند. به جای آن که همچون مورد کرم نواری گوشت گاو و گوشت خوک، سیستیسرکوس توسعه یابد، لارو هـای اکینوکوکوس بـه یک کیست پر از مایع موسوم به کیست حاوی اپیتلیوم ژرمینال است که در آن هـزاران لارو آینده (موسوم به پروتـو اِسکولِکس) توسعه می یابنـد (شکل ۲۴-۴۶، B). در داخل کیست هیداتیک، پروتواسکوکس ها درون کپسول‌های بِرود جای می‌گیرند [brood capsules : برآمدگی های کوچک توخالی از غشای آستر کیست هیداتیک که در آن اسکولکس ها به وجود می آیند]. چنانچه کیست پاره شود، کپسول های برود می توانند از کیست خارج و به

دیگر جایگاه ها گسترش (متاستاز) یابند، و به کیست هیداتیک توسعه پیدا کنند. بنابراین، خوردن یک تخم واحد می توانند چندین کیست هیداتیک، هر کدام حاوی چندین کپسول برود را به وجود می آورد.

انسان ها کیست های هیداتیک را با خوردن تخم های اکینوکوکوس از مدفوع سگ کسب می کنند. سگ ها یا سایر کانید ها، با خوردن مرحله لاروِی یافت شونده در کیست هیداتیک، به عفونت دچار می شوند.

A



B

*شکل ۲۴-۴۶. اکینوکوکوس گرانولوسوس. A: یک کیست هیداتیک ۱۴cm از یک بیمار طحال برداری شده. B : برش هیستولوژیک یک کیست هیداتیک، که چند پروتوکولکس (پیکان ها) را درون یک کپسول برود نشان می دهد.*

**آسیب شناسی و بیماری زایی**

کیست های هیداتیک می توانند در هر سال ۷-۱ cm رشد کنند و علائم به موقعیت کیست در بدن بستگی دارند. کبد شایع ترین جایگاه است، که در آن فشرده سازی (تراکم)، آتروفی (تحلیل) و فشار خون بالای پورتال ناشی از انسداد مکانیکی، و سیروز می تواند رخ دهد. به هنگام برداشتن کیست، باید دقت زیادی اعمال شود. چنانچه کیست پاره گردد، مایع هیداتیک بسیار ایمونوژن می تواند به شوک آنافیلاکتیک بیانجامد و کپسول های برود می توانند متاستاز شده، کیست های هیداتیک دیگری را ایجاد کنند.

**پرسش های مروری**

۱. شیوعی از یک ناراحتی روده ای خفیف، بی‌خوابی، خارش اطراف مقعد و اضطراب در میان کودکان پیش دبستانی در یک مؤسسه خصوصی رخ می دهد. محتمل ترین علت این بیماری کدام است؟

الف) تریکوموناس واژینالیس

ب) انتروبیوس ورمیکولاریس

پ) آسکاریس لامبریکوئیدس

ت) نکاتور آمریکانوس

ث) انتامبا هیستولیتیکا

۲. بیماری شاگاس به ویژه در آمریکای لاتین هراس انگیز است، زیرا قلب و سیستم عصبی پارا سمپاتیک را تهدید می کند و برای مراحل علامت دار بعدی، فاقد یک داروی موثر می باشد. بیمار شما در حال برنامه ریزی برای اقامتی ۲-۱ ساله در روستایی در ونزوئلا است. کدام یک از پیشنهادات زیر برای اجتناب از بیماری شاگاس از ارزش ویژه ای برخوردار است؟

الف) جوشاندن یا تصفیه تمام آب های آشامیدنی

ب) خوابیدن زیر پشه بند

پ) نگه نداشتن حیوانات خانگی

ت) با پای برهنه راه نرفتن در زمین روستا

ث) نخوردن کاهو یا سایر سبزیجات خام یا میوه با پوست

۳. یک صلح بان ۳۲ ساله داوطلب اخیراً از یک دوره ی کار ۲ ساله در یک منطقه جنگی در سودان جنوبی در آفریقای مرکزی بازگشته است. او بزرگ شدن بارز طحال، هایپر گاما گلوبولینمی (افزایش بیش از حد گاما گلوبولین) غیر اختصاصی، و آزمون پوستی لیشمانین منفی (واکنش مونته نگرو) را نشان می دهد. تب های خفیف به طور نامنظم اتفاق می افتند. محتمل‌ترین بیماری انگلی کدام است؟

الف) مالاریا

ب) لیشمانیازیس جلدی

پ) لیشمانیازیس احشایی

ت) تریپانوزومیازیس

ث) فیلاریازیس

۴. یک زن ۲۴ ساله فعال از نظر جنسی به خارش واژن و ترشحات چرکی بدبوی واژنی دچار می‌گردد. به منظور تأیید تشخیص تجربی تریکومونیازیس؛ کدام یک از موارد زیر را باید در بررسی گنجاند؟
الف) آزمون سرولوژیک اختصاصی
ب) اسمیر مدفوعی تخم و انگل
پ) لام مرطوب مایع واژنی
ت) آزمون سنجش ایمنی مرتبط با آنزیم (ELISA) از سرم
ث) کشت مدفوع

۵. شما در یک کلنیک پزشکی روستایی در چین کار می کنید و یک دختر ۳ ساله به همـراه مادر او به این کلنیک آورده می شود. کودک، لاغر به نظـر می رسد، و طی معاینه، پی برده می شود که از سطح هموگلوبولین 5g/dL (۵ گرم بر دسی لیتر) برخوردار است. پا ها و مچ های پای او متورم اند، و بر روی پا ها، مچ های پا، و زانو ها بثورات گسترده ای به چشم می خورند. محتمل‌ترین عفونت انگلی ای که باعث ایجاد این وضعیت در کودک شده است، کدام می باشد؟
الف) شیستوزومیازیس
ب) درماتیت سرکاریال
پ) سیکلوسپوریازس
ت) عفونت کرم قلاب دار
ث) تریکوریازیس
ج) آسکاریازیس

۶. اثرات پاتولوژیک فیلاریا ها در انسان در تمام گونه ها مگر یک مورد، از کرم های بالغ ناشی می شوند، در این مورد، آسیب اصلی از میکروفیلاریا های کدام ارگانیسم ناشی می گردد؟
الف) بروگیا مالایی
ب) مانسونلا اوزاردی
پ) دراکونکولوس مدیننسیس
ت) ووچریا بانکروفتی
ث) اونکوسرکا ولولوس

۷. یک مرد ۱۸ ساله به درد شکم، نفخ، مدفوع شُل مکرر، و از دست دادن انـرژی دچـار می گردد. او یک ماه قبل، از یک کوهنوردی ۳ هفتـه ای و کوهپیمایی به کمپ اصلی کوه اورست در نپال بازگشته است. این کوهپیمایی صرفاً کوهنورردی به ارتفاع بالا را شامل می شد، زیرا او از نقطه شروع ۱۲,۰۰۰ پایی پرواز و فرود داشته است. در نظر گرفتن کدام یک از موارد زیر در تشخیص اهمیت دارد؟
الف) قرار گرفتن در معرض تابش سطح بالای UV
ب) منبع و تصفیه آب
پ) استفاده از مواد دافع حشرات در هنگام کوهنوردی
ت) حضور حیوانات اهلی در مسیر
ث) میزان تماس با روستاییان در مسیر

۸. کدام از آزمون تشخیصی زیر را باید برای بیمار پرسش ۷ انجام داد؟
الف) بررسی باکتریولوژیک خون و ادرار
ب) مجموعه ای از آزمون های تخم و انگل و اسمیر های مدفوعی
پ) آزمون های سرولوژیک الایزا یا هماگلوتیناسیون برای مالاریا
ت) آزمون میکروفیلاریایی برش پوست
ث) معاینه آندوسکوپی برای کرم های شلاقی

۹. محتمل ترین انگل مسئول برای بیماری بیمار پرسش ۷ کدام است؟
الف) انتامبا کولی
ب) پلاسمودیوم ویواکس
پ) تریکوموناس واژینالیس
ت) نگلریا گروبِری
ث) ژیاردیا لامبلیا

۱۰. چند فرد روستایی در پاپوآ گینه نو که مشخص شده است گوشت خوک خورده اند، به شیـوعی از تشنج صرعی دچـار می گردند. یکی از نخستین مواردی که باید بررسی شود کدام است؟
الف) شیوع عفونت های آسکاریس در جمعیت
ب) حضور توکسوپلاسما گوندیئی در گربه ها
پ) حضور تریپانوزوما بروسئی گامبیئنس در روستاییان
ت) حضور تخم های تینیا در آب آشامیدنی
ث) حضور تینیا سولیوم بالغ در خوک ها

۱۱. یک گردشگر مرد ۳۲ ساله برای ۱ ماه به سنگال سفر می کند. در طول سفر، در رودخانه گامبیا شنا می نماید. دو ماه بعد از بازگشت، او به درد متناوب در پایین شکم همراه با سوزش ادرار مبتلا می‌گردد. نتایج آزمایشگاهی تخم‌ها و انگل ها، تخم هایی با برآمدگی انتهایی را آشکار می سازند. کدام یک از انگل های زیر مسبب علائم این بیمار است؟
الف) توکسوپلاسما گوندیئی
ب) شیستوزوما مانسونی

پ) شیستوزوما هماتوبیوم

ت) آسکاریس لامبریکوئیدس

ث) تینیا سولیوم

۱۲. بر اساس پاسخ در پرسش قبلی کدام نمونه باید برای تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی جمع آوری گردد؟

الف) اسمیر ضخیم خون

ب) نمونه مدفوع

پ) نمونه ادرار

ت) خون برای سرولوژی

ث) نمونه خلط

۱۳. یک زن ۲۳ ساله ی سابقاً سالم به تازگی از تعطیلات خود پس از بازدید از دوستان در آریزونا، بازگشته است. او از سردرد های شدید و احساس «چراغ چشمک زن» در چشم، و ترشحات چرکی بینی شکایت دارد. او با تشخیص مننژیت باکتریای، در بیمارستان بستری می شود و ۵ روز بعد جان خود را از دست می دهد. کدام یک از انگل های زیر باید در تشخیص لحاظ می شد؟ او سابقه مسافرت به خارج از آمریکا را ندارد؟

الف) پلاسمودیوم فالسیپاروم

ب)توکسوپلاسما گوندیئی

پ) استرونژیلوئیدس استرکورالیس

ت) انتامبا هستیولیتیکا

ث) نگلریا فولری

۱۴. در پرسش ۱۳؛ فرد از چه راهی ممکن است انگل را کسب کند؟

الف) خوردن کیست ها از آب آشامیدنی آلوده به مدفوع

ب) خوردن ماهی نادرست پخته شده

پ) خوردن گوشت گاو نادرست پخته شده

ت) راه رفتن با پای برهنه در پارک

ث) مقاربت جنسی محافظت نشده

ج) نیش پشه خاکی

چ) شنا در یک چشمه آب گرم طبیعی

۱۵. یک گوسفند دار ۳۷ ساله در استرالیا به درد فوقانی در سمت راست بدن دچار می شود و به نظر می رسد اندکی یرقان دارد. آزمون مدفوع برای تخم‌ها و انگل ها منفی است، اما CT اسکن از کبد، یک کیست ۱۴ cmبزرگ را نمایان می سازد که ظاهراً حاوی مایع می باشد. کدام یک از انگل هـای زیر باید در نظر گرفته شود؟

الف) توکسوپلاسما گوندیئی

ب) تینیا سولیوم

پ) تینیا ساژیناتا

ت) کلونورکیس سیننسیس

ث) شیستوزوما مانسونی

ج) اکینوکوکوس گرانولوسوس

چ) پاراگونیموس وسترمانی

۱۶. یک زن ۳۸ ساله ۶ ماه را به عنوان یک معلم در مدرسه ای روستایی در تایلند سپری می کند. شکایت های اصلی او عبارتند از : سردرد، تهوع و استفراغ گاه به گاه، و تب های دوره ای. شما به مالاریا مشکوک می شوید و انگل های گلبول قرمز را در اسمیر تهیه شده از خون انگشت وی می یابید. برای غیر متحمل شمردن فرم خطرناک فالسیپاروم از مالاریا، کدام یک از گزینه های زیر بر پایه بررسی میکروسکوپی اسمیر خون، برای تشخیص پلاسمودیوم فالسیپاروم مناسب است؟

الف) تعداد بسیار زیاد تخم های بیضی شکل در بعضی از گلبول های قرمز

ب) گلبول های قرمزِ انگل دارِ بزرگ شده و تا حدودی از شکل افتاده.

پ) انگل های در حال تقسیم (شیزونت ها) در گلبول قرمز با ۱۲-۸ انگل جدید

ت) اشکال دو حلقه ای یافت شده در اسمیر

۱۷. با توجه به تشخیص مالاریای پلاسمودیوم فالسیپاروم برای بیمار پرسش ۱۶، کدام یک از رژیم های درمانی زیر مناسب است؟

الف) پروگوآنیل به علاوه آتوواکوئون خوراکی

ب) کلروکوئین خوراکی

پ) کلوروکوئین داخل وریدی

ت) پروگوآنیل خوراکی

ث) کوئینیدن داخل وریدی

۱۸. با توجه به تشخیص پلاسمودیوم فالسیپاروم شما باید به بیمار پرسش ۱۶ بگویید که (یک انتخاب) :

الف) احتمال اندکی برای عود در ۳-۱ سال وجود دارد.

ب) به احتمال قوی، مقاومت، دوره هـای تکمیلی درمان را ناگزیر خواهد ساخت.

پ) بازگشتن به نواحی گرمسیری می تواند مخاطره آمیز باشد، زیرا ازدیاد حساسیت به انگل ممکن است توسعه یابد.

ت) باید از گزش پشه در این کشور دور بماند، چرا که پشه ها ممکن است عود مالاریا را تحریک کنند.

ث) یک دوره پریماکوئین برای پاک کردن کبد از هیپنوزوئیت ها (مراحل کمون انگل)، از بازگشت مالاریای فالسیپاروم ممانعت خواهد نمود.

۱۹. شدت عفونت پلاسمودیوم فالسیپاروم در مقایسه با سه فرم دیگـر از مالاریا ناشی از کدام مورد زیر است؟

الف) تخریب گلبول های سفید خون، واکنش ایمنی در برابر مالاریا را تضعیف می کند.

ب) سلول های بنیادی در مغز استخوان تا حد زیادی تخریب می شوند.

پ) آسیب گسترده کبد می تواند در جریان مرحله پری اریتروسیستیک از چرخه انگل اتفاق افتد.

ت) انگل های جریان خون مجدداً به کبد هجوم برده و حالت شدید تری از بیماری را موجب می گردند.

ث) گلبول هـای قرمز آلوده و از شکل افتاده به آستـر داخلی دیواره عـروق می چسبند و جریان یافتن خون از این عروق را باز می دارند.

۲۰. یک مرد ۵۲ ساله، در حال بازگشت از یک تور مسافرتی در هند و جنوب شرقی آسیا، مبتلا به آمبیازیس روده ای تشخیص داده می شود و به طور موفقیت آمیزی با یدوکوئینول مورد درمان قرار می گیرد. یک ماه بعد، او به کلنیک مراجعه و از شرایط زیر شکایت می کند. کدام یک از شرایط زیر به احتمال زیاد نتیجه ی آمبیازیس منتشره است (حتی اگر ظاهراً عفونت رودهای معالجه شده باشد) ؟

الف) تب های دوره ای بالا

ب) ادرار خونی

پ) کبد حساس و بزرگ شده

ت) ترشح از ضایعات پوستی

ث) طحال بزرگ شده و دردناک

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ب | ۲- ب | ۳- پ |
| ۴- پ | ۵- ت | ۶- ث |
| ۷- ب | ۸- ب | ۹- ث |
| ۱۰- ت | ۱۱- پ | ۱۲- پ |
| ۱۳- ث | ۱۴- چ | ۱۵- ج |
| ۱۶- ث | ۱۷- الف | ۱۸- الف |
| ۱۹- ث | ۲۰- پ | |

# بخش ۷ میکروب شناسی پزشکی تشخیصی و ارتباط بالینی

## فصل ۴۷ اصول میکروب شناسی پزشکی

**مقدمه**

میکروب شناسی پزشکیِ تشخیصی با تشخیص اتیولوژیک (علت شناسی) عفونت ارتباط دارد. فرآیندهای آزمایشگاهی مورد استفاده در تشخیص بیماری عفونی در انسان ها شامل موارد زیر است :

۱. شناسایی مورفولوژیک عامل در رنگ آمیزی های نمونه ها یا مقاطع بافت (بررسی با میکروسکوپ های نوری و الکترونی).
۲. یافتن عامل در نمونه های بیماران از طریق آزمون آنتی ژن (لاتکس آگلوتیناسیون، آنزیم ایمونواسی [EIA]، و غیره) یا از طریق آزمون اسید نوکلئیک (هیبریدیزاسیون اسید نوکلئیک، واکنش زنجیره ای پلیمراز [PCR]، تعیین توالی، و غیره).
۳. جداسازی و شناسایی عامل در کشت. آزمون حساسیت عامل از طریق کشت یا شیوه های اسید نوکلئیک، جایی که مناسب است.
۴. اثبات آنتی بادی معنی دار یا پاسخ های ایمنی با واسطه سلول نسبت به یک عامل عفونت زا.

در زمینه بیماری های عفونی، نتایج آزمون های آزمایشگاهی تا حد زیادی به کیفیت نمونه، زمان جمع آوری، و دقت در آن، و مهارت هـای فنی و تجربیات کارکنان آزمایشگاه بستگی دارد. اگرچه پزشکان باید برای انجام چند آزمون میکروبیولوژیک ساده و بسیار مهم (ساخت لام های مرطوب مستقیم از برخی نمونه ها، ساخت اسمیر رنگ آمیـزی شده ی گرم و بررسی آن به طور میکروسکوپی، و کشت خطی روی پلیت) دارای سر رشتـه باشند، جزئیات فنی فـرآیند های درگیر تر معمولاً بر عهده باکتری شناس یا ویروس شناس و تکنیسیـن ها باقی می ماند. پزشکـانی که با فـرآیند های عفونی سر و کار دارند، باید بدانند که چه هنگـام و چگونه نمونه برداری کنند، و این که چه بررسی های آزمایشگاهی ای باید درخواست شود، و نتایج چگونه باید تفسیر گردند.

این فصل در خصوص میکروب شنـاسی تشخیصی باکتریایی، قارچی، کلامیدیایی، و بیماری ویروسی به بحث می پردازد. تشخیص عفونت هـای انگلی در فصل ۴۶ بحث شده است.

**ارتباط میان پزشک و آزمایشگاه**

میکروب شناسی تشخیصی ویژگی های هزاران عامل مسبب بیماری های عفونی یا مرتبط با بیماری های عفونی را توصیف می نماید. تکنیک های مورد استفاده برای توصیف عوامل عفونت زا تا حد زیادی بر اساس سندرم بالینی و نوع عامل – ویروس، باکتری، قارچ، یا انگل – متفاوت هستند. از آنجایی که هیچ آزمون منفردی اجازه جدا سازی یا توصیف پاتوژن های بالقوه را نمی دهد، اطلاعات بالینی برای میکروب شنـاسی تشخیصی به مـراتب مهم تر اند تا برای شیمی بالینی یا هماتولوژی. پزشک به جای آن که تا رسیدن نتایـج آزمایشگاه منتظر بماند، بایـد به یک تشخیص تجـربی برسد. به هنگام درخواست آزمایشات، پزشک باید کارکنان آزمایشگاه را از تشخیص تجربی خود (نوع عفونت یا عامل عفونت زای مشکوک) آگاه سازد. برچسب زدن مناسب نمونه هـا، این قبیل داده هـای بالینی، به علاوه داده هـای تشخیصی بیمار (دست کم دو شیـوه از شناسایـی قطعی) و نـام پزشک درخواست دهنده و اطلاعات تماس بیمار را شامل می شود.

بسیاری از میکروارگانیسم های پاتوژن به آهستگی رشد می کنند، و پیش از جدا سازی و شناسایی آنها ممکن است چند روز یا حتی چند هفته زمان سپری شود. پس از اخذ نمونه های مناسب، اطلاع رسانی آزمایشگاه از تشخیص بالینی تجربی، پزشک باید درمـان را با دارو هـایی آغاز نماید که ارگانیسمی را کـه تصور می شود مسئول بیماری است، مورد حذف قرار دهند. همچنان که کارکنان آزمایشگـاه به دست آوردن نتایـج را شروع می کنند، آنها ارائـه دهندگان مراقبت هـای بهداشتی را آگاه می سازنـد، و آنگاه این افـراد می توانند در تشخیص و سیـر بالینی بیمار تجدید نظر کنند و شایـد در برنامه درمانی تغییرات ایجاد نمایند. این اطلاعات «بازخورد» از آزمایشگاه شامل گزارشات اولیـه ی نتایج هر مرحله در جـدا سازی و شناسایـی عامل مسبب است.

**تشخیص عفونت های باکتریایی و قارچی**

**نمونه ها**

بررسی آزمایشگاهی معمولاً مطالعه میکروسکوپی مواد تازه‌ی رنگ‌آمیزی شده یا رنگ‌آمیزی نشده و آماده سازی کشت ها با شرایط مناسب برای رشد طیف گسترده ای از میکروارگانیسم ها، از جمله نوع ارگانیسمی که به احتمال زیاد

بر مبنای شواهد بالینی، مسبب بیماری است، را شامل می شود. چنانچه یک میکروارگانیسم جدا گردد، آنگاه شناسایی کامل آن ممکن است پی‌گیری شود. هنگامی که پاتوژن هـای مهم قبل از درمان جدا گردند، بررسی های پی گیرانه‌ی آزمایشگاهی در طول درمان و بعد از آن ممکن است مناسب باشد.

نمونه ای که به درستی جمع آوری شده است مهم ترین گام در تشخیص عفونت به شمار می رود، زیرا نتایج آزمون های تشخیصی برای بیماری های عفونی به انتخاب، زمان، و شیوه جمع آوری نمونه ها بستگی دارد. باکتری ها و قارچ ها رشد می کنند و می میرند، و در برابر بسیاری از مواد شیمیایی حساس اند، و می توانند در جایگاه های آناتومیک مختلف و مایعات بدنی و بافت های متفاوت در طول دوره بیماری هـای عفونی یافت شوند. از آنجا که جدا سازی عامل در رسیدن به یک تشخیص بسیار مهم است، نمونه باید از جایگاهی به دست آید که به احتمال زیاد در مرحله خاصی از بیماری، آن عامل را در بر داشته باشد، و باید به نحوی گرفته شود که به بقا و رشد عامل آسیـب نرساند. بـرای هر نـوع از نمونه، پیشنهـادات جهت کار بهینـه، در پاراگراف هـای زیر و در بخش بعدی، در تشخیص با جایگاه آناتومیک، ارائـه گردیده اند.

چنانچـه عامل از جایگاهی جـدا شود که بـه طور طبیعی عـاری از میکروارگانیسم ها (به طور طبیعی استریل) باشد، برداشت باکتری‌ها و قارچ‌ها بیشترین اهمیت را دارد. هر نوع میکروارگانیسم کشت شونده از خون، مایع مغزی نخاعی، مایع مفصلی، حفره جنب، یا حفره صفاق یک یافته تشخیصی قابل توجه است. در مقابل، بسیاری از نقاط بدن از میکروبیوتای نرمال برخوردار اند (فصل ۱۰)، که ممکن است با اثرات اندوژن یا اگزوژن تغییر یابند. برداشت پاتوژن های بالقوه از دستگاه تنفس، دستگاه گوارش، یا دستگاه ادراری تناسلی؛ از زخم‌ها؛ یا از پوست باید در محتوای میکروبیوتای نرمال هر یک از جایگاه های خاص در نظر گرفته شود. داده های میکروبیولوژیکی باید به منظور رسیدن به یک تفسیر معنی دار از نتایج، با اطلاعات بالینی مرتبط باشند.

چند قانون کلی برای همه نمونه ها اعمال می شود :

۱. مقدار ماده باید کافی باشد.
۲. نمونه باید بیانگر فرآیند عفونی باشد (برای مثال، خلط، نه بزاق؛ چرک از ضایعه زمینه ای، نه از مجرای سینوس آن؛ سوآب از عمق زخم، نه از سطح آن).
۳. تنها با بهره گیری از تجهیزات استریل و تکنیک آسپتیک، باید از آلودگی نمونه اجتناب شود.
۴. نمونه باید در آزمایشگاه گرفته شود و بی درنگ مورد بررسی قرار گیرد. محیط های انتقال ویژه ممکن است لازم باشند.
۵. نمونه های معنی دار برای تشخیص عفونت های باکتریایی و قارچی باید پیش از تجویز دارو های ضد میکروبی گرفته شوند. چنانچه دارو های ضد میکروبی قبل از گرفتن نمونه های لازم برای مطالعه میکروبیولوژیک، تجـویز شده باشند، درمـان دارویی ممکن است متوقف گـردد و به دست آوردن نمونه هـا چند روز بعد تکرار شود.

نوع نمونـه ی مـورد بررسی بر اساس تصویـر بالینیِ ارائـه شده تعیین می گردد. چنانچه علائم یا نشانه ها به درگیری یک سیستم عضو اشاره داشته باشند، نمونه ها از آن منبع به دست می آیند. در غیاب نشانه ها یا علائم موضعی، نخست نمونه های تکراری خون برای کشت گرفته می شوند، و سپس در ادامه بر اساس احتمال درگیری یک سیستم عضو معین در یک بیماری یا بـر اساس سهولت به دست آوردن نمونه هـا، از دیگـر جایگاه هـا نمونه ها برداشت می‌گردند.

**بررسی با میکروسکوپ و رنگ آمیزی ها**

بررسی میکروسکوپی نمونه های رنگ آمیزی شده یا رنگ آمیزی نشده نسبتاً ساده و کم هزینه است، اما برای شناسایی تعداد اندکی از باکتری ها حساسیت آن به مراتب کمتر از کشت می باشد. یک نمونه باید دست کم حاوی $10^5$ ارگانیسم در هر میلی لیتر باشد، تا احتمالاً ارگانیسم ها در یک اسمیر دیده شوند. محیط مایع حاوی $10^5$ ارگانیسم در هر میلی لیتر با نگاه کردن، کدر به نظر نمی رسد. نمونه های حاوی $10^2$–$10^3$ ارگانیسم در هر میلی لیتر رشد را بر روی محیط های جامد ایجاد می‌کنند، و نمونه های حاوی ۱۰ باکتری یا کمتر در هر میلی لیتر ممکن است رشد را در محیط های مایع به وجود آورند.

رنگ آمیزی گرم روشی بسیار سودمند در میکروبیولوژی تشخیصی است. اکثر نمونه های مشکوک به عفونت باکتریایی باید بر روی لام های شیشه‌ای با رنگ آمیزی گرم، و به طور میکروسکوپی بررسی شوند. مواد و روش رنگ آمیزی گرم در جدول ۱–۴۷ ذکر گردیده اند. در بررسی میکروسکوپی، واکنش گرم (آبی ارغوانی بیانگر گرم مثبت، قرمز بیانگر گرم منفی) و مورفولوژی باکتری ها (شکل : کوکوس، باسیل، فوزیفُرم، یا سایر؛ فصل ۲ را ببینید) باید مورد توجه قرار گیرند. علاوه بر این، وجود یا عدم وجود سلول های التهابی و نوع سلول مهم است که توجه و سنجیده شود. همچنین، حضور موادی که به نظر نمی رسد التهابی باشند، مانند سلول های سنگفرشی اپیتلیالِ به دست آمده از یک نمونه تنفسی یا زخم، ممکن است در تعیین کافی بودن جمع آوری نمونه سودمند باشد. نمای باکتری ها در اسمیر های رنگ آمیزی شده گرم اجازه شناسایی گونه ها را نمی دهد. گزارش ها از کوکوس های گرم مثبت در قالب زنجیره ها پیشنهاد بر گونه های استرپتوکوکی می دهند، اما قطعی نیستند؛ کوکوس های گرم مثبت به صورت خوشه ای پیشنهاد دهنده

گونه های استافیلوکوکی می باشند. باسیل های گرم منفی می توانند بزرگ، کوچک، یا حتی به شکل کوکوباسیلوس باشند. برخی از باکتری های گرم مثبت غیر زنده می توانند به عنوان گرم منفی رنگ بپذیرند. به طور معمول، مورفولوژی باکتریایی با استفاده از ارگانیسم‌های رشد یافته روی آگار شناسایی می شود. اگرچه، باکتری ها در مایعات بدنی یا بافت ها می توانند مورفولوژی بسیار متنوعی داشته باشند.

نمونه هایی که به منظور بررسی مایکوباکتریوم ها ارسال می گردند، باید برای ارگانیسم های اسید – فست رنگ آمیزی شوند. حساس ترین رنگ های فلئورسنت، مانند اورامین – روادمین، باید برای شناسایی مایکوباکتریوم ها به کار روند. تأیید یک رنگ آمیزی فلئورسنت – مثبت معمولاً به کمک یکی از رنگ آمیزی های اسید – فست غیر فلئورسنت، مانند رنگ آمیزی زیل – نلسون یا رنگ آمیزی کنیون انجام می گیرد (جدول ۱–۴۷). این رنگ آمیزی ها می توانند به عنوان جایگزین های رنگ آمیزی های فلئورسنت برای مایکوباکتریوم‌ها در آزمایشگاه‌های فاقد میکروسکوپ فلئورسنت استفاده شوند. (فصل ۲۳ را ببینید). رنگ آمیزی ایمونو فلئورسنت آنتی بادی (IF) در شناسایی بسیاری از میکروارگانیسم ها سودمند است. چنین روشی از دیگر تکنیک های رنگ آمیزی اختصاصی تر می باشد، اما همچنین انجام آن پر زحمت تر است. آنتی بادی های نشان دار شده با فلئورسئین در استفاده رایج، از آنتی سرم های تولید شده در اثر تزریق ارگانیسم های کامل یا مخلوط های پیچیده آنتی ژن به حیوانات ساخته می شوند. آنتی بادی های پلی کلونال حاصله ممکن است با آنتی ژن های متعددِ مستقر در ارگانیسمی که تزریق شده بود واکنش دهند و همچنین ممکن است با آنتی ژن های سایر میکروارگانیسم ها یا احتمالاً با سلول های انسانی در نمونه، واکنش متقاطع داشته باشند. برای به حداقل رساندن رنگ آمیزی غیر اختصاصی IF کنترل کیفیت مهم است. استفاده از آنتی بادی های مونوکلونال ممکن است مشکل رنگ آمیزی غیر اختصاصی را دور بزند. رنگ‌آمیزی IF در تأیید حضور ارگانیسم های اختصاصی نظیر بوردتلا پرتوسیس یا لژیونلا پنوموفیلا در کلنی های جدا شده روی کشت بسیار سودمند می باشد. استفاده از رنگ آمیزی مستقیم IF روی نمونه های گرفته شده از بیماران دشوار تر است و اختصاصیت کمتری دارد و تکنیک های تقویت اسید نوکلئیک یا NAAT ها (nucleic acid amplification techniques) تا حد زیادی جایگزین آن شده اند.

رنگ هایی مانند کالکوفلئور وایت، متنامین سیلور و گاهی اوقات اسید – شیف دوره‌ای یا PAS (periodic acid-Schiff) و سایرین برای بافت‌ها و نمونه های دیگری که در آنها قارچ ها یا انگل ها حضور دارند، به کار برده می شوند. چنین رنگ‌هایی برای میکروارگانیسم‌های معین اختصاصی نیستند، اما آنها ممکن است ساختار را مشخص سازند، به نحوی که معیار های مورفولوژیک بتوانند برای شناسایی مورد استفاده قرار گیرند. کالکوفلئور وایت به سلولز و کیتین در دیواره سلولی قارچها اتصال می‌یابد و تحت نور فرابنفش با طول موج بلند، فلئورسنس است. این ویژگی ممکن است مورفولوژی را نشان دهد که برای گونه ها ارزش تشخیصی دارد (مانند اسفرول ها با اندوسپور ها در عفونت کوکسیدیوئیدس ایمیتس). کیست های پنوموسیستیس جیرووسی از نظر مورفولوژیکی در نمونه‌های رنگ آمیزی شده با نقره (سیلور) شناسایی می گردند. PAS برای رنگ آمیزی متقاطع بافتی، به هنگام مشکوک بودن به عفونت قارچی استفاده می شود. پس از جدا سازی اولیه قارچ ها، رنگ هایی نظیر لاکتو فنل کاتِن بلو برای تشخیص رشد قارچی و شناسایی ارگانیسم ها به واسطه مورفولوژی آنها استفاده می شوند.

نمونه های مورد بررسی برای قارچ ها را می توان پس از مواجهه با محلول هیدروکسید پتاسیم ۱۰٪ بدون رنگ بررسی کرد. هیدروکسید پتاسیم بافت پیرامون میسلیوم های قارچی را شکسته، اجازه می دهد تا دید بهتری از اشکال هیفی به دست آید. میکروسکوپ اختلاف فاز برخی مواقع برای نمونه های رنگ آمیزی نشده سودمند است. میکروسکوپ زمینه تاریک برای یافتن ترپانوزوما پالیدوم از ضایعات سفیلسی اولیه یا ثانویه یا سایر اسپیروکت ها نظیر لپتوسپیرا سودمند می باشد.

**سیستم های کشت**

برای باکتری شناسی تشخیصی، به ویژه هنگامی که ارگانیسم های احتمالی شامل باکتری های موازی، بی هوازی اختیاری و بی هوازی اجباری باشند، به کارگیری چند نمونه محیط جهت کشت روتین لازم است. نمونه ها و محیط های کشت مورد استفاده برای تشخیص عفونت های باکتریایی شایع‌تر در جدول ۲–۴۷ ذکر گردیده اند. محیط استاندارد برای نمونه ها، بلاد آگار است، که معمولاً با ۵٪ خون گوسفند ساخته می شود. شکلات آگار، یک محیط حاوی خون حرارت دیده با مکمل ها یا بدون آنها، دومین محیط لازم محسوب می شود؛ برخی ارگانیسم ها که بر روی بلاد آگار رشد نمی کنند، از جمله نیسریا و هموفیلوس پاتوژن، بر روی شکلات آگار رشد خواهند نمود. محیط انتخابی برای باسیل های گرم منفی روده ای (مک کانکی آگار یا ائوزین – متیلن بلو [EMB] آگار) نوع سوم از محیطی است که به طور روتین استفاده می شود. این آگار ها دارای شناساگر هایی اند که اجازه تمایز ارگانیسم های تخمیر کننده لاکتوز را از ارگانیسم های غیر تخمیر کننده لاکتوز می دهند. نمونه‌هایی که برای بی‌هوازی های اجباری کشت می‌گردند، باید دست کم بر روی دو نوع دیگر از محیط ها، از جمله بر روی آگار بسیار مکمل دار، نظیر بروسلا آگار با هِمین و ویتامین K و یک محیط انتخابی واجد سوبستر هایی که رشد باسیل‌های گرم منفی روده ای و بی هوازی های اختیاری یا کوکوس های گرم مثبت بی هوازی را باز دارد، کشت داده شوند.

بسیاری از محیط های اختصاصی دیگر در باکتری شناسیِ تشخیصی استفاده می شوند؛ انتخاب ها به تشخیص بالینی و ارگانیسم مورد بررسی بستگی دارند. کارکنان آزمایشگاه محیط های اختصاصی را بر مبنای اطلاعات موجود در درخواست کشت انتخاب می کنند. بنابراین، محیط هـای بوردِت – ژانگو یا محیط حاوی چارکول (زغال چوب) برای تشخیص سیاه سرفه، و سایر محیط های اختصاصی برای کشت ویبریو کلرا، کورینه باکتریوم دیفتریا، نیسریـا یا گونوره، و گونه های کمپیلوباکتر استفاده می شوند. برای کشت مایکوباکتریوم ها، محیط های اختصاصی جامد و مایع به طور معمول به کار برده می شوند. این محیط ها حاوی مهارکننده های سایر باکتری‌ها می‌باشند. از آنجایی که بسیاری از مایکوباکتریوم ها به آهستگی رشد می‌کنند، کشت ها باید هفته ها انکوبه و به طور دوره ای بررسی گردند (فصل ۲۳ را ببینید).

کشت های براث در محیط های بسیار غنی شده، برای بک آپ کشت ها از بافت های بیوپسی و مایعات بدنی نظیر مایع مغزی نخاعی مهم هستند. زمانی که بر روی محیط های جامد رشد وجود ندارد، کشت های براث ممکن است نتایج مثبت بدهند، زیرا تعداد اندکی از باکتری ها در تلقیح حضور دارند (قبل را ببینید).

بسیاری از مخمر ها بر روی بلاد آگار رشد خواهند نمود. قارچ های دو مرحله ای (بی فازیک) و مرحله (فاز) میسلیومی بر روی محیط هایی که به طور خاص برای قارچ ها طراحی شده اند، رشد بهتری دارند. بِرِیْن – هارت اینفیوژن آگار، با آنتی بیوتیک ها و بدون آنها، و مولْد آگار مهاری عمدتاً جایگزین استفاده سنتی از سابورود دِکستروز آگار برای رشد قارچ ها شده اند. همچنین محیط های ساخته شده از مواد گیاهی (زیستگاه طبیعی تعداد زیادی از قارچ ها) بسیاری از قارچ های مسبب عفونت ها را رشد می دهند. کشت ها برای قارچ هـا معمولاً به صورت زوج انجام می پذیرند، که یکی از آنها در دمای ۳۰°C–۲۵ و دیگری در دمای ۳۷°C–۳۵ انکوبه می گردد. در جدول ۳–۴۷ نمونه ها و آزمون‌های مورد استفاده برای تشخیص عفونت‌های قارچی ذکر گردیده است.

علاوه بر محیط های استاندارد و انتخابی فوق، آگار هایی که در آنها آنتی بیوتیک ها الحاق شده اند و حاوی سوبسترا های کروموژنیک (رنگ زا) اند، که به ارگانیسم های اختصاصی مورد نظر، از قبیل استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متیسیلین، انواع گونه هـای کاندیدا، در میان بسیاری دیگـر، رنگ می بخشند، در دسـترس هستند. این محیط هـا در حالی که گران تر انـد، به واسطه مهار میکروبیوتای پس زمینه، بر حساسیت می افـزایند و اجازه شناسایی آسان تر پاتوژن مورد نظر را می دهند. به طور معمول، این آگار های کروموژنیک برای نمونه هایی نظیر کشت های نظارت و کشت های ادرار استفاده می شوند.

جدول ۱–۴۷ . روش های رنگ آمیزی گرم و اسید – فست

| |
|---|
| **رنگ آمیزی گرم** |
| ۱– اسمیر را توسط حرارت، ثابت (فیکس) نمایید. |
| ۲– با کریستال ویوله بپوشانید (۳۰–۱۰ ثانیه). |
| ۳– با آب بشویید. |
| ۴– با یُد بپوشانید (۳۰–۱۰ ثانیه). |
| ۵– با آب بشویید. |
| ۶– با حرکت ملایم در اَستون – الکل ۳۰٪ بی رنگ نمایید (۳۰–۱۰ ثانیه). |
| ۷– با آب بشویید. |
| ۸– با سافرانین بپوشانید (۳۰–۱۰ ثانیه). |
| ۹– با آب بشویید و اجازه دهید خشک شود. |
| **رنگ آمیزی اسید – فست زیل – نلسون** |
| ۱– اسمیر را با حرارت ثابت نمایید. |
| ۲– با کربول فوشین بپوشانید، به آرامی به مدت ۵ دقیقه روی شعله مستقیم (یا به مدت ۲۰ دقیقه در آب گرم) بخار دهید. اجازه ندهید لام ها بجوشند یا خشک شوند. |
| ۳– با آب مقطر بشویید. |
| ۴– در اسید – الکل ۳٪ (اتانل ۹۵٪ و اسید هیدروکلریک ۳٪) بی رنگ نمایید تا رنگ صورتی کم رنگ باقی بماند. |
| ۵– با آب بشویید. |
| ۶– به مدت ۱ دقیقه با متیلن بلو لوفلِر به طور متضاد رنگ آمیزی نمایید. |
| ۷– با آب مقطر بشویید و اجازه دهید خشک شود. |
| **رنگ آمیزی اسید – فست کربول فوشین کینیون** |
| ۱– فرمول : 4g فوشین بازی، 8 g فنل، ۲۰ mL الکل ۹۵٪ ، ۱۰۰ mL آب مقطر. |
| ۲– اسمیر ثابت را به مدت ۳ دقیقه رنگ آمیزی نمایید (حرارت نیاز نیست) و به سان رنگ آمیزی زیل نلسون ادامه دهید. |

جدول ۲-۴۷. عفونت های باکتریایی موضعی شایع و نوکاردیوزیس

| بیماری | نمونه | محیط های کشت | عوامل مسبب شایع | یافته های میکروسکوپی معمول | توضیحات |
|---|---|---|---|---|---|
| سلولیت پوست | پانچ بیوپسی | BA، CA | استرپتوکوکوس های β- همولیتیک گروه A استافیلوکوکوس اورئوس | گاه کوکوس های گرم مثبت | بیوپسی در لبه قرمزی (اریتم) ممکن است ارگانیسم را ثمر دهد. |
| زرد زخم | چرک، سوآب | BA، CA | به سان سلولیت (در بالا) | به سان سلولیت (در بالا) و فارنژیت (در پایین) | کشت به ندرت نشان دهنده است. |
| زخم های پوست | پانچ بیوپسی، عمیق ؛ بیرون کشیدن یا بیوپسی بافت | BA، CA، MAC/EMB، ANA | فلور مخلوط | فلور مخلوط | اغلب دارای فلور پوست و در زخم های زیر کمر دارای فلور گوارش است. |
| منتژیت | مایع مغزی نخاعی | BA، CA | نیسریا منتژایتیدیس | دیپلوکوکوس های درون سلولی گرم منفی | نوجوانان، بالغین جوان |
| | | | هموفیلوس آنفولانزا | کوکو باسیل های گرم منفی کوچک | نوجوانان، بالغین جوان |
| | | | استرپتوکوکوس پنومونیه | کوکوس‌های گرم مثبت در قالب جفت | نوجوانان، بالغین جوان |
| | | | استرپتوکوکوس های گروه B | کوکوس های گرم مثبت در قالب جفت و زنجیره | نوزادان |
| | | | اشریشیاکولی و سایر انتروباکتریاسه | باسیل های گرم منفی | نوزادان |
| | | | لیستریا مونوسایتوژنز | باسیل های گرم مثبت | افراد دارای سیستم ایمنیِ به خطر افتاده، زنان باردار، نوزادان؛ β- همولیتیک |
| آبسه مغز | چرک | BA، CA، MAC/EMB، ANA | عفونت مخلوط، کوکوسها و باسیل‌های گرم مثبت و گرم منفی بیهوازی، کوکوس های گرم مثبت هوازی | کوکوس های گرم مثبت یا فلور مخلوط | نمونه باید از طریق جراحی به دست آید و تحت شرایط اکیداً بی هوازی منتقل گردد. |
| آبسه پیرامون دهان | چرک | BA، CA، MAC/EMB، ANA | استافیلوکوکوس اورئوس،استرپتوکوکوس پایوژنز، اکتینومایسس | فلور مخلوط | معمولاً عفونت باکتریایی مخلوط؛ اغلب دارای فلور دهان |
| فارنژیت | سوآب | BA، CA، محیط های ویژه برای کورینه باکتریوم دیفتریه | استرپتوکوکوس پایوژنز | پیشنهاد نشده است. | β – همولیتیک |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | کورینه باکتریوم دیفتریه | پیشنهاد نشده است. | مواردِ به لحاظ بالینی مشکوک؛ آزمون سمیت دیفتروئید لازم است. |
| سیاه سرفه (پرتوسیس) | سوآب، NP، شستشو / مکش از بینی، BAL | رِگان – لُ آگار | بوردتلا پرتوسیس | پیشنهاد نشده است. | آزمون فلئورسنت آنتی بادی ارگانیسم ها را از کشت و گاه در اسمیرهای مستقیم شناسایی می کند؛ PCR حساس تر از کشت است. |
| اپیگلوتیت | سوآب | BA، CA | هموفیلوس آنفولانزا | معمولاً سودمند نیست. | هموفیلوس آنفولانزا بخشی از میکروبیوتای نرمال در نازوفارنکس است. |
| پنومونی | خلط، BAL | BA، CA، MAC/EMB، ANA | استرپتوکوکوس پنومونیه | تعداد زیادی پلی مورفو نوکلئر، کوکوس های گرم مثبت در قالب جفت یا زنجیره. کپسول می تواند دیده شود. | استرپتوکوکوس پنومونیه بخشی از میکروبیوتای نرمال در نازوفارنکس است. کشت های بلاد آگار در ۲۰–۱۰ درصد از بیماران مثبت می شوند. |
| | | | استافیلوکوکوس اورئوس | کوکوس های گرم مثبت در قالب خوشه ای | عامل نامعمول پنومونی. معمولاً β– همولیتیک، کوآگولاز مثبت |
| | | | انتروباکتریاسه و سایر باسیل های گرم منفی | باسیل های گرم منفی | پنومونی مرتبط با بیمارستان. پنومونی الکلی |
| | | به علاوه ANA | بی‌هوازی ها و هوازی های مخلوط | فلور مخلوط دستگاه تنفسی، گاه تعداد زیادی پلی مورفونوکلئر | پنومونی آسپیراسیون، اغلب مرتبط با ترشح / آبسه جنب |
| آمپیم قفسه سینه (تجمع چرک در فضای پرده جنب) | مایع جنب | BA، CA، MAC/EMB، ANA | به سان پنومونی، یا عفونت فلور مخلوط | فلور مخلوط | معمولاً پنومونی؛ فلور مخلوط هوازی و بی هوازی ناشی از اوروفارنکس |
| آبسه کبد | مایع آبسه | BA، CA، MAC/EMB، ANA | اشرشیاکولی، باکتروئیدس فراژیلیس، فلور مخلوط هوازی و بی هوازی | باسیل های گرم منفی و فلور مخلوط | معمولاً هوازی ها و بی هوازی های گرم منفی روده ای، در نظر گرفتن عفونت انتامبا هیستولیتیکا |
| کولسیستیت (التهاب کیسه صفرا) | صفرا | BA، CA، MAC/EMB، ANA | بی‌هوازی های گرم منفی روده ای، همچنین باکتروئیدس فراژیلیس | باسیل های گرم منفی | معمولاً باسیل‌های گرم منفی از دستگاه گوارش |
| آبسه شکم یا پیرامون رکتوم | مایع آبسه | BA، CA، MAC/EMB، ANA | فلور گوارشی | فلور مخلوط | فلور هوازی و بی هوازی روده؛ اغلب بیش از پنج گونه رشد می کند. |
| تب روده ای، تیفوئید | خون، مدفوع، ادرار | BA، CA، MAC/EMB، انتریک آگار | سالمونلا سرووار تایفی | پیشنهاد نشده است. | انواع نمونه ها باید کشت شوند؛ لاکتوز منفی. تولید $H_2S$ |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | MAC/EMB، انتریک آگار، کمپیلوباکتر آگار | گونه های سالمونلا به غیر از سالمونلا تایفی | رنگ آمیزی گرم یا رنگ‌امیزی متیلن بلو ممکن است پلومورفو نوکلئرها را نشان دهد. | کلنی‌های غیر تخمیر کننده لاکتوز در اسلنت‌های TSI[a]: سالمونلا های غیر تیفوئیدی اسید و گاز را در پایه اسلنت، اسلنت قلیایی و $H_2S$ ایجاد می کنند. |
| | | | گونه های شیگلا | رنگ آمیزی گرم یا رنگ آمیزی متیلن بلو ممکن است پلی مورفو نوکلئر ها را نشان دهد. | کلنی های غیر تخمیرکننده لاکتور در اسلنت های TSI : شیگلا ها اسلنت قلیایی، و در پایه اسلنت اسید بدون گاز یا $H_2S$ را ایجاد می کنند. |
| انتریت، انترکولیت، اسهال های باکتریایی | مدفوع | | کمپیلوباکتر ژژونی | باسیل های گرم منفی «بال مرغ مانند» و اغلب پلی مورمونوکلئر ها | انکوباسیون در دمای ۴۲°C؛ کلنی های اکسیداز مثبت؛ اسمیر باسیل های «بال مرغ مانند» را نشان می دهد. |
| | | به علاوه TCBS آگار | ویبریو کلرا | پیشنهاد نشده است. | مواردِ به لحاظ بالینی مشکوک؛ کلنی های زرد بر روی TCBS. ویبریو کلرا اکسیداز مثبت است. |
| | | به علاوه TCBS آگار | سایر گونه های ویبریو | پیشنهاد نشده است. | با آزمون های بیوشیمیایی و کشت از ویبریوکلرا متمایز می گردد. |
| | | به علاوه CIN آگار | یرسینیا انتروکولیتیکا | پیشنهاد نشده است. | غنی سازی در ۴°C کمک کننده است؛ کشت ها در ۲۵ °C انکوبه شوند. |
| کولیت هموراژیک و سندرم همولیتیک اورمیک | مدفوع | MAC/EMB، سوربیتال مک کانکی آگار | اشریشیاکولی O157:H7 و سایر سروتایپ‌ها | پیشنهاد نشده است. | جستجو برای کلنی‌های سوربیتال منفی؛ تایپ با آنتی سرم‌ها برای آنتی‌ژن O ی ۱۵۷ و آنتی ژن فلاژلی ۷: EIA یا PCR برای توکسین های شبه شیگا |
| عفونت دستگاه ادراری | ادرار (نمونه ادرار از جریان وسط گرفته شود یا توسط سوند مثانه یا مکش سوپرا پوبیک [از بالای استخوان پوبیک یا شرمگاهی] | BA، MAC/EMB | اشریشیاکولی؛ انتروباکتریاسه؛ سایر باسیل های گرم منفی | باسیل های گرم منفی دیده شده در اسمیر رنگ آمیزی شده ی ادرار سانتریفیوژ نشده بیش از $10^5$ ارگانیسم را در هر mL نشان می دهند. | کشت نیمه کمّی برای بار باکتریایی ادرار؛ باسیل های گرم منفی اشریشیاکولی اندول – مثبت؛ سایرین نیازمند آزمون های بیوشیمیایی بیشتر؛ آنالیر ادرار گلبول های سفید و یا حضور نیترات را نشان می دهد. |
| اورِتریت (التهاب پیشابراه) / سرِویسیت (التهاب گردن رحم) | سوآب | BA، CA، تایر – مارتین آگار اصلاح شده | نیسریا گونوره | دیپلوکوکوس‌های گرم منفی درون سلولی در پلی مورفونوکلئرها یا روی آنها. اختصاصی برای ترشح پیشابراهی در مردان؛ کمتر قابل اعتماد در زنان | اسمیر رنگ آمیزی شده مثبت در مردان ارزش تشخیصی دارد. آزمون های اسید نوکلئیک نسبت به کشت حساس تر اند. |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | کشت به ندرت انجام می شود. | کلامیدیا تراکوماتیس | پلی مورفونوکلئر ها بدون دیپلوکوکوسهای گرم منفی همراه | آزمون های اسید نوکلئیک نسبت به کشت حساس تر اند. |
| زخم های تناسلی | سوآب، مکش از گره لنفی | BA، CA، تایر – مارتین آگار اصلاح شده | هموفیلوس دوکریئی (شانکروئید) | فلور مخلوط | کشت دشوار است، تشخیص اغلب به طور بالینی انجام می پذیرد. |
| | | | ترپنما پالیدوم (سفلیس) | بررسی زمینه تاریک یا فلئورسنت آنتی بادی اسپیروکت ها را نشان می دهد اما به ندرت در دسترس است. | کشت انجام نمی شود، تشخیص به طور سرولوژیکی (رِآژین پلاسمای سریع [RPR]، آزمون آزمایشگاه تحقیقاتی بیماری مقاربتی [VDRL]، آزمون های آنتی بادی ترپونمایی اختصاصی) |
| | چرک کشیده شده از گره‌های لنفی چرک‌دار | | کلامیدیا تراکوماتیس، سرووار های لنفوگرانولوم ونرئوم (LGV) | پلی مورفونوکلئر ها بدون دیپلوکوکوس های گرم منفی همراه | تشخیص برای کلامیدیا تراکوماتیس با آزمون اسید نوکلئیک انجام می پذیرد، سرووار های LGV به طور سرولوژیکی تشخیص داده می شوند. |
| بیماری التهابی لگن | سوآب گردن رحم، مکش از لگن | BA، CA، تایر– مارتین آگار اصلاح شده | نیسریا گونوره | پلی مورفونوکلئر ها با دیپلوکوکوس‌های گرم منفی همراه؛ ممکن است فلور مخلوط حضور داشته باشند. | آزمون های اسید نوکلئیک نسبت به کشت حساس تر اند. |
| | | | کلامیدیا تراکوماتیس | پلی مورفونوکلئر ها بدون دیپلوکوکوسهای گرم منفی همراه | آزمون های اسید نوکلئیک نسبت به کشت حساس تر اند. |
| | | به علاوه ANA | فلور مخلوط | فلور مخلوط | معمولاً باکتری های بی هوازی و هوازی مخلوط |
| آرتریت | مکش از مفصل، خون | CA، BA | استافیلوکوکوس اورئوس | کوکوس‌های گرم مثبت در قالب خوشه ای | کوآگولار مثبت، معمولاً β– همولیتیک |
| | | به علاوه محیط تایر – مارتین آگار اصلاح شده | نیسریا گونوره | دیپلوکوکوس‌های گرم منفی در PMN ها یا روی آنها | |
| | | به علاوه ANA | سایرین | مورفولوژی متغیر | شامل استرپتوکوکوس ها، باسیل‌های گرم منفی، و بی هوازی ها |

ANA، آگار بی هوازی (anaerobe agar) (بروسلا آگار)؛ BA، بلاد آگار (blood agar)؛ BAL، مایع حاصل از شستشوی برونکوآلوئولار (bronchoalveolar lavage fluid)؛ CA، شکلات آگار (chocolate agar)؛ CIN، محیط سِفسولودین – ایرگاسان – نوووبیوسین (cefsulodin-irgasan-novobiocin medium)؛ EIA، آنزیم ایمونواَسی (enzyme immunoassay)؛ EMB، ائوزین – متیلن بلو آگار (eosin-methylene blue agar)؛ MAC، مَک کانکی آگار (MacConkey agar)؛ TCBS، تیوسولفات – سیترات – بایْل سالتْز – سوکروز آگار (thiosulfate-citrate-bile salts-sucrose agar)؛ TSI، تریپِل شوگِر آیرون آگار (triple sugar iron agar).

