وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

منشورات جامعة دمشق
كلية الطب البشري

الجراثيم و الفيروسات الطبية

الدكتور تيسير البني
مدرس في قسم الطب المخبري

الدكتورة عواطف عرفات
مدرسة في قسم الطب المخبري

الدكتور أحمد السحار
مدرس في قسم الطب المخبري

جامعة دمشق

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

المحتوى

الموضوع	المؤلف	الصفحة
مقدمة		7
الجزء الأول : علم الجراثيم العام	د. البني	9
مدخل إلى علم الأحياء الدقيقة	= =	11
الفصل الأول: بنية الخلية الجرثومية	= =	15
الفصل الثاني: تصنيف الجراثيم الهامة طبيا و النبيت الطبيعي	= =	37
الفصل الثالث: نمو الجراثيم وتغذيتها	= =	47
الفصل الرابع: الوراثيات الجرثومية	= =	55
الفصل الخامس : العاثيات	= =	69
الفصل السادس: إمراض العدوى الجرثومية و الوبائيات	= =	75
الفصل السابع: الوسائل الدفاعية للثوي	= =	109
الفصل الثامن: مبادئ التعقيم و التطهير	= =	123
الفصل التاسع : الصادات الحيوية	= =	131
الفصل العاشر: المقاومة للصادات الحيوية	= =	153
الفصل الحادي عشر: التشخيص المخبري للأمراض الجرثومية	= =	165
الجزء الثاني : علم الجراثيم السريري	د. البني	179
الفصل الأول : المكورات العنقودية	= =	181
الفصل الثاني: المكورات العقدية	= =	191
الفصل الثالث: النيسرية	= =	205
الفصل الرابع: العصيات إيجابية الغرام المبوغة الهوائية	= =	215
الفصل الخامس: العصيات إيجابية الغرام غير المبوغة	= =	221
الفصل السادس: العصيات سلبية الغرام – الأمعائيات : الإشريكية, السلمونيلة, الشيغيلة, الضمات, العطيفات,الملوية, الكلبسيلة, الأمعائية , السراتية	= =	227
الفصل السابع : العصيات سلبية الغرام المرتبطة بمصادر حيوانية البروسيلة , الفرانسيسلة , اليرسنية , الباستوريلة	= =	263
الفصل الثامن: الزائفة	= =	277
الفصل التاسع: العصيات سلبية الغرام المتعلقة بالسبيل التنفسي المستدميات , البورديتيلة , الفيلقية	= =	281
الفصل العاشر:المتفطرات , المتفطرات اللا نموذجية , الجذام	= =	293
الفصل الحادي عشر: الشعيات , النوكاردية	= =	311
الفصل الثاني عشر: الجراثيم اللا هوائية : العصوانيات, المطثيات	= =	315
الفصل الثالث عشر: الملتويات: اللولبيات, البورلية, البريميات	= =	329
الفصل الرابع عشر: العوامل الجرثومية النادرة	= =	343
الفصل الخامس عشر : الريكتسية و الإيرليخية	د. السحار	351

تابع المحتوى

الموضوع	المؤلف	الصفحة
الفصل السادس عشر: المتدثرة	د. سحار	367
الفصل السابع عشر : المفطورات	= =	389
الجزء الثالث : علم الفيروسات		397
الفصل الأول: المدخل إلى علم الفيروسات	د. سحار	399
الفصل الثاني: فيروسات DNA غير المغلفة	= =	471
الفصل الثالث: فيروسات DNA المغلفة	= =	489
الفصل الرابع: فيروسات الكبد	د. عرفات	523
الفصل الخامس:فيروسات RNA إيجابية الطاق	= =	539
الفصل السادس: الفيروسات القهقرية	= =	559
الفصل السابع: فيروسات الـ RNA سلبية الطاق	د. سحار	567
الفصل الثامن: فيروسات RNA ثنائية الطاق	د. عرفات	593
الفصل التاسع : عوامل إخماجية غير تقليدية	= =	595

Damascus University

بسم الله الرحمن الرحيم

مقدمة

تحتل الأمراض العدوائية التي تسببها الجراثيم و الفيروسات حيزاً كبيراً من الممارسة الطبية السريرية في كافة الاختصاصات وفي كافة الأعمار . إن دراسة هذه الكائنات المجهرية المسببة لتلك الأمراض قد شهدت وما زالت تطوراً متسارعاً وكبيراً خلال السنوات القليلة الماضية وهي تكتسب أهمية كبيرة عند الأطباء و طلاب الطب .

لقد استقينا معلومات هذا الكتاب من مراجع عديدة مرموقة وحديثة انكليزية و ألمانية و فرنسية. كما اجتهدنا أن يشمل الكتاب المواضيع الهامة للطالب والطبيب و نأمل أن يشكل لبنة أخرى في بناء المكتبة الطبية العربية . لقد حاولنا الالتزام في المصطلحات و التسميات ما جاء في المعجم الطبي الموحد بما له من فضل كبير في توحيد لغتنا الطبية العربية العريقة وما عليه من بعض التحفظات القليلة . ومما لا شك فيه أن الذين لم يألفوا لغة المعجم الطبي الموحد ويعتادوا عليها سيجدون بعض الصعوبة في سياق دراسة هذا الكتاب لكن هذه العقبة تزول مع اعتياد طلاب الطب على هذه المصطلحات وحفظها مع ما يقابلها باللغة اللاتينية و يبقى الكمال لله وحده , لا ندعي الكمال ولكننا اجتهدنا في تنسيق هذا الكتاب أن يصدر بشكل جذاب غني بالصور و الجداول و المخططات التوضيحية .

والله ولي التوفيق

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الجزء الأول

علم الجراثيم العام

Basic Bacteriology

Damascus University

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

تاريخ الأمراض العدوائية:

عرفت الأمراض العدوائية منذ آلاف السنين لكن المعلومات عن كثير من العوامل الممرضة المسببة لها لم تتوفر إلا منذ حوالي قرن ونيف من الزمن , لقد جاء في تعاليم أبو قراط الطبية أن الأخماج التي تحدث في أماكن معينة وفي أوقات محددة (أوبئة) تنجم عن تغيرات في الهواء , استمر هذا المفهوم بالظهور في كثير من المصطلحات مثل حمى المستنقعات و الملاريا التي سيطرت على الرأي الأكاديمي حتى نهاية القرن التاسع عشر بالرغم من حقيقة أن تاجر الملابس الهولندي van Leeuwenhoek (1632-1723) كان قد رأى ووصف الجراثيم منذ القرن السابع عشر مستخدماً مجهراً بدائياً صنعه بنفسه.

في وقت كانت نظرية التوالد التلقائي هي المقبولة عموماً لم يكن ممكناً التفكير بطريقة أخرى حتى استطاع عالم الأحياء الدقيقة الفرنسي باستور L. pasteur في النصف الثاني من القرن التاسع عشر أن يدحض مبدأ التوالد الذاتي ويبرهن على دور بعض الأحياء الدقيقة المجهرية في حدوث بعض الأمراض التي تنتقل عن طريق العدوى , كما أثبت باستور أنه يمكن الوقاية من بعض الأمراض الجرثومية وذلك عن طريق اللقاحات باستعمال جراثيم ميتة أو مضعفة .

العالم الألماني روبرت كوخ R. Koch كان له أيضاً فضل كبير في تطوير علم الجراثيم حيث قام بدراسة طرق التلوين و طرق زراعة الجراثيم على الأوساط المغذية كما اكتشف الجراثيم المسببة للسل عام 1882 و الجراثيم المسببة للكوليرا عام 1883 .

في أواخر القرن التاسع عشر أنشئت أولى المخابر لتشخيص الأمراض العدوائية مثل السل و الحمى التيفية و الملاريا و طفيليات الأمعاء و الإفرنجي و السيلان البني و الخناق, بعد أن بدأت تتطور صناعة العدسات و المجاهر عمل كل من باستور و كوخ و غرام بين عامي 1860 و 1900 على تطوير تقنيات التلوين و الأوساط الصلبة لعزل واستنبات الأحياء الدقيقة التي مازالت تستخدم حتى يومنا هذا. ومع نهاية القرن التاسع عشر تم تحديد عدد من الأحياء الدقيقة كمسببات لأمراض مألوفة بتطبيق فرضيات كوخ- هنلة

التي صاغها كوخ عام 1890 والتي سيرد تفصيلها لاحقاً . إن تطوير إجراءات وقائية و علاجية فعالة في العقود الأخيرة قد قلل و أحياناً قضى نهائياً على أوبئة وجائحات خطيرة مثل الجدري و الطاعون و الحمى البقعية و الخناق وغيرها من الأمراض المعدية و أصبح لدينا أدوية نوعية لعلاج كثير من الأمراض العدوائية ونتيجة لهذه التطورات ذهبت الأبحاث باتجاهات أخرى وكأن الأمراض العدوائية أصبحت تحت سيطرتنا وهذا خطأ كبير بالواقع. لقد اكتشفت عوامل ممرضة لم تكن معروفة سابقاً تسبب أمراضاً جديدة كما أثبتت عوامل ممرضة قديمة مألوفة قدرتها على تطوير أشكال جديدة لتفرض نفسها من جديد وتؤكد قدرة العوامل الممرضة على الاستفادة من قابلية التغيير الوراثية النوعية عندها في التكيف مع الظروف المتغيرة. كل هذا يتطلب من الكادر الطبي أن يمتلك حداً أدنى من المعرفة عن هذه العوامل لكي يتجاوب بفعالية في ظل هذه المتغيرات في حقل الأمراض العدوائية.

العوامل الممرضة Pathogens

آ- الكائنات المعدية تحت الخلوية: و تشمل كلاً من ***1- البريونات*** **Prions** (جسيمات بروتينية معدية أو خامجة) . تشير الأدلة إلى أن جزيئات بروتينية تسبب أمراضاً تنكسية في الجهاز العصبي المركزي مثل مرض ياكوب كروتز فيلد و الكورو و الرَاعُوش scrapie (الْتهابٌ دِماغِيٌّ في الماشِيَة) عند الأغنام واعتلال الدماغ الإسفنجي الشكل البقري (**BSE**) المعدي .

2- الفيروسات وهي متطفلة داخل خلوية مجبرة تحوي نوعاً واحداً فقط من الحمض النووي إما دنا DNA أو رنا RNA و لا تمتلك جهاز أنزيمي منتج للطاقة و لا جهاز تركيب البروتينات و تجبر خلايا المضيف المخموجة بتركيب أجزاء الفيروس .

ب- المكروبات بدائيات وحقيقيات النوى: Prokaryotic and Eukaryotic

حسب اقتراح ويز Woese الذي لاقى قبولاً عاماً في السنوات الأخيرة فإن عالم الأشياء الحية يقسم إلى ثلاثة حقول: ***الجراثيم bacteria و العتائق archaea و حقيقيات النوى eucarya*** . في هذا النظام يقسم كل حقل إلى ممالك. تقع المكروبات الممرضة في كل من حقل الجراثيم و حقل حقيقيات النوى .

▪ الجراثيم Bacteria:

يشمل هذا الحقل مملكة الجراثيم الحقيقية متغايرة التغذية كما يضم كل الجراثيم الممرضة للإنسان والممالك الأخرى مثل جراثيم الزراقم Cyanobacteria غير الممرضة . يقدر عدد الأنواع الجرثومية على الأرض بمئات الآلاف اكتشف منها حوالي 5500 نوع فقط .

▪ العتائق Archaea:

يشمل هذا الحقل أشكالاً تعيش في شروط بيئية متطرفة تتضمن جراثيم أليفة للحرارة thermophilic ومفرطة الإلفة للحرارة hyperthermophilic و أليفة الملح halophilic و مولدة للميثان methanogenic , الاسم القديم للـ archaea هو الجراثيم الموغلة في القدم archaebacteria وهي بالواقع نوع من المستحاثات الحية وهي عموماً غير ممرضة . الجراثيم محبة الحرارة تنمو بنشاط في الينابيع الحارة و الجراثيم مفرطة الإلفة للحرارة المكتشفة حديثاً تعيش قرب فوهات البراكين في أعماق البحار وتنمو في درجات حرارة تتجاوز 100°م .

▪ حقيقيات النوى Eucaryotae:

وتضم كل أشكال الخلايا التي تمتلك نواة حقيقية بما فيها مملكتي النبات والحيوان . والمكروبات الممرضة من حقيقيات النوى تضم أنواع من الفطور و الأوالي.

– لقد تطورت الخلايا ضمن نمطين مختلفين مبدئياً , الأول هو الخلايا بدائية النوى **Prokaryotic** و تشمل الجراثيم و العتائق Archaea و الثاني هو الخلايا حقيقية النوى **Eukaryotic** وتضم كما ورد أعلاه الفطور و الأوالي و الديدان وخلايا مملكتي النبات و الحيوان و الإنسان .

يبين الجدول (1) أهم الفروق بين هذين النمطين من الخلايا .

- الجدول (1) مقارنة بين خلايا بدائيات النوى و حقيقيات النوى .

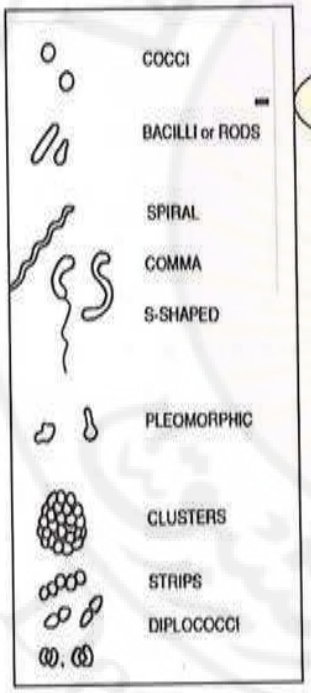
بدائيات النوى *Prokaryotic* وتشمل: الجراثيم و الـ *Archaea*	حقيقيات النوى *Eukaryotic* تضم الطحالب و الفطريات والطفيليات(*protozoa* الأوالي)
▪ شبه نواة ليس لها غشاء نووي حولها	▪ نواة حقيقية لها غشاء نووي يحددها
▪ المادة النووية عبارة عن صبغي واحد وهو شريط مفرد ملتف من DNA	▪ صبغيات متعددة مرتبة
▪ تنقسم الخلايا بالانشطار الثنائي	▪ لها جهاز انقسام خيطي Mitosis
▪ لها جدار خلوي قاس يحدد شكلها مؤلف من الببتيدوغليكان باستثناء المفطورات يفتقر إلى الستيرولات sterols	▪ يحيط بها غشاء خلوي لا يحتوي على الببتيدوغليكان لكن يحتوي على الستيرولات
▪ لا تملك متقدرات mitochondria ولا جهاز غولجي ولا شبكة هيولية باطنة	▪ تملك هذه العضيّات organelles آنفة الذكر
▪ حجم الريباسات (ريبوسومات) 70S	▪ حجم الريباسات 80S
▪ الدنا DNA لا يترافق مع الهيستونات	▪ الدنا DNA يترافق مع الهيستونات

Damascus University

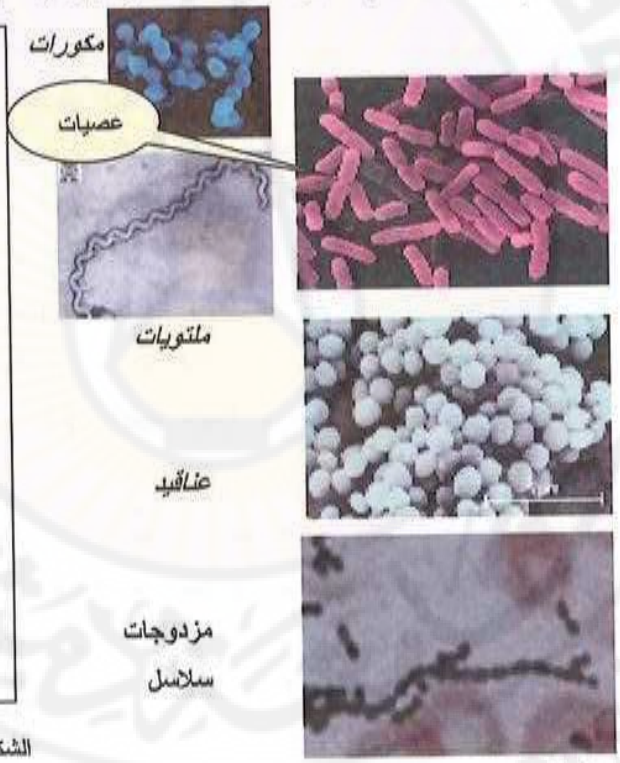
الخلية الجرثومية Bacterial Cell

1- الصفات الشكلية Morphology of bacterial cell

تصنف الجراثيم من حيث الشكل إلى ثلاث مجموعات أساسية : أ- المكورات Cocci
ب- العصيات Bacilli or Rods ج- الملتويات Spirochetes . شكل (1-1)
إن تسمية المكورات تشير إلى شكلها الكروي أما العصيات (الشكل العصوي) فلها أشكال مختلفة فهي مستقيمة أو منحنية أو على شكل حرف S بينما تكون الملتويات حلزونية الشكل . (الصور 1-1) تظهر بعض أشكال الجراثيم و توضعها



الشكل 1-1



الصور 1-1

المكورات : -بشكل عناقيد : مكورات عنقودية - بشكل سلاسل (عقود) : مكورات عقدية أو بشكل أزواج - العصيات : ولها أشكال مختلفة - الملتويات : ولها أيضاً أشكال مختلفة

إن الجدار الخلوي القاسي أو المرن للخلية الجرثومية يمنحها شكلها المميز الذي يعتبر أحد المعايير الهامة التي تستعمل في تمييزها و تشخيصها مخبرياً وفي تصنيفها عموماً, ومن هنا فإن الجراثيم عديمة الجدار الخلوي كالمفطورات **Mycoplasma** تكون متعددة الأشكال **Pleomorphic** وليس لها شكل محدد . وبالإضافة إلى الشكل فإن طريقة توضع الجراثيم هامة أيضاً, فعلى سبيل المثال إن بعض المكورات تتوضع بشكل أزواج (المكورات المزدوجة **diplococci**) والبعض الآخر على شكل سلاسل (العقديات) والبعض الآخر على شكل عناقيد (العنقوديات) . هذه التوضعات تتحدد عن طريق التوجه ودرجة الالتصاق بين الجراثيم خلال عملية الانقسام الخلوي . إن توضع العصيات والملتويات يعتبر قليل الأهمية نسبياً من الناحية الطبية.

يتراوح حجم الجراثيم وسطياً من **0.3** حتى **5** مكرون . إن أصغر الجراثيم حجماً (المفطورات) تعادل بحجمها حجم أكبر الفيروسات (الفيروسات الجدرية) . تعتبر المفطورات أصغر المتعضيات القادرة على التواجد خارج المضيف . إن أطول العصيات الجرثومية تصل إلى طول بعض الخمائر والكريات الحمراء البشرية (7 مكرون). إن تركيب الخلية *بدائية النوى* ***Prokaryotic cell*** باستثناء غلافها الخلوي المعقد هو أبسط منه عند الخلية *حقيقة النوى* ***Eukaryotic cell***

2- تركيب الخلية الجرثومية *Structure of Bacterial Cell*

2-1- شبه النواة *Nucleoid* :

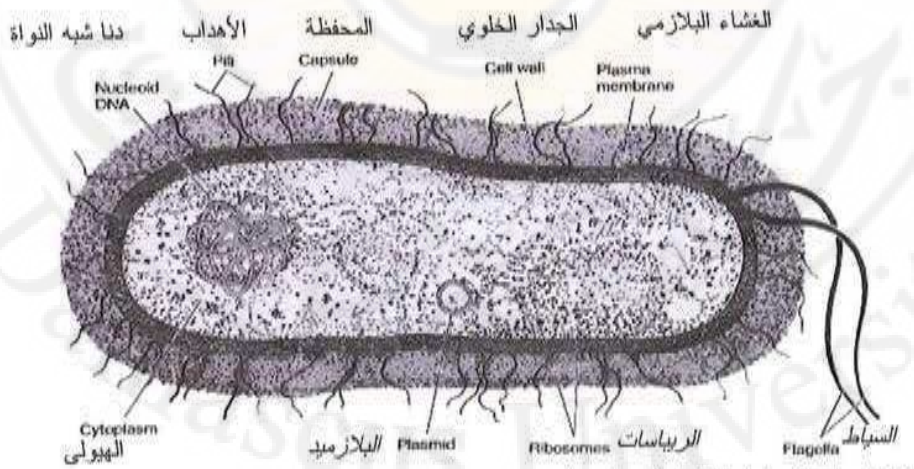
يمكن رؤيتها بالمجهر الضوئي في المحضّرات الملونة بطريقة خاصة كطريقة فولجن ***Feulgen*** وتتألف من شريط مضاعف من *الدنا* ***DNA*** مفرد حلقي غالباً (لكن يمكن أن يكون خطياً عند بعض الأنواع الجرثومية), يتوضع في الهيولى وهو غير محاط بغشاء نووي و يدعى ***بالمجين الجرثومي*** ***Bacterial Genome*** ويبلغ طوله حوالي1000 ضعف طول الخلية الجرثومية .

يلتف شريط الدنا المزدوج حول نفسه بشكل حلزوني (اللفة الواحدة الحلزونية تضم 10 أزواج من الأسس) وهذا بدوره و بواسطة إنزيم ***الجيراز*** ***Gyrase*** يلتف حول محوره

بعكس عقارب الساعة مرة أخرى (اللفة الواحدة تضم 15 لفة حلزونية) وهذا *الالتفاف الفائق* ***super coiling*** يساعد في توفير الطاقة والمكان اللازم لاحتواء ذلك الشريط الطويل داخل الخلية, ويتكون هذا الصبغي عند الإشريكية القولونية **E. coli** من $4.63 \text{ X}10^6$ زوج من الأسس التي ترمّز لـــ 4288 بروتين مختلف وقد أصبح تسلسل الأسس في الصبغي الجرثومي (الشيفرة الوراثية) لكثير من الأنواع الجرثومية معروف الآن.

ولأن شبه النواة لا تحتوي على غشاء نووي أو نوية أو مغازل انقسامية أو هستونات فالتشابه مع النواة في حقيقيات النوى قليل جداً . إن أحد الفوارق الرئيسية بين الدنا **DNA** الجرثومي و دنا **DNA** حقيقيات النوى هو عدم وجود **إنترونات introns** في الأول ووجودها في الثاني .

يسبح في الهيولى بنى وراثية صغيرة غير أساسية تدعى *البلازميدات* ***Plasmids*** وهي جزيئات حلقية خارج صبغية من الدنا أصغر من الصبغي الجرثومي بـــ 100 إلى 1000 مرة , تتضاعف بشكل تلقائي مستقل عن تضاعف الصبغي الجرثومي , وتحمل بلازميدات الجراثيم الممرضة للإنسان جينات هامة تحدد النمط الظاهري لتلك الجراثيم و جينات مسؤولة عن المقاومة للصادات بالإضافة لجينات مسؤولة عن *عوامل الفوعة* ***virulence*** المختلفة .



الشكل 1-2 بنية الخلية الجرثومية

بالرغم من أن البلازميدات هي خارج صبغية عادة إلا أنها يمكن أن تندمج مع الصبغي الجرثومي، وتوجد عند كل من إيجابيات و سلبيات الغرام ويمكن أن يوجد عدة أنواع مختلفة منها في خلية واحدة. *(1) - البلازميدات السارية transmissible* يمكن أن تنتقل من خلية لأخرى بالاقتران وهي كبيرة، وزنها الجزيئي (40-100 مليون) لأنها تحوي مجموعة من الجينات المسؤولة عن إنشاء الهدب الجنسي والأنزيمات اللازمة للنقل وهي توجد بعدد قليل من النسخ (1-3) في الخلية .

(2) - البلازميدات غير السارية Nontransmissible وهي صغيرة وزنها (3-20 مليون) لأنها لا تحوي جينات النقل و توجد غالباً نسخ كثيرة منها (10-60) في الخلية.

تحمل البلازميدات الجينات المرمزة للوظائف و البنى ذات الأهمية الطبية التالية:

(1) مقاومة الصادات و تتواسطها العديد من الأنزيمات.

(2) مقاومة المعادن الثقيلة كالزئبق والفضة و يتواسطها أنزيم مرجع reductase enzyme

(3) مقاومة الأشعة فوق البنفسجية و تتواسطها أنزيمات إصلاح الدنا.

(4) إنشاء الخمل أو الأهداب أو الأشواك التي تتواسط التصاق الجراثيم بالخلايا الظهارية

(5) إنشاء الذيفانات الخارجية ومن بينها العديد من الذيفانات المعوية

و هناك منتجات أخرى هامة ترمز لها جينات في البلازميدات هي:

(1) المبيدات الجرثومية Bacteriocins وهي ذيفانات أو أنزيمات تنتجها جراثيم معينة تكون قاتلة لجراثيم أخرى.

(2) أنزيمات مثبتة للأزوت في المستجذرة Rhizobium في عقيدات الجذور في البقول.

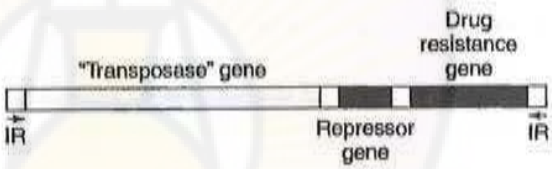
(3) الأورام التي تحدثها الجراثيم الأجرعية Agrobacterium في النباتات.

(4) عدة مضادات حيوية تنتجها المتسلسلة Streptomyces .

(5) العديد من أنزيمات التدرك degradative التي تنتجها جراثيم الزوائف Pseudomonas والقادرة على تنظيف أماكن الكوارث البيئية مثل بقع تسرب النفط و النفايات الكيماوية السامة.

البنقولات Transposons :

وهي قطع من الدنا تنتقل بسهولة من مكان لآخر إما ضمن أو بين دنا كل من الصبغي الجرثومي و البلازميدات و العاثيات لذلك يطلق عليها اسم الجينات القافزة, ويمكن أن ترمز لأنزيمات مقاومة الصادات أو لذيفانات معينة أو للعديد من أنزيمات الاستقلاب, ويمكن أن تحدث طفرات في الجينات التي تتدخل فيها أو أن تغير تعبير الجينات المجاورة. يمكن تمييز أربعة أجزاء في البنقولات ففي كل نهاية توجد متوالية دنا ذات تكرار مقلوب مسؤولة عن اندماج البنقول في الدنا المتقبل. و الجزء الثاني هو جين الترانسبوساز و هو أنزيم يتواسط عمليات القطع و الدمج . و الجزء الثالث هو الجين الكاظم repressor الذي ينظم كلاً من إنشاء الترانسبوساز و منتَج جين الجزء الرابع وهو في كثير من الحالات أنزيم يتواسط المقاومة للصادات الشكل (1-3)



الشكل1-3 جينات البنقول, هذا البنقول يحمل جين مقاومة للدواء IR= inverted repeat

وعلى عكس البلازميدات أو العاثيات لا تستطيع البنقولات التضاعف بشكل مستقل , فهي تتضاعف كجزء من الدنا المتقبل. ومن جهة أخرى يمكن أن يوجد أكثر من ترانسبوسون واحد في الدنا, فمثلاً يمكن أن يحوي البلازميد عدة بنقولات تحمل جينات مقاومة للأدوية . إن متواليات الغرز Insertion sequences هي نوع من البنقولات فيه عدد أقل من الأسس (800-1500 زوج) لأنها لا ترمز لأنزيمات الدمج integration enzyme الخاصة بها. ويمكنها إحداث طفرات في أماكن انغرازها و يمكن أن تتواجد بنسخ عديدة في نهايات الوحدات الكبيرة من البنقول.

2-2- الهيولى Cytoplasm :

تحتوي الهيولى على عدد كبير من المواد المذابة صغيرة وكبيرة الوزن الجزيئي و ***الرنا RNA*** و حوالي 20000 من ***الرياسات Ribosomes*** والتي عليها تتم عملية تركيب البروتينات وهي بحجم 16x18 nm ولها ثابت تثفيل 70 S ***(Svedberg unit)*** و وحيدتان 50 S و 30 S وهي بذلك تختلف عن ريباسات حقيقيات النوى ومنها خلايا الإنسان والتي لها ثابت تثفيل 80 S و وحيدتان 60 S و40 S والاختلافات في كل من الرنا الريباسي و البروتينات تشكل الأساس في التأثير الانتقائي لعدد من الصادات التي تثبط إنشاء البروتينات الجرثومية و ليس الإنسانية كما تحوي الهيولى على عدة أنواع مختلفة من الحبيبات التي تخدم كمناطق تخزين للمغذيات والتي تتلون بشكل مميز ببعض الأصبغة . فعلى سبيل المثال الفولوتين volutin هو احتياطي من الطاقة العالية المخزنة على شكل ميتافوسفات مكوثرة , ويبدو كحبيبة ميتاكروماتية لأنه يأخذ اللون الأحمر عند تلوينه بزرقة الميثيلين عوضاً عن اللون الأزرق كما يتوقع المرء , وهذه الحبيبات الميتاكروماتية مميزة للوتديات الخناقية المسببة للدفتريا.

2-3- الغشاء الهيولي أو السيتوبلازمي Cytoplasmic membrane :

يحيط بالهيولى ويقع مباشرة تحت طبقة الببتيدوغليكان من الجدار الخلوي وله تقريباً نفس بنية الغشاء الهيولي عند حقيقيات النوى لكنه على خلافها لا يحتوي **الستيرولات** باستثناء المفطورات Mycoplasma ويتألف من طبقة مضاعفة من الشحوم الفسفورية phospholipids يتخللها بروتينات مختلفة مثل: - ***البريمياز Premease*** ذات الدور المهم في النقل الفاعل للمواد المغذية كالسكاكر والحموض الأمينية و الشوارد و المعادن من الخارج إلى الداخل و كذلك - ***إنزيمات التركيب الحيوي*** للجدار الخلوي ثم - ***بروتينات النقل*** في أجهزة الإفراز أو الإطراح و يعرف منها حتى الآن أربعة أجهزة مختلفة ببنيتها وطرق عملها و بواسطتها يتم تحريك بروتينات إلى خارج الخلية وكذلك - ***البروتينات الحساسة أو بروتينات الإشارة*** وهي تنقل المعلومات من محيط الخلية إلى داخلها فقطعتها

المستقبلة تمتد للخارج و الناقلة للداخل و يتم تنظيم فعالية النقل بواسطة ارتباط جزيئات الإشارة بالوحدة المستقبلة , فالوحدة الناقلة تنقل المعلومات إلى بروتين منظم من خلال تفعيل وحدته الوظيفية , هذه القطعة المنظمة منه يمكنها عندئذ أن ترتبط بمتسلسلات أو أجزاء جينية نوعية و تفعل أو تعطل جيناً أو عدة جينات . وأخيراً - *إنزيمات السلسلة التنفسية* وهي موجودة عند الجراثيم ذات الاستقلاب الهوائي.

2-4- الجسيم المتوسط mesosome :

هو انغلاف في الغشاء الهيولي له دور مهم في الانقسام الخلوي حيث يكون هو منشأ الحاجز المعترض الذي يقسم الخلية إلى نصفين ومكان ارتباط الدنا الذي سيصبح الصبغي الجرثومي لكل من الخليتين البنتين .

2-5- ما حول الهيولى Periplasm :

هو الحيز بين الغشاء الهيولي و الغشاء الخارجي ويشكل 20-40% من حجم الخلية و يحتوي طبقة المورين و محلولاً هلامياً من البروتينات التي تشمل البروتينات الرابطة لركائز نوعية مثل الحموض الأمينية و السكاكر و الفيتامينات و الشوارد و أنزيمات حلمهة تشمل الفوسفاتاز القلوية و البيتا لاكتاماز β-Lactamases و غيرها.

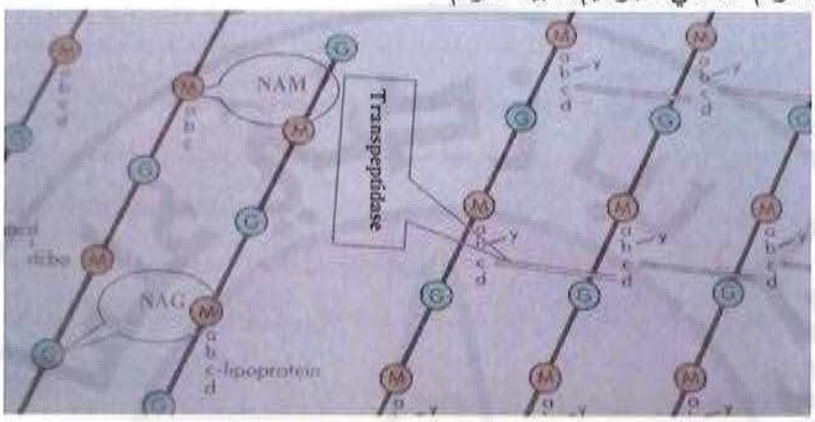
2-6 - الجدار الخلوي Cell Wall :

وهو الجزء الخارجي الذي يحيط بالخلية ويحدد شكلها عند كافة الجراثيم باستثناء المفطورات **Mycoplasma** التي يحيط بها فقط غشاء خلوي , ويؤمن حماية الخلية من الأخطار الخارجية ويسهل اتصالاتها بالبيئة المحيطة بها ويحافظ على منسوب الضغط الحلولي داخل و خارج الخلية .

بعض الجراثيم تملك مكونات سطحية خارج الجدار الخلوي مثل المحفظة **Capsule** و السياط **Flagella** و الأشعار أو الخمل **Fimbria** سنفصل بها لاحقاً .

العنصر البنيوي الأكثر أهمية في الجدار الخلوي هو *المورين* أو *الببتيدوغليكان* ***Murein (syn. Peptidoglycan)*** وهو مكوثر متغاير من سلاسل عديد السكريد مؤلفة من تناوب **N-acetyl glucosamine** و **N-acetyl muramic acid** يربط بينها ببتيدات قصيرة

مما يمنحها بنية شبكية(الشكل 1-4), يختلف تركيب الجدار الخلوي عند الجراثيم إيجابية الغرام عنه في الجراثيم سلبية الغرام .



(الشكل1-4)

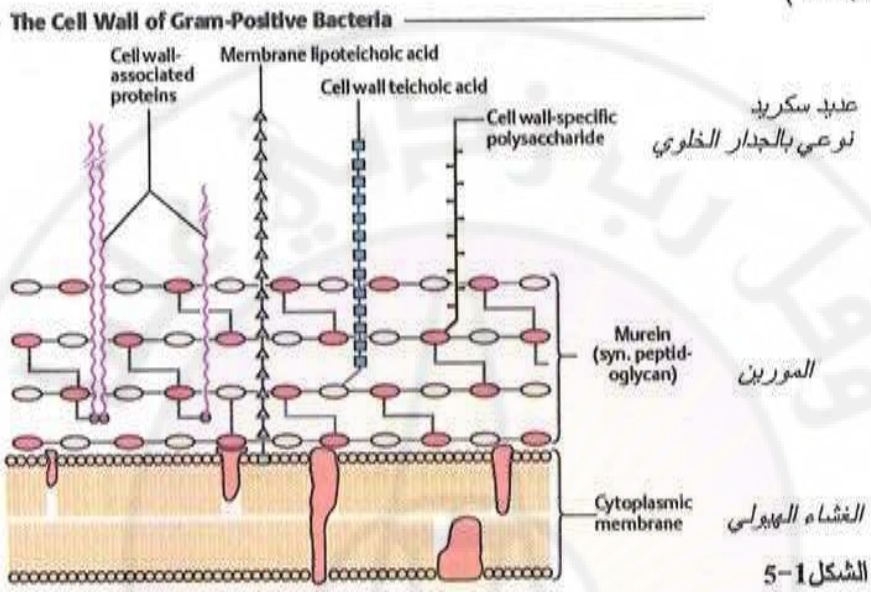
شبكة المورين N-acetyl glucosamine (NAG) و N-acetyl muramic (NAM)

2-6-1- الجدار الخلوي للجراثيم ايجابية الغرام: Cell Wall of Gr. pos. Bacteria

يتألف من عدة طبقات من المورين قد تصل إلى 40 طبقة (سماكتها 15- 80 نانومتراً) وتشكل 30% من الكتلة الجافة للجدار وهو أكثر ثخانة منه عند سلبيات الغرام, تتثبت الحموض التيكوئية الشحمية على الغشاء الهيولي بينما ترتبط الحموض التيكوئية مع المورين ودورها الفيزيولوجي غير معروف بالتفصيل , لكن من المرجح أنها تنظم فعالية الحالّات الذاتية وتوجه عملية النمو و الانشطار العرضاني في الخلية وهي تشكل كبرى المستضدات السطحية, عند الكائنات العليا يمكن للحموض التيكوئية أن تفعل الطريق البديل للمتممة و تحرض البالعات الكبيرة على إفراز السيتوكينات **Cytokines** .

يحتوي الجدار الخلوي أيضاً بروتينات مثل البروتين **A** وعامل التلازن **Clumping Factor** والبروتين الرابط للفبرونيكتين Fibronectin Binding Protein عند العنقوديات المذهبة و البروتين **M** عند العقديات المقيحة ومكان التثبيت لهذه البروتينات في الجدار الخلوي يمتد إلى أبعد من المورين ليصل إلى السلاسل الببتيدية وتعمل هذه البروتينات

غالباً كمحددات للإمراضية **Pathogenicity determinants** (التصاق نوعي، وقاية من البلعمة)



الشكل1-5

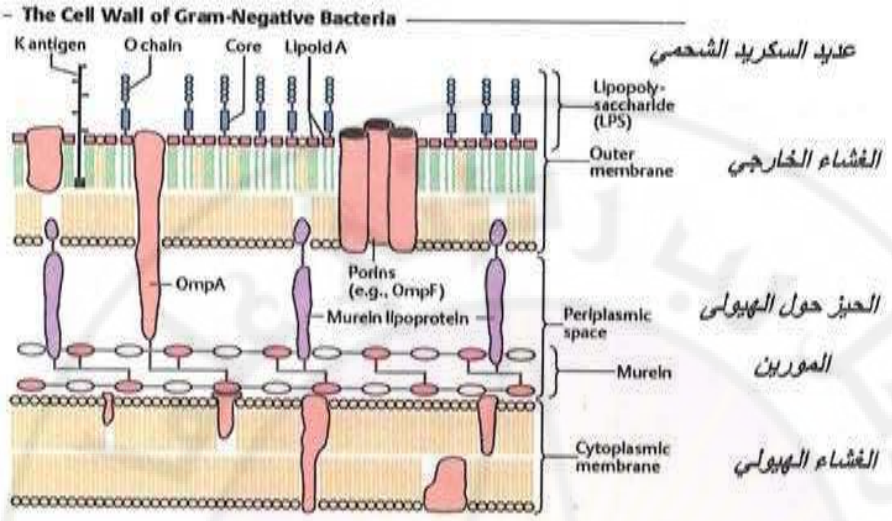
الجدار الخلوي لإيجابيات الغرام يظهر طبقة المورين الثخينة و البروتينات و الحموض التيكونية

2-6-2- الجدار الخلوي للجراثيم سلبية الغرام *Cell Wall of Gr. Neg. Bacteria* :

تبلغ ثخانة طبقة المورين عند سلبيات الغرام حوالي **2 nm** وتشكل 10% من الكتلة الجافة للجدار الخلوي والعنصر البنيوي البارز هنا هو الغشاء الخارجي **Outer Membrane** الحاوي على كثير من البروتينات (50%) بالإضافة لعديدات سكريد شحمية هامة جداً من الناحية الطبية .