جدول ۳-۴۷. عفونت های قارچی شایع و نوکاردیوزیس

| | نمونه | آزمون های سرولوژیک و سایر آزمون ها | توضیحات |
|---|---|---|---|
| مایکوز های تهاجمی (عمقی)<br>آسپرژیلوزیس : آسپرژیلوس فومیگاتوس، سایر گونه های آسپرژیلوس | | | |
| ریوی | خلط، BAL | کشت، سنجش های سرم / BAL گالاکتومانان | سرولوژی به ندرت سودمند است. |
| منتشر | نمونه بیوپسی، خون | به سان قبلی | رشد آسپرژیلوس از خون بیماران مبتلا به عفونت منتشر دشوار است. |
| بلاستومایکوزیس : بلاستومایسس درماتایتیدیس | | | |
| ریوی | خلط، BAL | کشت، سرولوژی | سرولوژی در تعیین مواجهه سودمند است؛ تشخیص قطعی مستلزم کشت می باشد؛ مخمر ها جوانه زنی گسترده را نشان می دهند. |
| زخم های دهانی و جلدی | نمونه بیوپسی یا سوآب | کشت، سرولوژی | |
| استخوان | بیوپسی استخوان | کشت، سرولوژی | |
| کوکسیدیوئیدومایکوزیس : کوکسیدیوئیدس ایمیتیس | | | |
| ریوی | خلط، BAL | کشت، سرولوژی | سرولوژی اغلب حساس تر از کشت است؛ ایمونودیفیوژن مثبت می تواند پس از تیتر های تثبیت کمپلمان رخ دهد؛ کوکسیدیوئیدس ایمیتیس می تواند بر روی کشت های روتین باکتریایی رشد کند و خطر مواجهه آزمایشگاهی مطرح می باشد. |
| منتشر | نمونه بیوپسی از جایگاه عفونت، برای مثال پوست، استخوان | به سان قبلی | |
| هیستوپلاسموزیس : هیستوپلاسما کپسولاتوم | | | |
| ریوی | خلط، BAL | کشت، سرولوژی، آزمون آنتی ژن ادرار | سرولوژی در تعیین مواجهه سودمند است؛ تشخیص قطعی مستلزم کشت می باشد. |
| منتشر | مغز استخوان، خون، نمونه بیوپسی | به سان قبلی | آسیب شناسی اشکال درون سلولی کوچک مخمر را نشان می دهد که به واسطه فقدان کینِتوپلاست از لیشمانیا متمایز اند. |
| نوکاردیوزیس : کمپلکس نوکاردیا آستروئیدس و سایر نوکاردیا ها | | | |
| ریوی | خلط، BAL | کشت، رنگ آمیزی اسید– فست اصلاح شده | نوکاردیا ها باکتری هایی اند که به لحاظ بالینی مانند قارچ ها رفتار می کنند. باسیل های گرم مثبت، فیلامنتوس، منشعب، و به طور ضعیف اسید – فست |
| تحت جلدی | مکش یا پیوپسی از آبسه | | |
| مغز | مواد از آبسه | | |
| پارا کوکسیدیوئیدومایکوزیس (بلاستومایکوزیس آمریکای جنوبی) : پارا کوکسیدیوئیدس برازیلیئنسیس | | | |
| | نمونه بیوپسی | کشت، سرولوژی | سرولوژی در تعیین مواجهه سودمند است؛ تشخیص قطعی مستلزم کشت می باشد. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| اسپوروتریکوزیس : اسپوروتریکس شنکیئی | | | |
| ندول های پوستی و تحت جلدی | نمونه بیوپسی | کشت، سرولوژی | مواجهه با خاک و مواجهه باغبانی |
| منتشر | نمونه بیوپسی | | |
| زایگومایکوزیس : گونه های رایزوپوس، گونه های موکور، سایرین | | | |
| رینوسِربرال(عفونت بینی، چشم،مغز) | بافت مجرای بینی – اوربیتال | کشت | هیف های فاقد تیغک در برش های میکروسکوپی دیده می شوند. |
| جلدی؛ ریوی و منتشر | خلط، BAL، نمونه های بیوپسی | کشت | |
| عفونت های مخمر<br>کاندیدیازیس : کاندیدا آلبیکنس و سایر گونه های کاندیدا [a] | | | |
| غشای مخاطی | سوآب دهان، سوآب واژن، نمونه بیوپسی | کشت، لام مرطوب مخمر | کاندیدیازیس واژنی به طور بالینی و به واسطه رنگ آمیزی گرم تشخیص داده می شود. |
| پوست | سوآب، نمونه بیوپسی | کشت | |
| منتشره | خون، نمونه بیوپسی، ادرار | کشت | کاندیدا و سایر گونه های مخمر در کشت های باکتریایی روتین به خوبی رشد می کنند. |
| کریپتوکوکوزیس : کریپتوکوکوس نئوفورمانس | | | |
| ریوی | خلط، BAL | کشت، آنتی ژن کریپتوکوکی | در بیمارانی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند، بسیار شایع است. |
| منتژیت | CSF | کشت، آنتی ژن کریپتوکوکی | |
| منتشر | مغز استخوان، استخوان، خون ، سایر | کشت، آنتی ژن کریپتوکوکی | |
| عفونت های پوستی اولیه<br>درماتوفیتوزیس : گونه های میکروسپوروم، گونه های اپیدرموفایتون، گونه های ترایکوفایتون | | | |
| | مو، پوست، ناخن از جایگاه های آلوده | کشت | درماتوفیت آگار لازم است. |

a. کاندیدا تروپیکالیس، کاندیدا پارا پسیلوزیس، کاندیدا گلابرتا، و سایر گونه های کاندیدا.

BAL، مایع برونکوآلوئولار (bronchoalveolar fluid)؛ CF، تثبیت کمپلمان (complement fixation)؛ CSF، مایع مغزی نخاعی (cerebrospinal fluid)؛ EIA، سنجش ایمنی آنزیم یا آنزیم ایمونواسی (enzyme immunoassay).

**شناسایی آنتی ژن**

سیستم های ایمونولوژیکِ طراحی شده برای شناسایی آنتی ژن های میکروارگانیسم ها را می توان در تشخیص عفونت های خاص به کار برد. آزمون های ایمونوفلئورسنت (آزمون های فلئورسنت آنتی بادی مستقیم و غیر مستقیم) یک فرم از شناسایی آنتی ژن هستند و در بخش های جداگانه در این فصل، در قسمت تشخیص عفونت های باکتریایی، کلامیدیایی، ویروسی، و در فصول، در قسمت میکروارگانیسم های اختصاصی بحث شده اند.

آنزیم ایمونواسی (EIA) ها، از جمله سنجش‌های جاذب ایمنی مرتبط با آنزیم (ELISA) و آزمون های آگلوتیناسیون برای شناسایی آنتی ژن های عوامل عفونت زای حاضر در نمونه های بالینی استفاده می شوند. اصول این آزمون ها به طور خلاصه در اینجا بررسی می گردند.

انواع متعددی از EIA برای شناسایی آنتی ژن ها وجود دارد. یکی از فرم های رایج، اتصال یک آنتی بادیِ به دام افتاده (اختصاصی برای آنتی ژن مورد نظر) به چاهک های سینی پلاستیکی میکرو رقت است نمونه ی حاوی آنتی ژن در چاهک ها، پس از شستن آنها انکوبه می شود. آنتی بادی دوم برای آنتی ژن، که با آنزیم نشان دار شده است، برای شناسایی آنتی ژن مورد استفاده قرار می گیرد. افزودن سوبسترا برای آنزیم اجازه شناسایی آنتی ژن متصل شده را به واسطه واکنش کالِریمِتریک (رنگ سنجی) می دهد. یک تغییر معنی دار EIA، توسعه فرم های غشای ایمونو کروماتوگرافیک برای شناسایی آنتی ژن است. در این فرم، یک غشای نیترو سلولزی برای جذب آنتی ژن از یک نمونه استفاده می شود. یک واکنش رنگی با افزودن متوالی کونژوگه به دنبال سوبسترا، مستقیماً بر روی غشا نمایان می شود. در بعضی از فرم ها، آنتی ژن با اتصال آنتی بادی علیه آنتی ژن، به دام می افتد. این سنجش ها از مزیت سریع بودن برخوردار اند و نیز اغلب در بر دارنده یک کنترل مثبت در خود هستند. EIA ها برای شناسایی آنتی ژن های ویروسی، باکتریایی، کلامیدیایی، تک یاخته ای، و قارچی در انواعی از نمونه ها نظیر مدفوع، CSF، ادرار، و نمونه های تنفسی استفاده می شوند. مثال هایی از این موارد در فصول، در قسمت عوامل اتیولوژیک اختصاصی بحث شده اند.

در آزمون های آگلوتیناسیون لاتکس، یک آنتی بادی اختصاصی به آنتی ژن (پلی کلونال یا مونوکلونال)، به ذرات لاتکس ثابت می شود. هنگامی که نمونه بالینی به سوسپانسیون ذرات لاتکس افزوده شود، آنتی بادی ها به آنتی ژن های روی میکروارگانیسم های سازنده یک ساختار شبکه متصل شده، و آگلوتیناسیون ذرات رخ می دهد. کوآگلوتیناسیون به آگلوتیناسیون لاتکس شباهت دارد، با این تفاوت که استافیلوکوکوس های سرشار از پروتئین A (سویه کوان I) به جای ذرات لاتکس استفاده می شوند؛ در مقایسه با آگلوتیناسیون لاتکس، کوآگلوتیناسیون برای شناسایی آنتی ژن سودمندی کمتری دارد، اما هنگامی که برای شناسایی باکتری ها در کشت ها، نظیر استرپتوکوکوس پنومونیه، نیسریا مننژایتیدیس، نیسریا گونوره، و استرپتوکوکوس های β– همولیتیک به کار برده شود، سودمند می باشد.

آزمون های آگلوتیناسیون لاتکس عمدتاً به منظور شناسایی آنتی ژن های کربوهیدراتی میکروارگانسیم های کپسول دار راهبردی می شوند. شناسایی آنتی ژن اغلب در تشخیص فارنژیت استرپتوکوکی گروه A مورد استفاده است. شناسایی آنتی ژن کریپتوکوکی در تشخیص مننژیت کریپتوکوکی در مبتلایان به ایدز یا مبتلایان به سایر بیماری های سرکوب کننده سیستم ایمنی سودمند می باشد.

حساسیت آزمون‌های آگلوتیناسیون لاتکس در تشخیص مننژیت باکتریایی ممکن است بهتر از رنگ آمیزی گرم نباشد که تقریباً ۱۰۰,۰۰۰ باکتری در هر میلی لیتر است. از این رو، آزمون آگلوتیناسیون لاتکس برای آزمایش نمونه های مستقیم CSF توصیه نمی گردد.

**ایمونواسی های وسترن بلات**

این سنجش های معمولاً برای شناسایی آنتی بادی ها علیه آنتی ژن های اختصاصی یک ارگانیسم خاص انجام می شوند. این شیوه بر پایه جدا سازی الکتروفورِتیک پروتئین های اصلی ارگانیسمِ مورد نظر در ژل آگاروز دو بعدی است. ارگانیسم ها به طور مکانیکی یا شیمیایی پاره می شوند، و آنتی ژن محلول حاصل از ارگانیسم در ژل پلی آکریل آمید قرار داده می شود. جریان الکتریکی برقرار می گردد، و پروتئین های اصلی بر پایه اندازه از هم جدا می شوند (پروتئین های کوچک‌تر سریع‌تر حرکت می‌کنند). باند های پروتئین به نوار های کاغذ نیترو سلولز انتقال می یابند. پس از انکوباسیون نوار ها با نمونه بیمار که حاوی آنتی بادی (معمولاً سرم) است، آنتی بادی ها به پروتئین های روی نوار متصل و در روشی مشابه با روش های پیشتر توصیف شده ی EIA، به طور آنزیمی شناسایی می گردند. آزمون های وسترن بلات به عنوان آزمون های اختصاصی برای آنتی بادی ها در عفونت HIV یا بیماری لایم مورد استفاده اند.

**تشخیص ملکولی**

**الف) پروب های هیبریدیزاسیون اسید نوکلئیک**

اصل پایه سنجش های ملکولی اولیه، هیبریدیزاسیون یک پروب اسید نوکلئیک مشخص با یک توالی اختصاصیِ اسید نوکلئیک در نمونه مورد آزمایش و سپس شناسایی هیبرید زوج است، برای مثال، پروب تک رشته ای DNA (یا RNA) جهت پی بردن به RNA مکمل یا DNA دناچوره شده در یک نمونه آزمایش استفاده می‌شود. به منظور تسهیل در شناسایی محصول هیبریدیزاسیون، معمولاً پروب اسید نوکلئیک با آنزیم ها، سوبسترا های آنتی ژنیک، ملکول های شیمیلومینِسنس ، یا رادیو ایزوتوپ ها نشان دار می گردد. با دقت در انتخاب پروب یا ساخت الیگو نوکلئوتید اختصاصی و انجام هیبریدیزاسیون تحت شرایط بسیار دقیق، شناسایی اسید نوکلئیک در نمونه مورد آزمایش می تواند بسیار اختصاصی شود. در حال حاضر، چنین سنجش هایی عمدتاً برای تأیید سریع پاتوژن پس از شناسایی رشد به کار می روند (برای مثال، شناسایی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در کشت با استفاده از پروب DNA مثالی از یک آزمون هیبریدیزاسیون است که در آن پروب و هدف در محلول می باشند). هیبریدیزاسیون در محل (in situ) مستلزم استفاده از پروب های DNA نشان دار یا پروب های RNA نشان دار برای شناسایی اسید های نوکلئیک مکمل در بافت های کار گذاشته شده در پارافین و ثابت شده با فرمالین، بافت های منجمد یا نمونه های سیتولوژیک قرار داده شده بر روی لام است. از نظر فنی، این فرآیند می تواند دشوار باشد و معمولاً در آزمایشگاه های بافت شناسی و نه در آزمایشگاه های میکروبیولوژی بالینی انجام می گیرد. این تکنیک بر دانش زیست شناسی بسیاری از بیماری های عفونی، به ویژه هپاتیت ها و ویروس های انکوژن افزوده است، و همچنان در تشخیص بیماری های عفونی سودمند می باشد. یک تکنیک جدید که تا حدودی از اصلاح هیبریدیزاسیون در محل حاصل شده است، استفاده از پروب های اسید نوکلئیک پپتید را ممکن می سازد، پروب های اسید نوکلئیک پپتید قطعاتی سنتز شده از DNA اند که در آنها ستون قند – فسفات از DNA (به طور معمول با بار منفی) با یک پلی آمید از واحد های تکراری (بار خنثی) جایگزین شده است. هر باز نوکلئوتیدی می تواند به ستون خنثی فعلی اتصال یابد که اجازه هیبریدیزاسیون سریع تر و اختصاصی‌تر با اسید های نوکلئیک مکمل را می دهد. از آنجایی که پروب ها مصنوعی اند، آنها در معرض تجزیه توسط نوکلئاز ها و سایر آنزیم ها قرار نمی گیرند. این پروب ها می توانند برای شناسایی استافیلوکوکوس اورئوس، انتروکوکوس ها، برخی از گونه های کاندیدا، و بعضی از باسیل‌های گرم منفی در بطری های کشت خون مثبت استفاده شوند. هیبریدیزاسیون پروب به واسطه فلئورسنس شناسایی می گردد و هیبریدیزاسیون در محل اسید

نوکلئیک پپتید - فلئورسنس یا PNA-FISH ( peptide nucleic acid–fluorescence in situ hybridization) نامیده می شود.

**ب) شناسایی باکتری ها با استفاده از هیبریدیزاسیون پروب rRNA ی ۱۶S**

rRNA ی ۱۶S از هر گونه از باکتری ها دارای بخش های با ثبات (حفظ شده) توالی است. در هر ارگانیسم کپی های متعددی حضور دارند. پروب های نشان دار اختصاصی برای rRNA ی ۱۶S هر گونه اضافه گردیده، و مقدار نشان روی هیبرید دو رشته ای سنجیده می شود. این تکنیک به طور گسترده برای شناسایی بسیاری از ارگانیسم ها مورد استفاده قرار می گیرد. مثال ها عبارتند از : شایع ترین و مهم‌ترین گونه های مایکوباکتریوم، کوکسیدیوئیدس ایمیتیس، هیستوپلاسما کپسولاتوم، و سایرین.

سنجـش های تشخیصی ملکولی که از تقویت اسیـد نوکلئیک استفاده می کنند، کاربـرد گسترده ای پیدا کرده انـد، و به سرعت در حـال تکامل می باشند. آنها برای انواع مختلفی از نمونه ها، از جمله نمونه های مستقیم بیمار، کشت های مثبت، و ارگانیسم های جدا شده، استفاده شده اند. این سیستم های تقویت، همچنان که در ادامه شرح داده شده است، در چند طبقه اصلی جای می گیرند.

**پ) سیستم های تقویت هدف**

در این سنجش‌ها DNA یا RNA هدف چندین بار تقویت می شود. برای تقویت مقادیر بسیار کمی از DNA ی حاضـر در نمونـه بالینی، واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) مورد استفاده قرار گرفته، امکان شناسایی مقادیری از DNA را که در ابتدا جـزئی بود، فراهم می آورد. PCR بـرای تقویت دو برابری DNA هدف با هر چرخه دما، از DNA پلیمراز مقاوم به حرارت استفاده می کند. PCR مرسوم از سه واکنش متوالی – دناچوره شدن (denaturation)، آنیلینگ یا هیبرید شدن (annealing)، و بسط پرایمر (primer extention) – به شرح زیر بهره می برد. DNA ی استخراج شده از نمونه بالینی همراه با پرایمر های الیگونوکلئوتیدی اختصاصی به توالی، نوکلئوتید ها، DNA پلیمراز مقاوم به حرارت، و بافر به میـزان ۹۰-۹۵°C حرارت می بینند تا دو رشته از DNA هدف دناچوره (جدا) گردند. دما در واکنش، بر اساس پرایمر ها، معمولاً به ۴۵-۶۰°C کاهش داده می‌شود تا اجازه آنیلینگ پرایمر ها به DNA هدف داده شود. آنگاه، هر پرایمر توسط DNA پلیمراز مقاوم به حرارت، با افزودن نوکلئوتید های مکمل با DNA هدف، بسط می یابد و تقویت دو برابری حاصل می شود. سپس این چرخه ۳۰-۴۰ بار تکرار می گردد. تا تقویت قطعه DNA هدف به میزان $۱۰^{۵}$-$۱۰^{۶}$ برابر به دست آید. قطعه تقویت شده اغلب می تواند در یک ژل الکتروفورز دیده شود یا با آنالیز سادرن بلات با استفاده از پروب های DNA نشان‌دار اختصاصی برای قطعه یا با انواعی از تکنیک های تجاریِ اختصاصی مورد شناسایی قرار گیرد. اخیراً، پروتکل های PCR رئال تایم (زمان واقعی) جایگزین این روش های تشخیص نهایی شده اند (ادامه را ببینید).

PCR همچنین می تواند بر روی اهداف RNA انجام شود، که PCR ترانسکریپتاز معکوس (reverse transcriptase PCR) نامیده می‌شود. آنزیم ترانسکریپتاز (نسخه بردار) معکوس جهت رونویسی RNA به DNA مکمل برای تقویت به کار می رود.

سنجش های PCR برای شناسایی طیف گسترده ای از پاتوژن های باکتریایی و ویروسی نظیر کلامیدیا تراکوماتیس، نیسریاگونوره، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، سایتومگالوویروس (CMV)، HIV-1، ویروس هپاتیت C، و بسیاری دیگر به طور تجاری در دسترس هستند. سنجش های متعدد دیگری از PCR توسعه یافته ی آزمایشگاهی وجود دارند که توسط هر آزمایشگاه برای تشخیص عفونت ها به اجرا در می آیند. چنین سنجش‌هایی آزمون‌هایی انتخابی برای تشخیص بسیاری از عفونت ها به شمار می روند، به ویژه هنگـامی که تکنیک های سنتی کشت و شناسایی آنتی ژن به خوبی کـار نمی کنند. مثال ها عبارتند از : آزمایش CSF برای هرپس سیمپلکس ویروس جهت تشخیص انسفالیت هرپس و آزمایش مایع حاصل از شستشوی نازوفارنکس جهت تشخیص عفونت بوردتلا پرتوسیس (سیاه سرفه).

برای آزمایشگاه هایی که سنجش های PCR را انجام می‌دهند، جلوگیری از آلودگی مواد یا نمونه ها با DNA هدف از محیط مهم است. DNA ی محیط می تواند تمایز بین نتایج مثبت حقیقی و نتایج مثبت کاذب ناشی از آلودگی را مبهم سازد.

**ت) تکنیک های تقویت سیگنال**

این سنجش ها سیگنال را با تقویت نشان (برای مثال، آنزیم های فلئورسنس) که به اسید نوکلئیک هدف اتصال می یابد، تقویت می‌کنند. سیستم DNAی منشعب (bDNA) [branched DNA] از یک سری پروب های اولیه و پروب های ثانویه منشعب نشان دار شده با آنزیم برخوردار است. پروب های چندین الیگونوکلئتیدیِ اختصاصی برای RNA (یا DNA) هدف به یک سطح جامد نظیر سینی میکرو رقت ثابت می شوند. این پروب ها، پروب های به دام افتاده هستند. نمونه آماده شده اضافه می شود، و ملکول های RNA به پروب های به دام افتاده در سینی میکرو رقت متصل می‌گردند. پروب های تقویت کننده bDNA که با آنزیم نشان دار شده اند، اضافه و به پروب های هدف اتصال می یابند. یک سوبسترای شِمیلومینِسنس افزوده می شود، و نور ساطع شده به منظور تعیین مقدار RNA ی هدف حاضر اندازه‌گیری می شود. نمونه‌هایی از کاربرد این نوع از سنجش عبارتند از: اندازه‌گیری کمی HIV-1، ویروس هپاتیت C، و ویروس هپاتیت B.

**ث) شیوه های تقویت : غیر مبتنی بر PCR**

سیستم های تقویت با واسطه رونویسی یا TMA (transcription-mediated amplification) و تقویت مبتنی بر تولید اسید نوکلئیک یا NASBA ( nucleic acid sequence-based amplification) کمیت های بزرگی از RNA را در سنجش های ایزوتِرمال (هم دما) تقویت می کنند، که در آنها به طور هم مرتبه آنزیم های ترانسکریپتاز معکوس، RNase H، و RNA پلیمراز به کار می روند. به یک پلیمراز الیگونوکلئوتیدی حاوی پروموتر RNA پلیمراز اجازه داده می شود تا به RNA هدف اتصال یابد. ترانسکریپتاز معکوس یک کپی cDNA ی تک رشته ای را از RNA می سازد. RNase H، RNA را از هیبرید RNA-cDNA تخریب می نماید و یک پرایمر دوم به قطعه cDNA پیوند می خورد. فعالیت DNA پلیمراز وابسته به DNA در ترانسکریپتاز معکوس، DNA را از پرایمر دوم توسعه (بسط) داده، یک کپی از DNA دو رشته ای با RNA پلیمراز دست نخورده را تولید می کند. سپس، RNA پلیمراز کپی های متعددی از RNA ی تک رشته ای را تولید می نماید. شناسایی کلامیدیا تراکوماتیس، نیسریا گونوره، و مایکو توبرکلوزیس، و اندازه گیری بار HIV-1 مثال هایی از کاربرد این نوع از سنجش ها هستند.

سنجش های جا به جایی رشته یا SDA ( strand displacement assays) سنجش های تقویت ایزوترمال‌اند که اندوکلئاز تحدیدی و DNA پلیمراز را به کار می برند. اندونوکلئاز تحدیدی DNA را در جایگاه های اختصاصی، شکاف داده، به DNA پلیمراز اجازه می دهد تا همانند سازی را در شکاف های روی ملکول هدف و به طور همزمان در رشته شکاف دار در حال جا به جایی آغاز کند. سپس رشته های جا به جا شده ی تکی به عنوان الگو هایی برای تقویت اضافی به خدمت گرفته می شوند.

تقویت ایزوترمال با واسطه حلقه یا LAMP ( loop-mediated isothermal amplification) نام خود را از این واقعیت می گیرد که محصول نهایی تقویت متشکل از ساختاری است که حاوی حلقه (تکرار) های متعدد از توالی هدف می باشد. واکنش، ایزوترمال است و خود چرخه شدگی سنتز DNA ی جابجایی رشته با استفاده از DNA پلیمراز *Bst* و چهار تا شش پرایمر را شامل می گردد. محصولات تقویت می توانند در رئال تایم، به واسطه رسوب DNA یا افزودن پیروفسفات منیزیم به واکنش شناسایی گردند؛ پیروفسفات منیزیم کدورت ایجاد می کند که می تواند با چشم یا با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر خوانده شود. این شیوه بسیار حساس است و ۱۰ کپی از هدف را در هر واکنش مورد شناسایی قرار می دهد. یک سنجش تجاری با استفاده از فناوری LAMP برای شناسایی کلستریدیوم دیفیسیل در نمونه های مدفوع در دسترس است.

**ج) PCR رئال تایم**

پیشرفت های فناوری که به «تقویت رئال تایم» منجر شده اند، برنامه های تقویت اسید نوکلئیک را ساده کرده اند، حساسیت آزمون های تقویت را بهبود بخشیده اند، و پتانسیل برای آلودگی را به شدت کاهش داده اند. ابزار های رئال تایم جایگزین بلوک جامد مورد استفاده در ترموسایکلِر های (چرخش دهنده های حرارتی) سنتی شده اند. ترموسایکلر های سنتی از پروانه هایی برخوردار می باشند که اجازه چرخش سریع تر PCR را می دهند.

پیشرفت های قابل توجه در شیمی تقویت اسید نوکلئیک به مخلوط های همگن واکنش انجامیده است، که در آنها ترکیبات فلئوروژنیک در همان لوله واکنشی که تقویت در آن رخ می دهد، حضور دارند. انواعی از ملکول های فلئوروژنیک مورد استفاده قرار می گیرند [fluorogenic compound : ترکیبی غیر فلئورسنت که در اثر عمل یک آنزیم به یک ترکیب فلئورسنت تبدیل می شود]. این پیشرفت ها عبارتند از : رنگ های غیر اختصاصی نظیر سبز SYBR، که به شیار کوچک DNA ی دو رشته ای متصل می گردد، و روش های شناسایی اختصاصی آمپلیکون (محصول PCR) با استفاده از پروب های الیگونوکلئوتیدی نشان دار شده به طور فلئورسنت که به سه دسته تقسیم می شوند : TaqMan یا پروب های هیدرولیز؛ پروب های انتقال انرژی فلئورسنس یا FRET (fluorescence energy transfer)؛ و نشان های ملکولی (molecular beacons). سیگنال از این پروب ها با مقدار محصول DNA ی حاضردر واکنش متناسب است و در برابر چرخه PCR ترسیم می شود. استفاده از یک ارزش آستانه اجازه تعیین واکنش های مثبت و منفی را می دهد. سیگنال با استفاده از آشکارگر های فلئورسنت در لوله واکنش بسته سنجیده می شود؛ از این رو در «رئال – تایم» (زمان واقعی) انجام می پذیرد. از آنجایی که نیازی به باز شدن لوله آزمایش برای آنالیز محصولات PCR روی ژل نیست، خطر انتقال آمپلیکون به واکنش بعدی به مراتب کمتر است. به هنگام استفاده از یک منحنی استاندارد، سنجش های PCR رئال تایم می توانند کمّی باشند، و اجازه تعیین غلظت ارگانیسم را بدهند. این سنجش ها معمولاً برای تعیین کمیت بار ویروسیِ HIV، ویروس هپاتیت C، و CMV مورد استفاده قرار می گیرند.

**چ) تعیین توالی PCR**

محصول واکنشPCR می‌تواند تعیین توالی شود و برای شناسایی ارگانیسم‌ها یا جهش های مقاومت، با پایگاه داده مقایسه گردد. پرایمر های PCR برای هیبرید شدن با نواحیِ ژنومیِ حفظ شده، با توالی مطلوب بین پرایمر ها، طراحی شده اند. انواعی از شیوه های تعیین توالی می توانند مورد استفاده قرار گیرند، که بحث درباره آنها فراتر از گستره این فصل می باشد.

برای شناسایی باکتریایی، معمولاً تعیین توالی ژن rRNA ی ۱۶S استفاده می شود. این ژن نواحی بسیار حفظ شده ی آمیخته با توالی های متغیر دارد، که آن را برای تقویت، و تمایز بسیاری از گونه هـای باکتریایی ایـده آل می سازد. سایر اهداف ژنی حفظ شده، از جمله rpoB، sodA، hsp65، نیز برای شناسایی باکتریایی استفاده می شوند. به طور مشابه، شناسایی قارچی را می تـوان با استفاده تعیین توالی PCR ژن rRNA ی ۲۸S و عناصـر فضا انداز رونویسی شده ی داخلی ژن RNA ی ریبـوزومی ( ribosomal RNA gene internal transcribed spacer elements) انجام داد.

تعیین توالی PCR همچنین برای تایپینگ سویه و شناسایی جهش های اختصاصی مقاومت در ویروس ها مورد استفاده است (تشخیص عفونت های ویروسی را در بخش زیر ببینید). کاربرد آن تا ویژگی نمایی ژن در سایر ارگانیسم ها، نظیر یافتن برخی جهش های ایجاد کننده مقاومت به ریفامپین و ایزونیازید در مایکوباکتریوم توبرکلوزیس گسترش پیدا کرده است.

### ح) میکرواری ها

میکروآرِی (میکرو آرایه) های اسید نوکلئیک شامل استفاده از پروب های اولیگونوکلئوتیدی متعدد برای شناسایی توالی هدف مکمل در DNA یا RNA ی تقویت شده هستند. اری های می توانند ده ها تا صد ها هزار پروب داشته باشند (میکرواری های با چگالی بالا)، و اطلاعات قابل توجهی را درباره آرایش ژنتیکی ارگانیسم های خاص ثمر می دهند. نمونه های بیمار یا جدا شده های بالینی، هدف برچسب زدن تقویت DNA قرار گرفته، سپس هیبریدیزاسیون، شستشو، و تشخیص DNA ی نشان دار (برچسب خورده) متصل به پروب های اختصاصی صورت می پذیرد. میکرواری ها را می توان برای شناسایی میکروارگانیسم ها مستقیماً از نمونه های بیمار یا کشت های خون مثبت از طریق استفاده از اهداف حفظ شده نظیر پروب های DNA ی ریبوزومی۱۶S به کار برد. آنها همچنین می توانند پروفایل ژنتیکی ارگانیسمها را ارائه داده، اطلاعاتی درباره ژنوتیپ، فاکتور های ویرولانس، یا شاخص های مقاومت حاضر در ارگانیسم را در اختیار بگذارند.

### خ) تعیین توالی با بازده بالا

تعیین توالی با بازده بالا (high-throughput sequencing) (که همچنین تعیین توالی نسل بعدی [next-generation sequencing] یا تعیین توالی «ژرف» [deep” sequencing“] نامیـده می شود) تعیین توالی همـزمان تعداد زیادی از ملکول های DNA (موسوم به کتابخـانه [library]) را شامل می گردد. منبع کتابخانه می تواند یک ارگانیسم جدا شده یا نمونه مستقیم بیمار باشد. چند پلَت فُرمِ ابزاریِ متفاوت در دسترس هستند، و می توانند هزاران تا میلیون ها توالی را در هر نمونه بخوانند. آنگاه، الگوریتم های بیوانفورماتیکی برای دسته بندی، سر هم نمودن، و مقایسه توالی با پایگاه های داده ارگانیسمِ معلوم مورد استفاده قرار می گیرند. تعیین توالی با بازده بالا می تواند برای سر هم ساختن (فراهم آوردن) کل ژنـوم ارگانیسم، تعریف میکروبیوم، شناسایی عوامل عفونت زا، و جستجو برای واریانت های توالی سطح پایین، موسوم به شبه گونه ها (quasispecies) استفاده شود. از مقایسه پایگاه داده می توان برای رده بندی زیرنوع (ساب تایپ) ارگانیسم یا تعیین حضور شاخص های مقاومت به دارو یا ویرولانس بهره برد.

### طیف سنجی جرمی

طیف سنجی جرمی یا MS (mass spectrometry) – فناوری مورد استفاده جهت آنالیز پروتئین ها یا DNA – به عنوان یک رویکرد برای شناسایی میکروبی در آزمایشگاه های بالینی درآمده است. MS شیوه هایی نظیر تابش یونیزاسیون را به منظور در هم گسیختن مواد سازنده ی ذرات باردار به کار می برد که به روش های مختلف بر مبنای جرم یا نسبت جرم به بار شناسایی می شوند. برنامه ها در میکروبیولوژی با پیشرفت ها در فناوری نظیر طیف سنجی جرمی یونیزاسیون / دفع لیزری به کمک ماتریکس با زمان پرواز یا MALDI-TOF MS ( matrix –assisted desorption ionization time-of flight mass spectroscopy) امکان پذیر شده اند. چند شیوه مختلف به طور خلاصه در ادامه شرح داده می شوند.

PCR برچسب جرمی (MassTag PCR) یک برچسب (tag) با جرم مشخص (کتابخانه ای از ۶۴ برچسب جرمی به طور تجاری در دسترس است) را بـه درون محصول PCR الحـاق می کند. برچسب هـایی که اغلب در واکنش های متعدد PCR استفاده می شوند، با تابش فرابنفش (UV) آزاد و با MS آنالیز می گردند. ماهیت هدف یا اهداف مورد نظر با اندازه برچسب (ها) تعیین می شود.

طیف سنجی جرمی یونیزاسیون الکترواِسپری PCR یا PCR-ESI-MS (PCR electrospray ionization mass spectroscopy) از یک اصل منحصر به فرد استفاده می کند. به طور خلاصه، برای میکروب‌های خاص، مجموع ه‌ای از پرایمر های PCR طراحی شده اند که نواحیِ کلیدی از ژنوم میکروبی را تقویت می کنند. واکنش های متعدد PCR در یک پلیت میکرو تیتر برای آنالیز هر نمونه انجام می پذیرند و برخی از چاهک ها بیش از یک جفت پرایمر دارند. پس از PCR، پلیت میکرو تیتر بر روی یک ابزار کاملاً اتوماتیک قرار داده می شود و آنالیز ESI-MS انجام می گیرد. طیف سنج جرمی یک ابزار تحلیلی (آنالیتیک) است که به طور موثر آمپلیکون ها یا مخلوط آمپلیکون‌ها، را با دقت جرمی کافی، وزن می‌کند، به نحوی که ترکیب

A، G، C، T می تواند برای هر آمپلیکون در واکنش PCR استنباط شود. آنگاه ترکیب تعیین شده با استفاده از پایگاه داده نرم افزار اختصاصی مورد تحقیق قرار می گیرد.

دو پلت فرم بالا اجازه شناسایی مستقیم اسید نوکلئیک میکروب ها را به طور مستقیم از نمونه های بالینی، بدون مرحله کشت، می دهند.، زیرا آنها از واکنش PCR استفاده می نمایند. برنامه دیگر، استفاده از MALDI-TOF برای شناسایی باکتری ها و مخمر برداشت شده از کشت های بالینی است. این پلت فرم ها پروتئین های ریبوزومی فراوان در باکتری ها و مخمر ها را هدف قرار می دهند. سنجش ها ایجاد یک اسمیر نازک از یک کلنی یا کشت براث بر روی یک لام فلزی برای ارگانیسم شناسایی شونده و به کار بردن یک ماتریکس اسیدی برای آن را شامل می شوند. لام درون ابزار قرار داده می شود، جایی که پالس های لیزری به مخلوط ارگانیسم اصابت می کنند. ملکول های کوچکِ دفع شده و دِیونیزه از طریق یک میدان الکترواستاتیک شتاب می گیرند و از میان یک لوله خلاء رانده می شوند تا این که با آشکار ساز طیف سنج جرمی تماس می یابند. ملکول های برخوردار از جرم و بار متفاوت در سرعت های متفاوت «پرواز» (fly) می کنند (زمان پرواز [time of flight]). یک اثر طیفی، عموماً در محدوده نسبت جرم به بار (m/z) ۱۰۰۰–۲۰,۰۰۰ تولید می شود. این سیگنالِ طیفی با سایرین در پایگاه های داده اختصاصی از هر ابزار برای جنس و گونه منتسب به ارگانیسم مقایسه می گردد.

## اهمیت میکروبیوتای نرمال باکتریایی و قارچی

ارگانیسم هایی نظیر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، سالمونلا سرووار تایفی، و گونه های بروسلا هر زمان که در نمونه های بیمار یافت گردند، پاتوژن در نظر گرفته می شوند. بسیاری از عفونت ها توسط ارگانیسم هایی پدید می آیند که از اعضای دائم یا گذرای میکروبیوتای نرمال هستند. برای مثال، اشریشیاکولی بخشی از میکروبیوتای دستگاه گوارش است و همچنین شایع ترین عامل عفونت های دستگاه ادراری محسوب می شود. به طور مشابه، اکثریت قریب به اتفاق عفونت‌های باکتریایی مخلوط با بی هوازی ها از ارگانیسم هایی ناشی می گردند که اعضای میکروبیوتای نرمال اند.

هنگامی که اعضای میکروبیوتای نرمال علت عفونت باشند، تعداد نسبی ارگانیسم های اختصاصی حاضر در کشت اهمیت دارد. زمانی که باسیل های گرم منفی متعدد از گونه‌هایی نظیر کلبسیلا پنومونیه مخلوط با تعداد اندکی از باکتری های نرمال نازوفارنکس در کشت خلط یافت شوند، باسیل های گرم منفی به عنوان عامل پنومونی قویاً مورد ظن قرار می گیرند، زیرا تعداد زیادی از باسیل های گرم منفی به طور طبیعی در خلط یا در میکروبیوتای نازوفارنکس یافت نمی گردند؛ این ارگانیسم ها باید شناسایی و گزارش شوند.

در مقابل، آبسه‌های شکمی معمولاً در بر دارنده توزیع نرمالی از ارگانیسم‌های هوازی، بی هوازی اختیاری، و بی هوازی اجباری (بیانگر میکروبیوتای دستگاه گوارش) هستند. در چنین مواردی، شناسایی تمام گونه های حاضر لازم نیست، به جای آن مناسب است که با عنوان «میکروبیوتای نرمال دستگاه گوارش» گزارش شود.

معمولاً مخمر ها در تعداد اندک بخشی از میکروبیوتای نرمال می باشند. با این حال، سایر قارچ ها به طور طبیعی حضور ندارند، و از این رو باید شناسایی و گزارش گردند. ویروس ها معمولاً بخشی از میکروبیوتای نرمال به شمار نمی روند، و در آزمایشگاه های میکروبیولوژی تشخیصی مورد شناسایی قرار می گیرند، اما می توانند در افراد سالم، احتمالاً در قالب عفونت های بدون علامت یافت شوند. ویروس های نهفته نظیر هرپس سیمپلکس یا CMV، یا ویرس های واکسن زنده نظیر پولیوویروس را می توان در موارد بدون علامت شناسایی نمود. در بخش هایی از جهان، نمونه های مدفوع معمولاً مدرکی از عفونت انگلی را بدون حضور علائم ارائه می دهند. از این رو، نمای بالینی بیماری عفونی همراه با تعداد نسبی ارگانیسم های بالقوه پاتوژن در دستیابی به تشخیص صحیح اهمیت دارد.

اعضایی از میکروبیوتای نرمال که غالباً در نمونه های بیمار حضور دارند و ممکن است به عنوان «میکروبیوتای نرمال» گزارش شوند، در فصل ۱۰ به بحث گذاشته شده اند.

## آزمایشگاه در انتخاب درمان ضد میکروبی کمک می کند.

داروی ضد میکروبی مورد استفاده در ابتدای درمان یک عفونت بر پایه تصور بالینی، پس از آن که پزشک متقاعد شد که عفونت وجود دارد و او بر اساس زمینه های بالینی به تشخیص اتیولوژیک تجربی رسید، انتخاب می شود. بر پایه این «بهترین حدس»، یک دارو که احتمالاً علیه عامل (عوامل) مشکوک مؤثر است، را می توان انتخاب نمود (فصل ۲۸ را ببینید). پیش از آن که چنین دارویی تجویز شود، نمونه ها برای جدا سازی آزمایشگاهیِ عامل مسبب به دست می آیند. نتایج این آزمایشات ممکن است اجازه محدود ساختن آنتی بیوتیک ها برای درمان هدفمند (برای مثال، مغایر با پوشش گسترده گرم مثبت و گرم منفی برای سپتی سمی) را بدهند. شناسایی میکروارگنیسم های خاصی که به طور یکنواخت به دارو حساس اند، نیاز به آزمایش های بیشتر را مرتفع می کند و اجازه انتخاب دارو هایی که به طور بهینه اثرگذار هستند را صرفاً بر پایه تجربه می دهد. در شرایط دیگر، آزمون ها برای حساسیت دارویی میکروارگانیسم های جدا شده ممکن است سودمند باشند (فصل ۲۸ را ببینید). آزمون های حساسیت انتشار دیسک (disc diffusion susceptibility tests) توانایی باکتری ها برای رشد روی سطح یک پلیت آگار در حضور دیسک های کاغذی آغشته به

داروی آنتی بیوتیک را می سنجد. دارو اطراف آگار پخش شده، رشد باکتریایی را در منطقه ای دایره ای پیرامون دیسک باز می دارد. قطر هاله مهار رشد اندازه گیری می‌شود، و با حساسیت جدا شده مورد آزمون مرتبط است. انتخاب دارو هایی که در یک سلسله آزمون های حساسیت روتین برگزیده می شوند، باید بر پایه الگو های حساسیت جدا شده ها در آزمایشگاه، نوع عفونت (کسب شونده از جامعه یا بیمارستانی)، منبع عفونت، و تجزیه و تحلیل مقرون به صرفه بودن برای جمعیت بیمار، صورت پذیرد. مؤسسه استاندارد های بالینی و آزمایشگاهی یا CLSI ( clinical and laboratory standards Institute) برای عواملی که بر پایه ارگانیسمِ برداشت شده و نوع نمونه آزمایش می شوند، و برای معیار های تفسیری بر پایه اندازه هاله ی سنجیده شده (حساس، متوسط، یا مقاوم) توصیه هایی را ارائه می دهد.

اندازه هاله های مهاری رشد بر اساس خصوصیات فارماکولوژیکیِ داروهای مختلف فرق می کند. بنابراین، اندازه هاله یک دارو را نمی توان با اندازه هاله داروی دیگری که روی همان ارگانیسم عمل می کند، مقایسه نمود. با این وجود، برای هر دارو اندازه هاله می تواند با استاندارد مقایسه گردد، منوط به این که محیط هـا، اندازه تلقیح، و سایـر شرایط به دقت کنترل شده باشند. در نتیجه، این امکان فراهم می شود تا برای هر دارویی یک قطر از هاله مهاری تعریف گردد که حساس را از متوسط یا مقاوم متمایز می سازد.

آزمـون دیسک توانایی دارو هـا برای مهار رشد باکتری هـا در شرایط آزمایشگاهی را می سنجد. در آن دسته از فرآیند های بیماری در بدن موجود زنده که در آنها دفاع های بدن می توانند میکروارگانیسم های عفونت زا را بزدانید، نتایج به خوبی با پاسخ های درمانی مرتبط اند، اما این نتایج ممکن است با پاسخ در بیمـاران دچار سیستم ایمنیِ به خطر افتاده کمتر مرتبط باشند. انتخاب درمان آنتی بیوتیکی مناسب به فاکتور های بالینی به علاوه باکتریایی، نظیر استفاده از دارو های باکتری سیدال به جای باکتریواستاتیک، یا دارو هایی که برای عفونت های سیستم عصبی مرکزی در سد خون – مغز نفوذ خواهند نمود، بستگی دارد (فصل ۲۸ را ببینید). آزمون های حداقل غلظت مهاری یا MIC (minimum inhibitory concentration) توانایی ارگانیسم برای رشد در کشت براث در حضور محلول های مختلف آنتی بیوتیک را می سنجند. این آزمون غلظت آنتی بیوتیک لازم برای مهار رشد یک تلقیح استاندارد شده تحت شرایط تعریف شده را دقیق تر می سنجد. یک روش میکرو رقتِ نیمه خودکار مورد استفاده قرار می گیرد که در آن مقادیر تعریف شده ای از دارو در حجم اندکِ سنجیده شده ای از براث حل می شود و با تعداد استاندارد شده‌ای از میکروارگانیسم ها تلقیح می گردد. نقطه پایان یا MIC، آخرین فنجان براث (کمترین غلظت دارو) در نظر گرفته می شود که شفاف یعنی فاقد رشد میکروبی باقی می ماند. MIC برآورد بهتری از میزان احتمالی داروی لازم برای مهـار رشد در بدن موجـود زنده را در اختیار می گذارد و بنابراین در اندازه گیری مقدار داروی تجویز شونده ی لازم برای بیمار کمک می نماید. رهنمود های در دسترس از سوی CLSI معیار های تفسیری، تعریف سویه ها به عنوان مقاوم، متوسط (حدواسط)، یا حساس به یک داروی خاص را بر پایه MIC ارائه می نماید.

MIC تنها نشان می دهد که رشد باکتریایی در آن غلظت از دارو مهار شده است؛ ممکن است هنوز باکتری های زنده ای وجود داشته باشند که بتوانند به هنگام حذف دارو، برداشت شوند. اثرات باکتری سیدال را می توان با ساب کالچر براث شفاف به محیط های جامد عاری از آنتی بیوتیک برآورد نمود. نتیجه، به عنوان مثال کـاهش واحد هـای تشکیل دهنـده کلنی تا ۹۹/۹٪ زیـر کنترل، حـداقل غلظت باکتری سیدالی یا MBC نامیده (minimum bactericidal concentration) می شود.

از آنجایی که درمان تجربی باید پیش از آن که نتایج آزمون های حساسیت ضد میکروبی در دسترس قرار گیرند، CLSI توصیه می نماید که آزمایشگاه ها یک آنتی بیوگرام را سالانه گزارش دهند که حاوی نتایج آزمون حساسیت در مجموع برای ارگانیسم – ترکیب شدن های دارویی بخصوص باشد. برای مثال، دانستن فعال ترین عامل ضد میکروبی β- لاکتام علیه پسودوموناس آئروژنیوزا در میان بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه در یک بیمارستان خاص ممکن است اهمیت داشته باشد. این عمل اجازه انتخاب بهترین درمان را بر پایه ظن بالینی ارگانیسم عفونت زا و سویه های معلومِ به طور محلی پخش شده، می دهد.

به انتخاب یک دارو یا ترکیبی از دارو های باکتری سیدال برای یک بیمار می توان با استفاده از آزمـون های آزمایشگاهی ویـژه هدایت شد. چنین آزمون هایی سرعت کشتار (سنجش زمان کشتار) جمعیت میکروبی یا بخشی از جمعیت میکـروبی که در یک زمان ثابت کشته می شود (آزمـون باکتری سیدال سرم) را اندازه گیری می کنند. آزمون سینرژی توانایی دارو ها به منظور افزایش کشتار باکتریایی را به هنگام حضور دارو ها به صورت ترکیبی، اندازه گیری می نماید؛ دارو هایی که سینرژی را نشان می دهند، ممکن است هنگامی که با هم برای درمان عفونت داده می شوند، کارآمد تر باشند. چند آزمایشگاه بالینی این نوع آزمون حساسیت اختصاصی شده را انجام می دهند.

## تشخیص عفونت بر اساس جایگاه آناتومیک

### زخم ها، بافت ها، استخوان ها، آبسه ها، و مایعات

مطالعه میکروسکوپی اسمیـر ها و کشت نمونه های برگرفته از زخـم ها یا آبسه‌ها اغلب نشانه های اولیه و مهمی از ماهیت ارگانیسم عفونت زا را آشکار می سازد و بنابراین در انتخـاب دارو هـای ضد میکـروبی کمک می کند. نمونه های حاصل از بیوپسی های تشخیصی بافت باید به منظور بررسی باکتریولوژیکی و همچنین هیستولوژیکی ارسال گردند. این قبیل نمونه ها

برای بررسی باکتریولوژیکی، از ثابت کننده ها و گند زدا ها دور نگه داشته شده، خرد می شوند، و کشت آنها توسط انواعی از شیوه ها انجام می پذیرد.

چرک در آبسه های بسته و زهکشی نشده ی بافت نرم غالباً تنها در بر دارنده یک ارگانیسم به عنوان عامل عفونت زا است، شایع ترین ارگانیسم ها در این خصوص عبارتند از : استافیلوکوکوس ها، استرپتوکوکوس ها، یا باسیل های گرم منفی انتریک. مشابه این وضعیت در اوستئومیلیت حاد صدق می کند، که در آن ارگانیسم ها را می توان اغلب پیش از آن که عفونت مزمن شود، از خون کشت داد. در آبسه های شکمی و آبسه های مجاور با سطوح مخاطی، به علاوه در زخم های باز، غالباً میکروارگانیسم های متعددی حضور دارند. هنگامی که ضایعات چرک زای عمیق، نظیر اوستئومیلیت مزمن، از میان یک سینوس یا فیستول به سطح خارجی کشیده شوند، فلور سطحی نباید با میکروارگانیسم های حاضر در ضایعه عمیق اشتباه گرفته شود. به جای آن، نمونه ها باید از عفونت اصلی و از میان بافت سالم مکش گردند.

بررسی باکتریولوژیک چرک برگرفته از ضایعات بسته یا عمقی باید شامل کشت با شیوه های بی هوازی باشد. باکتری های بی هوازی (باکتروئیدز، پپتو استرپتوکوکوس ها) گاهی اوقات یک نقش مسببیِ حیاتی را ایفا می کنند، و اغلب مخلوطی از بی هوازی ها حضور دارند.

شیوه های مورد استفاده برای کشت ها باید جهت برداشت نیمه کمّی باکتری های شایع و همچنین برای برداشت میکروارگانیسم های خاص، نظیر مایکوباکتریوم ها و قارچ ها مناسب باشند. غشا های مخاطی و پوست فرسوده غالباً جایگاه عفونت های ناشی از مخمر و قارچ هستند. کاندیدا، آسپرژیلوس، و سایر مخمر ها و قارچ ها را می توان به طور میکروسکوپی در اسمیر ها یا مواد خراش داده شده از نواحی مشکوت رؤیت نمود، و آنها می توانند در کشت ها رشد کنند. مواجهه یک نمونه با KOH و کالکوفلئور وایت تا حد زیادی مشاهده مخمر ها و کپک های حاضر در نمونه را ارتقا می بخشد.

ترشحاتی که در فضاهای جنب (پلور)، صفاق (پریتونئوم)، قلب (پریکارد)، یا مفصل (سینوویوم) تجمع می یابند، باید با تکنیک های آسپتیک آسپیره (مکش) شوند. چنانچه این مواد آشکارا چرکی باشند، اسمیر ها و کشت ها باید مستقیماً ایجاد گردند. در صورتی که این مایعات شفاف باشند، می توان آنها را در سرعت های بالا برای ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ نمود و از رسوب برای اسمیر های رنگ آمیزی شونده و کشت ها استفاده کرد. روش کشت مورد استفاده باید با رشد ارگانیسم های مشکوک در مواد بالینی مناسب باشد. برخی از نمونه های مایع لخته می شوند، و کشت یک نمونه آنتی گوآگوله (ضد لخته) ممکن است لازم باشد. نتایج شیمی و خون شناسی زیر پیشنهاد بر عفونت می دهند : چگالی اختصاصی بیشتر از ۱/۰۱۸، محتوای پروتئین بیشتر از ۳ g/dL (اغلب ماحصل لخته شدگی)، و شمار سلول بیشتر از ۱۰۰۰-۵۰۰ در μL. در عفونت های پایوژنیک (چرک زا) درمان نشده ی حاد، گلبول های سفید پلی مورفو نوکلئر (PMN) غالب هستند؛ لنفوسیت ها یا مونوسیت ها در عفونت های مزمن غالبیت دارند. مواد مترشحه از رشد نئوپلاستیک ممکن است بسیار شبیه به ترشحات عفونی بوده با خون یا چرک و با لخته شدن ظاهر گردند. مطالعه سیتولوژیک (سلول‌شناسی) اسمیرها یا مقاطع سلول های سانتریفیوژ شده ممکن است ماهیت نئوپلاستیک (بدخیمی) فرآیند را ثابت نماید.

### خون

از آنجایی که باکتریمی از بیماری تهدید کننده حیات خبر می دهد. شناسایی زودهنگام آن ضروری است. کشت خون تنها روش مهم جهت پی بردن به عفونت منتشره‌ی ناشی از باکتری‌ها می‌باشد. این روش برای مدیریت بیماران تب دار که با علائم و نشانه های موضعی یا بدون آنها، به طور حاد بیمار اند، اطلاعات ارزشمندی را در اختیار می نهد، و برای هر بیمار مشکوک به اندوکاردیت عفونی لازم است، حتی اگر به طور حاد یا به شدت بیمار به نظر نرسد. برداشت یک عامل عفونی از خون، علاوه بر اهمیت تشخیصی آن، کمک ارزشمندی به تعیین درمان ضد میکروبی می کند. از این رو، هر کوششی باید به منظور جدا سازی ارگانیسم های مسبب در باکتریمی صورت پذیرد.

در اشخاص سالم، نمونه های خونی که به درستی به دست آمده باشند، استریل هستند. اگرچه میکروارگانیسم ها از میکروبیوتای دستگاه تنفسی و گوارشی سالم گاهی اوقات به خون راه می یابند، اما آنها توسط سیستم رتیکلو اندوتلیال به سرعت حذف می شوند. این میکروارگانیسم های گذرا ندرتاً بر تفسیر نتایج خون تأثیر می‌گذارند. چنانچه یک کشت میکروارگانیسم ها را ثمر دهد، از اهمیت بالینی به سزایی برخوردار خواهد بود، منوط به این که از آلودگی جلوگیری شده باشد. آلودگی کشت های خون با میکروبیوتای نرمال پوست به دلیل، خطا ها در فرآیند جمع آوری، اغلب رخ می دهد. بنابراین، به کار بردن تکنیک صحیح در انجام کشت خون ضروری است.

قوانین زیر، چنانچه به شدت اعمال گردند، نتایج قابل اعتماد را به دست می دهند :

۱. از تکنیک دقیق آسپتیک استفاده کنید. دستکش ها را بپوشید – ضرورتی ندارد آنها استریل باشند.
۲. یک شریان بند برداشته و با تماس، یک رگ ثابت را بیابید. هنگامی که پوست در حال آماده شدن است، شریان بند را رها نمایید.
۳. با پاکسازی شدید پوست توسط الکل ایزوپروپیل ۹۵-۷۰ درصد، آن را برای رگ گیری آماده سازید. با استفاده از تنتورید ۲٪ یا کلرهگزیدین ۲٪ پوست را در جایگاه رگ گیری به صورت دایره های هم مرکز و با

افزایش قطر تمییز نمایید. برای دست کم ۳۰ ثانیه اجازه دهید تا ماده ضد عفونی کننده خشک شود. پس از آن پوست را لمس نکنید.

۴. مجدداً از شریان بند استفاده کرده، رگ‌گیری را انجام دهید، و (برای بالغین) حدود ۲۰ mL از خون را بکشید.

۵. خون را به بطری های کشت هوازی و بی هوازیِ خون اضافه نمایید.

۶. نمونه ها را به درستی برچسب زده و بی درنگ به آزمایشگاه انتقال دهید.