- بروتينات الغشاء الخارجي :

- بروتين الغشاء الخارجي A (**OMPA**) و البروتين الشحمي المورين يشكلان روابط بين الغشاء الخارجي و المورين .
- البورينات والبروتينات المكونة للثقوب في الغشاء الخارجي تسمح بمرور المواد آليفة الماء ذات الوزن الجزيئي المنخفض إلى الحيز حول الهيولى **Periplasmic space**



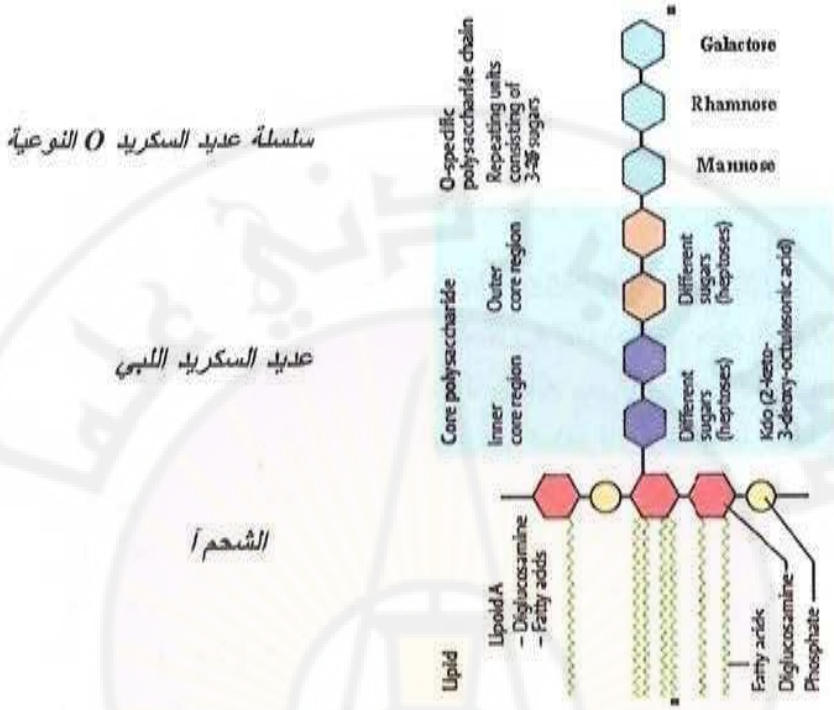
الشكل 1-6 الجدار الخلوي للجراثيم سلبية الغرام

- البروتينات المشاركة في الغشاء الخارجي تتألف من مكونات نوعية تمكن الجراثيم من الالتصاق على مستقبلات خلايا المضيف .
- إن عدداً من بروتينات الغشاء الخارجي هي بروتينات نقل والأمثلة على ذلك تتضمن بروتينات الـ **LamB** من أجل نقل المالتوز و الـ **FepA** من أجل نقل رابط الحديد Siderophore الخالب المعوي للحديد Ferric Enterochelin في الإشريكية كولي E. coli

- عديد السكريد الشحمي *Lipopolysaccharide (LPS)* :

يعرف هذا المعقد الجزيئي أيضاً **بالذيفان الداخلي** Endotoxin ويتألف من الشحم آ **A Lipid** ومن عديد السكريد اللبي و من سلسلة عديد السكريد **O** النوعية .

***الشحم آ Lipid A* :** هو المسؤول عن سمية **الذيفان الداخلي** Endotoxin حيث يحرض على تشكيل وإفراز السيتوكينات **Cytokines** التي تحدد الأعراض السريرية الناجمة عن هذا الذيفان وذلك من خلال ارتباطه سوياً والبروتينات الرابطة للـ**LPS** مع الـ **CD14** (أحد مستقبلات البالعات الكبيرة).



الشكل 1-6 الأجزاء الثلاثة لعديد السكريد الشحمي في الجراثيم سلبية الغرام

الانترلوكين1 **Interleukin 1 (IL-1)** والعامل المنخر للورم **Tumor Necrosis Factor (TNF)** يحثان على زيادة إنتاج البروستاغلاندين **E2** في تحت المهاد ما يسبب رفع عيار الحرارة في مركز تنظيم الحرارة المركزي وبالتالي حدوث الحمى . هناك تأثيرات أخرى للذيفان الداخلي مباشرة وغير مباشرة تشمل تحريض إنتاج العدلات و تكدس و تنكس الصفيحات الدموية والتخثر داخل الأوعية الناجم عن تفعيل العامل الـ **VII** و هبوط الضغط الدموي و غيرها.

يمكن للـ **LPS** أن تفعل الطريق البديل للمتممة أيضاً كما يمكن أن يؤدي تحرر كميات كبيرة من الذيفان الداخلي إلى الصدمة السمية **Septic Shock** . و التعقيم بالموصدة

Autoclave لا يخرب أو يعطل الذيفان الداخلي للجراثيم سلبية الغرام الموجودة في الشيء المراد تعقيمه حتى ولو أدى التعقيم إلى قتل تلك الجراثيم بكاملها, لذلك يجب أن تكون السوائل و الأدوية الوريدية خالية من الذيفان الداخلي (الجدار الخلوي أو بقاياه) وليس فقط من الجراثيم الحية (ويتم ذلك غالباً بالترشيح **Filtration**) .

- ***سلسلة عديد السكريد النوعي O The O-specific polysaccharide chain***

إن النوعية المستضدية تتأكد من خلال الوحدات المتكررة الانتهائية من عديد السكريد و التي تشكل طبقة أليفة للماء **Hydrophilic** تحيط بالخلية وهي ما يدعى المستضد **O** حيث ينتج عن بنيتها الكيماوية الدقيقة عدد كبير من المتغيرات المستضدية مفيدة في التنميط الجرثومي كالتفريق التفصيلي لأنواع السالمونيلا حيث يتجاوز عدد الأنماط المستضدية **O** الألف نمط .

ليست كل الجراثيم سلبية الغرام لديها **LPS** مكون من عدد مختلف من وحدات متكررة قليلة سكريد **Oligosaccharide** فالشحوم السكرية في الغشاء الخارجي للجراثيم التي تستعمر السطوح المخاطية كالنيسيريات السحائية و البنية و المستدميات النزلية و مستدميات دوكري لديها سكاكر قصيرة نسبياً و متفرعة . قورنت هذه السكاكر الشحمية الصغيرة مع النوع **R** من تراكيب ال **LPS** المبتورة التي تفتقد المستضد **O** و الناجمة عن طفرات على الجراثيم المعوية مثل **E. coli** فوجد أنها تشبه إلى حد كبير الغليكوسفنغوليبيد في أغشية خلايا الثدييات و الأنسب أن تدعى قليلات السكريد الشحمية Lipooligosaccharide (LOS) هذه الجزيئات تبدي اختلافات مستضدية و بنيوية كبيرة حتى في الذرية الواحدة .

قليلات السكريد الشحمية **LOS** هي أحد عوامل الفوعة الهامة فقد وجدت نماذج أو طبعات **Epitopes** منها تشبه بنى المضيف من خلالها يتمكن الجرثوم من التلص أو الهروب من الجواب المناعي للمضيف.

2-7- البروتوبلاست Protoplast و الكوراء Spheroplast والأشكال L

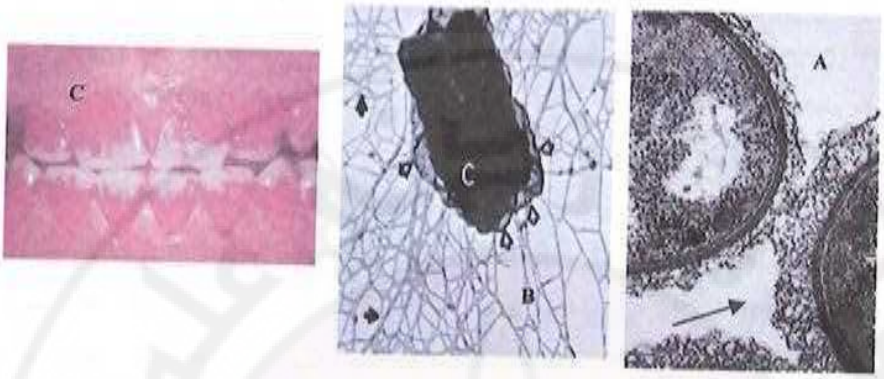
عندما نزيل الجدار الخلوي بالحلمهة بالأنزيمات الحالّة أو بواسطة تثبيط تصنيع المورين بالصادات كالبنسيلين ونضع الخلايا الجرثومية في وسط حلولي واق فإننا نحصل على ما يسمى *البروتوبلاست* من الجراثيم إيجابية الغرام *والكوراء* من الجراثيم سلبية الغرام (التي تحتفظ بالغشاء الخارجي و بقايا المورين).

والأشكال L (*L=Lister Institute*)هي جراثيم يكون المورين فيها معطوباً وفيه عيوب كتلك الناجمة عن صادات البيتالاكتام. وهي هشة جداً وغير مقاومة للتأثيرات الحلولية وهي مقاومة كلياً لصادات البيتا لاكتام التي توقف التركيب الحيوي للمورين .

الأهمية السريرية للأشكال L غير واضحة , فهذه الجراثيم يمكنها العودة إلى شكلها الطبيعي على عكس سابقاتها عند إيقاف العامل المسبب كالمعالجة بصادات البيتا لاكتام مما يؤدي إلى النكس و حدوث إنتان مزمن و استمرار بقاء الجراثيم في أماكن معزولة من الجسم وبما أنها مقاومة نسبياً للصادات فإن علاجها فيه صعوبة إلى حد ما .

2-8- المحفظة و الكنان السكري Capsule& Glycocalyx :

كثير من الجراثيم الممرضة تنتج أثناء نموها في بيئتها الطبيعية كميات كبيرة من مكوثر خارج خلوي يتألف عادة من عديد سكريد تنتجه أنزيمات متوضعة على سطح الخلية الجرثومية , هذا المكوثر قد يشكل طبقة كثيفة محددة تدعى *المحفظة* ***Capsule*** الصورة1-2 A (مع استثناء واحد معروف هو محافظ الـ **poly –D- glutamic Acid** لعصيات الجمرة وعصيات **Licheniformis**) أو يشكل شبكة رخوة من الخيوط تمتد من الخلية باتجاه الخارج تدعى *الكنان السكري* ***Glycocalyx*** (الصورة1-B2) الذي يلعب دوراً مهماً في التصاق الخلية الجرثومية بقوة إلى التراكيب المختلفة ، الجلد ، الصمامات القلبية ، والقثاطر و سطوح البيئة المحيطة و الخلايا النباتية و الحيوانية المضيفة وغيرها.



الصور 1-2
آ- المحفظة *Capsule* ب- الكنان السكري *Glycocalyx* ج- اللويحة السنية *Dental plaque*

في بعض الحالات تنتج الجراثيم كميات كبيرة من هذا المكوثر مشكلة طبقة تبدو منفصلة عن الخلايا تماماً وتدعى بالطبقة اللزجة ***Slime Layer*** أو الغشاوة الحيوية ***Biofilm*** ، فالعقديات الطافرة ***Streptcoccus mutans*** الموجودة في الفم مثلاً تستخدم إنزيمين لتركيب سلسلة طويلة من الدكستران ***Dextrans*** و الليفان ***Levan*** (بوليميرات للغلوكوز و الفركتوز على التوالي) مصدرها تدرك السكروز , هذه تشكل الكنان السكري الذي يعزى إليه قدرة هذه الجراثيم على الالتصاق الشديد على ميناء الأسنان كما يمكن بواسطته أن تلتقط خلايا أخرى من العقديات الطافرة أو من أجناس أخرى لتشكل ما يدعى *اللويحة السنية* ***Dental plaque*** وتشكيل نقطة بدء النخر السني بمساعدة الحموض الناجمة عن الاستقلاب الجرثومي في المكان.

العقديات الفموية وجراثيم أخرى يمكن أيضاً أن تلتصق على الصمامات القلبية وتنتج هذه الطبقة اللزجة أو الغشاوة حولها فتجتذب إليها الكريات البيض البالعة و التي تفشل في ابتلاعها بسبب تلك الطبقة ونتيجة إحباطها تقوم بإطلاق محتواها من الأجسام الحالّة المؤذية للأنسجة و المسببة لتفاعل التهابي تنجم عنه الصورة السريرية لالتهاب الشغاف .

تكمن أهمية المحفظة في النقاط التالية :

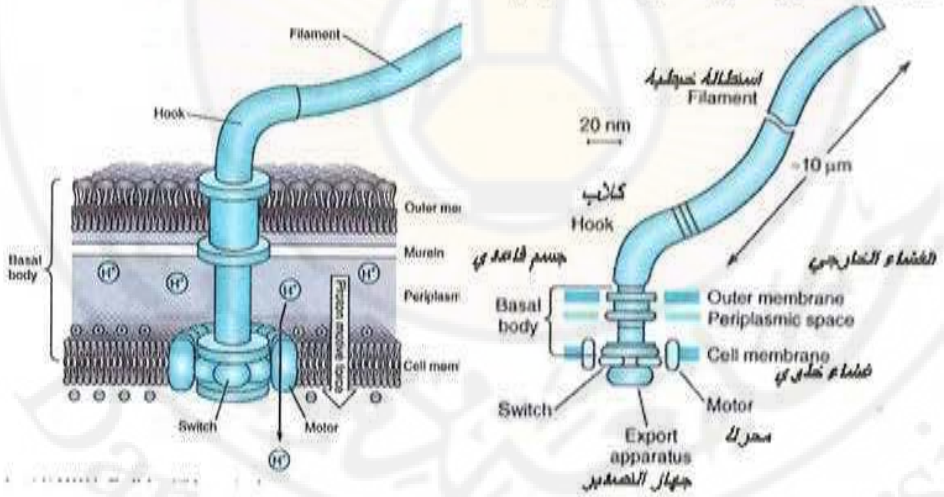
- تعتبر المحفظة أحد *عوامل فوعة* ***Virulence Factor*** الجرثوم فهي تساهم في قدرة الجراثيم الممرضة على الاجتياح حيث تحمي الخلية الجرثومية من البلعمة ما لم تكن هذه مغطاة بأضداد محفظية ، كما أن الأنماط الجرثومية التي تفقد قدرتها على إنتاج المحفظة يلاحظ أنها تفقد معها كثيراً من قدرتها الممرضة أو فوعتها.
- يمكن الاعتماد على المحفظة في تحديد نوع الجرثوم من خلال استعمالات مصل يحوي أضداداً موجهةً ضد عديد سكريد المحفظة و بالتالي تساعد في تصنيف النوع الجرثومي إلى أنماط مصلية محفظية مختلفة تفيد في الاستقصاءات الوبائية, مثال ذلك يوجد حوالي 84 نمطاً مصلياً من العقديات الرئوية . فعند وجود أضداد نوعية بتماسها تنتفخ المحفظة بشدة ، وتدعى هذه الظاهرة والتي تستعمل مخبرياً لتحديد بعض أنواع الجراثيم بتفاعل انتفاخ المحفظة ***Quellung Reaction***
- يستعمل عديد السكريد المحفظي كمستضد في تحضير بعض اللقاحات وذلك بسبب قدرته على تحريض إنتاج أضداد واقية ومثال ذلك هو استعمال عديدات السكريد المنقاة لـ 23 نمط من العقديات الرئوية في اللقاح المستعمل للوقاية .
- قد تلعب المحفظة دوراً في التصاق الجرثوم بالأنسجة البشرية وهي الخطوة الأولى والهامة في عملية حدوث الإنتان .

2-9- السياط *Flagella*:

وهي لواحق أو استطالات خيطية طويلة قطرها 12- 30 nm نانومتر وطولها 12 µm - 3 مكرومتر تتكون من عدة آلاف من وحيدة بروتينية **protein subunit** تدعى الفلاجيلين **flagellin** تتجمع الوحيدات البروتينية تلك لتشكل بنية اسطوانية مجوفة. يتألف السوط من ثلاثة أجزاء (الشكل 1-7) وهي من الخارج إلى الداخل :

1- خيط طويل يمتد خارج سطح الخلية .
2- بنية الكلاب أو الخطاف **Hook** في نهاية الخيط .

3- الجسم القاعدي **Basal body** الذي يتثبت عليه الكلاب و الذي يمنح الحركة للسوط وهو يجتاز الغشاء الخارجي و الجدار الخلوي ويتألف من محور و زوج أو زوجين من الأقراص والدفع الذي تتلقاه الخلية الجرثومية يأتي من دوران الجسم القاعدي بعكس عقارب الساعة ما يسبب دوراناً سريعاً للخيط الملتف حلزونياً . أما حركة الجسم القاعدي فهي ناجمة من قوة بروتون محركة أكثر من كونها ناجمة عن الـ **ATP** مباشرة . قدرة الجراثيم على السباحة بفعل السوط المشابه لعمل النابض تجعلها تملك الوسائل الميكانيكية للقيام *بالانجذاب الكيماوي* ***chemotaxis*** (الحركة باتجاه المواد الجاذبة والابتعاد عن المواد المنفرة) . في الاستجابة للمحرضات الكيماوية يتدخل نظام حسي معقد من المستقبلات المتوضعة على سطح الخلية و/ أو حول الهيولى و التي تنقل المعلومات لبروتينات الجذب الكيماوي المستقبلة للميتيل و التي تسيطر على عمل المحرك السوطي . تختلف الفلاجيلينات باختلاف الأنواع الجرثومية وهي مستمنعة قوية (المستضدات **H**) تحرض العضوية على تشكيل أضداد نوعية ضدها.

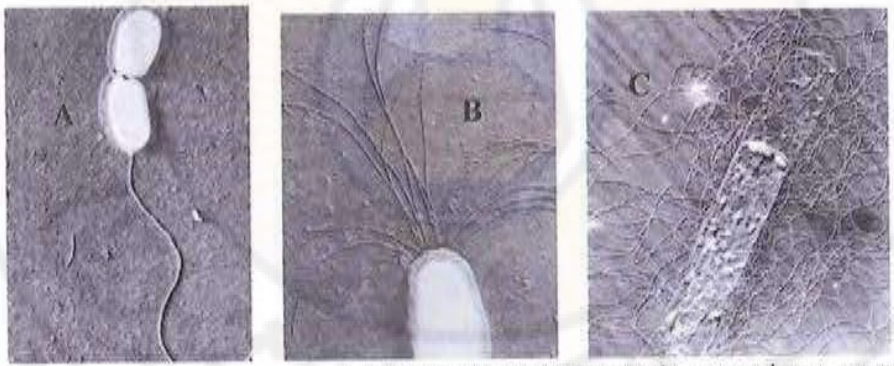


الشكل 1-7 بنية ومكان توضع السوط

توجد السياط عند أعداد معينة من الجراثيم ، حيث إن معظم العصيات لها سياط أما المكورات فمعظمها لا تحوي سياطاً و بالتالي تكون غير متحركة . أما الملتويات فتتحرك عن طريق تراكيب تشبه السياط تدعى بالخيط المحوري الذي يلتف حول الخلية معطياً حركة تموجية و تكمن أهمية السياط طبياً من خلال:

(1) السياط تمنح الخلايا الجرثومية القدرة على الحركة بشكل فاعل و يمكن رؤيتها بالمجهر الضوئي باستخدام طرق تلوين خاصة و يختلف عددها ومكان توضعها (وحيدة قطبية أو متعددة قطبية أو متعددة محيطية) باختلاف الأنواع الجرثومية .

(2) بعض الذراري الجرثومية المتحركة ومثالها الإشريكية كولي و المتقلبات تكون أسباب شائعة إنتانات الجهاز البولي. وتلعب السياط هنا دوراً في الإمراضية بتحريكها للجرثوم والمساهمة بوصوله للمثانة عن طريق الإحليل. بعض الذراري الجرثومية مثل السالمونيللا تميز مخبرياً عن طريق استعمال أضداد موجهة نوعية تجاه بروتينات السياط.



الصور 1-3 أعلاه تبين الأشكال المختلفة للسياط و توضعاتها :

A – سوط وحيد قطبي B – عدة سياط قطبية C – سياط كثيرة محيطية

2-10- الأشعار أو الخمل (Pili (Fimbria:

كثير من العصيات سلبية الغرام تمتلك خيوطاً دقيقة ورفيعة بقطر 0.1- 1.5 نانومتر وطولها 4-8 مكرومتر تدعى أشعار الالتصاق **attachment pili** تتثبت على الغشاء

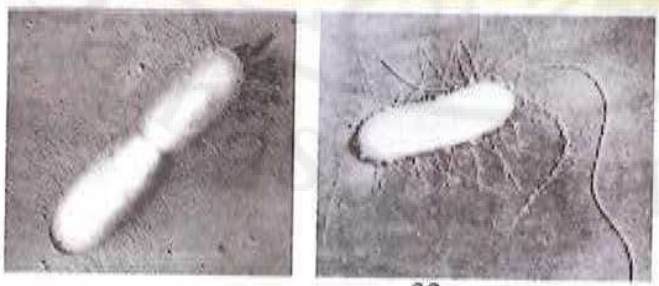
الخارجي من الجدار الخلوي وتمتد محيطياً من السطح باتجاه الخارج , وهي أقصر و أرفع من السياط . وتتكون من وحيدات من بروتين ال (**pillin**) تنتظم في أشرطة حلزونية وتوجد الأشعار في العصيات سلبية الغرام بشكل أساسي أما وظائفها فهي :

1- تلعب دوراً في الالتصاق النوعي للجرثوم على مستقبلات خلايا المضيف (مبدأ القفل و المفتاح) وهي مرحلة مهمة لظهور الإنتان ببعض المتعضيات ، ويلاحظ أن الذراري الطافرة من النيسيريات البنية والتي لا تحتوي على أهداب تكون غير ممرضة .

2- يوجد نمط خاص من الأشعار هو أشعار الاقتران أو الأشعار الجنسية **Sex Pili** يساهم بحدوث اتصال بين الخلايا المعطية والخلايا الآخذة و تحتاجها الجراثيم سلبية الغرام من أجل عملية الاقتران و نقل البلازميدات الاقترانية.

▪ *أمثلة على أشعار الالتصاق عند الجراثيم سلبية الغرام*

الأشعار المشاركة في التهاب الحويضة والكلية PAP (Pyelonephritis-associated pili) أو الأشعار P (P pili)	تلتصق بمستقبلات البشرة البولية ومستضد الزمرة الدموية**P** المستقبلات النوعية لهذه الأشعار موجودة بوفرة على سطح البشرة البولية. وأشعار ال**PAP** هذه مميزة لذراري الإشريكية كولي الممرضة للمجاري البولية والتي تسبب أخماج بولية عفوية عند مرضى ليس لديهم عائق في مجرى البول .
عوامل الاستعمار Colonization Factors CFA1 , CFA2	أشعار مسؤولة عن الالتصاق النوعي لذراري الإشريكية كولي الممرضة المعوية على خلايا بشرة الأمعاء .
أشعار الالتصاق للمكورات البنية Gonococcal attachment pili	مسؤولة عن الالتصاق النوعي للمكورات البنية على الخلايا المخاطية للبشرة البولية التناسلية .



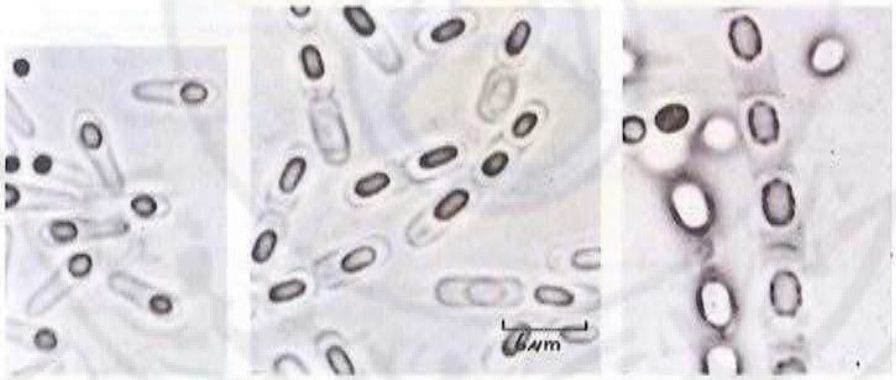
الصورة 1-4
أشعار الالتصاق أو الخمل
(بالمجهر الإلكتروني)

2-11- الأبواغ الجرثومية Bacterial Spores :

المجموعتان الهامتان طبياً و الأكثر شيوعاً من عدة أجناس جرثومية قادرة على تشكيل أبواغ داخلية هما عصيات إيجابية الغرام الأولى هي مجموعة العصويات Bacillus الهوائية المجبرة و الثانية هي المطثيات Clostridium اللا هوائية المجبرة , الجراثيم الأخرى المعروفة بقدرتها على تشكيل أبواغ داخلية هي المكورات إيجابية الغرام Sporosarcina و ربما Coxiella burnetii .

تقوم هذه الجراثيم بدورة من التمايز أو التحول استجابة لظروف بيئية سيئة كنفاذ المواد المغذية خاصة مصادر الأزوت و الكربون حيث تشكل كل خلية بوغاً داخلياً واحداً يتحرر عندما تتلاشى الخلية الأم بالانحلال الذاتي.

البوغ هو خلية بحالة الراحة غير نشطة أو خاملة استقلابياً مقاومة جداً للجفاف والحرارة و التشعيع والعوامل الكيماوية وعندما تعود إلى الظروف البيئية المناسبة و تتفعل تنتش منتجة خلية إنباتية vegetative cell واحدة .



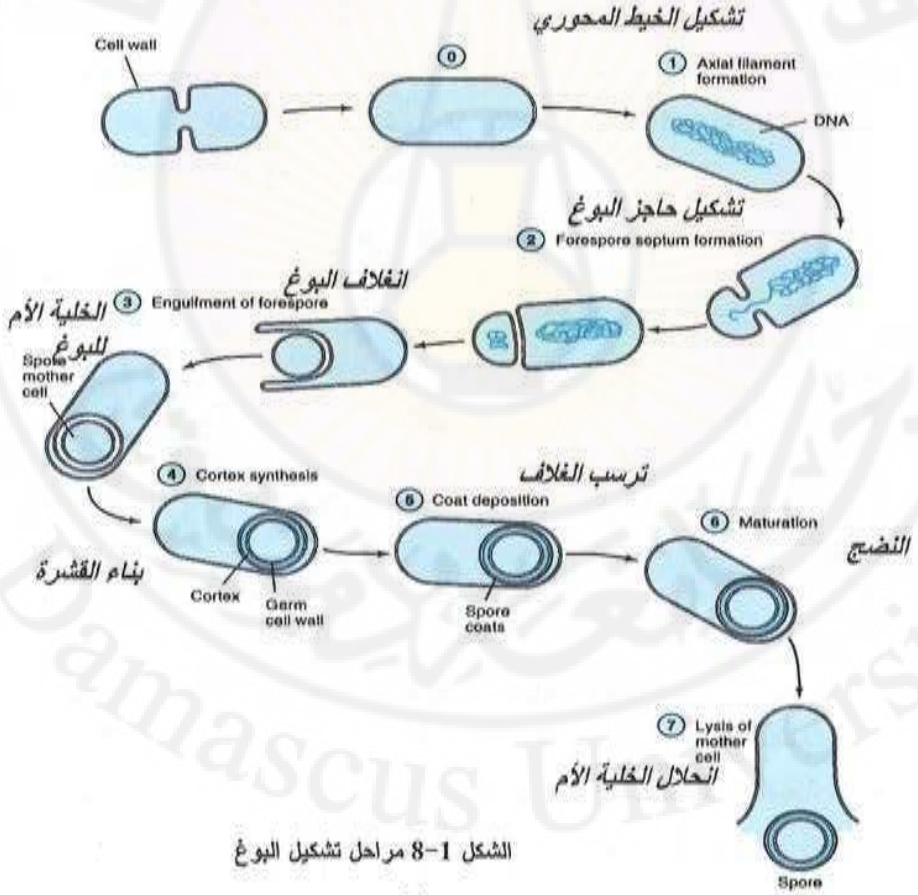
الصورة 1-5 خلايا مبذرة من أجناس العصويات التالية:

A: Unidentified bacillus from soil B:B cereus C:B megaterium

تتضمن عملية التبوغ أو تشكيل البوغ إنتاج بنى جديدة كثيرة من أنزيمات و مستقلبات مع اختفاء كثير من مكونات الخلية الإنباتية . هذه التغيرات هي عملية تمايز حقيقية تفعّل فيها سلسلة من الجينات تكون منتجاتها مسؤولة عن التشكيل و التركيب النهائي للبوغ في

حين تتثبط سلسلة أخرى من الجينات المسؤولة عن وظائف الخلية الإنباتية . هذه التغيرات تتضمن تبدلات في النوعية النسخية لبوليميراز الرنا RNA Polymerase ناجمة عن مشاركة بروتين بوليميراز لبي مع إحدى البروتينات المحفزة النوعية يدعى ***العامل سيغما*** ***Sigma Factor*** . يتم إنتاج عوامل سيغما مختلفة خلال النمو الإنباتي و التبوغ .

إن تتابع التحولات الشكلية و الكيماوية في عملية التبوغ معقد جداً ويتم على سبع مراحل متتالية (الشكل1-8)، بعض الجراثيم تطلق مضادات حيوية ببتيدية يمكن أن تلعب دوراً في تنظيم آلية التبوغ وتستغرق عملية تحول الخلية الإنباتية للعصوية الشمعية إلى بوغ داخلي endospore في شروط المختبر حوالي سبع ساعات.



الشكل 1-8 مراحل تشكيل البوغ

خصائص الأبواغ الداخلية:

- ***اللب Core :*** هو بروتوبلاست البوغ و يحتوي على شبه نواة كاملة (الصبغي الجرثومي) وكل مكونات أجهزة تصنيع البروتينات ونظام توليد للطاقة يعتمد على الانحلال السكري . السيتوكرومات تكون مفقودة حتى في الأنواع الهوائية في حين يتواجد عدد من أنزيمات الخلية الإنباتية بكميات كبيرة مثل الـ alanine racemase ويتشكل أنزيمات فريدة مثل مخلقة حمض الديبيكولين dipicolinic acid synthetase . طاقة الإنتاش تحفظ على شكل فوسفوغليسرات أكثر منها على شكلATP. مقاومة البوغ للحرارة ناجمة عن حالته المجففة من جهة و عن وجود كميات كبيرة (5-15% من وزن البوغ الجاف) من *ديبيكولينات الكالسيوم* ***Calcium dipicolinate*** التي تتشكل من وسيط في عملية التركيب الحيوي لليزين .

- ***جدار البوغ Spore Wall :*** هو الطبقة المحيطة بالغشاء الداخلي للبوغ وتحتوي على ببتيدوغليكان عادي.

- ***القشرة Cortex :*** وهي أثخن طبقة في غلاف البوغ وتحتوي على نوع غير عادي من الببتيدوغليكان حساس جداً للأجسام الحالة و انحلاله الذاتي يلعب دوراً في عملية إنتاش البوغ .

- ***الغلاف Coat :*** يتألف من بروتين يشبه القرنين Keratin-like يجعل طبقة الغلاف هذه كتيمة ما يمنح البذيرة المقومة النسبية للعوامل الكيماوية .

- ***ظهارة البوغ Exosporium:*** هي غشاء بروتيني شحمي يحتوي بعض الكربوهيدرات.

- ***الإنتاش Germination :*** وهي عملية تتم على ثلاث مراحل : *التفعيل و البدء و النمو*

أ- ***التفعيلActivation :*** معظم الأبواغ الداخلية لا يمكنها الإنتاش مباشرة بعد تشكلها لكن يمكنها ذلك بعد عدة أيام من الراحة أو بعد أن تفعل أولاً عن طريق معالجتها بأحد العوامل المخربة لغلاف البوغ في وسط مغذ غني . من العوامل التي تتغلب على سبات البوغ الحرارة و الحموضة و المركبات الحاوية على زمر السلفهيدريل الحرة.

ب- ***البدء Initiation*** : ما إن يتفعّل البوغ يبدأ بالإنتاش إذا كانت الظروف البيئية مناسبة . حيث طورت الأنواع المختلفة مستقبلات خاصة لمؤثرات مختلفة تشير إلى وجود وسط غني , تنطلق شرارة عملية البدء بواسطة الـ L-alanin عند أحد الأنواع و بواسطة الـ adenosine عند نوع آخر . وارتباط المؤثرات يفعّل انحلالاً ذاتياً يفكك سريعاً قشرة الببتيدوغليكان , يدخل الماء و تتحرر الديبيكولينات الكالسيوم Calcium dipicolinate وتتفكك كثير من مكونات البوغ بواسطة الأنزيمات المحلمهه.

ت- ***الإنبات Outgrowth*** : تفكك القشرة و الطبقات الخارجية يؤدي بالضرورة إلى خلية إنباتية جديدة مؤلفة من بروتوبلاست البوغ مع جداره المحيط يلي ذلك فترة من التركيب الحيوي الفاعل هذه الفترة التي تنتهي بانقسام الخلية تدعى *النمو Outgrowth* وهي تحتاج لكل المواد المغذية الأساسية لنمو الخلية .

تكمن أهمية الأبواغ طبياً في مقاومتها الاستثنائية للحرارة والمواد الكيماوية , نتيجة لذلك لا يمكن الحصول على تعقيم كامل باستعمال الغليان . ولهذا نحتاج لتيار بخار ماء ساخن مع الضغط (التعقيم بالموصدة autoclaving) بدرجة حرارة 121 مئوية ، ولمدة 30 دقيقة عادةً ، وذلك لضمان التعقيم الكامل لبعض المنتجات المستعملة طبياً .

تصنيف الجراثيم الهامة طبيا

Classification of Medically Important Bacteria

تعاريف هامة:

- ***التصنيف Classification :*** هو ترتيب العضويات في مجموعات تصنيفية (Taxa) اعتماداً على التشابهات أو الصلات . تصنيف الجراثيم يحتاج لمعرفة الخصائص الشكلية والوراثية والفيزيولوجية والكيماوية الحيوية من أجل وصف مناسب للمجموعة المصنفة .

- ***التسمية Nomenclature:*** هي تسمية عضوية ما وفقاً للقواعد الدولية وتبعاً لخصائصها.

- ***تحديد الهوية Identification :*** وهو يرجع إلى الاستخدام العملي للمخطط التصنيفي من أجل : 1- عزل و تمييز الجراثيم المرغوبة عن غير المرغوبة 2- التأكد من صحة الصفات الخاصة لمزرعة ما أو الصورة السريرية لحالة ما 3- عزل وتحديد هوية العامل الممرض ما يسمح لنا باختيار العلاج الدوائي النوعي للقضاء عليه . وبالرغم من التشابه السطحي فإن مخطط تحديد الهوية مختلف عن المخطط التصنيفي (اللوحة 2-1).

اللوحة 2-1 مخطط السلسلة التصنيفية. Table 2–1. Taxonomic Ranks.

Formal Rank مرتبة منهجية	*Example* مثال
▪ مملكة Kingdom	▪ بدائية النوى Prokaryotae
▪ قسم Division	▪ Gracilicutes
▪ صف Class	▪ العواتم Scotobacteria
▪ رتبة Order	▪ جراثيم حقيقية Eubacteriales
▪ عائلة Family	▪ عائلة الإمعائيات Enterobacteriaceae
▪ جنس Genus	▪ الإشريكية *Escherichia*
▪ نوع Species	▪ كولي *coli*

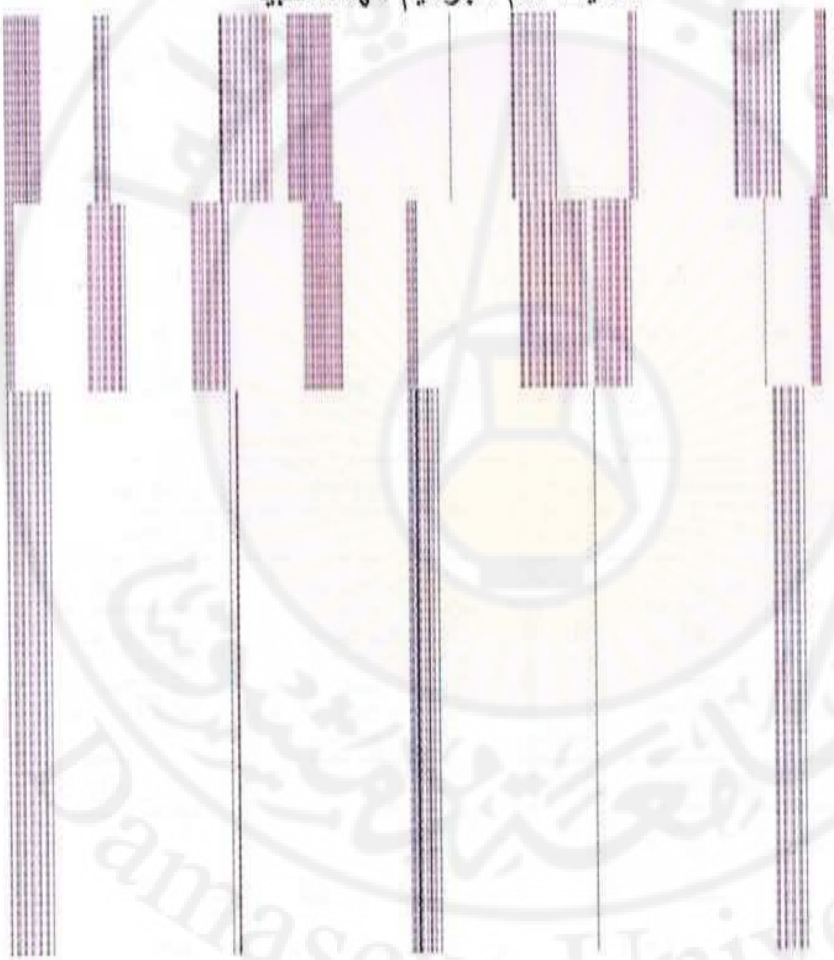
يعتمد التصنيف الحالي للجراثيم على الصفات الشكلية والكيميائية الحيوية للجراثيم ويظهر الشكل(2-2) مخطط تصنيف الجراثيم الهامة طبياً تبعاً للجنس . وبهدف التبسيط وسهولة الفهم اخترنا هذا الشكل التصنيفي الذي يتميز باقتصاره على الجراثيم الهامة طبياً و بعض التعديلات التبسيطية الطفيفة .

إن المعيار الأساس في التصنيف هو طبيعة الجدار الخلوي ، فيما إذا كان مرناً أو صلباً ، موجوداً أو غائباً . اعتماداً على هذا المعيار تصنف الجراثيم إلى ثلاث مجموعات:

1- الجراثيم ذات الجدار المرن (الملتويات) 2 -الجراثيم ذات الجدار السميك القاسي

3 – الجراثيم عديمة الجدار (المفطورات Mycoplasma) .

تصنيف أهم الجراثيم الهامة طبياً



الشكل (2-2) مخطط تصنيف الجراثيم الهامة طبياً

المجموعة الثانية هي الأكبر و تقسم بدورها إلى زمرتين : آ- الجراثيم الحرة المستقلة بحياتها ، أي القادرة على النمو في الأوساط المخبرية بغياب الخلايا البشرية والحيوانية . ب- الجراثيم غير الحرة حياتياً المجبرة التطفل على الخلايا والتي تنمو فقط ضمن الخلايا البشرية أو الحيوانية الأخرى . وتصنف الجراثيم المستقلة بحياتها تبعاً للشكل والتلون إلى مجموعة من العصيات و المكورات إيجابية الغرام وسلبية الغرام والتي تختلف عن بعضها باحتياجها للأكسجين وفي قدرتها على تشكيل الأبواغ .

وبالاعتماد على هذا المعيار بالإضافة إلى الصفات الكيميائية الحيوية ، فإن الكثير من الجراثيم يمكن تصنيفها في جنس ونوع معين لكل منها . ولكن هذه المعايير يمكنها في كثير من الأمثلة أن تصنف جرثومتين ضمن نفس الجنس ، بينما تظهر الدراسات الوراثية على تتالي أسس الدنا لهما وجود اختلاف كبير بينهما ، وبالتالي يجب تصنيفهما في جنسين مختلفين . ومثال ذلك أحد الجراثيم التي عرفت سابقاً بـــ Pseudomonas cepacia قد تم إعادة تصنيفها باسم Burkholderia cepacia وذلك لوجود اختلاف كبير في تتالي أسس الـــDNA فيها مقارنة بالـــ DNA لجنس الزوائف Pseudomonas كذلك تم إعادة تصنيف ما كان يعرف بـــ Pseudomonas maltophilia إلى Xantomonas maltophilia ثم إلى Stenotrophomonas maltophilia .

النبيت الطبيعي (الفلورا) :

النبيت الطبيعي يمثل مجموعة من الجراثيم والفطور التي تعتبر عناصر مستوطنة دائمة في أماكن معينة من الجسم وخاصة الجلد ، البلعوم الفموي ، القولون والمهبل (جدول2-1) . أما الفيروسات والطفيليات فلا تعتبران عادةً جزءاً من النبيت الطبيعي وذلك على الرغم من إمكانية تواجدها غير العرضي عند بعض الأشخاص . تختلف عناصر النبيت الطبيعي بالعدد والنوع من مكان لآخر في الجسم . وعلى الرغم من انتشار النبيت بشكل واسع في مناطق كثيرة من الجسم ، فإن الأعضاء الداخلية تكون عقيمة عادةً . إن مناطق معينة كالجهاز العصبي المركزي و الدم والقصبات السفلية و الأسناخ و الكبد و الطحال و الكليتين والمثانة تكون خالية من أي متعضية إلا بشكل عابر ونادر.

هناك فرق بين وجود هذه المتعضيات وبين حالة الحامل **carrier state** . فعلى الرغم من حقيقة كوننا حملة للأحياء الدقيقة إلا أن هذا المصطلح (حامل carrier) يعني أن الشخص يحمل عناصر ممرضة و بالتالي فهو يشكل مصدراً لانتشار الإنتان للآخرين ، و هو أكثر ما يستخدم للدلالة على الإنتان اللا عرضي أو على مريض شفي من المرض إلا أنه ما زال حاملاً للعامل الممرض وقد يستمر بكونه مصدراً لهذا العامل لفترة قد تطول . كما يجب التمييز بين عناصر النبيت الطبيعي والتي توجد بشكل دائم ومستوطن وبين مفهوم الاستعمار colonization بعنصر جديد . في الواقع فإن أجسامنا مستعمرة من قبل عناصر النبيت الطبيعي ، إلا أن مصطلح الاستعمار colonization يعبر عن اكتساب متعضية جديدة ، بعد استعمارها (التصاقها ثم نموها و تكاثرها على الأغشية المخاطية عادةً) قد تسبب إنتاناً أو يتم التخلص منها بالوسائل الدفاعية للمضيف . وعلاوة على ذلك إن المضيف المستعمر يصبح مصدراً لنقل هذه المتعضية للآخرين (أي مستودع).

إن عناصر النبيت الطبيعي تلعب دوراً هاماً في الحفاظ على الصحة وفي حدوث المرض بثلاث آليات أساسية:

(1) قد يسبب أحد عناصر النبيت مرضاً عند الأشخاص المضعفين مناعياً أو المنهكين صحياً فعلى الرغم من كون عناصر النبيت غير ممرضة في مكانها الاعتيادي إلا أنها تكون ممرضة في أماكن أخرى من الجسم.

(2) يشكل النبيت آلية دفاعية وقائية عند الثوي حيث إن الجراثيم المستوطنة غير الممرضة تشغل أمكنة الالتصاق في الجلد و المخاطيات ما يجعل عملية استعمار هذه الأماكن بعناصر ممرضة أمراً عسيراً وإن قدرة عناصر النبيت الطبيعي على الحد من نمو العناصر المرضية تدعى مقاومة الاستعمار colonization resistance . وفي حال تثبيط الفلورا الطبيعية ، تنمو هذه العناصر المرضية وتسبب إنتاناً .

(3) تلعب الفلورا دوراً في التغذية ، حيث إن الجراثيم المعوية تنتج عدة أنواع من الفيتامين B والفيتامين K . وإن الأشخاص ذوي التغذية السيئة والمعالجين بالصادات الحيوية يمكن أن يعانون من عوز فيتاميني ناتج عن نقص في الفلورا الطبيعية . ولا تكون الفلورا أساسية للتغذية الصحيحة عند الحيوانات الخالية من الجراثيم نتيجة كونها جيدة التغذية .

الجدول2-1 - : ملخص أعضاء الفلورا الطبيعية والأماكن التشريحية لتواجدها .

أعضاء الفلورا الطبيعية	الموقع التشريحي
نوع العصوانيات Bacteroides species	القولون – البلعوم – المهبل
المبيضات البيض Candida albicans	الفم – القولون – المهبل
نوع المطثيات Clostridium species	القولون
نوع الوتديات Corynebacterium species (diphtheroids)	البلعوم الأنفي – الجلد المهبل
المكورات المعوية البرازية Enterococcus faecalis	القولون
الإشريكية القولونية والأشكال الكولونية الأخرى Escherichia coli and other coliform	القولون , المهبل, الإحليل الخارجي
الغاردنريلة المهبلية Gardnerella vaginalis	المهبل
نوع المستدميات Haemophilus species	الملتحمة , البلعوم الأنفي
العصيات اللبنية Lactobacillus species	الفم , القولون , المهبل
النيسيريات Neisseria	الفم , البلعوم الأنفي
البروبيونات العدية Propionibacterium acnes	الجلد
العصيات الزرق Pseudomonas aeruginosa	الكولون , الجلد
المكورات العنقودية المذهبة Staphylococcus aureus	الأنف , الجلد
المكورات العنقودية البشروية Staph. epidermidis	الجلد, الأنف, الفم, المهبل, الإحليل
العقديات المخضرة Viridans streptococci	الفم – البلعوم الأنفي

الفلورا الطبيعية للجلد :

إن العنصر المهيمن في الجلد هو العنقوديات البشروية والتي لا تكون ممرضة على الجلد إنما تصبح كذلك عندما تصل إلى أماكن معينة كالصمامات القلبية الصنعية والمفاصل البديلة . وتوجد على الجلد بأعداد أكبر من قريبتها العنقوديات المذهبة الممرضة الجدول (2-2) حيث يتراوح عددها بين 10^3 – 10^4 جرثومة / سم^2 من الجلد ، معظمها تتوضع على سطح الطبقة المقترنة ولكن بعضها يوجد في الجريبات الشعرية و تعمل كمستودع لتعيض الفلورا الجلدية السطحية بعد غسل اليدين . أما العناصر اللاهوائية مثل البروبيونات و المكورات البنيدية فتتوضع في الجريبات الأعمق في الأدمة حيث يكون تركيز الأكسجين

جدول 2-2 أعضاء الفلورا الطبيعية الهامة طبياً

الموقع	العناصر الهامة	العناصر الأقل أهمية
الجلد Skin	العنقوديات البشروية Staphylococcus epidermidis	العنقوديات المذهبة – الوتديات (شبه الدفتريا)– عقديات مختلفة , زوائف زنجارية , لاهوائيات (الجراثيم البروبيونية), خمائر (مبيضات بيض)
الأنف Nose	العنقوديات المذهبة [3] Staphylococcus aureus	العنقوديات البشروية – الوتديات – أنواع مختلفة من العقديات
الفم	العقديات المخضرة	عقديات مختلفة – الآيكينيلة Eikenella corrodens
الجير السني	العقديات الطافرة	Porphyromonas gingivalis , Prevotella intermedia
عنق اللثة	لا هوائيات	(العصوانيات و المغزليات Fusobacterim)
البلعوم	العقديات المخضرة	عقديات و شعيات Actinomyces أنواع مختلفة من العقديات (تتضمن العقديات المقيحة – العقديات الرئوية) النيسيريات ، المستدميات النزلية العنقوديات الجلدية
القولون	العصوانيات الهشة، الإشريكية القولونية	الجرثوم المشقوق و الجرثوم الحقيقي و الجرثوم المغزلي Fusobacterium, Eubacterium, Bifidobacterium العصيات اللبنية ، عصيات لا هوائية مختلفة سلبية الغرام، المكورات المعوية البرازية، والعقديات الأخرى، المطثيات
المهبل	العصيات اللبنية –الإيشيركيا كولي[3]	أنواع مختلفة من العقديات، عصيات سلبية الغرام متنوعة
الإحليل	– العقديات زمرة B[3]	العصوانيات الهشة ، الوتديات ، المبيضات البيض عنقوديات بشروية, وتديات(شبه الخناقية), عقديات مختلفة عصيات متنوعة سلبية الغرام مثال : الإشريكية كولي[3]

(1) المتعضيات الهامة طبياً أو التي توجد بكميات كبيرة .

(2) المتعضيات الأقل أهمية طبياً أو الموجودة بأعداد قليلة .

(3) هذه المتعضيات ليست جزء من الفلورا الطبيعية في هذا المكان ولكنها مستعمرة هامة .

منخفضاً .

البروبيونات العدية هي جراثيم شائعة في الجلد و لها دور إمراضي في العد أو حب الشباب . إن الخمائر ، المبيضات البيض ، هي أيضاً عضو من أعضاء الفلورا الجلدية . ويمكنها أن تدخل المجرى الدموي عند استعمال الإبر المخترقة للجلد (القثاطر الوريدية – المعالجة بأدوية وريدية). و هي سبب مهم للإنتانات الجهازية لدى المرضى ذوي المناعة الخلوية الضعيفة .

النبيت الطبيعي للسبيل التنفسي:

تستعمر مجموعة واسعة من الكائنات كلاً من الأنف والبلعوم والفم، أما القصبات السفلية والأسناخ فإذا حوت متعضيات فقليلة عادةً . كما تستعمر الأنف مجموعة من أنواع العقديات و العنقوديات بأنواعها أهمها العنقوديات المذهبة الممرضة , حيث تحدث أحياناً فاشيات وبائية بهذه المتعضيات خاصة في حواضن الولدان ، ويمكن تتبع مصدر هذه الفاشيات الناتجة عن تلك الجراثيم الموجودة في الأنف أو الجلد أو منطقة ما حول الشرج عند الحملّة من أفراد الطاقم الطبي.

يحتوي البلعوم مزيجاً من العقديات المخضرة و أنواع النيسيريات والعنقوديات البشروية (جدول 2-2). هذه العوامل غير الممرضة تشغل أماكن الارتباط على المخاطية البلعومية وتثبط نمو وتكاثر العناصر الممرضة مثل العقديات المقيحة والنيسيريات السحائية والعنقوديات المذهبة .

وتشكل العقديات المخضرة حوالي نصف الجراثيم الموجودة في الفم ، وتكون العقديات الطافرة وهي أحد عناصر العقديات المخضرة ذات أهمية خاصة نظراً لوجودها بأعداد كبيرة (10^{10}/ غ) في لوبحات الجير في الأسنان وهي طليعة النخور السنية , كما أن العقديات المخضرة تعتبر السبب الأساسي لالتهاب الشغاف الجرثومي تحت الحاد ، حيث يمكن للعقديات هذه الدخول إلى الدوران الدموي أثناء التدخلات الجراحية السنية وتلتصق على الصمامات القلبية المؤوفة .

كما أن جراثيم الأيكينيلة الأكالة Eikenella corrodens وهي من النبيت الطبيعي في الفم ، وتسبب إنتانات في الجلد والأنسجة الرخوة وذلك في حالات العضات البشرية والأذية التي تحدث لليدين خلال عملية الملاكمة .

توجد الجراثيم اللا هوائية مثل العصوانيات ، و المغزليات و المطثيات والعقديات المبتيدية في عنق اللثة حيث يكون تركيز الأكسجين منخفضاً جداً , وعند استنشاقها يمكن أن تسبب هذه الجراثيم خراجات رئوية وخاصة عند المرضى المنهكين سيئي الصحة السنية . كما يعتبر عنق اللثة الموطن الطبيعي للشعيات الإسرائيلية وهي شعيات لا هوائية يمكن أن تسبب خراجات في الفك أو الرئتين أو البطن .

النبيت الطبيعي للسبيل الهضمي:

تحتوي المعدة عند الأشخاص العاديين الصائمين قليلاً من الجراثيم وذلك بسبب الحموضة العالية والأنزيمات الموجودة . أما الأمعاء الدقيقة فتحتوي على أعداد قليلة من العقديات و العصيات اللبنية و الخمائر وخاصة المبيضات البيض وتوجد كميات أكبر من هذه المتعضيات في نهاية الدقاق . أما القولون فهو المكان الرئيس للجراثيم في الجسم حيث إن 20%من البراز يتكون من الجراثيم بما يقارب 10^{11}متعضية / غ . ويظهر الجدول (2-3) الجراثيم الأساسية الموجودة في القولون . يلعب النبيت الطبيعي في السبيل المعوي دوراً هاماً في الأمراض خارج الهضمية . فعلى سبيل المثال : الإشريكية القولونية هي السبب الرئيس للإنتانات البولية كما أن العصوانيات الهشة سبب هام لالتهاب الصفاق الناتج عن انثقاب الأمعاء التالي للرض أو التهاب الزائدة أو التهاب الرتوج . أما المتعضيات الأخرى الموجودة في القولون فتشمل المكورات المعوية البرازية والتي تسبب إنتانات بولية والتهاب شغاف ، والزوائف الزنجارية التي يمكن أن تسبب إنتانات مختلفة خاصة عند مرضى المشافي ضعيفي المناعة . وهي موجودة في 10% من البرازات الطبيعية بالإضافة إلى وجودها في التراب والماء . إن العلاج بالصادات كالكليندااميسين مثلاً ، يمكن أن يثبط النبيت الطبيعي المسيطر مما يسمح للمتعضيات النادرة مثل المطثيات الصعبة المنتجة للذيفان بالنمو بشكل كبير والتسبب بحدوث التهاب قولون شديد كما أن إعطاء صادات

معينة مثل النيوميسين neomycin فموياً قبل الجراحات الهضمية يساعد على تقليل كمية النبيت الطبيعي لعدة أيام ، تعود بعدها تدريجياً إلى مستوياتها الطبيعية .

جدول 2-3 . الجراثيم الأساسية الموجودة في الكولون

الجرثومة /	العدد / غ براز	ممرضة هامة
▪ العصوانيا ت وخاصة الهشة	$10^{11} - 10^{10}$	نعم
▪ الجرثوم المشقوق Bifidobacterium	10^{10}	لا
▪ الجرثوم الحقيقي Eubacterium	10^{10}	لا
▪ كولونيات الشكل Coliforms	$10^{8} - 10^{7}$	نعم
▪ المكورات المعوية وخاصة المكورات المعوية البرازية	$10^{8} - 10^{7}$	نعم
▪ العصيات اللبنية	10^{7}	لا
▪ المطثيات وخاصة المطثيات الحاطمة	10^{6}	نعم

(1) العصوانيات وEubacterium و Bifidobacterium تشكل 90% من الفلورا في البراز وكلها من اللاهوائيات .أما الأشكال الكولونية coliforms مثل الإيشيركيا كولي، وEnterobacter والمكورات المعوية والجراثيم الأخرى سلبية الغرام فهي من اللاهوائيات المخيرة المسيطرة في البراز .

النبيت الطبيعي للسبيل البولي التناسلي:

يتكون النبيت المهبلي عند المرأة البالغة من العصيات اللبنية بشكل أساسي (الجدول 2-2) وهي مسؤولة عن إنتاج الحمض الذي يحافظ على درجة PH منخفضة للمهبل . يندر وجود العصيات اللبنية قبل البلوغ وبعد الإياس حيث تكون مستويات الاستروجين منخفضة, وبالتالي تكون درجة PH المهبل مرتفعة . تساعد العصيات اللبنية بوجودها على منع نمو العناصر المرضية الهامة ، وإن تثبيطها بالصادات يمكن أن يؤدي إلى زيادة نمو المبيضات البيض . إن وجود المهبل بشكل مجاور للشرج يؤدي إلى إمكانية استعماره من مجموعة من عناصر الفلورا البرازية ، مثال : يلاحظ عند النساء المعرضات لإنتانات بولية ناكسة متكررة وجود الإشريكية القولونية و الأمعائية Enterobacter في مدخل الفرج . كما أن 15- 20 % من النساء في سن الإنجاب يحملن العقديات زمرة B في المهبل ،

وهذه الجراثيم هي سبب هام لإنتان الدم والتهاب السحايا عند الوليد حيث يتم اكتسابها أثناء مروره في قناة الولادة . وعند 5% من النساء يستعمر المهبل بالعنقوديات المذهبة ما يجعلهن عرضة لمتلازمة الصدمة السمية Toxic shock syndrome .

يكون البول في المثانة عقيماً عند الشخص الطبيعي ، ولكن خلال مروره في الأجزاء الخارجية للإحليل يتلوث بالعنقوديات البشروية و القولونيات والوتديات شبه الخناقية والعقديات غير الحالة للدم . تحتوي المنطقة حول الإحليل عند النساء و الرجال غير المختونين مفرزات تحمل المتفطرة اللخنية Mycobacterium smegmatis وهي مقاومة للحمض .

نمو الجراثيم و تغذيتها Bacterial Growth & Nutrition

3-1 - معنى النمو الجرثومي:

هو ازدياد عدد الجراثيم الناجم عن التكاثر الإجمالي لجماعة جرثومية متجانسة من نوع واحد و ليس النمو الفردي لخلية جرثومية واحدة .

تتكاثر الجراثيم بالانشطار الثنائي وهي عملية تنقسم فيها الخلية الأم إلى خليتين ، ولأن كل خلية تعطي خليتين يقال عن الجراثيم أنها تنمو أسّياً (نمو لوغاريتمي) . و العلاقة التالية توضح مبدأ النمو الأسّي :

عدد الخلايا	1	2	4	8	... 16
الأس	2^0	2^1	2^2	2^3	.. 2^4

ولهذا فإن جرثومة واحدة تنتج 16 جرثومة بعد أربعة أجيال .

أما زمن التضاعف (زمن الجيل) فيبلغ من القصر 20 دقيقة عند الإيشيركيا كولي وحتى أكثر من 24 ساعة عند المتفطرات السلية . إن النمو الأسّي وزمن التضاعف القصير عند بعض الجراثيم يؤدي إلى إنتاج سريع لأعداد هائلة منها فعلى سبيل المثال فإن جرثومة واحدة من الإيشيركيا كولي تنتج حوالي 1000 جرثومة خلال 3 ساعات وأكثر من مليون جرثومة خلال 7 ساعات . و زمن التضاعف هذا لا يختلف بين نوع وآخر فحسب وإنما يختلف أيضاً في النوع نفسه تبعاً لكمية الغذاء المتوفرة ودرجة الحرارة و درجة PH وبعض العوامل البيئية الأخرى .

3-2- الأوساط الزرعية Culture Media :

هي أوساط مغذية ومعقمة تسمح للجراثيم الموجودة بتماسها أن تجد مختلف العوامل اللازمة لنموها من مصادر كربونية و آزوتية و غذاء يؤمن الطاقة و عناصر زهيدة ضرورية لها .

وتقسم الأوساط الزرعية حسب استخداماتها إلى :

3-2-1- أوساط عامة : تحوي المواد الرئيسية الضرورية لنمو وتكاثر معظم الجراثيم وهي إما سائلة مثل مرق اللحم المغذي أو صلبة يتم الحصول عليها بإضافة مادة الآغار إلى

المرق , مما يعطي الوسط قواماً جيلاتينياً و يسمى عندها الغراء المغذي و قد يضاف إليه الدم بنسبة معينة فيسمى الغراء المدمى .

3-2-2- أوساط انتقائية : وهي أوساط مغذية يضاف إليها بعض الملونات أو الصادات من أجل تثبيط نمو بعض الأنواع الجرثومية و السماح لنمو الأنواع المراد تحريها مثل وسط تاير مارتن Thayer Martin وهو غراء بالدم المطبوخ مضاف إليه مجموعة من الصادات (فانكوميسين و كولستين و فونجيزون Fungizon) يسمح باستنبات النيسيريات البنية من بين عناصر الفلورا المهبلية الكثيرة .

3-2-3- أوساط تفريقية : نحصل عليها بإضافة مواد تركيبية معينة مثل بعض السكاكر و المشعرات اللونية تسمح بتحديد بعض مظاهر النشاط الاستقلابي للجراثيم التي تنمو عليها مثل نمو الجراثيم المخمرة للاكتوز على وسط الـ Eosin Methylen Blue EMB .

3-2-4- أوساط خاصة : وهي أوساط يضاف إليها بعض المواد الخاصة والضرورية لنمو بعض أنواع الجراثيم ذات المتطلبات الخاصة لنموها .

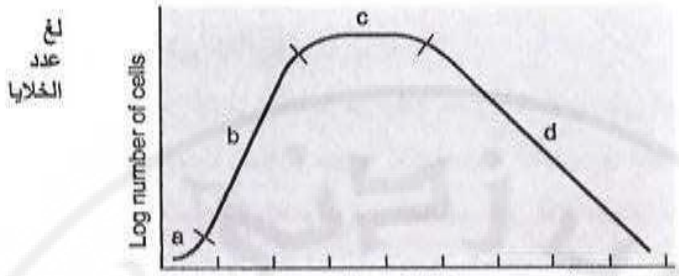
يختلف النمو الجرثومي باختلاف نوعية الوسط المغذي المستخدم سائلاً كان أم صلباً . فالنمو على الأوساط الصلبة (الأغار المدمى Blood Agar مثلاً) يعطي ***مستعمرات جرثومية Colonies*** مرئية و بأحجام تتراوح بين أجزاء المليمتر وبضعة مليمترات و أشكال و ألوان وقوام مختلفة باختلاف النوع الجرثومي ما يساعد في تحديد هوية الجرثوم المستنبت .

ويكون مصدر كل مستعمرة هو خلية جرثومية واحدة أو أكثر (خليتين ملتصقتين مثلاً) وهو ما يسمى ***الوحدة المكونة للمستعمرة Colony Forming Unit (CFU)*** .

أما النمو على أوساط سائلة كالمرق المغذي Nutrient Broth فيؤدي إلى تعكر هذا الوسط نتيجة التكاثر الجرثومي وقد يتلون المرق حسب الأصبغة التي تنتجها تلك الجراثيم .

3-3-مخطط نمو الجراثيم :

عند وضع عدد قليل من الجراثيم ضمن وسط سائل مغذ وعد الجراثيم بفواصل متتالية ، نجد أن دورة النمو عند الجراثيم لها أربعة أطوار رئيسية تتضح في الخط البياني للنمو الجرثومي كما في الشكل3-1



الشكل (3-1) مخطط نمو الجراثيم

a طور التلكؤ ، b الطور اللوغاريتمي ، C طور الاستقرار ، d طور الموت

(1) طور التلكؤ Lag-phase: وهو الطور الأول و يمثل الوقت اللازم لكي تتكيف الجراثيم مع الشروط الجديدة للمستنبت و لا يحدث فيه انقسام خلوي ، ويمتد هذا الطور من عدة دقائق إلى عدة ساعات أو أكثر .

(2) الطور اللوغاريتمي (Logarithmic phase) : أو طور التسارع وفيه يحدث انقسام سريع للخلايا الجرثومية في شروط مثلى من وجود مواد مغذية ودرجة حرارة وشروط استقلابية و بيئية مناسبة مما يؤدي تناسب طردي بين ازدياد لوغاريتم عدد الجراثيم مع الزمن ويسعى أصحاب المفاعلات الحيوية للحفاظ على بقاء تكاثر الجراثيم الموجودة في مفاعلاتهم في هذا الطور عن طريق تأمين المواد المغذية والعناصر الداعمة للنمو وسحب النواتج السامة والعناصر المثبطة بشكل متزامن ومستمر في تلك المفاعلات .

من جهة أخرى تقوم أدوية البيتالاكتام كالبنسلينيات بعملها خلال هذا الطور ذلك أن هذه الأدوية تكون فعالة خلال اصطناع الببتيدوغليكان أي أثناء عملية الانقسام .

(3) طور الاستقرار Stationary : ويحدث عند تباطؤ النمو أو الانقسام بسبب نفاذ المواد الغذائية ووجود منتجات استقلابية سامة ، بحيث يحدث توازن بين عدد الخلايا الجديدة المتوالدة والخلايا التي تموت مما يؤدي إلى حالة ثبات.

(4) طور التناقص و الموت Death Phase : وهو الطور الأخير وفيه يلاحظ تناقص واضح في عدد الجراثيم الحية و يصبح عدد الجراثيم الميتة أكثر من المتوالدة بسبب نقص الغذاء وكثرة السموم .

3-4- تغذية الجراثيم:

3-4-1- حاجات الجراثيم الغذائية :

يتكون الوزن الجاف للجراثيم في معظمه من مادة عضوية تحتوي على العناصر الأساسية التالية : الكربون و الأزوت و الهيدروجين و الأكسجين و الفسفور و الكبريت بالإضافة إلى شوارد لا عضوية كالبوتاسيوم و الصوديوم و المغنزيوم و الكالسيوم و الكلور .

إن مصدر الكربون بالنسبة لبعض أنواع الجراثيم هو الضوء و التركيب الضوئي فهي لا تحتاج إلى مواد عضوية للنمو لذلك تدعى ***الجراثيم ذاتية التغذية Autotrophic*** وهي جراثيم غير هامة طبياً, أما بالنسبة للجراثيم الهامة طبياً فمصدر الكربون هو مواد عضوية كالكربوهيدرات لذا تدعى ***بالجراثيم غيرية التغذية Heterotrophic*** .

أما مصدر الهيدروجين و الأكسجين فهو الماء أما مصادر الأزوت فهي كثيرة وأهمها النترات و النتريت وغاز الأزوت الموجود في الجو و غاز النشادر .

تحتاج بعض الجراثيم إلى مركب عضوي محدد أو أكثر يتعذر عليها تركيبه بنفسها (عامل أو عوامل نمو) يتوجب إضافته إلى الأوساط الزرعية لكي تنمو وتسمى هذه الجراثيم بـــ عونية التغذية Auxotrophic لتمييزها عن الجراثيم أولية التغذية Prtotrophic التي تستطيع تركيب كل ما تحتاجه بدءاً من المركبات المعدنية.

كما تحتاج الجراثيم الهامة طبياً إلى قدرة لتركيب جزيئات كالأتب ATP (أدينوزين ثلاثي الفسفات) والغلوكوز 6P وغيرها . و يتطلب تشكل هذه الارتباطات قدرة مصدرها تفاعلات كيماوية و لذلك تسمى هذه الجراثيم كيماوية التغذية Chemotrophic لتمييزها عن ضوئية التغذية Phototrophic .

<u>الحاجة إلى القدرة الاستقلابية:</u>

تحتاج الجراثيم إلى واحدة على الأقل من الآليات الثلاث التالية لتوليد القدرة اللازمة لنموها: أ-التخمير Fermentation ب- التنفس Respiration ج- التركيب الضوئي Photosynthesis فعن طريق تخمير سكر الغلوكوز مثلاً تحصل غالبية الجراثيم الطبية على القدرة اللازمة لتركيب الأتب ATP (أدينوزين ثلاثي الفوسفات) كما هو الحال بالنسبة لمصدر الكربون , يبقى الغلوكوز مصدر القدرة الأساسي للجراثيم الطبية .

يتم دخول الأغذية إلى داخل الخلية إما مباشرة (مثل الغلوكوز والحموض الأمينية و الشوارد ions) أو بعد تفكيكها بإنظيمات خارج الخلية (مثل البروتينات وعديدات السكاكر) وهناك عدد قليل من الجزيئات التي تدخل بطريقة الانتشار الحر وهي الغازات O2 , CO2 والحموض الدسمة وبعض الأغذية الذوابة في الدسم تدخل معظم المواد عن طريق بروتينات ناقلة كالبورينات و البرمياز permease .

3-5- الشروط الفيزيائية و الكيميائية للنمو الجرثومي

3-5-1- الحرارة :

تصنف الجراثيم من حيث ألفتها للحرارة إلى :

أ- أليفة الاعتدال (*محبات الحرارة المعتدلة mesophilic*) الدرجة الفضلى لها بين 20 و 40 درجة) معظم الجراثيم الطبية الممرضة تقع في هذه الزمرة و أفضل حرارة لها هي درجة 37 مئوية .

ب- أليفة الحر (*محبات الحرارة thermophilic*) المرتفعة نسبياً والدرجة الفضلى لها تقع فوق 40) ويمكن لبعضها أن ينمو ويتكاثر في درجة حرارة الغليان (جراثيم الينابيع الحارة) مثال Bacillus stearothermophilus وهي غير ممرضة و يستفاد من بعض أنزيماتها مثلTaq Polymerase (التي تعمل بدرجات حرارة عالية تعجز نظائرها عند الكائنات الأخرى عن تحملها) في تقنيات الـ PCR .

ج- أليفة البرودة (*القرية psycrophilic*) و أفضل حرارة لها تقع تحت درجة 20° وهي تنمو في درجة +4°, مثال عليها الليستربة المستوحدة Listeria monocytogenes

3-5-2- التفاعل pH :

تنمو معظم الجراثيم بشكل أفضل في الأوساط المعتدلة أو المائلة قليلاً الى القلوية (pH = 7.2-7.5) تنمو بعض الأنواع غير الممرضة للإنسان في درجة حموضة تقترب من الصفر حيث تؤكسد التيوسلفات والكبريت وتحولها إلى حمض الكبريت وعلى نقيضها الجراثيم التي تحلمه البولة وتولد الأمونيا التي يمكنها العيش في أوساط شديدة القلوية.

بعض الجراثيم مثل الزوائف Pseudomonas و الضمات Vibrio تنمو جيداً في الأوساط القلوية في حين تتكاثر العصيات اللبنية في الأوساط الحامضة pH 6.3-6.5

3-5-3- الضغط الحلولي Osmotic pressure :

إن الجراثيم كثيرة التحمل لتحولات تركيز الشوارد والضغط الحلولي الخارجي بفضل قدرتها على تنظيم الحلولية الداخلية وذلك بواسطة النقل الفاعل لشوارد البوتاسيوم إلى داخل الخلية فهناك أنواع ***اليفة الملح halophilic*** وتتطلب وجود تركيز أكثر من 2% من NaCl كالضمات نظيرة الحالة للدم Vibrio parahaemolyticus كما تستخدم هذه الميزة لصنع أوساط انتقائية (العنقوديات و ضمات الهيضة) كما أن هناك أنواع ***مفرطة الألفة للملوحة hyperhalophilic*** يمكنها النمو في تركيز ملحي يفوق نسبة 20-30% .

3-5-4- الحاجة إلى الأكسجين:

يعمل الأكسجين في معظم الخلايا كمستقبل نهائي للإلكترونات في المراحل الأخيرة لإنتاج الطاقة غير أن استخدام الأكسجين هذا ينجم عنه نوعان من الجزيئات السامة مثل بيروكسيد الهيدروجين H2O2 وجذر السوبر أكسيد الحر (O_2^-) لذلك تحتاج الجراثيم إلى إنزيمين من أجل استخدام الأكسجين الأول هو : ***الأكسيد الفائق ديسموتاز superoxide dismutase*** الذي يحفز التفاعل :

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

والثاني هو ***الكاتالاز Catalase*** الذي يحفز التفاعل التالي: $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$

بناءً على ما تقدم يمكن تقسيم الجراثيم حسب حاجتها للأكسجين إلى ثلاث مجموعات:

*أ- **الجراثيم الهوائية المجبرة obligate aerobic*** وهي تحتاج إلى الأكسجين بشكل دائم وتستخدم الطريقة التنفسية لإنتاج الطاقة وفيها تنتقل الالكترونات المتحررة بالأكسدة من الركائز ذوات القدرة , بسلسلة تنفسية سيتوكرومية غشائية حتى تصل الأكسجين الجزيئي الذي يشكل الأخذ النهائي للالكترونات . وتتكون أثناء هذا التنفس العديد من الارتباطات الغنية بالقدرة بالفسفرة المؤكسدة Oxidative Phosphorilation (مولدة الأتب ATP عن طريق الـ ATP ase أي الأدينوزين ثلاثي الفوسفاتاز) تنمو هذه الجراثيم بوجود الهواء لكن بعضها يكون نموه أفضل حينما يكون تركيز الأكسجين أقل من تركيزه في الهواء كأن يساوي 5% عوضاً عن 20% كما أن نمو بعضها يقتصر على هذا التركيز المنخفض

فالجراثيم الأولى تدعى الهوائية المجبرة كالزوائف و المتفطرات و بعض النيسيريات و تدعى الثانية ألفة الهواء القليل *Microaerophilic* كالعطيفات و الملوية البوابية وبعض الوتديات .

ب- *الجراثيم اللا هوائية المجبرة obligate anaerobic* و هي تفتقد للأنزيمات اللازمة للتخلص من منتجات الأكسجين السامة آنفة الذكر و بالتالي لا تستطيع العيش بوجود الأكسجين , مثل المطثيات الكزازية والتي لا تتمكن من النمو عند وجود الأكسجين ذلك أنها لا تحتوي على أنزيمي superoxide dismutase وcatalase أو يعوزها أحدهما .

و اللا هوائيات المجبرة تتفاوت في استجابتها للأكسجين ففي حين يمكن أن تنجو بعضها وتبقى عاجزة عن الانقسام ، تكون البعض الأخر حساسة جداً للأكسجين وتموت بسرعة عند وجوده .

ج- *الجراثيم اللا هوائية المخيرة facultative anaerobic* وهي تستطيع استخدام الأكسجين إذا وجد ولكن في حال غيابه يمكنها الحصول على الطاقة بواسطة التخمير fermentation ومثالها الإشريكية كولي، حيث إنها تستعمل الأكسجين في عملية إنتاج الطاقة عند وجوده ، ولكنها قادرة على سلوك طريق التخمير لاصطناع ATP عند غياب الأكسجين الكافي .

يتم الاعتماد مخبرياً على تخمير السكاكر في عملية التعرف على العناصر الممرضة الهامة للإنسان . فعلى سبيل المثال فإن النيسيريات البنية و النيسيريات السحائية يمكن التمييز بينهما بالاعتماد على تخميرها للغلوكوز أو المالتوز ، أما الإشريكية كولي فيتم تمييزها عن السلمونيلة و الشيغيلة بالاعتماد على تخميرها لسكر اللاكتوز.

يعبر مصطلح التخمر عن تدرك السكر (مثل الغلوكوز أو المالتوز) إلى حمض البيروفيك وبعدها إلى حمض اللبن عادة. (وبشكل أكثر دقة هو تدرك السكاكر الأحادية كالغلوكوز و المالتوز أو الغالاكتوز) .

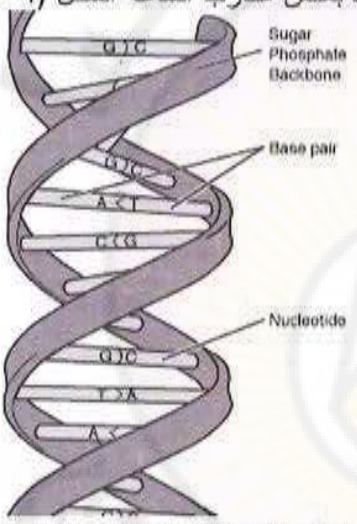
لاحظ أن اللاكتوز هو سكر ثنائي يتكون من الغلوكوز والغالاكتوز وبالتالي يجب شطره أولاً باستعمال β-galactosidase في الإشريكية كولي وذلك قبل حصول عملية التخمر).كما يدعى التخمر بدورة تحلل السكر glycolytic cycle وهي عملية تقوم فيها الجراثيم

المخيرة بإنتاج ATP عند غياب الأكسجين . أما عند وجود الأكسجين فإن البيروفات الناتجة من التخمر تدخل حلقة كريبس(الحلقة التأكسدية– الحلقة ثلاثية حمض الكربوكسيل) ويتم استقلابها إلى مركبين نهائيين هما H2O,CO2 إن حلقة كريبس تنتج كمية أكبر من ATP نسبة لدورة تحلل السكر ، ولذلك فإن الجراثيم المخيرة تنمو بشكل أسرع عند وجود الأكسجين .

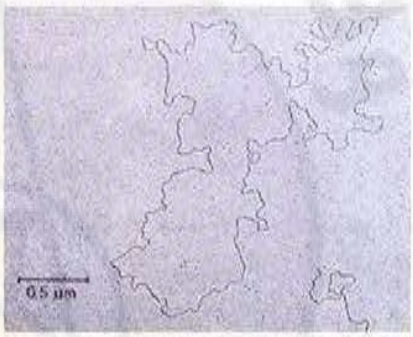
الوراثيات الجرثومية Bacterial Genetics

4-1- الأساس الجزيئي للوراثة الجرثومية

تمتلك الجراثيم بنيتين وراثيتين هما الصبغي الجرثومي و البلازميد , كل منهما يتكون من حلزون واحد مضاعف حلقي يلتف حول محوره بعكس عقارب الساعة الشكل (4-1)



الشكل (4-1) رسم تخطيطي لبنية حلزون الدنا



الشكل (4-2): صورة بالمجهر الإلكتروني
بلازميد يحمل مورثات المقاومة للصادات في E. coli

عرفت *البلازميدات* ***Plasmids*** كعناصر وراثية صغيرة قادرة على التضاعف بشكل مستقل في الجراثيم و الخمائر Yeasts . وهي جزيئات دنا مضاعفة السلسلة حلقية خارج صبغية تحمل عدة مورثات ترمز لعدة أنزيمات أو بروتينات. إن إدخال قطعة مقصوصة من الدنا في بلازميد يسمح لها بأن تتضاعف عدة مرات . يمكن أيضاً الوصول إلى تضاعف مناطق نوعية من الدنا بإنزيمات جرثومية باستخدام تفاعل البوليمراز السلسلي (PCR) أو طرق أخرى . إن الدنا المدخل في البلازميد في أماكن معينة يمكن أن يقع تحت سيطرة معزاز جرثومي عالي التعبير high-expression bacterial promoters ما يسمح بإنتاج

البروتينات المرمزة به بكميات كبيرة وهذا ما ساهم في تطور الهندسة الوراثية و تقنياتها التي قادت إلى تطور هائل في العلوم الطبية .

إن *البيقولات Transposons* هي قطع من الدنا تتحرك بسهولة من مكان لآخر إما ضمن أو بين قطع الدنا الأكبر لكل من الجراثيم و البلازميدات و العاثيات وتدعى المورثات القافزة يمكنها أن ترمز لأنزيمات المقاومة للصادات أو لذيفانات معينة أو لأنزيمات استقلابية مختلفة وحدة الوراثة هي الجين the gene وهي قطعة من الدنا DNA تحمل في تتالي الأسس فيها معلومات عن خاصة نوعية فيزيولوجية أو كيماوية حيوية . إن خاصة النمط الظاهري Phenotypic , سواء كانت لون العيون عند إنسان أو المقاومة لإحدى الصادات الحيوية عند جرثوم ما, تشاهد عموماً على مستوى العضوية و الأساس الكيماوي لتغيرات النمط الظاهري هو تغير في النمط الجيني genotype أو تبدل في تسلسل الدنا ضمن جين ما أو في منظومة من الجينات .

يبدأ تضاعف كل جزيء من الدنا ريبليكون Replicon في نقطة معينة (منشأ التضاعف) دائماً . توصف هذه العملية بأنها نصف محافظة لأن حلزون الدنا المضاعف يفتح خلال عملية التضاعف إلى طاقين مفردين يصبح كل منهما قالباً لبناء الطاق المكمل له وبالتالي يحتفظ كل من الطاقين المضاعفين الجديدين بأحد الطاقين القديمين . ومعظم الجينات الجرثومية ترمّز لبروتينات مع بعض الاستثناءات كالانترونات Introns وهي قطع من الدنا تتخلل الجينات وهي غير مرمزة Noncoding مثل تلك المشاهدة في حقيقيات النوى.

النسخ و الترجمة Transcription & Translation:

النسخ يتضمن نسخ طاق الدنا وتحويله إلى رنا مرسال mRNA حيث ينسخ تتالي النوكليوتيدات الجينية المستمر بشكل متسامت (خطي) إلى رنا مرسال mRNA , يطبق هذا المبدأ من التسامت مع بعض الاستثناءات القليلة جداً . يمكن تقسيم عملية النسخ إلى ثلاث مراحل : آ- مرحلة التعرف على المعزاز ب- مرحلة التطاول ج- مرحلة الإنهاء

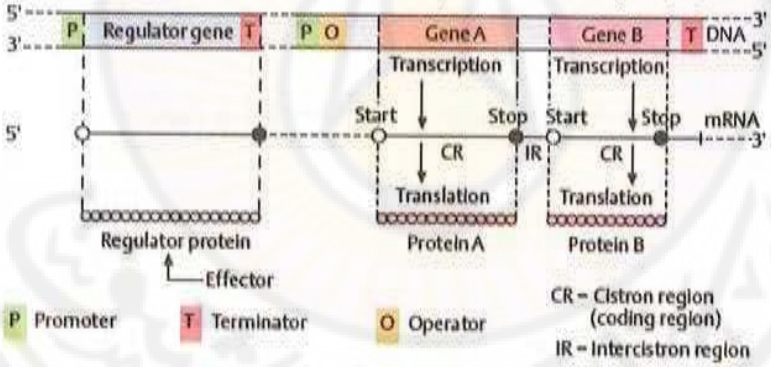
منطقة المعزاز هي الموقع الذي تبدأ فيه بوليميراز الرنا RNA Polymerase قراءة تسلسل الدنا لكن ومن أجل ربط هذه الأخيرة في هذا الموقع يلزم وجود عامل سيغما

Sigma Factor و عوامل سيغما هي بروتينات تشارك مؤقتاً مع بوليميراز الرنا (الإنزيم اللبي) لتشكل (holoenzyme) ثم تنفك من تلقاء نفسها بمجرد ابتداء عملية النسخ و تصبح متاحة لتشارك مرة أخرى .