چند عامل در تعیین نتیجه ی مثبت کشت های خون اثر گذار هستند : حجم خون کشت شده، رقت خون در محیط کشت، استفاده از هر دو محیط کشت هوازی و بی هوازی، و مدت انکوباسیون. برای بالغین، معمولاً برای هر کشت، ۳۰-۲۰ mL خون برداشت می شود، و نیمی از آن در یک بطری کشت هوازی خون و نیم دیگر در یک بطری بی هوازی قرار می گیرد. تولید کنندگان تجاری سیستم های کشت خون ترکیب براث، حجم آن، و عوامل خنثی برای آنتی بیوتیکِ به کار رفته (زغال فعال شده، دانه های رزین) را بهینه ساخته اند. سیستم های خودکار (اتوماتیک) کشت خون از انواعی از شیوه ها جهت شناسایی کشت های مثبت بهره می برند. این شیوه های اتوماتیک اجازه نظارت مکرر بر کشت ها – اغلب هر چند دقیقه – و شناسایی زودتر موارد مثبت را می دهند. محیط ها در سیستم های اتوماتیک کشت خون بسیار غنی شده اند و این سیستم‌های شناسایی بسیار حساس می باشند، به نحوی که برای کشت های خونی که از چنین سیستم های اتوماتیکی استفاده می کنند طول دوره بیش از ۵ روز ضرورتی ندارد. به طور کلی، ساب کالچر ها (کشت های مجدد از کشت قبلی) تنها هنگامی انکوبه می شوند که دستگاه، کشت را مثبت نشان دهد. سیستم های کشت دستی منسوخ شده اند و احتمالاً تنها در آزمایشگاه هایی در کشور های در حال توسعه استفاده می‌شوند که فاقد منابع برای خرید سیستم های کشت اتوماتیک خون هستند. در سیستم های دستی، بطری‌های کشت خون برای دو روز نخست، دو تا سه بار در روز، و پس از آن، برای ۱ هفته، روزانه بررسی می شوند. در شیوه دستی، ساب کالچرهای کور از تمامی بطری های کشت خون در روز های دوم و هفتم ممکن است ضروری باشند.

تعداد نمونه های خونی که باید برای کشت ها کشیده شوند و دوره زمانی انجام آنها تا اندازه ای به شدت بیماری بالینی بستگی دارد. در عفونت های بسیار حاد، مانند سپتی سمی گرم منفی همراه با شوک یا سپتی سمی استافیلوکوکی، به دست آوردن حداقل دو کشت خون از دو جایگاه آناتومیکی مختلف، ترجیحاً از ورید محیطی، مناسب است. مقالات اخیر پیشنهاد می دهند که ممکن است ۴-۳ کشت خون لازم باشد. در سایر عفونت های باکتریمیک، مانند اندوکاردیت حاد، باید طی ۲۴ ساعت سه نمونه خون به دست آید. در بیش از ۹۵٪ از بیماران مبتلا به باکتریمی، مجموعه ای از سه کشت خون، باکتری های عفونت زا را ثمر می دهند. چنانچه سه کشت اولیه منفی گردند و آبسه های نهفته، تب با منشأ ناشناخته، یا برخی عفونت های نهفته دیگر مشکوک باشد، باید کشت های خون اضافی، در صورت امکان قبل از شروع درمان ضد میکروبی، انجام شوند.

تعیین اهمیت یک کشت خون مثبت ضرورت دارد. معیار های زیر ممکن است در تمایز «مثبت های حقیقی» از نمونه های آلوده شده سودمند باشند :

۱. رشد همان ارگانیسم در کشت های تکراری در زمان های متفاوت از جایگاه های آناتومیک مجزا، قویاً پیشنهاد بر باکتریمیِ حقیقی می کند.

۲. رشد ارگانیسم های متفاوت در بطری های کشت متفاوت، آلودگی را پیشنهاد می دهد، اما گاه ممکن است آلودگی نتیجه ی مشکلات بالینی نظیر عفونت زخم یا پارگی روده باشد.

۳. رشد میکروبیوتای نرمال پوست، مانند استافیلوکوکوسهای کوآگولاز منفی، دیفتروئید ها (کورینه باکتریوم و پروپیونی باکتریوم ها)، یا کوکوس های گرم مثبت بی هوازی، در تنها یکی از بطری های کشت پیشنهاد دهنده آلودگی است. رشد چنین ارگانیسم هایی در بیش از یک کشت یا از نمونه های برگرفته از بیمار واجد پروتز عروقی یا سوند وریدی مرکزی، احتمال وجود باکتریمی مهم از نظر بالینی را افزایش می دهد.

۴. ارگانیسم هایی از قبیل استرپتوکوکوس های ویریدانس یا انتروکوکوس ها احتمالاً در کشت های خون گرفته شده از بیماران مشکوک به اندوکاردیت، و باسیل هایی نظیر اشریشیاکولی احتمالاً در کشت های خون گرفته شده از بیماران مبتلا به سپتی سمی بالینی گرم منفی رشد می کنند. از این رو، هنگامی که چنین ارگانیسم های «مورد انتظار» ی یافت شوند، آنها از نظر اتیولوژی اهمیت بیشتری دارند.

گونه‌های باکتریایی زیر شایع‌ترین گونه‌های برداشت شونده در کشت های مثبت خون هستند : استافیلوکوکوس ها، از جمله استافیلوکوکوس اورئوس؛ استرپتوکوکوس های ویریدانس؛ انتروکوکوس ها، از جمله انتروکوکوس فکالیس؛ باکتری های انتریک گرم منفی، از جمله اشرشیاکولی و کلبسیئلا پنومونیه؛ پسودوموناس آئروژینوزا؛ پنوموکوکوس ها؛ و هموفیلوس آنفولانزا. گونه های کاندیدا، سایر مخمر ها، و بعضی از قارچ های دی مورفیک نظیر هیستوپلاسما کپسولاتوم در کشت های خون رشد می کنند، اما بسیاری از

قارچ ها، اگر نگوییم هرگز، به ندرت از خون جدا می گردند. گاهی اوقات سایتومگالوویروس و هرپس سیمپلکس ویروس می‌توانند از خون کشت شوند، اما اکثر ویـروس ها و ریکتسیا ها و کلامیدیا ها از خـون کشت نمی شوند. تک یاخته های انگلی و هلمنت ها در کشت های خون رشد نمی کنند.

در بسیاری از انواع باکتریمی، بررسی اسمیر های مستقیم خون سودمند نیست. بررسی جدی اسمیـر های رنگ آمیزی شده گرم از بافی کُتِ برگرفته از خون آنتی کوآگوله، گاهی اوقات باکتری ها را در بیماران مبتلا به عفونت استافیلوکوکوس اورئـوس، سپتی سمی کلستریدیومی، یا تب راجعـه نشان خواهد داد. در بعضی از عفونت های میکروبی (مانند سیاه زخم، طاعون، تب راجعه، ریکتسیوزیس، لپتوسپیروزیس، اسپیریلوزیس، پسیتاکوزیس)، تلقیح خون در حیوانات ممکن است نسبت به کشت، نتایج مثبت را با سهولت بیشتری به دست بدهد. در عمل، این کار هیچگاه در آزمایشگاه های بالینی انجام نمی شود، و تشخیص ممکن است با راه های جایگزین، نظیر سرولوژی یا آزمون های تقویت اسید نوکلئیک انجام گیرد.

### ادرار

بررسی باکتریولوژیک ادرار عمدتاً هنگامی انجام می‌پذیرد که علائم یانشانه‌ها به عفونت دستگاه ادرای، نارسایی کلیه، یا فشار خون بالا اشاره نمایند. این بررسی باید همواره برای اشخاص مشکوک به عفونت منتشره یا تب با منشأ ناشناخته انجام شود. چنین بررسی ای برای زنان در سه ماهه نخست بارداری جهت ارزیابی باکتریوی (حضور باکتری در ادرار) بدون علامت، مطلوب است.

ادرار ترشح شده در کلیه استریل است، مگر آن که کلیه آلوده شده باشد. ادرار مثانه غیر آلوده نیز به طور طبیعی استریل می باشد. اگرچه پیشابراه در بر دارنده میکروبیوتای نرمال است، به نحوی که ادرار دفع شده ی طبیعی واجد تعداد اندکی از باکتری ها می‌باشد. از آنجایی که تشخیص ارگانیسم‌های آلوده کننده از ارگانیسم های به لحاظ اتیولوژی مهم لازم است، تنها بررسی کمّی ادرار می‌تواند نتایج معنی‌دار را ثمر دهد.

مراحل زیر در بررسی صحیح ادرار ضروری اند :

#### الف) جمع آوری صحیح نمونه

جمع آوری صحیح نمونه تنها مرحله مهم در کشت ادرار و دشوار ترین آن است. نمونه های رضایت بخش از زنان گیج کننده هستند.

۱. یک ظرف استریل با درب پیچ دار برای نمونه و دو تا سه اسفنج گاز آغشته به محلول نمکی (سالین) غیر باکتریواستاتیک را بردارید (صابون های ضد باکتریایی برای پاکسازی توصیه نمی شوند).
۲. لب های فرج را با دو انگشت کشیده و آنها را در طول فرآیند پاکسازی و جمع آوری باز نگه دارید. با گاز آغشته به سالین، پیشابراه را از جلو به عقب پاک نمایید.
۳. با استفاده از یک ظرف ادرار، نمونه های ادرار را از جریان وسط جمع‌آوری کنید. به ظرف برچسب صحیح بزنید.

برای جمع‌آوری نمونه از مردان، شیوه مشابهی استفاده می شود.

سوند گذاری (کاتتریزاسیون) خطر ورود میکروارگانیسم ها به مثانه را در پی دارد، اما گاهی اوقات این عمل اجتناب ناپذیر است. توسط اورولوژیست با استفاده از یک سوند در سیتوسکوپی، از کلیه های راست و چپ، نمونه های مجزا می توانند به دست آیند. هنگامی که یک سوند یا سیستم جمع آوری بسته قرار داده شود، ادرار باید به واسطه مکش استریل از سوند با استفاده از سوزن و سرنگ به دست آید، نه از کیسه جمع‌آوری ادرار. برای حل مشکلات تشخیصی، ادرار را می توان به طور آسپتیک با سوراخ کردن سوپراپوبیک دیواره شکم، مستقیماً مکش نمود [سوپراپوبیک : ناحیه بالای تناسلی]. این روش معمولاً در نوزدان انجام می شود.

برای اکثر بررسی ها ۰/۵ mL از ادرار پیشابراه یا ۵ mL از ادرار دفع شده کافی است. از آنجایی که بسیاری از انواع میکروارگانیسم ها در دمای بدن یا در دمای اتاق به سرعت در ادرار تکثیر می یابند، نمونه های ادرار باید سریعاً به آزمایشگاه تحویل داده شوند یا در یخچال (اما نه بیش از یک شب) قرار گیرند. همچنین، در صورتی که نتوان نمونه ها را در یخچال نگهداری کرد، انتقال با لوله های حاوی اسید بوریک می تواند سودمند باشد.

#### ب) بررسی میکروسکوپی

از بررسی ساده میکروسکوپی ادرار بیشتر می توان آموخت. قطره ای از ادرار سانتریفیوژ نشده ی تازه بر روی یک لام قرار داده شده و سطح آن با لامل پوشانده می شود، و با شدت نور محدود شده، تحت عدسی شیئی خشک در میکروسکوپ بالینی معمولی می توان گلبول سفید، سلول های اپیتلیال، و باکتری ها را چنانچه به تعداد بیش از $۱۰^{۵}$/mL حضور داشته باشند، مشاهده نمود. یافتن $۱۰^{۵}$ ارگانیسم در هر میلی لیتر در نمونه ادرارِ به درستی جمع‌آوری شده و به درستی بررسی شده، مدرکی قوی حـاکی از عفونت فعال ادراری است. یک اسمیر رنگ آمیزی شده ی گرم از ادرار سانتریفیوژ نشده از جریان وسط که باسیل های گرم منفی را نشان دهد، برای عفونت دستگاه ادراری ارزش تشخیصی دارد.

سانتریفیوژ مختصر ادرار به آسانی سلول های چرک را رسوب می دهد، که ممکن است همراه با باکتری ها باشند و بنابراین ممکن است در تشخیص میکروسکوپی عفونت کمک کنند. حضور سایر عناصر شکل گرفته در رسوب

– یا وجود پروتئینوری (حضور پروتئین در ادرار) – کمک مستقیم اندکی در شناسایی اختصاصی عفونت فعال دستگاه ادراری می کند. سلول های چرک ممکن است بدون باکتری ها حضور داشته باشند، و، بالعکس، باکتری یوری (حضور باکتری در ادرار) ممکن است بدون پیوری (حضور چرک در ادرار) دیده شود. حضور سلول های متعدد اپیتلیال سنگفرشی، لاکتوباسیلوس ها، یا فلور مخلوط در کشت نشان از جمع آوری ناصحیح ادرار می دهد.

برخی نوار های اندازه گیری ادرار حاوی لکوسیت اِستراز و نیتریت هستند، و به ترتیب سلول های پلی مورفونوکلئر و باکتری ها را در ادرار اندازه گیری می کنند. واکنش های مثبت قویاً پیشنهاد بر عفونت باکتریایی دستگاه ادراری می کنند، در حالی که واکنش های منفی برای هر دو بیانگر احتمال ضعیف عفونت دستگاه ادراری می باشند، مگر برای نوزادان یا کسانی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند.

### پ) کشت

کشت ادرار، برای آن که معنی دار باشد، باید به طور کمّی انجام گیرد. ادراری که به درستی جمع آوری شده است، در مقادیر اندازه گیری شده بر روی محیط های جامد کشت می گردد، و کلنی‌هایی که پس از انکوباسیون نمایان می شوند، به منظور نشان دادن تعداد باکتری ها در هر میلی لیتر، شمارش می شوند. روش معمول، گسترش ۰/۰۵ mL – ۰/۰۰۱ از ادرار رقیق نشده بر روی پلیت های بلاد آگار و سایر محیط های جامد برای کشت کمّی است. تمام محیط ها به مدت یک شب در ۳۷°C انکوبه می شوند؛ آنگاه تراکم رشد با عکس‌های گرفته شده از تراکم های متفاوت رشد برای باکتری‌های مشابه، مقایسه می گردد، و داده های نیمه کمّی به دست می آیند.

در پیلونفریت فعال، تعداد باکتری ها در ادرار جمع آوری شده توسط سوند پیشابراهی نسبتاً پایین است. در حالی که باکتری های تجمع یافتـه در مثانه به سرعت تکثیر پیدا کرده و به زودی به بیش از $۱۰^۵$/mL می رسند – بسیار بیشتر از آنچه که می تواند در نتیجه ی آلودگی با میکروبیوتای پیشابراه یا پوست یا آلودگی از هوا وجود داشته باشد. از این رو، به طور عموم این توافق وجـود دارد که چنانچه بیـش از $۱۰^۵$/mL کلنی، از نمونـه ادرار به درستی جمع آوری شده و به درستی کشت شده به دست آید، این به منزله مدرکی قوی حاکی از عفونت فعال دستگاه ادراری است. حضور $۱۰^۵$ باکتری یا بیشتر از همان نوع در هر میلی لیتر در دو نمونه متوالی، تشخیص عفونت فعال دستگاه ادراری را تا ۹۵٪ مطمئن می سازد. چنانچه باکتری‌های کمتری در کشت به دست آیند، بررسی مجدد ادرار برای نشان دادن حضور عفونت پیشنهاد می شود.

حضور کمتر از $۱۰^۴$ باکتری در هر میلی لیتر، از جمله چندین نوع مختلف از باکتری ها، پیشنهاد می دهد که ارگانیسم ها از میکروبیوتای نرمال می‌آیند و آلاینده اند و معمولاً نتیجه ی جمع آوری نادرست نمونه می باشند. حضور $۱۰^۴$/mL از نوع منفردی از باسیل گرم منفی انتریک قویاً پیشنهاد بر عفونت دستگاه ادراری به ویژه در مردان می کند. گاهی اوقات، زنان جوان مبتلا به سوزش ادرار و عفونت دستگاه ادراری $۱۰^۲$–$۱۰^۳$ mL باکتری خواهند داشت. چنانچه کشت ها منفی گردند، اما علائم بالینی عفونت دستگاه ادراری وجود داشته باشند، «سندرم پیشابراه»، «انسداد پیشابراه»، «سل مثانه»، عفونت گونوکوکی، یا بیماری های دیگر باید در نظر گرفته شوند.

## مایع مغزی نخاعی

مننژیت در اورژانس ها رتبه بالایی دارد، و تشخیص زودهنگام، سریع، و دقیق آن حیاتی است. تشخیص مننژیت به درصد بالای مشکوک بودن، مطمئن بودن از نمونه ها، و بررسی بی درنگ نمونه ها وابسته است. از آنجایی که خطر مرگ یا آسیب برگشت ناپذیر بالا است، مگر آنکه درمان بلافاصله آغاز شده باشد، به ندرت شانس دومی برای به دست آوردن نمونه های پیش از درمان وجود دارد، که برای تشخیص اختصاصی عامل مسبب و مدیریت بهینه ضروری اند.

فوری ترین مسأله تشخیصی تمایز مننژیت باکتریایی چرک دار از مننژیت غیرعفونی و گرانولوماتوس است. تصمیم فوری معمولاً بر پایه شمارش سلول، غلظت گلوکز و محتوای پروتئین CSF، و نتایج جستجوی میکروسکوپی برای میکروارگانیسم ها گرفته می شود (مورد ۱، فصل ۴۸ را ببینید). تصور اولیه با نتایج کشت، آزمون های سرولوژیک، آزمون های تقویت اسید نوکلئیک و سایر فرآیند های آزمایشگاهی تغییر می‌یابد. در ارزیابی نتایج حاصل از تعیین گلوکز CSF، سطح همـزمان گلوکز خون بایـد در نظر گرفته شود. در برخی از نئوپلاسم های سیستم عصبی مرکزی، سطح گلوکز CSF پایین است.

### الف) نمونه ها

به محض مشکوک شدن به عفونت سیستم عصبی مرکزی، نمونه های خون برای کشت گرفته می شوند و CSF به دست می آید. برای به دست آوردن CSF، با تکنیک دقیـق آسپتیک ناحیه کمر سوراخ می شود. CSF معمولاً در سه تا چهار بخش، هر کـدام ۵-۲ mL، در لوله هـای استـریل جمع آوری می گردد. این کار اجازه انجام راحت تر و قابل اعتماد تر آزمون ها برای تعیین چند مقدار متفاوتِ لازم جهت طرح یک دوره از عمل را می دهد.

### ب) بررسی میکروسکوپی

اسمیر ها از رسوب CSF سانتریفیوژ شده ساخته می شوند. برای آماده سازی لام‌ها جهت رنگ آمیزی، استفاده از سانتریفیوژ سیتوسپین توصیه می شود، زیرا این سانتریفیوژ مواد سلولی و سلول‌های باکتریایی را مؤثرتر از سانتریفیوژ

معمول تغلیظ می نماید. اسمیر ها با رنگ آمیزی گرم، رنگ آمیزی می شوند. مطالعه اسمیر های رنگ آمیزی شده تحت عدسی شیئی روغن ایمرسیون ممکن است دیپلوکوکوس های گرم منفیِ درون سلولی (مننگوکوکوس ها)، دیپلوکوکوس های گرم مثبت درون سلولی و خارج سلولیِ لَنسِت مانند (پنوموکوکوس ها)، یا باسیل های گرم منفی کوچک (هموفیلوس آنفولانزا یا باسیل های گرم منفی انتریک) را نشان دهد.

**پ) شناسایی آنتی ژن**

آنتی ژن کریپتوکوکی در CSF ممکن است با آگلوتیناسیون لاتکس یا آزمون EIA شناسایی شود. آزمون های شناسایی آنتی ژن باکتریایی توسعه پیدا کرده اند، اما برخی از آنها از آزمون هایی نظیر رنگ آمیزی روتین گرم حساس تر نیستند.

**ت) کشت**

شیوه های کشتِ مورد استفاده باید برای رشد میکروارگانیسم هایی که اغلب در مننژیت دیده می شوند، مطلوب باشند. آگار خون گوسفند (بلاد آگار) و شکلات آگار با هم تقریباً تمام باکتری ها و قارچ های مسبب مننژیت را رشد می دهند. تشخیص مننژیت های سلی مستلزم کشت روی محیط های ویژه است (جدول ۲-۴۷ و فصل ۲۳ را ببینید). ویروس های مسبب مننژیت غیر عفونی یا مننگو انسفالیت، نظیر هرپس سیمپلکس، انتروویروس، ویروس JC و ویروس اوریون، را می توان با شیوه های تقویت اسید نوکلئیک شناسایی نمود.

**ث) بررسی پی گیرانه ی مایع مغزی نخاعی**

بازگشت سطح گلوکز CSF و شمارش سلولی به حالت نرمال شاهد خوبی از درمـان کافی است. این پاسخ بالینی از اهمیـت فوق العاده ای برخـوردار می باشد.

**ترشحات تنفسی**

علائم یا نشانه ها اغلب به درگیری بخش خاص از دستگاه تنفسی اشاره دارند، و نمونه ها بر این اساس انتخاب می‌شوند. در تفسیر نتایج آزمایشگاهی، در نظر گرفتن میکروبیوتای نرمال از نواحی جمع آوریِ نمونه ضروری است.

**الف) نمونه ها**

**۱. حلق (گلو)** ـــــ اکثر « گلودرد ها » از عفونت ویروسی ناشی می شوند. تنها ۱۰-۵ درصد از گلودرد ها در بالغین و ۲۰-۱۵ درصد از آنها در کودکان، با عفونت های باکتریایی ارتباط دارند. یافتن ترشحات مایل به زرد یا یک غشای مایـل به خاکستـری بایـد شک به حضور عفونت استرپتوکوکی β- همولیتیک گروه A، دیفتریایی، گونوکوکی، فوزو اسپیروکتالی، یا کاندیدیایی را برانگیزد. چنین نشانه هایی ممکن است همچنین در مونو نوکلئوز عفونی، عفونت آدنوویروس، و سایر عفونت های ویروسی وجود داشته باشند.

سوآب های حلق از هر ناحیه لوزه و از دیوراه خلفی حلق بدون تماس با زبان یا مخاط گونه گرفته می شوند. میکروبیوتای نرمال حلق عبارتند از : تعداد فراوانی از استرپتوکوکوس هـای ویریدانس، نیسریا ها، دیفتروئید ها، استافیلوکوکوس ها، باسیل های گرم منفی، و بسیاری از ارگانیسم های دیگر. بررسی میکروسکوپی اسمیر های برگرفته از سوآب های حلق در عفونت های استرپتوکوکی ارزش کمی دارد، زیرا تمامی حلق ها در بر دارنده فلور غالبی از استرپتوکوکوس ها هستند.

کشت هـای سوآب حلق زمانی قابل اعتماد تـر اند که بلافاصله پس از جمع آوری تلقیح شده باشند. محیط های انتخابی برای استرپتوکوکوس ها را می توان جهت کشت استرپتوکوکوس های گروه A به کار برد. در کشت خطی روی محیط های انتخابی برای استرپتوکوکوس‌ها یا پلیت های بلاد آگار، گسترش یک تلقیح کوچک به طور کامل، و جلوگیری از رشد بیش از حد میکروبیوتای نرمال ضروری است. این عمل می تواند به آسانی با تماس دادن سوآب حلق به ناحیه کوچکی از پلیت و استفاده از لوپ استریل باکتریولوژیک برای کشت خطی پلیت از آن ناحیه انجام پذیـرد. شناسایی کلنی های β - همولیتیک با شکاف برداشتن آگارد (برای تأمین فشار کاهش یافته اکسیژن) و انکوباسیون پلیت در دمای ۳۷°C به مدت ۲ روز، تسهیل می‌شود.

طی دو دهه گذشته، انواعی از آزمون های شناسایی آنتی ژن، شیوه های پروب، و آزمون های تقویت اسید نوکلئیک به منظور افزایش در تشخیص استـرپتوکوکوس پایوژنـز از سوآب حلق در بیمـاران مبتلا به فارنـژیت استرپتوکوکی حاد توسعه پیدا کرده اند. این مهم است که کاربران بدانند که تنها استپرتوکوکوس پایوژنز به واسطه چنین آزمون هایی شناسایی یا مستثنی خواهد شد، و بنابراین، آنها نمی توانند برای تشخیص فارنژیت باکتریایی ناشی از سایر پاتوژن ها به این آزمون ها تکیه کنند. برای برخی بیماران مشکوک به عفونت‌های حلقی ناشی از استرپتوکوکوس های گروه A، به ویژه کودکان، که نتایج آزمون سریع در آنها منفی است، مگر آزمون های سریعی که به سان شیوه های کشت حساس اند، توصیه های فعلی به انجام کشت اشاره دارند.

**۲. نازوفارنکس** ـــــ سوآب های نازوفارنکس عمدتاً در تشخیص عفونت های ویروسی مورد استفاده اند. سیاه سرفه با کشت بوردتلا پرتوسیس از مایع حاصل از شستشوی نازوفارنکس یا بینی یا به واسطه تقویت DNA بوردتلا پرتوسیس در نمونه توسط PCR تشخیص داده می شود.

**۳. گوش میانی ــــ** به ندرت از گوش میانی نمونه به دست می آید، زیرا برای این کار سوراخ کردن پرده گوش ضروری است. در عفونت گوش میانی، ۵۰-۳۰ درصد از مایعات کشیده شده از نظر باکتریولوژیک استریل اند. باکتری‌هایی که اغلب جدا می شوند، عبارتند از : پنوموکوکوس‌ها، هموفیلوس آنفولانزا، موراکسلا کاتارالیس، و استرپتوکوکوس های همولیتیک.

**۴. دستگاه تنفسی تحتانی ــــ** ترشحات نایژه‌ای و ریوی اغلب با بررسی خلط مطالعه می شوند. گمراه کننده ترین جنبه از بررسی خلط، آلودگیِ تقریباً اجتناب ناپذیر با بزاق و میکروبیوتای دهان است. بنابراین، یافتن کاندیدا، استافیلوکوکوس اورئوس، یا حتی استرپتوکوکوس پنومونیه در خلط بیماران مبتلا به پنومونیت اهمیت اتیولوژیکی ندارد، مگر آن که با تصویر بالینی پشتیبانی شود. نمونه هـای معنی دار خلط بایـد از دستگاه تحتانی تنفسی (با صاف کردن سینه) خارج شوند و باید کاملاً از بزاق متمایـز گردند. حضور سلول های متعدد اپیتلیـال سنگفرشی پیشنهـاد بر آلودگی سنگین با بـزاق می کند؛ تعداد زیاد گلبول های سفید پلی مورفونوکلئر (PMN)، ترشح چرکی را پیشنهاد می دهد. با استنشاق چند دقیقه ایِ اسپری آب نمک هایپرتونیکِ حرارت دیده، خلط ممکن است القا شود. در پنومونی همراه با تراوش از پرده جنب، مایع جنب ممکن است به طور قابل اعتماد تری ارگانیسم های مسبب را ثمر دهد. به هنگام مشکوک بودن به سل، زمانی که ماده از صاف کردن سینه به دست نمی آید، برای مثال در کودکان، مایع حاصل از شستشوی معده (خلط بلعیده شده) ممکن است ارگانیسم ها را نشان دهد.

**۵. مکش از نای، برونکوسکوپی، بیوپسی ریه، مایع حاصل از شستشوی نایژه و حبابچه های ریه ــــ** در این نمونه ها، غالباً میکروبیوتا به درستی وقایع را در دستگاه تنفسی تحتانی بازتـاب می دهد. نمونه هـای به دست آمده از برونکوسکوپی ممکن است در تشخیص پنومونی پنوموسیستیس یا عفونت ناشی از لژیونلا یا سایـر ارگانیسم هـا، ضروری باشند. نمونه های حاصل از شستشوی نایژه و حبابچه هـای ریه به خصوص در بیماران واجد سیستم ایمنی به خطر افتاده با ابتلا به پنومونی منتشر، سودمند هستند.

**ب) بررسی میکروسکوپی**

اسمیر های تهیه شده از رگه های چرکی یا گرانول های خلط که با روش رنگ آمیزی گرم یا با شیوه اسید – فست رنگ آمیزی شده انـد، ممکن است ارگانیسم های مسبب و PMN ها را آشکار سازند. حضور تعداد زیادی سلول اپیتلیـال سنگفرشی پیشنهـاد بر آلودگی سنگین با بزاق می کند و چنیـن نمونه هایی برای کشت رد می شوند؛ تعداد زیاد PMN پیشنهاد دهنده ترشح چرکی از عفونت است.

**پ) کشت**

محیط های مورد استفاده برای کشت خلط باید برای رشد باکتری ها (مانند پنوموکوکوس ها، کلبسیئلا)، قارچها (مانند کوکسیدیوئیدس ایمیتس)، مایکو باکتریوم ها (مانند مایکوباکتریوم توبرکلوزیس)، و سایر ارگانیسم ها مناسب باشند. نمونه های به دست آمده از برونکوسکوپی و بیوپسی ریه باید همچنین بر روی دیگر محیط ها (به عنوان مثال، برای بی هوازی‌ها، لژیونلا و سایرین) کشت شوند. شیوع نسبی ارگانیسم های مختلف در نمونه باید برآورد گردد. تنها یک یافته از یک ارگانیسم غالب یا جدا سازی همزمان یک ارگانیسم از خلط و خون می تواند به وضوح نقش آن را در پنومونی یا فرآیند چرکی تصدیق کند. در بیمارستان هایی که جمعیت دریافت کننده پیوند زیاد است، آزمایشگاه هـا اغلب الگوریتم هـای جامعی برای نمونه هـای به دست آمده توسط برونسکوسکوپ دارند، که انواعی از شیوه ها از جمله NAAT ها و سایر تکنیک ها برای شناسایی گسترده پاتوژن، را شامل می شوند.

**نمونه های دستگاه گوارش**

علائم حاد منتسب به دستگاه گوارش، به ویژه تهوع، استفراغ، و اسهال، معمولاً به عفونت نسبت داده می شوند. در واقع اکثر این حملات از عدم تحمل نسبت به غذا یا نوشیدنی، انتروتوکسین‌ها، دارو ها یا بیماری های منتشره ناشی می شوند.

بسیاری از موارد اسهال عفونی حاد ناشی از ویروس‌هایی اند که نمی‌توانند در کشت بافت رشد کنند. از سوی دیگر، بسیاری از ویروس‌ها که می‌توانند در کشت رشد نمایند (مانند آدنوویروس ها، انتروویروس ها) قادر به رشد در روده، بدون ایجاد علائم گوارشی هستند. به طور مشابه، بعضی از پاتوژن های باکتریایی ممکن است بعد از یک عفونت حاد، در روده باقی بمانند. بنابراین ممکن است اختصاص اهمیت برای یک عامل باکتریایی یا ویروسیِ کشت شونده از مدفوع، به ویژه در بیماری تحت حاد یا مزمن، دشوار می باشد.

این ملاحظات نباید پزشک را از تلاش برای جـدا سازی آزمایشگـاهی ارگانیسم های روده ای دلسرد کنند، بلکه باید هشداری از برخی مشکلات رایج در تفسیر نتایج را تشکیل دهند.

روده تحتانی به میزان بسیار زیاد در بر دارنده میکروبیوتای باکتریایی نرمال است. شایع ارگانیسم ها بی هوازی ها (باکتروئیدز، باسیل های گرم مثبت، و کوکوس های گرم منفی)، ارگانیسم های انتریک گرم منفی، و انتروکوکوس فکالیس هستند. هر کوششی برای برداشت باکتری های پاتوژن از مدفوع مستلزم تفکیک پاتوژن ها از میکروبیوتای نرمال، معمولاً از طریق استفاده از محیط هـای انتخـابی افتـراقی و غنی سـازی کشت هـا، است. عوامل مهم گاستـروانتریت حـاد عبارتند از : ویروس هـا، توکسین هـا (از استافیلوکوکوس ها، کلستریدیوم ها، ویبریو ها، اشریشیاکولی توکسیژنیک)،

باسیل‌های گرم منفی انتریک تهاجمی، تخمیرکنندگان آهسته لاکتوز، شیگلا و سالمونلا، و کمپیلوباکتر ها. اهمیت نسبی این ارگانیسم ها در بخش های مختلف جهان به طور چشمگیری متفاوت است.

**الف) نمونه ها**

مدفوع و سوآب رکتوم راحت ترین نمونه هـای در دسترس هستند. صفـرای به دست آمده از تخلیه دئودنوم ممکن است عفونت دستگاه صفراوی را نشان دهد. حضور خون، مخاط، یا کرم ها باید در بررسی کلی نمونه مورد توجه قرار گیرد. دیدن گلبول هـای سفید در سوسپانسیون هـای مدفوع طی بـررسی میکروسکوپی یا یافتن پروتئین لاکتوفرین مشتق شده از گلبول سفید راه های سودمندی جهت تمایز اسهال التهابی از اسهال غیر التهابی هستند، اما عفونت را از شـرایط گوارشی غیـر عفونی متمایـز نمی سازنـد. بـرای جستجـوی تک یاخته های انگلی و کرم ها و تخم های آنها بایـد از تکنیک های ویژه سود جست.

**ب) کشت**

نمونه‌ها در براث سوسپانسیون گردیده و بر روی محیط‌های معمولی، به علاوه محیط های افتراقی (مانند مک کانکی آگار، EMB آگار) که اجازه تفکیک باسیل هـای گرم منفی غیـر تخمیر کننده لاکتوز را از سایر باکتری هـای روده ای می دهند، کشت داده می شوند. چنانچه عفونت سالمونلا مشکوک باشد، نمونه همچنین پیش از کشت شدن بر روی محیط های افتراقی (مانند هِکتون انتریک آگار یا شیگلا – سالمونلا آگار)، به مدت ۱۸ سال در یک محیط غنی شده (مانند سلِنیت F براث) قرار می گیرد. پس از ذخیره سازی سوسپانسیون های مدفوعی در دمای ۴°C به مدت ۲ هفته، احتمال جدا سازی یرسینیا انتروکولیتیکا بیشتر است؛ اما این ارگانیسم را می توان بر روی یرسینیا آگار یا شیگلا – سالمونلا آگار انکوبه شونده در دمای ۲۵°C جدا ساخـت. ویبریو ها بر روی تیوسولفات سیترات بایل سالتز سوکروز (TCBS) آگار به بهترین وجه رشد می کنند. کمپیلوباکتر های ترموفیل (حرارت دوست) بر روی کمپی آگار یا محیط انتخابی اِسکیرو، انکوبه شده در دمای ۴۲°C-۴۰ در ۱۰ درصد $CO_2$ با کـاهش چشمگیـر در فشار $O_2$، جـدا می گردنـد. کلنی‌های باکتریایی با شیوه های باکتریولوژیکی استاندارد شناسایی می شوند. آگلوتیناسیون باکتری ها از کلنی های مشکوک توسط آنتی سرم اختصاصیِ مخلوط، سریع ترین راه برای احراز حضور سالمونلا یا شیگلا در دستگاه گوارش است.

**پ) شیوه های غیر کشت**

EIA ها برای شناسایی پاتوژن‌های روده‌ای اختصاصی، مستقیماً در نمونه‌های مدفوع یا برای تأیید رشد در براث یا محیط های پلیت، در دسترس هستند. EIA هایی که شیگا توکسین‌های ۱ و ۲ را در موارد مشکوک به کولیت ناشی از اشریشیاکولی انتروهموراژیک (همچنین موسوم به اشریشیاکولی تولید کننده شیگا توکسین یا STEC) می شناسند، در دسترس بوده و نسبت به کشت، ارجحیت دارند. همچنین EIA ها برای شناسایی مستقیم پاتوژن های ویروسی، نظیـر روتاویروس، آدنوویروس های ۴۰ و ۴۱، و نوروویروس‌ها؛ پاتوژن های باکتریایی مانند کمپیلو باکترژژونی؛ و انگل های تک یاختـه ایِ ژیاردیا لامبلیا، کریپتوسپوریدیوم پاروم، و انتامبا هیستولیتیکا در دسترس اند. کـارآیی این سنجـش ها متفاوت است. پنل هـای آزمـون اسیـد نوکلئیک برای شناسایی مستقیـم پاتوژن هـای گوارشی در مدفوع در دستـرس اند. نیازمندی هـای نمونه و ارگـانیسم حاضـر در هر پنل بر اساس سازنده آن متفاوت است.

انگل‌های روده‌ای و تخم‌های آنها با مطالعه میکروسکوپی مکرر نمونه‌های تازه مدفوعی، شناسایی می شوند. این نمونه ها نیازمند مدیریت ویژه در آزمایشگاه هستند و برای تشخیص عفونت های سطح پایین ممکن است نمونه هـای متعددی نیاز باشد. (فصل ۴۶ را ببینید). آزمـون اسید نوکلئیک می تواند برای شناسایی برخی انگل ها مورد استفاده قرار گیرد.

**بیماری های منتقل شونده جنسی**

عوامل ترشح تناسلی پیشابراه در مردان عبارتند از: نیسریا گونوره، کلامیدیا تراکوماتیس، اوره‌آ پلاسما اوره‌آ لیتیکوم. اندوسرِویسیـت (سوزش غشـای مخاطی در گردن رحم) در زنان از نیسریا گونوره و کلامیدیا تراکوماتیس ناشی می شود. زخم های تناسلی مرتبط با بیماری ها هم در مردان و هم در زنان اغلب از HSV، به طور کمتر معمول ترپونما پالیدوم (سفلیس) یا هموفیلوس دوکرئی (شانکروئید)، و به طور نامعمول سرووار های کلامیدیا تراکوماتیس تورم مقاربتی غدد لنفاوی، و به ندرت کلبسیئلا گرانولوماتیس (گرانولوم کشاله ران) ناشی می شوند. هر کدام از این بیماری ها تاریخچه طبیعی و تکامل ضایعـات مخصوص به خود را دارند، اما هر یک می تواند به دیگری شبیه باشد. تشخیص آزمایشگاهی اکثر این عفونت ها در جای دیگری از این کتاب آمده است. چند آزمـون تشخیصی در زیـر و در جدول ۲-۴۷ ذکر شده اند.

**الف) سوزاک**

اسمیر رنگ آمیزی شده از ترشح پیشابراه یا گردن رحم که دیپلوکوکوس های گـرم منفی درون سلولی را نشان دهد، قویـاً سوزاک را پیشنهاد می دهـد. حساسیت اسمیر برای مردان حدود ۹۰٪ و برای زنان حدود ۵۰٪ است. بنابراین، برای زنان، کشت یا آزمون تقویت اسید نوکلئیک توصیه می شود. ترشحات، سوآب رکتوم، یا سوآب حلق باید بی درنگ بر روی محیط های

ویژه کشت شوند تا نیسریا گونوره را نتیجه دهند. برای شناسایی DNA ی نیسریا گونوره در ترشحات پیشابراه یا گردن رحم یا ادرار، شیوه های ملکولی نسبت به کشت حساس تر اند.

**ب) عفونت های تناسلی کلامیدیایی**

بخش بعدی در این فصل، در قسمت تشخیص عفونت های کلامیدیایی را ببینید.

**پ) هرپس (تبخال) تناسلی**

فصل ۳۳ و بخش بعدی در این فصل، در قسمت تشخیص عفونت های ویروسی را ببینید.

**ت) سفلیس**

بررسی زمینه تاریک یا ایمونو فلئورسنس مایع بافت از پایه شانکر ممکن است ترپونما پالیدوم شاخص را آشکار سازد. اما این آزمون از لحاظ بالینی به ندرت در دسترس است. آزمون های سرولوژیک برای سفلیس ۶-۳ هفته بعد از عفونت مثبت می شوند. یک آزمون فلوکولاسیون مثبت (مانند VDRL یا PPR) به تأیید نیاز دارد. یک آزمون آنتی بادی ترپونمایی ایمونوفلئورسنت مثبت (مانند FTA-ABS، آگلوتیناسیون ذره ترپونما پالیدوم [TP-PA]، یا EIA های جدید تر ترپونما و سنجش های شمیلومینسنس – فصل ۴۲ را ببینید) عفونت سفلیس را اثبات می کند.

**ث) شانکروئید**

اسمیر های تهیه شده از یک ضایعه چرکی معمولاً فلور باکتریایی مخلوط را نشان می دهند. سوآب ها از ضایعات باید در دمای ۳۳°C و روی دو یا سه محیط که برای هموفیلوس دوکریئی انتخابی اند، کشت گردند. آزمون های سرولوژیک مفید نیستند. کشت تنها حدود ۵۰٪ حساس است، بنابراین تشخیص و درمان اغلب بر پایه تظاهر شاخص، به طور تجربی انجام می پذیرد. در برخی از آزمایشگاه های مرجع و تحقیقاتی از سنجش های ملکولی استفاده می شود.

**ج) گرانولوم کشاله ران**

کلبسیئلا (سابقاً کالیماتوباکتریوم) گرانولوماتیس، عامل مسبب این ضایعه سخت، گرانولوماتوس، و پرولیفراتیو، می تواند در محیط های باکتریولوژیک پیچیده رشد کند، اما این کار به ندرت سعی می شود و انجام موفقیت آمیز آن بسیار دشوار می باشد. اثبات هیستولوژیک «اجسام دونووان» داخل سلولی در ماده بیوپسی اغلب از تصور بالینی پشتیبانی می کند. آزمون های سرولوژیک مفید نیستند. در برخی از آزمایشگاه های مرجع و تحقیقاتی از سنجش های ملکولی استفاده می شود.

**چ) واژینوز / واژینیت**

واژینوز باکتریایی مرتبط با گاردنرلا واژینالیس یا موبیلونکوس (فصل ۲۱ و مورد ۱۳ در فصل ۴۸ را ببینید) با معاینه ترشحات واژن در اتاق بررسی تشخیص داده می شود؛ ترشحات (۱) مایل به خاکستری و گاه کف‌دار هستند، (۲) pH بالای ۴/۶ دارند، (۳) هنگامی که با هیدروکسید پتاسیم قلیایی شوند، بوی آمین («مانند ماهی») می دهند، و (۴) حاوی «سلول های کلیدی»، سلول‌های اپیتلیال بزرگِ پوشیده شده با باسیل های گرم منفی یا گرم متغیر، می باشند. مشاهدات مشابهی برای تشخیص عفونت تریکوموناس واژینالیس (فصل ۴۶ را ببینید) استفاده می شوند؛ ارگانیسم های متحرک را می توان در لام های مرطوب یا مواد کشت شده از ترشحات تناسلی دید. کشت تریکوموناس، پروب های DNA و NAAT ها به مراتب حساس تر از لام مرطوب هستند. واژینیت کاندیدا آلبیکنس با یافتن هیف های کاذب در نمونه آماده شده با هیدروکسید پتاسیم، از ترشحات واژن، به واسطه پروب ها، یا از طریق کشت تشخیص داده می شود.

## عفونت های بی هوازی

اکثریت بزرگی از باکتری های سازنده میکروبیوتای نرمال انسان بی هوازی‌ها می باشند. بی هوازی ها هنگامی که از جایگاه های طبیعی خود به بافت ها یا فضاهای بدن جا به جا شوند، ممکن است بیماری ایجاد کنند. برخی ویژگی‌ها پشنهاد بر عفونت های بی هوازی می دهند : (۱) آنها اغلب با سطح مخاطی پیوستگی دارند. (۲) آنها معمولاً مخلوطی از ارگانیسم ها را شامل می شوند. (۳) آنها تمایل به ایجاد عفونت های فضای بسته، مانند آبسه های مجزا (ریه، مغز، جنب، صفاق، لگن) یا پنهان شدن در زیر لایه هـای بافت دارند. (۴) چرک از عفونت های بی هوازی غالباً بوی بدی دارد. (۵) اکثر بی هوازی‌های مهم از نظر پاتوژنی، به استثنای باکتروئیدز و برخی گونه های پرووتلا به پنی سیلین G بسیار حساس اند. (۶) عفونت های بی هوازی با خون‌رسانی کاهش یافته، بافت نکروزه، و پتانسیل اکسیداسیون – احیای پایین که همگی همچنین در تحویل داروهای ضد میکروبی اختلال ایجاد می‌کنند، به موفقیت می رسند. (۷) برای جدا سازی ارگانیسم‌ها شیوه های جمع آوری، محیط های انتقال، و تکنیک هـا و محیط های بی هوازی و انتخـابی خاص لازم است. در غیر این‌صورت، بررسی باکتریولوژیک ممکن است منفی باشد یا فقط هوازی های اتفاقی را ثمر دهد (همچنین فصل ۲۱ را ببینید).

جایگاه های زیر، مکان های عفونت های مهم بی هوازی هستند.

**دستگاه تنفسی**

عفونت‌های پیرامون دندان، آبسه‌های پیرامون دهان، سینوزیت و ماستوئیدیت (التهاب زائده پستانی) ممکن است عمدتاً ناشی از پرووتلا ملانینوژنیکا، فوزوباکتریوم، و پپتو استرپتوکوکوس ها باشند. استنشاق محتویات دهان به ریه ممکن است به پنومونی نکروز دهنده، آبسه ریه، و آمپیِم (تجمع چرک در فضای پرده جنب) بیانجامد. دارو های ضد میکروبی، تخلیه وضعیتی، و تخلیه با جراحی برای درمان ضروری اند.

**سیستم عصبی مرکزی**

بی هوازی ها به ندرت موجب مننژیت می شوند، اما آنها عوامل شایع آبسه مغز، آمپیم ساب دورال، و ترومبوفِلِبیت (بلوکه شدن یک یا چند رگ توسط لخته خون) هستند. این ارگانیسم ها معمولاً از دستگاه تنفسی منشأ گرفته و از راه گسترش یا از راه خون به مغز می رسند.

**عفونت های درون شکمی و لگن**

میکروبیوتای روده بزرگ عمدتاً متشکل از بی هوازی ها، $10^{11}$ در هر گرم از مدفوع است. باکتروئیدز فراژیلیس، کلستریدیوم ها، و پپتو استرپتوکوک ها نقش مهمی را در شکل گیـری آبسه های منشأ گرفتـه از سوراخ شدن ایفا می کنند. پرووتلا بیوییا و پرووتلا دیسیائنس در آبسه های لگن، منشأ گرفته از اندام تناسلی زنان اهمیت دارند. این گونه ها به سان باکتروئیدز فراژیلیس، اغلب به پنی سیلین نسبتاً مقاوم اند، از این رو کلیندامایسین، مترونیدازول، یا عامل مؤثر دیگری باید استفاده شود.

**عفونت های پوست و بافت نرم**

بی هوازی ها و باکتری های هوازی اغلب به هم پیوسته، عفونت های سینرژیستیک یا همیارانه (قانقاریا، فسیئیت نکروز دهنده، سلولیت) را موجب می گردند. تخلیه از طریق جراحی، برش، و بهبود جریان خون مهم ترین اشکال درمان هستند، در حالی که دارو های ضد میکروبی به عنوان کمک کننده عمل می نمایند. اشاره دقیق به یک ارگانیسم خاص به عنوان مسئول ضایعه ی پیشرونده دشوار است، زیرا مخلوطی از ارگانیسم ها درگیر می باشد.

**تشخیص عفونت های کلامیدیایی**

اگرچه کلامیدیا تراکوماتیس، کلامیدوفیلاپنومونیه، و کلامیدیا پسیتاسی باکتری اند، آنها انگل های درون اجباری به شمار می روند. کشت ها و سایر آزمون های تشخیصی برای کلامیدیا ها به فرآیند هایی نیاز دارند که به فرآیند های مورد استفاده در آزمایشگاه های ویروس شناسی بسیار شبیه اند، به جای آنکه به فرآیند های مورد استفاده در آزمایشگاه های باکتری شناسی و قارچ شناسی شبـاهت داشته باشند. بنابراین، تشخیص عفونت هـای کلامیدیایی در بخش مجزایی از این فصل بحث شده است. تشخیص آزمایشگاهی عفونت های کلامیدیایی در فصل ۲۷ نیز بحث گردیده است.

**نمونه ها**

برای عفونت های چشمی و تناسلی کلامیدیا تراکوماتیس، نمونه ها جهت بررسی مستقیم یا کشت باید با سوآب کشی شدید یا خراش دادن سطح سلول اپیتلیال جمع آوری گردنـد. کشت هـا یا ترشحـات چرکی کافی نیستند، و مواد چرکی باید پیش از به دست آوردن نمونه پاک شوند. بنابراین برای کونژکتیویت (التهاب ملتحمه) انکلوژن، مواد حاصل از خـراش ملتحمه به دست می آید؛ برای اورِتریت (التهاب پیشابراه)، نمونه سوآب از چند سانتی متری درون پیشابراه گرفته می شود؛ و برای سِرویسیت (التهاب گردن رحم) نمونه از سطح سلول ستـونی کانـال داخلی گردن رحـم به دست می آید. نمونه های سوآب یا ادرار ممکن است برای آزمون های تقویت اسید نوکلئیک مورد استفاده قرار گیرند. هنگامی که عفونت دستگاه تناسلی فوقانی در زنان مشکوک باشد، خراش دادن اندومتِر (غشای مخاطی داخلی رحم) نمونه خوبی را ارائـه می دهد. مایع به دست آمده از طریـق کولدوسِنتزیس یـا مکش از لوله رحم، بازده اندکی برای کلامیدیا تراکوماتیس روی کشت دارد [culdocentesis : فرآیندی پزشکی که طی آن به کمک سوزن از حفره پریتوئوم بین رکتوم و دیواره خلفی رحم مایع برداشت می شود].

برای کلامیدوفیلا پنومونیه، نمونه های سوآب نازوفارنکس (و نه حلق) استفاده می شوند.

برای تورم مقاربتی غدد لنفاوی، مکش از خیارک ها یا گرهک ها بهترین نمونه را برای کشت فراهم می آورد.

برای پسیتاکوزیس، کشت خلط، خون، یا مواد بیوپسی ممکن است کلامیدیا پسیتاسی را ثمر دهد. این عمل به طور معمول در آزمایشگاه هـای بالینی انجام نمی پذیرد، زیرا هم به شیوه های تخصصی شده نیاز دارد، و هم برای کارکنان آزمایشگاه مخاطره آمیز می باشد.

سوآب ها، مواد حاصل از خراش، و نمونه های بافت را باید در محیط های انتقال قرارداد. یک محیط مفید، ۰/۲ mol/L سوکروز در ۰/۰۲ M بافر فسفات، pH = ۷/۰ – ۷/۲، با ۵٪ سرم جنین گوساله دارد. محیط انتقال باید در بر دارنده آنتی بیوتیک ها برای سرکوب باکتری های غیر از گونه های کلامیدیا باشد. جنتامایسین، ۱۰μg/mL، ونکومایسین، ۱۰۰mL/μg، و آمفوتریسین B،۴mL/μg، در ترکیب با هم، می توانند استفاده شوند، زیرا کلامیدیا را مهار نمی سازند. چنانچه نتوان سریعاً گونه ها را پردازش نمود، می توان آنها را به مدت ۲۴ ساعت در یخچال نگهداری کرد؛ در غیر این صورت، تا هنگام پردازش، آنها باید در دمای ۶۰°C- یا سرد تر منجمد گردند.

**بررسی با میکروسکوپ و رنگ آمیزی**

بررسی سیتولوژیک تنها برای مواد حاصل از خراش دادن ملتحمه چشم جهت تشخیص التهاب ملتحمه انکلوژن و تراخم ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس مهم و مفید است. به طور کلاسیک، با نمونه های رنگ آمیزی شده باگیمسا، انکلوژن های درون سیتوپلاسمی شاخص را می توان دید. آنتی بادی های مونوکلونال کونژوگه با فلئورسئین را می‌توان برای بررسی مستقیم نمونه های برگرفته از دستگاه تناسلی و نمونه های چشمی به کار برد، اما آنها به اندازه کشت کلامیدیایی یا آزمون های تشخیصی ملکولی حساس نیستند.

**کشت**

برای جدا سازی گونه های کلامیدیا، زمانی که کشت لازم باشد، تکنیک های کشت سلولی توصیه می شوند. کشت سلولی برای کلامیدیا تراکوماتیس و کلامیدیا پسیتاسی معمولاً مستلزم تلقیح نمونه های بالینی در سلول های McCoy ی مواجه شده با سیکلو هگزامید است، در حالی که کلامیدوفیلا پنومونیه به سلول‌های از پیش مواجه شده ی HL یا HEP-2 نیاز دارد. جهت شناسایی کلامیدیا تراکوماتیس، از رنگ آمیزی ایمونو فلئورسنس، گیمسا، یا رنگ آمیزی یُد به منظور جستجو برای انکلوژن های درون سیتوپلاسمی استفاده می شود. تکنیک های ایمونو فلئورسنت از میان سه رنگ آمیزی فوق، از همه حساس تر اند، اما به شناساگر IF و میکروسکوپ ویژه نیاز دارند. گیمسا نسبت به ید حساس تر است، اما بررسی میکروسکوپی با آن دشوار تر می باشد.

انکلوژن های کلامیدیا تراکوماتیس با ید رنگ می پذیرند، اما انکلوژن‌های کلامیدوفیلا پنومونیه یا کلامیدیا پسیتاسی این چنین نیستند (فصل ۲۷ را ببینید). این دو گونه به واسطه پاسخ متفاوت خود به ید و حساسیت به سولفونامید از کلامیدیا تراکوماتیس متمایز می گردند. کلامیدوفیلا پنومونیه در کشت می تواند با استفاده از آنتی بادی مونوکلونال اختصاصی به گونه شناسایی شود. تکنیک های سرولوژیک برای تمایز گونه ها عملی نیستند، اگرچه کلامیدیا تراکوماتیس می تواند با شیوه میکرو ایمونو فلئورسنت تعیین نوع شود.

**شناسایی آنتی ژن و هیبریدیزاسیون اسید نوکلئیک**

برای شناسایی آنتی ژن‌های کلامیدیایی در نمونه‌های دستگاه تناسلی بیماران مبتلا به بیماری های مقاربتی، دیگر EIA ها توصیه نمی شوند. EIA ها در مقایسه با NAAT های حساس‌تر برای کلامیدیا (ادامه را ببینید) حساسیت بسیار کمتری دارند. برای آزمایش برخی از نمونه های برگرفته از جایگاه های غیر تناسلی نظیر ملتحمه در نوزادان، ممکن است آزمون فلئورسنت آنتی بادی مستقیم با DFA (direct fluorescent antibody) همچنان مفید باشد. آزمون های تقویت اسید نوکلئیک بر پایه PCR، TMA، یا تقویت جابجایی رشته در دسترس اند. این آزمون ها به مراتب حساس تر از کشت و دیگر آزمون های غیر تقویتی بوده و از حساسیت بالایی برخوردار هستند. (فصل ۲۷ را ببینید).

**سرولوژی**

آزمون تثبیت کمپلمان یا CF (complement fixation) به طور گسترده برای تشخیص پسیتاکوزیس به کار می رود تشخیص عفونت های کلامیدیایی در فصل ۲۷ بحث گردیده اند.

برای اندازه گیری آنتی بادی های ضد کلامیدیایی، شیوه میکرو ایمونو فلئورسنس حساس‌تر از CF است. تیتر آنتی بادی های Ig (ایمونوگلوبولین) G هنگامی که در سرم های حاد و نقاهت افزایش چهار برابری دیده شود، می تواند ارزش تشخیصی داشته باشد. اگرچه، به دلیل تیتر پس زمینه بالا در جمعیت فعال از نظر جنسی، نشان دادن افزایش در تیتر IgG ممکن است دشوار باشد. اندازه‌گیری آنتی‌بادی های IgM در تشخیص پنومونی کلامیدیا تراکوماتیس در نوزادان به طور ویژه مفید است. نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به عفونت های کلامیدیایی دارای آنتی‌بادی های ضد کلامیدیایی IgG سرم از جریان خون مادر هستند. نوزادان مبتلا به عفونت های چشمی یا دستگاه تنفسی فوقانی از تیتر پایینی از IgM ضد کلامیدیایی برخوردار اند، در حالی که نوزادان مبتلا به پنومونی کلامیدیای تیتر IgM ۳۲ : ۱ یا بیشتر دارند.