تتعرف عوامل سيغما نوعية على المعززات القياسية لمعظم الجينات و هناك عوامل سيغما إضافية تسهل نسخ محددات خاصة و يتعلق التعبير عنها بالحالة الفيزيولوجية للخلية .

الجينات المرمزة لبروتينات مترابطة وظيفياً (مثل البروتينات التي تعمل معاً للقيام بخطوة استقلابية معينة تكون غالباً منضدة بشكل متتالي في أماكن نوعية على الصبغي أو البلازميد و تلك المتواليات من الدنا تعرف بـــ مشغلات Operons الشكل (4-3).

الرنا المرسال المركب بالنسخ من مشغل هو عديد السيسترون Cistron CR (منطقة السيسترون هي منطقة الترميز) أي أنه يحتوي المتواليات المعلوماتية لعدة جينات والتي تقطعها مناطق من الانترسيسترون (مناطق غير مرمزة) Intercistron IR وكل سيسترون له رامزته (ثلاثيته أو كودونه) البادئة و الناهية الخاصة في الرنا المرسال .



الشكل (4-3) المشغل **Operon** هو متوالية دنا تتضمن عادة عدة جينات بنيوية ترمّز لبروتينات مترابطة وظيفياً و يتفعل أو يكبح نسخ المشغل بواسطة منتج مورثة منظمة تتوضع في مكان ما على الصبغي.

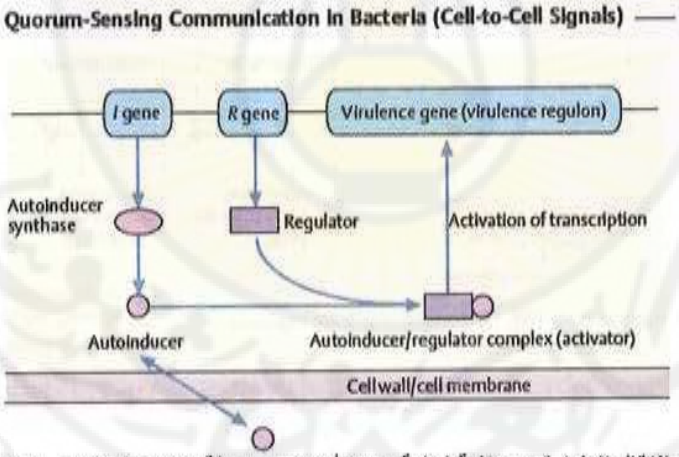
الترجمة *Translation* :

هي تحويل متوالية النوكليوتيدات المحمولة بالرنا المرسال إلى متوالية عديدات ببتيد من الحموض الأمينية على الريباسات 70S و من حيث المبدأ الترجمة هي نفسها عند الجراثيم

وعند حقيقيات النوى لكن تختلف الأنزيمات وعوامل بنيوية أخرى و بالتالي يمكن إيقاف عملها بشكل انتقائي بالصادات .

تنظيم التعبير الجيني:

تبدي الجراثيم قدرة هائلة على التكيف مع البيئة , لقد أصبح عدد من الآليات الوراثية الجرثومية المنظمة معروفاً مثل "وهو الأهم " تنظيم بدء النسخ بواسطة التفعيل و التثبيط و هي حدثيه لا تشاهد بهذا الشكل لدى حقيقيات النوى. يقوم علم الوراثة الجرثومي التقليدي على مشاهدة النمو والتغيرات الظاهرية المتعلقة بقدرة المورثات على تمكين الجراثيم من النمو تحت شروط انتقائية . مثلاً جرثوم يحوي المورثة المسؤولة عن المقاومة للأمبيسيلين يتميز عن جرثوم يفتقد تلك المورثة بقدرته على النمو على وسط حاو على الأمبيسيلين . فالأمبيسيلين هو العنصر الناخب الذي يتوجب وجوده لكي تعبر تلك المورثة عن نفسها . كشف علم الوراثيات الجرثومية أن المورثات تتألف من الدنا وهذا ما قاد إلى تأسيس البيولوجيا الجزيئية Molecular biology .



الشكل (4-4) انتقال الإشارة من خلية لخلية يمكن أن يتم بواسطة تفعيل مورثتين . الجين I يرمّز للأنزيم المسؤول عن تركيب المحرض الذاتي (غالباً الـ N-acyl homoserine lactone) ويمكن لهذا الأخير أن ينتشر بحرية عبر الغشاء الخلوي . الجين R يرمّز للبروتين المنظم النسخي الذي يرتبط مع المحرض الذاتي ليصبح مفعل activator نسخ لعدد من جينات الفوعة.

كما كشفت تحريات جرثومية تالية عن وجود إنزيمات اقتطاع Restriction enzymes تقص الدنا في مواقع نوعية محددة على شريط الدنا, وهذه الأنزيمات المسماة (نوكلياز الاقتطاع الداخلية Restriction endonuclease) تزود الجراثيم بآلية للتمييز بين الدنا الخاص بها و الدنا من مصدر حيوي آخر وهي تحلمه الدنا في مواقع نوعية محددة تتعرف عليها من خلال تسلسل الدنا في تلك المواقع والتي يتراوح طولها 4-13 أساس وعن طريق هذا التعرف النوعي على تسلسل الدنا يتم انتقاء و قص قطعة الدنا المرغوب بها و هذا هو الأساس للكثير من عمليات الهندسة الوراثية .

كل ذرية جرثومية تملك نظام قص تكون قادرة على إخفاء مواقع التعرف هذه في الدنا الخاص بها عن طريق تعديلها بإضافة جذر الميثيل إلى الأدنين أو السيتوزين ضمن الموقع .

تتكون المادة الوراثية لدى أحد الجراثيم النموذجية وهي الإشريكية كولي من جزيء DNA حلقي مفرد بوزن جزيئي يقدر ب $2\ x10^9$ ويتكون من $5x10^6$ زوج من الأسس وهذه الكمية من المعلومات الوراثية يمكنها أن ترمّز لأكثر من 2000 بروتين بوزن جزيئي وسطي 50000. إن DNA أصغر متعضية تعيش حرة، وهي جرثومة المفطورات Mycoplasma العديمة الجدار الخلوي ، وزنها الجزيئ $5\ x10^8$. أما الDNA لدى الإنسان فيحتوي على $3x10^9$. زوج من الأسس ترمّز لحوالي 100،000 بروتين .

تعتبر الجراثيم فردانية أو haploid أي أنها تحتوي على صبغي واحد وبالتالي يوجد نسخة واحدة من كل جين . أما الخلايا في حقيقيات النوى كالخلايا البشرية تعتبر ضعفانية أو diploid أي أنها تحتوي على زوج من كل صبغي وبالتالي يوجد لكل جين نسختين .وفي الخلايا الضعفانية فإن أحد الجينين المتقابلين (allele) قد يعبر عن بروتين (أي أنه يكون جين سائد) ، بينما لا يعبر الجين الأخر ويكون بالتالي متنح . إن أي جين طافر في الخلايا الفردانية لن يعبر عن البروتين الذي يرمز له وبالتالي ستؤدي طفرته إلى فقدان الصفة الوراثية المتعلقة بهذا البروتين بسبب عدم وجود جين أخر مقابل يعوض هذا النقص.

4-2- الطفرات *Mutations*

الطفرة هي تغير في تتالي الأسس في الـ DNA الذي يؤدي عادة إلى دخول حموض أمينية مختلفة في البروتينات وبالتالي إعطاء نمط معدل . تنتج الطفرات عن ثلاثة أنماط من

التغيرات الجزيئية :

1. ***النمط الأول هو استبدال الأسس base substitution*** ، ويحدث هذا عندما يدخل أساس واحد مكان آخر أثناء تضاعف الدنا DNA إما بسبب خطأ في عمل بوليميراز الدنا DNA polymerase أو بسبب وجود عامل مطفر (محرض للطفرة) يغير الروابط الهيدروجينية للأساس المستخدم كقالب مما يؤدي إلى دخول الأساس الخطأ .

وعندما يؤدي استبدال الأساس إلى تشكل ثلاثية أو رامزة codon تسبب انحشار حمض أميني مختلف فحسب تدعى الطفرة عندها ***بطفرة مغلطة missense mutation*** ، أما عندما يؤدي هذا الاستبدال إلى رامزة تؤدي إلى إيقاف عملية اصطناع البروتين قبل الأوان عندها تدعى الطفرة ***بالطفرة الهرائية nonsense mutation*** حيث تقوم هذه الطفرات بتعطيل الدور الوظيفي للبروتين.

2. ***النمط الثاني من الطفرات هو طفرة انزياح الإطار frame shift mutation*** وتحدث عند حدوث إضافة أو حذف لزوج أو أكثر من الأسس الأمر الذي يؤدي إلى انزياح في هيكل قراءة الأسس على الريباسات وبالتالي اندخال حموض أمينية خاطئة بدءاً من منطقة الطفرة ، ونتيجة ذلك هو تشكل بروتين غير فعال.

3. ***النمط الثالث*** يحدث عندما ***تتغرز بنقولات Transposons أو متواليات انغراز*** في جزيء DNA بحيث يتوقف التسلسل الطبيعي للأسس و تحدث تغيرات عميقة في الجينات التي اندخلت فيها و الجينات المجاورة لها تؤدي إلى فقدان وظيفتها الأساسية .

يمكن أن تحدث الطفرات بسبب العوامل الكيماوية أو الإشعاع أو الفيروسات . إن تأثير المواد الكيماوية المطفرة ناجم عن تغير البنية الكيماوية أو الفيزيائية للدنا عن طريق تغيير بنية الأسس في الدنا, فعلى سبيل المثال : (1) يستبدل ***حمض الآزوت (HNO_2)*** زمر الهدروكسيل بزمر أمينية وبالتالي لا يعد الأدنين يرتبط بالتيمين بل يرتبط بالسيتوزين .

(2) بعض الكيماويات الأخرى مثل ***5- بروموبيوراسيل*** تقوم بدور محاكي للأسس حيث أنها تشبه الأسس الطبيعية . وبما أن ذرة البروم مشابهة في قطرها لمجموعة الميثيل فإن ***5- بروموبيوراسيل*** يمكن أن يندخل مكان التيمين (5-ميثيل يوراسيل) . وبما أن روابطه

الهيدروجينية أقل انضباطاً من التيمين فهو يرتبط مع الغوانين بتواتر أكبر . ونتيجة ذلك هو التحول من زوج أسس A-T إلى C-G محدثاً بذلك طفرة . كما أن دواء *iododeoxyuridine* المضاد للفيروسات يلعب دوراً محاكياً للأساس تيميدين .

(3) بعض المواد الكيماوية مثل *البنزبيرين benzpyrene* الموجود في التبغ يرتبط مع الأسس الموجودة في DNA ويسبب طفرة انزياح الإطار . إضافة لكونها مطفرة تدخل هذه المواد عادة بين الأسس المتجاورة وتسبب تخرباً وتغيراً في تتالي أسسDNA .

يمكن لكل من *أشعة X والأشعة فوق البنفسجية* أن تسبب طفرات أيضاً :

1 – تمتلك *أشعة X* طاقة عالية قادرة على تخريب DNA بثلاث طرق :

A – عن طريق تحطيم الروابط التكافؤية التي تربط جزئيات الريبوز فوسفات مع بعضها.

B – عن طريق إنتاج جذور حرة قادرة على مهاجمة الأسس .

C – عن طريق تعديل الإلكترونات في الأسس وبالتالي تغيير روابطها الهيدروجينية .

2– تسبب *الأشعة فوق البنفسجية* – وهي أشعة أقل طاقة من أشعة X – ارتباطاً متصالباً بين البيرميدات المتجاورة لتشكيل مثنوياتdimers وإن هذا الارتباط المتصالب بين جزئيات التيمين المتجاورة كمثال وتشكل مثنويات من التيمين تؤدي بالنتيجة إلى عدم قدرة DNA على التضاعف بشكل مناسب وطبيعي .

بعض *الفيروسات* مثل بعض *العاثيات المطفرة Mu (mutator barteriophage)* وهي فيروسات جرثومية تسبب تواتراً عالياً من الطفرات عند اندخالها في الصبغيات الجرثومية . وحيث إن الدنا الفيروسي يمكن أن يندخل في مواقع مختلفة وكثيرة في الصبغيات الجرثومية فهذا يقود إلى طفرات في مورثات مختلفة . وهذه الطفرات تكون إما طفرات انزياح الإطار أو طفرات ناتجة عن الحذف .

الطفرات المميتة الشرطية ***conditional lethal mutations*** وهي ذات أهمية من الناحية الطبية بكونها مفيدة في اللقاحات مثال : لقاح النزلة (الانفلونزا) ، وتعني كلمة الشرطية بأن هذه الطفرات لا تعبر عن نفسها إلا في حالات معينة . وأهم هذه الطفرات المميتة الشرطية هي *الطفرات الحساسة للحرارة* . حيث إن المتعضيات الحساسة للحرارة قادرة على التضاعف

في درجة حرارة منخفضة مثلا: 32° س مثلاً . وهذا السلوك لهذه المتعضيات ناتج عن طفرات تؤدي إلى تغير في الحموض الأمينية في البروتين الأمر الذي يسمح لهذا البروتين بالقيام بدوره الوظيفي في درجة حرارة 32° C وليس في درجة 37° C حيث تؤدي الحرارة الأعلى إلى تغيرات وتعديلات تسبب عجزه عن القيام بدوره الوظيفي .

وأحد الطفرات المميتة الشرطية الهامة طبياً هي ذراري فيروس الانفلونزا المستخدمة في تحضير اللقاحات . حيث إن هذا اللقاح يحتوي فيروساً لا يستطيع النمو في درجة 37°C وبالتالي لا يستطيع إحداث خمج في الرئتين والتسبب بذات الرئة ، ولكنه قادر على النمو في درجة 32° C في الأنف حيث يتضاعف ويحرض على تشكل مناعة .

4-3- انتقال DNA ضمن الخلايا الجرثومية

تقوم *البنقولات* ***Transposons*** بنقل DNA من مكان إلى آخر على الصبغي الجرثومي أو إلى البلازميد . وتقوم بذلك عن طريق اصطناع نسخة من DNA الخاص بها ونقل هذه النسخة إلى مكان آخر على الصبغي أو نقلها إلى البلازميد .

إن انتقال البنقولات (الحاوية على الجينات المسؤولة عن المقاومة للصادات) إلى البلازميد ومن ثم انتقال البلازميد إلى جرثومة أخرى بعملية الاقتران (انظر لاحقاً) يساهم إلى حد كبير في انتشار المقاومة للصادات . يحدث انتقال للدنا ضمن الجراثيم عن طريق *المراتبة المبرمجة* ***programmed rearrangement*** الشكل (4-5) . وهذه العملية تلعب الدور الأساسي في الكثير من التغيرات المستضدية الملاحظة في النيسيريا البنية وفي البورليات الراجعة التي تسبب الحمى الراجعة وغيرها .

وتتضمن عملية إعادة الترتيب المبرمجة انتقال مورثة من مكان تكون فيه غير معبرة عن نفسها (مكان مدخر صامت) إلى مكان آخر فعّال (موقع تعبيري) يحدث فيه نسخ وترجمة لهذه المورثات فتصبح معبرة عن نفسها . وهنالك الكثير من المورثات الصامتة التي ترّمز للعديد من الأنماط المستضدية ، وإن اندخال تلك المورثات في أمكنة فعالة بشكل متدرج متكرر هو مصدر التغيرات المستضدية المستمرة لتلك العوامل الممرضة ما يساعدها على تجنب الاستجابة المناعية و التملص منها و يقف عائقاً أمام تطوير لقاحات فعالة ضدها .



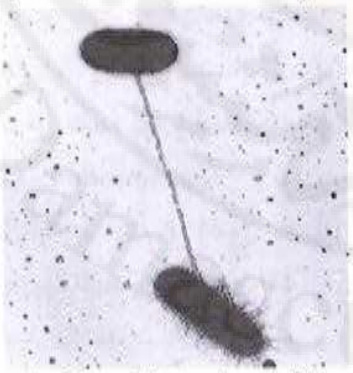
الشكل (4-5) إعادة الترتيب المبرمجة . في الأعلى يكون الجين 1 في موقع تعبيري و يتم اصطناع mRNA للبروتين 1 لاحقاً: يتم إنتاج نسخة من الجين 2 و إدخالها في الموقع التعبيري وعن طريق تحريك النسخة فقط تحتفظ الخلية بالدنا الأصلي للاستعمال المستقبلي و عند إدخال الجين 2 في الدنا يتم قص و هدم المورثة 1 .

4-4- انتقال DNA بين الخلايا الجرثومية

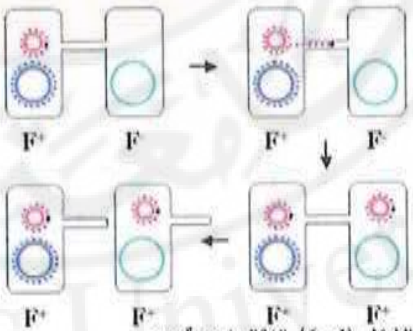
تحدث عملية انتقال المعلومات الوراثية من خلية إلى أخرى بأحد الطرق الثلاث التالية:

(1) الاقتران Conjugation (2) التنبيغ Transduction (3) التحول Transformation

الاقتران Conjugation وهو تزاوج بين خليتين جرثوميتين يحدث فيه انتقال للDNA من الخلية المعطية إلى الخلية المتلقية (شكل 4-6) . و يتم ضبط عملية التزاوج عن طريق البلازميد F أو عاملF (الخصوبة fertility) والذي يحمل جينات للبروتينات اللازمة للاقتران وأحد أهم البروتينات هنا هو بروتين pilin والذي يشكل الشعرة الجنسية sex pili



لشكل (4-7) أنبوب الاقتران يصل بين خليتين جرثوميتين

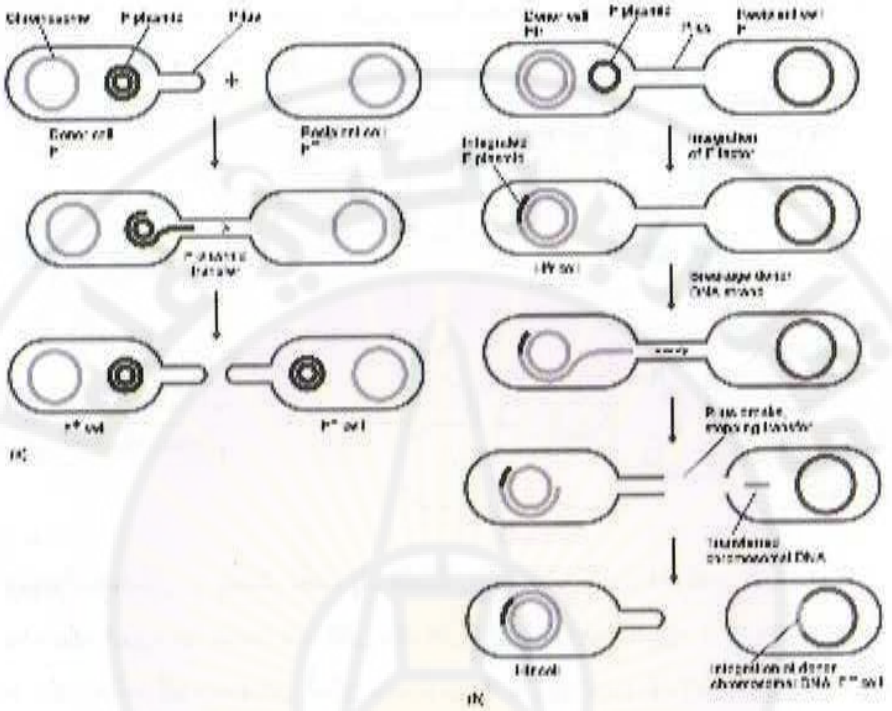


الشكل (4-6) انتقال نسخة من البلازميد من خلية F^+ إلى F^-

أو أنبوب الاقتران . تحدث عملية التزاوج عندما يلتصق الهدب الجنسي من الخلية المعطية (الذكر) والتي تحمل العامل F مع مستقبل على سطح الخلية المتلقية (الأنثى) لا تحتوي العامل F ومن ثم يحدث اتصال مباشر بين هاتين الخليتين الشكل(4-7) . وبعد أن تتم عملية الشطر الأنزيمي للدنا مضاعف الطاق في العامل F تتم عملية نقل لطاق واحد من البلازميد عبر جسر الاقتران إلى الخلية المتلقية . وتكتمل هذه العملية باصطناع الطاق المتمم له لتشكيل عامل F ذي طاق مضاعف من الدنا في كل من الخلية المعطية والمتلقية . وتصبح الخلية المتلقية إيجابية العامل F وقادرة أيضاً على نقل البلازميد لخلية أخرى . ويجب التأكيد على أنه في هذا المثال ينتقل العامل F فقط وليس الصبغي الجرثومي . إن بعض الجراثيم إيجابية العامل F يكون البلازميد فيها مندمجاً ضمن صبغي الجرثوم وبالتالي فهي قادرة على نقل الصبغي أو جزء منه إلى خلية جرثومية أخرى . تدعى هذه الخلايا بالخلايا ذات التأشب عالي التواتر أو(**high frequency recombination cells (Hfr** وخلال هذا الانتقال فإن الطاق من الدنا الذي يدخل الخلية سلبية العامل F يحتوي على جزء من العامل F في النهاية الأولى يتبعها الصبغي الجرثومي ومن ثم بقية العامل F . ويقدر الوقت اللازم للانتقال الكامل للدنا الجرثومي بحوالي 100 دقيقة (الشكل 4-8) .

هذا وإن معظم حالات التزاوج تنتهي بانتقال جزء فقط من الصبغي في الخلية المعطية وذلك بسبب انفكاك الارتباط بين الخليتين . وتختلف الجينات التي تنتقل من الخلية المعطية حيث أن البلازميدF يمكن أن يندخل في مواقع مختلفة في الدنا الجرثومي . إن الجينات الجرثومية القريبة من القطعة الموجهة في البلازميد F هي أول ما ينتقل وبالتالي هي الأكثر تواردا للانتقال . وإن الدنا الجديد يعاود الاتحاد مع الدنا في الخلية المتلقية ويصبح مكوناً أساسياً وثابتاً في المادة الوراثية للخلية المتلقية .

التنبيغ Transduction وهو انتقال DNA عن طريق الفيروسات الجرثومية (عاثية bacteriophage) (الشكل 4-9) خلال عملية نمو العاثية (الفيروس) ضمن الخلية الجرثومية تندخل قطعة من الدنا الجرثومي في مجين العاثية وتنتقل بالتالي إلى الخلية المتلقية عند حدوث الإنتان الفيروسي. وضمن الخلية المتلقية فإن الدنا المنتقل ينخرط في دنا



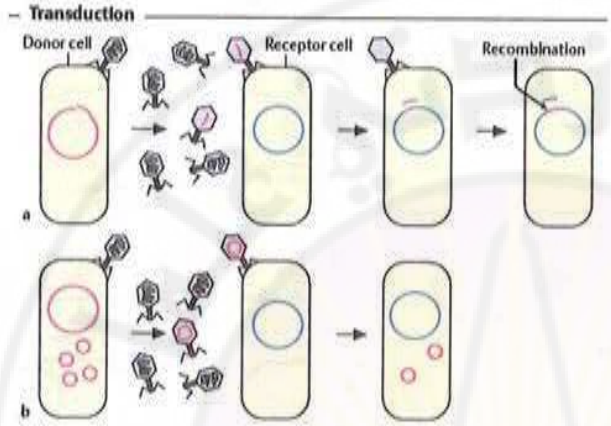
الشكل (4-8) عملية الاقتران و انتقال البلازميد F الحر و المدمج في الصبغي الجرثومي

الخلية المتلقية التي تحصل على صفة جديدة بعملية تدعى التحويل المستذيب lysogenic conversion (انظر لاحقاً) . وبهذه العملية يمكن تحول المتعضية غير الممرضة إلى متعضية ممرضة . إن ذيفانات الكوليرا ، الخناق، الذيفان الوشيقي ، الذيفان المحمر للعقديات المقيحة تشفر عن طريق عاثيات جراثيم ويمكن أن تنتقل عن طريق التنبيغ .

يوجد نوعان من التنبيغ هما:

أ- *التنبيغ المعمم* و يحدث عندما تخمج عاثية ذات فوعة خلية جرثومية فإنها تقوم بتجزئة الصبغي الجرثومي إلى قطع صغيرة بواسطة النوكلياز nuclease . يمكن لقطعة ما من الصبغي الجرثومي بنفس حجم دنا العاثية أن تدخل في قفيصة العاثية فتتكون عاثية جديدة

فاعلة يمكنها أن تخمج خلية جرثومية أخرى متلقية ناقلة إليها تلك القطعة من دنا الجرثومة المصابة سابقاً . ويحدث هذا بتواتر 1 لكل 1000 فيروس.



الشكل (4–9) تنبيغ قطعة من دنا صبغي (a) و بلازميد (b)

ب-*التنبيغ المتخصص* و يحدث عندما يتم انفصال دنا العاثية الجرثومية الذي كان مندمجاً مع دنا الخلية الجرثومية حاملاً معه الجزء المجاور من دنا الخلية الجرثومية . وحيث إن معظم عاثيات الجراثيم تندخل في أماكن محددة من الدنا الجرثومي فإن المورثات الخلوية المجاورة والتي تنبغ Transduce تكون عادةً نوعية لذلك الفيروس .

عملية الانتقال	العملية	نوع الخلايا ذات الصلة	طبيعة DNA المنتقل
الاقتران conjugation	انتقال دنا من خلية جرثومية لأخرى	بدائيات النوى	صبغي بلازميد
التنبيغ Transduction	انتقال دنا من خلية جرثومية لأخرى عن طريق فيروس	بدائيات النوى	أي جين في التنبيغ الشامل وبعض الجينات في التنبيغ المخصص
التحويل Transformation	دنا ملقى تأخذه خلية ما	بدائيات أو حقيقيات النوى	أي نوع من DNA

جدول 4–1. مقارنة بين الاقتران و التنبيغ والتحويل .

3 – التحويل Transformation وهو انتقال قطعة من الدنا من خلية جرثومية لأخرى تكون بحالة مهيأة أو مؤهلة competent . ويحدث ذلك بإحدى الطريقتين التاليتين: آ– في

الحالة الطبيعية عند موت الخلية الجرثومية فإنها تطلق DNA الخاص بها والذي قد تلتقطه خلية جرثومية أخرى متقبلة . ولكن لا يوجد أدلة قوية على دور هذه العملية الطبيعية في الأمراض .

التحويل الطبيعي هو عملية فاعلة تتطلب بروتينات نوعية تنتجها الخلية المستقبلة إلا أن كثيراً من الجراثيم غير القادرة على إجراء التحويل الطبيعي يمكن إجبارها على تقبل دخول بلازميدات بواسطة المعالجة بكلوريد الكالسيوم و الصدمة الحرارية . فإجراء التحويل باستخدام البلازميدات المهندسة المؤشبة بواسطة تلك الإجراءات هو حجر الزاوية في علم الأحياء الجزيئي الحديث.

ب- مخبرياً يمكن للباحثين استخلاص DNA من جرثومة و نقله لجرثومة أخرى مختلفة وراثياً. و تدعى العملية عند حقن دنا منقى في نواة خلية من حقيقيات النوى (تعداء ***transfection***) وهي تستعمل بشكل واسع في إجراءات الهندسة الوراثية . وقد أدت التجارب العلمية على عملية التحويل إلى كشف معلومات هامة حول الدنا. ففي عام 1944 أظهرت الدراسات أن الدنا المستخلص من المكورات الرئوية ذات المحفظة (مستعمرات ملساء) يمكن أن يحول المكورات الرئوية عديمة المحفظة (مستعمرات خشنة) إلى مكورات ذات محفظة(مستعمرات ملساء) و إن إثبات أن سبب عملية التحويل هو الدنا قد أعطى أول دليل على أن الدنا DNA هو المادة الوراثية.

التأشب Recombination

بمجرد دخول DNA من الخلية المعطية إلى الخلية المتلقية بأحد الطرق التي ذكرت سابقاً فإنه يندمج في صبغي الخلية المضيفة عن طريق عملية التأشب, وهناك نوعان من التأشب:

(1) – التأشب المتجانس وفيه تتقابل قطعتان من DNA فيهما مناطق متشابهه جداً و يتم تبادل القطعتين بعمليتي القطع وإعادة الاتحاد .

(2) – التأشب غير المتجانس وفيه يكون التشابه غير ضروري لحدوث هذا التأشب . تتحكم عدة مواقع جينية بهذين النمطين من التأشب ولذا تم افتراض تدخل مجموعة من الأنزيمات في هذه العملية عرف منها النوكلياز الداخلية و الليغاز و لكن التفاصيل لا تزال مجهولة.

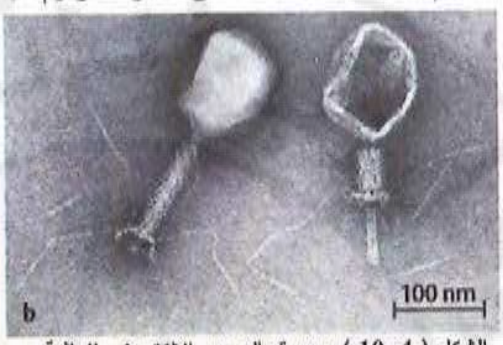
وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

العاثيات Bacteriophages

هي الفيروسات التي تخمج الجراثيم ويمكن أن يؤوي كل نوع من الجراثيم عاثية واحدة أو أكثر. إن العاثية T2 التي تصيب الإشريكية كولي هي أكثر العاثيات التي تمت دراستها بشكل موسع . تظهر هذه العاثية في المجهر الالكتروني أنها مؤلفة من رأس و عنق و ذيل و قاعدة حيث إن الرأس كثير الأضلاع متطاول ذي عشرين وجهاً طوله حوالي 80 نانومتر وطول الذيل حوالي 100 نانومتر و يتألف من أنبوبين متحدي المركز أحداهما داخلي قاس و يدعى القناة المحورية و الثاني هو غمد قابل للتقلص يحيط بالقناة المحورية و توجد في نهاية الذيل لويحة سداسية الأضلاع تدعى اللويحة القاعدية تلتصق عليها مناظير speculums و ألياف ذيلية وهي تمثل الجهاز الذي تتثبت به العاثية على المستقبلات النوعية الموجودة على سطح الجرثوم الشكلين (4-10) و (4-11) .

العاثية لها قفيصة بروتينية لها خواص مستضدية تحيط بمجينها الذي يتألف مع بعض الاستثناءات القليلة من الدنا ثنائي الطاق غالباً ووزنه الجزيئي مرتفع ولديها حوالي100 جين . أما العاثيات التي حمضها النووي من نوع الرنا فهي غالباً وحيدة الطاق ووزنها الجزيئي أقل يعادل تركيب 3 جينات فقط . بعد التصاق العاثيات النوعية على سطح الجرثوم الثوي تحقن مجينها عبر الجدار الخلوي إلى داخل الخلية الجرثومية الذي يجبر هذه الأخيرة على تصنيع المزيد من العاثيات داخلها إلى أن تنفجر و تنحل في نهاية طور التكاثر وهذا ما يسمى بالدورة الحالة lytic cycle .هناك ما يسمى بالعاثيات المندمجة التي تستذاب في خلايا الثوي حيث يندمج مجينها في صبغي الخلية الجرثومية الثوي على شكل طليعة العاثية Prophage تكون جيناتها غير نشطة في هذا الطور بالرغم من تضاعفها و انقسامها بالتزامن مع الخلية الثوي . الانتقال من حالة طليعة العاثية إلى الدورة الحالة يحصل عفوياً أو بتحريض مفتعل . يمكن لمجين العاثية المعتدلة أن يحمل مورثات قادرة على تغيير النمط الظاهري للخلية الثوي. اندماج طليعة العاثية بالصبغي الجرثومي يدعى بالتحويل المستذيب الشكل (4-12).

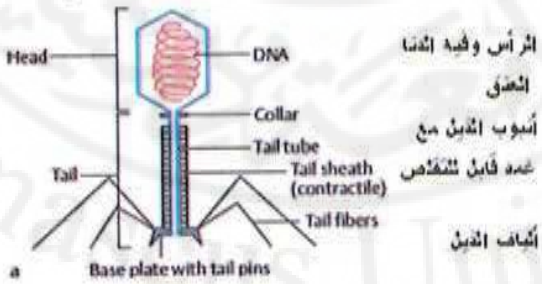
مراحل الخمج الحال بالعائيات الجرثومية : آ- الامتزاز النوعي specific adsorption : وهو التثبت على المستقبلات النوعية في الجدار الجرثومي إن وجدت. ب-دخول الدنا إلى الجرثوم : بعد تثبت العائية على جدار الجرثوم تثبتاً لا عكوساً يتم ثقب الجدار بالأنزيمات



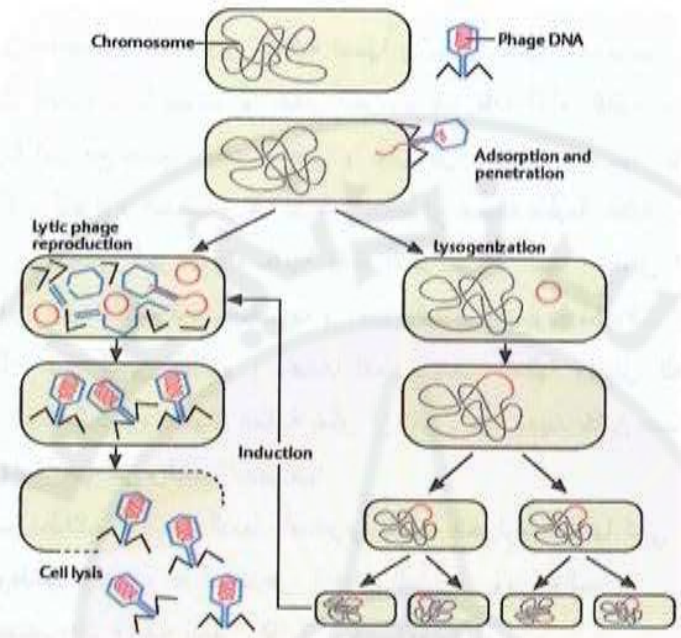
الشكل (4-10) صورة بالمجهر الالكتروني للعائية

الحالة في نهاية الذيل ثم ينقبض الغمد مقرباً رأس العائية من صفيحتها القاعدية و بعدها تدخل القناة الداخلية من خلال الغشاء الهيولي و تزرق الدنا في الجرثوم .

ج- دورة تكاثر العائية و انحلال الخلية الجرثومية : مباشرة بعد دخول مجين العائية و خلال دقيقتين يتم تركيب الربليكاز replicase النوعية للعائية التي ستقود عملية تضاعف دنا العائية يلي ذلك نسخ المورثات التي ترمّز للبروتينات البنيوية كالرأس و الذيل و غيرها ثم تتجمع أجزاء العائية في عملية إنضاج مع نهاية دورة التكاثر التي تستغرق من 6 دقائق إلى 60 دقيقة حسب نوع العائية و شروط الوسط , يلي ذلك انحلال الخلية الجرثومية بالأنزيمات الحالة للمورين التي ترمّز لها العائية وتحرر 20 إلى عدة مئات عائية جديدة



الشكل (4-11) شكل تخطيطي للعائية T



الشكل (4-12) بعد دخول مجين العائية إلى الخلية الجرثومية إما أن يبقى حراً في الهيولى ويبدأ دورة تكاثرية أو انحلالية لأنها تؤدي بالنهاية إلى انحلال الخلية أو يندمج بالصبغي الجرثومي (التحويل المستذيب) و ينقسم أو يتضاعف معه.



الشكل 4-13 صورة بالمجهر الإلكتروني لانحلال الخلية الجرثومية بالعائيات

الخمج غير الحال أو التحويل المستذيب – العائية المندمجة :

و يحدث عندما يندمج دنا العائية في موضع معين من صبغي الجرثوم وفي هذه الحالة تسمى المادة الوراثية المندمجة ***طليعة العائية prophage*** ولا يمارس مجين طليعة العائية وظائفه في الجرثوم حيث تركب طليعة العائية نفسها وباستمرار كاظمة repressor نوعية هيولية.

تكبح تأثير معظم وظائف مجين العاثية نفسها و يجعل الخلية الجرثومية منيعة تجاه خمج جديد بتلك العاثية . لا يموت أو ينحل الجرثوم هنا لكنه أثناء تكاثره يكرر صنع مجين العاثية بالتزامن مع صنع مجينه الخاص و يقال عن الخلية الجرثومية عندئذ إنها مستذيبة lysogen . الجرثوم المستذيب هو جرثوم يملك في مجينه طليعة عاثية ينقلها إلى أجياله القادمة . إن بعض الجراثيم المستذيبة قابلة للتحريض و التأثر ببعض العوامل كالأشعة السينية x-ray و الأشعة فوق البنفسجية و بعض المواد الكيماوية مثل الـ Mitomycin C التي تبطل عمل الجين الكاظم و عندها تفعل جينات العاثية وتدخل العاثية في الدورة التكاثرية الحالة للجرثوم فطليعة العاثية يمكن أن تكون جين مميت كامن ضمن الجرثوم .

تأثير طليعة العاثية في وظائف المضيف:

تغير بعض طلائع العاثيات النمط الظاهري للخلية الجرثومية لأنها تأتي بمورثات جديدة تتصف بوظائف جديدة و هذا ما يدعى التحويل المستذيب ومن نتائجه:

- تغير مستضدات السطح لبعض الذراري كالسالمونيلات .
- إنتاج بعض الذيفانات مثل الذيفان المحمر والذيفان الخناقي و الوشيقي و ذيفان الكوليرا .

أهمية العاثيات الجرثومية:

أ- في الأبحاث البيولوجية تستخدم غالباً كنموذج في دراسات العمليات البيولوجية الأساسية كتضاعف الدنا و التعبير الجيني و التنظيم الجيني و دراسة الأشكال الفيروسية و دراسات تفصيلية لوظائف البنى الجزيئية الكبيرة

ب- في الهندسة الوراثية تستخدم كعامل ناقل من أجل تنسيل cloning الجينات وكمساعد في فك رموز الشيفرة .

ت- في المعالجة و الوقاية هناك تصور قديم يلقى المزيد من الاهتمام ألا وهو إعطاء مزيج من عاثيات مناسبة للعلاج و الوقاية من الأخماج المعدية المعوية . تستخدم في مزارع الحيوانات عدد من العاثيات التي تهاجم فقط الـ EHEC (Enterohemorrhagic E. coli) ضد الأخماج بتلك الذراري .

ث- في التحريات الوبائية تسمح العاثيات بتصنيف ذراري نوع جرثومي ما إلى أنماط

استذابية lysotypes تبعاً لحساسيتها للعاثيات والتي تعتمد على وجود أو عدم وجود مستقبلات نوعية عليها و بالتالي معرفة الذرية المسببة للوباء و متابعة تحري مصدرها .
إن بعض العاثيات نوعية لجنس جرثومي محدد فيستفاد منها لتعيين هوية ذرية جرثومية في المخبر كالعاثية Tb النوعية للبروسيلة مثلاً . يمكن بواسطة ذراري موجهة تحري وجود عاثيات لنوع جرثومي محدد في مياه الأنهار و مياه الشرب و الري حيث إن وجودها يشير إلى وجود الجرثوم النوعي لها . كما تسبب العاثيات أضراراً أحياناً كالعاثيات التي تحل العقديات اللبنية المستعملة في صناعة الألبان و عاثيات الشعيات Actinomyces التي تقضي على هذه الجراثيم المستخدمة في إنتاج الصادات صناعياً .

Damascus University


وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

إمراض العدوى الجرثومية
Pathogenesis of bacterial Infection

يكون الكائن ممرضاً pathogen عندما يكون قادراً على إحداث مرض. إن بعض الجراثيم ممرضة جداً وغالباً ما تسبب المرض ، بينما بعضها الأخر نادراً ما يسبب المرض .

أما الكائنات الممرضة الانتهازية opportunistic فهي لا تسبب إلا ما ندر مرضاً عند الأسوياء مناعياً لكن يمكن أن تسبب مرضاً خطيراً عند المضعفين مناعياً. وهذه العناصر الانتهازية عادة ما تكون من النبيت الطبيعي للجسم وتنتهز الفرصة عندما تنقص مناعة المضيف وتنقص مقاومته فتتكاثر وتسبب له المرض .

يعبر مصطلح ***الفوعة virulence*** عن قياس كمي للأمراض ويقاس بعدد الكائنات اللازمة لإحداث المرض . كما ويطلق تعبير الجرعة القاتلة 50% أو 50% lethal dose (LD_{50}) على عدد الكائنات اللازمة لقتل نصف الأثوياء أما الجرعة العدوائية 50% (ID_{50}) 50% infectious dose فهي الجرعة اللازمة لإحداث العدوى عند نصف الأثوياء .

وتختلف الجرعة العدوائية بشكل كبير بين الجراثيم ، فعلى سبيل المثال : تسبب كل من الشيغيلة و السلمونيلة إسهالاً عن طريق إصابة السبيل الهضمي ولكن الجرعة العدوائية للشيغيلة هي أقل من 100 جرثومة ، أما الجرعة العدوائية للسلمونيلة فهي تقارب 10^5 جرثومة . تعتمد الجرعة العدوائية للجرثوم بشكل أساسي على عوامل فوعته مثل امتلاكه لأشعار قادرة على الالتصاق على الأغشية المخاطية و قدرته على إنتاج ذيفانات خارجية أو داخلية و امتلاكه لمحفظة تحميه من البلعمة و قدرته على الحياة وتجنب وسائل الدفاع غير النوعية لدى المضيف كحموضة المعدة . هنالك استعمالان مختلفان لكلمة طفيلي ولكن في هذا البحث يشير هذا المصطلح إلى علاقة الجراثيم بخلايا الثوي أي وجود الجراثيم المؤذية لخلايا الثوي لذلك يمكن اعتبار الجراثيم الممرضة للإنسان عناصر طفيلية . بعض العناصر الجرثومية الممرضة تكون طفيليات داخل خلوية مجبرة مثال المتدثرات والريكتسية ذلك أنها قادرة على النمو داخل خلايا المضيف فقط . إن الكثير من الجراثيم هي طفيليات مخيرة

حيث أنها قادرة على النمو داخل الخلايا أو خارج الخلايا أو على وسط مغذ جرثومي .أما الاستعمال الأخر لمصطلح " طفيلي parasite " فيشير إلى وحيدات الخلية والديدان .

لماذا يصاب الناس بالأمراض العدوائية infectious ؟

يصاب الشخص بالمرض العدوائي عندما تتجاوز الأحياء الدقيقة قدرة الجسم الدفاعية ، أي عندما يتبدل التوازن بين الكائن والمضيف لمصلحة الكائن الممرض . وبعدها يتواجد هذا الكائن أو منتجاته بكمية كافية لتحريض ظهور أعراض معينة كالحمى والالتهاب والتي تشير لوجود مرض عدوائي . وبالنسبة للكائن فهناك عاملان هامان يحددان مدى قدرته على تجاوز مقاومة المضيف هما:

آ-عدد الكائنات التي تعرض لها الشخص ب- مدى فوعة هذه الكائنات ومن الواضح أن زيادة عدد الجراثيم تزيد من إمكانية حصول العدوى ، ولكن يجب التأكيد على أن أعداد قليلة من الكائنات عالية الفوعة قادرة على إحداث المرض شأنها في ذلك شأن الأعداد الكبيرة من الكائنات قليلة الفوعة . إن فوعة الكائن تتحدد بقدرته على إنتاج عوامل فوعة مختلفة . أما بالنسبة للمضيف فإن الأساسين في وسائل الدفاع لديه هما المناعة الطبيعية (السليقية) والمناعة المكتسبة بفرعيها المتواسطة بالأضداد والمتواسطة بالخلايا. وإن أي تدن في وظائف هذه المكونات المناعية لدى المضيف ترجح كفة التوازن السابق لمصلحة الكائن الممرض وتزيد من فرصة حدوث مرض عدوائي . بعض الأسباب الهامة التي تؤدي إلى تدني في وسائل الدفاع في الجسم تتضمن العوز المناعي الوراثي مثل انعدام الغاما غلوبولين الشامل Agamaglobulinemia والعوز المناعي المكتسب مثل الإيدز (AIDS ، السكري والتثبيط المناعي الدوائي لدى مرضى زراعة الأعضاء أو الأمراض المناعية الذاتية أو مرضى الأورام المعالجين معالجة كيميائية .

في كثير من الأمثلة لا يحدث المرض العدوائي على الرغم من دخول الكائن لجسم المضيف وذلك بسبب نجاح العمليات الدفاعية في القضاء على هذا الكائن . وإن هذه العداوى غير العرضية شائعة جداً ويمكن تأكيدها عن طريق تحري الأضداد الموجهة ضد الكائن في مصل المريض .

أنماط العداوى الجرثومية:

إن مصطلح العدوى يتضمن أكثر من معنى واحد ، أحد هذه المعاني هي دخول الكائن إلى جسم الشخص أو إعداء الكائن للشخص، مثلاً يمكن أن يعدى شخص بكائن ضعيف الإمراضية ولا يحدث لديه أعراض مرضية . وبالإضافة لذلك يجب ذكر المعنى الأخر لمصطلح العدوى لوصف المرض العدوائي infectious disease ، في هذه الحالة يستعمل كل من العدوى و المرض بنفس المعنى ولكن يجب التأكيد وبناء على الاستعمال الأول أن الكلمة (عدوى infection) لا تعبر عن وجود مرض " disease " بالضرورة . وعادة ما يستخلص المعنى بوضوح في سياق النص الوارد فيه .

تسبب الجراثيم المرض بآليتين رئيستين: (1) إنتاج الذيفان . (2) الاجتياح والالتهاب . وتصنف الذيفانات في زمرتين هامتين : الذيفانات الداخلية والذيفانات الخارجية . وإن الذيفانات الخارجية هي عديدات ببتيد تتحرر من الخلية أما الذيفانات الداخلية فهي عديدات سكريد شحمية تشكل جزءاً صميمياً من جدار الخلية . تلاحظ الذيفانات الداخلية في المكورات والعصيات سلبية الغرام فقط، ولا تتحرر بشكل فاعل من الخلية الحية، تسبب هذه الذيفانات الداخلية حرارة، صدمة ، وأعراض عامة أخرى . تسبب كل من الذيفانات الداخلية والخارجية أعراضاً بذاتها , أي لا ضرورة لوجود الجرثوم لظهور هذه الأعراض , بعد تحرر الذيفانات . ومن جهة أخرى تستطيع الجراثيم الغازية النمو والتكاثر بأعداد كبيرة موضعياً وبالتالي تحريض استجابة التهابية على شكل حمامى، وذمة، ألم، حرارة موضعية .

إن الكثير من العداوى وليس كلها قابلة للانتشار أي أنها قادرة على الانتقال من مضيف إلى آخر . مثال ذلك السل يعتبر قابلاً للانتشار ذلك أنه ينتقل من شخص لآخر عن طريق القطيرات المحمولة بالهواء والناتجة عن السعال ، بينما لا يكون الانسمام الوشيقي قابلاً للانتشار لأن الذيفان الذي تنتجه المتعضيات المسببة في الطعام الملوث يؤثر فقط على الأشخاص الذين تناولوا هذا الطعام . وعندما يكون المرض ذو قابلية عالية للانتشار يستعمل عندها مصطلح "معدي contagious" . تكون العدوى ***وباء epidemic*** عندما تحدث بتواتر أعلى بكثير من التواتر المعتاد، وتسمى ***جائحة pandemic*** عندما تكون ذات انتشار عالمي.

أما العدوى المستوطنةendemic فموجودة بمستوى منخفض في مجموعة معينة من السكان. وبالإضافة إلى العداوى غير الظاهرة أو تحت السريرية sub clinical التي يمكن تحريها عن طريق ملاحظة ارتفاع في مستويات الأضداد أو عزل الكائن . بعض العداوى تسبب حالة عدوى كامنة "latent" يمكن أن تتفعل لاحقاً وينمو الكائن الممرض ويحدث نكس في الأعراض ، بينما تسبب بعض العداوى الأخرى حالة من الحامل المزمن أو chronic carrier حيث يستمر الكائن الممرض بالنمو مع أو بدون وجود أعراض عند المضيف . وبعض هؤلاء الحملة المزمنين مثال : الحمى التيفية لMary يشكلون مصدراً هاماً لنشر العدوى للآخرين و ذلك تهديد للصحة العامة .

إن تحديد كون العنصر المعزول من المريض هو فعلاً السبب في المرض يعتمد على الفهم التام لظاهرتين هما : النبيت الطبيعي والاستعمار . حيث إن عناصر النبيت الطبيعي موجودة بشكل مستمر في الجسم وتختلف بالنوع تبعاً للأماكن التشريحية المختلفة. فعند عزل جرثوم من العينات المأخوذة من المريض يدور السؤال حول احتمال كونه من النبيت الطبيعي وهذا السؤال هام لبدء تفسير الموجودات . أما الاستعمار colonization فيشير إلى وجود كائن جديد ليس من عناصر النبيت الطبيعي وليس سبب الأعراض الملاحظة . وقد يكون من الصعوبة بمكان التمييز بين العنصر المرضي والعنصر المستعمر وخاصة في العينات المأخوذة من السبيل التنفسي كزرع القشع ومسحات البلعوم .

مراحل الإمراضية الجرثومية:

إن معظم العداوى الجرثومية هي مكتسبة من مصدر خارجي، وعندها تظهر مراحل مختلفة للعدوى . بعض العداوى الجرثومية تحدث بسبب أحد عناصر النبيت الطبيعي فهي عناصر غير منقولة مباشرة قبل بدء العدوى. عدا ذلك يكون تسلسل مراحل العدوى كالتالي :

(1) الانتقال من المصدر الخارجي إلى مكان الدخول.

(2) تجاوز الوسائل الدفاعية الأولية للمريض كالجلد أو حموضة المعدة .

(3) الالتصاق على الأغشية المخاطية عن طريق الأهداب عادةً .

(4) استعمار المنطقة من خلال النمو والتكاثر في مكان الالتصاق .

(5) ظهور الأعراض التي تنتج عن إنتاج الذيفان أو الاجتياح المترافق بحدوث الالتهاب.
(6) استجابة المضيف النوعية وغير النوعية (المناعة) خلال المراحل 3-4-5 .
(7) ترقي الحالة العدوائية أو تراجعها .

محددات الإمراضية الجرثومية:

(1) الانتقال *Transmission*

إن فهم طرق انتقال الجراثيم والعناصر المعدية الأخرى هام جداً من وجهة النظر الصحية ، وذلك أن التداخل في سلسلة الانتقال يعتبر طريقة هامة في الوقاية من الأمراض المعدية . إن نمط انتقال الكثير من العداوى هو من شخص لأخر ، ولكن يمكن لبعض الأمراض أن تنتقل من مصدر غير إنساني كالتربة و الماء و الحيوانات . ويصف الجدول 6-1 بعض الأمثلة الهامة على طرق الانتقال هذه .

تخرج العناصر الممرضة من الشخص المصاب من السبيل الهضمي والتنفسي غالباً ، وبالتالي يحدث انتقالها إلى مضيف جديد عن طريق القطيرات التنفسية المحمولة بالهواء أو تلوث الماء أو الغذاء بالبراز . كما يمكن للكائنات أن تنتقل عن طريق الاتصال الجنسي ، البول ، التماس الجلدي ، نقل الدم ، الإبر الملوثة أو عضات الحشرات .

إن أهم الأمراض الجرثومية التي ينقلها القراد في الولايات المتحدة هي داء لايم ، حمى الجبال الصخرية ، الحمى الراجعة ، التولاريمية وداء الإيرليخية ehrlichiosis . حيث يقوم القراد من جنس اللبود Ixodes بنقل ثلاثة أمراض هي داء لايم و داء ehrlichiosis و داء البابسية babesiosis و الأخير من أدواء وحيدات الخلية .

كما يمكن للجراثيم والأحياء الدقيقة الأخرى أن تنتقل من الأم لوليدها بعملية تدعى ***الانتقال العمودي vertical transmission*** و هناك ثلاثة طرق لهذا الانتقال هي آ- عبر المشيمة ب- عبر قناة الولادة أثناء المخاض ج- عبر حليب الأم . ويبين الجدول 6-2 بعض المتعضيات الهامة طبياً والتي تنتقل انتقال عمودي ، وعلى العكس يعبر ***الانتقال الأفقي horizontal*** عن انتقال الكائن من شخص إلى آخر وليس من الأم لابنها . توجد أربعة أماكن أساسية لدخول الكائن وهي السبيل التنفسي، السبيل الهضمي، السبيل التناسلي والجلد .

جدول 6-1 أمثلة من طرق الانتقال الهامة

طريقة الانتقال	مثال سريري	التعليق
1- من إنسان إلى إنسان A – تماس مباشر B-لا وجود لتماس مباشر C – عبر المشيمة	داء السيلان الزحار الجرثومي الزهري الخلقي	تماس صميمي: جنسي أم المرور من قناة الولادة براز فموي : تطرح ببراز الإنسان ثم تدخل بالماء أو الغذاء الجراثيم تعبر المشيمة و تخمج الوليد
2- من غير الإنسان إلى الإنسان A- من التربة B – من الماء C – من الحيوان 1- بشكل مباشر 2-عن طريق حشرة ناقلة	الكزاز داء الفيلقيات حمى خدش القطة داء لايم	دخول الأبواغ الموجودة في التربة عبر جرح الجلد الجراثيم موجودة في الرذاذ aerosol المستنشق دخول الجراثيم عبر خدش القطة دخول الجراثيم عبر عضة القراد
3- عن طريق المخلفات	متلازمة انحلال الدم البوريمية الناجمة عن E. coli	الجراثيم في براز الماشية تؤخذ مع الهمبرغر سيء الطهي
D – من الأدوات	عدوى جلدية بالعنقوديات	الجراثيم الموجودة على المناشف تنتقل إلى الجلد

(جدول 6-3) . ويظهر الجدول 6-4 أهم الأمراض التي تنتقل عن طريق الغذاء ، بينما يبين الجدول 6-5 الأمراض التي تنقلها الحشرات . إن طريقة الانتقال النوعية لكل كائن سوف تناقش في الفصول اللاحقة عند الحديث عن كل كائن على حدة. الحيوانات هي مصدر هام للجراثيم الممرضة للإنسان فهي إما(مستودعreservoir) مصدراً للإنتان أو وسيلة لنقل بعض المتعضيات الممرضة (ناقلVector). إن الأمراض التي تكون الحيوانات مستودعاً لها تدعى الأمراض حيوانية المصدر zoonoses ، ويظهر الجدول 6-6 أهم تلك الأمراض .

جدول 6-2 . الانتقال العمودي لبعض العوامل الممرضة الهامة

طريقة الانتقال	العامل الممرض	نوع الكائن	المرض عند الرضيع أو حديث الولادة
عبر المشيمة			
	اللولبيات الشاحبة	*جراثيم*	الزهري الخلقي
	الليستريةL. monocytogenes[1]	*جراثيم*	إنتان دم لدى حديث الولادة والتهاب سحايا
	الفيروس المضخم للخلايا CMV	*فيروسات*	تشوهات خلقية
	فيروسات parvovirus B19	*فيروسات*	استسقاء جنيني
	المقوسات الغوندية	*طفيليات*	"داء المقوسات"Toxoplasmosis
عبر قناة الولادة			
	العقديات زمرة B أوS. agalactiae	*جراثيم*	إنتان دم لدى حديث الولادة والتهاب سحايا
	الإشريكية كولي	*جراثيم*	إنتان دم لدى حديث الولادة والتهاب سحايا
	الكلاميديا التراخومية	*جراثيم*	التهاب ملتحمة – ذات رئة
	النيسيريات البنية	*جراثيم*	التهاب ملتحمة
	فيروس الحلأ البسيط نمط HSV-2	*فيروسات*	عدوى جلدية، الجملة العصبية، أو معممة
	فيروس التهاب الكبد B	*فيروسات*	التهاب كبد بائي
	فيروس عوز المناعة HIV [2]	*فيروسات*	عدوى لا عرضية
	المبيضات البيض	*فطور*	سلاق thrush
عبر حليب الأم			
	العنقوديات المذهبة	*جراثيم*	عداوى قموية
	الفيروس المضخم للخلايا CMV	*فيروسات*	عدوى لا عرضية
	فيروس الابيضاض بالخلايا التائية " human T-cell leukemia virus"	*فيروسات*	عدوى لا عرضية

(1) يمكن أن تنتقل الليستربة أثناء الولادة أيضاً .

(2) ينتقل فيروس HIV أثناء الولادة بشكل أساسي ، ولكنه ينتقل أيضاً عبر المشيمة وعبر حليب الأم .

2- الالتصاق على السطوح الخلوية :

طورت أنماط معينة من الجراثيم تراكيب متخصصة كالأشعار و المحفظة و الكنان السكري تسمح لها بالالتصاق على سطح الخلايا البشرية وبالتالي تعزز قدرتها على إحداث عدوى .

وتعتبر وسائل الالتصاق هذه أساسية بالنسبة للجراثيم التي تلتصق على الأغشية المخاطية ، وقد تكون الذراري الجرثومية الطافرة المحرومة من هذه التراكيب غير ممرضة عادةً . فعلى سبيل المثال فإن الأشعار في النيسيريات البنية و الإشريكية كولي تتواسط التصاق هذه الجراثيم على بشرة السبيل البولي ، كما أن الكنان السكري في العنقوديات الجلدية وبعض العقديات المخضرة تساعد الجرثومة على الالتصاق بقوة إلى بطانة الصمامات القلبية . تدعى الجزيئات المختلفة التي تتواسط عملية الالتصاق باللواصق adhesions . الأجسام الأجنبية في الجسم كالصمامات القلبية الصنعية والمفاصل الصنعية هي عرضة للإنتان، حيث تستطيع الجراثيم الالتصاق على سطوح هذه التراكيب بينما يكون التصاق البلاعم عليها ضعيفاً بسبب غياب بروتينات الالتصاق.

تحتوي بعض الذراري من الإشريكية كولي و السلمونيلة على بروتينات سطحية تدعى بروتينات (curli) تتواسط عملية ارتباط الجرثومة مع البطانة والبروتينات خارج الخلوية كالفبرونكتين fibronectin .

وتتداخل بروتينات curli مع بروتينات مصلية كالعامل الثاني عشر وهو جزء من شلال التخثر. ولهذا يعتقد بدور هذه البروتينات في إنتاج الخثرة التي تشاهد في التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC الذي يحدث في سياق العداوى التي تسببها هذه الجراثيم .

3- *الاجتياح، الالتهاب ، والبقاء داخل الخلايا :*

أحد آليتي الإمراض الجرثومي الرئيسة هي اجتياح الجراثيم للنسيج يلي ذلك حصول الالتهاب و تلعب عدة أنزيمات تفرزها الجراثيم الغازية دوراً في الإمراضية أهمها:

الكولاجيناز و ***الهيالورونيداز*** اللذان يتواسطان هدم الكولاجين وحمض الهيالوروني على الترتيب الأمر الذي يسمح للجرثومة بالانتشار ضمن النسيج تحت الجلدي ، وهذه الأنزيمات هامة خاصة في حالات التهاب النسيج الخلوي الذي تسببه العقديات المقيحة .

- ***المخثراز coagulase*** التي تنتجها العنقوديات المذهبة حيث تسرع عملية تشكيل العلقة الليفية بتحويل مولد الليفين إلى ليفين . (هذه العلقة قد تساهم بحماية الجرثوم من البلعمة عن طريق تغليف منطقة العدوى وإحاطة الجرثوم بطبقة من الليفين)

جدول 6-3 . أماكن دخول بعض العوامل الممرضة الشائعة

مكان الدخول	العامل الممرض	نمطه	المرض
السبيل التنفسي	العقديات الرئوية	جراثيم	ذات الرئة
	النيسيريات السحائية	جراثيم	التهاب السحايا
	المستدميات النزلية	جراثيم	التهاب سحايا
	المتفطرات السلية	جراثيم	داء سلي
	فيروس الانفلونزا	فيروسات	الانفلونزا
	فيروس Rhinovirus "الحمة الأنفية "	فيروسات	الرشح
	فيروس ابشتاين بار	فيروسات	كثرة الوحيدات العدوائية
	الفطور الكروانية coccidioides immitis	فطور	داء الفطار الكرواني
	النوسجات المغمدة histoplasma	فطور	داء النوسجات
السبيل الهضمي	الشيغيللا الزحارية	جراثيم	الزحار
	السالمونيللا التيفية	جراثيم	الحمى التيفية
	ضمات الهيضة	جراثيم	الكوليرا
	فيروس التهاب الكبد A	فيروسات	التهاب الكبد العدواني
	فيروس شلل الأطفال poliovirus	فيروسات	شلل الأطفال
	الشعرينات الحلزونية trichinella spiralis	طفيليات	داء الشعرينات
الجلد	المطثيات الكزازية	جراثيم	الكزاز
	الريكتسيات الريكتسية	جراثيم	حمى الجبال الصخرية
	فيروس الكلب	فيروسات	داء الكلب
	الفطور الشعروية Trichophyton rubrum	فطور	سعفة القدم "قدم الرياضيين"
	المتصورات النشيطة	طفيليات	الملاريا
السبيل التناسلي	النيسيريات البنية	جراثيم	السيلان البني
	اللولبيات الشاحبة	جراثيم	الإفرنجي
	الكلاميديا التراخومية	جراثيم	التهاب إحليل
	فيروس الورم الحليمي البشري HPV	فيروسات	الثآليل التناسلية
	المبيضات البيض	فطور	التهاب مهبل

- بروتياز الغلوبولينات المناعية من نوع IgA التي تخرب الـ IgA وتسمح للجرثوم بالالتصاق على الأغشية المخاطية ، وتنتجها بشكل أساسي النيسيريات البنية و المستدميات النزلية و العقديات الرئوية .
- مبيدات الكريات البيضLeukocidins وهي أنزيمات تخرب الكريات البيض العدلة والبالعة .وبالإضافة لهذه الأنزيمات تساهم عدة عوامل فوعة أخرى في الغزو الجرثومي عن طريق إضعاف القدرة الدفاعية للمضيف وخاصة عملية البلعمة .

1. إن أحد أهم هذه العوامل المضادة للبلعمة هو ***المحفظة*** عند عدد من الجراثيم الممرضة الهامة مثل العقديات الرئوية والنيسيريات السحائية . تمنع هذه المحفظة من عديد السكريد البالعات من الالتصاق إلى الجرثومة ، إن وجود أضداد للمحفظة يساعد بشكل أكبر على حدوث البلعمة بعملية تدعى الطهاية (opsonization). إن اللقاحات الممنعة ضد العقديات الرئوية المستدميات النزلية والنيسيريات السحائية تحتوي على عديد سكريد محفظي يحرض على تشكل أضداد ممنعة ضد المحفظة .
2. أما المجموعة الثانية من العوامل المضادة للبلعمة فهي ***بروتينات الجدار الخلوي للمكورات إيجابية الغرام*** ، مثل ***البروتين M*** المضاد للبلعمة في عقديات الزمرة A أو العقديات المقيحة S. pyogenes و ***البروتين A*** في العنقوديات المذهبة الذي يرتبط مع الـ IgG ويثبط تفعيل المتممة . يلخص الجدول 6-7 عوامل الفوعة المختلفة . تسبب الجراثيم نمطين من الالتهاب هما القيحي و الورمي الحبيبي . ففي الالتهاب القيحي (الذي يسبب إنتاج القيح) تكون العدلات هي الخلايا المسيطرة أما في الالتهاب الورمي الحبيبي فتسيطر فيه البلاعم والخلايا التائية (الجدول6-7). وأهم الجراثيم التي تسببه هي المتفطرات السلية . لم يتم عزل أنزيم أو ذيفان جرثومي يحرض على تشكيل الورم الحبيبي . وعلى العكس يبدو بأن المستضدات الجرثومية تحرض المناعة المتواسطة بالخلايا وتنتج بالتالي لمفاويات تائية محسسة ونشاطاً في البلاعم .

يتم قتل معظم الجراثيم بالبلعمة إلا أن بعضها يبقى ويتابع النمو داخل البلاعم في الورم الحبيبي . العيش داخل الخلايا هو مظهر هام لدى بعض الجراثيم يعزز قدرتها

على إحداث المرض . وتدعى هذه الجراثيم بالعوامل الممرضة داخل الخلوية وهي عادة ما تسبب آفات ورمية حبيبية . ومن الجراثيم المعروفة بهذه الصفة نجد المتفطرات، الفيلقيات ، البروسيلة و الليستيرية ، و الفطر المعروف جيداً النوسجات Histoplasma .

جدول 6-4 الجراثيم الممرضة المنتقلة عن طريق الغذاء

الجرثوم	نوع الطعام	المستودع الرئيسي	المرض
1. أمراض مسببة للإسهال			
مكورات ايجابية الغرام			
▪ العنقوديات المذهبة	البيض, سلطة سمك التونا المعجنات المحشوة بالكسترد, البطاطا	الإنسان	تسمم غذائي وخاصة إقياء
عصيات ايجابية الغرام			
▪ العصيات الشمعية **B. cereus**	الأرز المعاد تسخينه	التربة	إسهال
▪ المطثيات الحاطمة	اللحم المطبوخ و مرق اللحم	التربة, الحيوانات, الإنسان	إسهال
▪ الليستيرية	مشتقات الحليب غير المبستر	التربة, الحيوانات – النبات	إسهال
عصيات سلبية الغرام			
▪ الإشريكية كولي	أطعمة متعددة , الماء	الإنسان	إسهال
O157:H7 E. coli	اللحم سيء الطهي	الماشية	التهاب الكولون النزفي
▪ السلمونيلة المعوية S. enteritidis	الدجاج , اللحوم ، البيض	الحيوانات المدجنة وخاصة الدجاج	إسهال
▪ أنواع الشيغيلة	أطعمة متعددة , الماء	الإنسان	إسهال
▪ ضمات الهيضة	الأطعمة البحرية و غيرها و الماء	الإنسان	إسهال
▪ الضمات نظيرة الحالة للدم	الأطعمة البحرية	المياه المالحة الدافئة	إسهال
▪ العطيفات الصانمية	أطعمة متعددة	الحيوانات المدجنة	إسهال
▪ اليرسنية المعوية القولونية	أطعمة متعددة	الحيوانات المدجنة	إسهال
2. أمراض لا تسبب الإسهال			
عصيات ايجابية الغرام			
▪ المطثيات الوشيقية	الخضروات سيئة التعليب السمك المدخن	التربة	الإنسمام الوشيقي
▪ الليستيرية	مشتقات الحليب غير المبستر	الأبقار	إنتان معمم لدى الأم أو الوليد
عصيات سلبية الغرام			
▪ ضمات الجروح Vibrio vulnificus	الأطعمة البحرية	المياه المالحة الدافئة	إنتان معمم
▪ أنواع البروسيلة **Francisella tularensis**	مشتقات الحليب , اللحم	الحيوانات المدجنة الأرانب	داء البروسيلة داء التولاريمية
▪ المتفطرات البقرية	الحليب	الأبقار	السل المعوي

وهذه الكائنات ليست داخل خلية مجبرة ، الأمر الذي يميزها عن المتدثرات و الريكتسيات . حيث إنها قادرة على النمو في الأوساط الزرعية المخبرية خارج الخلايا ، ولكنها تفضل النمو داخل الخلايا ربما بهدف الحماية من تأثير الأضداد والعدلات التي تعمل خارج الخلية. وتستعمل هذه الجراثيم عدة آليات تمكنها من البقاء والنمو داخل الخلايا وتشمل :

(1) تثبيط التحام البلوع phagosome مع اليحلولlysosome الأمر الذي يسمح للكائن بتجنب الأنزيمات المخربة الموجودة في اليحلول.

(2) تثبيط عملية التحميض في البلوع مما يقلل من فعالية الأنزيمات الحالة .

(3) التملص من فجوة البلعمة والانتقال إلى الهيولى حيث لا وجود لأنزيمات مخربة .

تستعمل أنواع المتفطرات والفيلقيات النمط الأول والثاني من هذه الآليات بينما تقوم الليسترية بالنمط الثالث .

جدول 6-5 . الجراثيم الممرضة التي تنقلها الحشرات .

الجرثوم الحر	الحشرة	المستودع	المرض
عصيات سلبية الغرام			
اليرسنية Yersinia pestis	برغوث الجرذان	الزواحف مثل: الجرذان	الطاعونplague
			كلاب المروج
الفرنسيسيلة Francisella tularensis	القراد	الكثير من الحيوانات كالأرانب	التولاريميا
الملتويات Spirochetes			
بورلية بورغدورفري	القراد (اللبود)	الفئران	داء لايم
البورليات الراجعة	القمل	الإنسان	الحمى الراجعة
الريكتسية Rickettsia			
الريكتسية ريكتسي	القراد (ناخس الجلد)	الكلاب والزواحف والقراد	حمى الجبال الصخرية
الريكتسية نوع prowazekii	القمل	الإنسان	التيفوس الوبائي
الإيرليخية Ehrlichia chafeensis	القراد(ناخس الجلد)	الكلاب	داء ehrlichiosis

إن غزو الجراثيم للخلايا يعتمد على تداخل بروتينات اجتباحية على سطح الجراثيم هي الإنفازينات Invasins مع مستقبلات خلوية نوعية تنتمي إلى عائلة البروتينات الاندخالية

كجزء من بروتينات الالتصاق عبر الغشاء أو Transmembrane adhesion protein . حركة الجرثوم داخل الخلية هي من وظيفة ألياف الأكتين الدقيقة ، وبمجرد دخولها الخلية فإن هذه الجراثيم تتوضع ضمن البلوع phagosome . حيث يبقى بعضها هناك ويهاجر البعض الأخر إلى هيولى الخلية ، كما يتحرك بعضها من الهيولى إلى الخلايا المجاورة عن طريق أنفاق تتشكل من الأكتين . وإن انتقال العدوى إلى الخلايا المجاورة بهذه الطريقة يسمح للجراثيم بالهروب من دفاعات المضيف . فعلى سبيل المثال تقوم جراثيم الليستريا بتكديس ألياف الأكتين على سطحها ومن ثم تندفع بشكل مقذوف "sling – shot" من خلية لأخرى ، تعرف هذه الآلية بصواريخ الأكتين actin rockets .

تعتبر الـ YOPs أو بروتينات الأغشية الخارجية لليرسنية أو " Yersinia outer proteins " التي تنتجها أنواع مختلفة من اليرسنية أمثلة هامة على عوامل الفوعة الجرثومية التي تعمل بشكل أساسي بعد غزو الجراثيم للخلايا البشرية . وإن أحد أهم تأثيرات بروتينات الـ YOPs يكمن في تثبيط البلعمة التي تقوم بها العدلات و البلاعم بالإضافة إلى تثبيط إنتاج السيتوكينات ومثالها : تثبيط إنتاج العامل المنخر للورم TNF من البالعات . إن أحد بروتينات اليرسنية الطاعونية Y. pestis وهو (YOP J) يلعب دور أنزيم بروتياز ويقوم بشطر بروتينات الإشارة الضرورية لتحريض اصطناع الـ TNF . وهذا بالتالي يثبط تفعيل وسائل الدفاع عند المضيف ويساهم بالنتيجة في قدرة الكائن على إحداث الطاعون الدبلي .

وفي عام 1999 تم عزل بروتين سمي Dam أو دنا أدينين ميثيلاز (DNA Adenine methylase) وتبين دوره كمنسق أساسي لكثير من عوامل الفوعة للعديد من الذراري من العوامل الممرضة للإنسان . فعلى سبيل المثال يقوم هذا البروتين في الإشريكية كولي بضبط اصطناع الأشعار التي تساهم في التصاق الجرثومة إلى بشرة المثانة . كما تبين أن الذراري الطافرة من السلمونيلة التي تفشل في إنتاج بروتين Dam تكون غير ممرضة . وهذا يشير إلى إمكانية الاستفادة من هذه الطفرات في تحضير اللقاحات الحية للكثير من الأمراض الإنتانية . تتوضع الجينات المرمزة للكثير من عوامل الفوعة على شكل مجموعات في جزر

الإمراضية على الصبغي الجرثومي . ففي الكثير من الجراثيم تكون المورثات التي ترمّز لبروتينات الالتصاق adhesions وبروتينات الاجتياح invasions والذيفانات الخارجية مجاورة لبعضها البعض . وإن الذراري غير الممرضة من هذه الجراثيم لا تحتوي على هذه الجزر الإمراضية . وقد تبين أن هذه المناطق الكبيرة من المادة الوراثية الجرثومية يتم اكتسابها ككتلة واحدة عن طريق الاقتران أو التنبيغ . وتوجد هذه الجزر الإمراضية في الكثير من العصيات سلبية الغرام ومثالها السلمونيلة و الإشريكية كولي و الشيغيلة و الزوائف و ضمات الهيضة وفي المكورات إيجابية الغرام مثل العقديات الرئوية .

وبعد استعمار الجراثيم وتكاثرها في مكان الدخول ، يمكن لها أن تدخل إلى الدوران الدموي وتنتشر إلى أعضاء أخرى في الجسم . إن مستقبلات الجراثيم الموجودة على سطح الخلايا تحدد إلى حد كبير الأعضاء التي تستهدفها العدوى فتصيب بعض الجراثيم أو الفيروسات الدماغ نتيجة وجود مستقبلات لها على سطح العصبونات الدماغية . إن الحاجز الدموي الدماغي "blood brain barrier" الذي يحد من قدرة بعض الأدوية على الوصول للدماغ ليس له دور حاسم في تحديد العداوى التي تصيب الدماغ كما يعتقد . إن المفهوم الأساسي للحاجز الدموي الدماغي يشير إلى عدم قدرة الأدوية أليفة الماء (المشحونة- المتشردة) على دخول النسيج الدماغي الغني بالدسم ، بينما تستطيع ذلك الأدوية أليفة الدسم lipophilic .

يتميز كل من الخناق (الدفتريا) والتهاب القولون الغشائي الكاذب بتشكل آفات التهابية تدعى الأغشية الكاذبة ، وتتميز هذه الأغشية بأنها سميكة ، ملتصقة ، صفراء أو رمادية اللون على سطح الأغشية المخاطية للحلق في الخناق وعلى القولون في التهاب القولون الغشائي الكاذب . وإن كلمة (كاذب pseudo) تشير إلى الطبيعة الشاذة لهذه الأغشية الأمر الذي يعاكس حالة الأغشية التشريحية الطبيعية في الجسم كغشاء الطبل والغشاء الأمنيوسي .

4 - إنتاج الذيفان :

إن الآلية الهامة الثانية التي عن طريقها تسبب الجراثيم المرض هي إنتاج الذيفانات . ويظهر الجدول 7-8 مقارنة بين الصفات الرئيسية للذيفانات الخارجية والذيفانات الداخلية .

جدول 6-6 . الأمراض حيوانية المصدر التي تسببها الجراثيم

الجرثوم	المستودع الأساسي	نمط الانتقال	المرض
عصيات إيجابية الغرام			
▪ عصيات الجمرة	الحيوانات الأليفة	تماس مباشر	الجمرة
▪ الليستيرية	الحيوانات الأليفة	تناول الحليب غير المبستر و مشتقاته	إنتان معمم عند الأم أو حديث الولادة
▪ الشعرية الحمرانية	السمك	تماس مباشر	داء شبيه الحمرة erysipeloid
عصيات سلبية الغرام			
▪ البرتونيلة Bartonella	القطط	تخدش جلدي	داء خدش القطة
▪ أنواع البروسيلة	الحيوانات الأليفة	الحليب غير المبستر ومشتقاته, تماس مع أنسجة الحيوانات المصابة	الحمى المالطية
▪ العطيفات الصائمية	الحيوانات الأليفة	أكل اللحوم الملوثة	إسهال
▪ الإشريكية كولي نمط O157:H7	الماشية	براز فموي	التهاب قولون نزفي
▪ الفرنسيسيلة Francisella tularensis	كثير من الحيوانات	عضة القراد, تماس مباشر وخاصة الأرانب	داء التولاريميا
▪ الباستوريلة P. multocida	القطط	عضة القطة	التهاب نسيج خلوي
▪ اليرسنية المعوية القولونية	الحيوانات الأليفة	براز فموي	إسهال
▪ السلمونيلة المعوية	دجاج, بيض, ماشية	براز فموي	إسهال
▪ اليرسنية Y. pestis	الزواحف, الجرذان كلب المروج	عضة براغوث الجرذان	إنتان معمم
▪ المتفطرة البقرية	البقر	منتجات الحليب غير المبستر	السل المعوي
الملتويات			
▪ بورلية بورغدورفري	الفئران	عضة القراد "اللبود "	داء لايم
▪ البريميات الاستفهامية	الجرذان, الكلاب	بول الحيوانات المصابة	داء البريميات
الكلاميديا psittaci الريكتسية	طيور الببغاء	استنشاق الضبوب	داء الببغاء psittacosis
▪ الريكتسية ريكتسي Coxiella burnetii	الجرذان, الكلاب الخراف	عضة القراد استنشاق الضبوب الماني للسائل الأمنيوسي	حمى الجبال الصخرية الحمى Q
▪ **Ehrlichia chafeensis**	الكلاب	عضة القراد	داءehrlichiosis

الذيفانات الخارجية

تنتج الذيفانات الخارجية من عدة جراثيم سلبية وإيجابية الغرام ، بينما توجد الذيفانات الداخلية فقط عند الجراثيم سلبية الغرام ، إن الميزة الأساسية للذيفان الخارجي هي إفرازه من قبل الجرثومة في حين أن الذيفان الداخلي هو أحد مكونات الجدار الخلوي للجراثيم

جدول 6-7 . عوامل الفوعة السطحية الهامة للإمراضية الجرثومية

الكائن	عامل الفوعة	استعماله في اللقاح	ملاحظات
مكورات إيجابية الغرام			
▪ العقديات الرئوية	المحفظة من عديد السكريد	نعم	يحدد الأنماط المصلية
▪ العقديات المقيحة	البروتين M	لا	يحدد الأنماط المصلية !
▪ العنقوديات المذهبة	البروتين A	لا	يرتبط مع القطعة Fc من IgG الأمر الذي يمنع تفعيل المتممة
مكورات سلبية الغرام			
▪ النيسيريات السحائية	المحفظة من عديد السكريد	نعم	يحدد الأنماط المصلية
عصيات إيجابية الغرام			
▪ عصيات الجمرة	المحفظة عديدة ببتيد	لا	
عصيات سلبية الغرام			
▪ المستدميات النزلية	المحفظة من عديد السكريد	نعم	يحدد النمط المصلي
▪ الكلبسيلة الرئوية	المحفظة من عديد السكريد	لا	_
▪ الإشريكية كولي	بروتين الأهداب	لا	يسبب الالتصاق
▪ السلمونيلة التيفية	المحفظة من عديد السكريد	لا	غير هامة للسلمونيلات الأخرى
▪ اليرسنية pestis	بروتين W,V	لا	_

سلبية الغرام . إن الذيفان الخارجي هو عديد ببتيد تتوضع جيناته في البلازميد أو العاثيات (bacteriophage) . إن بعض الذيفانات الخارجية الهامة ترمّز لها جينات في عاثيات تكون على شكل طلائع عاثيات مندمجة في الخلية الجرثومية (مستذيبة) مثل ذيفانات الخناق و الكوليرا و الذيفان الوشيقي.