**تشخیص عفونت های ویروسی**

ویروس شناسی پزشکی نیازمند ارتباط میان پزشک و آزمایشگاه است و به کیفیت نمونه ها و اطلاعات عرضه شده به آزمایشگاه بستگی دارد.

انتخاب روش ها برای تأیید آزمایشگاهیِ یک عفونت ویروسی به مرحله بیماری وابسته است (جدول ۴-۴۷). آزمون های آنتی بادی به نمونه های گرفته شده در فواصل مناسب نیاز داشته، و تشخیص، اغلب تا دوره نقاهت به تأیید نمی رسد. جدا سازی ویروس، شناسایی آنتی ژن یا NAAT لازم است : (۱) هنگامی که اپیدمی های جدید، برای مثال با آنفولانزا رخ دهند؛ (۲) هنگامی که آزمون های سرولوژیک سودمند نیستند؛ (۳) هنگامی که بیماری بالینیِ مشابه ممکن است توسط بسیاری از عوامل مختلف ایجاد شود. برای مثال، منثریت غیر عفونی (غیر باکتریایی) ممکن است از بسیاری از ویروس های مختلف ناشی گردد؛ به طور مشابه، سندرم های بیماری تنفسی ممکن توسط بسیاری از ویروس های مختلف، به علاوه مایکوپلاسما ها و سایر عوامل پدید آید.

شیوه‌های تشخیصی مبتنی بر تکنیک‌های تقویت اسید نوکلئیک جایگزین اکثر (اما نه همه ی) روش های کشت ویروس شده اند. اگرچه، نیاز به جمع آوری مناسب نمونه و تفسیر آزمون تغییر نخواهد کرد. وانگهی، هنگامی که برداشت عامل عفونت زا مورد نظر باشد، زمان وجود خواهد داشت.

جدا سازی یک ویروس ممکن است عامل یک بیماری معلوم را معین نکند. بسیاری از عوامل دیگر باید در نظر گرفته شوند. بعضی از ویروس ها در میزبان های انسانی برای دوره های طولانی از زمان باقی می مانند، و از این رو، جداسازی هرپس ویروس‌ها، پولیوویروس، اکوویروس‌ها، یا کوکساکی ویروس‌ها از یک بیمار با بیماری ناشناخته ثابت نمی‌کند که آن ویروس عامل آن بیماری است. پیش از آن که یک عامل خاص به عنوان مسئول تصویر بالینی خاص تعیین شود، الگوی سازگار بالینی و اپیدمیولوژیکی باید مبنا قرار گیرد.

جدول ۴-۴۷. ارتباط مرحله بیماری با حضور ویروس در مواد آزمایش و با نمایان شدن آنتی بادی اختصاصی

| مرحله یا دوره بیماری | ویروس قابل شناسایی در مواد آزمایش | آنتی بادی اختصاصی قابل اثبات[a] |
|---|---|---|
| کمون | به ندرت | خیر |
| علائم اولیه | گاهی | خیر |
| آغاز | غالباً | گاهی (IgM) |
| حاد | غالباً | غالباً (IgM، گاه IgG) |
| بهبود | به ندرت | معمولاً (IgM، IgG) |
| نقاهت | بسیار به ندرت | معمولاً (تنها IgG) |

a. در اشخاصی که سابقاً واکسینه شده اند، آنتی بادی ممکن است بسیار زود شناسایی شود.

در جریان روز های نخست بیماری، بسیاری از ویروس ها به سهولت جدا می شوند، نمونه هایی که باید در تلاش ها برای جدا سازی ویروس مورد استفاده قرار گیرند، در جدول ۵-۴۷ ذکر شده اند. ارتباط جدا سازی ویروس و حضور آنتی بادی در دستیابی به تشخیص کمک می کند، اما به ندرت استفاده می شود.

نمونه ها را می توان قبل از انجام کشت ویروس، تا ۲۴ ساعت در یخچال نگهداری کرد؛ استثناء ویروس سین سیشیال تنفسی و برخی دیگر از ویروسها است. در غیر این صورت، چنانچه در بردن مواد به آزمایشگاه یک روز تأخیر وجود داشته باشد، باید آن را (ترجیحاً در ۶۰°C- یا سرد تر) منجمد ساخت. نمونه هایی که نباید منجمد شوند عبارتند از : (۱) خون کامل کشیده برای تعیین آنتی بادی، که پیش از انجماد، سرم باید از آن تفکیک گردد؛ و (۲) بافت برای کشت سلولی، که باید در ۴°C نگه داشته شده و بی درنگ به آزمایشگاه برده شود.

در بیماری های تنفسی، ویروس در ترشحات حلق یا بینی حضور دارد. ویروس را می توان در مایع برگرفته از حلق و مواد حاصل از خراش دادن پایه بثورات وزیکولی به اثبات رساند. در عفونت های چشم، ویروس در سوآب‌های ملتحمه یا مـواد حاصل از خراش دادن و در اشک قابل شناسایی است. انسفالیت ها معمولاً از طریق سرولوژیک یا شیوه های تقویت اسید نوکلئیک به آسانی تشخیص داده می شوند. آربوویروس ها و هرپس ویروس ها معمولاً از مایع نخاعی به دست نمی آیند، اما بافت مغز بیماران مبتلا به انسفالیت ویروسی ممکن است ویروس مسبب را ثمر دهد. در بیماری های مرتبط با انتروویروس هـا، نظیر بیماری سیستم عصبی مرکزی، پری کاردیت حـاد، و میوکاردیت، ویروس‌ها را می‌توان از مدفوع، سوآب حلق، یا CSF جدا است. با این حال، همچنان که در بالا گفته شد، NAAT شیوه ای ارجح برای تشخیص انتروویروس ها در CSF است. آزمون های DFA ممکن است برای شناسایی عفونت دستگاه تنفسی با ویروس سین سیشیال تنفسی، ویروس های آنفولانزا A و B ویروس های پارا آنفولانزا و آدنوویروس ها به سان کشت حساس باشند. این آزمون ها پاسخ ها را، در مقایسه با چند روز برای کشت ویروس، طی چند ساعت پس از جمع آوری در اختیار می گذارند. هرچند، این شیوه های شناسایی آنتی ژن به آهستگی جایگزین فن آوری های به همان اندازه سریع PCR زمان واقعی و میکرواَرِی (که اجازه شناسایی همزمان انواعی از ویروس های مورد نظر را می دهند) می شوند.

جدول ۵-۴۷. عفونت های ویروسی : عوامل، نمونه ها، و آزمون های تشخیصی

| سندرم و ویروس | نمونه | سیستم شناسایی | توضیحات |
|---|---|---|---|
| بیماری های تنفسی | | | |
| ویروس های آنفولانزا | سوآب NP، BAL | آنتی ژن سریع، PCR | آزمون های آنتی ژن سریع غیر حساس اند؛ PCR بیشترین حساسیت را دارد. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ویروس های پارا آنفولانزا | سوآب NP، BAL | کشت سلولی، FA مستقیم، PCR | PCR بیشترین حساسیت را دارد. |
| ویروس سین سیشیال تنفسی | سوآب NP، BAL | کشت سلولی، FA مستقیم، آنتی ژن سریع، PCR | آزمون های آنتی ژن سریع غیر حساس اند؛ PCR بیشترین حساسیت را دارد. |
| آدنوویروس | سوآب NP، BAL، مدفوع، سوآب ملتحمه | کشت سلولی، FA مستقیم، PCR، EIA برای آدنوویروس های روده ای | سروتایپ های متعددی در کشت برداشت نمی شوند؛ PCR بیشترین حساسیت را دارد. |
| بیماری های تب دار | | | |
| دانگ، سایر آربوویروس ها | سرم، CSF، نمونه های بیوپسی، ناقل (پشه آئدِس) | کشت سلولی، سرولوژی، PCR | بسیاری از ویروس ها در این گروه شدیداً عفونت زا بوده و به سهولت به کارکنان آزمایشگاه انتقال می یابند. بعضی از آنها فقط در آزمایشگاه های مجهز با زیست ایمنی سطح ۳ یا ۴ باید مطالعه شوند. |
| تب های خونریزی دهنده | | | |
| انسفالیت | | | |
| آربوویروس ها | سرم،CSF؛ سوآب NP | موش های شیرخوار، کشت سلولی، PCR | بسیاری از ویروس ها در این گروه شدیداً عفونت زا بوده و به سهولت به کارکنان آزمایشگاه انتقال می یابند. بعضی از آنها فقط در آزمایشگاه های مجهز با زیست ایمنی سطح ۳ یا ۴ باید مطالعه شوند. |
| انتروویروس ها | CSF، سوآب از حلق، مدفوع | کشت سلولی، PCR | کشت از حلق یا مدفوع به عنوان مدرکی برای عفونت در شخص علامت دار استفاده می شود؛ PCR بیشترین حساسیت را دارد. |
| ویروس هاری | بزاق، بیوپسی مغز، بیوپسی پوست (پوست پشت گردن) | PCR، IF مستقیم | درمان بر پایه علائم بالینی است. |
| هرپس ویروس | CSF | کشت سلولی، PCR | PCR بیشترین حساسیت را دارد؛ کشت توصیه نمی شود. |
| مننژیت | | | |
| انتروویروس | CSF | کشت سلولی، PCR | PCR بیشترین حساسیت را دارد؛ کشت توصیه نمی شود. |
| ویروس اوریون | CSF، سوآب NP، ادرار | کشت سلولی، PCR | PCR بیشترین حساسیت را دارد. |
| مونونوکلئوز عفونی | | | |
| اپستین – بار (EB) ویروس | خون، سوآب NP | آنتی بادی هتروفیل (مونواِسپوت)، PCR، سرولوژی | آزمون مونواسپوت برای تشخیص عفونت حاد استفاده می شود؛ PCR برای نظارت بر اختلالات لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند مورد استفاده قرار می گیرد. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| سایتومگالوویروس | خون، ادرار، سوآب از حلق | کشت سلولی؛ کشت شِل ویال، شناسایی آنتی ژن، PCR | شل ویال سریع تر از کشت روتین است؛ PCR برای نظارت بر بیماران دریافت کننده پیوند جهت فعالیت مجدد، استفاده می شود. |
| ویروس هپاتیت A | سرم، مدفوع | سرولوژی، PCR | |
| ویروس هپاتیت B | سرم | سرولوژی، PCR | |
| ویروس هپاتیت C | سرم | سرولوژی، PCR | |
| ویروس هپاتیت D | سرم | سرولوژی، PCR | |
| انتریت | | | |
| روتاویروس | مدفوع | آزمون آنتی ژن، PCR | |
| عامل نوروالک، کالسی ویروس ها، آستروویروس ها | مدفوع | PCR | |
| اِگزانتِم ها | | | |
| واریسلا – زوستر ویروس | مایع وزیکول | کشت سلولی، فلئورسنت آنتی بادی مستقیم، PCR | فلئورسنت آنتی بادی مستقیم سریع تر از کشت است. |
| ویروس سرخک (روبِئولا) | سوآب NP، خون، ادرار | کشت سلولی، فلئورسنت آنتی بادی مستقیم، PCR | PCR بیشترین حساسیت را دارد. |
| ویروس سرخجه (روبِلا) | سوآب NP، خون، ادرار | کشت سلولی، سرولوژی | سرولوژی در بارداری استفاده می شود؛ PCR بیشترین حساسیت را برای بیماری حاد دارد. |
| مانکی پاکس، کوپاکس، واکسینیا، و تاناپاکس ویروس ها | مایع وزیکول | کشت سلولی، PCR، بررسی با میکروسکوپ الکترونی | آزمون ها تنها در آزمایشگاه های بهداشت عمومی انجام می گیرند. |
| هرپس سیمپلکس ویروس | وزیکول ها، معمولاً دهان یا دستگاه تناسلی | کشت سلولی، آنتی ژن فلئورسنت مستقیم، PCR | کشت ها معمولاً در ۷۲-۲۴ ساعت مثبت می شوند؛ IF مستقیم سریع است. |
| پاروووویروس | خون | سرولوژی، PCR | |
| پاروتیت (التهاب غدد بناگوشی) | | | |
| ویروس اوریون | سوآب NP، ادرار | کشت سلولی، PCR، سرولوژی | برای تعیین وضعیت واکسن سودمند است؛ PCR بیشترین حساسیت را برای بیماری حاد دارد. |
| نابهنجاری های مادرزادی | | | |
| سایتومگالوویروس | ادرار، سوآب از حلق، مایع آمنیوتیک، خون | کشت سلولی، کشت شل ویال، PCR | |
| روبلا | سوآب از حلق، CSF، خون | کشت سلولی، سرولوژی، PCR | سرولوژی برای تعیین مواجهه در جریان بارداری سودمند است. |
| کونژکتیویت (التهاب ملتحمه) | | | |
| هرپس سیمپلکس | سوآب از ملتحمه | کشت سلولی، کشت شل ویال، PCR | PCR بیشترین حساسیت را دارد. |
| هرپس زوستر | سوآب از ملتحمه | آنتی ژن فلئورسنت مستقیم | |
| آدنوویروس | سوآب از ملتحمه | کشت سلولی، PCR | |
| انتروویروس | سوآب از ملتحمه | کشت سلولی، PCR | |
| ایدز (سندرم نقص ایمنی اکتسابی) | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ویروس نقص ایمنی انسان | خون | سرولوژی، PCR | تشخیص با استفاده از سرولوژی یا آزمون های ترکیبی آنتی ژن – آنتی بادی انجام می پذیرد؛ PCR کمّی برای نظارت بر بیمار استفاده می شود. |
| عفونت های پاپوواویروس | | | |
| پاپوواویروس انسانی JC | CSF، بافت مغز | PCR | |
| پاپوواویروس انسانی BK | خون، ادرار | PCR | PCR کمّی برای نظارت بر بیماران دریافت کننده پیوند کلیه استفاده می شود. |

NP، نازوفارنکس (nasopharyngeal)؛ CSF، مایع مغزی نخاعی (cerebrospinal fluid)؛ DFA، فلئورسنت آنتی بادی مستقیم؛ FA، فلئورسنت آنتی بادی (fluorescent antibody)؛ PCR، واکنش زنجیره ای پلیمراز (polymerase chain reaction).

**بررسی مستقیم مواد بالینی : میکروسکوپ و رنگ آمیزی**

بیماری های ویروسی ای که در آنها بررسی میکروسکوپی مستقیم اسمیر ها سودمند است، عبارتند از : هاری و عفونت هرپس سیمپلکس و عفونت های پوستی واریسلا – زوستر. رنگ آمیزی آنتی ژن های ویروسی با ایمونو فلئورسنس در اسمیر های مغز و نمونه های قرینه از حیوانات هار و از پوست پشت گردن انسان ها شیوه ای انتخابی برای تشخیص روتین هاری است.

**کشت ویروس**

**الف) آماده سازی تلقیح**

مواد مایع عاری از باکتری، نظیر CSF، خون کامل، پلاسما، یا لایه بافی کُت گلبول سفید ممکن است مستقیماً یا پس از رقیـق سازی با محلول فسفات بافری (pH = ۷/۶) در کشتهای سلولی تلقیح گردند. تلقیح به تخم مرغ های جنین دار یا حیوانات برای جدا سازی ویروس، معمولاً تنها در آزمایشگاه های تخصصی انجام می پذیرد.

بافت در محیط ها یا آب استریل شسته شده، با قیچی به قطعات کوچک برش داده می شود، و به منظور ساخت یک خمیر همگن، خرد می‌گردد. برای ایجاد غلظت ۲۰-۱۰ درصد (حجم / وزن)، رقیق کننده به مقدار کافی افزوده می‌شود. این سوسپانسیون را می‌توان برای ضایعات سلولی نامحلول – رسوب در سرعت پایین سانتریفوژ کرد. مایع رویی را می توان تلقیح نمود؛ چنانچه باکتری ها حضور داشته باشند، همچنان که در زیر بحث شده است، زدوده می شوند.

بافت هـا ممکن است همچنین با تریپسین مجـاور گردند و سوپانسیـون سلولی حاصله ممکن است (۱) روی یک مونولایر سلولی کشت بافتِ موجود تلقیح شود یا (۲) همزمان با سوسپانسیون سلولی دیگری از سلول هایی که مشخص شده است عاری از ویروس اند، کشت شود.

چنانچه مواد مورد آزمون حاوی باکتری‌ها باشند (مایع حاصل از شستشوی حلق، مدفوع، ادرار، بافت آلوده، یا حشرات)، آنها باید پیش از تلقیح، غیر فعال یا حذف شوند.

**۱. عوامل باکتری سیدال** ــــ آنتی بیوتیک ها معمولاً در ترکیب با سانتریفیوژ افتراقی به کار می روند (ادامه را ببینید).

**۲. شیوه های مکانیکی**

**a. صافی ها** ــــ صافی (فیلتر) های غشایی نوع میلی پور از استات سلولز یا مواد مشابه با اندازه منفذ ۲۰ µm جهت جلوگیری از ورود باکتری ها، ترجیح داده می شوند.

**b. سانتریفیوژ افتراقی** ــــ این یک روش بسیار مناسب برای حذف باکتری‌ها از نمونه‌های بسیار آلوده ویروس‌های کوچک است. باکتری‌ها در سرعت های پایینی رسوب می شوند که ویروس را رسوب نمی دهد و سانتریفیوژ با سرعت بالا ویروس را رسوب می دهـد. سپس، رسوب حـاوی ویروس در یک حجم کوچک دوباره سوسپانسیون می‌شود.

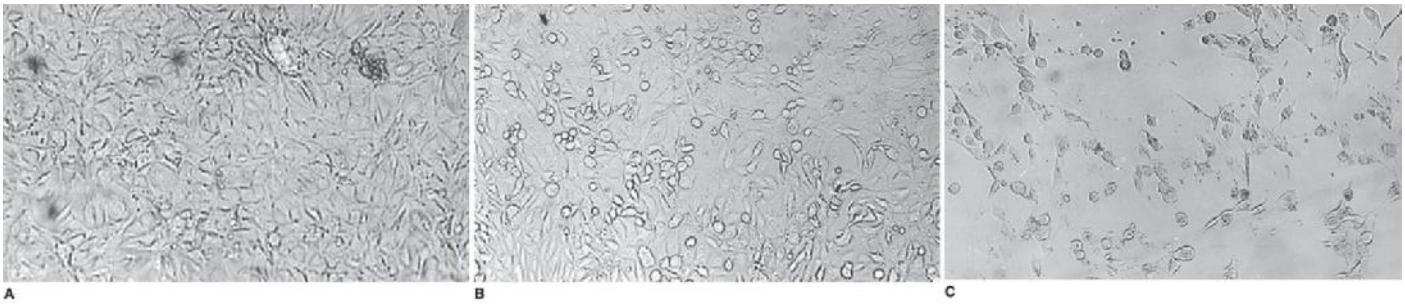
**ب) کشت در کشت سلولی**

تکنیک های کشت سلولی جای خود را به شیوه های شناسایی آنتی ژن و NAAT ها می دهند. با این حال، آنها هنوز سودمند بوده و در آزمایشگاه‌های بالینی، تحقیقاتی، و ویروس شناسی بهداشت عمومی انجام می‌شوند. هنگامی که ویروس ها در کشت سلولی تکثیر گردند، اثـرات بیولوژیک (برای مثال، تغییرات سایتوپاتویک، تداخل ویروسی، تولید هماگلوتینین) به وجود می آیند که اجازه شناسایی عامل را می دهند.

کشت های لوله آزمایش با افزودن سلول های سوسپانسیون شده در ۲-۱ میلی لیتر از مایع نوترئینت حاوی محلول‌های نمک و انواع فاکتور های رشد (معمولاً سرم، گلوکز، اسید های آمینه، و ویتامین ها) آماده می شوند. سلول‌ها با ماهیت فیبروبلاستیک یا اپیتلیال به جدار لوله آزمایش اتصال یافته، بر روی آن رشد می کنند، و در آنجا ممکن است به کمک یک میکروسکوپ با قدرت پایین بررسی شوند.

با بسیاری از ویروس ها، رشد عامل با تحلیل این سلول ها موازی است (شکل ۱-۴۷). برخی از ویـروس هـا در کشت سلولی یک اثـر سایتوپـاتیک (CPE) مشخـص (منقبض شدن، تـورم، گرد شدن سلول هـا، تشکیـل سینسیتیوم ها، یا خوشه ها) را ایجاد کرده، هنگامی که سندرم بالینی مشخص است تشخیص احتمالی سریع را ممکن می سازند. برای مثال، ویروس سین سیشیال تنفسی به طور مشخص سلول های غول آسای چند هسته ای (سینسیتیوم ها) را تولید می نماید، در حالی که آدنوویروس ها خوشه های انگور مانندی از سلول های گرد را به وجود می آورند. بعضی از ویروس ها (مانند ویروس سرخجه) تغییرات سایتوپاتیک مستقیمی را ایجاد نمی کنند، اما می توان آنها را به واسطه تداخل شان با CPE یک ویروس دوم شناسایی کرد (تداخل ویروسی). ویروس های آنفولانزا و برخی از پارا میکسوویروس‌ها، چنانچه گلبول های قرمز به کشت های آلوده اضافه شوند، ممکن است ظرف ۴۸-۲۴ ساعت مورد شناسایی قرار گیرند. ویروس هایی که در غشای سلولی در حال بلوغ اند، یک هماگلوتینین را تولید می کنند که گلبول های قرمز را قادر به جذب در سطح سلول می سازد (هِم آدزورپشن). هویت یک جدا شده از ویروس با آنتی سرم اختصاصی به نوع نشان داده می‌شود، که رشد ویروس را بازداشته یا با آنتی ژن های ویروسی واکنش می دهد.

بعضی از ویروس ها را می توان در کشت رشد داد، اما این روند بسیار آهسته و دشوار است. برای تشخیص چنین عفونت هایی، به جای کشت، از آزمون های جایگزین استفاده می شود (ادامه را ببینید).




*شکل ۱-۴۷. A : مونولایر سلول های رنگ آمیزی نشده ی طبیعی کلیه میمون در کشت (۱۲۰×). B : کشت سلولی رنگ آمیزی نشده کلیه میمون مرحله اولیه از اثرات سایتوپاتیک شاخص برای عفونت انتروویروس را نشان می دهد (۱۲۰×). تقریباً ۲۵٪ از سلول هـا در کشت اثـرات سایتوپاتیکِ حاکی از تکثیر ویروسی را نشان می دهند (اثرات سایتوپاتیک +۱). C : کشت سلولی رنگ آمیزی نشده ی کلیه میمون اثرات سایتوپاتیک انتروویروسی پیشرفته تر را نشان می دهد (اثرات سایتوپاتیک +۳ تا +۴) (۱۲۰×). تقریباً ۱۰۰٪ از سلول ها تحت تأثیر قرار گرفته اند و بخش زیادی از صفحه سلولی از جدار لوله کشت شُل شده است.*

**پ) کشت های شِل ویال (کشت پیشرفته با سانتریفیوژ)**

این شیوه اجازه شناسایی سریع ویروس ها را در نمونه های بالینی می دهد. این روش برای چند ویروس، از جمله CMV و واریسلا - زوستر ویروس، سازگار می باشد. برای مثال، CMV را می‌توان در مقایسه با ۴-۲ هفته برای کشت سلولی کلاسیک، ظرف ۲۴-۱۲ ساعت شناسایی نمود، حساسیت شِل ویال و کشت سلولی کلاسیک برای CMV قابل مقایسه است. مونولایر ها از رده سلولی مناسب (مانند سلول های MRC-5 برای CMV) بر روی لامل ها در شِل ویال های ۴۵×۱۵ میلی متری dram -۱ رشد می کنند. پس از تلقیح با نمونه، ویال ها به مدت ۴۰ دقیقه در دمای اتاق در g × ۷۰۰ سانتریفیوژ می گردند. ویال ها در دمای ۳۷°C به مدت ۲۴-۱۴ ساعت انکوبه شده، ثابت می‌شوند و با آنتی بادی‌های مونوکلونال اختصاصی برای پروتئین هسته ای CMV که در اوایل کشت حضور دارد، واکنش می دهند؛ چنین آنتی بادی هایی به طور تجاری در دسترس هستند. شیوه های رنگ آمیزی مستقیم یا غیر مستقیم آنتی بادی و بررسی با میکروسکوپ فلئورسنس برای تعیین کشت های مثبت شل ویال به کار می روند. ویال های کنترل مثبت و کنترل منفی در هر دور آزمون گنجانده می شوند. با توسعه یک تغییر در تکنیک شل ویال اجازه برداشت و شناسایی همزمان چند ویروس تنفسی با استفاده از سلول های R-Mix داده شده است. یک ویال حاوی (مخلوط) دو رده سلولی نظیر کارسینوم A549 ی ریه انسان و سلول های Mv1Lu ی فیبروبلاست ریه سمور (منیک) می باشد. آزمایشگاه معمولاً دو عدد از این نوع ویال ها را تلقیح می کند. ۲۴-۱۸ ساعت بعد از تلقیح، یک ویال با استفاده از شناساگر IF «مخلوط» که تمام ویروس های تنفسی را می شناسد، رنگ آمیزی می شود. چنانچه رنگ آمیزی مثبت باشد، آنگاه سلول های روی لامل ویال دوم خراشیده شده، در یک لام هشت چاهک دار تلقیح می شوند

و سپس با شناساگر های مونوکلونال تکی که ویـروس اختصاصی را شناسایی می کنند، رنگ آمیـزی می گردند. جدا شده هـا به کمک تکنیک شل ویال به دست نمی آیند. چنانچه برای آزمون حساسیت به دارو های ضد ویروسی، جدا شده ها لازم باشند، باید از تکنیک کلاسیک کشت سلولی بهره گرفت.

**سیستم القا پذیر با ویروس، مرتبط با آنزیم (ELVIS)**

**[Enzyme-Linked Virus-Inducible System]**

این آزمون از یک رده سلولی اختصاصی برای شناسایی HSV در کشت استفاده می کند. رده سلول کلیه هامستر نوزاد با استفاده از توالی پروموتر ژن UL97 از HSV و ژن *LacZ* از اشریشیاکولی به طور ژنتیکی مهندسی شده است. هنگامی که هرپس ویروس ها در نمونه های بالینی حضور داشته باشند، آنها پروموتر UL97 را فعال ساخته، که ژن *lacZ* را برای تولید آنزیم β- گالاکتوزیداز فعال می کند. زمانی که یک سوبسترا برای این آنزیم افزوده شود، رنگ آبی تولید می‌گردد، که بیانگر حضور ویروس است. تایپینگ (تعیین نوع) HSV را می توان بر روی کشت های مثبت، با افزودن آنتی بادی های مونوکلونال که HSV-1 یا HSV-2 را می شناسند، انجام داد.

**بررسی با میکروسکوپ الکترونی ایمیون**

ویروس هایی که با تکنیک های معمول قابل شناسایی نیستند، ممکن است به کمک میکروسکوپ الکترونی ایمیون یا IEM ( immune electran microscope) مشاهده شوند. کمپلکس های آنتی ژن – آنتی بادی یا تجـمعات شکل گرفتـه بین ذرات ویروس در سوسپانسیـون، از حضور آنتی بادی ها در آنتی سرم افزوده شده ناشی می شوند و از ذرات منفرد ویروس آسان تر و با اطمینان بیشتری مـورد شناسایی قرار می گیـرند. IEM برای یافتن ویروس های مسبب انتریت و اسهال به کار می رود؛ این ویروس ها را معمولاً نمی توان به طور روتین کشت داد.

**شناسایی آنتی ژن**

شنـاسایی آنتی ژن هـای ویروسی بـه طور گستـرده در ویـروس شناسی تشخیصی استفاده می شود. برای شناسایی بسیاری از ویروس ها، از جمله هرپس سیمپلکس I و II، آنفولانزای A و B، ویروس سین سیشیال تنفسی، آدنوویروس ها، ویروس های پارا آنفولانزا، روتاویروس، و CMV کیت های تجاری در دسترس هستند. به علاوه، انواع متعددی از سنجش‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند : DFA ،EIA، فلئورسنت آنتی بادی غیر مستقیم، آگلوتیناسیون لاتکس و غیره. مزایای استفاده از این روش ها این است که آنها اجازه شناسایی ویروس هایی را می دهند که در کشت سلولی به سرعت رشد نمی‌کنند (مانند روتاروویروس ها، ویروس هپاتیت A) یا رشد بسیار آهسته ای دارند (مانند CMV). به طور کلی، سنجش های شناسایی آنتی ژن برای ویروس ها نسبت به شیوه های کشت ویروسی و NAAT ها از حساسیت کمتری برخوردار اند. همچنانکه پیشتر ذکر گردید، بسیاری از این سنجش‌ها جای خود را به تکنیک های ملکولی داده و یا خواهند داد.

**تقویت و شناسایی اسید نوکلئیک**

برای شناسایی اسیـد نوکلئیک ویـروسی یا تقویت و شناسایی آن، طیـف گسترده ای از سنجش های تجاری در دسترس می باشند. این روش ها به سرعت در حال تبدیل شدن به استاندارد هـایی برای ویـروس شناسی تشخیصی بوده، جای کشت سنتی ویروس و تکنیک های شناسایی آنتی ژن را می گیرند. این روش ها عبارتند از : RT-PCR ،PCR، و سایر شیوه های اختصاصی. این روش ها اجازه شناسایی ویروس ها (مانند انتروویروس ها و بسیاری دیگر)، به علاوه اجازه سنجش کمّی ویروس ها (مانند CMV، اپستین – بار ویروس، ویروس های هپاتیت B و C، و HIV) را می دهند. داده هـای به دست آمده از سنجـش های کمّی برای هدایـت درمـان در بیماری های ویروسی متعدد استفاده می شوند.

**هیبریدیزاسیون اسید نوکلئیک**

هیبریدیزاسیون اسید نوکلئیک برای شناسایی ویروس ها بسیار حساس و اختصاصی است. نمونه به صورت نقطه (لکه) بر روی یک غشای نیترو سلولزی گذاشته می شود، و اسید نوکلئیک حاضر در نمونه متصل می گردد؛ سپس، اسید نوکلئیک با قلیا ها در محل دناچوره شده و با یک قطعه اسید نوکلئیک نشان دار هیبرید می شود، و محصولات هیبرید شده مورد شناسایی قـرار می گیـرند. برای روتاویـروس که واجد RNA ی دو رشتـه‌ای است، شیوه هیبریدیزاسیون نقطه حتی از EIA نیز حساس تر می باشد. RNA در نمونه های مدفوعی روتاویروس دارِ دناچوره شده با حرارت، همان طور که در بالا گفته شد، بی حـرکت می شود و بـا پروب هـای تک رشته ایِ نشان دارِ به دست آمده به واسطه رونویسی روتاویروس در شرایط آزمایشگاهی، هیبریدیزاسیون در محل انجام می پذیرد.

**تعیین توالی اسید نوکلئیک**

توالی ویروس ها را می توان تعیین و برای مشخص نمودن سویه ی خاص آلوده کننده بیمار به کار برد. این اطلاعات به منظور پیش بینی مقاومت دارویی برای برخی ویروس ها، نظیـر HIV، هپاتیت C، و CMV، استفاده می شوند. توالی ژن ویروسی با پایگاه های اختصاصی داده حاوی جهش های معلوم مقاومت مقایسه، و از طریق کشت در شرایط آزمایشگاهی یا شکست ها در درمان بالینی، مشخص می گردد، و یک گزارش از الگوی احتمالی مقاومت

برای ویروس به دست می آید. هنگامی که مکانیسم مقاومت دارویی شناخته شده است و گزینه های درمانی جایگزین برای سویه مقاوم در دسترس اند، این آزمون سودمند می باشد.

**اندازه گیری پاسخ ایمنی نسبت به عفونت ویروسی**

به طور معمول، یک عفونت ویروسی پاسخ های ایمنی را علیه یک یا چند آنتی ژن ویروسی فرا می خواند. معمولاً پاسخ های ایمنی سلولار و هومورال، هر دو، توسعه می یابند، و اندازه گیری هر یک ممکن است در تشخیص عفونت های ویروسی استفاده شود. ایمنی سلولی ممکن است با ازدیاد حساسیت پوستی، تغییر لنفوسیت، و آزمون های سمیت سلولی ارزیابی گردد. پاسخ های ایمنی هومورال اهمیت تشخیصی اصلی دارند. آنتی بادی ها از کلاس IgM در ابتدا ظاهر گشته و به دنبال آنها آنتی بادی‌های IgG نمایان می شوند. آنتی بادی های IgM طی چند هفته ناپدید می گردند، در حالی که آنتی بادی های IgG سال های زیادی باقی می مانند. تشخیص یک عفونت ویروسی به طور سرولوژیک با نشان دادن افزایش در تیتر آنتی بادی علیه ویروس یا با اثبات آنتی بادی های ضد ویروسی از کلاس IgM انجام می شود (فصل ۸ را ببینید). شیوه های مورد استفاده عبارتند از : آزمون خنثی سازی یا Nt (neutralization)، آزمون تثبیت کمپلمان یا CF (complement fixation) آزمون مهار هماگلوتیناسیون یا HI (hemagglutination inhibition)، آزمون ایمونو فلئورسنس یا IF (immunofluorescence)، آزمون همگلوتیناسیون غیر فعال یا PHA (passive hemagglutionation)، و آزمون ایمونو دیفیوژن یا ID (immunodiffusion).

اندازه گیری آنتی بادی‌ها با شیوه های مختلف لزوماً نتایج موازی نمی‌دهد. آنتی بادی های شناسایی شده توسط آزمون CF در جریان یک عفونت انتروویروسی و در دوره نقاهت حضور دارند، اما آنها پایدار نیستند. آنتی بادی های شناسایی شده توسط آزمون Nt در جریان عفونت نمایان می شوند و سال ها باقی می مانند. ارزیابی آنتی بادی ها با روش های مختلف در افراد یا گروه هایی از افراد، اطلاعات تشخیصی و همچنین اطلاعاتی در مورد جنبه های اپیدمیولوژیک بیماری را فراهم می کند.

هنگامی که ویروس پیش از نمایان شدن تظاهرات بالینی، دوره کمون طولانی دارد، برای تشخیص ویروسی، آزمون های سرولوژیک مفید ترین آزمون‌ها هستند. فهرست مختصری از چنین ویروس‌هایی عبارتند از : اپستین – بار ویروس، ویروس های هپاتیت، ویروس نیل غربی، و HIV. معمولاً آزمون برای آنتی بادی های ضد این ویروس ها نخستین گام در تشخیص است و پس از آن ممکن است، در اکثر موارد، برای ارزیابی سطوح ویروسِ در گردش، به عنوان برآوردی از عفونت و یا پاسخ به درمان های ضد ویروسیِ اختصاصی، از تقویت اسید نوکلئیک استفاده شود. دیگر سودمندی مهم آزمون های سرولوژیک، ارزیابی آسیب پذیری یا مواجهه قبلی یک فرد نسبت به یک ویروس و احتمال فعال شدن مجدد به هنگام سرکوب ایمنی یا پیوند عضو است.

الگوریتم ها (محاسبات عددی) برای تشخیص عفونت های ویروسی، در قالب سنجش های جدید تر با کارآیی بهبود یافته، در دسترس قرار گرفته اند. یک مثال خوب از این مورد، تکامل آزمون تشخیصی HIV است. ایمونواسی ها یا سنجش های ایمنی HIV از سنجش های نسل اول به نسل سوم، با حساسیت و اختصاصیت افزایش یافته، پیشرفت کرده اند. سنجش های نسل چهارم، که به آنها تشخیص آنتی ژن HIV p24 افزوده شده است، اجازه شناسایی زودتر عفونت ها را می دهند. پیش از سال ۲۰۱۴، تشخیص عفونت HIV نیازمند تأیید نتایج مثبت سرولوژی از طریق وسترن بلات بود که اتصال آنتی بادی های سرم بیمار به پروتئین های HIV تفکیک یافته توسط الکتروفورز پروتئین را شامل می گردید. الگو های اختصاصی اتصال آنتی بادی، وسترن بلات مثبت، منفی، یا نامشخص را تعیین می کنند. الگوریتم جدید از یک آزمون ترکیبی غربالگری ایمونواسی آنتی ژن / آنتی بادی HIV-1/2 و سپس سنجش تمایز اختصاصی HIV-1/HIV-2 استفاده می نماید. آنگاه بر روی نمونه هایی که با سنجش های تمایز، منفی یا نامشخص اند، آزمون اسید نوکلئیک انجام می شود تا عفونت های حاد در فاصله زمانی ای که اسید نوکلئیک ویروسی حضور دارد، اما آنتی بادی ها هنوز شکل نگرفته اند، پی برده شوند. الگوریتم آزمون HIV ی فعلی بسیار حساس و اختصاصی بوده، و می تواند عفونت ها را در اوایل، پیش از توسعه آنتی بادی های بیمار بشناسد. غربالگری جهانی برای HIV در بالغین و نوجوانان، با تکرار آزمون برای زنان باردار و بیماران در معرض خطر به منظور کاهش انتقال کلی HIV توصیه می شود.

**پرسش های مروری**

۱. یک زن ۴۷ ساله به عنوان بخشی از درمان لوکمی میلوئیدی مزمن، پیوند مغز استخوان داشته است. هنگامی که وی در بیمارستان بستری بود، یک سوند وریدی مرکزی برای تجویز مایعات به او اتصال داشت. در زمان پس از پیوند، بلکه پیش از پیوند، شمار گلبول سفید بیمار بسیار پایین بود. او به تب دچار گردید و کشت‌های خون انجام پذیرفت. کدام یک از حالات زیر پیشنهاد می کند که کشت های مثبت خون ناشی از یک آلاینده است؟

الف) دو کشت خون وریدی محیطی مثبت با استافیلوکوکوس اروئوس

ب) دو کشت خون وریدی محیطی مثبت با استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس همراه با دو کشت خون خط مرکزی مثبت با استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس [خط مرکزی : یک سوند که از طریق یک ورید به انتهای بزرگْ سیاهرگ

(سیاهرگ بزرگ بازگشت خون به قلب) یا دهلیز راست قلب عبور داده می‌شود].

پ) یک کشت خون وریدی محیطی مثبت و یک کشت خون خط مرکزی مثبت با اشریشیاکولی

ت) یک کشت خون خط وریدی مرکزی مثبت با یک گونه کورینه باکتریوم و دو کشت خون وریدی محیطی منفی

ث) دو کشت خون خط مرکزی مثبت با کاندیدا آلبیکنس

۲. یک مرد ۲۲ ساله دو روز قبل، از یک سفر ۲ هفته ای به مکزیک بازگشته است. در عرض ۲۴ ساعت او به اسهال دچار می گردد. کدام یک از موارد زیر اتیولوژی اسهال وی را تصدیق نخواهد کرد؟

الف) کشت مدفوع برای سالمونلا، شیگلا، و کمپیلوباکتر

ب) کشت مدفوع برای روتاویروس و ویروس شبه نوروالک

پ) آنزیم ایمونواسی مدفوع برای آنتی ژن ژیاردیا لامبلیا

ت) بررسی مدفوع برای انتامبا هیستولیتیکا

۳. یک مرد ۳۷ ساله درجریان پاندمی وبا به پرو سفر کرده است. او یک روز پس از بازگشت به خانه به اسهال آبکی شدید دچار می‌شود. به منظور تسهیل در جدا سازی ویبریو کلرا از مدفوع وی، آزمایشگاه به کدام مورد نیاز دارد؟

الف) مک کانگی آگار

ب) کمپیلوباکتر بلاد آگار

پ) تیوسولفات سیترات بایل سالتز سوکروز آگار

ت) بیسموت سولفات آگار

ث) هکتون آگار

۴. یک مرد ۴۲ ساله، مبتلا به ایدز شناخته شده است. کدام یک از موارد زیر مناسب ترین شیوه برای پیگیری پیشرفت درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال (HAART) در او است؟

الف) تعیین بار ویروسی

ب) پیگیری سطوح آنتی بادی آنتی HIV-1

پ) استفاده از وسترن بلات برای ارزیابی سطوح آنتی P24

ت) کشت مکرر خون برای HIV-1، هنگامی که کشت منفی می شود.

ث) ژنوتایپینگ جدا شده ی HIV-1 برای تعیین حساسیت ضد رتروویروسی

۵. یک کودک ۲ ساله به اسهال دچار می‌شود. عفونت روتاوویروس مشکوک است. کدام یک از موارد زیر در تشخیص عفونت روتاوویروس بیش از همه مفید می باشد؟

الف) رنگ آمیزی فلئورسنت آنتی بادی نمونه مدفوع

ب) بررسی با میکروسکوپ نوری برای یافتن سلول های مخاطی با اثر سایتوپاتیک

پ) شناسایی آنتی ژن ویروس در مدفوع توسط سنجش جاذب ایمنی مرتبط با آنزیم

ت) کشت ویروس

۶. کدامیک از موارد زیر به منظور تشخیص اتیولوژیک (عامل مسبب) عفونت مناسب است؟

الف) کشت و شناسایی عامل

ب) هیبریدیزاسیون DNA-DNA یا DNA-RNA جهت پی بردن به ژن های اختصاصی پاتوژن در نمونه های بیمار

پ) اثبات آنتی بادی معنی دار یا پاسخ ایمنی با واسطه سلول به یک عامل عفونت زا

ت) شناسایی مورفولوژیک عامل در رنگ آمیزی نمونه ها یا برش های بافت، با استفاده از میکروسکوپ نوری یا الکترونی

ث) شناسایی آنتی ژن عامل به واسطه سنجش ایمونولوژیک

ج) همه موارد

۷. یک زن ۴۵ ساله به دلیل تب، کاهش وزن ۶ kg، و مورمور جدید قلبی در بیمارستان بستری می شود. تشخیص، اندوکاردیت است. چه تعداد کشت و در چه مدت زمان باید انجام شود تا مدرکی از عفونت باکتریایی اختصاصی در اندوکاردیت به دست آید؟

الف) یک

ب) دو بیش از ۱۰ دقیقه

پ) سه بیش از ۲ ساعت

ت) سه بیش از ۲۴ ساعت

ث) شش بیش از ۳ روز

۸. یک پسر ۴ ساله به اسهال دچار می گردد. کولیت هموراژیک ناشی از اشریشیاکولی O157:H7 مورد ظن است. برای تشخیص، کدام محیط باید تلقیح شود؟

الف) بلاد آگار

ب) سوربیتول مک کانکی آگار

پ) هکتون انتریک آگار

ت) CIN (سفزولودین، ایرگاسان، نوووبیوسین) آگار

۹. یک مرد ۴۳ ساله غالباً با کامیون ۱۸ چرخ خود از میان دره مرکزی کالیفرنیا مسافرت های طولانی می کند. دو ماه قبل در حالی که او در میان این دره رانندگی می کرد، یک گردباد عظیم وجود داشت. وی دو هفته پس از آن به تب همراه با سرفه و درد سینه پلورتیک (پرده جنب) دچار گردید. در رادیوگرافی از قفسه سینه، ارتشاح دیده شد. تشخیص پنومونی بود، و به بیمار اریترومایسین داده شد. طی سه هفته، تب، سرفه، درد پلورتیک، و ارتشاح برطرف می گردد. دو هفته قبل او به سردرد های به تدریج شدید شونده و از دو روز گذشته تا کنون به تهوع دچار شده است. مایع مغزی نخاعی وی حاوی ۱۵۰ گلبول سفید در هر میکرو لیتر با غالبیت لنفوسیت‌ها بوده و غلظت گلوکز پایین است. منتژیت ناشی از کوکسیدیوئیدس ایمیتیس مشکوک می باشد. کدام یک از آزمون های زیر حساس ترین و مفید ترین آزمون برای تأیید این تشخیص می باشد؟

الف) سنجش آگلوتیناسیون لاتکس برای آنتی بادی های کوکسیدیوئیدیایی، انجام شونده روی CSF

ب) آزمون تثبیت کمپلمان روی مایع مغزی نخاعی برای آنتی بادی های ضد کوکسیدیوئیدس ایمیتیس

پ) آزمون ایمونو دیفیوژن روی مایع مغزی نخاعی برای آنتی بادی های ضد کوکسیدیوئیدس ایمیتیس.

ت) کشت مایع مغزی نخاعی برای کوکسیدیوئیدس ایمیتیس

ث) آزمون تثبیت کمپلمان سرم برای آنتی بادی های ضد کوکسیدیوئیدس ایمیتیس

۱۰. یک فرد ۵ ساله ی دریافت کننده پیوند کلیه که با سیکلوسپورین تحت درمان قرار گرفته است، به یک اختلال لنفوپرولیفراتیو دچار می گردد. کدام یک از ویروس های زیر متحمل ترین مسئول این اختلال است؟

الف) سایتومگالوویروس

ب) هرپس سیمپلکس ویروس

پ) ویروس کوکساکی B

ت) ویروس هپاتیت B

ث) اپستین بار ویروس

۱۱. تمام موارد زیر از دلایل مناسب جهت استفاده از آزمون های سرولوژیک برای ویروس ها هستند مگر :

الف) برای اشاره به حساسیت فرد به یک عفونت ویروسی خاص

ب) برای تشخیص هنگامی که ویروس دارای یک دوره کمون طولانی است.

پ) برای اهداف غربالگری

ت) برای تأیید یک عفونت ویروسی

ث) برای نظارت بر پاسخ نسبت به درمان

۱۲. یک پسر ۲ ساله به تب حاد، علائم سردرد، کاهش وضعیت ذهنی، و سفتی گردن دچار می‌گردد. طی معاینه، تب تأیید می‌شود، سفتی خفیف گردن وجود دارد، و اگرچه کودک تحریک پذیر و در حالت خواب و بیداری است، برخی مایعات خوراکی به او داده می شود. پارامتر های مایع مغزی نخاعی، پروتئین (میکروگرم بر دسی لیتر) µg/dL ۶۰، گلوکز µg/dL ۴۰، و در مجموع ۲۰۰ گلبول سفید، با غالبیت مونو نوکلئر، را نشان می دهند. محتمل ترین عامل عفونت این کودک کدام است؟

الف) باکتری

ب) ویروس

پ) تک یاخته

ت) قارچ

ث) مایکوباکتریوم

۱۳. در مورد فوق، مفید ترین آزمون برای تشخیص قطعی سریع عامل احتمالی مسبب کدام است؟

الف) آزمون آنتی ژن برای استرپتوکوکوس پنومونیه

ب) آزمون آگلوتینیاسیون لاتکس برای آنتی ژن کریپتوکوکی

پ) آزمون تقویت اسید نوکلئیک برای شناسایی RNA ی ویروسی

ت) کشت روی محیط های انتخابی همراه با آزمون پروب برای تأیید

ث) اسمیر مایع مغزی نخاعی، رنگ آمیزی شده با گیمسا

۱۴. آزمون حساسیت با استفاده از روش MIC برای تمام عفونت های زیر ترجیح داده می شود، مگر :

الف) عفونت های دستگاه ادراری

ب) اندوکاردیت

پ) اوستئومییلیت

ت) باکتریمی در بیمار نوتروپنیک (کاهش در تعداد نوتروفیل ها)

ث) مننژیت باکتریایی

۱۵. واژینوز باکتریایی با تمام موارد زیر به بهترین وجه تشخیص داده می‌شود؛ مگر :

الف) اندازه‌گیری pH واژن

ب) پی بردن به بوی ماهی هنگامی که ترشحات با KOH قلیایی می شوند.

پ) کشت باکتریایی برای هوازی ها و بی‌هوازی ها

ت) بررسی اسمیر رنگ آمیزی شده گرم برای «سلول های کلیدی»

**پاسخ ها**

| | | |
|---|---|---|
| ۱- ت | ۲- ب | ۳- پ |
| ۴- الف | ۵- پ | ۶- ج |
| ۷- ت | ۸- ب | ۹- ب |
| ۱۰- ث | ۱۱- ث | ۱۲- ب |
| ۱۳- پ | ۱۴- الف | ۱۵- پ |

# فصل ۴۸ علت ها و ارتباطات بالینی

**مقدمه**

مدیریت بیماری های عفونی مستلزم درک تظاهرات بالینی ارائه شونده و دانش میکروب شناسی است. بسیاری از عفونت‌ها با نشانه های موضعی و منتشره و علائمی خود را آشکار می سازند که در موارد شاخص بسیار پیشنهاد دهنده تشخیص است، گرچه بیماری ممکن است توسط هر یک از چند ارگانیسم متفاوت ایجاد شده باشد. دستیابی به تشخیص بالینی با تأیید آزمایشگاهیِ پس از آن بخشی از هنر پزشکی به شمار می رود. این فصل به ارائـه ۲۴ مورد و بحث هـای مختصر از تشخیص افتراقی و مدیـریت این عفونت ها می پردازد.

خواننده برای خصوصیات ارگانیسم ها به فصل های قبلی این کتاب؛ برای اطلاعات درباره آزمون های تشخیصی میکروبیولوژی به فصل ۴۷؛ و برای اطلاعات کامل تر درباره ماهیت های بالینی به درسنامه های پزشکی و بیماری های عفونی ارجاع داده می شود.

**سیستم عصبی مرکزی**

**مورد ۱ : مننژیت**

یک دختر ۳ ساله توسط والدین خود به دلیل تب و از دست دادن اشتها برای ۲۴ ساعت گذشته و دشواری در بیدار کردن او برای ۲ ساعت گذشته، به اورژانس آورده شد. تاریخچه رشد او از بدو تولد طبیعی بود. او در یک مرکز مراقبت روزانه حضور، و سابقه ای از چند عفونت ویروسی احتمالی شبیه به سایر کودکان این مرکز داشت. ایمونیزاسیون های دوران کودکی او در جریان بود.

**ویژگی های بالینی**

درجه حرارت ۳۹/۵°C، نبض ۱۳۰/min، تنفس ۲۴/min و فشار خون ۱۱۰/۱۶۰ mmHg بود.

معاینه جسمی، یک کودکِ به خوبی نمو یافته و به خوبی تغذیه شده با قد و وزن طبیعی را نشان می داد که خواب آلود بود. هنگامی که گردن او خم می شد، او پا هـای خود را نیز خم می کرد (علامت برودزنیسکی مثبت، پیشنهاد دهنده تحـریک مننژ). بررسی اوفتالموسکوپیک، پاپیلوادم (تورم دیسک نـوری ناشی از فشار داخل جمجمه ای) را نشان نداد، که بیانگر عدم افزایش طولانی مـدت در فشار داخل جمجمه بود. بقیه معاینه جسمی او طبیعی بود.

**یافته های آزمایشگاهی**

دقایقی بعد، خون او برای کشت و سایر آزمون های آزمایشگاهی به دست آمد و یک خط وریدی مستقر گردید. پونکسیون کمری (جمع آوری مایع مغزی نخاعی) کمتر از ۳۰ دقیقه پس از رسیدن بیمار به اورژانس انجام پذیرفت. فشار باز شدن (opening pressure) مایع مغزی نخاعی (CSF) ۳۵۰mm (بالا) بود. این مایع حالت ابـری داشت. چند لوله از CSF (cerebrospinal fluid) برای کشت، شمارش سلول، و آزمون های شیمیایی جمع آوری شدند. یک لوله برای رنگ آمیزی گرم بلافاصله به آزمایشگاه برده شد. رنگ آمیزی، سلول‌های پلی مورفونوکلئر (PMN) متعدد با دیپلوکوکوس های گرم منفیِ همراه با سلول (داخل سلولی) را نشان داد که پیشنهاد بر نیسریا مننژایتیدیس (فصل ۲۰) می کرد.

آزمون‌های شیمی خون طبیعی بودند. هماتوکریت طبیعی بود. شمار گلبول سفید ۲۵,۰۰۰/μL (به طور قابل توجهی بالا) بود، با ۸۸٪ اشکال PMN و شمار PMN مطلق ۲۲,۰۰۰/μL (به طور قابل توجهی بالا)، ۶٪ لنفوسیت و ۶٪ مونوسیت. CSF تعداد ۵۰۰۰ PMN/μL داشت (طبیعی، ۵-۰ لنفوسیت در μL). پروتئین CSF، ۱۰۰ mg/dL (بالا) و گلوکز ۱۵ mg/dL (پایین، هاپیرگلیکوراکیا [غلظت به طور غیر طبیعی پایین گلوکز در CSF]، بود که همگی بـا مننژیت باکتریایی سازگاری داشتند. کشت هـای خون و CSF، سرگروه B از نیسریا مننژایتیدیس را رشد دادند.

**درمان**

ظرف ۴۰-۳۵ دقیقه پس از ورود بیمار، درمان داخل وریدی با سفوتاکسیم آغاز گردید؛ دگزامتازون نیز داده شد. بیمار به سرعت پاسخ داد و برای ۷ روز با آنتی بیوتیک تحت درمان قرار گرفت. او بدون عوارض آشکار بهبود یافت. معاینات عصبی بیشتر و تست های شنوایی برای آینده برنامه ریزی شد. برای سایر کودکانی که در آن مرکز مراقبت روزانه حضور پیدا می کردند؛ پروفیلاکسی ریفامپین تجویز گردید.

**توضیح**

ویژگی های بالینی مننژیت باکتریایی با سن بیمار متفاوت است. در کودکان بزرگتر و بالغین، مننژیت باکتریایی معمولاً با تب، سردرد، تهوع، نور هراسی، تغییر وضعیت ذهنی از خواب آلودگی گرفته تا کما، و علائم نورولوژیک از اختلال در عملکرد اعصاب مغزی تا تشنج بروز می یابد. هرچند، نشانه های

ظریف نظیر تب و بی حالی، به خصوص در نوزادان با منثریت سازگار است. منثریت با علائم و نشانه‌های کمتر از ۲۴ ساعت، حاد، و با علائم و نشانه‌های ۷-۱ روزه، تحت حاد در نظر گرفته می شود، هرگاه شک به منثریت وجود داشته باشد ، پونکسیون کمری با بررسی CFS پیشنهاد می گردد.