تعتبر الذيفانات الخارجية من أشد المواد المعروفة سميةً ، فعلى سبيل المثال فإن الجرعة القاتلة من ذيفان الكزاز تقدر بأقل من 1 مكروغرام وبما أن بعض الذيفانات المنقاة يمكن أن تسبب لوحدها كل مظاهر المرض نستنتج أن تلك الجراثيم لا تقوم بأي دور مرضي سوى إنتاجها لهذا الذيفان الخارجي . كما أن الذيفانات الخارجية هي عديدات ببتيد مستمنعة

تحرض على تشكيل أضداد ممنعة " أضداد الذيفان antitoxin "، وتفيد بعض هذه الأضداد في الوقاية أو في علاج بعض الأمراض كالتسمم الوشيقي و الكزاز .

يتحول الذيفان الخارجي (عديد الببتيد) عند معالجته بالفورم ألدهيد (أو الحمض أو الحرارة) إلى ذوفان Toxoid يستعمل في اللقاحات الممنعة ذلك أنه يحتفظ بقدرته المستضدية ويفقد خواصه السمية .

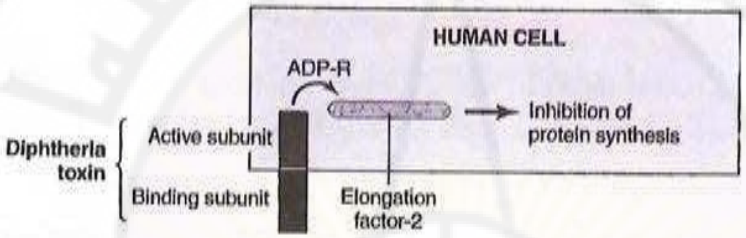
الجدول 7-8 - خصائص الذيفانات الخارجية والداخلية

الصفة	الذيفانات الخارجية	الذيفانات الداخلية
▪ المصدر	أنواع معينة من الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام	الجدار الخلوي للجراثيم سلبية الغرام
▪ إفرازه من الخلايا	نعم	لا
▪ البنية الكيماوية	عديد ببتيد	عديد سكريد شحمي
▪ موقع الجينات	بلازميد أو عاثية bacteriophage	الصبغي الجرثومي
▪ السمية ▪ الجرعة القاتلة	عالية من رتبة 1 مكغ	منخفضة من رتبة عدة مئات مكغ
▪ التأثيرات السريرية ▪ طريقة التأثير	خاصة بكل ذيفان متعددة خاصة بكل ذيفان	مشتركة تتضمن TNF والإنترلوكين-1
▪ القدرة المستضدية	عالية جداً	ضعيفة
▪ اللقاحات	استعمال الذوفان كلقاح	لا يتشكل ذوفان ولا يتوافر لقاح
▪ الثبات في الحرارة	تتخرب في درجة 60° باستثناء الذيفان المعوي للعنقوديات	ثابت بدرجة 100° لمدة ساعة
▪ المرض النموذجي	الكزاز، التسمم الوشيقي، الخناق	إنتان دم بسلبيات الغرام تجرثم دم بالسحائيات

تمتلك الكثير من الذيفانات الخارجية بنية مكونة من وحيدات A و B . حيث تمثل الوحيدة A أو الوحيدة الفعالة النشاط السمي للذيفان بينما تكون الوحيدة B أو وحيدة الارتباط

مسؤولة عن ارتباط الذيفان مع مستقبلات على سطح الخلايا البشرية . وتتضمن الذيفانات المكونة من وحيدات A_B ذيفانات الخناق ، الكزاز ، الكوليرا ، الذيفان الوشيقي و ذيفان الإشريكية كولي السامة معوياً شكل 6-1 .

إن الوحيدة A لعدة ذيفانات خارجية هامة تعمل عن طريق ADP-ribosylation حيث تكون الوحيدة A عبارة عن أنزيم يحفز إضافة الأدينوزين ثنائي الفوسفات ريبوز أي (ريبوز- ADP) إلى البروتين الهدف في الخلية البشرية



الشكل 6-1 طريقة عمل الذيفان الخناقي . يرتبط الذيفان بسطح الخلية بواسطة وحيدته الرابطة و تدخل وحيدته الفعالة الخلية وهي أنزيم يتواسط إضافة ريبوز ADP- ribose إلى عامل الإطالة elongation factor-2 (EF-2) هذا يعطل الـ EF-2 وبالتالي يتثبط تركيب البروتين .

و إن إضافة الريبوز –ADP إلى البروتين الهدف عادة ما يؤدي إلى تعطيل في هذا البروتين ولكنه قد يؤدي أحياناً إلى فرط فعالية هذا البروتين ، وكل من هاتين النتيجتين تؤديان إلى ظهور الأعراض المرضية . فعلى سبيل المثال فإن ذيفان الخناق و الذيفان الخارجي A للزوائف يقومان بعملية ribosylation –ADP لعامل الإطالة elongation factor 2 وبالتالي تعطيل هذا العامل وتثبيط اصطناع البروتين بالنتيجة . ومن جهة أخرى ، فإن ذيفان الكوليرا وذيفان الإشريكية كولي يقومان بعملية ADP-ribosylation أو إضافة الريبوز ADP للبروتين G_s وتفعيله بالنتيجة ، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة النشاط الأدينيل سيكلاز مما يؤدي إلى زيادة كمية الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP وحصول إسهال مائي. ويشكل ذيفان السعال الديكي نمطاً مختلفاً مثيراً للاهتمام حيث إنه يسبب إضافة الريبوز ADP للبروتين G_i ويعطله . و إن تعطيل هذا البروتين المثبط G يفعل الأدنيل

سيكلاز ، مما يسبب زيادة الأديتوزين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP الذي يلعب دوراً مسبباً في أعراض السعال الديكي .

تفرز الجراثيم بعض الذيفانات إلى خارج الخلية ولكن بعض الذيفانات الأخرى تنقل عن بواسطة النظام الإفرازي نمط III من الجرثوم مباشر إلى خلية الإنسان المجاورة . وإن هذا النظام تتواسطه مضخات نقل في أغشية الخلايا الجرثومية ويسمح للذيفان بتجنب الأضداد المعدلة المتواجدة في الحيز خارج الخلوي . وتتلخص أهمية النمط III من النظام الإفرازي بحقيقة أن ذراري الزوائف الزنجارية التي تحتوي هذا النظام تكون أشد فوعة من تلك التي لا تحتوي هذا النظام . إن آلية عمل الذيفانات الخارجية يلخصها الجدولين(6-9 و6-10).

- الجراثيم إيجابية الغرام

للذيفانات الخارجية التي تفرزها الجراثيم إيجابية الغرام آليات عمل متعددة تؤدي إلى ظهور تأثيرات سريرية مختلفة . بعض الذيفانات الخارجية الهامة والتي تتضمن ذيفان الخناق تثبط اصطناع البروتين عن طريق تثبيط عامل الإطالة EF2 ، بينما تقوم ذيفانات الكزاز والتسمم الوشيقي كذيفانات عصبية بتثبيط تحرر النواقل العصبية ، أما ذيفان الصدمة السمية Toxic shock syndrome فيعمل كمستضد فائق يسبب تحرر كميات كبيرة من السيتوكينات من الخلايا التائية المساعدة والبلاعم . إن آليات عمل والتأثيرات السريرية للذيفانات الخارجية التي تنتجها الجراثيم إيجابية الغرام هي كالتالي :

1- ***ذيفان الخناق أو الدفتريا*** الذي تنتجه الوتديات الخناقية [1] يثبط عملية اصطناع البروتين عن طريق إضافة الريبوز ADP إلى عامل الإطالة EF2 ، الشكل 7-1 .

وإن نتائج عملية موت الخلايا تقود إلى التأثيرين الهامين الملاحظين كأعراض مسيطرة في الخناق وهما : تشكل الأغشية الكاذبة في الحلق والتهاب العضلة القلبية .

إن فعالية الذيفان الخارجي تعتمد على وظيفتين بتواسطهما جزءان مختلفان من الذيفان . يصطنع الذيفان كعديد ببتيد مفرد السلسلة (وزن جزيئي 62000) يكون عديم السمية هنا

[1] الذيفان الداخلي للزائفة الزنجارية له نفس طريقة التأثير

الجدول 6-9 الذيفانات الخارجية الهامة

الجرثوم	المرض	آلية العمل	لقاح الذوفان
عصيات إيجابية الغرام			
▪ الوتديات الخناقية	الخناق	تثبيط عامل الإطالةEF2 عن طريق إضافة الريبوز ADP	نعم
▪ المطثيات الكزازية	الكزاز	منع تحرر الناقل العصبي المثبط الغليسين عن طريق تفكيك بروتينات التحرر	نعم
▪ المطثيات الوشيقية	التسمم الوشيقي	تثبيط تحرر الأستيل كولين عن طريق تفكيك بروتينات التحرر	نعم[1]
▪ المطثيات الصعبة	التهاب القولون الغشائي الكاذب	الذيفان الخارجي B هو سام للخلايا المعوية عن طريق إزالة تكدس الياف الأكتين	لا
▪ المطثيات الحاطمة	الغنغرينة الغازية	الذيفان ألفا هو أنزيم حال lecithinase الذيفان المعوي هو مستضد فائق	لا
▪ عصيات الجمرة	الجمرة	عامل الوذمة هو أدنيلات سيكلاز, العامل القاتل هو بروتياز تخرب الـ MAP كيناز الضرورية للانقسام الخلوي	لا
مكورات إيجابية الغرام			
▪ المكورات العنقودية المذهبة	1- متلازمة الصدمة السمية	هو مستضد فائق، يرتبط مع بروتينات MHC II ومستقبلات الخلايا التائية ،يحرض IL1 و IL2	لا
	2- تسمم غذائي	هو مستضد فائق يعمل موضعيا في السبيل الهضمي	لا
	3- متلازمة الجلد المسموط	يلعب دور بروتياز يشطر desmoglein في الجسيمات الرابطة	لا
▪ المكورات العقدية المقيحة	الحمى القرمزية	هو مستضد فائق عمله يشبه عمل ذيفان الصدمة السمية للمكورات العنقودية	لا
عصيات سلبية الغرام			
▪ الإشريكية كولي	1- إسهال مائي	الذيفان غير الثابت يحرض الأدنيل سيكلاز عن طريق إضافة الريبوز ADP	لا
	2- إسهال مدمى	الذيفان الثابت يحرض الغوانيل سيكلاز ذيفان Verotoxin سام للخلايا المعوية عن طريق تخريب الرنا الريباسي "28S " .	لا
▪ ضمات الكوليرا	الكوليرا	تحريض الأدنيل سيكلاز عن طريق إضافة ريبوز ADP	لا
▪ البورديتيلة الشاهوقية	الشاهوق	تحريض الأدنيل سيكلاز عن طريق إضافة ريبوز ADP وتثبيط مستقبلات الوسائط الكيماوية chemokine	لا نعم[2]

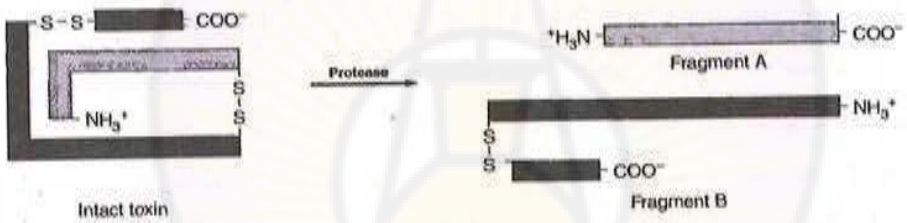
(1) اللقاح للأشخاص ذوي الخطورة العالية .

(2) اللقاح غير الخلوي يتضمن الذوفان الشاهوقي بالإضافة لأربعة بروتينات أخرى .

جدول 6-10 . آليات التأثير الهامة للذيفانات الخارجية

آلية التأثير	الذيفان الخارجي
إضافة الريبوز ADP	ذيفان الخناق، ذيفان الكوليرا، ذيفان السعال الديكي، ذيفان الـ E. coli غير الثابت بالحرارة
مستضد فائق Superantigen	ذيفان الصدمة السمية ، الذيفان المعوي للعنقوديات الذيفان المحمر erythrogenic Toxin
أنزيم حال للبروتين" بروتياز "	ذيفان الكزاز ، ذيفان التسمم الوشيقي
أنزيم حال لليستين Lecithinase	ذيفان ألفا للمطثيات الحاطمة

لأن الموقع الفعال للأنزيم يكون مغطى masked (شكل6-2) .



الشكل 6-2 يرتبط ذيفان الخناق السليم بخلية حقيقية النواة عن طريق الجزء B (القطعة السوداء) وبعد القطع بالحل البروتيني و إرجاع الرابطة ثنائية الكبريت يفعل الجزء A (القطعة البيضاء) الذي يحوي أنزيم إضافة الريبوز

ثم يحدث قطع واحد وذلك بحل بروتيني مع إرجاع روابط السلفهيدريل يفضي بالنتيجة إلى عديدي ببتيد فعالين هما الجزء A وهو عند النهاية الأمينية للذيفان وبوزن جزيئي 22000 ، وهو الأنزيم الذي يحفز نقل ريبوز-ADP من NAD إلى عامل الإطالة EF2 مما يعطله. إن إضافة ريبوز- ADP إلى EF2 يجمد مركب الإزفاء Translocation ويوقف إنشاء البروتين . الجزء B، وهو عند النهاية الكربوكسيلية للذيفان وبوزن جزيئي 40000 يرتبط بمستقبلات على الغشاء الخارجي للخلايا حقيقية النوى و بتواسط نقل الجزءA إلى داخل هذه الخلايا. والخلاصة ، أن الذيفان الخارجي يرتبط بمستقبلات غشاء الخلية بواسطة منطقة

قريبة من نهايته الكربوكسيلية . وينتقل الذيفان عبر الغشاء حيث تحدث عملية قطع بالحل البروتيني و إرجاع روابط ثنائية الكبريت مما يحرر الجزء A الذي يعطل الـ EF2 . وإن هذا الفعالية الأنزيمية هي نوعية لـEF ولا تتأثر بروتينات أخرى بها. وتعود هذه النوعية إلى وجود حمض أميني مميز في الـEF2 وهو شكل معدل من الهيستدين يدعى diphthamide . وهذا التفاعل يحدث في كل الخلايا حقيقية النوى و لا توجد خصوصية لنسيج أو عضو . ولا يتأثر إنشاء البروتين في المتقدرات و الخلايا بدائية النوى نتيجة وجود EF مختلف غير حساس . وإن هذا النشاط الأنزيمي ذو تأثير شديد وواضح حيث إن جزيئاً واحداً من القطعة A يقتل الخلية خلال عدة ساعات ومن الجراثيم الأخرى التي تعمل ذيفاناتها الخارجية عن طريق إضافة الريبوز – ADP نذكر الإشريكية كولي وضمة الهيضة و البورديتيلة الشاهوقية .

إن جين tox المرمز لذيفان الخناق تحمله عاثية معتدلة bacteriophage . وكنتيجة لذلك لا تسبب الخناق أو الدفتريا إلا ذراري الوتديات الخناقية المستذيبة بهذه العاثية أما الذراري غير المستذيبة فيمكن أن تتواجد في الحلق عند بعض الأشخاص الأصحاء . ويتم ضبط اصطناع الذيفان الخارجي بالتفاعل بين الحديد في الوسط و كاظم جين tox الذي تنشؤه الجراثيم. فعندما يزداد تركيز الحديد يثبط مركب الحديد–الكاظم استنساخ جين الذيفان.

2- **ذيفان الكزاز** الذي تفرزه المطثيات الكزازية هو ذيفان عصبي يمنع إطلاق الناقل العصبي المثبط " الغليسين" . فعندما تشل العصبونات المثبطة تصبح العصبونات المحرضة في حالة من النشاط غير المعاكس مما يؤدي إلى تشنجات عضلية وشلل تشنجي .

يتكون ذيفان الكزاز (tetanospasmin) من تحت وحدتين من عديد الببتيد يرمز لهما دنا بلازميدي . ترتبط السلسلة الثقيلة من عديد الببتيد مع الغانغليوزيدات في غشاء العصبون أما السلسلة الخفيفة فهي بروتياز حالة للبروتين تقوم بحل البروتينات المسؤولة عن تحرر النواقل العصبية المثبطة . إن الذيفان المتحرر في منطقة الجرح المحيطي يمكن أن ينتقل إما بشكل راجع عبر المحور الاسطواني أو عن طريق الدوران الدموي إلى القرن الأمامي و العصبونات الخلالية في النخاع الشوكي . إن لجم إطلاق الناقل العصبي المثبط يقود إلى تقلصات اختلاجية في العضلات الإرادية أفضل مثال عليها هو تشنج عضلات الفك و العنق.

جدول 7-11 . أماكن ظهور الأعراض المرضية الناتجة عن الذيفانات الخارجية للجراثيم المختلفة

مكان الأعراض	الكائن	طريقة عمل الذيفان
السبيل الهضمي		
مكورات إيجابية الغرام	المكورات العنقودية	مستضد فائق Superantigen
عصيات إيجابية الغرام	المطثيات الصعبة	تفكيك ألياف الأكتين
	المطثيات الحاطمة	مستضد فائق
	العصيات الشمعية	مستضد فائق
عصيات سلبية الغرام	ضمات الهيضة	تحريض الأدنيل سيكلاز
	الإشريكية كولي المذيفنة	تحريض الأدنيل سيكلاز
	الإشريكية كولي O157	تثبيط اصطناع البروتين
الجهاز العصبي المركزي		
عصيات إيجابية الغرام	المطثيات الكزازية	تثبيط تحرر الأستيل كولين
	المطثيات الوشيقية	تثبيط تحرر الغليسين
السبيل التنفسي		
عصيات إيجابية الغرام	الوتديات الخناقية	تثبيط اصطناع البروتين
عصيات سلبية الغرام	البورديتيلة الشاهوقية	تحريض الأدنيل سيكلاز، تثبيط مستقبلات الوسائط الكيماوية
الجلد الأنسجة الرخوة ، العضلات		
مكورات إيجابية الغرام	العنقودية المذهبة (الجلد المسموط)	بروتياز تشطر الجسيمات الواصلة في الجلد
عصيات إيجابية الغرام	العقديات المقيحة (الحمى القرمزية) المطثيات الحاطمة عصيات الجمرة	الذيفان المحمر هو مستضد فائق الليسيتناز تحل الأغشية الخلوية عامل الوذمة هو أدنيل سيكلاز و العامل القاتل هو بروتياز
جهازية		
مكورات إيجابية الغرام	العنقودية المذهبة	ذيفان متلازمة الصدمة السمية هو مستضد فائق

3- **الذيفان الوشيقي** وتفرزه المطثيات الوشيقية هو ذيفان عصبي يثبط تحرر الأستيل كولين في المشبك مما يؤدي إلى حدوث شلل رخو. وإن هذا الذيفان هو من أشد المواد سمية حيث إن الجرعة القاتلة للإنسان تقدر بـــ1 مكروغرام يتألف الذيفان من وحيدتين من عديد الببتيد ترتبطان مع بعضهما بروابط ثنائية الكبريت . أحد هاتين الوحيدتين ترتبط بمستقبلات على العصبون بينما تقوم الأخرى بشطر البروتينات المسؤولة عن تحرر الأستيل كولين وتعطيلها. توجد 6 أنماط مصلية من الذيفان الوشيقي (A-F)، بعض هذه الأنماط ترمّز لها بلازميدات و بعضها الآخر عاثيات معتدلة وأخرى عن طريق صبغي الجرثوم .

4- تنتج **المطثيات الصعبة** ذيفانين وكلاهما يدخل في إمراضية التهاب الكولون الغشائي الكاذب . A هو ذيفان معوي يسبب إسهال مائي بينما يكون الذيفانB ذيفان خلوي يسبب أذية لمخاطية الكولون وتشكل الأغشية الكاذبة . يقوم الذيفان B بتفكيك تجمع ألياف الأكتين في الهيكل الخلوي ما يقود إلى الاستماتة Apoptosis وموت الخلية.

5- تنتج **المطثيات الحاطمة** و أنواع أخرى من المطثيات المسببة للغنغرينة الغازية عدة ذيفانات وقد تم تحديد 7عوامل قاتلة بالإضافة إلى 5 أنزيمات ولكن ليس لدى أي ذرية من المطثيات كل هذه المنتجات معاً . إن أكثر هذه العوامل دراسة هو ذيفان ألفا وهو أنزيم الليسيتناز Lecithinase يقوم بحلمهة الليستين في الأغشية الخلوية مما يؤدي إلى تخرب هذا الغشاء وحدوث تموت خلوي ، أما الأنزيمات الأربعة الأخرى فهي الكولاجيناز ، البروتياز ، الهيالورونيداز و الـ Deoxyribonuclease (DNA ase) .

أما العوامل القاتلة السبعة فهي مجموعة غير متجانسة ذات فعالية حالة للدم و منخرة للأنسجة . تفرز بعض الذراري من المطثيات الحاطمة ذيفان معوي يسبب إسهالاً مائياً . و إن هذا الذيفان المعوي هو مستضد فائق يعمل بشكل مشابه للذيفان المعوي الذي تفرزه العنقوديات المذهبة .

(6) تنتج **عصيات الجمرة** ثلاثة ذيفانات خارجية هي: عامل الوذمة , المستضد الواقي و العامل المميت تتشارك مع بعضها لكن لكل منها وظيفة خاصة. حيث إن عامل الوذمة هو أدنيل سيكلاز و يحتاج إلى المستضد الواقي للدخول إلى الخلايا البشرية , وهنا يقوم الأدنيل سيكلاز الجرثومي بزيادة تراكيز الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP ضمن الخلية الأمر الذي يؤدي إلى خسارة شوارد الكلور والماء وحدوث وذمة نسيجية أما العامل المميت فهو إنزيم حال للبروتين (بروتياز) يقوم بشطر الفوسفوكيناز الضروري من أجل طريق تنبيغ الإشارة و التي تضبط نمو الخلية .

و إن فقدان هذا الفوسفوكيناز يؤدي إلى تعطل عملية نمو الخلايا وموتها . إن المستضد الواقي يرتبط بمستقبلات على سطح خلايا الإنسان و يحدث ثقوب فيها مما يسمح لعامل الوذمة و العامل المميت بدخول هذه الخلايا . و إن اسم المستضد الواقي جاء اعتماداً على حقيقة أن الأضداد الموجهة ضد هذا البروتين تقي من حدوث المرض .

(7) ذيفان متلازمة الصدمة السمية TSST : تفرزه ذراري معينة من العنقوديات المذهبة بالإضافة إلى ذراري العقديات المقيحة و هو مستضد فائق . يرتبط ذيفان الصدمة السمية مباشرة بالصف الثاني من بروتينات التوافق النسيجي الرئيسة MHC II على الخلايا المقدمة للمستضد (البالعات الكبيرة) دون أية إجراءات داخل خلوية . يتفاعل هذا المعقد مع السلسة β من مستقبل الخلية T للكثير من الخلايا التائية المساعدة مما يسبب إطلاق كميات كبيرة من الانترلوكين وخاصة IL2, IL1 والتي تؤدي لظهور علامات وأعراض الصدمة السمية . كما أن هذا الذيفان يحرض انقسام الخلايا التائية الأمر الذي يساهم أيضاً في الزيادة الكبيرة في إنتاج السيتوكينات .

(8) الذيفان المعوي للمكورات العنقودية : مستضد فائق لكن بسبب تناوله مع الطعام فإن له تأثيراً موضعياً في الخلايا نظيرة اللمفاوية المبطنة للأمعاء الدقيقة . وينتج هذا الذيفان في الأطعمة الملوثة بالعنقوديات المذهبة ويسبب تسمماً غذائياً خلال 1-6 ساعات من تناوله . إن الأعراض الرئيسة الملاحظة هي الإسهال المائي والإقياء . وإن سيطرة الإقياء في التسمم الغذائي يعتقد بأنها ناتجة عن السيتوكينات المتحررة من الخلايا نظيرة اللمفاوية محرضةً الجهاز العصبي المعوي الذي يفعل مركز الإقياء في الدماغ .

(9) الذيفان المقشر Exfoliatin : وهو بروتياز تنتجه العنقوديات المذهبة و يسبب متلازمة الجلد المسموط العنقودية Staphylococcal scalded skin syndrome . يقوم هذا الذيفان بشطر بروتين الديسموغلين desmoglein الموجود في الجسيمات الواصلة desmosomes في الجلد الأمر الذي يؤدي إلى انفصال الطبقات السطحية من الجلد . كما يدعى هذا الذيفان أيضاً بالذيفان الحال للبشرة .

(10) الذيفان المحمر erythrogenic toxin : تنتجه العقديات المقيحة و يسبب الطفح المميز للحمى القرمزية . وإن آلية عمل الذيفان المحمر مشابهه لآلية عمل ذيفان متلازمة الصدمة السمية ، أي أنه مستضد فائق . و الدنا المرمز للذيفان يكون في عاثيات جرثومية معتدلة temperate Bacteriophage . الذراري غير المستذابة أي غير الحاوية على هذه العاثيات لا تسبب الحمى القرمزية مع أنها قادرة على إحداث التهاب بلعوم .

B – الجراثيم سلبية الغرام

إن الذيفانات الخارجية التي تفرزها الجراثيم سلبية الغرام لها أيضاً عدة آليات عمل وتؤدي بدورها إلى تأثيرات سريرية مختلفة . أحد أهم ذيفانين منها هما الذيفانين المعويين Enterotoxins لكل من الإشريكية كولي والكوليرا اللذين يحرضان الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP في الخلية المعوية مما يسبب حدوث إسهال مائي . وفيما يلي وصف لأهم الآليات التي تعمل بها الذيفانات المفرزة من الجراثيم سلبية الغرام .

(1) الذيفان المعوي العطوب بالحرارة: تنتجه الإشريكية كولي و يسبب إسهالاً مائياً غير مدمى عن طريق تحريض فعالية الأدنيل سيكلاز في خلايا الأمعاء الدقيقة (الشكل 6-3)، والنتيجة هي زيادة تراكيز الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP والذي يسبب خروج شوارد الكلور وتثبيط امتصاص شوارد الصوديوم . إن الذيفان العطوب بالحرارة والذي يتعطل بحرارة 65^{o} لمدة 30 دقيقة يتكون من تحت وحدتين . تحت الوحدة B والتي ترتبط بمستقبل من الغانغليوزيد في غشاء الخلية ، وتحت الوحدة A والتي تدخل الخلية و تتواسط عملية انتقال الريبوز-ADP من الـ NAD إلى بروتين اقتراني محرض Gs الأمر الذي يحرض الأدنيل سيكلاز بشكل مستمر لاصطناع cAMP .

إن الجينات المرمزة للذيفان العطوب بالحرارة و الذيفان الثابت بالحرارة تكون محمولة على بلازميد. وبالإضافة إلى الذيفان العطوب بالحرارة ، يوجد الذيفان الثابت بالحرارة وهو عديد ببتيد لا يتعطل بدرجة الغليان لمدة 30 دقيقة . وإن هذا الذيفان يؤثر على الغوانوزين أحادي الفوسفات الحلقي cGMP وليس على cAMP .

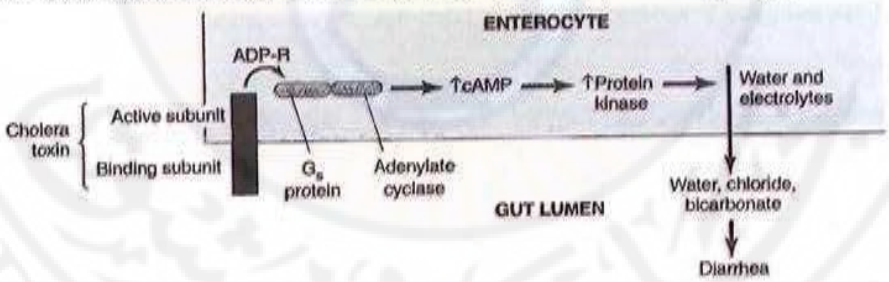
حيث إنه يحرض الغوانيلات سيكلاز و بالتالي يزيد تراكيز GMP الحلقي الذي يثبط عود امتصاص الصوديوم مسبباً حدوث إسهال . إن Verotoxin هو ذيفان خارجي تنتجه ذراري الإشريكية كولي ذات النمط المصلي O157:H7. هذه الذراري تسبب إسهالاً مدمى ، وتسبب جائحات ناتجة عن تناول الهمبرغر سيء الطهي في مطاعم الوجبات السريعة . وسبب تسمية هذا الذيفان تعود لتأثيراته السامة لخلايا Vero (قرد) في المزارع الخلوية . ويقوم هذا الذيفان بتعطيل عملية اصطناع البروتين عن طريق إزالة الأدنين من المكان

النوعي في الرنا الريباسي 28S في تحت الوحدات الكبيرة للريباسات عند الإنسان . كما أن الذيفانات المعوية للشيغيلة (shiga toxin) وذيفان ricin الذي ينتجه نبات Ricinus لهما نفس آلية العمل . كما تم استعمال ذيفان Ricin المقترن بأضداد وحيدة النسيلة ضد مستقبلات الخلايا الورمية بشكل تجريبي لقتل الخلايا السرطانية . يدعى ذيفان verotoxin أيضاً بالذيفان المشابه لشيغا أو shiga – like

(2) الذيفان المعوي لضمات الهيضة: و ذيفان العصيات الشمعية المسبب للإسهال يعملان بآلية مشابهه لآلية عمل ذيفان الإشريكية كولي العطوب بالحرارة (شكل 6-3)

(3) يقوم ذيفان السعال الديكي: الذي تنتجه البورديتيلة الشاهوقية والمسببة للسعال الديكي " الشاهوق " بتحفيز انتقال الريبوز- ADP من الـ NAD إلى البروتين G المثبط . تعطيل هذا المنظم التثبيطي له تأثيران : الأول هو تحريض فعالية الأدنيل سيكلاز وبالتالي زيادة كمية الـ cAMP في الخلايا المصابة مما يتسبب في وذمة وتغيرات أخرى في الطريق التنفسي تؤدي إلى السعال الوصفي في السعال الديكي .

الثاني هو تثبيط طريق نقل الإشارة المستخدم من قبل مستقبلات الوسائط الكيماوية. وهذا يسبب زيادة في عدد اللمفاويات lymphocytosis التي تلاحظ عند المرضى المصابين بالسعال الديكي . يثبط هذا الذيفان نقل الإشارة بكل مستقبلات الوسائط الكيماوية مسبباً عدم



الشكل 6-3 آلية عمل الذيفانات المعوية للإشريكية كولي و ضمات الكوليرا . ترتبط الوحيدة الرابطة Binding لذيفان الكوليرا بسطح الخلية المعوية ما يسمح للوحيدة الفاعلة Active بإضافة الريبوز- ADP إلى البروتين المنظم G_s .ذلك يفعل الأدنيلات سيكلاز مما يزيد إنتاج الـ cAMP و بالتالي زيادة فعالية البروتين كيناز وخروج الماء و الشوارد من الخلية المعوية وحدوث الإسهال

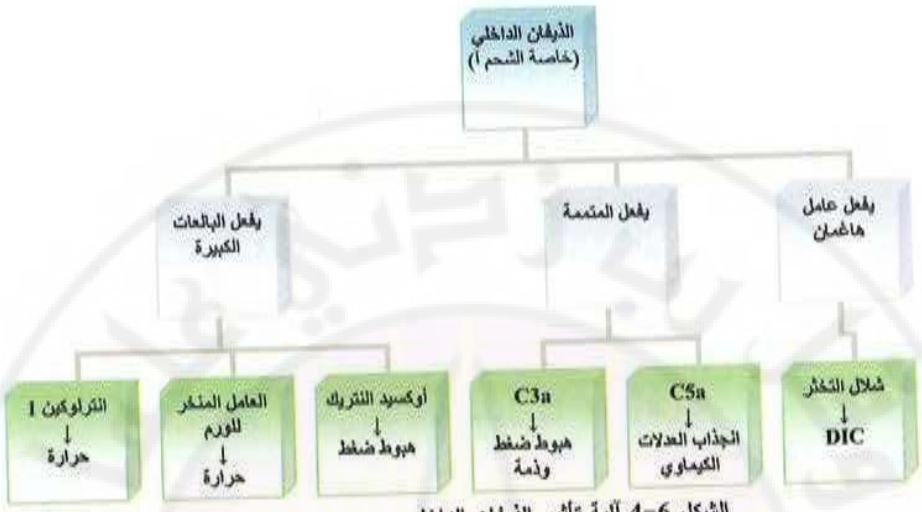
قدرة اللمفاويات على الهجرة والدخول إلى الأنسجة اللمفاوية مثل الطحال والعقد اللمفاوية. ونتيجة لذلك تزداد أعدادها في الدم . يحدث تنشيط إشارات الاتصال بين مستقبلات الوسائط الكيماوية chemokine عن طريق إضافة الريبوز –ADP إلى البروتين G المثبط .

الذيفانات الداخلية Endotoxins :

وهي جزء من الجدار الخلوي في العصيات والمكورات سلبية الغرام على عكس الذيفانات الخارجية التي تتحرر من الخلية بشكل فاعل (جدول 6-8) كما أن لها مجموعة من الصفات المميزة . إن الذيفانات الداخلية هي عديدات سكريد شحمية LPS في حين أن الذيفانات الخارجية هي عديدات ببتيد وإن الأنزيمات التي تنتج عديدات السكريد الشحمية ترمّز لها مورثات موجودة على الصبغي الجرثومي وليس على دنا البلازميدات أو العاثيات التي ترمّز الذيفانات الخارجية عادة. إن سمية الذيفانات الداخلية هي قليلة مقارنة بالذيفانات الخارجية ، كما أن كل الذيفانات الداخلية تسبب ظهور أعراض معممة تشمل الحرارة والصدمة على الرغم من أن الذيفانات الداخلية لبعض الجراثيم تكون أقوى وأشد من ذيفانات جراثيم أخرى (شكل 6-4) .

إن القدرة المستضدية للذيفانات الداخلية ضعيفة وبالتالي يكون تشكل الأضداد الواقية ضعيفاً بحيث يمكن أن تحدث عدة نوب من السمية . كما أن الذيفانات الداخلية لا يمكن تحويلها إلى ذوفان Toxoid ولا يمكن استخدامها كمستضدات في اللقاحات . إن الحرارة وهبوط الضغط هي مظاهر واسمة للصدمة الإنتانية . وإن الصدمة الإنتانية واحدة من أهم أسباب الوفاة في مرضى العناية المشددة ، وتقدر نسبة الوفيات المسببة بها ب30 – 50 % وعلى الرغم من أن الذيفانات الداخلية للجراثيم سلبية الغرام هي من أكثر الأسباب المثبتة للصدمة الإنتانية إلا أن الجزيئات السطحية للجراثيم إيجابية الغرام (التي لا تحوي على ذيفان داخلي) يمكن أيضاً أن تسبب صدمة إنتانية . وهناك مظهران مثيران للاهتمام في الصدمة الإنتانية :

(1) تختلف الصدمة الإنتانية عن الصدمة السمية ، ففي الأولى تكون الجراثيم في الدم بينما يكون الذيفان فقط في الدوران الدموي في الثانية . الأهمية السريرية لهذه المشاهدة تكمن في أن زرع الدم في حالة الصدمة الإنتانية يكون إيجابياً عادة بينما يكون سلبياً في الصدمة السمية.



الشكل 6-4 آلية تأثير الذيفان الداخلي

(2) يمكن للصدمة الإنتانية أن تسبب الوفاة بالرغم من أن الصادات المستعملة تكون قد قتلت الجراثيم في الدم أي أن الزروع الدموية أصبحت سلبية ويحدث هذا بسبب أن الصدمة الإنتانية تتواسطها السيتوكينات مثل TNFو IL1 التي تستمر بالعمل حتى بعد زوال الجراثيم المسببة. إن الجزء السمي من عديد السكريد الشحمي LPS هو الشحم آ **Lipid A** ، والذي يتكون من سكاكر ثنائية مع عدة حموض دسمة مرتبطة بها . إن حمض بيتا هدروكسي ميريستيك β hydroxymyristic هو دائماً أحد هذه الحموض الدسمة و قد وجد فقط في الشحم A . أما بقية الحموض الدسمة فتختلف حسب الأنواع الجرثومية . إن عديد سكريد اللبي في وسط جزيء الـ LPS يتبارز من سطح الجرثوم وله نفس التركيب الكيماوي لدى ذراري جنس جرثومي ما . أما وحدات السكر المتكررة في الجزء الخارجي من الـ LPS فتختلف بين الأنواع و غالباً بين ذراري النوع الواحد وهي مستضد مهم لبعض العصيات سلبية الغرام (المستضد الجسمي أو المستضد O) والذي يتكون من ثلاث أو أربع أو خمس سكاكر تتكرر حتى 25 مرة . وبسبب كثرة الطفرات في هذا التركيب توجد أنماط مستضدية كثيرة ، فعلى سبيل المثال تم عزل أكثر من 1500 نمط مستضدي من السلمونيلة .

الموجودات السريرية[1]	الوسيط أو الآلية
الحرارة	الانترلوكين -1
هبوط الضغط (صدمة)	البراديكينين ، أوكسيد النتريك
الالتهاب	السبيل البديل للمتممة (C3a, C5a)
التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC)	تفعيل عامل هاغمان

[1] العامل المنخر للورم يطلق كثير من هذه التفاعلات

الشكل 6-14 تأثيرات الذيفان الداخلي

إن التأثيرات الحيوية للذيفان الداخلي يتضمنها الجدول (6-14) وهي :

(1) الحمى نتيجة تحرير البالعات الكبيرة لعامل مولد للحمى داخلي (الانترلوكين-1) والذي يؤثر على المركز المنظم للحرارة في تحت المهاد .

(2) هبوط الضغط ، الصدمة ، نقصان إرواء الأنسجة الحيوية نتيجة تأثير البراديكينين " bradykinin" الذي يحرض على حدوث توسع وعائي مع زيادة النفوذية الوعائية ونقصان المقاومة الوعائية المحيطية . (كما أن أوكسيد النتريك يلعب دور موسع وعائي قوي ويساهم في هبوط الضغط) .

(3) التخثر داخل الأوعية المنتشر DIC نتيجة لتفعيل آلية التخثر عن طريق العامل هاغمان (العامل XII) ، والذي يؤدي إلى حدوث ختار مع فرفريات ونمشات ونقص تروية نسيجية الأمر الذي يفضي بالنتيجة إلى قصور في الأعضاء الحيوية.

(4) تفعيل السبيل البديل للمتممة وحدوث التهاب وأذية نسيجية .

(5) تفعيل البالعات وزيادة قدرتها البلعمية بالإضافة إلى تفعيل الكثير من أنسال اللمفاويات البائية و زيادة إنتاج الأضداد. (الذيفان الداخلي هو مفعل لعديد أنسال الخلايا البائية دون التائية) . أذية البطانة الوعائية تلعب دوراً هاماً في حدوث هبوط الضغط و الـ DIC في الصدمة الإنتانية فهي تسمح بهروب البلازما و الكريات الحمر إلى الأنسجة و بالتالي يحصل نقص حجم الدم وهبوط ضغط كما أن أذية بطانة الأوعية تصبح مكاناً لتكدس الصفيحات وتفعيلها وبالتالي حدوث آلاف الخثرات داخل الأوعية التي تتظاهر في ال DIC.

الدليل على أن الذيفان الداخلي يسبب هذه التأثيرات يأتي من المعطيات التالية :

(1) إن حقن عديد السكريد الشحمي المنقى خال من الجرثوم ، يؤدي لظهور هذه التأثيرات.

(2) إن إعطاء الأضداد أو المصل المضاد للذيفان الداخلي يخفف أو يوقف هذه التأثيرات سريرياً ، يمكن تحري وجود DIC عند المريض بفحص الـ D- dimer مخبرياً حيث إن D-dimer هو من منتجات تدرك الليفين(fibrin split products) التي تكشف في دم المريض المصاب بالـ DIC .

إن الذيفانات الداخلية لا تسبب التأثيرات السابقة مباشرة وإنما تحرض على إنتاج عوامل في المضيف مثل الانترلوكين 1 والعامل المنخر للورم TNF من البالعات [2] .

ويعتبر العامل المنخر للورم TNF الوسيط الأساسي ذلك أن استعمال TNF المنقى المأشب يؤدي لظهور التظاهرات التي يحدثها الذيفان الداخلي كما أن الأضداد النوعية له تمنع تأثيرات الذيفان الداخلي . الذيفان الداخلي يحرض أيضاً العامل المثبط لهجرة البالعات وهذا يلعب دوراً في تحريض حدوث الصدمة الإنتانية .

التأثيرات المفيدة والضارة للعامل المنخر للورم TNF

التأثيرات المفيدة للكميات المنخفضة من الـ TNF
- الالتهاب مثل (توسع الأوعية وزيادة النفوذية الوعائية) - التصاق العدلات على الأغشية البطانية - تفعيل و تكدس الصفيحات - زيادة تعبير بروتينات الصف I و II من الـ MHC
التأثيرات الضارة للكميات الكبيرة من الـ TNF
صدمة إنتانية (هبوط ضغط حرارة مرتفعة) تخثر منتشر داخل الأوعية DIC الأعراض الالتهابية لبعض الأمراض المناعية الذاتية

إن عملية تفعيل الصفيحات التي تؤدي إلى تشكل الخثرات لعمل جدار يحيط بالعدوى هي نفس العملية التي تسبب الـ DIC وتنخر الورم في الكميات الكبيرة من الـ TNF . كما أن الأعراض السريرية لبعض الأمراض المناعية الذاتية كالتهاب المفاصل الروماتويدي يتواسطها الـ TNF لكن تلك الأعراض لا تتحرض بالذيفان الداخلي بل بأليات أخرى .

الذيفان الداخلي لا يتعطل بالحرارة فقد تحتوي السوائل الوريدية كميات من هذا الذيفان بالرغم من تعقيمها بالموصدة و ذلك نتيجة وجود بقايا الجدار الخلوي للجراثيم سلبية الغرام

مما يؤدي إلى ارتفاع الحرارة عند المريض بعد إعطائه تلك السوائل . لهذا السبب يتوجب التخلص من الجراثيم المقتولة وبقاياها في السوائل الوريدية المعقمة ويتم ذلك بالترشيح . يمكن كشف وجود الذيفان الداخلي في السوائل الوريدية بواسطة اختبار يرتكز على أن عدة نانوغرامات من الذيفان الداخلي قادرة على تخثير خلاصة نوع السرطانات يدعى سرطان نعل الفرس أو ملك السراطين horseshoe crab, Limulus . يمكن أن تحدث تأثيرات فيزيولوجية مرضية في حالة تجرثم الدم بإيجابيات الغرام (عنقوديات , عقديات) مشابه لتأثيرات الذيفان الداخلي . تعزى إلى أن حمض التيكوئيك الشحمي Lipoteichoic acid يسبب تحرر الـ TNF و الـ IL1 من البالعات الكبيرة .

الصدمة الإنتانية بالذيفان الداخلي هي سبب رئيس للوفيات خاصة في المشافي . جرت محاولات لعلاجها بأضداد موجهة ضد الشحم آ و العامل المنخر للورم لكنها كانت فاشلة . في عام 2001 أظهرت دراسة عن العلاج بالبروتين C (drotrecogin-alfa, Zovant) انخفاض معدل وفيات مرضى الصدمة الإنتانية الشديدة . البروتين C هو بروتين بشري طبيعي يعمل كمضاد تخثر عن طريق تثبيط تشكل الترومبين .و هو يقوي حل الفبرين حيث يفكك الخثرات فور تشكلها ويبدو أن البروتين C يقي من الـ DIC و بالتالي من قصور الأعضاء المتعدد المشاهد في الصدمة الإنتانية.

- الإمراضية المناعية **Immunopathogenesis** :

إن سبب الأعراض في بعض الأمراض مثل الحمى الرثوية و التهاب كبيبات الكلى الحاد هو ليس الكائن نفسه بل الرد المناعي على وجود ذلك الكائن . على سبيل المثال إن الأضداد في الحمى الرثوية الموجهة ضد البروتين M من العقديات المقيحة تتفاعل بشكل متصالب مع أنسجة المفاصل و القلب و الدماغ فيحدث الالتهاب مؤدياً إلى التهاب مفاصل و التهاب عضلة قلبية و داء الرقص Chorea وهي الموجودات المميزة لهذا المرض .

المراحل النموذجية لمرض إنتاني :

للمرض الإنتاني الحاد النموذجي أربع مراحل :

1- فترة الحضانة Incubation و هي الزمن بين التقاط الكائن أو الذيفان و بدء الأعراض (يمكن أن يتراوح من ساعات إلى أيام حسب الكائن).

2- فترة البوادر **Prodrome period** و تحدث خلالها أعراض غير نوعية كالحمى و الدعث و نقص الشهية .

3- فترة المرض النوعية و تحدث خلالها الأعراض و العلامات المميزة للمرض .

4 - فترة الشفاء **Recovery** و أثناءها يتراجع المرض ويرجع المريض إلى حالة الصحة. بعد فترة الشفاء يصبح بعض الأشخاص حملة مزمنين **chronic carriers** للمتعضيات ويمكن أن يطرحوا هذه الكائنات بينما يبقون أصحاء سريرياً و قد يتطور البعض إلى حالة العدوى الكامنة **latent** الذي يمكن أن ينكس بنفس الشكل العدوائي البدئي أو يتظاهر بأعراض و علامات مختلفة و على الرغم من أن العديد من العداوى تسبب أعراضاً إلا أن العديد منها أيضاً هو تحت سريري **subclinical** أي لا عرضي بالرغم من وجود العدوى

هل الكائنات المعزولة هي السبب في المرض فعلاً؟

بما أن الناس يحملون كائنات مجهرية كأعضاء في النبيت الطبيعي الدائم و كزائرة عابرة فإن ذلك قد يكون مسألة هامة و مربكة أحياناً و إن الجواب على السؤال السابق يعتمد على الحالة . فإحدى الحالات حالة المرض الذي لم يكتشف عامله المسبب و عزل كائن مرشح كسبب له. و هذه المشكلة واجهت العالم روبرت كوخ عام 1877 عندما كان بين أوائل الذين حاولوا تحديد سبب مرض إنتاني أي الجمرة عند الماشية و السل عند الإنسان . و قادت مقاربته إلى تشكيل ما يدعى فرضيات كوخ Koch's postulates وهي معايير يجب أن تتحقق لإثبات الدور السببي لكائن ما و هذه المعايير هي:

1- يجب عزل الكائن من كل مريض مصاب بهذا المرض .

2- يجب عزل كائن خال من أي كائن آخر و ينمو في الزجاج على شكل مزروع نقي .

3- يجب أن يسبب الكائن النقي المرض عند حيوان سليم مؤهب.

4- يجب عزل الكائن من الحيوان المحقون به.

وتتعلق الحالة الثانية بالمشكلة اليومية العملية التي تتعلق بالتشخيص النوعي لمرض ذلك المريض . في هذه الحالة توحي أعراض و علامات المرض عادة بمجموعة محتملة من العوامل المسببة . و يكفي عادة عزل عامل بعدد مناسب من العينة المناسبة لتشخيص السبب

و يمكن توضيح هذه المقاربة بمثالين : 1- عند مريض مصاب بالتهاب بلعوم احمراري لا يكفي وجود بضع مكورات عقدية حالّة للدم بيتا للتشخيص الجرثومي بل يتوجب وجود أعداد كبيرة منها . 2- عند مريض مصاب بالحمى تعتبر العقديات الحالة للدم ألفا في البلعوم جزءاً من النبيت الطبيعي بينما تعتبر نفس الجراثيم في الدم سبباً لالتهاب الشغاف الجرثومي . في بعض العداوى لا تعزل أية كائن من المريض ويتم التشخيص بتحري ارتفاع عيار الأضداد النوعية لهذه الكائن ويجب أن ترتفع كمية الأضداد في المرة الثانية المتأخرة أربعة أضعاف على الأقل عنها في المرة الأولى الباكرة .

Damascus University

الوسائل الدفاعية للثوي Host Defenses

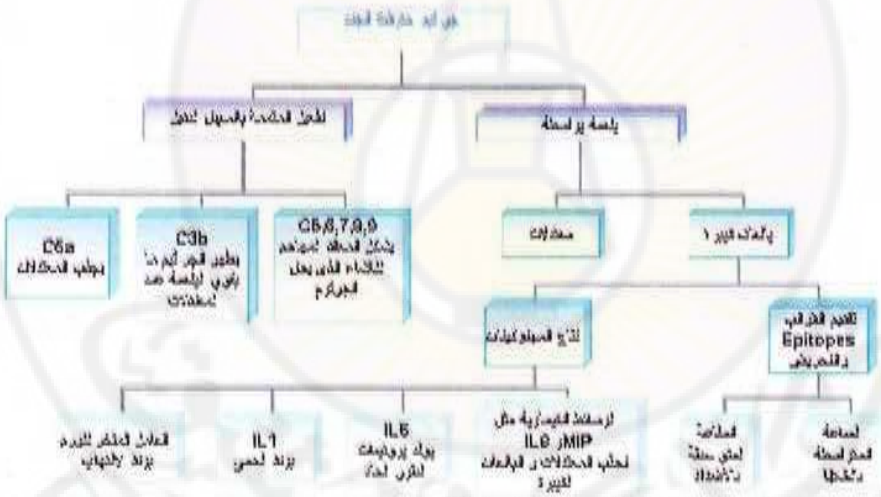
تتكون دفاعات الثوي من نظامين متكاملين و غالباً متداخلان هما :

1 – دفاعات طبيعية (سليقية) Innate غير نوعية: وتساهم في الدفاع ضد الأحياء الدقيقة بشكل عام. **2– المناعة المكتسبة acquired أو النوعية** التي تكون موجهه ضد كائن ما بشكل خاص ونوعي. يمكن تصنيف **وسائل الدفاع الطبيعية** إلى ثلاثة مجموعات أساسية:

(1) الحواجز الفيزيائية كالجلد السليم والأغشية المخاطية .

(2) الخلايا البالعة مثل العدلات والبلاعم و الخلايا القاتلة بطبيعتها .

(3) البروتينات كالمتممة والأنزيمات الحالة والإنترفيرون, ويظهر الشكل7–1 دور العوامل



الشكل 7–1 الاستجابة الباكرة للثوي عند حدوث إنتان جرثومي

المختلفة للدفاعات غير النوعية في الاستجابة الباكرة للعدوى الجرثومية. و تتواسط الأضداد والخلايا التائية المناعة المكتسبة.

يوجد نوعان أساسيان لدفاعات الثوي ضد الجراثيم, هما **الاستجابة القيحية والاستجابة الورمية الحبيبية** (الحبيبومية) . حيث يكون الدفاع ضد بعض الجراثيم كالعنقوديات الذهبية و العقديات

المقيحة عن طريق الاستجابة القيحية (منتجة للقيح) والتي تتكون من أضداد و متممة و كريات بيض (عدلات) . هذه الجراثيم المقيحة تدعى عادة بالعوامل الممرضة خارج الخلوية لأنها لا تجتاح الخلايا . بينما يكون الدفاع ضد جراثيم أخرى مثل المتفطرات السلية و الليستيرية المستوحدة عن طريق استجابة حبيبومية تتكون من البلاعم وخلايا تائية مساعدة إيجابية الـ CD4. و تعرف هذه الجراثيم بالعوامل الممرضة داخل الخلوية وذلك لأنها تجتاح الخلايا وتعيش ضمنها .

المناعة الطبيعية " غير النوعية "

الجلد والأغشية المخاطية :

يعتبر الجلد السليم Intact skin خط الدفاع الأول ضد الكثير من الكائنات , بالإضافة إلى دور الحاجز الفيزيائي الذي يلعبه فإن *الحموض الدسمة* المفرزة من الغدد الدهنية لها فعالية مضادة للجراثيم والفطور أيضاً. هذا وإن زيادة إنتاج هذه الحموض الدسمة عند البلوغ قد تفسر زيادة المقاومة للعداوى الفطرية (السعفات) التي تحدث في هذا العمر. كما أن ***PH*** *الجلد* المنخفض الذي يتراوح بين3-5 والذي تسببه هذه الحموض الدسمة، له دور مضاد للجراثيم . وعلى الرغم أن الكثير من الكائنات تعيش على أو ضمن الجلد كعناصر من النبيت الطبيعي فإنها تكون غير ضارة ما لم تدخل الجسم . أما خط الدفاع الثاني فهو الغشاء المخاطي للسبيل التنفسي المكسو بأهداب والمغطى بالمخاط. إن الحركة المتناسقة للأهداب تدفع بالمخاط باتجاه الفم والأنف حيث يمكن طرح الجراثيم المحتجزة ضمنه خارجاً. وقد تحدث أذية في الجهاز المخاطي الهدبي أو ما يعرف *بالمصعد الهدبي* ***Ciliary elevator*** نتيجة لتعاطي الكحول والتدخين و الفيروسات الأمر الذي يؤهب للإصابة بالعداوى الجرثومية, كما توجد وسائل دفاعية أخرى في السبيل التنفسي تشمل *البلاعم السنخية والأنزيمات الحالة* في الدمع والمخاط والأشعار في الأنف و منعكس السعال الذي يمنع حدوث استنشاق إلى داخل الرئة. إن فقدان الحواجز الفيزيائية التي يزودها الجلد والأغشية المخاطية يعد من العوامل المؤهبة للعدوى. ويبين الجدول 7-1 الكائنات التي تسبب عداوى مرافقة لفقدان هذه الحواجز الوقائية .

أما الوقاية غير النوعية للسبيل الهضمي فتتضمن الأنزيمات الحالة في اللعاب ، حموضة

الجدول 7-1 : أذية الجلد والأغشية المخاطية تؤهب لحدوث عداوى بجراثيم معينة

العامل المؤهب	مكان العدوى	الجراثيم المسببة المرافقة عادة للعامل المؤهب
القناطر الوريدية	الجلد	العنقوديات الجلدية ، العنقوديات الذهبية
السكري	الجلد	العنقوديات الذهبية
الحروق	الجلد	الزوائف الزنجارية
التليف الكيسي[1]	الجهاز التنفسي	الزوائف الزنجارية
الرض على اللثة	عنق اللثة	الشعية ***Actinomyces israelii***
قلع الأسنان	البلعوم الفموي	العقديات المخضرة
التهاب مخاطية الفم[2] تالي للعلاج الكيميائي للسرطان	الفم لكن أيضاً كامل السبيل الهضمي	العقديات المخضرة و ***capnocytophaga gingivalis***

[1] الجراثيم الأقل شيوعاً المرافقة هي الـ *Burkholderia cepacia & Stenotrophomonas maltophilia*

[2] العقديات المخضرة لا تسبب عدوى موضعية بل دموية معممة و التهاب شغاف عدواني

المعدة ، وأنزيمات التدرك المتعددة والبلاعم في الأمعاء الدقيقة . أما في المهبل عند النساء البالغات فتساهم درجة الـ PH المنخفضة والتي تولدها العصيات اللبنية وهي جزء من النبيت الطبيعي بدور وقائي ضد حدوث العدوى . كما توجد وسائل حماية إضافية في السبيل الهضمي والسبيل التنفسي السفلي تزودها مجموعة ***دفاعيات defensins*** وهي ببتيدات ذات شحنة ايجابية عالية (هابطية cationic) تحدث ثقوباً في أغشية الجراثيم ما يؤدي لقتلها. وتحتوي العدلات وخلايا بانيت **paneth** في الخبيئات المعوية على نمط واحد من defensins وهو (α-defensins) بينما ينتج السبيل التنفسي نمط مختلف وهو (β-defensins). أما الآلية التي تقوم بها الدفاعيات "defensins" بالتمييز بين أغشية الجراثيم وأغشية الخلايا البشرية فما تزال مجهولة .

إن عناصر النبيت الطبيعي في الجلد والبلعوم الأنفي و القولون والمهبل تشغل هذه البيئات فتمنع العوامل الممرضة من التكاثر في هذه المواضع . وتبدو أهمية النبيت الطبيعي في الحالات التي يقوم بها العلاج بالصادات بتثبيط هذه الكائنات المفيدة (النبيت) الأمر الذي

يسمح للمطثيات الصعبة والمبيضات البيض بإحداث أمراض كالتهاب القولون الغشائي الكاذب والتهاب المهبل بالمبيضات على الترتيب .

الاستجابة الالتهابية و البلعمة

إن وجود أجسام أجنبية كالجراثيم ضمن الخلايا في الجسم يحرّض استجابة التهابية وقائية (شكل7-2) وتتميز هذه الاستجابة الالتهابية بعدّة موجودات سريريه كالاحمرار و التورم و الحرارة الموضعية والألم في مكان العدوى . وتحدث هذه العلامات نتيجة زيادة الجريان الدموي وزيادة نفوذية الشعرية وخروج السائل والخلايا إلى النسج . وتعود *زيادة النفوذية الوعائية* إلى عدة وسائط كيماوية أهمها: *الهيستامين Histamine* و *البروستاغلاندينات Prostaglandins* ، و *اللوكوترينات Leucotrienes* كما تساهم عناصر المتممة، *C3a* ، *C5a* بزيادة النفوذية الوعائية, كما يعد *البراديكينين Bradykinin* وسيط هام للألم .

من الخلايا التي تظهر باكراً في موقع الالتهاب *البلاعم و العدلات* والتي تقوم بوظائف البلعمة، حيث تسيطر العدلات في العداوى القيحية الحادة بينما تلاحظ البلاعم بشكل أكثر انتشاراً في العداوى المزمنة أو الحبيبومية. تقوم *البلاعم* بوظيفتين: الأولى هي *البلعمة* و الثانية هي إنتاج اثنان من السيتوكينات الهامة قبل الالتهابية هما *الانترلوكين 1 و العامل المنخر للورم*. وتظهر أهمية الاستجابة الالتهابية في الحد من العدوى في قدرة العوامل المضادة للالتهاب كالكورتيكوستيرويدات على إنقاص المقاومة للعدوى . بعض البروتينات التي ينتجها الكبد بشكل رئيسي في الطور الباكر للالتهاب تعرف بمجموعها *باستجابة الطور الحاد*، وأكثر هذه البروتينات معرفة هو *البروتين الارتكاسي C Reactive Protein , C* أو *CRP* و*البروتين الرابط للمانوز Mannose Binding Protein* واللذان يرتبطان إلى سطح الجرثوم ويعززان تفعيل السبيل البديل للمتمة. وقد أخذ البروتين الارتكاسي C اسمه من قدرته على الارتباط مع الكربوهيدرات في الجدار الخلوي للعقديات الرئوية . كما يعتبر *البروتين الرابط لعديد السكريد الشحمي* (الذيفان الداخلي) أيضاً من بروتينات الطور الحاد التي تنتج بسبب العداوى سلبية الغرام . *الإنترلوكين-6 (IL6)* هو المحرض الرئيس لاستجابة الطور الحاد , كما أن الخلايا التائية المساعدة المفعّلة *activated helper - T cell*

تعتبر المصدر الأساسي للإنترلوكين -6 مع أن أنماطاً خلوية أخرى كثيرة يمكن أن تنتجه .

تنجذب العدلات والبلاعم إلى مكان العدوى بواسطة عديدات ببتيد صغيرة تدعى وسائط كيماوية *Chemokines* (اسمها مشتق من chemotactic cytokines أو سيتوكينات الجذب الكيماوي) . وتنتج من خلايا الأنسجة والخلايا البطانية في منطقة العدوى بالإضافة إلى البلاعم و العدلات المقيمة في المنطقة. ويقوم الإنترلوكين -8 وهو من المنشطات الكيماوية بجذب العدلات بشكل أساسي بينما تلعب مواد *MCP -1* ، *MIP* و *RANTES* دور جذب البلاعم والوحيدات. وكجزء من الاستجابة الالتهابية تحدث عملية ابتلاع للجراثيم (بلعمة) عن طريق العدلات (PMN) والبلاعم . وتشكل العدلات حوالي 60% من الكريات البيض في الدم ، كما أن عددها يزداد بشكل كبير خلال العدوى (leukocytosis). علماً أنه في بعض العداوى الجرثومية كالحمى التيفية يشاهد نقص في عدد الكريات البيضاء (leucopoenia). تحدث الزيادة في العدلات (PMNs) بسبب العوامل المحرضة للخلايا المحببة(GM-CSF و G-CSF) التي تنتجها البلاعم مباشرة بعد حدوث العدوى . وعلى الرغم من أن كلاً من البلاعم و العدلات تقوم ببلعمة الجراثيم إلا أن العدلات لا تقوم بعملية تقديم المستضد إلى الخلايا اللمفاوية التائية المساعدة T4 في حين تقوم البلاعم والخلايا المتغصنة (Dendritic) بذلك. وهذه الأخيرة هي الخلايا المقدمة للمستضد الأكثر أهمية, تتعزز قدرتها البلعمية بوجود مستقبلات للبروتين الرابط للمانوز.

يمكن تقسيم عملية البلعمة إلى ثلاث خطوات هي : *الهجرة ، الابتلاع ، القتل* . تحدث هجرة العدلات إلى مكان الكائنات نتيجة لعمل الوسائط الكيماوية كالإنترلوكين-8 وجزء المتممة C5a والكاليكرين الذي بالإضافة إلى دوره في عملية الجذب يلعب دور أنزيم يحفز تشكيل البراديكينين . وإن التصاق العدلات إلى البطانة في منطقة العدوى بتواسطه بداية عملية تفاعل العدلات مع البروتينات الانتقائية Selectin على البطانة الداخلية ثم تفاعل البروتينات الاندماجية integrin والتي تدعى بروتينات LFA (Lymphocyte Function Antigen) و تتوضع على سطح العدلات مع بروتينات ICAM (Intracellular adhesin molecule) على سطح الخلايا البطانية [1].

وتزداد بروتينات ICAM على البطانة نتيجة للوسائط الالتهابية كالإنترلوكين 1 و العامل

المنخر للورم TNF التي تنتجها البلاعم رداً على وجود الجراثيم . وإن زيادة بروتينات



الشكل 7-2: الالتهاب. الاستجابة الالتهابية تنجم عن آليتين مختلفتين: *على اليمين* جراثيم مقيحة تسبب التهاب عن طريق آلية الأضداد و المتممة . *على اليسار* جراثيم داخل خلوية تسبب التهاب متواسط بالخلايا

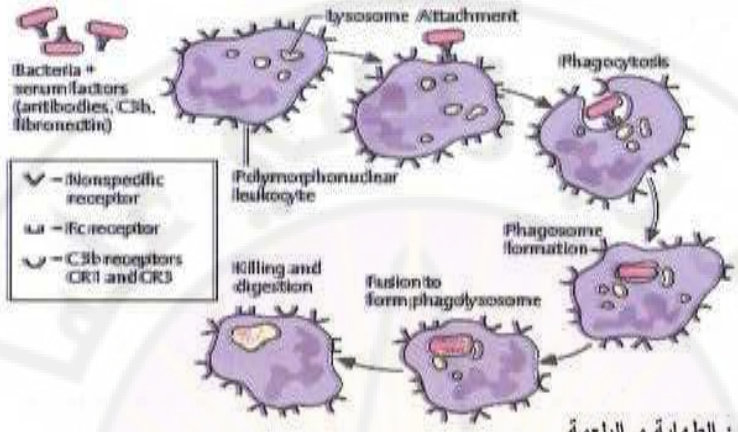
ICAM يضمن الالتصاق الانتقائي للعدلات في مكان العدوى. كما أن زيادة نفوذية الأوعية الشعرية نتيجة للهيستامين والكينينات والبروستاغلاندينات[2] يسمح بهجرة العدلات عبر جدار الشعيرات للوصول إلى الجراثيم. وتدعى هذه الهجرة بالانسلال diapedesis و يستغرق حدوثها عدة دقائق . تتم عملية ابتلاع الجراثيم بإحاطة غشاء الخلية العدلة بالجرثوم لتشكل فجوة بلعمية أو يبلوع phagosome . و يتعزز هذا الانغلاف بارتباط أضداد الـ IgG (opsonins الطاهيات) بسطح الخلية الجرثومية بعملية تدعى ***الطهاية Opsonization*** (شكل 7-3) , كما أن مكون المتممة C3b يعزز عملية الطهاية هذه . (تحتوي الأغشية الخارجية للخلايا العدلة والبلاعم على مستقبلات للقطعة Fc من الـ IgG وللمكون C3b من المتممة). حتى في غياب الأضداد يستطيع المكون C3b من المتممة الذي ينتجه السبيل البديل للمتممة أن يقوم بعملية الطهي . وهذا مهم وخاصة في حالة الجراثيم والفطور التي يفعل عديد السكريد فيها السبيل البديل للمتممة.

1- بروتينات LFA و ICAM تتواسط الالتصاق بين عدة أنواع من الخلايا

2- التأثير المضاد للالتهاب للأسبرين هو ناجم عن قدرته على تثبيط الأكسجيناز الحلقية مما يقلل من إنشاء البروستاغلاندينات

جرثوم ذو محفظة + غياب الضد و الـC3b + عدلة => بلعمة ضعيفة

جرثوم ذو محفظة + الضد و/أو الـ C3b + عدلة => بلعمة قوية



الشكل 7-3 : الطهابة و البلعمة

مع حدوث الابتلاع تنطلق شرارة عملية استقلابية تدعى هبة تنفسية respiratory burst تؤدي إلى إنتاج ثلاثة عوامل, شديدة التفاعلية, قاتلة للجراثيم هي: جذر فوق الأكسيد و بيروكسيد الهيدروجين hydrogen peroxide و أول أوكسيد الأزوت Nitric oxide NO وتتم عملية اصطناع المركبين الأولين من خلال التفاعلات التالية :

$$O_2 + e^- \rightarrow O_2^-$$

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

ففي التفاعل الأول تتم عملية إرجاع للأكسجين الجزيئي بإضافة إلكترون لتشكيل جذر فوق أكسيد وهو ذو قدرة ضعيفة في قتل الجراثيم. وفي التفاعل الثاني يحفز أنزيم ديسموتاز فوق أكسيد Superoxide dismutase تشكل بيروكسيد الهيدروجين من جزيئين من جذر فوق أكسيد . وإن بيروكسيد الهيدروجين أشد سميّة من فوق أكسيد ولكنه غير فعال ضد الكائنات المنتجة للكاتالاز مثل العنقوديات .

تحرض البلعمة البلاعم والعدلات على إنتاج أنزيم يدعى NO synthase استجابة لعوامل محرضة مثل الذيفان الداخلي , يقوم هذا الأنزيم بإنتاج أكسيد النتريك Nitric oxide NO وهو وسيط نتروجيني تفاعلي يحتوي على جذر حر يساهم في القتل بالأكسدة للجراثيم

المبتلعة في هذه الخلايا. كما أن فرط إنتاج أكسيد النتريك NO يساهم في هبوط الضغط المشاهد في الصدمة العداوئية كونه يسبب توسعاً وعائياً للأوعية الدموية المحيطية. يحدث قتل الكائن ضمن البلوع بعملية تتم على مرحلتين هما زوال الحبيبات يلي ذلك إنتاج شوارد الهيبوكلوريت والتي تعتبر أهم العوامل القاتلة للجراثيم . في عملية زوال الحبيبات يحصل اندماج لنوعي الحبيبات الموجودة في هيولى العدلات مع البلوع وإفراغ محتوى هذه الحبيبات من الأنزيمات الحالة المتعددة و الضرورية لعملية القتل و التدرك في البحلول البلوعي phagolysosome . أما عن ماهية تلك الحبيبات بنوعيها و محتواها فمن المعلوم أن :

1- الحبيبات الكبيرة التي تشكل 15% من مجموع الحبيبات، تحتوي على أنزيم هام هو الميلوبيروكسيداز Myeloperoxidase بالإضافة إلى الأنزيمات الحالة أو أنزيمات التدرك الأخرى والميلوبيروكسيداز ذي اللون الأخضر يساهم بدرجة كبيرة في اللون الأخضر للقيح.

2- تحتوي الحبيبات الصغيرة والتي تشكل 85% من مجموع الحبيبات على اللاكتوفيرين وأنزيمات تدرك أخرى مثل البروتياز ، النوكلياز ، الليباز . ويمكن للحبيبات الحالة أن تفرغ محتواها في الحيز خارج الخلوي أو ضمن البلوع . يمكن لأنزيمات التدرك مهاجمة عناصر كبيرة خارج الخلية لا يمكن بلعمتها كالخيوط الفطرية والجراثيم خارج الخلوية.

إن قتل الأحياء الدقيقة يتم بعدة آليات تصنف ضمن صنفين: الآليات المعتمدة على الأكسجين والآليات غير المعتمدة على الأكسجين . إن أهم *الآليات المعتمدة على الأكسجين* هي إنتاج جزيئات قاتلة للجراثيم هي شوارد الهيبوكلوريت حسب التفاعل التالي : $Cl^- + H_2O_2 \rightarrow ClO^- + H_2O$ حيث يتواسط الميلوبيروكسيداز في حال وجوده التفاعل بين شاردة الكلور و بيروكسيد الهيدروجين الذي تم إنتاجه عن طريق الهبة التنفسية وحصيلة ذلك إنتاج شاردة الهيبوكلوريت التي يمكنها أن تسبب أذية في جدار الخلية الجرثومية كما يمكن أن تتفاعل مع بيروكسيد الهيدروجين لتعطي جذراً فوق أكسيد الذي يؤذي الخلايا عن طريق التفاعل مع الروابط الثنائية الموجودة في الحموض الدسمة من دسم الغشاء .

في حالات نادرة يكون هناك عوز وراثي في أنزيم الميلوبيروكسيداز ، ولكن ومع ذلك تكون الوسائل الدفاعية قادرة على قتل الجراثيم وإنما بشكل أبطأ ويبدو أن الهبة التنفسية

التي تنتج بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 و فوق أكسيد تكون فعالة عند هؤلاء مع وجود بعض المحاذير, فعندما يكون الكائن منتجاً للكاتالاز فإن H_2O_2 يصبح غير فعال أو عندما ينتج أنزيم ديسموتاز فوق أكسيد فعندها ستكون شوارد فوق الأكسيد غير فعالة .

أما الأليات غير المعتمدة على الأكسجين فهي هامة في حالات العداوى اللا هوائية ويتدخل في هذه الأليات اللاكتوفيرين والذي يخلب الحديد من الجراثيم ، والليزوزيم Lysozyme الذي يفكك المورين في جدار الخلية الجرثومية ، والبروتينات إيجابية الشحنة والتي تخرب الأغشية الجرثومية ، ودرجة pH المنخفضة . كما إن البلاعم تهاجر وتبتلع وتقتل الجراثيم وذلك باستخدام الوسائل نفسها التي تستخدمها العدلات مع بعض الاختلافات التالية :

(1) إن البلاعم لا تحتوي على الميلوبيروكسيداز وبالتالي فهي غير قادرة على توليد شوارد الهيبوكلوريت ولكنها على أية حال قادرة على إنتاج بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 و فوق الأكسيد عن طريق الهبة التنفسية .

(2) إن بلعمة بعض الجراثيم كعوامل السل و البروسيلة و المقوسات تتم بشكل تفضيلي من قبل البلاعم عوضاً عن العدلات، ويمكن لهذه العوامل أن تبقى حية وتتكاثر داخل تلك البلاعم كما تحتوي الحبيبومات المتشكلة أثناء هذه العداوى على العديد من هذه البلاعم.

(3) تفرز البلاعم أنزيماً مفعلاً لمولد البلازمين يحوله إلى الشكل الفعال وهو البلازمين الذي يحل العلقة الليفية وتتأكد أهمية عملية البلعمة كوسيلة دفاعية لدى الثوى من خلال الملاحظات التالية : (جدول 7-2) .

(1) تحدث عداوى متكررة لدى الأطفال الذين يعانون من خلل وراثي في عملية البلعمة . ويوجد مثالان هامان على هذه الحالة ، الداء الحبيبومي المزمن وفيه تعجز العدلات عن قتل الجرثوم المبتلع نتيجة خلل في NADPH أكسيداز وبالتالي الفشل في اصطناع بيروكسيد الهيدروجين. أما الداء الثاني فهو متلازمة شدياق هيغاشيChediak-Higashi syndrome وفيها تتشكل حبيبات حالة شاذة غير قادرة على الاندماج مع البلوع وبالتالي تبقى الجراثيم حية على الرغم من ابتلاعها .

(2) تحدث عداوى متكررة لدى المرضى الذين ينخفض لديهم تعداد العدلات تحت 500/ المكرولتر نتيجة الأدوية المثبطة للمناعة أو التشعيع . وتحدث هذه العداوى عادة بالكائنات

الانتهازية أي تلك الكائنات التي نادراً ما تسبب مرضاً عند الأسوياء مناعياً .

نمط الخلل	السبب	الجراثيم المسببة لعدوى مشاركة لهذا الخلل عادة
نقصان عدد العدلات	العلاج الكيماوي للسرطان التشعيع الكامل للجسم	العنقوديات الذهبية ، الزوائف الزنجارية
تدني وظائف العدلات	الداء الحبيبومي المزمن	العنقوديات الذهبية
تدني وظيفة الطحال	استئصال الطحال و فقر الدم المنجلي	العقديات الرئوية – النيسيريات السحائية- المستدميات النزلية

جدول7-2 : النقص في وظائف البلعمة يؤهب للإصابة بعداوى جراثيم معينة

(3) إن استئصال الطحال يؤدي إلى زوال مصدر هام لكل من البلاعم و الغلوبولينات المناعية الأمر الذي يؤهب لحدوث عداوى مهمة بالجراثيم المقيحة ذات المحفظة التالية وهي : العقديات الرئوية والنيسيريات السحائية والمستدميات النزلية. حيث تسبب العقديات الرئوية 50% من حالات العداوى المعممة عند المرضى المستأصلين للطحال .

كما يحدث احتشاء ذاتي في الطحال لدى مرضى فقر الدم المنجلي والفاقات الدموية الوراثية الأخرى . مما يؤدي إلى فقدان وظيفة الطحال مما يؤهب لحدوث عداوى بهذه الجراثيم

(4) عند السكريين وخاصة المرضى الذين يكون ضبط السكر لديهم ضعيفاً أو مرضى الحماض الخلوني تزداد لديهم العداوى وشدتها مقارنة بالأشخاص السليمين . وإن العوز المناعي الأهم لدى هؤلاء هو نقصان وظيفة العدلات وخاصة عند حدوث الحماض .

يترافق مرضان نوعيان بشكل وثيق مع الداء السكري هما التهاب الأذن الخارجية الخبيث الذي تسببه الزوائف الزنجارية والفطار المخاطي الذي يسببه العفن molds من جنس العفنة mucor و الرازية rhizopus . بالإضافة لذلك تحدث زيادة معدل وقوع وشدة ذات الرئة المكتسبة من المجتمع التي تسببها العقديات الرئوية و العنقوديات الذهبية مع زيادة في العداوى البولية بكائنات مثل الإشريكية كولي والمبيضات البيض كما يلاحظ التهاب المهبل والفرج بالمبيضات بشكل أكثر شيوعاً عند السكريات . كما تحدث الكثير من عداوى القدم لدى السكريين ذلك أن التصلب الشرياني ينقص من الجريان الدموي للقدم الأمر الذي يؤدي إلى تنخر وتموت نسيجي . كما تكون العداوى الجلدية كالتقرحات والتهاب النسيج الخلوي

أكثر شيوعاً وقد تمتد حتى العظم لتحدث التهاب عظم ونقي . وتعتبر العنقوديات الذهبية والجراثيم اللا هوائية المخيرة المختلطة هي أشيع العوامل المسببة .

الحمى Fever :

تسبب العدوى ارتفاع درجة الحرارة يعزى إلى مولد الحمى الداخلي وهو الانترلوكين-1 المتحرر من البلاعم . وقد تكون الحمى استجابة وقائية ذلك أن العديد من الجراثيم والفيروسات تنمو بشكل أبطأ في درجات الحرارة المرتفعة .

المناعة المكتسبة (النوعية) Acquired (Specific) Immunity :

تنتج المناعة المكتسبة "acquired" إما عن التعرض للعامل الممرض (مناعة فاعلة) أو عن طريق أخذ أضداد موجهة جاهزة (مناعة منفعلة).

المناعة المكتسبة المنفعلة Passive Acquired Immunity : هي وقاية مؤقتة ضد كائن ما و تكتسب عن طريق تلقي مصل حاوي على أضداد جاهزة من شخص آخر أو حيوان. يحدث التمنيع المنفعل بشكل طبيعي عندما تمر الغلوبولينات المناعية عبر المشيمة (IgG) أو عبر حليب الثدي (IgA) من الأم لطفلها. إن هذه الوقاية هامة جداً خلال الأيام الأولى من الحياة حيث تكون قدرة الوليد على إبداء مناعة فاعلة ضعيفة نوعاً ما. حسنة المناعة المنفعلة تكمن في قدرتها على تقديم الوقاية الفورية ، بينما يكون للمناعة الفاعلة فترة كمون تستغرق بين عدة أيام وعدة أسابيع وذلك تبعاً لكون الاستجابة المناعية بدئية أو ثانوية . على كل الأحوال هناك بعض المساوئ الهامة للمناعة المنفعلة وهي هبوط تركيز الأضداد بسرعة نتيجة تدرك البروتين وبالتالي فإن الدور الوقائي لها يمتد لفترة شهر أو شهرين فقط . قد يكون إعطاء الأضداد الجاهزة منقذاً للحياة في بعض الأمراض كالتسمم الوشيقي و الكزاز واللذان ينتجان عن ذيفانات خارجية قوية الفاعلية . كما إن إعطاء الغلوبولينات المصلية وريدياً . يستعمل كوسيلة وقائية عند مرضى عوز الغلوبولينات غاما ومرضى زرع النقي . و بالإضافة لذلك يمكن للأضداد الجاهزة أن تخفف نوعاً ما من الأعراض السريرية لمرض كالتهاب الكبد الفيروسي A ، بينما تكون هذه الأضداد ذات تأثير ضعيف على الأمراض الجرثومية التي تعتمد آليتها الإمراضية على الغزو .

المناعة المكتسبة الفاعلة Active Acquired Immunity: وهي وقاية تعتمد على

التعرض للكائن بشكل مرض صريح أو عدوى تحت سريرية دون أعراض أو نتيجة للقاح . تتشكل هذه الوقاية ببطء ولكنها تمتد لفترة أطول مقارنة بالمناعة المنفعلة . وتستغرق الاستجابة البدئية 10-7 أيام عادةً لكي تصبح الأضداد المتشكلة قابلة للكشف . إن أحد أهم فوائد المناعة الفاعلة هو حدوث استجابة الذاكرة (أو الاستجابة الثانوية) . وهي استجابة سريعة (3أيام تقريباً) وتنتج كميات كبيرة من الأضداد للمستضد الذي تعرف عليه الجهاز المناعي سابقاً. و يتواسط المناعة الفاعلة كل من الأضداد (الغلوبولينات المناعية) والخلايا التائية كما يلي :

تقوم الأضداد بدورها الوقائي من خلال آليات عدة تشمل: تعديل الذيفانات، حلّ الجراثيم بوجود المتممة، طهي الجراثيم لتسهيل عملية البلعمة ومنع التصاق الجراثيم والفيروسات على السطوح الخلوية . كما يلاحظ زيادة خطر حدوث العداوى الجرثومية القيحية بالعنقوديات مثلاً وذلك عند انخفاض مستوى IgG إلى قيم دون 400 ملغ / دل (القيم الطبيعية هي 1000- 1500 ملغ /دل) . وبسبب كون الأضداد IgG قابلة للكشف بدءاً من عدة أيام و حتى عدة أسابيع بعد العدوى ، فيعتقد أنها لا تلعب دوراً هاماً في مقاومة العدوى البدئية في مكان دخول الكائن (وهو الجلد والأغشية المخاطية عادةً) ، وإنما يكون دورها في منع ومقاومة الانتشار الدموي للإنتان إلى أماكن أخرى في الجسم ، بالإضافة إلى دورها في مقاومة العدوى الثانوية عند دخول هذه الكائن مرة أخرى للجسم في المستقبل.