منثریت حاد غالباً توسط چند گروه از باکتری ها ایجاد می شود (جدول ۱-۴۸) : استرپتوکوکوس‌های زیر گروه B لنسفیلد (استرپتوکوکوس آگالاکتیه) (فصل ۱۴) و اشریشیاکولی (فصل ۱۵) در نوزادان؛ هموفیلوس آنفولانزا (فصل ۱۸) در کودکان واکسینه نشده در سنین بین ۶ ماه و ۶ سال؛ نیسریا منثژایتیدیس در کودکان، نوجوانان و جوانان واکسینه نشده؛ و استرپتوکوکوس پنومونیه (فصل ۱۴) گاهاً در کودکان و افزایش بروز در اشخاص میانسال و سالمند. بسیاری از گونه های دیگر از میکروارگانیسم ها معمولاً کمتر موجب منثریت می شوند. لیستریا مونوسایتوژنز (فصل ۱۲) منثریت را در بیماران دچار سرکوب ایمنی و افراد سالم ایجاد می کند. مخمر کریپتوکوکوس نئوفورمانس (فصل ۴۵) شایع ترین عامل منثریت در مبتلایان به ایدز است و همچنین می‌تواند در سایر بیماران مبتلا به سرکوب ایمنی، به علاوه در افراد سالم منثریت ایجاد نماید. منثریت ناشی از لیستریا یا کریپتوکوکوس می تواند در آغاز حاد یا آهسته گستر و تدریجی باشد. باسیل های گرم منفی، عامل منثریت در ترومای حاد سر و بیماران مغز و اعصاب و نوزدان هستند (اشریشیاکولی). استرپتوکوکوس پنومونیه در منثریت راجعه در بیماران با شکستگی اساسی جمجمه یافت می شود. مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (فصل ۲۳) می تواند در اشخاص سالم از نظر ایمنی، آغازی آهسته (مزمن؛ بیش از ۷ روز) داشته باشد، اما در افراد واجد سیستم ایمنی سرکوب شده، نظیر مبتلایان به ایدز، با سرعت بیشتری پیش می رود. گونه های نگلریا (فصل ۴۶)، آمیب های آزاد زی، گاهی در افراد با یک سابقه اخیر از شنا در آب گرم شیرین موجب منثریت می شوند. ویروس ها (فصل های ۳۰، ۳۳، و ۳۶) معمولاً نسبت به باکتری‌ها منثریت ملایم تری را ایجاد می‌کنند. ویروس‌هایی که اغلب باعث ایجاد منثریت می‌شوند، انتروویروس ها (اکوویروس ها و کوکساکی ویروس‌ها) و ویروس اوریون می باشند.

تشخیص منثریت نیازمند درجه بالایی از شک به هنگام مشاهده علائم و نشانه های مناسب، به علاوه پونکسیون کمری بدون تأخیر و به دنبال آن بررسی CSF است. یافته ها در مایع نخاعی معمولاً عبارتند : از گلبول های سفید به تعداد چند صد تا چند هزار در هر میکرولیتر (PMN ها برای منثریت حاد باکتریایی و لنفوسیت ها برای منثریت سلی و ویروسی)؛ گلوکز، کمتر از ۴۰ mg/dL، یا کمتر از ۵۰٪ از غلظت سرم؛ و پروتئین، بیشتر از ۱۰۰ mg/dL، (جدول ۲-۴۸). در منثریت باکتریایی، رنگ آمیزی گرمِ رسوب سیتوسانتریفیوژ شده ی CSF، PMN ها و مورفولوژیِ سازگار با گونه های کشت شده ی پس از آن را نشان می دهد : نیسریا منثژایتیدیس، دیپلوکوکوس های گرم منفی درون سلولی؛ هموفیلوس آنفولانزا، کوکوباسیل های گرم منفی کوچک؛ و استرپتوکوکوس های سروگروه B و پنوموکوکوس ها، کوکوس های گرم مثبت به صورت جفت و زنجیره. کشت های خون باید همراه با کشت های CSF انجام پذیرند.

منثریت باکتریایی حاد، چنانچه درمان نشود، کشنده است. درمان اولیه برای منثریت باکتریایی در نوزدان کمتر از ۱ ماه باید درمان تزریقی شناخته شده ی موثر علیه پاتوژن های ذکر شده در جدول ۱-۴۸ و از جمله لیستریا مونوسایتوژنز را شامل گردد. آمپی سیلین بعلاوه سفوتاکسیم یا سفتریاکسون با جنتامایسین یا بدون آن یا آمپی سیلین در ترکیب با یک آمینوگلیکوزید توصیه می شود. برای افراد ۱۸-۱ سال و بالغین بالای ۵۰ سال، به دلیل شیوع استرپتوکوکوس پنومونیه مقاوم به چند دارو، گزارش ها مبنی بر افزایش حداقل غلظت های مهاری به پنی سیلین در میان مننگوکوکوس ها و شیوع تولید β- لاکتاماز در میان هموفیلوس آنفولانزا، درمان توصیه شده، ونکومایسین به علاوه یک سفالوسپورین نسل سوم است. از آنجایی که بالغین بالای ۵۰ سال به لیستریا مونوسایتوژنز نیز حساس اند، اضافه نمودن آمپی سیلین به رژیم دارویی کودکان بزرگتر و بالغین توصیه می شود.

شواهد موجود از تجویز دگزامتازون کمکی ۲۰-۱۰ دقیقه قبل از دوز ضد میکروبی نخست یا همزمان با آن به کودکان مبتلا به منثریت هموفیلوس آنفولانزا و در بالغین مبتلا به منثریت پنوموکوکی، با ادامه استروئید ها برای ۴-۲ روز نخست از درمان، حمایت می کند.

در حال حاضر چندین واکسن در دسترس بوده و برای پیشگیری از عوامل جدی تر منثریت باکتریایی توصیه می شوند. واکسن کونژوگه هموفیلوس آنفولانزای نوع B و واکسن پنوموکوکی کونژوگه ۱۳ ظرفیتی در حال حاضر بخشی از واکسیناسیون روتین برای نوزادان و کودکان را شامل می شوند. واکسن پنوموکوکی پلی ساکاریدی ۲۳ ظرفیتی برای پیشگیری از بیماری پنوموکوکی تهاجمی در برخی از گروه های در معرض خطر بالای ۲ سال توصیه می گردد. این گروه ها سالمندان و افراد مبتلا به بیماری های زمینه‌ای مزمن نظیر بیماری های قلبی عروقی، دیابت، مشکلات ریوی مزمن، نشت CSF، و فقدان عملکرد طبیعی طحال را شامل می شوند. در حال حاضر، واکسیناسیون با یکی از دو واکسن مننگوکوکی کونژوگه چهار ظرفیتی برای تمام نوجوانان سالم ۱۱ یا ۱۲ ساله، با دوز یادآور در ۱۶ سالگی، و برای افراد ۲ تا ۵۵ ساله ی در معرض خطر، نظیر مسافران به نواحی اندمیک، بیماران فاقد طحال، و بیماران مبتلا به نارسایی های کمپلمان، توصیه می شود. برای بالغین بالای ۵۵ سال، فعلاً توصیه می‌شود واکسن پلی‌ساکاریدی مننگوکوکی در انتظار ارزیابی واکسن کونژوگه در این گروه سنی بماند.

جدول ۱-۴۸. عوامل شایع منتژیت

| ارگانیسم | گروه سنی | توضیح | فصل |
|---|---|---|---|
| استرپتوکوکوس های سروگروه B (استرپتوکوکوس آگالاکتیه) | نوزادان تا سن ۳ ماه | زیرا ۲۵٪ از مادران استرپتوکوکوس های سروگروه B را در واژن خود حمل می کنند. پروفیلاکسی آمپی سیلین در جریان درد زایمان زنانِ در معرض خطر (پارگی طولانی مدت پرده ها، تب و غیره) یا پروفیلاکسی آمپی سیلین برای حاملین مشخص، از بروز عفونت در نوزادان می کاهد. | ۱۴ |
| اشریشیاکولی | نوزادان | معمولاً آنتی ژن K1 دارند. | ۱۵ |
| لیستریا مونوسایتوژنز | نوزادان، سالمندان، کودکان و بالغین با سیستم ایمنیِ به خطر افتاده | در بیماران مبتلا به نقص ایمنی با واسطه سلول، غیر معمول نیست. | ۱۲ |
| هموفیلوس آنفولانزا | کودکان ۶ ماه تا ۵ سال | استفاده گسترده از واکسن تا حد زیادی از بروز منتژیت هموفیلوس آنفولانزا در کودکان می کاهد. | ۱۸ |
| نیسریا منتژایتیدیس | نوزدان تا ۵ سال و بالغین جوان | واکسن های کونژوگه ی پلی ساکاریدی در نواحی اندمیک و در ارتباط با شیوع ها علیه سروگروه های A، C، Y، و W135 استفاده می شوند. | ۲۰ |
| استرپتوکوکوس پنومونیه | تمام گروه های سنی، بالا ترین بروز در سالمندان | اغلب با پنومونی رخ می دهد، همچنین با ماستوئیدیت، سینوزیت، و شکستگی های اساسی جمجمه اتفاق می افتد. واکسن ۱۳ ظرفیتی در دسترس است. | ۱۴ |
| کریپتوکوکوس نئوفورمانس | مبتلایان به ایدز | عامل شایع منتژیت در مبتلایان به ایدز | ۴۵ |

جدول ۲-۴۸. یافته های مایع مغزی نخاعی (CSF) در بیماری های مختلف سیستم عصبی مرکزی

| تشخیص | سلول (در هر µL) | گلوکز (mg/dL) | پروتئین (mg/dL) | فشار باز شدن |
|---|---|---|---|---|
| طبیعی[a] | ۰-۵ لنفوسیت | ۴۵-۴۸ | ۱۵-۴۵ | ۷۰-۱۸۰ mm $H_2O$ |
| منتژیت چرکی (باکتریایی)[b] | ۲۰۰-۲۰,۰۰۰ PMN | پایین (کمتر از ۴۵) | بالا (بیشتر از ۵۰) | ++++ |
| منتژیت گرانولوماتوس (مایکوباکتریومی، قارچی)[b,c] | ۱۰۰-۱۰۰۰، عمدتاً لنفوسیت | پایین (کمتر از ۴۵) | بالا (بیشتر از ۵۰) | +++ |
| منتژیت غیرعفونی، ویروسی یا مننگوانسفالیت[c,d] | ۱۰۰-۱۰۰۰، عمدتاً لنفوسیت | طبیعی | به طور متوسط بالا (بیشتر از ۵۰) | طبیعی تا + |
| منتژیت اسپیروکتی (سفلیس، لپتوسپیروز)[c] | ۲۵-۲۰۰۰، عمدتاً لنفوسیت | طبیعی تا پایین | بالا (بیشتر از ۵۰) | + |
| واکنش "نِیبِرهود"[e] | به طور متغیر افزایش یافته | طبیعی | طبیعی تا بالا | متغیر |

a. سطح گلوکز CSF باید در رابطه با سطح گلوکز خون در نظر گرفته شود. به طور طبیعی سطح گلوکز CSF، ۲۰-۳۰ mg/dL کمتر از سطح گلوکز خون، یا ۵۰-۷۰ درصد از مقدار طبیعی گلوکز خون است.
b. ارگانیسم ها در اسمیر یا کشت CSF.
c. PMN ها ممکن است در ابتدا غالب باشند.
d. جدا سازی ویروس از CSF در اوایل؛ NAAT مثبت جایی که در دسترس است؛ افزایش تیتر آنتی بادی در نمونه های زوج از سرم.
e. ممکن است در ماستوئیدیت، آبسه مغز، آبسه اپیدورال (واقع در کانال نخاعی، بیرون سخت شامه)، سینوزیت، ترومبوز عفونی، و تومور مغزی رخ دهد. کشت CSF معمولاً منفی است.

**مورد ۲ : آبسه مغز**

یک مرد ۵۷ ساله به دلیل تشنج به بیمارستان آورده شد. سه هفته قبل، او به سردرد های دوطرف پیشانی دچارگردید که با داروی مسکن برطرف شدند. سردرد ها چند بار، از جمله روز قبل از ورود به بیمارستان، عود کردند. در صبح روز ورود، تشنج کانونی با حرکات غیر ارادی سمت راست صورت و دست مشاهده شد. او در حالی که در اورژانس بود، تشنج فراگیر داشت که با تزریق

وریدی دیازپام، فِنی توئین، و فِنوباربیتال کنترل شد. همسر بیمار گفت که او تقریباً ۵ هفته قبل دندان خود را کشیده است. او سیگار نمی کشید و هیچ دارویی مصرف نمی کرد. بقیه تاریخچه او کمک کننده نبود.

**ویژگی های بالینی**

دما ۳۷°C، نبض۱۱۰/min، تنفس۱۸/min وفشار خون ۱۴۰/۸۰mm Hg بود.

در معاینه جسمی، بیمار خواب آلود بود و تمرکز کاهش یافته داشت. او تمام دست ها و پا های خود را حرکت داد، گرچه دست راست او کمتر از دست چپ حرکت کرد. در دیسک نوری چپ تاری جزئی وجود داشت که احتمال افزایش فشار داخل جمجمه ای را پیشنهاد می داد. بقیه معاینه جسمی او طبیعی بود.

**یافته های آزمایشگاهی و تصویر برداری**

آزمون های آزمایشگاهی، شامل هموگلوبولین و هماتوکریت، تعداد گلبول سفید، الکترولیت های سرم، نیتروژن اوره خون، کراتینین سرم، تجزیه شیمیایی ادرار، رادیوگرافی قفسه سینه و نوار قلب یا الکتروکاردیوگرام (ECG)، همگی طبیعی بودند. به دلیل احتمال افزایش فشار داخل جمجمه ناشی از یک ضایعه توده ای، پونکسیون کمری انجام نگرفت و مایع مغزی نخاعی بررسی نشد. کشت های خون منفی بودند. اسکن توموگرافی (پرتو نگاری مقطعی) رایانه ای یا سی تی (CT) اسکن [ computed tomography scan] از سر بیمار، یک ضایعه موضعی ۱/۵ سانتیمتری را در نیمکره جداری چپ نشان داد که آبسه مغز را مطرح ساخت.

**درمان**

بیمار یک عمل جراحی مغز با تخلیه ضایعه را پشت سر نهاد. کشت ماده نکروزه از ضایعه، پروتلا ملانینوژنیکا (فصل ۲۱) و استرپتوکوکوس آنژینوسوس (فصل ۱۴) را ثمر داد. بررسی پاتولوژیک بافت پیشنهاد کرد که ضایعه چند هفته قدمت دارد. بیمار به مدت ۶ هفته درمان آنتی بیوتیک را دریافت نمود. او دیگر به تشنج و اختلالات عصبیِ پس از آن دچار نگردید. یک سال بعد، دارو های ضد تشنج قطع شد و پیگیری CT اسکن بیمار منفی بود.

**توضیح**

آبسه مغز یک عفونت باکتریایی چرکی موضعی درون پارانشیم مغز است. تظاهرات بالینی اصلی به جای ارتباط با نشانه ها و علائم کلاسیک عفونت، به حضور یک توده فضاگیر مربوط اند. بنابراین، بیماران معمولاً به سردرد و تغییر در وضعیت ذهنی از عادی به بی حالی و کما دچار می شوند. یافته های نورولوژیک مرتبط با موقعیت آبسه در کمتر از نیمی از بیماران وجود دارند، یک سوم از آنها به تشنج و کمتر از نیمی از آنها به تب دچار می‌گردند. گاه، بیماران علائم و نشانه های پیشنهاد دهنده ی مننژیت حاد را نشان می دهند. در ابتدا، پزشک باید آبسه مغز را از سایر فرآیند های سیستم عصبی مرکزی، از جمله سرطان های اولیه و متاستاتیک (فرا گسترده شونده)، آبسه های ساب دورال (واقع در زیر سخت شامه) یا اپیدورال (واقع در روی سخت شامه)، مننژیت، سکته مغزی، و انواع دیگری از بیماری ها متمایز سازد.

عوامل مستعد کننده مهم برای آبسه مغـز، عفونت های جایگاه دور با باکتریمی، نظیر اندوکاردیت، عفونت های ریه، یا سایر عفونت های نهفته را شامل می‌شوند. آبسه مغز همچنین می تواند از طریق گسترش از جایگاه های عفونت مجاور، نظیر گوش میانی، استخوان پشت گوش، سینوس ها، و از عفونت های دندان یا کار اخیر روی دندان رخ دهد. شکستن سد های حفاظتی، برای مثال در مورد جراحی مغز و اعصاب یا پس از ترومای نافذ، فاکتور دیگری برای آبسه مغز می باشد. در نهایت، عوامل سرکوب کننده ایمنی یا شرایط به خطر اندازنده ی سیستم ایمنی نظیر HIV اهمیت دارند. اگرچه ۲۰٪ از بیماران مبتلا به آبسه مغز عامل مستعد کننده مشخصی ندارند.

آبسه مغـز می تواند از گونـه منفـردی از باکتری هـا ناشی شود، امـا غالباً عفونت ها پلی میکروبی اند. از میان باکتری‌های هوازی و اختیاری، استرپتوکوکوس های ویریدانس (سویه های غیرهمولیتیک و آلفا و بتا همولیتیک، گروه استرپتوکوکوس سانجیوس، استرپتوکوکوس میتیس، و غیره؛ فصل ۱۴ را ببینید) شایع ترین باکتری ها در آبسه مغز بوده، در یک سوم تا نیمی از بیماران حضور دارند. استافیلوکوکوس اورئوس (فصل ۱۳) در ۱۵-۱۰ درصد از موارد جدا می شود، و هنگامی که حضور دارد، اغلب تنها باکتری ای است که یافت می گردد. باسیل های گرم منفی انتریک در حدود ۲۵٪ از موارد، غالباً در کشت های مخلوط وجود دارند. بسیاری دیگر از باکتری های هوازی و اختیاری (مانند استرپتوکوکوس پنومونیه، گونه های نوکاردیا، مایکوباکتـریوم توبرکلوزیس و مایکوباکتـریوم هـای غیـر توبرکلوز) نیـز در آبسه های مغز حضور دارند. باکتری های بی هوازی در ۵۰٪ از موارد یا بیشتر یافت می شوند (فصل ۲۱). پپتو استرپتوکوکوس شایع ترین بی هوازی بوده و به دنبال آن باکتروئیدز و گونه های پروتلا قرار دارند. فوزوباکتریوم، اکتینومایسس، و یوباکتریوم کمتر شایع اند، و پس از آنها سایر بی هوازی ها قرار دارند. قارچ ها (فصل ۴۵) تقریباً به طور انحصاری در بیمارانی دیـده می شوند که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند. گونه های کاندیدا شایع ترین قارچ ها هستند، اما کپک های فرصت طلب، نظیر گونه های آسپرژیلوس، و سِدوسپوریوم آپیوسپِرموم در فراوانی، رو به افزایش اند. قارچ‌های دی مورفیک نظیر کوکسیدیوئیدس ایمیتیس نیز ممکن است آبسه های مغزی را ایجاد

کنند. کریپتوکوکوس نئوفورمانس یک پاتوژن مهم در مبتلایان به ایدز به شمار می رود. انگل‌های (فصل ۴۶) مسئول آبسه های مغز عبارتند از : توکسوپلاسما گوندیئی، شایع ترین عامل تک یاخته ای، به ویژه در مبتلایان به ایدز، نوروسیستیسرکوزیس (فرم لاروی تینیا سولیوم)، انتامبا هیستولیتیکا، گونه های شیستوزوما، و پاراگونیموس.

پونکسیون کمری برای به دست آوردن CSF در بیماران مبتلا به آبسه مغزی (یا سایر ضایعات توده ای در مغز) نشان دهنده نیست. افزایش فشار داخل جمجمه ای تهدید کننده حیات می باشد، زیرا فتق مغز از طریق چادر مخچه می تواند به فشرده سازی مغز بیانجامد. این یافته ها در CSF برای آبسه مغز اختصاصی نیستند : گلبول های سفید، عمدتاً سلول های مونونوکلئر، اغلب حضور دارند؛ سطح گلوکز ممکن است نسبتاً پایین و غلظت پروتئین بالا باشد. بنابراین، هنگامی که تب و علائم پیشنهاد دهنده‌ی مننژیت وجود ندارند و آبسه مغز مورد ظن است، پزشک باید CT اسکن را به دست آورد. به طور معمول، آبسه های مغز در CT اسکن، جذب افزایش یافته حلقه ای از ماده حاجب (contrast material) را نشان می دهند، هرچند در بیماران مبتلا به تومور مغز و سایر بیماری ها نیز ممکن است یافته های مشابهی دیده شود. تصویر برداری رزونانس مغناطیسی یا MRI ( magnetic resonance imaging) ممکن است در تمایز آبسه های مغز از تومور ها سودمند باشد. تمایز قطعی بین آبسه مغز و تومور با بررسی پاتولوژیک و کشت بافت از ضایعات به دست آمده با روش جراحی انجام می پذیرد.

آبسه های مغزیِ درمان نشده کشنده هستند. برداشت از طریق جراحی، درمان اولیه و همچنین تشخیص آبسه مغز را فراهم می کند. مکش با سوزن با استفاده از تکنیک استریوتاکتیک یک جایگزین برای برداشت از طریق جراحی است [استریوتاکتیک : تکنیکی که در آن از تصاویر مغز برای هدایت جراح به یک هدف در مغز استفاده می شود. اصطلاح «استریوتاکتیک» (streotactic) از ریشه های یونانی و لاتین به معنای «لمس در فضا» (touch in space) گرفته شده است]. درمان آنتی بیوتیکی باید تزریقی باشد و پنی سیلین G با دوز بالا بـرای استرپتوکوکوس هـا و بسیـاری از بی هوازی ها، مترونیدازول برای بی هوازی های مقاوم به پنی سیلین G، و به علاوه یک سفالوسپورین نسل سوم برای باسیل های گرم منفی انتریک را شامل شود. چنانچه بیمار اندوکاردیت داشته باشد، یا مشخص شود باکتریمی استافیلوکوکی یا آبسه استافیلوکوکی دارد، باید در درمان اولیه ونکومایسین یا یک داروی اختصاصی دیگر برای استافیلوکوکوس گنجانده شود. در برخی از بیماران که در آنها آبسه های مغز، کوچک (کمتر از ۲ cm) و متعدد بوده و رسیدن به آنها از طریق جراحی دشوار است، اما بدتر شدن عملکرد عصبی، نیاز به عمل جراحی را نشان می دهد، درمان اولیه با آنتی بیوتیک ها می‌تواند به جای جراحی انجام شود. پس از معین شدن نتایج کشت مواد آبسه، درمان آنتی بیوتیکی اولیه باید به طور اختصاصی برای باکتری های جدا شده از ضایعه اصلاح گردد. درمان آنتی بیوتیکی در زمانی که جراحی انجام شده باشد دست کم ۴-۳ هفته، و در صورت انجام نشدن جراحی، ۸ هفته یا بیشتر باید ادامه یابد. عوامل غیر باکتریایی آبسه های مغز معمولاً به تشخیص قطعی و درمان اختصاصی نیازمند هستند. استروئید ها برای کاهش تورم باید تنها هنگامی که اثر توده وجود دارد، استفاده شوند.

## تنفسی

### مورد ۳ : پنومونی باکتریایی

یک مرد ۳۵ ساله به دلیل تب و درد در سمت چپ قفسه سینه به هنگام سرفه، به اورژانس آمد. پنج روز قبل، او به عفونت تنفسی فوقانی ویروسی با گلودرد، آبریزش بینی، و سرفه دچار گردید. روز قبل از مراجعه، او به هنگام سرفه و تنفس عمیق، درد جانبی در سمت چپ قفسه سینه داشت. او ۱۲ ساعت قبل از آمدن به اورژانس، با لرز شدید و تعریق بیدار شد. تاریخچه اضافی آشکار ساخت که بیمار مقدار زیادی الکل مصرف نموده و برای حدود ۱۷ سال روزانه یک بسته سیگار کشیده است. او به عنوان یک تعمیرکار خودرو کار می کرد. او دو بار سابقه بستری شدن — از جمله ۴ سال قبل به خاطر ترک الکل — داشته است.

### ویژگی های بالینی

درجه حـرارت ۳۹°C، نبض ۱۳۰/min، تنفس ۲۸/min، و فشار خـون ۱۲۰/۸۰mm Hg بود.

معاینه جسمی، یک مرد با اندکی اضافه وزن را نشان می‌داد که سرفه‌های مکرر می‌کرد و به هنگام سرفه، قفسه سینه خود را نگه می داشت. او مقدار بسیار کمی خلط ضخیم قرمز – نارنجی – قهوه ای شبیه به اکسید آهن تولید می کرد. معاینه قفسه سینه، حرکت طبیعی دیافراگم را نشان داد. تنفس نایژه همراه با صدا های خشک، با تثبیت (به هم پیوستگی) ریه و مخاط چسبناک در راه هوایی سازگار بود. بقیه معاینه جسمی او طبیعی بود.

### یافته های آزمایشگاهی و تصویر برداری

فیلم های قفسه سینه تثبیت متراکم لُب تحتانی چپ، سازگار با پنومونی باکتریایی را نشان دادند. هماتوکریت ۴۵٪ (طبیعی) بود. شمار گلبول سفید ۱۶,۰۰۰/µL (به طور قابل توجهی بالا) بود، با ۸۰٪ اشکال PMN و شمار PMN مطلق ۱۲,۸۰۰/µL (به طور قابل توجهی بالا)، ۱۲٪ لنفوسیت، و ۸٪ مونوسیت. آزمون های شیمیِ خون، از جمله الکترولیت ها طبیعی بودند. خلط، ضخیم، زرد تا به رنگ اکسید آهن و در نما، چرکی بود. رنگ آمیزی گرم، تعداد زیادی سلول PMN و دیپلوکوکوس های گرم مثبت لَنسِت مانند را

نشان داد. بیست و چهار ساعت بعد، کشت های خون برای استرپتوکوکوس پنومونیـه (فصل ۱۴) مثبت بودنـد. کشت هـای خلط، استرپتـوکوکوس پنومونیـه هـای متعدد و چند کلنی از هموفیلوس آنفولانـزا (فصل ۱۸) را رشد دادند.

**درمان**

تشخیص اولیه، پنومونی باکتریایی، احتمالاً پنوموکوکی بود. درمان تزریقی با پنی سیلین G ی آبی آغاز گردید و به بیمار مایعات وریدی داده شد. طی ۴۸ ساعت، دمای بدن بیمار طبیعی بود و او سرفه با مقادیر زیادی از خلط چرکی داشت. تزریق پنی سیلین G به مدت ۷ روز ادامه یافت. در پیگیریِ ۴ هفته پس از پذیرش در بیمارستان، تثبیت ریه برطرف شد.

**مورد ۴ : پنومونی ویروسی**

یک مـرد ۳۱ ساله با شکایت از بثورات جلدی، سرفـه، و تنگی نفس به بیمارستان مراجعه نمود. چهار روز پیش از این، او بیمار شد و تب وی به ۳۸°C رسید. روز بعد، در او بثورات جلدی به وجود آمد که در ابتدا به صورت «برجستگی هایی» بودند اما طولی نکشید که وزیکولی شدند. متعاقباً، ضایعات پوستیِ به شدت خارش دار نمایان گردید. دو ساعت قبل از بستری شدن، بیمار نخستین درد در سمت راست قفسه سینه را به هنگام تنفس یا سرفه تجربه کرد.

دو هفته قبل از بستری شدن، دختر ۸ ساله بیمار آبله مرغان (فصل ۳۳) گرفت و او به مراقبت از دختر خود پرداخت. بیمار نمی دانست که آیا در کودکی آبله مرغان داشته است یا خیر.

**ویژگی های بالینی**

درجه حـرارت ۳۹°C، نبض ۱۱۰/min، تنفس ۳۰/min، و فشار خـون ۱۱۵/۷۰mm Hg بود. او از بثورات جلدی شامل ماکوپاپول های قرمز تا وزیکول هایی که شکسته شده و پوسته شان بر روی آنها کشیده می شد، برخوردار بود. انگشتان و لب های وی اندکی آبی به نظر می رسید. صدای خس خس به صورت دو طرفه در هر دو میدان ریه شنیده می شد. بقیه معاینه جسمی طبیعی بود.

**یافته های آزمایشگاهی و تصویر برداری**

فیلم های قفسه سینه ارتشاح دو طرفه بینابینیِ منتشر را در ریه نشان دادند. گاز های خون شریانی، $PO_2$ ی ۶۰ mm Hg با اشباع هموگلوبولین ۹۱٪ را نشان دادند. هماتوکـریت، شمار گلبـول سفید و الکتـرولیت هـای سرم و آزمون های کبدی طبیعی بودند.

**درمان و دوره بیمارستانی**

بیمار در بیمارستان بستری شد و درمان با اکسیژن انجام پذیرفت که موجب بهبود هیپوکسی (کاهش اکسیژن در بدن) گردید. به او آسیکلوویر داخل وریدی با دوز بالا داده شد. طی چند روز بعد، وضعیت تنفسی وی بهبود یافت، و در روز ۶ ام درمان با اکسیژن قطع شد. در روز سوم، آسیکلوویر به درمان خوراکی تغییر پیدا کرد و در مجموع ۱۰ روز ادامه یافت. در روز هفتم بیمار به خانه مرخص شد.

**توضیح**

پنومونی حاد باکتریایی معمولاً با شروع ناگهانی تب و لرز، سرفه، و اغلب درد پلئوریتیک (پرده جنب) قفسه سینه ظاهر می شود. سرفه غالباً با خلط چرکی همراه است، اما بسیاری از بیماران مبتلا به پنومونی به اندازه کافی هیدراته نبوده و خلط تولید نمی کنند، تا زمانی که، مانند این مورد، مایعات را دریافت نمایند. درد پلئوریتیک قفسه سینه زمانی حادث می شود که فرآیند التهابی پنومونی، آستر پرده جنب (پلور) ریه و حفره قفسه سینه را درگیر سازد؛ حرکت پرده جنب، همچنان که با سرفه یا تنفس عمیق رخ می دهد، به درد موضعی می انجامد. بیماران مبتلا به پنومونی حاد از نظر ظاهری بیمار بوده و معمولاً تاکی پنِه (تنفس سریع) و تاکی کاردی (ضربان قلب سریع) دارند. بسیاری از بیماران مبتلا به پنومونی دارای عوامل مستعد کننده (نارسایی گرفتگی قلب، بیماری ریوی انسدادی، مزمن و غیره) هستند، که پیش از پنومونی یا در ارتباط با پنومونی تشدید می شوند.

یافته ها در معاینه بالینی یافته های مرتبط با تثبیت بافت ریه، مخاط چرکی (خلط) در راه هوایی، و در برخی از بیماران، مایع در حفره قفسه سینه می باشند. به هنگام ضربه زدن به قفسه سینه، صدای گرفتگی روی نواحی تثبیت (یا مایع) وجود دارد. زمانی که تثبیت رخ دهد، راه های هوایی کوچک بسته بوده و تنها راه هوایی بزرگ باز است؛ به هنگام معاینه با گوش دادن، صدا های تنفس لوله ای (توبولار) شنیده می شود. چنانچه تمامی راه های هوایی مسدود شده باشند، صدا های تنفس قابل شنیدن نیست. صدا های خِس‌خِس در زمان معاینه، بیانگر مایع یا مخاط در راه هوایی است؛ این صداها ممکن است به هنگام سرفه های بیمار تغییر یابند.

پنومونی ویروسی با التهاب بینابینی بافت ریه و شکل گیری غشای هیالین (شفاف) در فضا های آلوئولی (حبابچه‌ای)، اغلب همراه با برونشیولیت (التهاب راه های هوایی کوچک) و ریزش سلول های مژه دار راه های هوایی کوچک توأم با التهاب پیـرامون نایـژه ای مشخـص می گـردد. ویروس هـایی کـه اغلب پنومونی ایجاد می کنند، عبارتند از : ویروس سین سیشیال تنفسی؛ ویروس‌های پاراآنفولانزا (معمولاً نوع ۳)، ویروس‌های آنفولانزا، آدنوویروس‌ها، ویروس سرخک، و واریسلا – زوستر ویروس (فصل هـای ۳۲، ۳۹، ۴۰).

سایتومگالوویروس پنومونی را در دریافت کنندگان پیوند آلوژنیک (از دهنده غیر همسان از نظر ژنتیکی) و پیوند عضو سخت ایجاد می نماید. واریسلا – زوستر ویروس نیز ممکن است در این بیماران موجب پنومونی شود. پاتوژن‌های ویروسی در حال ظهور نظیر متاپنوموویروس و کوروناویروس‌های به تازگی کشف شده ممکن است به بیماری ای منجر شوند که به بیماری ناشی از پاتوژن های ویروسی شایع تر (فصل های ۴۰ و ۴۱) شباهت دارد. کوروناویروس سارس مسئول بیماری تنفسی کشنده‌ی اپیدمیک در چند کشور بود (مورد ۲۰). بسیاری از عوامل عفونت زای دیگر (و همچنین عوامل غیر عفونت زا) می توانند پنومونیت (التهاب بافت ریه)، با تثبیت کانونی در ریه یا بدون آن، را ایجاد نمایند. مثال ها عبارتند از : لژیونلا پنوموفیلا (فصل ۲۲)، مایکوپلاسما پنومونیه (فصل ۲۵)، و پنوموسیستیس جیرووسی (فصل ۴۵). یافته های جسمی در معاینه قفسه سینه، در پنومونی ویروسی غالباً محدود هستند؛ در معاینه، اغلب تنها صدای خس خس شنیده می شود. بعضی از ویروس ها بثورات مشخصی را ایجاد می کنند که ممکن است به عنوان کلید هایی در تشخیص به خدمت گرفته شوند. فیلم های قفسه سینه ارتشاح بینابینی دو طرفه منتشر را نشان می‌دهند. نواحی کانونی از تثبیت ممکن است وجود داشته باشند. در صورت امکان، مراقبت های حمایتی نظیر اکسیژن درمانی و شیمی درمانی ضد ویروسیِ اختصاصی اهمیت دارند.

پنومونیِ کسب شونده از جامعه یا CAP ( community acquired pneumonia) به عنوان یک عفونت حاد ریه ها در اشخاصی که اخیراً بستری نشده اند، تعریف می گردد. شایع ترین عوامل CAP عبارتند از : استرپتوکوکوس پنومونیه (فصل ۱۴)، هموفیلوس آنفولانزا (فصل ۱۸)، موراکسلا کاتارالیس (فصل ۱۶)، استافیلوکوکوس اورئوس (فصل ۱۳)، و در موارد کمتر، باسیل های گرم منفی، که مورد اخیر بیشتر در بیماران مبتلا به بیماری ریوی مزمن دیده می شود. داده ها در خصوص فراوانی پاتوژن های «غیر معمول» (آتیپیک)، یعنی مایکوپلاسما پنومونیه (فصل ۲۵)، لژیونلا پنوموفیلا (فصل ۲۲)، و کلامیدیا پنومونیه (فصل ۲۷) متفاوت اند (جدول ۳–۴۸)، اما این پاتوژن ها به هنگام انتخاب رژیم های درمانی تجربی، باید در نظر گرفته شوند؛ عفونت های ریوی پلور (پرده جنب) با باکتری های بی هوازی مخلوط با فاکتور های مستعد کننده نظیر بیماری پیرامون دندان، اختلالات تشنجی، بی حسی یا کما، و مکش باکتری های اوروفانکس به ریه ارتباط دارند. پنومونی، آبسه های ریه، و عفونت فضای جنب (آمپییم، یا چرک در حفره قفسه سینه) با عفونت های بی هوازی مخلوط رخ می دهند.

پنومونی کسب شونده از بیمارستان یا مرتبط با مراقبت های بهداشتی (health care–associated pneumonia) یا HCAP طبقه ای از عفونت است که در سال ۲۰۰۵ برای متمایز ساختن اشخاص در جامعه از کسانی که بستری شدن اخیر و طولانی در مراکز مراقبت داشته اند، یا اغلب با محیط های مراقبت (نظیر درمانگاه های همودیالیز) در ارتباط بوده اند، یا افرادی که در معرض خطر کسب همان پاتوژن های مقاوم به چند دارویی اند که در میان بیماران بستری (hospitalized patients [HAP]) و بیماران در حمایت دستگاه تنفس مصنوعی ( ventilator support [VAP]) دیده می شوند، شکل گرفت. ارگانیسم های مسئول برای این عفونت ها با ارگانیسم های مسئول برای CAP کاملاً متفاوت هستند. HCAP، HAP، و VAP غالباً از باسیل های گرم منفی انتریکِ مقاوم به چند دارو، نظیر اشریشیاکولی، کلبسیلا پنومونیه، گونه‌های انتروباکتر (فصل ۱۵)، پسودوموناس آئروژینوزا (فصل ۱۶)، و استافیلوکوکوس اورئوس (فصل ۱۳) ناشی می‌شوند، و لژیونلا پنوموفیلا نیز ممکن است پنومونی کسب شونده از بیمارستان را ایجاد کند. قارچ ها، از جمله هیستوپلاسما کپسولاتوم، کوکسیدیوئیدس ایمیتیس، و کریپتوکوکوس نئوفورمانس (فصل ۴۵)، CAP را موجب می گردند؛ گونه های کاندیدا و آسپرژیلوس (فصل ۴۵) به احتمال زیاد عفونت های بیمارستانی را ایجاد می نمایند.

جدول ۳–۴۸. خصوصیات و درمان پنومونی های انتخابی

| ارگانیسم | زمینه بالینی | اسمیر های رنگ آمیزی شده ی گرم از خلط | رادیوگراف قفسه سینه[a] | مطالعات آزمایشگاهی | عوارض | درمان ضد میکروبی ارجح[b] | فصل |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| استرپتوکوکوس پنومونیه | بیماری ریوی قلبی مزمن؛ به دنبال عفونت های دستگاه تنفسی فوقانی | دیپلوکوکوس‌های گرم مثبت | تثبیت لوبار | اسمیر رنگ آمیزی شده ی گرم از خلط، کشت از خون، مایع پلور؛ آنتی ژن ادراری | باکتریمی، مننژیت، اندوکاردیت، پریکاردیت، آمپیم | پنی‌سیلین G ( یا V، خوراکی)؛ فلئوروکوئینولون ها یا ونکومایسین برای بسیار مقاوم به پنی‌سیلین | ۱۴ |
| هموفیلوس آنفولانزا | بیماری ریوی قلبی مزمن؛ | کوکوباسیل های گرم منفی کوچک | تثبیت لوبار | کشت از خلط، خون، مایع پلور | آمپیم، اندوکاردیت | آمپی سیلین (یا آموکسی سیلین) در صورت $\beta$– لاکتاماز | ۱۸ |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | به دنبال عفونت های دستگاه تنفسی فوقانی | | | | | منفی بودن؛ سفوتاکسیم یا سفتریاکسون | |
| استافیلوکوکوس اورئوس | اپیدمی های آنفولانزا؛ بیمارستانی | کوکوس های گرم مثبت در قالب خوشه | ارتشاح تکه ای | کشت از خلط، خون، مایع پلور | آمپیم، حفره | نافسیلین[c] | ۱۳ |
| کلبسیئلا پنومونیه | مصرف الکل، دیابت، بیمارستانی | باسیل های کپسول دار گرم منفی | تثبیت لوبار | کشت خلط، خون، مایع پلور | حفره، آمپیم | یک سفالوسپورین نسل سوم یا چهارم؛ برای عفونت شدید[d]، افزودن جنتامایسین یا توبرامایسین | ۱۵ |
| اشریشیاکولی | بیمارستانی؛ به ندرت کسب شونده از جامعه | باسیل های گرم منفی | ارتشاح تکه‌ای،بیرون ریختن مایع پلور | کشت خلط، خون، مایع جنب | آمپیم | یک سفالوسپورین نسل سوم[d] | ۱۵ |
| پسودوموناس آئروژینوزا | بیمارستانی؛ سیستیک فیبروزیس | باسیل های گرم منفی | ارتشاح تکه‌ای، حفره | کشت از خلط، خون | حفره | سفالوسپورین ضد پسودومونایی یا کارباپنم یا β- لاکتام / مهارگر β- لاکتاماز، نظیر پیپراسیلین / تازوباکتام به علاوه یک آمینوگلیکوزید | ۱۶ |
| بی هوازی ها | آسپیراسیون، پریودِنتیت | فلور مخلوط | ارتشاح ریوی در نواحی غیر مستقل ریه | کشت مایع پلور یا مواد به دست آمده به واسطه مکش از میان قفسه سینه؛ برونکوسکوپی | پنومونی نکروز دهنده، آبسه، آمپیم | کلیندامایسین | ۱۱ ۲۰ ۴۸ |
| مایکوپلاسما پنومونیه | بالغین جوان؛ تابستان و پاییز | PMN ها و مونوسیت ها؛ بدون پاتوژن باکتریایی | ارتشاح تکه‌ای گسترده | تیتر تثبیت کمپلمان[e]؛ تیتر های سرم آگلوتیناسیون سرد مفید نیستند زیرا فاقد حساسیت و اختصاصیت می باشند؛ PCR | بثورات جلدی؛ میرینژیت تاولی(التهاب گوش میانی و تاول در پرده گوش) | اریترومایسین، آزیترومایسین، یا کلاریترومایسین، داکسی سایکلین، فلئوروکوئینولون ها | ۲۵ |
| گونه های لژیونلا | تابستان و پاییز؛ قرار گرفتن در مکان های ساخت و ساز، منبع آب، و تهویه آلوده، کسب شونده از جامعه یا بیمارستانی | تعداد اندکی PMN؛ بدون باکتری | تثبیت تکه‌ای یا لوبار | تیتر آنتی بادی ایمونو فلئورسنت[e]؛ کشت خلط یا بافت[f]؛ آنتی ژن ادراری لژیونلا (تنها سروگروه لژیونلا پنوموفیلا)؛ PCR | آمپیم، حفره، اندوکاردیت، پریکاردیت | آزیترومایسین، کلاریترومایسین با ریفامپین یا بدون آن؛ فلئوروکوئینولون ها | ۲۲ |
| کلامیدیا پنومونیه | از نظر بالینی شبیه به | غیر اختصاصی | ارتشاح ساب سِگمِنتال، | جداسازی بسیار دشوار؛ | عفونت مجدد در افراد | | ۲۷ |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | پنومونی مایکوپلاسما پنومونیه، اما علائم اولیه به مدت بیشتری (تا ۲ هفته) دوام می‌آورند؛ گلودرد با گرفتگی صدا در نوجوانان و بالغین جوان | | نسبت به ارتشاح پنومونی مایکوپلاسما پنومونیه کمتر برجسته؛ تثبیت نادر | میکروایمونوفلئورسنس سنجش توصیه شده می‌باشد. | مسن با بیماری ریوی انسدادیِ مزمن زمینه ای یا نارسایی قلبی زمینه ای ممکن است شدید یا حتی کشنده باشد. | داکسی سایکلین، اریترومایسین، کلاریترومایسین؛ فلئوروکوئینولون ها | |
| موراکسلا کاتارالیس | بیماری ریوی از پیش موجود؛ سالمندی؛ درمان کورتیکو استروئید یا سرکوب کننده ایمنی | دیپلوکوکوس‌های گرم منفی | ارتشاح تکه ای؛ تثبیت تکه‌ای گاه به گاه | رنگ آمیزی گرم و کشت از خلط یا مکش از نایژه | به ندرت، بیرون ریختن مایع جنب و باکتریمی | تری متوپریم–سولفامتوکسازول یا آموکسی سیلین – کلاوولانیک اسید یا سفالوسپورین نسل دوم یا سوم | ۲۰ |
| پنوموسیستیس جیرووسی | ایدز، درمان سرکوب کننده ایمنی | در تشخیص مفید نیست | ارتشاح بینابینی منتشر و آلوئولار؛ ارتشاح آپیکال یا لُب فوقانی در پنتامیدین اسپری شده | کیست ها یا تروفوزوئیت های پنوموسیستیس جیرووسی در رنگ آمیزی متنامین سیلور یا گیمسا از خلط یا مایع BAL (مایه حاصل از شستشوی برونکو آلوئولار، نایژه ای حبابچه ای) | پنوموتوراکس (تجمع غیر طبیعی هوا یا گاز در فضای پلور) نارسایی تنفسی؛ سندرم تنگی نفس حاد، مرگ | تری متوپریم – سولفامتوکسازول، پنتامیدین ایزوتیونات | ۴۵ |

a. یافته های پرتو X فاقد اختصاصیت اند.
b. آزمون حساسیت میکروبی باید درمان را هدایت کند.
c. عفونت های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به نافسیلین با ونکومایسین درمان می شوند.
d. ارگانیسم های تولید کننده $\beta$- لاکتامازِ وسیع الطیف و تولید کننده کارباپنماز ممکن است درمان را پیچیده سازند.
e. افزایش چهار برابری در تیر ارزش تشخیصی دارد.
f. محیط های انتخابی مورد نیاز است.

شمارش خون در بیماران مبتلا به پنومونی معمولاً لکوسیتوز با افزایش سلول‌های PMN را نشان می دهد. رادیوگرافی قفسه سینه ارتشاح سِگمِنتال یا لوبار را به نمایش می گذارد. حفرات ممکن است به ویژه در عفونت های بی هوازی مخلوط یا پنومونی ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس یا استرپتوکوکوس های گروه A دیده شوند. بیرون ریختن مایع جنب نیز ممکن است پی برده شود، که در این صورت، جهت به دست آوردن مایع برای شمارش سلول و کشت و برای مقاصد درمانی در مورد آمپیم، ممکن است توراسِنتِز به کار رود [(thoracentesis : روشی برای برداشت مایع از فضای بین آستر خارجی ریه ها (پرده جنب) و دیواره قفسه سینه]. کشت خون باید برای تمام بیماران مبتلا به پنومونی حاد انجام گیرد. خلط، زمانی که در دسترس است، ممکن است برای کشت سودمند باشد.

اکثر بیماران مبتلا به پنومونی باکتریایی و بسیاری از بیماران مبتلا به پنومونی ناشی از سایر عوامل، خلط چرکی – مخاطی دارند. خلط به رنگ اکسید آهن، درگیری آلوئولار را پیشنهاد می کند و با پنومونی پنوموکوکی مرتبط است، اما با سایر ارگانیسم ها نیز رخ می دهد. خلط بدبو عفونت بی هوازی مخلوط را پیشنهاد می نماید. برای رنگ آمیزی گرم و بررسی

میکروسکوپی، بخش چرکی خلط باید انتخاب شود؛ یک نمونه مناسب از خلط در میدان دید میکروسکوپ با بزرگنمایی پایین (۱۰۰×) بیش از ۲۵ سلول PMN و کمتر از ۱۰ سلول اپیتلیال خواهد داشت. به طور مرسوم، بررسی میکروسکوپی خلط برای کمک به تعیین عامل پنومونی به کار برده می شود؛ هرچند از این طریق ممکن است تمایز ارگانیسم هایی که بخشی از میکروبیوتای نرمال اوروفارنکس هستند، از ارگانیسم های مسبب پنومونی دشوار باشد. یافتن دیپلوکوکوس های متعدد گرم مثبت لنست مانند قویاً پیشنهاد بر استرپتوکوکوس پنومونیه می کند، اما استرپتوکوکوس هایی که بخشی از میکروبیوتای اورفارنکس اند، می توانند نمای مشابهی داشته باشند. ارزش اصلی اسمیر های خلط رنگ آمیزی شده زمانی است که ارگانیسم‌هایی که انتظار نمی روند، یافت شوند (برای مثال سلوله ای PMN متعدد همراه با باسیل های گرم منفی متعدد پیشنهاد بر باسیل‌های انتریک یا پسودوموناس می‌کند، یا کوکوس‌های گرم مثبت متعدد در قالب خوشه‌ها استافیلوکوکوس‌ها را پیشنهاد می دهند). کشت های خلط بسیاری از اشکالات مشابه با اسمیر ها را دارا هستند؛ از راه آنها ممکن است تمایز میکروبیوتای نرمال یا باکتری‌های کلونیزه شده از عامل پنومونی دشوار باشد.

اثبات حقیقی عامل پنومونی از مجموعه محـدودی از نمونه هـا به دست می آید : کشت خون مثبت در یک بیمار مبتلا به پنومونی با عفونت های گیج کننده یا بدون آن؛ کشت مثبت از مایع جنب یا از مواد مکش شده به طور مستقیم از ریه؛ و شناسایی آنتی ژنِ در گردش خون از یک ارگانیسم خاص، بـدون عفونت گیج کننده (برای مثـال، آنتی ژن ادراری استرپتوکوکوس پنومونیه). برونکوسکوپی اغلب به منظور به دست آوردن مـواد در جهت مطالعات تشخیصی در افراد مبتلا به پنومونی که به شدت بیمار اند، استفاده می شود و برای پنومونی مرتبط با بیمارستان و پنومونی در میزبانی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارد، توصیه می گردد. کشت کمّیِ باکتریایی انجام گرفته بر روی نمونه ی به درستی جمع آوری شده از شستشوی برونکوآلوئولار (BAL) با استفاده از $10^4$ واحد تشکیل دهنده کلنی (CFU) بر میلی لیتر از یک پاتوژن اختصاصی در هر نمونه برای تصدیق اتیولوژی پنومونی باکتریایی در بیمارانی که قبلاً بـا آنتی بیوتیک درمان نشده انـد، سودمند است [BAL : شستشوی برونکوآلوئولار ( bronchoalveolar lavage)؛ CFU : واحـد تشکیل دهنـده کلنی ( colony-forming unit)]. برونکوسکوپی با BAL ممکن است همچنین یک پاتوژن غیر باکتریایی نظیر یک کپک رشته ای یا پاتوژن ویروسی را در بیمار در معرض خطر نتیجه دهد.

اکنون، چند شیوه تقویت اسید نوکلئیک مولتی پلکس تجاری برای کمک به تشخیص پنومونی ویروسی و پنومونی ناشی از پاتوژن های آتیپیک، نظیر مایکوپلاسما پنومونیه و کلامیدیا پنومونیه، در دسترس هستند. پلت فرم های دیگـری به طور اختـصاصی بـرای شناسایی CAP و HCAP در تـوسعه می باشند.

در آمریکا، چند انجمن حرفه ای، دستورالعمل هایی را برای تشخیص و درمان تجربی و قطعی پنومونی کسب شونده از جامعه و پنومونی مرتبط با بیمارستان و پنومونی مرتبط با دستگاه تهویه ارائه می دهند. برای افراد مبتلا به پنومونی کسب شونده از جامعه، ماکرولید، فلئوروکوئینولون، یا داکسی سایکلین به عنوان درمان تکی (مونو تراپی) برای بیماران سرپاییِ از قبل سالم توصیه می شود. یک ماکرولید بعلاوه یک β- لاکتام یا یک فلئوروکوئینولون به تنهایی برای درمان تجربی اولیه بیماران سرپایی ای که در آنها مقاومت یک مسأله است و بـرای بیمارانی که به بستـری شدن نیاز دارند، توصیـه می گردد. اخیراً، موشِر و همکاران، به دلیل افزایش مقاومت به ماکرولید و تتراسایکلین در میان ارگانیسم‌های شایع CAP، تغییراتی در دستورالعمل های درمان سرپایی را پیشنهاد کرده اند. به طور خلاصه، آموکسی سیلین – کلاولانات به علاوه آزیترومایسین، چنانچه لژیونلا یک نگرانی باشد، برای بیماران سرپایی پیشنهـاد شده است. همچنین توصیـه می شود که فلئوروکوئینولون ها، نظیـر لِووفلوکساسین یا موکسی فلوکساسین، برای بیمارانی نگه داشته شود که در آنها زمینه ابتلا به بیماری ریوی یا سایر بیماری های همراه وجود دارد. این رژیم های دارویی در صورتی که اتیولوژی تصدیق شود و پس از آن که حساسیت عامل مسبب تعیین گردد؛ باید تغییر یابند. در مورد HCAP، مقاومت دارویی چندگانه اغلب یک مسأله اصلی است، و درمان ضد پسودومونایی هدف با سفالوسپورین های نسل سوم، کاراباپنم ها یا ترکیب‌های β- لاکتام / β- لاکتاماز، با یک آمینوگلیکوزید یا بدون آن، ممکن است لازم باشد. اخیراً، افزایش در شیوع ارگانیسم های مقاوم به چند دارو، نظیر کلبسیئلا پنومونیه ی مقاوم به کارباپنم و اسینتوباکتر بائومانیئیِ مقاوم به تمام ترکیبات ضد میکروبی به استثنای کولیستین، این توصیه ها را به چالش کشیده و در افزایش مرگ و میر دست داشته است.

## قلب

### مورد ۵ : اندوکاردیت

یک زن ۴۵ ساله به دلیل تب، تنگی نفس، و کاهش وزن در بیمارستان بستری شد. شش هفته قبل از پذیرش، لرز، تعریق، و بی اشتهایی آغاز گردید و تا زمان پذیرش در شدت افزایش یافت. درد مداوم پشت ۴ هفته پیش از بستری شدن آغـاز شده بود. تنگی نفس او به هنگام فعالیت افـزایش پیـدا می کرد. در زمان پذیرش، او کاهش ۵ کیلوگرمی در وزن را گزارش نمود.

تب روماتیسمی در دوران کودکی وی تشخیص داده شده بود و در آن زمان، او مفاصل متـورم و تب داشت و ۳ ماه در تخت بستری شده بـود. متعاقباً، مورمور قلبی شنیده شد.

**ویژگی های بالینی**

درجه حرارت ۳۸°C، نبض ۹۰/min، تنفس ۱۸/min و فشار خون ۱۳۰/۸۰ mm Hg بود.

معاینه جسمی، یک زن بـا اضافه وزن را نشان می داد. او در حالی که از پله ها بالا می رفت دچار تنگی نفس می شد. بررسی چشم های او یک لکه راث (Roth spot : یک لکه سفید که با خونریزی احاطه شده بود) را در شبکیه چشم راست نشان داد. لکه ی خون مردگی (پِتِکی) در ملتحمه ی هر دو چشم دیده شد. به جز این، سر و گردن او طبیعی بود. در زیر ناخن انگشتان دست راست و یک انگشت از دست چپ، خونریزی های تراشه ای مشاهده گردید. در ناحیه اثر یک انگشت دست و یک انگشت پا، گرهک های اوسلر (Osler's nodes : ضایعات حساس، کوچک، برآمده، قرمز یا بنفش روی پوست) دیده شد. اندازه قلب او جهت ضربان طبیعی بود. به هنگام گوش دادن به صدای قلب، یک مورمور دیاستولیک (وابسته به انبساط قلب) اندک، سازگار با تنگی دریچه میترال در رأس، شنیده شد، ضربه محکم و ناگهانی باز شدن دریچـه میترال بـا صدای بلند در سمت چپ قفسه سینه شنیده شـد. معاینه شکم وی به دلیل چاقی دشوار بود؛ احساس می شد طحال بزرگ شده است. بقیه معاینه جسمی او طبیعی بود.

**یافته های آزمایشگاهی و تصویر برداری**

فیلم های پرتو X از قفسه سینه اندازه طبیعی قلب و ریه های طبیعی را نشان دادند. الکتروکاردیوگرافی (ECG) ریتم سینوس طبیعی با امواج گسترده P (هـدایت دهلیـزی) را نشان داد. الکتروکاردیوگرافی، دهلیـز چپ بـزرگ، برگچه های ضخیم شده ی دریچه میترال، و یک توده کوچک در برگچه خلفی را نیز به نمایش گذاشت. هماتوکریت ۲۹٪ (پایین) بود. شمار گلبول سفید ۹۸۰۰/µL (به طور طبیعی بالا) بود، با ۶۸٪ سلول های PMN (بالا)، ۲۴٪ لنفوسیت، و ۸٪ مونوسیت. سرعت رسوب گلبول قرمز ۶۸ mm/h (بالا) بود. آزمـون های شیمی خون، از جمله الکترولیت هـا و آزمـون های عملکرد کلیه طبیعی بودند. سه کشت خون در همان روز پذیرش به دست آمد. یک روز بعد، هر سه کشت برای کوکوس های گرم مثبت در قالب زنجیره هایی که استرپتوکوکوس های ویریدانس بودند و پس از آن به عنوان استرپتوکوکوس سانجیوس (فصل ۱۴) شناسایی گردیدند، مثبت شدند.

**درمان**

اندوکاردیت دریچه میترال تشخیص داده شد. تزریق داخل وریدی پنی سیلین G و جنتامایسین آغاز گردید و به مدت ۲ هفته ادامه یافت. بیمار ظرف ۳ روز پس از شروع درمان، بدون تب بود. بعد از درمان موفقیت آمیز اندوکاردیت، بیمار تحت مدیریت طولانی مدت برای بیماری قبلی قرار گرفت.

**توضیح**

علائم و نشانه های اندوکاردیت کاملاً متفاوت اند، زیرا هر عضوی از بدن می تواند در درجه دوم (و یا در درجه اول) درگیر شود. تب در ۹۰-۸۰ درصد از بیماران، لرز در ۵۰٪، بی اشتهایی و کاهش وزن حدوداً در ۲۵٪، و ضایعات پوستی حدوداً در ۲۵٪ رخ می دهد. علائم غیـر اختصاصی، نظیر سردرد، پشت درد، سرفه، و درد مفاصل بسیار شایع اند. تا ۲۵٪ از بیماران مبتلا به اندوکاردیت، علائم عصبی یا سکته های ثانویه تا آمبولی از برآمدگی های دریچه قلب دارند. پشت درد، درد قفسه سینه، و درد شکمی در ۲۰-۱۰ درصد از بیماران روی می دهد. یافته های جسمی به طور معمول عبارتند از : تب در ۹۵-۹۰ درصد، مورمور قلبی در ۹۰-۸۰ درصد با مورمور قبلی جدید یا در حال تغییر حدوداً در ۱۵٪، و اسپلنومگالی (بزرگ شدن طحال) و ضایعات پوستی حدوداً در ۵۰٪ از بیماران. بسیاری از علائم دیگر و یافته‌های جسمی مستقیماً با عوارض عفونت متاستاتیک و آمبولیزاسیون ارتباط دارند.

استرپتوکوکوس ها و استافیلوکوکوس ها حدود ۸۰٪ از موارد اندوکاردیت را ایجـاد می کنند. استرپتوکوکوس های ویریـدانس از چند گونـه (مانند استرپتوکوکوس سانجیوس، استرپتوکوکوس سالیواریوس؛ استرپتوکوکوس موتانس ،گروه استرپتوکوکوس بوویس (فصل ۱۴) شایع ترین هستند. و پس از آنها، انتروکوکوس‌ها (مانند انتروکوکوس فکالیس) و سایر استرپتوکوکوس‌ها قرار دارند. استرپتوکوکوس‌ها معمولاً بر روی دریچه های غیر طبیعی قلب موجب اندوکاردیت می شوند. به دلیل کاهش در موارد مرتبط با بیماری روماتیسمی قلب و افزایش در عفونت های مرتبط با مراقبت های بهداشتی، نسبت علل منتسب به استافیلوکوکوس‌ها رو به افزایش است. استافیلوکوکوس اورئوس ۲۵-۲۰ درصد از موارد کسب شونده از جامعه اما نسبت به بسیار بالاتری از بیماری مرتبط با مراقبت های بهداشتی را ایجاد می کند، و به همین ترتیب استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس حدود ۵٪ از موارد با جامعه و ۱۵٪ از موارد مرتبط با مراقبت های بهداشتی را به وجود می آورد. (فصل ۱۳). استافیلوکوکوس اورئوس می تواند دریچه های طبیعی قلب را آلوده سازد، که این موضوع در معتادان تزریقی شایع است، و می تواند نسبت به استرپتوکوکوس‌ها با سرعت بیشتری بیماری پیشـرونده را موجب گردد. استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس یکی از علل اندوکاردیت بر روی دریچه های مصنوعی قلب است و تنها به ندرت دریچه های طبیعی را آلوده می نماید. باسیل های گرم منفی (فصل های ۱۵ و ۱۸) حدوداً در ۵٪ و مخمر ها نظیر کاندیدا آلبیکنس (فصل ۴۵) حدوداً در ۳٪ از موارد حضور دارند. پاتوژن های در حال ظهور از قبیل گونه‌های بارتونلا (فصل ۲۲) و تروفریما ویپلئی (فصل ۲۲) با فراوانی رو به افزایش گزارش شده اند. بسیاری از باکتری های دیگر – در واقع هر گونه – می توانند موجب اندوکاردیت شوند؛ درصد اندکی از آنها کشت منفی هستند.

تاریخچه و معاینه جسمی روش های تشخیصی مهم شمرده می شوند. تشخیص با کشت های خون تکراری مثبت بدون هیچ جایگاه دیگری از عفونت، قویاً مطرح می‌گردد. اکوکاردیوگرافی می‌تواند یک روش کمکی بسیار سودمند باشد.

درمان آنتی بیوتیکی ضرورت دارد، زیرا اندوکاردیت در صورت عدم درمان، کشنده می باشد. باید از دارو های باکتری سیدال استفاده شود. انتخاب آنتی بیوتیک ها به ارگانیسم عفونت زا بستگی دارد. پنی سیلین G به علاوه جنتامایسین به مدت ۲ هفته برای استرپتوکوکوس های ویریدانس و به مدت ۶ هفته برای انتروکوکوس‌های حساس توصیه شده است. ونکومایسین داروی انتخابی برای سویه های مقاوم به پنی سیلین است. مقاومت به چند دارو در میان انتروکوکوس ها ممکن است استفاده از عوامل جدیدتر نظیر لینزولید و داپتومایسین را بر پایه داده های حساسیت ایجاب نماید. اندوکاردیت ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس با یک پنی سیلین مقاوم به پنی سیلیناز (مانند نافسیلین) اغلب با افزودن جنتامایسین برای ۵ روز نخست از درمان، مورد درمان قرار می گیرد. در موارد استافیلوکوکوس های مقاوم به متی سیلین / اگزاسیلین، ونکومایسین جایگزین β- لاکتام شده است. داپتومایسین برای عفونت های MRSA از سمت راست قلب توصیه شده است و ممکن است برای بیماری سمت چپ نیز سودمند باشد. طول مدت درمان برای اندوکاردیت استافیلوکوکی ۶ هفته است. اندوکاردیت ناشی از باکتری هایی غیر از استرپتوکوکوس ها و استافیلوکوکوس ها، بر پایه آنتی بیوگرام های محلی، با آنتی بیوتیک هایی که علیه آنها فعال اند، درمان می شوند. جراحی با تعویض دریچه هنگامی که نارسایی دریچه ای (مانند نارسایی آئورت) به نارسایی قلبی حاد می انجامد، حتی اگر عفونت فعال وجود داشته باشد، و برای کنترل عفونت غیر پاسخگو به درمان پزشکی (همچنان که ممکن است با قارچ ها و پاتوژن های گرم منفی رخ دهد)، ضرورت دارد. گسترش به هم پیوسته عفونت به سینوس والسالوا یا آبسه های حاصله یا ایجاد آمبولی از دیگر نشانه های مهم برای جراحی به شمار می روند.

## شکم

### مورد ۶ : پریتونیت و آبسه ها

یک دانشجوی مرد ۱۸ ساله به علت تب و درد شکمی در بیمارستان بستری گردید. او ۳ روز پیش از بستری شدن خوب بود، تا این که دچار درد شکمی مبهم و استفراغ پس از هر وعده غذایی شد. درد در طول شب همچنان ادامه داشت و صبح روز بعد بدتر می شد. در بخش اورژانس، درد شکم مورد توجه بود، عکس پرتو X از قفسه سینه و شکم حالت طبیعی داشت؛ شمار گلبول سفید ۲۴,۰۰۰/μL بود و سایر آزمون های آزمایشگاهی از جمله آزمون های کبد، پانکراس و عملکرد کلیه طبیعی بودند. بیمار به خانه بازگشت، اما درد شکمی و استفراغ متناوب ادامه داشت و تب به ۳۸°C رسید. در روز سوم از بیماری بیمار در بیمارستان بستری شد.

هیچ سابقه ای از مصرف دارو، مواد مخدر یا الکل، جراحت یا عفونت وجود نداشت، و سابقه خانوادگی او منفی بود.

#### ویژگی های بالینی

درجه حرارت ۳۸°C، نبض ۱۰۰/min، تنفس ۲۴/min و فشار خون ۱۱۰/۷۰ mm Hg بود. معاینه جسمی، یک مرد جوانِ به طور طبیعی نمو یافته را نشان می داد که به شدت بیمار و از درد مبهم شکمی شاکی بود. معاینات قفسه سینه و قلب طبیعی بودند. شکم اندکی متورم شده بود. اطراف ناف و ربع تحتانی راست شکم دردناک شده بود و به هنگام لمس، سفتی ماهیچه ها مشخص بود. وجود یک توده در ربع تحتانی راست پیشنهاد گردید. صدا های شکم کم بودند.

#### یافته های آزمایشگاهی و تصویر برداری

هماتوکریت ۴۵٪ (طبیعی)، و شمار گلبول سفید ۲۰,۰۰۰/μL (به طور قابل توجهی بالا) بود، با ۹۰٪ سلول های PMN (به طور قابل توجهی بالا) و ۱۲٪ لنفوسیت. آمیلاز سرم (آزمون برای پانکراتیت) طبیعی بود. الکترولیت ها و آزمون های کبد و عملکرد کلیه طبیعی بودند. فیلم های پرتو X از قفسه سینه و شکم طبیعی بودند، اگرچه چند حلقه متورم از روده کوچک دیده شد. CT اسکن شکم تجمع مایع را در ربع تحتانی راست با گردش به داخل لگن نشان داد.

#### درمان

بیمار به اتاق عمل برده شد. در جراحی، یک آپاندیس سوراخ شده با یک آبسه بزرگ پیرامون آپاندیس که به داخل لگن گسترش می یافت مشاهده گشت. آپاندیس برداشته شد؛ حدود ۳۰۰ mL از مایع بد بوی آبسه تخلیه گردید و دِرِین قرار داده شد [drain : ابزاری برای تخلیه مایعات چرکی]. بیمار به مدت ۲ هفته با اِرتاپنم تحت درمان قرار گرفت. درین ۱ هفته بعد از جراحی برداشته شد. کشت مایع آبسه دست کم شش گونه از باکتری ها، از جمله اشریشیاکولی (فصل ۱۵)، باکتروئیدس فراژیلیس (فصل ۱۲)، استرپتوکوکوس‌های ویریدانس، و انتروکوکوس‌ها (میکروبیوتای نرمال دستگاه گوارش) را آشکار ساخت. بیمار بدون رویداد مهمی بهبود یافت.

#### توضیح

درد تظاهر اولیه معمول برای پریتونیت (التهاب صفاق) و تشکیل آبسه داخل شکمی است. تعیین موقعیت و شدت درد با بیماری اولیه ی احشاء شکمی

ارتباط دارد. سوراخ شدن یک زخم معده به سرعت به درد اپیگاستریک (بخش فوقانی شکم) منجر می شود که با نشت محتویات معده، سریعاً در سرتاسر شکم گسترش می یابد. پاره شدن آپاندیس یا دیورتیکولِ روده بزرگ سیگموئید اغلب به ترتیب درد موضعی تر ربع تحتانی راست یا چپ را ایجاد می کند، که با پریتونیت و تشکیل آبسه کانونی همراه است. تهوع، استفراغ، بی اشتهایی، و تب با درد همراه هستند.

علائم و نشانه های نشت حاد محتویات روده به داخل شکم دو مرحله را در بر می گیرند. نخستین مرحله پریتونیت با درد حاد مرتبط با عفونت ناشی از اشریشیاکولی و سایر باکتری های بی هوازی اختیاری است؛ این مرحله در ۲-۱ روز اول اتفاق می افتد و چنانچه درمان نشود، با میزان مرگ و میر بالایی همراه است. مرحله دوم تشکیل آبسه می باشد که با عفونت ناشی از باکترویدز فراژیلیس و سایر باکتری های بی هوازی اجباری ارتباط دارد.

معاینه جسمی در جریان مرحله حاد، سفتی شکم و درد منتشر یا موضعی را نشان می دهد. پس از آن، اتساع شکم و از دست رفتن تحرک روده (پارا لیتیک ایلئوس؛ انسداد غیر مکانیکی [فلجی] روده) رخ می دهد.

باکتری هایی که میکروبیوتای نرمال دستگاه گوارش را تشکیل می دهند (فصل ۱۰) عوامل پریتیونیت حاد و آبسه های مرتبط با پارگی روده هستند : اشریشیاکولی و سایر باسیل های گرم منفی روده ای، انتروکوکوس ها، استرپتوکوکوس های ویریدانس، باکتروئیداز فراژیلیس و سایر باسیل های گرم منفی بی هوازی و کوکوس ها و باسیل های گرم مثبت بی هوازی از گونه های متعدد.

تاریخچه و معاینه جسمی گام های اولیه مهم در تشخیص، تعیین حدت و موقعیت مشکل هستند. آزمون های آزمایشگاهی، نظیر شمارش گلبول های سفید، نتایج غیر طبیعی غیر اختصاصی را ثمر می دهند یا به نفی بیماری‌هایی نظیر پانکراتیت، برای مثال در این مورد، کمک می کنند. فیلم های پرتو X از شکم کمک کننده های تشخیصی بسیار سودمندی هستند و ممکن است تجمعات گاز و مایع را در روده های بزرگ و کوچک نشان دهند. اطلاعات قطعی بیشتری که اختلالات کانونی را نشان دهند، با استفاده از CT اسکن به دست می آیند. هنگامی که مایع وجود داشته باشد، مکش با سوزن و کشت تشخیص عفونت را نتیجه می‌دهد، اما روند بیماری زمینه‌ای را معین نمی‌کند.

جراحی ممکن است برای دستیابی به تشخیص قطعی ضروری باشد، در حالی که همزمان گامی قطعی در درمان را فراهم می سازد. روند بیماری زمینه ای، نظیر قانقاریای روده یا پارگی آپاندیس می تواند اصلاح گردد و عفونت موضعی برداشته شود [قانقاریای روده : شرایطی که در آن بخش‌هایی از روده تأمین اکسیژن را از دست داده و می میرند]. دارو های ضد میکروبی درمان کمکی مهمی هستند. انتخاب دارو ها ممکن است یک عامل فعال علیه باسیل های گرم منفی انتریک، یک عامل فعال علیه انتروکوکوس ها و استرپتوکوکوس ها و یک عامل علیه باسیل های گرم منفی بی هوازی که به پنی‌سیلین G مقاوم اند، را شامل شود. بسیاری از رژیم های دارویی توصیف شده اند؛ یک رژیم مشتمل بر جنتامایسین، آمپی سیلین و مترونیدازول است. پیپراسیلین / تازوباکتام و ارتاپنم رژیم دارویی سه گانه ی اخیراً جایگزین شده می باشد.

**مورد ۷ : گاستروانتریت**

چهار نفر از اعضای یک خانواده به دلیل اسهال و تب با شروع آن از ۱۲-۶ ساعت قبل، به بیمارستان مراجعه کردند. پدر ۲۸ سال، مادر ۲۴ سال، و کودکان ۶ و ۴ سال سن داشتند. دو روز قبل، این خانواده یک وعده غذایی شامل سالاد سبزیجات مخلوط، گوشت چرخ کرده، حبوبات، و چیپس تهیه شده توسط شخص دیگری در پارک را خوردند. یک کودک دیگر در خانواده که ۸ سال سن داشت، این وعده غذایی را نخورد و بیمار نشد. تقریباً ۳۶ ساعت بعد از مصرف غذا، کودکان به درد های شکمی، تب و اسهال آبکی دچار شدند. این علائم برای ۱۲ ساعت گذشته پایدار ماندند و هر دو کودک به اسهال خونی دچار گردیدند. والدین آنها ۶ و ۸ ساعت زودتر به علائم مشابه دچار گشتند، اما در مدفوع آنها خون قابل مشاهده نبود.

والدین اظهار داشتند که چند نفر دیگر به بیماریهای مشابه مبتلا شده اند.

**ویژگی های بالینی**

در معاینه جسمی، کودکان درجه حرارت ۳۹/۵°C-۳۹ و والدین ۳۸°C داشتند. همگی از تاکی کاردی (ضربان قلب سریع) برخوردار بوده و به شدت بیمار به نظر می رسیدند. به نظر می رسید هر دو کودک دهیدراته (دچار کم آبی) شده اند.

شمار گلبول های سفید بین ۱۶,۰۰۰-۱۲,۰۰۰ µL بود، با ۷۶-۵۵ درصد سلول PMN. در لام مرطوب مدفوع گلبول‌های سفید متعدد مشاهده گردید. مدفوع کودکان به شدت خونی و مخاطی بود. متعاقباً کشت مدفوع از هر بیمار شیگلا فلکسنری (فصل ۱۵) را رشد داد.

**درمان**

هر دو کودک به بیمارستان منتقل شدند و به آنها مایعات داخل وریدی و آمپی سیلین داده شد. والدین به صورت سرپایی، با مایعات خوراکی و سیپرو فلوکساسین خوراکی درمان شدند. همگی آنها بدون رویداد مهمی بهبود یافتند. پیگیری بهداشت شخص تهیه کننده غذا را مسؤل شیوع دانست.

**توضیح**

تهوع، استفراغ، درد شکمی، اسهال، و تب یافته های بالینی اصلی در عفونت های گوارشی هستند. علائم غالب به عامل اتیولوژیک و اینکه سم زا

یا تهاجمی، یا هر دو، است بستگی دارند. هنگامی که توکسین ها در مواد غذایی ایجاد شوند، آنها اغلب با تهوع و استفراغ همراه اند. برای مثال، استافیلوکوکوس اورئـوس (فصل ۱۳) و باسیلوس سرئـوس (فصل ۱۱) انتروتوکسین ها را در غذا تولید می کنند؛ تهوع و استفراغ – و به میزان کمتر اسهال – چند ساعت بعد از مصرف مواد غذایی رخ می دهند. ارگانیسم هایی که انتروتوکسین ها را تولید می‌نمایند، بر روده کوچک پروکسیمال (نزدیک) اثر نهاده و باعث بروز اسهال آبکی می شوند (مانند اشریشیاکولیِ انترو توکسیژنیک [فصل ۱۵]، ویبریوکلرا [فصل ۱۷]). عواملی نظیر روتاویروس ها، نوروالک ویروس (فصل ۳۷)، و ژیاردیا لامبلیا (فصل ۴۶) از طریق مکانیسم تحـریک یا تخریب مخـاط، اسهال آبکی را ایجاد می کنند. باکتری هـای تهاجمی یا تولید کننده توکسین، روده را آلوده ساخته و، به سان این مورد، به درد شکمی، اسهال مکـرر، اغلب به همـراه خون و مخـاط، تب و کم آبی می انجامند. این گـروه از علائم و نشانه هـا به دیسانتری (اسهـال خـونی) موسوم اند. ارگانیسم‌هایی که موجب دیسانتری می‌شوند، عبارتند از : سالمونلا از سروتایپ های متعدد، شیگلا، کمپیلوباکتر ژژونی (فصل ۱۷)، اشریشیاکولی انتروواینوازیو، کلستریدیوم دیفیسیل (فصل ۱۱)، و انتامبا هیستولیتیکا (فصل ۴۶). تب روده ای یک عفونت تهدید کننده حیات است که با تب، سردرد، و علائم متغییر شکمی مشخص می گـردد؛ سالمونلا تایفی (فصل ۱۵) (و همچـنین سالمونلا پارا تایفی A، B، و سالمونلا کلراسوئیس) و یـرسینیا انتروکولیتیکا (فصل ۱۹) باعث ایجـاد تب روده ای می شوند. عـواملی که معمولاً گاستروانتریت ناشی از توکسین، و عفونت های گوارشی تهاجمی و غیر تهاجمی را ایجاد می کنند، در جدول ۴-۴۸ ذکر گردیده اند.

عفونت های گوارشی بسیار شایع اند، به خصوص در کشور های در حال توسعه، که در آنها میزان مرگ و میر مرتبط در نوزدان و کودکان بالا است. پیشگیری بهداشت عمومی با بسترسازی بهداشت مناسب و ارائـه تجهیزات تأمین آب و مواد غذایی بهداشتی، از بیشترین اهمیت برخوردار است.

تنها در درصد اندکی از موارد، عامل مسبب با کشت مدفوع یا ایمونواسی اثبات می گردد. احتمالاً اجرای پنل های گسترده تقویت اسید نوکلئیک با حساسیت افزایش یافته که می توانند به طور همزمان عفونت های باکتریایی، ویروسی، و تک یاخته ای را بشناسند، این موضوع را تغییر می دهد. بعضی از این پنل ها پاتوژن هایی نظیـر ETEC و EPEC (فصل ۱۵) را شناسایی می کنند که به طور روتیـن مورد نظـر نیستند. یافتن گلبول های سفید در لام های مـرطوب مدفوع قویاً پیشنهـاد بر عفونت با یک پاتوژن تهاجمی می دهد، اما می تواند همچنین در موارد غیر عفونی کولیت نظیر بیماری التهابی روده دیده شود.

حفظ آب بدن به میزان کافی، به ویژه در نوزادان و کودکان، مهم تریـن جنبه از درمـان می باشد. دارو هـای ضد میکروبی در درمان تب روده ای (حصبه) و کاستن از دوره علائم در عفونت های شیگلا، کمپیلوباکتر، و ویبریو کلـرا لازم هستند، اما باعث طولانی شدن علائـم و دفع مدفوعی سالمونلا می شوند.

هیچ درمان اختصاصی ای برای عفونت ناشی از روتاروویروسها، شایع ترین عوامل اسهال، وجود ندارد،اگرچه یک واکسن به منظور پیشگیری در دسترس است.

جدول ۴-۴۸. عواملی که معمولاً موجب گاستروانتریت می شوند.

| ارگانیسم | دوره کمون معمول | علائم و نشانه‌ها | اپیدمیولوژی | بیماری زایی | ویژگی های بالینی | فصل |
|---|---|---|---|---|---|---|
| استافیلوکوکوس اورئوس | ۸-۱ ساعت (به ندرت تا ۱۸ ساعت) | تهوع و استفراغ | استافیلوکوکوس ها در گوشت، لبنیات، و سایر مواد غذایی رشد کرده و انتروتوکسین تولید می کنند. | انتروتوکسین بر روی گیرنده هایی در روده عمل نموده که پالس (تکانه) را به مراکز مدولا (مغزی) که استفراغ را در کنترل دارند، منتقل می سازند. | بسیار شایع، شروع ناگهانی، استفراغ شدید تا ۲۴ ساعت، بهبود عادی در ۴۸-۲۴ ساعت. از خوردن غذا رخ می دهد. معمولاً هیچ درمانی به جز بازگردانی مایعات و الکترولیت ها لازم نیست. | ۱۳ |
| باسیلوس سرئوس | ۱۶-۲ ساعت | استفراغ و اسهال | برنج پخته شده ی دوباه حرارت دیده ناقل شایع است | انتروتوکسین شکل گرفته در مواد غذایی یا روده از رشد باسیلوس سرئوس | با دوره کمون ۸-۲ ساعت، عمدتاً استفراغ. با دوره کمون ۱۶-۸ ساعت، عمدتاً اسهال | ۱۱ |
| کلستریدیوم پرفرینجنس | ۱۶-۸ ساعت | اسهال آبکی | کلستریدیوم ها در غذا های گوشتی | انتروتوکسین تولید شده در طی اسپورزایی در | شروع ناگهانی اسهال شدید، گاه استفراغ. بهبود معمولاً بدون | ۱۱ |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | دوباره گرم شده رشد می کنند. خوردن تعداد زیادی کلستریدیوم | روده،باعث ترشح بیش از حد می‌شود. | درمان در ۴-۱ روز. تعداد زیادی کلستریدیوم در کشت از غذا و مدفوع بیماران | |
| کلستریدیوم بوتولینوم | ۲۴-۱۸ | فلج | کلستریدیوم بوتولینوم در غذا های بی هوازی رشد کرده و توکسین تولید می کند. | توکسین جذب شده از روده استیل کولین را در محل اتصال عصبی عضلانی بلوکه می کند. | دوبینی، اختلال در بلع، اختلال در صورت، دشواری در تنفس. درمان به حمایت تنفسی و آنتی توکسین نیازمند است. تشخیص با یافتن توکسین در خون یا مدفوع تأیید می شود. | ۱۱ |
| اشریشیاکولی (انتروتوکسیژنیک؛ ETEC) | ۷۲-۲۴ ساعت | اسهال آبکی | شایع ترین عامل «اسهال مسافرتی» | ETEC در روده انتروتوکسین‌های حساس به حرارت (HL) و مقاوم به حرارت (HS) را تولید می کند. توکسین ها[a] باعث ترشح بیش از حد در روده کوچک می‌شوند. | معمولاً شروع ناگهانی اسهال؛ به ندرت استفراغ . عفونت های جدی در نوزادان. در بالغین معمولاً در ۳-۱ روز خود محدود شونده است. | ۹، ۱۵ |
| اشریشیاکولی (انتروانوازیو؛ EIEC) | ۷۲-۴۸ ساعت | اسهال خونی | شیوع های گهگاهی از اسهال خونی؛ عامل نادر عفونت اسپورادیک | تهاجم التهابی به مخاط روده بزرگ؛ شبیه به شیگلوز. EIEC با شیگلا از نزدیک خویشاوند است. | اسهال خونی حاد همراه با بی حالی، سردرد، تب بالا، و درد شکمی بیماری شدید در کودکان دچار سوء تغذیه. حضور گلبول سفید در مدفوع | ۹، ۱۵ |
| اشریشیاکولی (تولید کننده توکسین شیگا؛ STEC) | ۷۲-۲۴ ساعت | اسهال آبکی، خونی | اسهال خونی مرتبط با همبرگر های نادرست پخته شده در رستوران های فست - فود | STEC توکسین‌های شبه شیگا را تولید می‌کند. اغلب سروتایپ O157:H7 | عامل اسهال خونی،کولیت هموراژیک و اکثر موارد سندرم همولیتیک - اورمیک. کشت مدفوع برای اشریشیاکولیِ سوربیتول منفی و سروتایپینگ جدا شده ها با آنتی سرم ها برای O157:H7. سایر سروتایپ ها ممکن است به واسطه تولید آنزیم، با استفاده از آنزیم ایمونواسی ها که حاوی آنتی‌بادی‌های ضد توکسین‌های شبه شیگا هستند، مورد شناسایی قرار گیرند. | ۹، ۱۵ |
| اشریشیاکولی (انتروپاتوژنیک (EPEC | شروع آهسته | اسهال آبکی | عامل شایع اسهال در نوزادان در کشور های در حال توسعه. به طور کلاسیک، عامل اسهال اپیدمیک در مکان های نگهداری نوزادان با میزان مرگ و میر بالا؛ اکنون در | EPEC به سلول های اپیتلیال مخاطی اتصال یافته و موجب تغییرات سیتواسکلتی می شود؛ ممکن است به سلول ها هجوم ببرد. در این که انترواَدهِرِنت و انترواَگرِگاتیو است و | شروع آهسته طی ۶-۳ روز همراه با بی حالی، تغذیه ضعیف، و اسهال. معمولاً ۱۵-۵ روز طول می کشد. کم آبی بدن، عدم توازن الکترولیتی، و سایر عوارض ممکن است به مرگ منجر گردد. درمان ضد میکروبی مهم می باشد. | ۹، ۱۵ |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | کشور های توسعه یافته، کمتر شایع است. | باعث بروز اسهال می‌شود از دیگر اشریشیاکولی ها متفاوت می باشد. | | |
| ویبریو پارا همولیتیکوس | ۹۶-۶ ساعت | اسهال آبکی | ارگانیسم ها در غذا های دریایی و در روده رشد کرده و توکسین تولید می‌کنند یا به روده هجوم می برند. | توکسین سبب ترشح بیش از حد می شود؛ ویبریو ها اپیتلیوم را مورد هجوم قرار می دهند؛ مدفوع ممکن است خونی باشد. | شروع ناگهانی اسهال در گروه های مصرف کننده مواد غذایی یکسان، به ویژه خرچنگ و سایر غذا های دریایی. بهبود معمولاً در ۳-۱ روز کامل می شود. کشت از غذا و مدفوع مثبت است. | ۱۷ |
| ویبریو کلرا | ۷۲-۲۴ ساعت | اسهال آبکی | ارگانیسم ها در روده رشد کرده و توکسین تولید می کنند. | توکسین[a] در روده کوچک سبب ترشح بیش از حد می شود. دوز عفونت زا بیشتر از $10^{5}$ ارگانیسم است. | شروع ناگهانی اسهال مایع در نواحی اندمیک. جایگزینی سریع مایعات و الکترولیت ها به طور داخل وریدی یا خوراکی لازم است. کشت مدفوع مثبت می باشد؛ از محیط های انتخابی استفاده می شود. | ۹، ۱۸ |
| گونه های شیگلا (موارد خفیف) | ۷۲-۲۴ ساعت | اسهال خونی | ارگانیسم ها در اپیتلیوم سطحی روده رشد می‌کنند. | ارگانیسم ها به سلول‌های اپیتلیال هجوم می برند؛ خون، مخاط و PMN ها در مدفوع حضور دارند. دوز عفونت زا کمتر از $10^{3}$ ارگانیسم است. | شروع ناگهانی اسهال؛ ممکن است مدفوع حاوی خون و چرک باشد. درد های شکمی و بی حالی می‌توانند رخ دهند. گلبول های سفید در مدفوع حضور دارند. کشت مدفوع مثبت است. اغلب خفیف و خود محدود شونده می باشد. بازگردانی مایعات لازم است. | ۱۵ |
| شیگلا دیسانتری نوع ۱ (باسیل شیگا) | ۷۲-۲۴ ساعت | اسهال خونی | در کشور های در حال توسعه شیوع ایجاد می کند. | سایتوتوکسین و نوروتوکسین تولید می نماید | اسهال خونی شدید در کودکان در کشور های در حال توسعه؛ میزان مرگ و میر بالا است. در آمریکا، نادر. | ۱۵ |
| گونه های سالمونلا | ۴۸-۸ ساعت | اسهال خونی | ارگانیسم ها در روده رشد می نمایند. سم تولید نمی کنند. | عفونت سطحی روده، با تهاجم اندک. دوز عفونت زا بیشتر از $10^{5}$ ارگانیسم است. | شروع تدریجی یا ناگهانی اسهال و تب خفیف. حضور گلبول های سفید در مدفوع. حضور گلبول های سفید در مدفوع. کشت مدفوع مثبت است. داروی ضد میکروبی لازم نیست مگر به هنگام مشکوک بودن به بیماری منتشره یا زمانی که سیستم ایمنی بیمار به خطر افتاده است. حالت حاملی طولانی مدت نادر می باشد. | ۱۵ |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| سالمونلا تایفی (سالمونلا پارا تایفی A و B؛ سالمونلا کلراسوئیس) | ۱۴-۱۰ روز | تب روده ای | انسان ها تنها مخزن برای سالمونلا تایفی هستند. | به مخاط روده هجوم برده و در ماکروفاژ ها در فولیکول های لنفاوی روده تکثیر می یابد؛ به غدد لنفاوی مزانتریک راه یافته، به خون وارد و منتشر می شود. | شروع آهسته بی حالی، بی اشتهایی، درد عضلانی، و سردرد، تب تخفیف یابنده ی بالا؛ ممکن است یبوست یا اسهال وجود داشته باشد. بزرگ شدن کبد و طحال در ۵۰٪ از بیماران. تشخیص به واسطه کشت سالمونلا تایفی از خون، مدفوع یا دیگر جایگاه ها. درمان آنتی بیوتیکی مهم است. | ۱۵ |
| یرسینیا انتروکولیتیکا | ۷-۴ روز | تب روده ای | انتقال مدفوعی – دهانی. منتقل شونده از راه غذا. حیوانات آلوده می شوند. | گاستروانتریت یا مزانتریک آدنیت. گاه باکتریمی. گاه تولید توکسین. | درد شکمی شدید، اسهال، تب، PMN ها و خون در مدفوع؛ پلی آرتریت، اریتما نودوزوم، به ویژه در کودکان. مدفوع پیش از کشت، در دمای ۴°C نگهداری می شود. | ۱۹ |
| کلستریدیوم دیفیسیل | چند روز یا چند هفته پس از درمان آنتی بیوتیکی | اسهال خونی | کولیت غشای کاذب مرتبط با آنتی بیوتیک | انتروتوکسین (توکسین A) و سایتوتوکسین (توکسین B) را می سازد که موجب اسهال و نکروز سلول اپیتلیال می شود. | شروع ناگهانی اسهال خونی و تب. حضور توکسین در مدفوع. بیمار معمولاً چند روز یا چند هفته قبل آنتی بیوتیک دریافت کرده است. | ۱۱ |
| کمپیلوباکتر ژژونی | ۱۰-۲ روز | اسهال خونی | عفونت با خوردن مواد غذایی و از طریق حیوانات خانگی. ارگانیسم ها در روده کوچک رشد می کنند. | تهاجم به غشای مخاطی. تولید توکسین نامشخص است. | تب، اسهال PMN ها، و خون تازه در مدفوع، به ویژه در کودکان. معمولاً خود محدود شونده. برای کشت در دمای ۴۲°C به محیط های خاص نیاز است. بیماران معمولاً در ۸-۵ روز بهبود می یابند. | ۱۷ |
| روتاویروس | ۹۶-۴۸ ساعت | اسهال آبکی، استفراغ، تب خفیف | ویروس عامل اصلی بیماری اسهال در نوزادان و کودکان در سراسر جهان است. | باعث تغییرات هیستوپاتولوژیک در سلول‌های مخاطی روده می‌شود. | تب و استفراغ معمولاً قبل از ناراحتی شکمی و اسهال رخ می دهند. مرگ در نوزدان در کشور های در حال توسعه به دنبال کم آبی بدن و عدم توازن الکترولیت است. دوره معمول ۹-۳ روز می باشد. تشخیص با شناسایی آنتی ژن روتاویروس در مدفوع به کمک ایمونواسی انجام می پذیرد. | ۳۷ |
| نورووبروس | ۴۸-۲۴ ساعت | اسهال آبکی، استفراغ | عامل اصلی اسهال اپیدمیک به ویژه در محیط های بسته مانند | باعث تغییرات هیستوپاتولوژیک نظیر ضخیم شدن نوک | شروع ناگهانی درد شکمی و به دنبال آن تهوع ،استفراغ و اسهال. تب خفیف ممکن است رخ دهد، | ۳۷ |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | کشتی های مسافرتی؛ میزان حمله ثانویه بالا است. | میکروویلی ها در مخاط روده می شود. | بی حالی، درد عضلانی و سردرد وجود دارند. دوره معمول ۳-۲ روز می باشد. تشخیص با RT-PCR | |
| ژیاردیا لامبلیا | ۲-۱ هفته | اسهال آبکی | شایع ترین انگل روده ای شناخته شده است. پاتوژنی شایع در شیوع های اسهال منتقل شونده از راه آب. | بر هم کنش انگل با سلول های مخاطی و پاسخ ایمنی بیمار پیچیده بوده و به طور ضعیف درک شده است. | اسهال در ۳-۱ هفته خود محدود شونده است؛ علائم مزمن اسهال متناوب، سوء جذب و کاهش وزن، ممکن است ۶ ماه طول بکشد. تشخیص با یافتن تروفوزئیت ها یا کیست ها در مدفوع یا محتویات دوازدهه، یا از طریق شناسایی آنتی ژن ژیاردیا لامبلیا در مدفوع به کمک ایمونواسی انجام می پذیرد. | ۴۶ |
| انتامبا هیستولیتیکا | شروع تدریجی، ۳-۱ هفته | اسهال خونی | بالا ترین شیوع در کشور های در حال توسعه؛ ۱۰٪ از جمعیت جهان ممکن است آلوده باشند. | به مخاط روده بزرگ هجوم برده و سلول ها، از جمله گلبول های سفید را لیز می کند. | اسهال، درد شکمی، کاهش وزن، و تب شایع هستند. می تواند به عوارض بسیاری، از جمله کولیت برق آسا، ایجاد سوراخ، و آبسه کبد منجر شود. تشخیص با یافتن تروفوزئیت ها یا کیست ها در مدفوع انجام می پذیرد. | ۴۶ |

a. کلراتوکسین و توکسین حساس به حرارت اشریشیاکولی فعالیت آدنیل سیکلاز را تحریک نموده بر غلظت cAMP در روده می افزایند، و به ترشح کلر و آب و کاهش بازجذب سدیم منجر می شوند. توکسین مقاوم به حرارت اشریشیاکولی گوانیلیل سیکلاز روده ای را فعال ساخته و به ترشح بیش از حد می انجامد.

**دستگاه ادراری**

**مورد ۸ : عفونت حاد ساده ی مثانه**

یک زن ۲۱ ساله با یک سابقه ۲ روزه از افزایش تکرار ادرار همراه با فوریت و سوزش ادرار به خدمات بهداشتی دانشجو در دانشگاه مراجعه نمود. ادرار او به مدت ۱۲ ساعت صورتی رنگ یا خونی بوده است. او هیچ سابقه‌ای از عفونت قبلی دستگاه ادراری نداشت. این بیمار اخیراً از نظر جنسی فعال بوده و از اسپرم کش استفاده کرده است.

**ویژگی های بالینی**

درجه حرارت ۳۷/۵°C، نبض ۱۰۵/min، تنفس ۱۸/min، و فشار خون ۱۰۵/۷۰mm Hg بود.

در معاینه جسمی، تنها یافته غیر طبیعی درد خفیف به هنگام لمس ناحیه سوپراپوبیک (بالای استخوان شرمگاهی) بود.

**یافته های آزمایشگاهی**

آزمون های آزمایشگاهی افزایش اندک در شمار گلبول های سفید تا ۱۳,۰۰۰ /µL را نشان دادند؛ ۶۶٪ PMN، که همچنین بالا بود. نیتروژن اوره خون ، کراتینین و گلوکز سرم، و الکترولیت های سرم طبیعی بودند. رسوب ادرار حاوی تعداد بسیار زیادی گلبول سفید، تعداد محدودی گلبول قرمز و تعداد زیادی باکتری بود که عفونت دستگاه ادراری را مطرح ساخت. کشت، بیش از $10^5$ CFU/mL اشریشیاکولی (ارزش تشخیصی برای عفونت دستگاه ادراری) را ثمر داد. آزمون های حساسیت ضد میکروبی انجام نگرفتند.

**درمان**

بیمار با ۳ روز مصرف خوراکی تری متوپریم / سولفامتوکسازول درمان شد.

**توضیح**

ادامه را ببینید.

**مورد ۹ : عفونت پیچیده دستگاه ادراری**

یک مرد ۶۷ ساله ۳ روز پس از برداشت غده بزرگ شده ی پروستات، به تب و شوک دچار گردید. دو هفته قبل از آن، او انسداد ادراری با احتباس ثانویه به بزرگ شدن داشت؛ هیپوتروفی (بزرگ شدن بیش از حد) پروستات تشخیص

داده شده بود. سوند ادراری مثانه لازم بود. به دنبال جراحی، یک سوند ادراری مثانه متصل به یک سیستم تخلیه در محل قرار گرفت. دو روز بعد از جراحی، بیمار به تب $38^\circ C$ دچار شد؛ روز سوم پس از عمل، او گیج شد و لرز داشت.

## ویژگی های بالینی

درجه حرارت ۳۹°C، نبض ۱۲۰/min، تنفس ۲۴/min و فشار خون ۹۰/۴۰ mm Hg بود.

در معاینه، بیمار نام خود را می‌دانست، اما نسبت به زمان و مکان گیج بود. قلب، ریه ها، و شکم وی طبیعی بودند. بر روی ناحیه کلیه چپ درد خفیف کاستوورتِبرال (مربوط به دنده ها و مهره های سینه ای مفصل شده با آنها) وجود داشت.

## یافته های آزمایشگاهی

آزمون های آزمایشگاهی، هماتوکریت و هموگلوبین طبیعی را نشان دادند، اما شمار گلبول سفید بالا، تا ۱۸,۰۰۰/µL بود؛ ۸۵٪ PMN (به طور قابل توجهی بالا) بود. نیتروژن اوره خون، کراتینین سرم، گلوکز سرم، و الکترولیت های سرم طبیعی بودند. ادرار با استفاده از یک سوزن و سرنگ از سوند به دست آمد. رسوب ادرار حاوی تعداد بسیار زیادی گلبول سفید، تعداد اندکی گلبول قرمز، و تعداد زیادی باکتری بود که عفونت دستگاه ادراری را مطرح ساخت. کشت ادرار بیش از $10^5$ CFU/mL اشریشیاکولی (فصل ۱۵) را ثمر داد که تشخیص عفونت ادراری را تأیید می کرد. کشت خون نیز اشریشیاکولی را نتیجه داد، که به سفالوسپورین های نسل سوم حساس، اما در برابر جنتامایسین، فلئوروکوئینولون ها، و تری متوپریم – سولفامتوکسازول مقاوم بود.

## درمان و دوره بیمارستان

بیمار عفونت ادراریِ مرتبط با سوند مثانه داشت. بر پایه درد کاستوورتبرال احتمال داده شد که کلیه چپ درگیر است. او همچنین باکتریمی ثانویه همراه با شوک داشت (که گاهی اوقات سپتی سمی گرم منفی و شوک نامیده می‌شود). بیمار با مایعات داخل وریدی و آنتی بیوتیک تحت درمان قرار گرفت و بهبود یافت. از سایر بیماران در بیمارستان، همان سویه از اشریشیاکولی جدا شد، که انتشار بیمارستانی باکتری ها را نشان می داد.

## توضیح

عفونت های دستگاه ادراری ممکن است فقط دستگاه تحتانی یا هم دستگاه تحتانی و هم دستگاه فوقانی را درگیر سازند. سیستیت (التهاب مثانه) اصطلاحی است که برای توصیف عفونت مثانه با علائم و نشانه هایی شامل سوزش ادرار، فوریت برای ادرار، و تکرار ادرار، به سان مورد ۸، به کار می رود. پیِلونفریت (التهاب پارانشیم کلیه، کالیکس و لگن) اصطلاحی است که برای توصیف عفونت دستگاه ادراری فوقانی، اغلب با درد پهلو و حساس بودن به هنگام لمس، و همراه با سوزش ادرار، فوریت برای ادرار و تکرار ادرار، به سان مورد ۹، مورد استفاده است. سیستیت و پییلونفریت غالباً بیماری هایی حاد هستند، اما عفونت های عود کننده یا مزمن اغلب رخ می دهند.

به طور کلی پذیرفته شده است که $10^5$ CFU/mL از ادرار یا بیشتر باکتری یوری (حضور باکتری در ادرار) معنی دار است، گرچه بیماران ممکن است علامت دار یا بدون علامت باشند. برخی زنان جوان با کمتر از $10^5$ CFU/mL از ادرار به سوزش ادرار و سایر علائم سیستیت دچار می شوند؛ در این زنان $10^3$ CFU/mL از باسیل گرم منفی ممکن است باکتری یوری معنی دار باشد.

باکتری یوری در ۲–۱ درصد از دختران در سن مدرسه، ۳–۱ درصد از زنان غیر باردار، و ۸–۳ درصد از زنان باردار شیوع دارد. شیوع باکتری یوری با سن افزایش می یابد و نسبت جنس در عفونت ها تقریباً یکسان می شود. بالای ۷۰ سالگی، ۳۰–۲۰ درصد از زنان یا بیشتر و ۱۰ درصد از مردان یا بیشتر باکتری یوری دارند. عفونت های دستگاه ادراری فوقانی معمولاً در بیماران واجد سوند، حتی با مراقبت بهینه و سیستم تخلیه بسته، رخ می دهند : ۵۰٪ بعد از ۵–۴ روز، ۷۵٪ بعد از ۹–۷ روز و ۱۰۰٪ بعد از دو هفته. فعالیت جنسی و استفاده از اسپرم کش خطر ابتلا به عفونت های دستگاه ادراری در زنان جوان افزایش می دهد.

اشریشیاکولی (فصل ۱۵) ۹۰–۸۰ درصد از عفونت های باکتریایی حاد ساده دستگاه ادراری تحتانی (سیستیت) را در زنان جوان ایجاد می کند. سایر باکتری های انتریک و استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس (فصل ۱۳) باعث بسیاری از عفونت های کشت مثبت مثانه در این گروه از بیماران می شوند. برخی از زنان با سوزش حاد ادرار که پیشنهاد دهنده ی سیستیت است، برای باکتری ها کشت ادرار منفی دارند. در این بیماران، کشت های انتخابی برای نیسریا گونوره (فصل ۲۰) و کلامیدیا تراکوماتیس (فصل ۲۷) و بررسی برای عفونت هرپس سیملکس باید در نظر گرفته شود.

در عفونت های پیچیده دستگاه ادراری فوقانی، در وضعیت اختلاف آناتومیکی یا سوند گذاری مزمن، طیف در باکتری های عفونت زا بیشتر از موارد ساده است. اشریشیاکولی اغلب حضور دارد، اما سایر باسیل های گرم منفی از بسیاری از گونه‌ها (مانند کلبسیئلا، پروتئوس، و انتروباکتر [فصل ۱۵] و پسودوموناد ها [فصل ۱۶]، انتروکوکوس ها، و استافیلوکوکوس ها) نیز شایع هستند. در بسیاری از موارد، دو یا چند گونه حضور دارند، این باکتری ها غالباً به عوامل ضد میکروبیِ داده شده در ارتباط با درمان قبلی مقاوم اند، مانند وضعیت در مورد ۹. در این مورد، بیمار به احتمال زیاد با یک کلون جهانی از

اشریشیاکولیِ تولید کننده ESBL (CTX-M15)، ST131 (فصل ۱۵) آلوده شده بود.

حضور گلبول های سفید در ادرار به شدت پیشنهاد دهنده می باشد، اما برای عفونت های باکتریایی دستگاه ادراری فوقانی اختصاصی نیست. با بررسی میکروسکوپی رسوب ادرار، یا به طور غیر مستقیم با تشخیص نواری اِستراز گلبول سفید می توان به حضور گلبول های سفید پی برد. به حضور گلبول های قرمز نیز با بررسی میکروسکوپی رسوب ادرار، یا به طور غیر مستقیم با تشخیص نواری هموگلوبولین می توان پی برد. پروتئینوری (حضور پروتئین در ادرار) نیز با روش نواری تشخیص داده می شود. حضور باکتری ها در رنگ آمیزی گرم از ادرار سانتریفیوژ نشده قویاً پیشنهاد بر $۱۰^۵$ باکتری یا بیشتر در هر میلی لیتر از ادرار می کند.

باکتری یوری با کشت کمّی ادرار یا یکی از روش های مختلف تأیید می شود. یکی از شیوه هایی که غالباً مورد استفاده قرار می گیرد، کشت ادرار با استفاده از یک لوپ باکتریولوژیک کالیبره شده برای ارائه ۰/۰۱ یا ۰/۰۰۱ میلی لیتر است که به دنبال آن، تعداد کلنی هایی که رشد می کنند، شمارش می شوند.

سیستیت حاد ساده معمولاً توسط اشریشیاکولیِ حساس به غلظت های به آسانی دست یافتنی از آنتی بیوتیک های مناسب برای درمان عفونت های ادراری، در ادرار ایجاد می شود. بنابراین، در چنین عفونت‌هایی در زنان جوان، شناسایی قطعی و آزمون حساسیت باکتری ها به ندرت انجام می پذیرند. این موارد را می توان بر پایه آنتی بیوگرام های محلی یا منطقه ای، با دوز واحدی از آنتی بیوتیک مناسب درمان نمود، اما یک دوره ۵-۳ روزه از درمان به میزان پایین تری از عود منجر می شود. عوامل معمول مورد استفاده عبارتند از : تری متوپریم – سولفامتوکسازول، نیتروفورانتوئین، یا فسفومایسین. پیلونفریت با ۱۴-۱۰ روز درمان آنتی بیوتیکی درمان می گردد. عود یا عفونت های پیچیده دستگاه ادراری فوقانی با آنتی بیوتیک هایی که علیه باکتری های عفونت زا فعال نشان می دهند، به بهترین وجه درمان می شوند؛ شناسایی قطعی و آزمون حساسیت لازم است. درمان برای ۱۴ روز مناسب می باشد، و در صورت وجود عود باید ۲۱-۱۴ روز انجام شود. بیماران مبتلا به عفونت های پیچیده دستگاه ادراری فوقانی باید برای اختلالات آناتومیک، سنگ، و غیره مورد ارزیابی قرار گیرند.

## استخوان و بافت نرم

### مورد ۱۰: اوستئومییلیت

یک مرد ۳۴ ساله به هنگام کار با وسیله نقلیه سه چرخ خود در یک مزرعه، با افتادن این وسیله بر روی او، به شکستگی باز استخوان سوم میانی درشت نی و استخوان نازک نی دچار گردید. او به بیمارستان انتقال یافت و بی درنگ به اتاق عمل برده شد. زخم وی پاکسازی و ضایعات طبیعی از آن برداشته شد و استخوان تراز گشت. صفحات فلزی برای پُل بستن شکستگی قرار گرفته، تراز شدند، و آن را در محل نگه داشتند. از میان پوست و استخوان نزدیک و دور به شکستگی، پین ها قرار داده شدند تا اجازه از هم جدا شدن و بی حرکتی پا را بدهند. دو روز بعد، پا متورم و قرمز باقی ماند و به باز شدن زخم جراحی نیاز پیدا کرد. کشت ها از چرک موجود در زخم، استافیلوکوکوس اورئوس (فصل ۱۳) مقاوم به پنی سیلین G، اما حساس به نافسیلین، را ثمر دادند. بیمار به مدت ۱۰ روز با نافسیلین داخل وریدی تحت درمان قرار گرفت، و تورم و قرمزی کاهش یافت. سه هفته بعد چرک از یک منفذ کوچک در زخم شروع به خارج شدن نمود. کشت ها دوباره استافیلوکوکوس اورئوس را رشد دادند. کشف این منفذ، یک مجرای سینوس را به جایگاه شکستگی نشان داد. فیلم پرتو X از پا هم ترازی ضعیف شکستگی را به نمایش گذاشت. تشخیص، اوستئومییلیت (التهاب موضعی و مخرب استخوان) بود، و بیمار به اتاقل عمل بازگردانده شد) تا جایگاه شکستگی از بافت نرم نکروزه و استخوان مرده پاکسازی شود. پین ها و صفحات برداشته شدند. پیوند استخوان انجام گرفت. شکستگی با تثبیت خارجی بی حرکت گردید. کشت های به دست آمده در جریان جراحی، استافیلوکوکوس اورئوس را رشد دادند. بیمار با نافیسلین داخل وریدی برای ۱ ماه و به دنبال آن با دیکلوکساسیلین خوراکی به مدت ۳ ماه دیگر تحت درمان قرار گرفت. زخم و شکستگی به آرامی بهبود یافت. پس از ۶ ماه در عکس پرتو X هیچ مدرکی از اوستئومییلیت وجود نداشت.

#### توضیح

اوستئومییلیت به دنبال گسترش خونی باکتری های پاتوژن از یک جایگاه دور از عفونت به استخوان یا، به سان این مورد، با تلقیح مستقیم استخوان و بافت نرم می تواند رخ دهد. علائم اولیه، تب و درد در جایگاه عفونت هستند؛ تورم، قرمزی و گاه ترشح می تواند دیده شود، اما یافته های فیزیکی به موقعیت آناتومیکی عفونت بسیار وابسته اند. برای مثال، اوستئومییلیت ستون فقرات ممکن است با تب، درد پشت و آبسه های پاراسپینال (عفونت بافت های نرم پیرامون ستون فقرات) خود را نشان دهد؛ عفونت لگن ممکن است به صورت تب همراه با درد به هنگام حرکت و کاهش دامنه حرکت مشاهده گردد. در کودکان، شروع اوستئومییلیت به دنبال گسترش خونی باکتری ها می تواند بسیار ناگهانی باشد، در حالی که در بالغین ممکن است آهسته تر نمایان شود. گاهی اوقات، اوستئومییلیت، مزمن یا طولانی مدت در نظر گرفته می شود، اما طیف بالینی اوستئومییلیت گسترده بوده و تمایز بین حاد و مزمن در بررسی بالینی یا مورفولوژیکی بافت ممکن است به وضوح روشن نشود.

استافیلوکوکوس اورئوس، (فصل ۱۳) عامل اصلی اوستئومیلیت در ۷۰-۶۰ درصد از موارد (۹۰٪ در کودکان) است. استافیلوکوکوس اورئوس عفونت را پس از گسترش خونی یا به دنبال تلقیح مستقیم ایجاد می کند. استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین، کسب شونده از جامعه که حاوی لکوسیدین پنتون - والِنتین است، اغلب در ارتباط با عوارض عروقی، باعث ایجاد اوستئومیلیت خونی حادِ اثر گذار بر جایگاه های مختلف می شود. استرپتوکوکوس ها در حدود ۱۰٪ از موارد، و باسیل های گرم منفی انتریک (مانند اشریشیاکولی) و سایر باکتری ها نظیر پسودوموناس آئروژینواز (فصل ۱۶) در ۳۰-۲۰ درصد از موارد موجب اوستئومیلیت می شوند. کینگلا کینگه (فصل ۱۶) شایع ترین عامل مسبب در نوزادان و کودکان زیر ۴ سال است. باکتری های بی هوازی (مانند گونه‌های باکتروئیدز [فصل ۲۱] نیز به ویژه در اوستئومیلیت استخوان های پا در ارتباط با دیابت یا زخم‌های پا شایع هستند. هر باکتری‌ای که باعث ایجاد عفونت در انسان شود، می‌تواند با اوستئومیلیت همراه شود.

تشخیص قطعی عامل اوستئومیلیت نیازمند کشت نمونه به دست آمده در جراحی یا به واسطه مکش از استخوان یا پوشش استخوان از میان بافت نرم غیرآلوده است. کشت چرک از منفذ یک سینوس تخلیه شونده یا زخم سطحی مرتبط با اوستئومیلیت معمولاً باکتری هایی را ثمر می‌دهد که در استخوان حضور ندارند. هنگامی که علائم و نشانه های منتشره (تب، کاهش وزن، افزایش شمار گلبول های سفید، سرعت بالای رسوب گلبول قرمز) وجود داشته باشند، کشت های خون اغلب مثبت می شوند.

در اوایل دوره اوستئومیلیت، فیلم های پرتو X از جایگاه آلوده منفی اند. یافته های اولیه ی برجسته از نظر رادیولوژیک، معمولاً تورم بافت نرم، از دست رفتن سطوح بافت، و دمینرالیزاسیون استخوان هستند؛ ۳-۲ هفته بعد از شروع، خوردگی استخوان و شواهد التهاب پوشش استخوان نمایان می گردد. اسکن های استخوان با تصویر برداری رادیونوکلید حدود ۹۰٪ حساس هستند. آنها ظرف چند روز پس از شروع مثبت می شوند، و در تعیین موقعیت عفونت و جایگاه های متعدد عفونت، در صورت وجود، به طور ویژه سودمند می‌باشند، اگرچه، اسکن‌های استخوان، میان شکستگی‌ها، انفارکتوس استخوان (همچنان که در بیماری سلول داسی شکل رخ می دهد)، و عفونت فرق نمی نهند.CT و MRI نیز حساس بوده و به خصوص در تعیین میزان درگیری بافت نرم مفید می باشند.

درمان ضد میکروبی و برداشت ضایعات به کمک جراحی اعمال اصلی در درمان اوستئومیلیت به شمار می روند. درمان ضد میکروبی اختصاصی باید پس از کشت نمونه ای که به طور صحیح به دست آمده است و آزمون های حساسیت، انتخاب شود، و بر اساس نوع عفونت به مدت ۸-۶ هفته یا بیشتر تداوم یابد. جراحی باید به منظور برداشت هر استخوان مرده‌ای که حضور دارد انجام پذیرد. بی حرکت نمودن دست یا پای آلوده و ثابت کردن شکستگی ها از جنبه های مهم درمان محسوب می شوند.

**مورد ۱۱ : قانقاریای گازی**

یک مرد ۲۲ ساله در حال حرکت با موتورسیکلت جدید خود افتاد و به شکستگی باز استخوان ران چپ و پارگی های شدید ران و صدمات کمتر گسترده بافت نرم در سایر بخش های بدن دچار گردید. او به سرعت به بیمارستان منتقل شد و بلافاصله به اتاق عمل انتقال پیدا کرد، و در اتاق عمل شکستگی احیا و زخم ها پاکسازی شدند. در زمان ورود، نتایج آزمون های خون شامل هماتوکریت ۴۵٪ و هموگلوبولین g/dL ۱۵ بود. دوره‌ی بلافاصله پس از عمل بدون رویداد مهمی بود، اما ۲۴ ساعت بعد، درد در ران پدید آمد. تب برجسته بود. درد و تورم ران به سرعت افزایش یافت.

**ویژگی ها و دوره بالینی**

درجه حرارت ۴۰°C، نبض ۱۵۰/min، تنفس ۲۸/min، و فشار خون ۸۰/۴۰ mm Hg بود.

معاینه جسمی، یک مرد جوانِ به شدت بیمار را نشان داد که دچار شوک و هذیان بود. ران چپ به طور قابل توجهی متورم و به هنگام لمس سرد بود. در نزدیکی محل زخم، نواحی بزرگ خون مردگی وجود داشت و از زخم ترشحات خونابه ای خارج می شد. صدای خش خش در بافت ران احساس گردید که بیانگر گاز بود. فیلم پرتو X نیز وجود گاز را در سطوح بافت نشان داد. قانقاریای گازی تشخیص داده شد، و بیمار به منظور برداشت بافت نکروزه به اتاق عمل منتقل گردید. در زمان جراحی، هماتوکریت به ۲۷٪ و هموگلین به g/dL ۱۱ کاهش یافت؛ رنگ سرم قرمز قهوه ای بود، که از همولیز با هموگلوبولین آزاد در گردش خون حکایت می کرد. کشت های بی هوازی از نمونه ی به دست آمده در جراحی، کلستریدیوم پرفرینجنس (فصل های ۱۱ و ۲۱) را رشد دادند. بیمار به نارسایی کلیه و قلب دچار شد و ۳ روز بعد از آسیب درگذشت.

**توضیح**

مورد ۱۱ یک مورد کلاسیک از قانقاریای گازی کلستریدیومی را نشان می دهد. کلستریدیوم پرفرینجنس (یا گاه سایر گونه های کلستریدیوم، مانند کلستریدیوم سپتیکوم و کلستریدیوم هیستولیتیکوم) از محیط به زخم ناشی از آسیب تلقیح می شود؛ کلستریدیوم ها در فصل های ۱۱ و ۲۱ به بحث گذارده شده اند. وجود بافت نکروزه و اجسام خارجی یک محیط بی هوازی مناسب برای تکثیر این ارگانیسم ها را فراهم می سازد. پس از یک دوره کمونِ معمولاً ۳-۲ روز اما گاهی تنها ۱۲-۸ ساعت، شروع حاد درد، که به سرعت

بر شدت آن افزوده می شود، همراه با شوک و هذیان وجود دارد. زخم حساسیت به لمس، تورم، و ترشحات خونابه ای را نشان می دهد. صدای خش خش به هنگام لمس اغلب شنیده می شود. پوست نزدیک به زخم کم رنگ است اما به سرعت بی رنگ می شود، و تاول هایی مملو از مایع در پوست اطراف شکل می گیرند. نواحی پوست از نکروز سیاه نمایان می شوند. در موارد شدید، پیشرفت سریع وجود دارد.

در بیماران نظیر این مورد، رنگ آمیزی گرم روی مایع برداشت شده از یک تاول یا روی مایع مکش شده از بافت، باسیل های گرم مثبت بزرگ با انتها های دارای لبه ضخیم را نشان می دهد که بسیار مطرح کننده عفونت کلستریدیومی است. گلبول سفید PMN نادر هستند. کشت بی هوازی تأیید آزمایشگاهی قطعی را فراهم می کند. تشخیص افتراقی گازی کلستریدیومی عبارت است : میونکروز استرپتوکوکی بی هوازی، میونکروز نکروز دهنده ی سینرژیستیک و فسیئیت نکروز دهنده. این بیماری های به لحاظ بالینی همپوشان را می توان به واسطه رنگ آمیزی گرم و کشت نمونه های مناسب، از قانقاریای گازی کلستریدیومی متمایز ساخت.

فیلم‌های پرتوX از جایگاه آلوده گاز را در لایه‌های پوششی نشان می‌دهند. آزمون های آزمایشگاهی غیر طبیعی، هماتوکریت پایین را شامل می شوند. حتی هنگامی که هماتوکریت پایین است، هموگلوبولین ممکن است پایین یا طبیعی باشد که با همولیز و هموگلوبولین در گردش خون آزاد از سلول سازگار است. لکوسیتوز معمولاً وجود دارد.

**درمان**

عمل جراحی گسترده با حذف تمامی بافت های مرده و آلوده به عنوان یک روش نجات بخش ضروری است. پنی سیلین G آنتی بیوتیک انتخابی می باشد. آنتی توکسین هیچ کمکی نمی کند. اکسیژن پر فشار (هایپرباریک) می تواند در مراکزی که تجربه و تجهیزات مناسب دارند، استفاده شود. به هنگام وجود شوک و همگلوبین آزاد در گردش خون، نارسایی کلیه و سایر عوارض شایع بوده و پیش آگهی ضعیف است.

**بیماری های منتقل شونده جنسی**

**مورد ۱۲ : اورِتریت (التهاب پیشابراه)، اندوسِرویسیت (التهاب غشای مخاطی دهانه رحم)، و بیماری التهابی لگن**

یک زن ۱۹ ساله به دلیل درد تحتانی شکم از ۲ روز گذشته و ترشحات واژنی مایل به زرد که نخست ۴ روز قبل از آخرین روز دوره قاعدگی دیده شد، به درمانگاه مراجعه نمود. این بیمار ۱۰ روز پیش از مراجعه، مقاربت داشت.

**ویژگی های بالینی**

درجه حرارت ۳۷/۵°C بود؛ سایر علائم حیاتی طبیعی بودند. معاینه جسمی، ترشح مخاطی چرکی مایل به زرد را از دهانه رحم نشان داد. حساسیت به لمس در قسمت تحتانی شکم وجود داشت. بررسی دو دستی لگن، حرکت گردن رحم را نشان داد و حساسیت آدِنکس ها (زوائد رحم) در سمت چپ نسبت به سمت راست شدید تر بود.

**یافته های آزمایشگاهی**

آزمون تقویت اسید نوکلئیک که هم نیسریا گونوره (فصل ۲۰) و هم کلامیدیا تراکوماتیس (فصل ۲۷) را تشخیص می دهد، بر روی نمونه ی سوآب گردن رحم انجام پذیرفت و برای کلامیدیا تراکوماتیس مثبت بود.

**درمان**

تشخیص، بیماری التهابی لگن یا PID ( pelvic inflamatary disease) بود. بیمار به طور سرپایی با دوز عضلانی واحدی از سفتریاکسون به علاوه داکسی سایکلین به مدت ۲ هفته تحت درمان قرار گرفت. شریک جنسی او نیز به درمانگاه آمد و درمان شد.

**توضیح**

در مردان، ترشح پیشابراه به عنوان اورتریت گونوکوکی ناشی از نیسریا گونوره، اورتریت غیر گونوکوکی معمولاً ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس (۵۵–۱۵ درصد از موارد) یا اوره‌آ پلاسما اوره‌آ لیتیکوم (۴۰–۲۰ درصد از موارد) و به ندرت ناشی از تریکوموناس واژینالیس (فصل ۴۶) طبقه بندی می شود. تشخیص بر پایه حضور یا عدم حضور دیپلوکوکوس های درون سلولی گرم منفی در رنگ آمیزی ترشح پیشابراه است. تمام بیماران مبتلا به اورتریت باید هم برای کلامیدیا تراکوماتیس و هم برای نیسریا گونوره با استفاده از شیوه های تقویت اسید نوکلئیک مورد آزمون قرار گیرند. سفتریاکوسن غالباً برای درمان اورتریت گونوکوکی استفاده می شود، اما در مناطقی که مقاومت اندک گزارش گردیده است، ممکن است کوئینولون ها استفاده شوند. داکسی سایکلین یا آزیترومایسین جهت درمان اورتریت غیر گونوکوکی مورد استفاده است. بسیار توصیه می شود که مردان مبتلا به عفونت گونوکوکی برای عفونت کلامیدیایی نیز درمان گردند، زیرا احتمال حضور هر دو عفونت وجود دارد.

در زنان، تشخیص افتراقی اندوسرویسیت (عفونت چرکی مخاطی گردن رحم) بین سوزاک و عفونت کلامیدیاتراکوماتیس است. تشخیص با کشت ترشحات اندوسرویکس (گردن داخلی رحم) یا آزمون های تقویت اسید نوکلئیک برای شناسایی همزمان نیسریا گونوره و کلامیدیا تراکوماتیس انجام می پذیرد. درمان هم برای نیسریا گونوره و هم برای کلامیدیا تراکوماتیس توصیه شده است. درمان های توصیه شده همان درمان هایی اند که پیشتر برای اورتریت ذکر شدند.

بیماری التهابی لگن (PID)، که همچنین سالپنژیت نامیده می‌شود، التهاب رحم، لوله های رحم، و بافت های آدنکس است که با جراحی یا بارداری ارتباطی ندارد. PID پیامد اصلی عفونت هـای گردن داخلی رحم حاصل از نیسریا گونوره و کلامیدا تراکوماتیس است. و بیش از نیمی از موارد PID از یکی از این ارگانیسم ها یا هر دوی آنها ناشی می شود. بروز PID گونوکوکی در جمعیت های درونی شهر بالا است، در حالی که PID کلامیدیایی در دانشجویان و جمعیت های مرفه تر شایع تر می باشد. سایر عوامل باکتریایی شایع PID ارگانیسم های انتریک و باکتری های مرتبط با واژینوز باکتریایی (التهاب باکتریایی واژن) هستند. درد تحتانی شکم علامت شایع است. ترشح غیر طبیعی واژن، خونریزی رحمی، سوزش ادرار، مقاربت دردناک، تهوع و استفراغ، و تب نیز غالباً وجود دارند. عارضه اصلی PID ناباروری به دلیل انسداد لوله رحم است. تخمین زده می شود که ۸٪ از زنان پس از یک رویداد PID، ۱۹/۵٪ پس از دو رویداد PID، و ۴۰٪ پس از سه رویداد PID یا بیشتر نابارور شوند. تشخیص بالینی PID باید در هر زن در سن باروری که درد لگن دارد در نظر گرفته شود. بیماران علاوه بر علائم و نشانه های ارائه شونده، از یافته های جسمی کلاسیک نظیر درد شکم، حرکت گردن رحم، و حساسیت آدنکس برخوردار اند. تشخیص بالینی می تواند با نمایان سازی لاپاروسکوپیک از رحم و لوله های رحم تأیید شود، اما این روش عملی نیست و به ندرت انجام می پذیرد؛ اگرچه، هنگامی که لوله های رحم و رحم قابل مشاهده گردند، تنها حدود دو سوم از زنان با تشخیص بالینی PID، بیماری خواهند داشت. تشخیص افتراقی شامل بارداری خارج رحمی و آپاندیسیت و همچنین بیماری های دیگر است. در بیماران مبتلا به PID، بستری شدن در بیمارستان، با درمان داخل وریدی اغلب برای کاهش احتمال ناباوری توصیه می شود. رژیم های دارویی بیماران بستری عبارتند از : سفوکسیتین و داکسی سایکلین یا جنتامایسین و کلیندامایسین. رژیم های دارویی بیماران سرپایی، سفوکسیتین یا سفتریاکسون در دوز های واحد به علاوه داکسی سایکلین، یا اوفلوکساسین به علاوه مترونیدازول هستند.

**مورد ۱۳ : واژینوز (بیماری واژن) و واژنیت (التهاب واژن)**

یک زن ۲۸ ساله به دلیل ترشحات واژنی خاکستری مایل به سفید با بوی بد، که نخست ۶ روز قبل مشاهده شد، به درمانگاه مراجعه نمود، او از لحاظ جنسی فعال بود.

**ویژگی های بالینی**

معاینه جسمی، ترشحات خاکستری مایل به سفید، رقیق، و همگن را نشان داد که بر دیواره واژن چسبیده بود. هیچ ترشحی از گردن رحم وجود نداشت. در معاینه دو دستی، لگن طبیعی بود، بقیه معاینات جسمی نیز طبیعی بودند.

**یافته های آزمایشگاهی**

pH مایع واژن ۵/۵ بود (pH طبیعی، کمتر از ۴/۵). هنگامی که KOH به مایع واژن درون یک لام اضافه شد، بوی آمین مانند (شبیه به بوی ماهی) احساس گردید. لام مرطوب از این مایع، تعداد زیادی سلول اپیتلیال به همراه باکتری های چسبنده (سلول های کلیدی) را نشان داد. تشخیص، واژینوز باکتریایی بود.

**درمان**

مترونیدازول دوبار در روز به مدت ۷ روز به پاکسازی سریع این اختلال انجامید. تصمیم برای درمان شریک جنسی او گرفته نشد، مگر آن که عود واژینوز رخ دهد.

**توضیح**

واژینوز باکتریایی را باید از ترشح طبیعی واژن و از واژنیت تریکوموناس واژینالیس و وُلوُواژنیت کاندیـدا آلبیکنس متمایـز ساخت (جـدول ۵-۴۸). این بیماری هـا بسیار شایـع بوده، حدوداً در یک پنجم از زنانی کـه به دنبال مراقبت های بهداشتی اند، اتفاق می افتند. اکثر زنان در جریان سال های باروری خود، دست کم یک رویداد از واژنیت یا واژینوز را تجربه می کنند.

واژینوز باکتریایی به دلیل آن که در ترشحات واژن سلول های PMN حضور ندارند، این نام را می گیرد؛ به عبارت دیگر، این بیماری یک فرآیند التهـابی نیست. در ارتبـاط با عفونت گاردنـرلا واژینالیـس (فصل ۲۲)، لاکتوباسیلوس ها از میکـروبیوتای نرمال واژن در تعداد کـاهش یافته و pH واژن افـزایش می یابد. همزمان، رشد بیش ازحد گاردنرلا واژینالیس و باکتری هـای بی هـوازی واژن، ترشحات برخوردار از بوی آمیـن را تولیـد می کند. علاوه بـر گاردنرلا واژینالیس، باسیل های گرم منفی انحنادار از جنس موبیلونکوس با واژینوز باکتریایی ارتباط دارند. این باکتری های انحنادار را می توان در رنگ آمیزی گرم از ترشحات واژن مشاهده نمود.

تریکوموناس واژینالیس (فصل ۴۶) یک تک یاخته تاژک دار است. واژنیت تریکوموناس واژینالیس معمولاً از طریق لام مرطوب از مایع واژن و مشاهده تریکومونادهای متحرک که اندکی بزرگ تر از سلول های PMN اند، تشخیص داده می شود. از آنجایی که تریکوموناد ها به هنگام سرد شدن، حرکت را از دست می دهند، در زمان آماده سازی لام مرطوب، بهتر است از محلول نمک گرم (۳۷°C) استفاده شود، و بررسی نمونه ها بی درنگ انجام گیرد. روش های تشخیصی جدید تر به مراتب حساس‌تر از روش لام مرطوب هستند، و دست کم یک آزمون تقویت اسید نوکلئیک اخیراً در آمریکا به تأیید رسیده است.

ولوواژنیت کاندیدایی غالباً در پی درمان آنتی بیوتیکی برای عفونت باکتریایی، اتفاق می افتد. آنتی بیوتیک ها از میکروبیوتای نرمال تناسلی کاسته، اجازه تکثیر مخمر ها و پیدایش علائم را می دهند. بنابراین، ولوواژنیت کاندیدایی در واقع یک بیماری منتقل شونده جنسی نیست.

جدول ۵-۴۸. واژنیت و واژینوز باکتریایی

| | طبیعی | واژینوز باکتریایی | واژنیت تریکوموناس واژینالیس | ولوواژنیت کاندیدا آلبینکس |
|---|---|---|---|---|
| علائم اولیه | ندارد | ترشح، بوی بد،<br>ممکن است سبب خارش شود. | ترشح، بوی بد،<br>ممکن است سبب خارش شود. | ترشح، خارش و سوزش پوست فرج |
| ترشح واژنی | اندک، سفید،<br>توده ای | افزایش یافته، رقیق، همگن،<br>سفید، خاکستری، چسبنده | افزایش یافته زرد، سبز،<br>کف آلود، چسبنده؛ خون مردگی<br>گردن رحم اغلب وجود دارد. | افزایش یافته، سفید،<br>مانند پنیر دلمه شده |
| pH | کمتر از ۴/۵ | بیشتر از ۴/۵ | بیشتر از ۴/۵ | ۴/۵ یا کمتر |
| بو | ندارد | شایع، مانند ماهی | ممکن است وجود داشته باشد،<br>مانند ماهی | ندارد |
| بررسی با میکروسکوپ | سلول های اپیتلیال با لاکتوباسیلوس ها | سلول های کلیدی با باسیل های چسبنده؛ بدون PMN | تریکوموناد های متحرک؛<br>تعداد زیادی PMN | نمونه ی KOH مخمر های در حال جوانه زدن و هیف های کاذب را نشان می دهد. |
| درمان | ندارد | مترونیدازول خوراکی یا موضعی | مترونیدازول خوراکی | داروی ضد قارچی موضعی آزول |

**مورد ۱۴ : زخم های تناسلی**

یک مرد ۲۱ ساله با شکایت از یک زخم در آلت تناسلی خود به درمانگاه مراجعه نمود. این ضایعه حدود ۳ هفته قبل به صورت یک پاپول آغاز شد و به آرامی تا تشکیل یک زخم پیش رفت. این ضایعه بدون درد بود و بیمار متوجه هیچ چرک یا ترشحی از زخم نشد.

این بیمار قبلاً به دلیل یک بیماری منتقل شونده جنسی دیده شده بود و مشکوک به استفاده از دارو های تجاری برای رابطه جنسی بود.

**ویژگی های بالینی**

درجه حرارت بیمار $37^{\circ}C$، نبض ۸۰/min، تنفس ۱۶/min، و فشار خون ۱۱۰/۸۰ mm Hg بود. یک زخم ۱ سانتی متری در سمت چپ آلت تناسلی وجود داشت. این زخم از یک پایه تمیز و حاشیه های برآمده با سفتی متوسط برخوردار بود. به هنگام لمس، درد اندکی وجود داشت. گره های لنفاوی به قطر ۱-۱/۵ cm در کشاله ران چپ قابل لمس بودند.

**یافته های آزمایشگاهی**

ضایعه آلت تناسلی به آرامی با محلول نمک و تور پانسمان تمیز شد. آنگاه مقدار کمی از ترشحات شفاف از پایه ضایعه به دست آمد، و بر روی یک لام قرار داده شد، و با میکروسکوپ زمینه تاریک مورد بررسی قرار گرفت. اسپیروکت های متعدد مشاهده شدند. آزمون سرولوژیک غربالگری رِآژین پلاسمای سریع یا RPR (rapid plasma reagin) برای سفلیس در رقت ۱:۸ مثبت بود. آزمون تأییدی فلئورسنت ترپونمال آنتی بادی-جذب شده یا FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody-absorbed) اختصاصی به ترپونِم نیز مثبت بود.

**درمان و پیگیری**

بیمار با دوز واحدی از بِنزاتین پنی سیلین تحت درمان قرار گرفت. شش ماه بعد، آزمون RPR به منفی بازگشت، اما انتظار این بود که آزمون FTA-ABS برای تمام عمر مثبت باشد.

**توضیح**

سه بیماری اصلی زخم تناسلی عبارتند از : سفلیس، تبخال تناسلی، و شانکروئید (جدول ۶-۴۸).

دو بیماری کمتر شایع زخم تناسلی عبارتند از : ضایعه اولیه لنفوگرانولوم ونرئوم (تورم مقاربتی غدد لنفاوی) ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس (فصل ۲۷)، و بیماری نادر گرانولوم اینگوئینال (دونووانوز) ناشی از کلبسیئلا گرانولوماتیس. لنفوگرانولوم ونرئوم یک بیماری منتشره با تب، بی‌حالی، و لنف آدنوپاتی است؛ خیارک های اینگوئینال (کشاله ران) ممکن است وجود داشته باشند. تشخیص معمولاً به واسطه آزمون های سرولوژیک و NAAT ها انجام می پذیرد، اما کشت چرک مکش شده از خیارک کشاله ران ممکن است کلامیدیا تراکوماتیس را ثمر دهد. برخی از آزمایشگاه های مرجع سنجش هایی چند تایی از واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) را برای شناسایی همزمان پاتوژن های مسبب زخم تناسلی توسعه داده اند، اما این سنجش ها به طور گسترده در دسترس نیستند.

رویکرد های جدید برای تشخیص سفلیس شامل اجرای الگوریتم های «معکوس» هستند. این رویکرد ها مستلزم غربالگری بیماران با یکی از آزمونهای ترپونمایی حساس تر (سنجشهای جدیدتر الایزا یا شمیلومینسنس) و به دنبال آن، آزمایش نمونه های مثبت با یک سنجش غیر ترپونمایی مانند

آزمون رآژین پلاسمای سریع (rapid plasma regain test) یا RPR هستند. چنانچه RPR منفی باشد، آنگاه یک سنجش ترپونمایی دوم انجام می گیرد. مزایای استفاده از الگوریتم معکوس آن است که این الگوریتم اجازه اتوماسیون (خودکاری) آزمون ها، و در نتیجه حذف تفاسیر شخصی را داده، و در شناسایی بیماران مبتلا به سفلیس در اوایل بیماری یا در مراحل پایانی یا نهفته دقیق تر می باشد. نقطه اصلی ضعف آن است که افراد بیشتری که بیماری ندارند ممکن است در غربالگری، مثبت گردند، که این خود می تواند به درمان اولیه بیش از اندازه یا پیگیری پزشکی گسترده بیانجامد.

جدول ۶-۴۸. بیماری های اصلی زخم تناسلی : سفلیس، تبخال، و شانکروئید[a]

| | سفلیس اولیه | تبخال تناسلی (ضایعات اولیه) | شانکروئید |
|---|---|---|---|
| عامل مسبب[b] | ترپونما پالیدوم | هرپس سیمپلکس ویروس | هموفیلوس دوکریئی |
| دوره کمون | ۳ هفته (۹۰-۱۰ روز) | ۷-۲ روز | ۵-۳ روز |
| تظاهر بالینی معمول | پاپول کمی حساس که طی یک یا چند هفته زخم می‌شود. | درد قابل توجه در ناحیه تناسلی؛ پاپول هایی که طی ۶-۳ روز زخم می شوند، تب، سردرد، بی حالی و آدنوپاتی کشاله ران شایع هستند. | پاپول حساس که طی ۲۴ ساعت زخم می شود. |
| آزمون های تشخیصی | بررسی زمینه تاریک ماده مترشحه از شانکر؛ آزمون های سرولوژیک | کشت ویروس از سلول ها و مایع برگرفته از شانکر؛ آزمون های سرولوژیک ظرف ۲۴-۱۸ ساعت مثبت می شوند؛ رنگ آمیزی فلئورسنت آنتی بادی از همان نمونه؛ آزمون های تقویت اسید نوکلئیک | کشت هموفیلوس دوکریئی روی دست کم دو نوع محیط غنی شده حاوی ونکومایسین و انکوبه شونده در دمای ۳۳°C |
| عوارض طولانی مدت | سفلیس ثانویه با ضایعات مخاطی جلدی؛ سفلیس ثالثیه | تبخال تناسلی راجعه | خیارک کشاله ران |
| درمان | بنزاتین پنی سیلین G، داکسی سایکلین در صورت آلرژی به پنی سیلین | آسیکوویر یا فامسیکلوویر یا والاسیکلوویر | سفتریاکسون، یا آزیترومایسین، یا اریترومایسین، یا سیپروفلوکساین |

a. منبع : راهنمای درمان بیماری های منتقل شونده جنسی، ۲۰۱۰

b. برای بیماران مبتلا به بیماری زخم تناسلی ناشی از این پاتوژن ها باید آزمون HIV انجام شود.

**عفونت های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس**

**مورد ۱۵ : سل ریوی**

یک مرد ۶۴ ساله با یک سابقه ۵ ماهه از ضعف پیشرونده و کاهش وزن ۱۳ کیلوگرم به بیمارستان مراجعه نمود. او همچنین تب، لرز و سرفه های مزمن با خلط مایل به زرد، گاه همراه با رگه های خون، داشت.

او همواره مقدار زیادی الکل مصرف می کرد، و در طول ۴۵ سال گذشته، روزانه یک پاکت سیگار کشید.

این بیمار هیچ سابقه ای از سل نداشت و پیش از این، هیچ آزمون پوستی برای سل و نیز رادیوگراف های غیرطبیعی از قفسه سینه ثبت نشده بود، و او هیچ مواجهه شناخته شده ای با سل نداشت.

**ویژگی های بالینی**

درجه حرارت او ۳۹°C، نبض ۱۱۰/min، تنفس ۳۲/min، و فشار خون ۱۲۰/۸۰ mm Hg بود. او مردی بلند و لاغر بود. دندان هـای معدودی داشت، اما بقیه معاینه سر و گردن او طبیعی بود. در معاینه قفسه سینه، در میدان های فوقانی ریه، تعداد زیادی کِراکِل (صدا هایی شبیه به شکستگی) شنیده شد. بقیه معاینه جسمی طبیعی بود.

**یافته های آزمایشگاهی و تصویر برداری**

هماتوکریت ۳۰٪ (پایین)، و شمار گلبول سفید ۹۶۰۰/µL بود. غلظت های الکترولیت و سایر آزمون های خون طبیعی بودند. آزمون برای آنتی بادی HIV-1 منفی بود. رادیوگراف قفسه سینه ارتشاح گسترده حفـره در هر دو لُب فوقانی را نشان داد. آزمـون پوستی توبرکولیـن منفی بود، همچـنان که آزمـون های پوستی با آنتی ژن های اوریون و کاندیدا منفی بودند، که آنرژی (عدم واکنش دفاع های بدن نسبت به مواد خارجی) رانشان می داد.

نمونه خلط بلافاصله به دست آمد ،و پیش از تغلیظ خلط، رنگ آمیزی اسید - فست صورت پذیرفت. در اسمیر، باکتری های اسید - فست متعددی دیده شدند. کشت از خلطِ رفع آلودگی شده و خلط تغلیـظ شده پس از انکوباسیون ۱۴ روزه، برای باکتری هـای اسید - فست مثبت بـود؛ دو روز بعد، به واسطه پروب ملکولی، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس شناسایی گردید.

آزمون های حساسیت ارگانیسم ها، حساسیت به ایزونیازید، ریفامپین، پیرا زینیامید، اتامبوتول، و استرپتومایسین را نشان دادند.

**دوره بیمارستان و درمان**

بیمار با ایزونیازید، ریفامپین، پیرازینامید، و اتامبوتول برای ۲ ماه تحت درمان قرار گرفت، و پس از آن ایزونیازید و ریفامپین ۲ در هفته به مدت ۷ ماه داده شد. کشت های پیگیری خلط برای مایکوباکتریوم توبرکلوزیس منفی بودند.

در زمان بستری شدن در بیمارستان، بیمار در قرنطیه نگه داشته شد و از او درخواست شد که در تمام مدت ماسک بگذارد. اگرچه، پیش از قرنطینه شدن و ماسک گذاشتن، یک دانشجوی پزشکی و یک پزشک با بیمار تماس داشتند. آزمون توبرکولین در پزشک تغییر یافت و او به مدت ۹ ماه پروفیلاکسی ایزونیازید را دریافت نمود.

تلاش برای ردیابی تماس های نزدیک بیمار صورت پذیرفت. در مجموع پی برده شد که ۳۴ نفر آزمون توبرکولین مثبت دارند. افراد ۳۵ ساله یاجوان‌تر پروفیلاکسی ایزونیازید را برای ۱ سال دریافت کردند؛ کسانی که بالاتر از ۳۵ سال سن داشتند، قفسه سینه آنها به طور دوره ای بررسی شد. دو مورد از سل فعال نیز تشخیص و درمان گردید. به واسطه انگشت نگاری DNA، جدا شده های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس از این دو بیمار با جدا شده ی بیمار اول یکسان بودند.

**مورد ۱۶ : سل ارزنی منتشر**

یک زن آسیایی ۳۱ ساله با سابقه ای ۷ هفته ای از بی حالی فزاینده، درد عضلانی، سرفه بدون خلط، و تنگی نفس در بیمارستان بستری شد. او به تب های روزانه ی ۳۹°C–۳۸ دچار شده بود و اخیراً ۵ کیلوگرم کاهش وزن داشت. به او سفالوسپورین خوراکی داده شد، اما بی تأثیر بود.

تاریخچه پزشکی او نشان داد که او در سن ۲۴ سالگی از فیلیپین به آمریکا مهاجرت کرده است و رادیوگراف قفسه سینه وی در آن زمان منفی بود. هنگامی که بیمار کودک بود، مادربزرگ او از سل درگذشت؛ بیمار نمی دانست که آیا با مادربزرگ خود تماس داشته است یا خیر. بیمار در زمان کودکی واکسن BCG را دریافت کرده بود. او در حال حاضر با خویشاوندان خود زندگی می کرد، که یک خوابگاه را برای حدود ۳۰ سالمند اداره می کردند.

**ویژگی های بالینی**

درجه حرارت او ۳۹°C، نبض ۱۱۰/min، تنفس ۲۰/min، و فشار خون ۱۲۰/۸۰mm Hg بود. در معاینه جسمی، او کاملاً سالم بود. بررسی کننده قادر به لمس طحال نبود؛ کبد به هنگام ضربه زدن به آن، از اندازه طبیعی برخوردار بود؛ و هیچ لنف آدنوپاتی قابل لمسی وجود نداشت.

**یافته های آزمایشگاهی و تصویر برداری**

هموگلوبولین ۸/۳ g/dL (طبیعی، ۱۵/۵–۱۲ g/dL)، و هماتوکریت ۲۷٪ (۴۶–۳۶ درصد) بود. اسمیر خون محیطی گلبول های قرمز هیپوکرومیک و میکروسیتیک را نشان داد که با عفونت مزمن یا کم خونی کمبود آهن سازگار بود [hypochromic anemia : اصطلاحی کلی برای هر نوع کم خونی که در آن گلبول هـای قرمز کم رنگ تر از حالت طبیعی اند؛ microcytic anemia: کم خونی ای که با گلبول هـای قرمـز کوچک (موسوم به میکـروسیت هـا) مشخص می گـردد]. شمار پلاکت ۵۰,۰۰۰/µL (طبیعی، ۱۴۰,۰۰۰–۴۵۰,۰۰۰/ µL) بود. شمار گلبول سفید ۷۰۰۰/µL (طبیعی)، با شمار افتراقی طبیعی بود. زمان پروتومبین و زمان نسبی پروتومبین نسبتاً طولانی بود، که پیشنهاد بر اختلال انعقادی (کوآگولوپاتی) بیماری کبدی می‌کرد [(P) prothrombin time : یک آزمون خون که زمان لازم برای تبدیل بخش مایع خون (پلاسما) به لخته را اندازه گیری می کند]. آزمون های عملکرد کبد عبارت بودند از : آسپارات آمینوترانسفراز (AST) ۱۴۰ واحد بر لیتر (طبیعی، ۴۰–۱۰ units/L)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT) ۱۰۵ واحد بر لیتر (طبیعی، ۳۵–۵ units/L)، بیلی روبین ۲ میلی گرم بر دسی لیتر (دو برابر طبیعی)، و آلکالین فسفاتاز ۱۰۰ واحد بر لیتر (طبیعی، ۱۲۲–۳۶ units/L ). آلبومین سرم ۱/۷ g/dL (طبیعی، ۵–۳/۴ g/dL) بود. کراتینین، نیتروژن اوره خون، و الکترولیت ها طبیعی بودند. اورینالیز (آزمایش فیزیکی، شیمیایی، و میکروسکوپی ادرار) تعداد اندکی گلبول قرمز و گلبول سفید را نشان داد. دو کشت روتین خون منفی بودند. کشت های خلط و ادرار تعداد اندکی میکروبیوتای نرمال را رشد دادند.

آزمون های سرولوژیک برای آنتی بادی و آنتی ژن HIV-1، ویروس هپاتیت B، و برای کوکسیدیوئیدومایکوزیس، لپتوسپیروز، بروسلوز، عفونت مایکوپلاسما، بیماری لایم، و تب Q منفی بودند. رادیوگراف قفسه سینه منفی بود. CT اسکن شکم منفی بود.

**دوره بیمارستان و درمان**

در جریان روز های نخست بستری شدن، بیمار به تنگی نفس فزاینده و ناراحتی‌های تنفسی دچار شد. تکرار رادیوگرافی از قفسه سینه، ارتشاح بینابینی دو طرفه را نشان داد. سنـدرم ناراحتی تنفسی بالغین تشخیص داده شد. هموگلوبولین ۱۰/۶ g/dL و شمار گلبول سفید ۴۹۰۰/µL بود. گاز هـای خـون شریانی، pH= ۷/۳۸، $PO_2$ ی ۵۰ mm Hg (پایین) و $Pco_2$ ی ۳۲ mm Hg را نشان دادند. بیمار تحت درمان با اکسیژن قرار گرفت و در نای او لوله نهاده شد (به مدت ۴ روز). BAL انجام پذیرفت [(BAL) bronchoalveolar lavage : تکنیکی که در آن برونکوسکوپ از طریق دهان یا بینی به ریه ها برده می شود و مایع به بخش کوچکی از ریه

مکش و سپس جمع آوری گردد]. مایع حاصل از BAL در کشت روتین منفی بود، و رنگ آمیزی اسید - فست نیز منفی بود. CT اسکن دوم از شکم، کبد با ظاهر عادی را نشان داد، اما لنف آدنوپاتی پِری آئورتیک (اطراف آئورت) و اسپلنومگالی (بزرگ شدن طحال) خفیف وجود داشت. بر روی بیمار لاپاروسکوپی با بیوپسی کبد و یک بیوپسی مغز استخوان انجام گرفت.

بیوپسی های کبد و مغز استخوان هر دو گرانولوم ها با سلول های غول آسا را نشان دادند؛ باسیل های اسید - فست نیز حضور داشتند (ذخایر آهن فراوان وجود داشت، که بیانگر کم خونی ناشی از عفونت مزمن بود و نه کمبود آهن). درمان بیمار با ایزونیازید، ریفامپین، پیرازینامید، و اتامبوتول آغاز گردید. رادیوگراف های قفسه سینه همچنان ارتشاح منتشر را نشان دادند، اما بهبودی مشهود بود. تب بیمار کاهش یافت و او بهبود کلی را نشان داد.

بین ۱۹ و ۲۱ روز از کمون، بیوپسی های کبد و مغز استخوان و مایع حاصل از BAL همگی برای باسیل های اسید - فست که توسط پروب ملکولی به عنوان مایکوباکتریوم توبرکلوزیس شناخته شدند، در کشت مثبت بودند. مایکوباکتریوم ها به تمامی دارو هایی که بیمار دریافت کرد، حساس بودند. رژیم چهار دارویی تا به دست آمدن نتایج آزمون حساسیت برای ۲ ماه ادامه داشت. پس از آن، بیمار به مصرف ایزونیازید و ریفامپین برای ۱۰ ماه دیگر از مجموع ۱ سال درمان ادامه داد.

خویشاوندان بیمار و اشخاص سالمندی که با آنها زندگی می کردند، همگی برای سل، آزمون پوستی انجام دادند. برای کسانی که آزمون پوستی آنها مثبت بود و افرادی که تاریخچه اخیر از سرفه و کاهش وزن داشتند، رادیوگرافی از قفسه سینه انجام پذیرفت. سه شخصِ توبرکولین مثبت یافت شد. هیچ یک از آنها سل فعال نداشت. برای کسانی که در خانه با بیمار زندگی می کردند و افرادی که آزمون پوستی آنها اخیراً تغییر یافته بود، پروفیلاکسی با ایزونیازید پیشنهاد گردید. به نظر می رسید بیمار سل مجدداً فعال شده با گسترش خونی، با درگیر ساختن ریه ها، کبد، گره های لنفاوی واحتمالاً کلیه ها، دارد.

### توضیح

تخمین زده می شود که تقریباً یک سوم از جمعیت جهان به سل مبتلا هستند و هر ساله حدود ۳-۱ میلیون نفر از این بیماری جان خود را از دست می‌دهند. در آمریکا، بروز سل در اواسط دهه ۱۹۸۰ به میزان پایین ۹/۴ مورد به ازای هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر رسید. در اواخر دهه ۱۹۸۰ این میزان اندکی افزایش پیدا کرد، اما از سال ۱۹۹۲ تا کنون، میزان بروز دوباره کاهش یافته است. پایین ترین (و اخیراً ثبت شده ترین) میزان بروز، ۳ مورد به ازای هر ۱۰۰،۰۰۰ هزار نفر (۹۵۸۲ مورد) بود، که در سال ۲۰۱۳ به ثبت رسید، که کاهش به میزان ۶/۱ درصد از سال ۲۰۱۰ را نشان می داد. سل در آمریکا عمدتاً در میان جمعیت های پایین تر اجتماعی اقتصادی، افراد فقیر، اشخاص بی خانمان، کارگران مهاجر مزرعه، مصرف کنندگان الکل و معتادان تزریقی) رخ می دهد. تقریباً نیمی از موارد سل در اشخاصی اتفاق می افتد که در خارج متولد شده اند. بروز سل می تواند در گروه ها و نواحی جغرافیایی خاص بالا باشد (برای مثال، در معتادان تزریقی HIV - مثبت در ایالت های شرقی آمریکا، مبتلایان به HIV در هائیتی). سل در اشخاص سالمند معمولاً در نتیجه ی فعال شدن مجدد عفونت قبلی است، در حالی که در کودکان حاکی از انتقال فعال مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می باشد. حدود ۸۰٪ از موارد در کودکان، در اقلیت های قومی اتفاق می افتد. هرچند سل فعال در بالغین جوان، عمدتاً در ارتباط با عفونت HIV-1، اغلب تشخیص داده می شود. عفونت های همزمان سل و HIV-1 به ویژه در کشور های در حال توسعه مهم هستند؛ در آفریقا، میلیون‌ها نفر به هر دو عفونت مبتلا می باشند. نگرانی قابل توجهی در خصوص گسترش سل مقاوم به چند دارو در روسیه وجود دارد.

انتقال سل از یک بیمار به فرد دیگر از طریق قطرات عفونت زای تولید شده در جریان سرفه، عطسه، یا صحبت کردن رخ می دهد. عوامل مهم در انتقال عفونت، تماس نزدیک و مدت تماس و عفونت زایی بیمار هستند. به طور کلی، کمتر از ۵۰٪ از تماس ها با موارد فعال، به ابتلا می انجامند، که با تبدیل آزمون پوستی توبرکولین اندازه‌گیری می شوند. بیماران معمولاً ۲ هفته پس از شروع درمان، غیر عفونت زا می‌شوند. بعد از آلودگی، ۴-۳ درصد از افراد در سال نخست و حدود ۱۰٪ در سال های بعد به سل فعال دچار می گردند. سن هایی که در هنگام عفونت با احتمال بیشتری بیماری فعال را نتیجه می دهند، عبارتند از : دوران کودکی، ۲۵-۱۵ سالگی، و سالمندی. آزمون پوستی توبرکولین از طریق تزریق زیرجلدی ۵ واحد توبرکولین یا TU (tuberculin unit) از مشتق پروتئینی خالص شده یا PPD (purified protein derivative) با استفاده از سوزن شماره ۲۶ یا ۲۷ انجام می‌پذیرد. واکنش در ۷۲-۴۸ ساعت خوانده می‌شود و آزمون مثبت یک برجستگی سفت ۱۰ میلیمتری یا بیشتر است؛ در تعیین یک آزمون مثبت قرمزی لحاظ نمی گردد. اشخاص با برجستگی سفت ۱۰،۹۰ mm٪ مبتلا به عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس هستند، در حالی که تمام کسانی که برجستگی سفت بیش از ۱۵ mm دارند، آلوده می باشند. آزمون های مثبت کاذب از عفونت با مایکوباکتریوم های غیر توبرکلوزیس (مانند مایکوباکتریوم کانزاسیئی) ناشی می شوند. آزمون های منفی کاذب نتیجه ی بیماری فراگیر در مبتلایان به سل یا نتیجه ی سرکوب ایمنی هستند. جایگزین ها برای آزمون پوستی توبرکولین سنجش های آزاد سازی اینترفرون گاما می باشند. (فصل ۲۳). این سنجش ها به ویژه در ارزیابی اشخاصی که واکسن BCG را دریافت کرده اند، کمک کننده هستند. استفاده از این سنجش ها برای

تشخیص سل در بیمارانی که سیستم ایمنیِ به خطر افتاده دارند، یا آنرژیک اند، هنوز تحت بررسی است.

عفونت اولیه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در کودکان ارتشاح میدان تحتانی یا میانی ریه و لنف آدنوپاتی ناف ریه در فیلم های قفسه سینه را شامل می شود. نوجوانان و بالغین در عفونت اولیه از تصویر مشابهی برخوردار اند، اما عفونت اغلب به سرعت به بیماری حفره دار انتهایی (آپیکالی) پیشرفت خواهد نمود. در سالمندان، سل ممکن است به طور غیراختصاصی به عنوان پنومونی لُب تحتانی وجود داشته باشد. به هنگام حضور بیماری حفره دار آپیکالی، سل قویاً مطرح می گردد (تشخیص افتراقی شامل هیستوپلاسموز است)، اما هنگامی که در اثر سایر بیماری ها بخش هایی از ریه به غیر از انتها ها آلوده شوند، بیماری می تواند ظاهر سل به خود بگیرد. سل ریوی مزمن می تواند ماحصل فعال شدن مجدد عفونت درونی (اندوژن) یا نتیجه ی عفونت مجدد خارجی (اگزوژن) باشد.

سل خارج ریوی در کمتر از ۲۰٪ از موارد رخ داده، در مبتلایان به ایدز شایع تر است، و می‌تواند بسیار جدی و حتی مرگبار باشد. رایج ترین روش گسترش، انتشار خونی (هماتوژن) در زمان عفونت اولیه، یا به طور کمتر شایع از کانون های ریوی مزمن یا سایر کانون ها است. گسترش مستقیم عفونت به پرده جنب، پریکارد، یا فضا های پریتونئوم (صفاق) می تواند رخ دهد، زیرا بذر عفونت می تواند به واسطه بلع ترشحات آلوده، در دستگاه گوارش ریخته شود. در مبتلایان به ایدز، برخلاف سایر بیماران، بیماری همزمان ریوی و خارج ریوی شایع است. فرم های خارج ریوی اصلی از سل – تقریباً به ترتیب شیوع کمتر – عبارتند از : لنفاوی، پرده جنب، ادراری تناسلی، استخوان ها و مفاصل، منتشر (ارزنی)، مننژ، و صفاق. هرچند، هر عضوی می تواند با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس آلوده شود، و در تشخیص افتراقی بسیاری از بیماری های دیگر، سل باید لحاظ گردد.

دو داروی اصلی مورد استفاده در درمان سل ایزونیازید (INH) و ریفامپین (RIF) هستند. دارو های خلط اول، پیرازینامید (PZA) و اتامبوتول (EMB) می باشند. چند داروی خط دوم که سمی تر یا کم اثر گذارتر بوده، یا هر دو ویژگی را دارند، نیز وجود داشته و باید تنها هنگامی در درمان استفاده شوند که شرایطی (مانند شکست درمان با دارو های استاندارد، یا مقاومت چند دارویی) مجوز استفاده از آنها را بدهد. چند رژیم تأیید شده برای درمان عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس حساس در کودکان و بالغین وجود دارد. اکثر پزشکان رژیم های ۶ ماهه را ترجیح می دهند. مرحله اولیه از رژیم ۶ ماهه برای بالغین باید مشتمل بر یک دوره ۲ ماهه از INH، RIF، PZA، و EMB باشد. درمان مستقیماً مشاهده شونده ی ۵ روز در هفته مناسب است. مرحله تداوم درمان باید INH و RIF برای حداقل ۴ ماه را شامل شود. برای بیمارانی که در رادیوگراف اولیه یا پیگیری، دارای حفره اند و در زمان اتمام مرحله اولیه از درمان (۲ ماه) کشت – مثبت می باشند، مرحله تداوم باید برای ۳ ماه دیگر ادامه یابد.

چنانچه PZA در درمان اولیه گنجانده نشده باشد، یا معین شده باشد که جدا شده به PZA مقاوم است، ۹ ماه دیگر از درمان توصیه می شود. دوره درمان با INH، RIF، و EMB باید برای ۲ ماه و سپس INH و RIF برای ۷ ماه روزانه یا دو بار در هفته باشد. حساسیت یا مقاومت به INH و RIF فاکتور های مهم در انتخاب دارو های مناسب و تعیین طول مدت درمان هستند. در بیمارانی که معمولاً دوره درمان را کامل نمی کنند و یا از پیگیری درمان امتناع می ورزند، مشاهده مستقیم درمان اهمیت دارد.

## کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم

**مورد ۱۷ : عفونت منتشر کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم (MAC)**

یک مرد ۴۴ ساله با سابقه چند هفته ای از تب متناوب که در زمان هایی با لرز همراه بود، به بیمارستان مراجعه کرد. تحرکات شکم او بدون اسهال اما گاه با درد های شکمی، افزایش یافته بود. سردرد یا سرفه وجود نداشت. او حدود ۵ kg از وزن خود را از دست داده بود. بقیه سابقه پزشکی وی منفی بود.

ده سال قبل از بیماری حاضر، بیمار در خطر ابتلا به عفونت HIV قرار داشت. او برای تعیین وضعیت HIV خود، هیچگاه آزمون آزمایشگاهی نداد.

### ویژگی های بالینی

درجه حرارت او ۳۸°C، نبض ۹۰/min، تنفس ۱۸/min، و فشار خون ۱۱۰/۷۰ mm Hg بود. به نظر نمی رسید که او به شدت بیمار باشد. رأس طحال در ربع فوقانی چپ شکم در ۳ سانتیمتری زیر دنده ها قابل لمس بود (که پیشنهاد بر اسپلنومگالی [بزرگ شدن طحال] می داد). هپاتومگالی (بزرگ شدن کبد) و لنف آدنوپاتی (غیرطبیعی شدن گره های لنفاوی در تعداد، اندازه و استحکام) وجود داشت، و هیچ نشانه عصبی یا مننژی وجود نداشت. بقیه معاینه جسمی طبیعی بود.

### یافته های آزمایشگاهی و تصویر برداری

شمار گلبول سفید بیمار در ۳۰۰۰/μL (زیر طبیعی) ثابت بود. هماتوکریت ۲۹٪ (زیر طبیعی) بود. شمار سلول کمک کننده – القاگر T ی CD4، ۷۵ سلول بر میکرولیتر (طبیعی ۱۶۵۰-۴۲۵ /μL) بود.

وضعیت شیمی تنها برای آنزیم کبدی آلکالین فسفاتاز با غلظت ۲۱۰ واحد بر لیتر (طبیعی ، ۱۲۲-۳۶ units/L) قابل توجه بود. ارزیابی بیشتر علت تب بیمار، اورینالیز طبیعی، کشت های خون روتین منفی، و رادیوگراف طبیعی از قفسه سینه را نشان داد. آزمون آنتی ژن کریپتوکوکی سرم منفی بود. دو

کشت خون برای مایکوباکتریوم ها به دست آمد. این کشت ها ۱۰ و ۱۲ روز بعد از ایجاد، مثبت شدند. سه روز بعد، ارگانیسم به واسطه پروب ملکولی به عنوان کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم یا MAC (mycobacterium avium complex) شناسایی گردید.

بیمار با استفاده از ایمونواسی نسل چهارم HIV1/2 که شامل آزمون های آنتی بادی / آنتی ژن است، مورد آزمون قرار گرفت. این سنجش مثبت بود و آزمون بار ویروسی reflex RT-PCR انجام پذیرفت، و ارزش آن بالا، ۳۰۰،۰۰۰ copies/mL بود.

### درمان و پیگیری

درمان بیمار با رژیم سه دارویی برای MAC، یعنی کلاریترومایسین، اتامبوتول، وسیپروفلوکساسین آغاز شد. او احساس سلامت، کاهش قابل توجه در تب و تعریق و افزایش اشتها نمود. همزمان، درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال یا HAART (highly active antiretroviral therapy) آغاز گردید. دارو های مورد استفاده اِفاویرنز، تِنوفوویر، و اِمتریسیتابین (هر ۳ مهارگر غیر نوکلئوزیدی ترانسکریپتاز معکوس) بودند که با هم در یک قرص فرموله شدند. در پیگیری ۴ ماه پس از شروع درمان ضد رتروویروسی، سنجش بار ویروسی RNA ی HIV-1 سطوح غیر قابل شناسایی از ویروس را نشان داد؛ شمار سلول T ی CD4، ۲۵۰ سلول بر میکرو لیتر بود.

### توضیح در مورد عفونت HIV و ایدز

دوره کمون از مواجهه تا شروع بیماری حاد HIV-1 معمولاً ۴-۲ هفته است. علائم و نشانه های شایع عبارتند از : تب (۹۷٪)، آدنوپاتی (۷۷٪)، فارنژیت (۷۳٪)، بثورات جلدی (۷۰٪)، و درد عضلانی یا درد مفاصل. بثورات، قرمز رنگ و بدون خارش و متشکل از ضایعات ماکوپاپولار (اندکی برجسته) به قطر ۱۰-۵ cm، معمولاً بر روی صورت یا تنه هستند، اما بثورات می توانند بر روی دست ها و پا ها یا کف دست ها و پا ها ایجاد شوند، یا ممکن است فراگیر باشند. وجود زخم ها در دهان یک ویژگی مشخص از عفونت اولیه HIV است. بیماری حاد تحت عنوان «شبه مونونوکلئوز» تعریف می شود، اما در واقع یک سندرم متمایز است.

آنتی بادی های IgM آنتی HIV-1 ظرف ۲ هفته پس از عفونت اولیه و قبل از پیدایش آنتی بادی های IgG، که طی چند هفته دیگر قابل شناسایی اند، ظاهر می شوند. شناسایی RNA ی HIV-1 در اوایل دوره عفونت یک نگرانی عمده برای بانک های خون جهت پیشگیری از انتقال خون HIV – مثبتِ آنتی بادی – منفی است.

ایدز عارضه اصلی عفونت HIV است. بر طبق مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری، ایدز تحت عنوان شمار سلول CD4 کمتر از ۲۰۰ cells/microL یا حضور عفونت های فرصت طلب وخیم، نئوپلاسم ها یا سایر تظاهرات مخاطره آمیز برای حیات صرف نظر از شمار CD4 تعریف می شود. عفونت های تعریف شده به ایدز (AIDS-defining infections) در جدول ۷-۴۸ ذکر گردیده اند. تومورهای تعریف شده به ایدز عبارتند از : لنفوم اولیه مغز، بورکیت یا لنفوم ایمونوپلاستیک، و کارسینوم تهاجمی گردن رحم در زنان، به علاوه سارکوم کاپوزی. انسفالوپاتی HIV با از کار انداختن عملکرد های شناختی یا حرکتی، و بیماری مخرب HIV (با بیش از ۱۰٪ کاهش وزن و ۱ ماه اسهال یا ضعف و تب) نیز تعریف شده به ایدز هستند.

وضعیت دانش درباره درمان دارویی ضد HIV به سرعت تغییر می کند، به همین دلیل، توصیه های درمانی ضد HIV باید موقت در نظر گرفته شوند. تنها دستور العمل های کلی در اینجا ارائه شده اند. پروفیلاکسیِ پس از مواجهه با دارو های ضد HIV مؤثر است، و درمان عفونت اولیه HIV نیز ممکن است پیامد های پیش آگهی مطلوب داشته باشد. بسیاری از عوامل در اتخاذ تصمیم برای شروع درمان ضد HIV اثر می نهند، که از آن جمله می توان به میزان کاهش در شمار سلول CD4 و سطح خونی RNA ی HIV اشاره نمود. دارو های مورد استفاده در درمان عفونت HIV در فصل ۳۰ بحث شده اند. انواعی از رژیم های داروییِ متفاوت ممکن است انتخاب شوند. این درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال است که به طور معنی داری زندگی و پیش آگهی برای بسیاری از مبتلایان به ایدز را بهبود می بخشد. پاسخ به درمان باید با اندازه گیری های بار ویروسی و آزمون برای مقاومت، هنگامی که پاسخ بالینی ضعیف است، مورد بررسی قرار گیرد. زمانی که شمار سلول CD4 کمتر از ۲۰۰ در هر میکرو لیتر باشد، پروفیلاکسی برای عفونت پنوموسیستیس جیرووسی باید آغاز شود. پروفیلاکسی برای سایر عفونت های فرصت طلب (جدول ۷-۴۸ را ببینید) نیز ممکن است مناسب باشد.

جدول ۷-۴۸. خلاصه ای از عفونت های تعریف شده به ایدز، درمان و پروفیلاکسی آنها

| عفونت تعریف شده به ایدز | انواع عفونت | درمان | پروفیلاکسی یا نگهداشت |
|---|---|---|---|
| **ویروس** | | | |
| سایتومگالوویروس | رِتینیت (التهاب شبکیه چشم)، کولیت (التهاب روده بزرگ)، | والگانسیکلوویر به طور خوراکی و گانسیکلوویر به طور داخل چشمی | گانسیکلوویر خوراکی یا داخل وریدی |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | اِسوفاژیت (التهاب مری)، پنومونی، ویرمی | (رتینیت)، گانسیکلوویر داخل وریدی، فوسکارنِت، فامسیکلوویر (خوراکی یا تناسلی) | |
| اپستین – بار ویروس | لنفوم غیر هوچکین درجه بالا سلول B | درمان سایتوتوکسیک با دوز بالا بعداز درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال (HAART) | |
| هرپس سیمپلکس | زخم های جلدی، اوروفارنکس، یا نایژه؛ پروکتیت (التهاب مخاط رکتوم) | آسیکلوویر، فوسکارنت | آسیکلوویر، فامسیکلوویر، والاسیکلوویر |
| ویروس JC | لکوانسفالوپاتی چند کانونی پیشرونده | | |
| هرپس ویروس انسانی A (هرپس ویروس مرتبط با سارکوم کاپوزی) | سارکوم کاپوزی | | |
| **باکتری** | | | |
| کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم | منتشر یا خارج ریوی | معمولاً دو یا چهار دارو استفاده می شود : کلاریترومایسین یا آزیترومایسین و اتامبولتول یا ریفابویتن یا سیپروفلوکساسین یا ریفامپین | کلاریترومایسین یا آزیترومایسین |
| مایکروباکتریوم کانزاسیئی، سایر مایکوباکتریوم های غیرتوبرکلوزیس | منتشر یا خارج ریوی | با توجه به الگوی حساسیت ایجاد شده | |
| مایکوباکتریوم توبرکلوزیس | هر جایگاهی : ریوی، لنف آدنیت، منتشر | ایزونیازید، ریفامپین، پیرازینامید، و اتامبوتول (سایرین با توجه به نتایج آزمون حساسیت) برای ۲ ماه؛ ادامه ایزونیازید و ریفامپین برای دست کم ۴ ماه دیگر | جلوگیری از انتقال به واسطه شیوه های خوب کنترل عفونت؛ ایزونیازید برای آزمون پوستی توبرکولین، mm ۵ یا بیشتر مثبت |
| عفونت های باکتریایی پایوژنیک راجعه | ۲ رویداد یا بیشتر طی ۲ سال و کمتر از ۱۳ سال سن؛ ۲ رویداد از پنومونی یا بیشتر در ۱ سال و هر سن : استرپتوکوکوس پنومونیه، استرپتوکوکوس پایوژنز، استرپتوکوکوس آگالاکتیه، سایر استرپتوکوکوس ها، هموفیلوس آنفولانزا، استافیلوکوکوس اورئوس | با توجه به گونه | |
| گونه های سالمونلا | باکتریمی | سفالوسپورین نسل سوم، سیپروفلوکساسین | سیپروفلوکساسین |
| پنوموسیستیس جیرووسی | باکتریمی | تری متوپریم – سولفامتوکسازول؛ پنتامیدین ایزِتیونات؛ تری مِترکسات به علاوه لئوکووُرین با داپسون یا بدون آن؛ کلینداامایسین به علاوه پریماکوئین | تری متوپریم – سولفامتوکسازول؛ داپسون با پیریمتامین یا بدون آن به علاوه لئوکوورین ؛ اسپری پنتامیدین ایزتیونات، آتوواکوئون |
| **قارچ** | | | |
| کاندیدا آلبیکنس | اسوفاژیت، تراکئوبرونشیت (التهاب نای و مسیر های هوایی نایژه)؛ | آمفوتریسین B، فلوکونازول، سایرین | فلوکونازول |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | همچنین اوروفارنکس، واژنیت | | |
| کریپتوکوکوس نئوفورمانس | منژیت، منتشر؛ همچنین ریوی | آمفوتریسین B و فلوسیتوزین؛ فلوکونازول و فلوسیتوزین | فلوکونازول |
| هیستوپلاسما کپسولاتوم | خارج ریوی؛ همچنین ریوی | آمفوتریسین B، ایتراکونازول | ایتراکونازول |
| کوکسیدیوئیدس ایمیتیس | خارج ریوی، همچنین ریوی | آمفوتریسین B | ایتراکونازول یا فلوکونازول خوراکی |
| **پروتوزوئر** | | | |
| توکسوپلاسما گوندیئی | انسفالیت، منتشر | پیریمِتامین به علاوه سولفادیازین و لئوکوورین؛ پیریمتامین و کلیندامایسین به علاوه فولیک اسید | تری متوپریم – سولفامتوکسازول یا پیریمتامین – داپسون؛ آتوواکوئون با پیریمتامین یا بدون آن به علاوه لئوکوورین |
| کریپتوسپوریدیوم | اسهال برای ۱ ماه یا کمتر | HAART موثر ممکن است به پاسخ بالینی بیانجامد؛ نیتازوکسانید، پارومومایسین | |
| گونه های ایزوسپورا | اسهال برای ۱ ماه یا کمتر | تری متوپریم – سولفامتوکسازول | تری متو پریم – سولفامتوکسازول |

بیماران آلوده به HIV-1 ممکن است علائم و نشانه های منتسب به یک یا چند عضو بدن را داشته باشند. عفونت های فرصت طلب شایع بر اساس جایگاه آناتومیک در جدول ۸–۴۸ ذکر گردیده اند. به طور معمول، ارزیابی بیمارانی که ممکن است عفونت HIV-1 یا ایدز داشته باشند، بر پایه تاریخچه بالینی و اپیدمیولوژیک از مواجهه ی احتمالی، همراه با ارزیابی تشخیصی بیماری ارائه شونده بر حسب جایگاه درگیر صورت می پذیرد.

جدول ۸–۴۸. عوارض شایع در بیماران مبتلا به عفونت HIV

| جایگاه | عوارض و علل | توضیح |
|---|---|---|
| کلی | لنف آدنوپاتی فراگیر پیشرونده | به دنبال عفونت اولیه HIV در ۷۰–۵۰ درصد از اشخاص رخ می دهد؛ باید از تعداد زیادی از بیماری هایی که می توانند لنف آدنوپاتی ایجاد کنند، متمایز گردد. |
| سیستم عصبی | انسفالوپاتی HIV؛ زوال عقل ایدز | از دست دادن حافظه کوتاه مدت؛ دشواری سازماندهی فعالیت‌های روزانه؛ بی‌توجهی |
| | توکسوپلاسموز مغزی؛ توکسوپلاسما گوندیئی | درگیری چند کانونی مغز شایع است و باعث ایجاد طیف گسترده ای از بیماری های بالینی می شود. تغییر وضعیت ذهنی، تشنج، ضعف حرکتی، اختلالات حسی، اختلال در عملکرد مخچه، و غیره |
| | منژیت کریپتوکوکی، کریپتوکوکوس نئوفورمانس | اغلب دارای شروع آهسته و پنهانی همراه با تب، سردرد، و بی حالی |
| | لکوانسفالوپاتی چند کانونی پیشرونده، ویروس JC | شروع نقص های عصبی کانونی طی یک دوره چند هفته ای |
| | سایتومگالوویروس | انسفالیت ، پلی رادیوکلوپاتی (آسیب به ریشه های متعدد عصبی)، مونونوریت مولتی پِلکس (آسیب به یک یا چند عصب محیطی) |
| چشم | لنفوم اولیه سیستم عصبی مرکزی | شروع نقص های عصبی کانونی طی یک دوره چند هفته ای |
| | سایتومگالوویروس | رتینیت |
| پوست | سارکوم کاپوزی : هرپس ویروس انسانی ۸ (هرپس ویروس مرتبط با سارکوم کاپوزی) | گرهک های پوستیِ سفتِ قابل لمس به قطر ۲–۰/۵ cm؛ در ابتدا ممکن است کوچک تر باشند و بعد از آن می توانند به هم برخورد کنند وتوده های بزرگ تومور را شکل دهند؛ معمولاً به رنگ بنفش؛ در افراد با پوست تیره ممکن است بیش از حد رنگدانه دار باشند؛ ممکن است عضو های متعددی را درگیر سازد. |
| | فولیکولیت (التهاب فولیکول‌های مو) استافیلوکوکی: استافیلوکوکوس اورئوس | عفونت فولیکول های مو در مرکز تنه، کشاله ران یا صورت |
| | هرپس زوستر : واریسلا – زوستر ویروس | وزیکول ها بر روی یک پایه قرمز رنگ در توزیع پوستی |
| | زخم هرپسی : ویروس هرپس سیمپلکس | وزیکول هـای گروهی روی یک پایه قرمز رنگ که به سرعت به زخـم تکامل می یابند؛ معمولاً روی صورت، سر، و نواحی تناسلی |

| | | |
|---|---|---|
| | آنژیوماتوز باسیلی : بارتونلا هنسله، بارتونلا کوئینتانا | پاپول قرمز بزرگ شونده با قرمزی پیرامونی؛ نمای بالینی شبیه به نمای بالینی سارکوم کاپوزی است اما از نظر بافت شناسی بسیار متفاوت می باشد. |
| | مولوسکوم کونتاژیوزوم | پاپول ها یا گرهک های مجزای برآمده، مروارید وار، و به رنگ گوشت که اغلب ناف دار هستند. معمولاً در امتداد خط ریش نمایان می‌شوند. عفونت شدید و طولانی مدت می تواند در بیماران مبتلا به HIV رخ دهد. |
| دهان | کاندیدیازیس دهانی : کاندیدا آلبیکنس | تکه های نرم قرمز رنگ روی کام نرم یا سخت؛ ممکن است غشا های کاذب را شکل دهند. |
| | لکوپلاکیای مو دار: احتمالاً ناشی از اپستین - بار ویروس | ضخیم شدن مخاط دهان؛ اغلب با چین ها یا شیار های عمودی |
| | ژینژیویت (التهاب لثه) و پریودنتیت (التهاب پیرامون دندان) | لثه قرمز آتشین؛ زخم های نکروز دهنده پیرامون دندان ها |
| | زخم هـای دهانی : هرپس سیمپلکس، واریسلا - زوستر ویروس، سایتومگالوویـروس و بسیـاری از عوامل عفونت زای دیگر | ممکن است با وزیکول های راجعه که زخم ها را شکل می دهند، ظاهر شوند. |
| | سارکوم کاپوزی | ضایعات بنفش - قرمز اغلب در کام |
| دستگاه گوارش | اسوفاژیت : کاندیدا آلبیکنس، سایتومگالوویروس، هرپس سیمپلکس ویروس | با بلع دشوار و دردناک ظاهر می شود. |
| | گاستریت (التهاب معده): سایتومگالوویروس | تهوع، استفراغ، سیری زودرس ، بی‌اشتهایی |
| | انتروکولیت (الهاب روده ها) : سالمونلا، کریپتوسپوریدیوم، ایزوسپورا، میکروسپوریدیوم ها، ژیاردیا، انتامبا هیستولیتیکا، و بسیاری دیگر | بسیار شایع؛ اسهال؛ گرفتگی شکمی، و درد شکمی |
| | پروکتوکولیت (التهاب رکتوم و روده بزرگ) : نیسریا گونوره، کلامیدیا تراکوماتیس، ترپونما پالیدوم، کمپیلوباکتر، هرپس سیمپلکس، سایتومگالوویروس | درد مقعد |
| ریه | پنومونی یکپارچه یا بینابینی : بسیاری از تومور ها و بسیاری از گونه های باکتری‌ها، قارچ‌ها، ویروس‌ها، و پروتوزوئر ها می‌توانند بیماری ریوی را در بیماران مبتلا به HIV ایجاد کنند. | |
| دستگاه تناسلی | کاندیدیازیس واژنی : کاندیدا آلبینکس | ترشحات کشک مانند با قرمزی و خارش فرج؛ در زنان آلوده به HIV شایع است. |
| | زگیل های تناسلی : پاپیلوماویروس انسانی | می‌توانند در بیماران مبتلا به HIV شدید باشد |
| | کارسینوم تهاجمی گردن رحم : پاپیلوماویروس انسانی | سلول های غیر معمول در پاپ اسمیر و کارسینوم گردن رحم در زنان؛ سرطان رکتوم در مردان |
| | بیماری التهابی لگن | در زنان آلوده به HIV نسبت به سایر زنان شایع تر است. |
| | تبخال تناسلی : هرپس سیمپلکس ویروس | در اشخاص آلوده به HIV نسبت به سایر اشخاص، غالباً راجعه و شدید تر است. |
| | سفلیس : ترپونما پالیدوم | سفلیس در اشخاص آلوده به HIV نسبت به سایـر اشخاص، یک بیماری بسیـار پیشرونده تر است؛ سفلیس عصبی می تواند به سرعت ایجاد شود. |

**عفونت ها در بیماران دریافت کننده پیوند**

**مورد ۱۸ : پیوند کلیه**

یک مرد ۶۱ ساله برای سیروز ناشی از عفونت مزمن ویروس هپاتیت C (HCV) تحت پیوند کبد قرار گرفت. او ۱۰ سال قبل از بیماری کبدی، HCV را از طریق انتقال خون در طی عمل جراحی بای پس عروق کرونر کسب کرده بود. بیماری کبدی ۲ سال قبل از پیوند کبد تشخیص داده شد، زمانی که او به خونریزی از مری دچار شده بود. خونریزی در نهایت کنترل گردید، اما بیمار پس از آن به آسیت (تجمع مایع در حفره صفاق) و انسفالوپاتی کبدی

دچار شد، که تنها به طور متوسط با درمان پزشکی به کنترل در آمد. او همچنین از دیابت وابسته به انسولین رنج می برد. در زمان ۴ ماه ارزیابی اولیه پیش از پیوند، آزمون هـای عملکرد کبد AST ی units/L ۴۳ (طبیعی، units/L ۴۰-۱۰)، ALT ی units/L ۴۲ (طبیعی، units/L ۱۲۲-۳۶)، بیلی روبین mg/dL ۲/۹ (طبیعی، mg/dL ۱/۲-۰/۱)، آلبومین g/dL ۲/۶ (طبیعی، g/dL ۵-۳/۴)، و زمان پروترومبین طولانی مدت نسبت نرمال بین‌المللی یا INR (international normalized ratio) ۱/۸ را نشان دادند. به واسطه سنجش ایمنی مرتبط با آنزیم، آنتی-HCV منفی بود. ژنوتیپ HCV از نوع ۱ بود. بیمار پس از ۱۲ ماه به درمان اینترفرون آلفا به علاوه ریباویرین پاسخ نداد. ارزیابی‌های بار ویروسی در IU/mL ۵۰۰,۰۰۰ بالا بود.

پیوند کبد بدون مشکل انجام شد. بازسازی صفـراوی به واسطه کولیدو کوکولیدوکوستومی (آناستوموز [پیوند] انتها به انتهای مجـرای مشترک صفـراوی از دهنـده به گیرنـده) با قـرار دادن یک لولـه T ی تخلیـه خـارجی صفـراوی در جریـان بهبود آناستوموز انجـام پذیـرفت [choledochocholedochostomy : عمل پیوند دادن بخش های تقسیم شده از مجرای مشترک صفراوی؛ anastomosis : اتصال مجدد دو جریـان]. در معاینه ریزنمونه، به طور اتفاقی به کارسینـوم هپـاتوسلولار پی برده شد. درمان بیمار با تاکرولیموس داخل وریـدی (جهت کاهش در عدم پذیرش پیوند) به صورت تزریق مداوم در سرتاسر ۲۴ ساعت و کورتیکو استروئید ها به منظور سرکوب ایمنی (همچنین برای کمک به جلوگیری از عدم پذیرش پیوند) آغاز گردید. تاکرولیموس در روز دوم به درمان خوراکی تغییر یافت. در روزهای ۷-۱، جهت پیشگیری علیه عفونت سایتومگالوویروس (هپاتیت و پنومونی)، گانسیکلوویر داخل وریدی داده شد؛ پس از توقف در تجویز گانسیکلوویر، آسیکلوویر خوراکی با دوز بالا روزانه ۴ بار به مدت ۳ ماه به عنوان پروفیلاکسیِ ادامـه علیه عفونت سایتومگالوویروس داده شـد. همچنین، تـری متوپریـم - سولفامتوکسازول دوبـار در هفته بـه عنوان پروفیلاکسی علیه پنومونی پنوموسیستیس داده شد.

عملکرد آلوگِرافت بلافاصله پس از پیوند مثبت بـود. در روز ۷ ام AST بـرابـر بـا units/L ۴۰، آلکالیـن فسفاتـاز units/L ۱۳۸ (طبیعی، units/L ۱۲۲-۳۶)، و بیلی روبین mg/dL ۶/۲ بود. تشخیص افتراقی عملکرد غیر طبیعی کبد، آسیب در جریان نگهداری کبد بین اهدا و پیوند، ترومبوز شریان کبدی، و به ندرت هپاتیت هرپس سیمپلکس بود. بیوپسی از کبد در روز ۷ ام، آسیب در جریان نگهداری را نشان داد. تاکرولیموس و پِردنیزون خوراکی برای کمک به جلوگیـری از عدم پذیـرش پیونـد، در روز ۱۲ ام قطع شد. در روز ۲۱ ام، بیوپسی کبد هیچ مدرکی از عدم پذیرش سلولی را نشان نداد و آزمون‌های کبدی عالی بودند : AST ی units/L ۱۸ آلکالین فسفاتاز units/L ۹۶، و بیلی روبین mg/dL ۲. کـراتینین سرم mg/dL ۲/۲ (طبیعی، mg/dL ۱/۴-۰/۵) بود، و دوز تاکرولیموس خوراکی کـاهش یافت. روز ۲۸ ام، آزمـون هـای عملکـرد کبدی بـرای AST تا units/L ۲۹۶، آلکالیـن فسفاتـاز تا units/L ۴۹۷، بیلی روبیـن تا mg/dL ۷ بالا رفتند. تشخیص افتراقی عملکرد غیرطبیعی کبد، عدم پذیرش سلولی حاد و انسداد صفراوی بود. هپاتیت سایتومگالوویروس محتمل بود، اما این بیماری معمولاً پس از ۳۵ روز رخ می دهد، و بیمار پروفیلاکسی را برای سایتومگالوویروس دریافت نمود. بیوپسی کبد عدم پذیرش سلولی حاد را نشان داد.

بیمار با دو دوز داخل وریدی از متیل پِردنیزولون و پس از آن با پِردنیزون خوراکی تحـت درمان قرار گرفت. سطح خونی تاکرولیموس در محـدوده درمانی بود. پیگیری بیوپسی کبد ۲ هفته بعد، تغییر چرب خفیف را نشان داد و عدم پذیرش وجود نداشت. AST برابر با units/L ۱۵، آلکالین فسفاتاز units/L ۲۴۵، و بیلی روبین mg/dL ۱/۶ بود.

یک ماه بعد، ۲/۵ ماه پس از پیوند، AST مجدداً تا units/L ۱۵۵ بالا رفت، اما آلکالین فسفاتاز در units/L ۱۷۸ بدون تغییر ماند. بیوپسی، تغییر چرب متوسط، نکروز هپاتوسیت لوبار، و التهاب خفیف پورتال، سازگار با عفونت هپاتیت C پس از پیوند یا برطرف شدن عدم پذیرش را نشان داد. سنجش واکنش زنجیره ای پلیمراز برای RNA ی HCV انجام نشد، زیرا می توانست مثبت و ارزش پیش آگهی آن محدود باشد. گمان بالینی هپاتیت C راجعه بود. مصرف تاکرولیموس و پردنیزون ادامه یافت. دو ماه بعد، عملکرد کبد به حالت عادی بازگشت.

شش ماه پس از پیوند، لوله T از سیستم زهکشی صفرا برداشته شد. بیمار بلافاصله درد پراکنده شدیدی را در شکم تجربه کرد. کشت از صفرا، اشریشیاکولی، و انترکوکوس فسیوم مقاوم به ونکومایسین را رشد داد. گمان بالینی، تخلیه صفرا به درون شکم بود. بیمار با سفتریاکسون و لینزولید تحت درمان قرار گرفت. به منظور بهبود جریان صفرا، اندوسکوپیک رِتروگِراد کُلانژیو پانکِراتوگرافی (ERCP) با اِسفَنکتروتومی انجام پذیرفت [ERCP : تکنیکی که از ترکیب اندوسکوپی و فلئوروسکوپی (تصویر برداری به کمک پرتو X) برای تشخیص و درمان برخی مشکلات صفراوی یا سیستم مجرایی پانکراس استفاده می کند؛ اسفنکتروتومی : برداشت عضله اسفنکتر]. دو روز بعد بیمار ترخیص شد.

هشت ماه پس از پیوند، بیمار به ادم تحت جلدی فراگیر (آناسارکا) و بثورات در اندام تحتانی دچار گردید. آزمون های کبد او به طور خفیف غیر طبیعی بودند. هماتوکریت و شمار گلبول سفید طبیعی بودند. نیتروژن اوره خون mg/dL ۵۴ (طبیعی، mg/dL ۲۴-۱۰)، و کراتینین سرم mg/dL ۲/۸ (طبیعی، mg/dL ۱/۲-۰/۶) بود. اورینالیز (آزمایش ادرار) پروتئین +۴ و

بیش از ۵۰ گلبول قرمز را در هر میدان با قدرت بالا نشان داد. بیوپسی پوست، لکوسایتوکِلاستیک واسکولیت (LCV) را نشان داد [LCV : واسکولیت یا التهاب عروق خونی کوچک]. کِرایوگلوبولینِمی تشخیص داده شد [کرایوگلوبولینمی : وضعیتی پزشکی که در آن خون واجد مقادیر زیادی کـرایوگلوبولین می شود؛ کرایوگلوبولین هـا پروتئین هـایی (عمدتاً خود ایمونوگلوبولین ها) اند که در دمای پایین نامحلول می شوند].

چهار سال پس از پیوند، آزمون های کبد بیمار، به استثنای افزایش های متناوب خفیف AST و ALT ، طبیعی بودند. پیگیری بیوپسی های کبد، تغییر چرب متوسط تا شدید با التهاب خفیف پورتال سلول مونونوکلئر را نشان دادند. بیمار، مبتلا به دیابتِ وابسته به انسولین باقی ماند. عملکرد کلیه، با کراتینین سرم حدوداً mg/dL ۱/۴، به طور خفیف غیرطبیعی است. کیفیت زندگی او خوب می باشد. او در حال حاضـر به مصرف تاکرولیموس و پردنیزون ادامـه می دهد. در مقایسه با سایر دریافت کنندگان پیوند، این بیمار در معرض خطر بالای توسعه سیروز و از دست دادن پیوند است.

**توضیح**

بیماران دریافت کننده پیوند در طول چند ماه نخست پس از پیوند مهم ترین عفونت های خود و مخاطره آمیز ترین آنها برای حیات را دارند. فاکتور های حاضر پیش از پیوند ممکن است مهم باشند. بیماری زمینه ای ممکن است در حساسیت نسبت به عفونت دست داشته باشد. بیمار ممکن است ایمنی اختصاصی نداشته باشد (برای مثال، ممکن است هیچگـاه با سایتومگالو ویروس مواجه نشده باشد) اما عضو پیوندی ممکن است از دهنده ی سایتو مگالوویروس مثبت باشد یا انتقال خون ممکن است ویروس را منتقل سازد. بیمار ممکن است عفونت نهفته ای داشته باشد که بتواند در جریان دوره سرکوب ایمنی پس از پیوند، فعال شود؛ مثال ها عبارتند از: عفونت ها با هرپس سیمپلکس ویروس، واریسلا - زوستر ویروس، سایتومگالوویروس، و سایرین، از جمله سل. بیمار ممکن است دارو های سرکوب کننده ایمنی را قبل از پیوند دریافت نماید.

عامل اصلی تعیین کننده عفونت نوع پیوند است : کبد، قلب، ریه، کلیه، و غیره. مدت زمان و پیچیدگی عمل جراحی نیز اهمیت دارد. عفونت ها تمایل به درگیر ساختن عضو پیوندی یا رخ دادن در ارتباط با این عضو دارند. در بیماران دریافت کننده پیوند کبد، جراحی پیچیده بوده و می تواند ساعت ها به طول بیانجامد. نوع تخلیه صفرا یک شاخصه ی مهم از عفونت شکمی است. ارتباط مستقیم مجرای صفراوی دهنده با روده کوچک دریافت کننده (کولیدو کوژژونوستومی) بیش از ارتباط مجرای صفراوی دهنده با مجرای صفراوی از پیش موجود دریافت کننده (کولیدوکولیدوکوستومی) زمینه را برای عفونت دستگاه صفراوی مهیا می سازد [choledochojejunostomy : آناستوموز مجرای مشترک صفراوی با ژژونوم (تهی روده)]. بیماران دریافت کننده پیوند کبد با عمل جراحی به مدت ۱۰-۵ ساعت، به طور میانگین یک رویداد از عفونت پس از پیوند را دارند، در حالی که کسانی که جراحی آنها بیش از ۲۵ ساعت طول می کشد، به طور میانگین سه رویداد را خواهند داشت. بیماران دریافت کننده کبد مستعد ابتلا به هپاتیت و پنومونی سایتو مگالوویروس هستند. دریافت کنندگان پیوند قلب - ریه نیز در معرض ابتلا به پنومونی سایتومگالوویروس می باشند. گانسیکلوویر در اوایل دوره ی پس از پیوند در کاهش اثر بیماری سایتومگالوویروس پس از پیوند مؤثر است. سایر دارو هـا که اغلب به عنوان پروفیلاکسی برای عفونت پس از پیونـد داده می شوند، عبارتند از : آسیکلوویر برای هرپس سیمپلکس و واریسلا- زوستر؛ تری متوپریم - سولفامتوکسازول برای پنومونی پنوموسیستیس؛ آمفوتریسین B یا سایر دارو های ضد قارچی برای عفونت های قارچی، کاندیدیازیس اولیه و آسپرژیلوس؛ ایزونیازید برای سل؛ و یک سفالسپورین نسل سوم یا سایر آنتی بیوتیک ها برای عفونت های باکتریایی. این آنتی بیوتیک ها اغلب قبل، در جریان، و مدت کوتاهی پس از عمل داده می شوند تا از عفونت های زخم و سایر عفونت‌هایی که مستقیماً با عمل ارتباط دارند، جلوگیری نمایند.

درمان سرکوب کننده سیستم ایمنی در بیماران دریافت کننده پیوند نیز این بیماران را مستعد ابتلا به عفونت می‌سازد. کورتیکواستروئیدها در دوزهای بالا، که برای کمک به جلوگیری از عدم پذیرش پیوند یا جلوگیری از بیماری پیوند علیه میزبان به کار می روند؛ تکثیر سلول T، ایمنی وابسته به سلول T، و بیان ژن های سایتوکاین را بازداشته و بنابراین بر روی ایمنی سلولی، تشکیل آنتی بادی و التهاب، اثر عمده ای می گذارند. بیمارانی که دوز های بالایی از کورتیکو استروئید ها را دریافت می کنند، به طور فزاینده ای در معرض ابتلا به عفونت‌های قارچی و دیگر عفونت‌ها قرار دارند. سیکلوسپورین (یک پپتید) و تاکرولیموس (یک ماکرولید) بر روی عملکرد سلول T جهت جلوگیری از عدم پذیرش پیوند عمل می کنند. سایر دارو های سرکوب کننده ایمنی و سرمِ آنتی لنفوسیت نیز مورد استفاده اند. در مجموع، عوامل سرکوب کننده ایمنی می توانند محیطی را فراهم سازند که در آن، عفونت ها در دریافت کنندگان پیوند رخ دهند.

مورد ۱۹ یک بیمار با پیوند مغز استخوان را ارائه می دهد و مشتمل بر توضیحاتی در مورد عفونت هایی است که در این حالت اتفاق می افتند.

**مورد ۱۹ : پیوند مغز استخوان**

یک مرد ۳۰ ساله مبتلا به لوکمی میِلوئیدی تحت پیوند آلوژنیک مغز استخوان از برادر خود با آنتی ژن لکوسیت انسانی یا HLA ( human leukocyte antigen) همسان قرار گرفت. پیش از پیوند، این بیمار تابش به کل بدن و دوز بالای سیکلوفسفامید برای تخـریب دائمی لوکمی

(سرطان خون)، سلول هـای هماتوپویئتیک (خون‌ساز)، و سلول های لنفوئید (لنفی) را دریافت نمود.

اولین عارضه عفونی ۱۰ روز پس از پیوند، پیش از رخ دادن اینگِرافمِنت، نمایان گردید [اینگرافمنت : الحاق بافت پیوند شده در بدن میزبان]. بیمار موکوزیت (التهاب دردناک و زخم شدن غشای مخاطی پوشاننده دستگاه گوارش)، انتریت (التهاب روده کوچک)، و نوتروپنی شدید (کاهش غیر طبیعی نوتروفیل ها) با شمار گلبول سفید ۱۰۰ سلول در هر میکرو لیتـر (طبیعی، cells/µL ۱۰,۰۰۰–۳۴۰۰) داشت. او سفتازیدیم، فلوکونازول، آسیکلووير، و تری متوپریم – سولفامتوکسازول را به صورت پروفیلاکسی دریـافت نمود. با این حال، او به تب دچار شد و بیمار به نظر می رسید.

گمان بالینی، سپتی سمی احتمالی باکتریایی مربوط به نوتروپنی، با منبع احتمالی از دهان یا دستگاه گوارش بود. احتمال دیگر، عفونت خط مرکزی مورد استفاده برای درمان داخل وریدی بود. عفونت قارچی، با کاندیدا در خون یا پنومونی آسپرژیلوس نیز محتمل بود. اگرچه، این عفونت ها معمولاً بعد از پیوند آلوژنیک مغز استخوان، دیرتر رخ می دهند. بیمار مدت کوتاهی پس از پیوند مغز استخوان، به منظور جلوگیری از بیماری پیوند علیه میزبان، درمان با سیکلوسپورین، و پردنیزون با دوز پایین را آغاز کرد، که او را مستعد ابتلا به سایر عفونت های فرصت‌طلب می ساخت، اما وقوع این عفونت ها نیز در چند هفته نخست پس از پیوند کمتر احتمال دارد.

هنگامی که در روز ۱۰ ام بعد از پیوند، وضعیت بیمار به وخامت گرایید، تصور شد او عفونت باکتریایی دارد. کشت خون به دست آمد، و پوشش آنتی بیوتیک گرم منفی از سفتازیدیم به مروپنم تغییر یافت. ونکومایسین در انتظار نتیجه ی کشت خون اضافه شد. فلوکونازول به وُریکونازول تغییر پید کرد. در روز ۱۲ ام، گزارش شد که کشت خون برای استرپتوکوکوس های ویریدانس مثبت است. بیمار بهبود یافت. درمان آنتی بیوتیکی تا افزایش شمار گلبول سفید به بیش از µL/ ۱۰۰۰ ادامه داشت.

روز ۳۰ ام پس از پیوند، بیمار جهت مراقب در خانه ترخیص شد. او پیوند را پذیرفت و دیگر نوتروپنیک نبود اما درمان سیکلوسپورین و پردنیزون را برای بیماری خفیف پیوند علیه میزبان دریافت کرد.

روز ۶۰ ام پس از پیوند، بیمار به تب، تهوع، درد مشخص اپیگاستریک (فوق المعدی) و اسهال دچار گردید. گمان بالینی، انتریت سایتومگالوویروس یا وخیم شدن بیماری پیوند علیه میزبان با درگیر کردن دستگاه گوارش بود. بین روز های ۳۰ ام و ۶۰ ام، درمان با سیکلوسپورین و پردنیزون به تدریج کاهش یافت، زیرا بیماری پیوند علیه میزبان با ثبات بود. در روز ۶۰ ام، بیمار در بیمارستان بستری شد و دستگاه گوارش فوقانی و تحتانی وی توسط اندوسکوپی مورد بررسی قرار گرفت. ترشحات مخاطیِ سازگار با عفونت سایتومگالوویروس مشاهده و نمونه برداری شدند. در بررسی بافت شناسی، اجسام انکلوژن درون هسته ای بزرگ، سازگار با عفونت سایتومگالوویروس مشاهده گردیدند. کشت سایتومگالوویروس مثبت بود. بیمار با گانسیکلووير تحت درمان قرار گرفت و بهبود یافت.

بیمار تا روز ۱۲۰ ام، هنگامی که آزمون های غیر طبیعی عملکرد کبد و اسهال ایجاد شدند، خوب نبود. کولونوسکوپی (بررسی اندوسکوپیک روده بزرگ) تشخیص وخیم شدن بیماری پیوند علیه میزبان را نتیجه داد. دوز های سیکلوسپورین و پردنیزون بیمار افزایش یافت.

روز ۱۵۰ ام پس از پیوند، بیمار به تب و سرفه دچار گشت، و به ارتشاح ریوی چندگانه پی برده شد. محتمل ترین تشخیص، پنومونی قارچی، احتمالاً در نتیجه ی گونه های آسپرژیلوس بود، اگرچه پنومونی های پنوموسیستیس جیرووسی و ویروسی نیز محتمل بودند. بیمار تحت برونکوسکوپی با شستشو و بیوپسی از نایژه قرار گرفت. کشت از بافت بیوپسی، آسپرژیلوس فومیگاتوس را رشد داد. بیمار با وریکونازول تحت درمان قرار گرفت. این درمان به مدت ۲ هفته در بیمارستان و آنگاه روزانه به طور سرپایی به مدت ۳ هفته ادامه داشت. دوز های سیکلوسپورین و پردنیزون نیز کاهش یافتند.

با رسیدن به روز ۳۰۰ ام، بیمار عاری از عفونت های فرصت طلب بود. بیماری پیوند علیه میزبان در او فروکش کرد، و از دوز های سیکلوسپورین و پردنیزون کاسته شد، و سپس این دارو ها قطع شدند. لوکمی میلوئیدی مزمن او در بهبودی باقی ماند. او ۳۳۰ روز پس از پیوند مغز استخوان، به کار تمام وقت خود بازگشت.

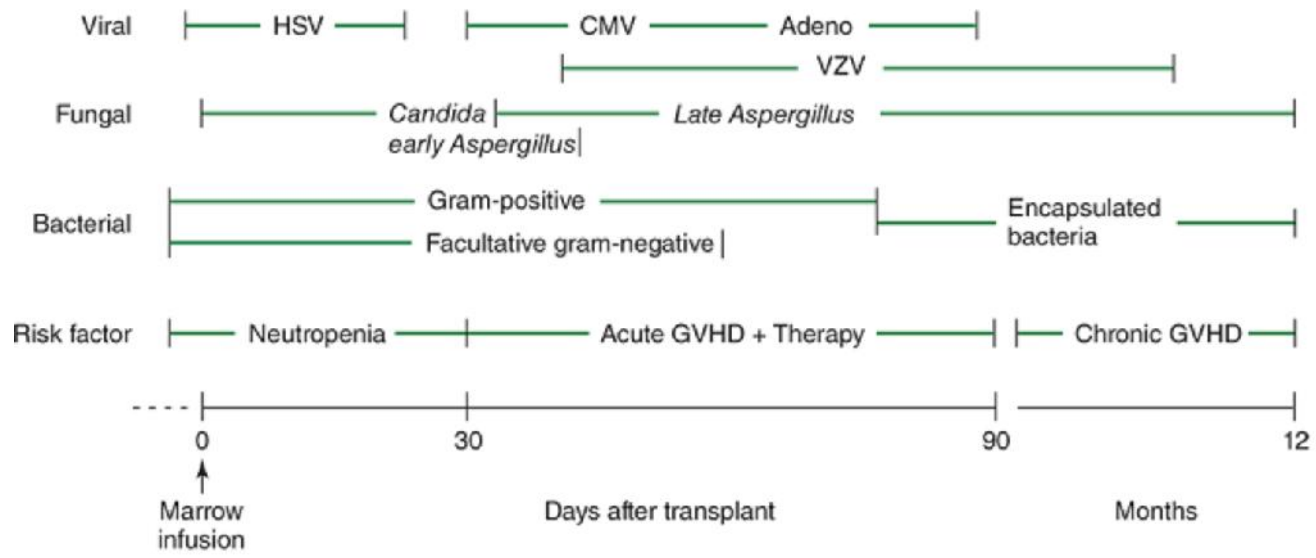
**توضیح**

بیمارانی که تحت پیوند مغز استخوان قرار می گیرند، شیمی درمانی و پرتو درمانی را به منظور تخـریب سیستم هـای هماتوپویئتیک و ایمنی دریافت می کنند. نتیجه، نوتروپنی شدید و ایمنی سلولی غیرطبیعی است تا پیوند مغز استخوان انجام شود. به دلیل نوتروپنی، بیماران دریافت کننده پیوند مغز استخوان، در مقایسه با بیمارانی که پیوند عضو سخت را دریافت کرده و نوتروپنیک نیستند، به طور ویژه در خطر بالای ابتلا به عفونت قرار دارند. بیمارانی که پیوند آلوژنیک مغز استخوان شده اند، همچنین در معرض خطر برای بیماری پیوند علیه میزبان به سر می برند، در حالی که این بیماری در اشخاصی که پیوند اتولوگ مغز استخوان شده اند (یعنی، مغز استخوان قبلاً برداشت شده ی خود یا سلول های بنیادی را دریافت کرده اند) رخ نمی دهد. درمان سرکوب کننده ایمنی که برای کنترل بیماری پیوند علیه میزبان به کار می رود، نیز به فراهم ساختن محیطی که در آن بیماران در خطر بالای ابتلا به عفونت قرار می گیرند، کمک می کند.

عفونت هـا و زمـان احتـمالی رخ دادن آنها در شکل ۱–۴۸ نشان داده شده اند. در جریان ماه نخست پس از پیوند، پیش از روی دادن اینگرافمنت،

به دلیل شیمی درمانی و پرتودرمانی، نوتروپنی شدید و سطوح مخاطی آسیب دیـده وجود دارد. بیماران در بیشترین خطـر برای عفونت هـای ناشی از باکتری های گرم منفی و گرم مثبت اند که بخشی از فلور نرمال پوست، دستگاه گوارش، و دستگاه تنفسی به شمار می روند. عفونت راجعه ی هرپس سیمپلکس ویروس نیز ممکن است در این زمان اتفاق بیافتد.

در ماه های دوم و سوم، پس از روی دادن اینگرافمنت، بیماران همچنان در ایمنی هومورال و سلولار دچار اختلال هستند. این اختلال در بیماران مبتلا به بیماری حاد پیوند علیه میزبان شدید تر است. عفونت هـای اصلی عبارتند از : پنومونی بینابینی (حدود ۵۰٪ ناشی از سایتومگالوویروس)، پنومونی آسپرژیلوس، باکتریمی، کاندیدمی، و عفونت های تنفسیِ ویروسی. پس از گذشت ۳ ماه از پیوند، هم در ایمنی هومورال و هم در ایمنی سلولار بهبود تدریجی وجود دارد. این بازسازی ۲-۱ سال زمان می برد و می تواند به میزان قابل توجهی توسط بیماری مزمـن پیوند علیه میزبان دچـار اختلال شود. بیمـاران، در معرض خطـر برای عفونت هـای دستگاه تنفسی، معمولاً بـا باکتری هـای کپسول دار نظیـر استرپتوکوکوس پنومونیـه (فصل ۱۴) و هموفیلوس آنفولانزا (فصل ۱۸) هستند.




*شکل ۱-۴۸. فاکتور های خطر مستعد کننده و عفونت های با بروز بالا با زمان پس از پیوند سلول بنیادی انسان (CMV، سایتومگالوویروس؛ GVHD، بیماری پیوند علیه میزبان [graft-versus-host disease]؛ HSV، هرپس سیمپلکس ویروس؛ VZV، واریسلا - زوستر ویروس).*

درمان ضد میکروبی پروفیلاکتیک به طور روتین در بیماران دریافت کننده پیوند مغز استخوان استفاده می شود. تری متوپریم - سولفامتوکسازول برای ۶ ماه یا در طول مدت سرکوب ایمنی تجویز می گردد تا از پنومونی پنوموسیستیس جلوگیری به عمل آورد. آسیکلوویر از زمان پیوند تا روی دادن اینگرافمنت داده می شود تا از عفونت هرپس سیمپلکس جلوگیری کند. گانسیکلوویر داخل وریدی اغلب در اوایل پس از پیوند و به دنبال آن، آسیکلوویر خوراکی یا گانسیکلوویر خوراکی برای کمک به جلوگیری از بیماری شدید سایتومگالوویروس داده می شـود؛ استفاده از این پروفیلاکسی بر اساس این که آیا دهنـده، گیرنـده، یا هر دو، مدرکی از عفونت قبلی بـا سایتومگالوویروس داشته باشند یا خیر، فرق می کند. فلئوروکوئینولون ها یا سفالوسپورین های نسل سوم ممکن است در جریان دوره اینگرافمنت برای کمک به جلوگیری از عفونت های باکتریایی داده شوند. عوامل ضد قارچی – فلوکونازول، پوساکونازول، یا وریکونازول (بر اساس این که آیا بیماری پیوند علیه میـزبان وجود دارد یا خیـر) – ممکن است به عنـوان پروفیـلاکسی برای بیماری قارچی به کار روند. استفاده از ونکومایسین برای جلوگیری از عفونت های ناشی از باکتری های گرم مثبت، تا اندازه ای به دلیل انتخاب بالقوه برای عفونت انتروکوکی مقاوم به ونکومایسین، بحـث انگیـز است. پس از بازگشت سیستم ایمنی به عملکرد طبیعی، ایمونیزاسیـون مجـدد با توکسوئید هـای کزاز و دیفتری، واکسن های پلی ساکاریدی پنوموکوکی و هموفیلوس آنفولانزا، و واکسن های ویروسی کشته شده (مانند پولیو و آنفولانزا) باید در نظر گرفته شود.

### عفونت های در حال ظهور

موارد زیر درباره عفونت های جدید در حال ظهور بحث می نمایند. در چنین رویداد هایی، اولویت در تشخیص، جدا سازی، و درمان اشخاص آلوده، و نظارت بر انتشار، مهار و کنترل درون جمعیت در معرض خطر می باشد.

**مورد ۲۰ : کوروناویروس سندرم تنفسی حاد شدید (SARS-CoV)، هنگ کنگ، ۲۰۰۳**

در ۱۱ فوریه ۲۰۰۳، وزارت بهداشت چین به سازمان بهداشت جهانی (WHO) اعلام نمود که ۳۰۵ مورد از سندرم تنفسی حاد شدید یا سارس (SARS) با عامل ناشناخته در استان گوانگدونگ با سرایت به کارکنان

مراقبت های بهداشتی و به افراد در تماس، رخ داده است. پنج مورد مرگ گزارش گردید.

در ۲۶ فوریه، مردی که به چین و هنگ کنگ سفر کرده بود در هانوی (پایتخت ویتنام) با یک بیماری تنفسی بستری گردید؛ او بعداً از جان باخت. متعاقباً، ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی در هانوی، بیماری مشابهی را بروز دادند. در اواخر ماه فوریه، دسته دومی در هنگ کنگ گزارش گردید که با یک بیمار که به جنوب چین سفر کرده بود، ارتباط داشت.

اکثر بیماران مبتلا به سارس از علائم ویروسیِ تنفسی فوقانی، منجر به پنومونی برخوردار بودند. میزان مرگ و میر تقریباً ۱۰٪، با مرگ و میر بالاتر در بیماران بالای ۶۵ سال، بود. در ۱۲ مارس، WHO هشداری جهانی در مورد شیوع صادر کرد و نظارت در سرتاسر جهان را خواستار شد. در ۱۹ مارس، ۲۶۴ بیمار در ۱۱ کشور گزارش شدند. کوشش های وسیعی برای مهار، از جمله غربالگری فرودگاه، جدا سازی، و قرنطینه در مقیاس وسیع وسیع انجام پذیرفت.

آزمایش نمونه ها توسط میکروسکوپ الکترونی و میکرواری ویروس، یک کوروناویروس جدید، به نام SARS-CoV، را نشان داد. این ویروس از طریق قطرات تنفسی و تماس نزدیک شخص به شخص گسترش یافت. تصور می شود میزبان طبیعی SARS-CoV خفاش، و میزبان حدواسط آن گربه های سیوِت باشند که باعث پیدایش عفونت های انسانی در بازار های حیوانات شده اند.

در جریان اپیدمی سارس، بیش از ۸۰۰۰ مورد احتمالی و ۷۷۴ مورد مرگ از ۲۹ کشور گزارش گردید. از سال ۲۰۰۴ تاکنون هیچ موردی از سارس در هیچ کجایی از جهان گزارش نشده است.

**مورد ۲۱ : آنفولانزای مرغی، ۲۰۱۴-۲۰۰۳**

انواع متعددی از آنفولانزای A در جمعیت پرندگان وحشی و اهلی در سرتاسر جهان پخش اند و بر اساس قطعات ژنی هماگلوتینین (H) و نورآمینیداز (N)، به انواع آنفولانزای A ی مرغی کم پاتوژن یا LPAI ( low pathogenic avian influenza A) و آنفولانزای A ی بسیار پاتوژن یا HPAI (highly pathogenic influenza A) تقسیم می شوند. عفونت های انسانی اسپورادیک با انواع کم پاتوژن رخ داده، با بیماریِ عموماً خفیف همراه هستند، در حالی که طیف در انواع بسیار پاتوژن از بیماری خفیف تا مرگ می باشد. بهترین مثال شناخته شده از HPAI، H5N1 است، اما دیگر ساب تایپ ها، از جمله H7N7 و H9N2 نیز می توانند بیماری شدید انسانی را ایجاد نمایند.

از نوامبر سال ۲۰۰۳ تاکنون، بیش از ۶۰۰ مورد اسپورادیک از عفونت انسانی با آنفولانزای A ی مرغی کم پاتوژن (H5N1)، عمدتاً توسط ۱۵ کشور در آسیا، آفریقا، اروپا، اقیانوس آرام، و خاور نزدیک، ویتنام، و مصر، گزارش شده است، که بالاترین تعداد موارد گزارش شده تا به امروز بوده است. در ۸ ژانویه ۲۰۱۴، نخستین مورد از عفونت انسانی با H5N1 در آمریکا و کانادا گزارش شد. تقریبا ۶۰٪ از موارد به مرگ منتهی شدند.

در مارس ۲۰۱۳، عفونت های انسانی با آنفولانزای مرغی H7N9 در چین، با ۱۳۲ مورد و ۴۴ مرگ گزارش شدند. اکثر بیماران بیماری تنفسی شدیدی داشتند، و حدوداً یک سوم از آنها جان باختند. در جریان ماه مه تا ماه دسامبر ۲۰۱۳، گزارشات جدید از عفونت H7N9 کمتر به چشم می خوردند. کاهش در موارد احتمالاً ناشی از بسته شدن بازار های پرندگان زنده همراه با تغییر در آب و هوا بود. از ژانویه ۲۰۱۴ تاکنون، همزمان با فرا رسیدن هوای سرد، بر فراوانی موارد گزارش شده افزوده شده است.

اکثر اشخاص آلوده با مرغ های بیمار یا مرده یا پرندگان وحشی تماس داشتند، اما در برخی گروه ها مدرکی از انتقال غیر پایدار انسان به انسان پس از تماس نزدیک و طولانی وجود دارد.

نگرانی اصلی درباره آنفولانزای مرغی ظهور سویه ای جدید با قابلیت انتقال پایدار انسان به انسان است که ویرولانس بالایی برای اشخاص به همراه دارد. بررسی ها نشان داده اند که پنج جانشینی برای ترانسفورم شدن ویروس H5N1 به یک پاتوژن قابل انتقال توسط هوا کافی است. انجام این بررسی ها بحث انگیز اند، و آنها برای اطمینان از این که سویه ها به طور تصادفی آزاد نگردند، یا اطلاعات نتوانند توسط گروه های تروریستی برای مهندسی ویروس های بسیار پاتوژن به کار برده شوند، بسیار تنظیم شده می باشند.

**مورد ۲۲ : هانتاویروس، دره یوسمیت، ۲۰۱۲**

در ۱۶ اوت ۲۰۱۲، خدمات پارک ملی دو مورد تأیید شده از سندرم ریوی هانتاویروس (hantavirus pulmonary syndrome) یا HPS را در بازدید کنندگان از پارک ملی یوسمیت در کالیفرنیا، اعلام نمود. تا ۱۰ نوامبر، در مجموع ۱۰ مورد تأیید شده، با ۳ مورد منتهی به مرگ، وجود داشت. بازدید کنندگان در کلبه های چادری روستای کاری (Curry)، که بین پارچه های برزنت بیرونی و دیواره های داخلی عایق گذاری شده بود، اقامت داشتند. هجوم موش گوَزنی تشخیص داده شد، و مهمانان با ادرار و مدفوع جونده، که حاوی ویروس بود، تماس داشتند.

بیماران تب، لرز، درد عضلانی، سر درد، و علائم گوارشی را بروز دادند، که تا تنگی نفس و شوک پیش رفت. تقریباً ۲۶،۰۰۰ بازدید کننده از مواجهه احتمالی مطلع گردیدند. به منظور از بین بردن مناطقی که می توانست به عنوان زیستگاه موش به خدمت گرفته شود، کلبه ها به طور گسترده پاکسازی و بازسازی شدند.

**مورد ۲۳ : کوروناویروس سندرم تنفسی خاور میانه (MERS-CoV)، عربستان، ۲۰۱۲**

در سال ۲۰۱۲، یک کوروناویروس جدید از یک بیمار که از پنومونی در عربستان درگذشت، کشف شد.

در ۲۰ سپتامبر ۲۰۱۲، یک پزشک در عربستان کشت یک ویروس تنفسی از یک بیمار مبتلا به پنومونی را برای شناسایی به آزمایشگاه دکتر فوشیئر در هلند ارسال نمود. این ویروس به واسطه تعیین توالی نسل بعد به عنوان یک کوروناویروس جدید، مرتبط با کوروناویروس سندرم تنفسی حاد شدید (SARS-CoV) شناسایی گردید. در طول چندین ماه بعد، تا ۱ ژوئیه ۲۰۱۴، صد ها مورد، با بیش از ۲۵۰ مورد مرگ، به ثبت رسید. موارد در شبه جزیره عربستان یا کشور های نزدیک به آن و در مسافرانی که از این کشور ها باز می گشتند، یافت شدند. اکثر بیمارانِ مبتلا به بیماری شدید سالمند بودند یا بیماری های همراه داشتند، و مرگ و میر کلی حدود ۳۰٪ برای موارد گزارش شده بود، اما احتمالاً در نتیجه ی عدم گزارش موارد خفیف، کمتر بوده است.

MERS-CoV با بیماری تنفسی حاد و تب بروز نموده، تا پنومونی پیش می رود. ویروس انتشار از فردی به فرد دیگر را از طریق تماس نزدیک نشان داده، اما هیچ مدرکی از انتشار پایدار در جامعه در دست نیست.

تصور می شود MERS-CoV در اصل از خفاش ها منشأ گرفته باشد. پی برده شد که شتر ها در نواحی تحت تأثیر، سرم مثبت اند، و ممکن است میزبان های حدواسط برای انسان ها باشند. PCR برای تشخیص استفاده می شود، و درمان اختصاصی وجود ندارد، گرچه مراقبت حمایتی به طور اساسی ثمربخش است.

**مورد ۲۴ : شیوع ابولا، غرب آفریقا، ۲۰۱۴**

در ۲۱ مارس ۲۰۱۴، وزارت بهداشت گینه یک شیوع را در میان ۴۹ نفر، با ابتلا به بیماری مشخص شونده با تب، اسهال، و استفراغ، با مرگ و میر ۵۹٪ گزارش نمود. نمونه های آزمایش شده در انستیتو پاستور در فرانسه برای ابولا ویروس (گونه ابولا ویروس زئیر) مثبت بودند.

در ۳۰ مارس، موارد در کشور همسایه، لیبریا، گزارش شد، و در ماه مه، موارد در سیرالئون شناسایی گردیدند. از ۱۸ ژوئیه، این شیوع به بزرگ ترین شیوع مستند از بیماری ابولا ویروس تاکنون، با ۵۲۸ مورد ابتلا و ۳۳۷ مورد مرگ (میزان مرگ و میر ۶۴٪) تبدیل شده است.

موارد با شروع ناگهانی تب و ضعف همراه با سردرد، درد عضلانی، استفراغ، و اسهال مشخص شدند. حدود ۵۰-۳۰ درصد از بیماران علائم خونریزی دهنده را تجربه کردند. دوره کمون معمولاً ۱۰-۸ روز است، اما می تواند از ۲ تا ۲۱ روز متغیر باشد. بیماران مبتلا به بیماری شدید، ترومبوسیتوپنی (کاهش در تعداد پلاکت ها)، خونریزی، و نارسایی چند اندامیِ منجر به شوک و مرگ را توسعه دادند.

در حالی که گونه قطعی میزبان مشخص نشده است، شواهد از خفاش های میوه خوار به عنوان مخزن حمایت می کنند. ویروس در ابتدا در پی تماس با حیوانات وحشی آلوده به انسان ها انتقال پیدا نمود، و سپس از طریق تماس نزدیک با مایعات بدنی، نظیر خون، ادرار، عرق، مایع منی، و شیر مادر، از شخصی به شخص دیگر انتشار یافت. در مایع منی، ذرات ویروسی می توانند تا ۶۱ روز پس از آغاز بیماری از موارد بهبود یافته، یافت شوند. تصور می شود بسیاری از بیماران در آفریقا پس از دست زدن به خویشاوند جان باخته خود، به هنگام خاکسپاری مرسوم آلوده شده اند.

تشخیص از طریق شناسایی آنتی ژن ابولا ویروس، RNA، یا آنتی بادی ها در خون صورت می پذیرد. مراقبت از بیمار حمایتی بود، با جایگزینی شدید مایعات و الکترولیت ها انجام می شود. در حال حاضر، واکسن ها و درمان های جدید، بر اساس مورد، تحت توسعه و آزمایش هستند.

از آوریل ۲۰۱۵، شمار کلیِ بیش از ۲۵,۰۰۰ موردِ مشکوک و تأیید شده، با بیش از ۱۰,۰۰۰ مورد مرگ وجود داشته است. اقدامات کنترل شیوع، با قرنطینه اجباری و دفن کنترل شده ی اجساد آلوده، ردیابی و کوشش های نظارتی شدید، و ارائه تجهیزات و آموزش پزشکی، افزایش یافتند. برای پرواز های بین المللی از ناحیه شیوع، غربالگری مسافران جهت تب و علائم مرتبط انجام گرفت. این اقدامات به طور اساسی از تعداد موارد جدید، به ویژه در اکثر نواحی آلوده در لیبریا و سیرالئون کاست.

در نیجریه، سنگال، آمریکا، اسپانیا، مالی، و انگلستان، موارد وارد شده شناسایی گردیدند. در نیجریه، انتقال محدود به یک ناحیه، به ۲۰ مورد انجامید، اما انتشار متعاقب در این کشور متوقف شد. در حالی که خطر ورود بیماران آلوده ی دیگر به آمریکا پایین است، توصیه شده است که کارکنان مراقبت های بهداشتی متوجه علائم و نشانه های بیماری ابولا ویروس در مسافرانی که از نواحی شیوع باز می گردند، باشند. این بیماران به شدت قرنطینه شده تا نتیجه ی آزمون های تشخیصی به دست آید.

ترکیب یک بیماری ویروسی بسیار ویرولانت جدید با جمعیتِ به لحاظ ایمونولوژیکی دست نخورده و انتشار پایدار شخص به شخص، به شدت نگران کننده بوده و خطری اساسی برای بهداشت جهانی محسوب می شود. منابع پزشکی محدود در کشور های تحت تأثیر، درمان بیماران و توقف انتقال را بسیار دشوار می سازد. پاسخ به این شیوع مستلزم همکاری های منطقه ای و بین المللی همراه با اعزام کارشناسان، کارکنان آموزش دیده ی مراقبت های بهداشتی، و تجهیزات حفاظت فردی و سایر تجهیزات پزشکی است. شکست در مهار این شیوع یا شیوع های مشابه به یک اپیدمی گسترده با پیامد های ویرانگر آن منجر می شود.

---

حسن جهاندیده – حسین جهاندیده

Jahandideh@ketabdownload.com