تقوم الخلايا التائية بتواسط العديد من التفاعلات تشمل تدمير الخلايا المخموجة بالفيروسات والجراثيم بالانسمام الخلوي، وتفعيل كل من البلاعم وفرط الحساسية الأجل . كما تقوم الخلايا التائية بمساعدة الخلايا البائية على إنتاج الأضداد الموجهة ضد العديد من المستضدات وليس كلها. ويبين الجدول7-3 الوسائل الدفاعية الأساسية لدى الثوي ضد الجراثيم، وتتضمن هذه الوسائل المناعة الخلطية ضد الجراثيم المقيحة وضد الذيفانات الخارجية والمناعة المتواسطة بالخلايا ضد العوامل الجرثومية داخل الخلوية . فشل الوسائل الدفاعية لدى الثوي يؤهب لحدوث العدوى : إن تواتر أو شدة العدوى تزداد عند وجود عوامل مؤهبة معينة و تندرج هذه العوامل المؤهبة تحت زمرتين : المرضى المضعفين مناعياً و المرضى الذين لديهم أجسام أجنبية كالقثاطر و المواد الصنعية . تؤهب الأجسام

الأجنبية للعدوى نتيجة لعجز وسائل الدفاع عن العمل بشكل فعال عند وجودها ويبين الجدول7-4 العوامل المؤهبة و الكائنات الشائعة كأسباب لحدوث العدوى عند وجود كل من هذه العوامل المختلفة .

وسيلة الدفاع الأساسية	نمط الجرثوم أو الذيفان	أمثلة هامة
مناعة متواسطة بالأضداد " مناعية خلطية "	الجراثيم المقيحة ذات المحفظة	العقديات الرئوية,العقديات المقيحة العنقوديات الذهبية, النيسريات السحائية المستدميات النزلية, الزوائف الزنجارية
مناعة متواسطة بالأضداد	الذيفانات الخارجية	الوتديات الخناقية, المطثيات الكزازية, المطثيات الوشيقية
مناعة متواسط بالخلايا	الجراثيم داخل الخلوية	المتفطرات السلية, المتفطرات غير النموذجية, الفيلقية الرئوية, الليسترية

جدول7-3 . وسائل الدفاع الأساسية لدى الثوي ضد الجراثيم

كما أن بعض الأمراض و الشذوذات التشريحية تؤهب أيضاً لحدوث عدوى ، ومثال ذلك حدوث عداوى بالعنقوديات الذهبية عند مرضى السكري و ذلك ربما لسببين هما وجود تصلب عصيدي واسع الانتشار لديهم الأمر الذي يسبب نقص أكسجة نسبي للأنسجة كما يبدو أن لديهم خللاً في وظيفة العدلات أما مرضى فقر الدم المنجلي فعادة ما يصابون بذات عظم ونقي بالسلمونيلة ربما بسبب انسداد الشعيرات الدموية الصغيرة في العظم بالكريات الحمراء الشاذة شكلياً .

إن مرضى بعض الآفات القلبية الولادية أو الأذيات الصمامية الرئوية معرضون لالتهاب الشغاف بالعقديات المخضرة . حيث تواجه العدلات صعوبة في اختراق التنبتات المتشكلة على الصمامات القلبية .كما أن مرضى أمهات الدم الأبهرية معرضون للإصابة بعداوى وعائية تسببها ذراري السلمونيلة .

العامل المؤهب :	الجراثيم التي تسبب إنتاناً بوجود هذا العامل
حالة الضعف المناعي :	
نقص مستوى الأضداد	الجراثيم المقيحة مثل العنقوديات الذهبية والعقديات الرئوية
نقص المتممة C3b	الجراثيم المقيحة مثل العنقوديات الذهبية والعقديات الرئوية
نقص المتممة (C 6،7،8،9)	النيسيريات السحائية
نقص تعداد العدلات	الجراثيم المقيحة مثل العنقوديات الذهبية والعقديات الرئوية
نقص وظيفة العدلات كما في الداء الحبيبومي المزمن CGD	العنقوديات الذهبية والرشاشيات الدخنية
نقص الخلايا التائية CD4 كما في الإيدز	جراثيم متعددة مثل المتفطرات، فيروسات متعددة مثل CMV، فطور متعددة مثل المبيضات .
وجود أجسام أجنبية :	
قثاطر بولية	الإشريكية كولي
قثاطر وريدية	العنقوديات الجلدية ، المبيضات البيض
صمامات صنعية	العنقوديات الجلدية ، المبيضات البيض
مفاصل صناعية	العنقوديات الجلدية
طعوم وعائية	العنقوديات الجلدية والعنقوديات الذهبية

الجدول7-4 . العوامل المؤهبة و الكائنات الشائعة

مبادئ التعقيم والتطهير
Disinfection & Sterilization

تعاريف:

التعقيم Sterilization هو قتل أو إزالة كل الأحياء الدقيقة بما فيها الأبواغ الجرثومية و الفيروسات من الشيء المراد تعقيمه وذلك بأعلى مستوى ممكن من الموثوقية.

التطهير Disinfection هو جعل الأشياء المراد تطهيرها أو الأيدي أو الجلد خالية من العوامل الممرضة (باستثناء الأبواغ الجرثومية وبعض الكائنات المقاومة إن وجدت التي تنجو من تأثير المطهرات) .

مضادات الإنتان (مطهرات) Antiseptics هي المواد الكيماوية التي تستخدم للقضاء على العوامل الممرضة على الأنسجة الحية (الجلد والأغشية المخاطية) مثل الجروح .

في التعقيم والتطهير نستخدم كل من الطرق الفيزيائية والكيماوية و بهذه الطرق يكون قتل الأحياء الدقيقة متسارعاً . أما مقياس الفعالية لهذه الطريقة أو تلك فهو القيمة D (decimal reduction time) التي تعبر عن الزمن اللازم لإنقاص عدد الكائنات بنسبة 90% .

معدل قتل المكروبات Rate of Killing of Microorganisms

إن معدل موت الكائنات يعتمد بشكل رئيسي على متغيرين هما: تركيز المادة القاتلة (C) Concentration ومدة تأثيرها (T) Time و نحصل على معدل القتل بالعلاقة : **Nα1/CT** حيث يتناسب عدد الجراثيم المتبقية N عكساً مع تركيز المادة المستخدمة C و زمن تطبيقها T أو بعبارة أخرى عدد الجراثيم المقتولة يتناسب طرداً مع CT ومن الناحية العملية أسهل عد الجراثيم المتبقية عن طريق عد المستعمرات.

الطرق الفيزيائية المستخدمة في التعقيم: و ترتكز على الحرارة و التشعيع و الترشيح .

الحرارة Heat: وهي أهم الطرق وأكثرها شيوعاً, ولضمان القضاء على كل الأحياء الدقيقة يجب الأخذ بعين الاعتبار نوع ومدة تطبيق الحرارة , تعتبر أبواغ الجراثيم أكثر أشكال الخلايا مقاومة للحرارة, لذا فان القضاء عليها يضمن حصول التعقيم و للحرارة عدة أشكال: ***1 – الحرارة الجافة*** مثل :

أ- *التلهيب Incineration >500 C°:* حرق الكائنات وتدميرها فيزيائياً ويستعمل في تعقيم أبر الزرع و الأدوات الزجاجية وغيرها من الأدوات التي تتحمل هذا النوع من الحرارة.

ب- *الهواء الساخن* في الفرن (180 C° لمدة 30 دقيقة أو 160 C° لمدة ساعتين) لكن الأشياء المراد تعقيمها هنا يجب أن تكون متحملة لدرجة الحرارة تلك طيلة فترة التعقيم.

2- الحرارة الرطبة: مثل بخار الماء المشبع تحت الضغط في الموصدة Autoclave 121C° لمدة 15 دقيقة تحت ضغط 202 kPa أو 134 C° لمدة ثلاث دقائق تحت ضغط 303 kPa. إن قدرة الحرارة الرطبة تبدو أكبر بكثير من الحرارة الجافة على قتل المكروبات ذلك أن تيار البخار يحتوي قدرة أو طاقة حرارية كبيرة تنتقل إلى مواد التعقيم الأبرد عندما يتكاثف عليها و تقتل الجراثيم إضافة إلى أن البروتينات تكون عرضة للتخرب و المسخ في البيئة الرطبة أكثر من البيئة الجافة .

التشعيع Radiation :

- **التشعيع غير المشرد Nonionizing radiation** مثل الأشعة فوق البنفسجية بطول موجة (UV 260-250 nm) تبدي فيها أسس البورينات والبيريميدينات في الدنا امتصاصاً أعظمياً حيث تسبب هذه الأشعة تشكل مثنويات التيمين مما يمنع تضاعف الدنا و يوقف نمو الجرثوم . لكن الخلايا الجرثومية تمتلك آليات إصلاح الأذية الناجمة عن تلك الأشعة وذلك إما بتفكيك المثنويات السابقة الذكر بوجود الضوء المرئي (إعادة التفعيل الضوئي Photoreactivation) أو بإزالة الأسس المتأثرة وهذا لا يحتاج إلى ضوء (إصلاح في الظلام) و بسبب إحداثها لأذية في القرنية و الجلد فإن الأشعة فوق البنفسجية ذات استخدام محدود طبياً وهي تستعمل في غرف العمليات و المخابر لقتل الجراثيم المعلقة في الهواء خارج أوقات العمل .

إن الأبواغ الجرثومية ذات مقاومة عالية للأشعة و تحتاج لعشرة أضعاف الجرعة اللازمة للجراثيم النامية . تتميز أشعة x بطاقة أكبر و قدرة اختراق أكثر من الأشعة فوق البنفسجية و تقتل الجراثيم عن طريق تشكيل جذور حرة (جذور هدروكسيل) ذات قدرة تفاعلية كبيرة قادرة على كسر الروابط التكافؤية في الدنا أو الآلية الثانية وهي التأثير مباشرة على الروابط التكافؤية في الدنا و بالتالي فك سلاسل الدنا و هذه الآلية الأخيرة أقل أهمية من

الأولى التي يعاكسها وجود مركبات تحوي السلفهدريل مثل الحمض الأميني السيستين تقوم بحماية الدنا من تأثيرات الجذور الحرة .

- **التشعيع المشرد : Ionizing radiation**

أشعة غاما و تتكون من أمواج كهرومغناطيسية تنتج بالانشطار النووي (nuclear disintegration) مثل نظير الكوبالت المشع radioisotope ^{60}Co إن تجهيزات التعقيم بهذه الطريقة غالية الثمن وتستخدم على نطاق صناعي لتعقيم الأربطة و مواد الخياطة و الأدوات الطبية البلاستيكية و المستحضرات الصيدلانية الحساسة للحرارة . تستخدم في هذه الطريقة جرعة قدرها 2.5×10^4 Gy (Gray) . كما أن الالكترونات عالية الطاقة التي تنتج في مولدات و تسّرع من أجل رفع مستوى طاقتها تستخدم أيضاً في التعقيم .

الترشيح Filtration : يمكن تعقيم السوائل و الغازات بالترشيح أو الفلترة معظم المراشح المتوفرة تلتقط فقط الجراثيم و الفطور , لكن بواسطة المراشح فائقة الدقة يمكن أيضاً تنقية مواد التعقيم من الفيروسات وحتى الجزيئات الكبيرة. التنقية بالمراشح الغشائية تتم عبر ثقوب صغيرة . النوع الأكثر شهرة من المراشح الغشائية هو مصنوع من مواد غروانية عضوية (مراشح النتروسيلولوز قياس مساماتها 0.22µ مكرومتر) ويستعمل لترشيح المحاليل الوريدية قبل تعقيمها بالموصدة وقد ورد ذلك سابقاً .

يجرى التطهير عادة بعوامل كيماوية أهمها الألدهيدات (الفورم ألدهيد) و الكحولات و الفينولات و الهالوجينات (اليود و الكلور) و خافضات التوتر السطحي (المنظفات).

قتل البريونات Prions و العتائق أليفة الحرارة Thermophilic archaea :

إن طرق التعقيم المعيارية آنفة الذكر يمكن أن تقضي على كل العوامل الممرضة الهامة في التطبيقات الطبية من جراثيم وأوالي وفطور و ديدان مع بيوضها لكنها لا تشمل البريونات التي نحتاج إلى أربع ساعات و نصف في الموصدة بالدرجة 121 مئوية أو نصف ساعة بالدرجة 134 مئوية للقضاء عليها .

الحفظ Preservation : هو مصطلح عام يعني الإجراءات المتخذة لمنع التعفن الذي تسببه المكروبات في المنتجات المهيئة مثل الأغذية و الأدوية .

البسترة Pasteurization : هي المعالجة المضادة للمكروبات المستخدمة في الأغذية السائلة (الحليب) - البسترة منخفضة الحرارة: تتم بدرجة $61.5\ ^{\circ}C$ لمدة 30 دقيقة أو بدرجة $71\ ^{\circ}C$ لمدة 15 ثانية - البسترة مرتفعة الحرارة : وتكون قصيرة لمدة ثوان قليلة بدرجة $80\text{-}85\ ^{\circ}C$ في عملية مستمرة .

- التسخين لدرجة $150\ ^{\circ}C$ لمدة 2.5 ثانية في أوعية مضغوطة باستخدام حقن البخار.

الطرق الكيماوية في التعقيم و التطهير

1- أكسيد الإيثيلين Ethylene oxide : وهو غاز شديد التفاعل سام و قابل للاشتعال لذلك يجب مزجه مع غاز CO2 وهو مخرش شديد للأغشية المخاطية . يمكن استخدامه من أجل التعقيم بدرجة حرارة منخفضة ($20\text{-}60\ ^{\circ}C$) في المشافي للأجهزة (مثل أجهزة القلب و الرئة الصناعية وغيرها) والأدوات الجراحية التي لا تتحمل الحرارة و المواد البلاستيكية (البولي إيثيلين) كالقثاطر و المحاقن البلاستيكية. وهو يقتل عن طريق ألكلة البروتينات والحموض النووية وهو فعال ضد كل الجراثيم بما فيها الأبواغ وعصيات السل و الفيروسات . لهذا الغاز قدرة اختراق كبيرة ويمكنه اختراق حتى الأغلفة البلاستيكية . لكنه لا يستطيع قتل الأحياء الدقيقة الجافة و يحتاج نسبة رطوبة تتراوح بين 40-90% في غرفة التعقيم وهو يتحول إلى سائل في المواد البلاستيكية و المطاطية ومثيلاتها لذلك يجب تهوية المواد المعقمة به والسماح لها بالبقاء لفترة طويلة نسبياً لضمان تبخره وخروجه .

2- الفورم ألدهيد و الغلوتار ألدهيد Formaldehyde & Glutaraldehyde :

يمكن استخدام الفورم ألدهيد بواسطة أجهزة خاصة للتعقيم بالغاز أو التبخير (في الماضي شاع استخدامه لتعقيم الهواء داخل الغرف وغيرها بتركيز $5\ g/m^3$) . على أية حال يبقى استخدامه الرئيس في التطهير وهو غاز ينحل بالماء بنسبة 37% فيعطينا (الفورمالين) . الفورم ألدهيد يخرش المخاطيات و التماس مع الجلد يمكن أن يسبب التهابات وحالات أكزيما تحسسية وله طيف واسع من فعالية قاتلة للجراثيم و الفطور و الفيروسات و بتراكيز عالية الأبواغ الجرثومية . تستخدم هذه المادة لتطهير السطوح و الأشياء بمحاليل ذات تركيز 0.5-5% . إن آلية تأثيره تعتمد على مسخ البروتينات و الحموض النووية التي تحوي زمر OH NH2- و هي الأماكن التي تؤلكلها زمرة الهيدروكسي ميثيل من الفورم ألدهيد أما

الغلوتار ألدهيد الذي يحتوي زمرتي ألدهيد تفاعليتين فهو ذو فعالية أقوى من الفورم ألدهيد بعشرة أضعاف و أقل سمية منه و تستخدم محاليله القلوية 2% في الإيزوبربانول 75% في المشافي خاصة في تعقيم أدوات التنظير و تجهيزات المعالجة التنفسية .

3- الكحولات Alcohols : أنواع الكحولات المستخدمة في التطهير هي الإيتانول (80%) و البروبانول (60%) Propanol و الإيزوبروبانول (70%) Isopropanol وهي فعالة تماماً ضد الجراثيم و الفطور و أقل فعالية اتجاه الفيروسات ولا تقتل الأبواغ الجرثومية .

ونظراً لتأثيرها السريع و نفوذيتها الجيدة في الجلد فإن استخداماتها الرئيسة هي في التطهير الجراحي و الصحي للجلد و الأيدي , لكن تأثيرها المطهر لا يدوم طويلاً . يستخدم الإيتانول بشكل واسع لتنظيف الجلد قبل الحقن وخزع الوريد و آلية تأثيره الرئيسة هي تغيير التركيب الشحمي للأغشية لكنه يمسخ البروتينات أيضاً و يتطلب الإيتانول وجود الماء للحصول على الفعالية العظمى أي أنه أقل فعالية بكثير في تركيز 100% منه في تركيز 70% .

4- الفينولات Phenols :

كان الفينول المطهر الأول الذي استخدمه ليستر Lister في غرف العمليات في عام 1860 لكنه نادراً ما يستخدم الآن كمطهر لأنه كاو جداً . اليوم استبدلت المشتقات الفينولية بمجموعات عضوية و/أو هالوجينات (فينولات مؤلكلة أو مهلجنة) تستخدم على نطاق واسع. هناك صفة مشتركة للمواد الفينولية هي أداؤها الضعيف اتجاه الأبواغ والفيروسات. وهي تمسخ البروتينات و تؤذي الأغشية الخلوية . يستخدم الهكساكلوروفن و هو فينول ثنائي ذو ست ذرات كلور في الصوابين القاتلة ولكن احتمال سميته للأعصاب حد من استخدامه والمشتق الفينولي الثاني هو الكريزول Cresol (ميتيل فينول) وهو المكون الفعال في الليزول Lysol .

5- الهالوجينات Halogens :

الكلور Chlorine و يستخدم كمطهر لتنقية مصادر المياه الشرب و أحواض السباحة بتراكيز (0.1-0.3 mg/l و 0.5 mg/l على الترتيب). الكلور هو مؤكسد قوي يمسخ البروتينات بارتباطه بالزمر الأمينية الحرة , يقتل عن طريق الربط المتصالب لزمر السلفهدريل الأساسية في الأنزيمات لتشكيل ثنائي كبريت غير فعال . كما أنه المكون الفعال

في الهيبوكلوريت (HOCl ، كلوروكس) الذي ينتج في محاليل مائية ثم يتفكك إلى HCL و O2 ½ و هي مؤكسدات قوية . يستخدم كمطهر في المنازل و المشافي و غيرها.
الكلورامينات هي مركبات كلور عضوية تطلق الكلور في المحاليل المائية وتستخدم في تنظيف و غسل المنتجات و تطهير المفرغات .

اليود Iodine وله خواص مشابهه لخواص الكلور فهو مؤكسد يثبط الأنزيمات الحاوية على السلفهدريل ويتثبط بشكل نوعي بثمالات التيروزين في البروتينات, وهو المطهر الجلدي الأكثر فعالية المستخدم في الممارسة الطبية أهم مستحضراته هي:1- صبغة اليود tincture of iodine (محلول اليود 2% ويوديد البوتاسيوم في الإيتانول) المستخدمة لتطهير الجلد و الجروح الصغيرة وهذه الصبغة مخرشة لذا يجب إزالتها بالكحول. 2- حاملات اليود Iodophors وهي مركبات من اليود مع منظفات (مثل بولي فينيل بيروليدون) وهي أقل تخريشاً للجلد من اليود النقي لكنها أقل فعالية منه .

6- المؤكسدات *Oxidants* :

تضم هذه المجموعة الأوزون Ozone و بيروكسيد الهيدروجين H2O2 (محلول 3%) و برمنغات البوتاسيوم و حمض بيراستيك Peracetic acid . الفعالية الكيماوية المهمة لهذه المركبات ترتكز على إطلاق جذر الأكسجين الفعال. معظمها تستخدم كمضادات إنتان معتدلة لتطهير الأغشية المخاطية والجلد والجروح ولتطهير بعض الأدوات الجراحية و العدسات العينية اللاصقة .

7- خافضات التوتر السطحي *Surfactants* :

و تعرف أيضاً بالعوامل الفعالة على السطح أو المنظفات detergents وتتركب من جزء طويل السلسلة كاره للماء منحل بالدسم ومن زمرة قطبية محبة للماء قد تكون شاردية موجبة أو شاردية سالبة أو زمرة غير شاردية و تتداخل هذه المركبات مع الشحوم في غشاء الخلية بواسطة سلسلتها الكارهة للماء ومع الماء المحيط بالخلية بواسطة زمرتها القطبية ما يؤدي إلى تخرب الغشاء. إن مركبات الأمونيوم الرباعية مثل كلور بنزالكونيوم Benzalkonium chloride هي منظفات شاردية موجبة واسعة الاستعمال كمطهرات جلدية تزداد فعاليتها في الوسط القلوي إلا أن وجود المواد العضوية كالقيح و الدم يقلل من

تلك الفعالية . من أهم المنظفات الشاردية السالبة الصابون والحموض الدسمة و لوريل سلفات الصوديوم هذه المواد تزداد فعاليتها بمشاركتها مع الحموض وتبيد معظم الجراثيم خاصة إيجابية الغرام خلال 30 ثانية .

8- مطهرات متفرقة :

- *الكلورهكسيدين Chlorhexidine:*

وهو مطهر فعال ضد كل من الجراثيم إيجابية و سلبية الغرام وذلك بتخريبه للغشاء الهيولي للخلية الجرثومية , وإن وجود المواد العضوية كالقيح و الدم لا يقلل من فعاليته و تستخدم محاليله بتركيز 2-4% كمطهر جلدي كما يستخدم كغسول فموي لتطهير جوف الفم (كما في التقرحات القلاعية) ويستخدم مزيج الكلورهكسيدين والسيتريميد (السافلون) لتنظيف الجلد خاصة في الإصابات الوسخة, لكن لا ينصح باستخدامه في الجروح العميقة والمفتوحة .

الحموض Acids : و يعود تأثيرها إلى زيادة تركيز شوارد الهيدروجين في الوسط

- **حمض الخل Acetic Acid :** تستخدم محاليله بتركيز 1% في الجراحة لتعقيم الجلد و الجروح و بخاصة عدوى الجروح بالزائفة الزنجارية الحساسة جداً له كما يمكن استخدام محاليله كغسول مهبلية .

- **حمض البنزويك Benzoic Acid :** استخدم على نطاق واسع في حفظ الأغذية بتركيز 0.1% لمنع تكاثر الفطور والجراثيم شرط أن يكون الوسط حامضياً خفيفاً وهو عديم السمية و لا طعم له .

- **حمض اللبن Lactic Acid :** وهو أقل رائحة من حمض الخل كما أن محاليله تدوم لفترة أطول على الجلد و يستخدم محلوله بتركيز 10.5% كمطر خفيف للجلد و خاصة للولدان . إن محلوله بتركيز 16.7% مع الكولوريون و حمض الصفصاف يستخدم لإزالة الثآليل و الأورام الجلدية الحميدة .

- **الملونات :**

- *البنفسجية المبلرة Crystal violet* وهي تثبط اصطناع الجدار الخلوي لدى الجراثيم إيجابية الغرام أما الجراثيم سلبية الغرام والعصيات السلية فهي شديدة المقاومة لها وتستخدم محاليلها بنسبة 0.02 حتى 1% لمعالجة القوباء و خناق فنسان Vincent.

- *مشتقات الأكريدين Acridine* و أهمها هيدروكلوريد الأميناكرين Aminacrine تثبط هذه الملونات الصفراء تصنيع الحموض النووية و البروتينات وهي مبيدة للجراثيم إيجابية و سلبية الغرام و الفطور و المشعرة المهبلية لذلك تستخدم على شكل مراهم و تحاميل مهبلية بتركيز 0.2% وعلى شكل مراهم جلدية بتركيز 2% .

النتروفورازون :Nitrofurazone (Furacin) وهو فعال في العديد من الجراثيم إيجابية و سلبية الغرام و آلية تأثيره غير معروفة تماماً و يستخدم موضعياً على شكل مراهم و مساحيق بتركيز 0.2 % في معالجة الأخماج الجلدية والجروح السطحية و الحروق خاصة , سميته قليلة و لا يمتص من المخاطيات أو من الحروق .

الأسيتون Acetone : مبيد للجراثيم و الفيروسات لكنه غير فعال ضد الأبواغ . إن فعاليته على الجلد أقل من الكحول 70% بسبب تبخره السريع لكن مزيجه مع الكحول يعطي فعالية عالية .

التطهير العملي Practical Disinfection

- **تطهير الأيدي الجراحي surgical hand disinfection** ويهدف لجعل أيدي الجراحين خالية بقدر الإمكان من المكروبات و يطبق هذا الإجراء بعد غسل الأيدي جيداً . أكثر ما يناسب هذه الغاية هي المستحضرات الكحولية بالرغم من كونها غير قاتلة للأبواغ الجرثومية ولها مدة تأثير قصيرة , لذلك تشارك مع مطهرات أخرى مثل مركبات الأمونيوم الرباعية . كما تستخدم حاملات اليود Iodophors لهذه الغاية أيضاً .

- **تطهير الأيدي الصحيhygienic hand disinfection** ويهدف لتطهير الأيدي الملوثة بالعوامل الممرضة خاصة عند الكادر الطبي سواء بعد التماس مع الأشخاص المخموجين أو الأشياء والعينات المرضية الحاوية على عوامل ممرضة و يطبق هذا الإجراء قبل غسل الأيدي و الكحول هنا هو المطهر الأفضل .

- **تطهير المفرغات مثل البراز و القشع و البول الخ ..**

تستخدم المطهرات ذات الروائح القوية مثل المستحضرات الفينولية .

- **تطهير السطوح** وهو جزء مهم من الإجراءات الصحية في المشافي. إن مشاركة مادة مطهرة مع مادة منظفة تكون فعالة جداً. المفضل هنا الألدهيدات و الفينولات مع المنظفات .

الصادات و آليات التأثير
Antimicrobial Drugs & Mechanisms of Action

بدأت المعالجة الكيماوية chemotherapy كعلم في العقد الأول من القرن العشرين مع معرفة وفهم مبدأ السمية الانتقائية Selective toxicity(أي السمية التي تصيب الكائنات الدقيقة دون إلحاق الأذى بخلايا المريض) والعلاقات الكيماوية النوعية بين الجراثيم الممرضة و الأدوية و تطور المقاومة للأدوية و دور المعالجة المشاركة . بدأت الحقبة الحالية من المعالجة الكيماوية المضادة للميكروبات في عام 1935 مع اكتشاف السلفاناميدات و في عام 1940 تبين أن البنسلين المكتشف سنة 1928 من قبل العالم فليمنغ Fleming يمكن أن يكون مادة علاجية فعالة . في ال25 سنة التي تلت ذلك تركز البحث عن عوامل المعالجة الكيماوية بشكل واسع على مواد من منشأ ميكروبي دعيت مضادات حيوية Antibiotics . فقد تلا العزل والتركيز و التنقية و الإنتاج الكمي الكبير للبنسلين تطوير الستربتومايسين و التتراسيكلينات و الكلورامفينيكول و كثير من العوامل الأخرى .هذه المواد كانت قد عزلت من رشاحات الأوساط التي نمت عليها الفطور العفنية المنتجة لها على الترتيب .ثم أجريت تعديلات تركيبية على تلك المضادات الطبيعية سيطرت على تطور العوامل المضادة للمكروبات الجديدة .

يمكن أن تحدث السمية الانتقائية بسبب وجود مستقبل نوعي ضروري من أجل التصاق الدواء أو إنها تعتمد على تثبيط حوادث كيماوية حيوية ضرورية للعامل الممرض لكن ليس للثوي . وتتحقق السمية الانتقائية باستخدام الفروق بين بنية و استقلاب الكائن و بين نظائرها في خلايا الإنسان فعلى سبيل المثال البنسلينات و السيفالوسبورينات تمنع إنشاء المورين وبالتالي تثبط نمو الخلايا الجرثومية و ليس الإنسانية التي تفتقد أصلاً للمورين. يوجد أربعة مواقع رئيسة في الخلية الجرثومية تختلف عن الخلية الإنسانية يمكن استخدامها كأساس لتأثير الأدوية المضادة للجراثيم الفعالة سريرياً و هي: آ- جدار الخلية, ب- غشاء الخلية ج- الريباسات , د- الحموض النووية , الجدول (9-1)

يتوفر الآن أدوية مضادة للجراثيم أكثر من الأدوية المضادة للفيروسات نظراً لصعوبة تركيب دواء يثبط عمل الفيروس و تضاعفه بشكل انتقائي دون إلحاق الأذى بالخلية البشرية الحاوية عليه حيث إن الفيروسات تستخدم الكثير من الوظائف الطبيعية لخلية الثوي المصابة .

يختلف طيف تأثير (الأنواع الجرثومية التي تؤثر بها) الصادات الحيوية باختلاف أنواعها فمنها ما هو ***واسع الطيف*** يؤثر في إيجابيات و سلبيات الغرام و غيرها . التتراسيكلين على سبيل المثال هو فعال ضد كثير من العصيات سلبية الغرام والمتدثرات (الكلاميديا) و المفطورات و الريكتسية . ومنها ما هو ***ضيق الطيف*** يؤثر في واحد أو عدد قليل من الأنواع الجرثومية مثل الفانكوميسين Vancomycin الفعال بشكل رئيسي ضد أنواع معينة من المكورات إيجابي الغرام وهي العقديات و العنقوديات .

الفعالية القاتلة للجراثيم Bactericidal Activity والفعالية المثبطة للنمو Bacteriostatic Activity : يكفي عند الأشخاص ذوي الجهاز المناعي السليم أن يوقف الصاد الحيوي تكاثر الجراثيم في بؤرة العدوى حتى يتمكن الجهاز المناعي من إكمال المهمة و القضاء على تلك الجراثيم و إبادتها و التخلص منها , هذا النوع من الصادات يدعى بالصاد المثبط أو الموقف للنمو الجرثومي Bacteriostatic Antibiotic و هو لا يقتل الجراثيم إنما يوقف تكاثرها فقط بحيث تكمل آليات دفاع المريض مثل البلعمة وغيرها مهمة القضاء عليها , لكن في حال فشل الجهاز المناعي بمهمته فيمكن لتلك الجراثيم أن تنمو ثانية عند وقف تناول الصاد. لذلك لا تكفي هذه الصادات للمرضى الذين لديهم ضعف مناعة خلقي أو مكتسب و خاصة عند مرضى نقص العدلات($<500/\mu l$) والتهاب الشغاف الجرثومي حيث إن الشبكة الليفية على التنبتات تعيق عملية البلعمة . مثل هؤلاء المرضى هم بحاجة إلى صاد قاتل للجراثيم ***Bactericidal Antibiotic*** وهو الصاد الذي يقتل الجراثيم و لا يوقف نموها فقط .

آليات تأثير الصادات الحيوية :

1- تثبيط تركيب الجدار الخلوي :

أ- **البنسلينات** تؤثر هي و السيفالوسبورينات بتثبيط أنزيمات الترانسبتيداز التي تحفز المرحلة النهائية لتشكيل الروابط المتصالبة أثناء تركيب المورين انظر الشكل (1-3) . ففي العنقوديات الذهبية مثلاً يتم الربط بين السلاسل الببتيدية من خلال ربط تصالبي بين الزمرة

الجدول (9-1) : العوامل المضادة للجراثيم القاتلة و المثبطة للنمو

الصادات المثبطة للنمو عموماً	الصادات القاتلة للجراثيم عموماً
Chloramphenicol Erythromycin and other macrolides Clindamycin Sulfonamides Trimethoprim Tetracyclines Linezolid Quinupristin/dalfopristin	Aminoglycosides Beta-lactams Vancomycin Quinolones(e.g. ciprofloxacin, levofloxacin) Rifampin Metronidazole

إن التأثير القاتل أو المثبط لصاد ما يتعلق إلى حد كبير بتركيزه و نوع الجرثوم المستهدف

الأمينية في نهاية الرابطة المتصالبة خماسية الغليسين و زمرة الكربوكسيل الطرفية من الدي- آلانين D-alanine على السلسلة الجانبية رباعية الببتيد, وبسبب تشابه البنية الفراغية لثنائي الببتيد D-alanyl –D-alanine مع البنسلين فيمكن لهذا الأخير أن يرتبط بالموقع الفعال لأنزيم الترانسببتيداز ويثبط فعاليته .

يوجد عاملان إضافيان يشتركان في تأثير البنسيلين : الأول هو أن البنسلين يرتبط بالعديد من المستقبلات في غشاء الخلية الجرثومية و جدارها تدعى البروتينات الرابطة للبنسلين Penicillin Binding Protein (PBPs) بعض هذه البروتينات لا تعرف وظائفها حتى الآن و بعضها الآخر هي ترانسببتيداز . كما أن التغيرات في الـ PBPs مسؤولة إلى حد ما عن أن الجراثيم تصبح مقاومة للبنسلين . العامل الثاني هو أن الأنزيمات الحالة ذاتياً وتدعى محللهات المورين (الببتيدوغليكان) تتفعل في الخلايا المعالجة بالبنسلين فتفكك الببتيدوغليكان . بعض الجراثيم مثل ذراري العنقوديات الذهبية تتحمل تأثير البنسلين لأن تلك الأنزيمات الحالة ذاتياً لا تتفعل , الجراثيم المتحملة هي التي يثبطها ولا يقتلها عقار كالبنسلين وهو قاتل للجراثيم عادة . تموت الخلايا المعالجة بالبنسيلين بالتمزق نتيجة لدخول الماء إلى داخل الخلية الجرثومية حيث الضغط الحلولي مرتفع و هذا التمزق لن يحدث إذا ما رفع الضغط الحلولي للوسط المحيط بها حوالي ثلاثة أضعاف بإضافة الـ KCl بشكل كاف وتبقى الخلية حية على شكل بروتوبلاست . يؤدي تعرض الخلية الجرثومية للأنزيمات الحالة الموجودة في دمع الإنسان إلى تفكك المورين وتمزق حلولي مشابه لما يسببه البنسلين

الجدول (9-2) آلية تأثير بعض الصادات

Drugs الأدوية	Mechanism of action آلية التأثير
Penicillins, cephalosporins, imipenem, aztreonam, vancomycin Cycloserine, bacitracin	**تثبيط تركيب الجدار الخلوي** تثبيط تشكيل الروابط المتصالبة في المورين (الروابط الببتيدية المتصالبة) تثبيط خطوات أخرى من تركيب المورين
Chloramphenicol , Erythromycin, Clindamycin, Linezolid Tetracyclines and Aminoglycosides	**تثبيط تركيب البروتين** التأثير على تحت الوحدة **50S** التأثير على تحت الوحدة **30S**
Sulfonamides, trimethoprim Quinolones Rifampin	**تثبيط تركيب الحمض النووي** تثبيط تركيب النوكليوتيدات تثبيط تركيب الدنا تثبيط تركيب الرنا المرسال
Polymyxin Amphotericin B, Nystatin, Ketoconazole	**تغيير في وظيفة الغشاء الخلوي**
Isoniazid, Metronidazole, Ethambutol, Pyrazinamide	**آليات تأثير أخرى**

لا يقتل البنسلين الجراثيم إلا عندما تكون في طور النمو كما في الطور اللوغاريتمي حيث يكون المورين في طور التركيب أما الجراثيم غير النامية كما في طور الاستقرار فيكون البنسلين فيها غير فعال .

تدعى البنسلينات والسيفالوسبورينات صادات البيتالاكتام β-lactam بسبب أهمية حلقة البيتا لاكتام الضرورية للفعالية ضد الجراثيم (الشكل 9-1 A)، فقطع هذه الحلقة بالبنسلينازات (البيتالاكتامازات) يعطل هذه الصادات. إن أهم مركب موجود بشكل طبيعي هو البنزيل بنسلين (بنسلين G) الذي يتركب من نواة حمض 6 أمينوبنسيلانيك المشتركة في جميع البنسلينات + سلسلة جانبية بنزيلية (الشكل 9-1 B).

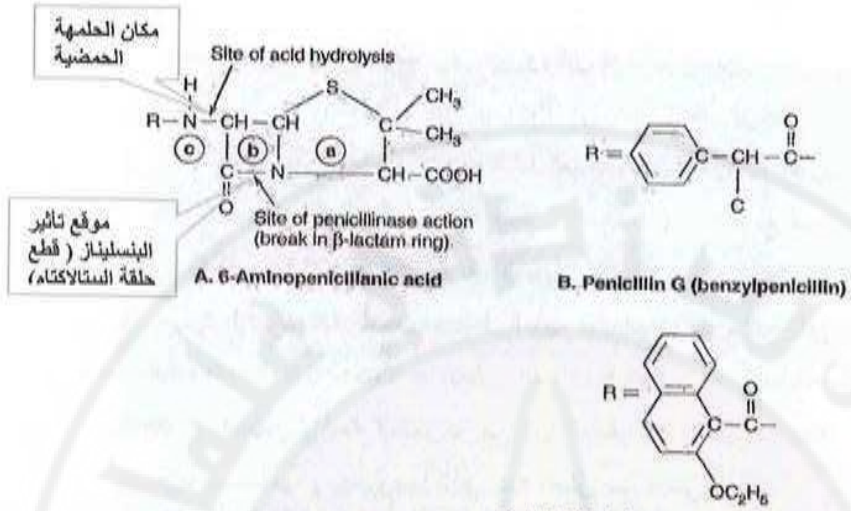
يتوفر البنسلين G بأحد ثلاثة أشكال رئيسة : 1- البنسلين G المائي الذي يستقلب بسرعة

أكبر . 2- البروكائين بنسلين Procaine Penicillin G: في هذا الشكل يرتبط البنسلين G بالبروكائين فيصبح استقلابه أكثر بطئاً لأن البروكائين له تأثير مخدر .

3- البنزاتين بنسلين Penzathine Penicillin G في هذا الشكل يرتبط البنسلين G بالبنزاتين و استقلابه بطيء جداً و يدعى غالباً المستحضر المخزن . البنزيل بنسلين هو أحد أكثر الصادات الفعالة المستخدمة بشكل واسع . لكن له أربع مساوئ أمكن التغلب على ثلاثة منها بنجاح عن طريق التعديل الكيماوي للسلسلة الجانبية و هذه المساوئ هي : 1- الفعالية المحدودة ضد العديد من العصيات سلبية الغرام. 2- حلمهته بالحموض المعدية بحيث لا يمكن إعطاءه فموياً. 3- تعطيله بأنزيمات البيتالاكتاماز و السيئة الرابعة المشتركة مع كل البنسلينات و التي لم يمكن التغلب عليها هي فرط الحساسية و خصوصاً التأق عند بعض مستخدمي الدواء .

لقد أمكن زيادة فعالية البنسلينات ضد العصيات سلبية الغرام بسلسلة من التغيرات الكيماوية في السلسلة الجانبية. من الملاحظ أن الأمبيسلين و الأموكسيسلين يملكان فعالية ضد العصيات سلبية الغرام أكثر من سابقاتها من البنسلينات إلا أن هذه الأدوية ليست فعالة ضد الزوائف و الكلبسيلة الرئوية لذلك تم تطوير بنسلينات أخرى . وعموماً عندما تزداد الفعالية المضادة لسلبيات الغرام تنقص الفعالية المضادة لإيجابيات الغرام . كما أمكن تجاوز العقبة الثانية (الحلمهة الحمضية في المعدة عن طريق تعديل السلسلة الجانبية , إن مكان الحلمهة الحمضية هو الرابطة الأميدية بين السلسلة الجانبية و نواة حمض البنسيلانيك (الشكل9-A1). إن إجراء تعديلات طفيفة على السلسلة الجانبية في تلك المنطقة مثل إضافة الأكسجين لإنتاج البنسلينV أو زمرة أمين لإنتاج الأمبيسلين مكنت من منع الحلمهة الحمضية وسمحت بتناول الدواء فموياً. هناك مشكلة أخرى هامة خاصة في معالجة العنقوديات الذهبية وهي تعطيل البنسلين G بالبيتالاكتاماز أمكن تجاوزها عن طريق منع وصول البيتالاكتاماز إلى حلقة البيتالاكتام بتعديل السلسلة الجانبية بإضافة حلقات عطرية كبيرة تحوي زمر ميثيل أو إيثيل ضخمة (ميثيسيلين, أوكساسيلين , نافيسيلين ... إلخ.) .

البنسلينات هي عادة غير سامة بالتراكيز العلاجية و السيئة الرئيسة فيها هي فرط الحساسية اتجاهها لدى بعض المرضى تقدر بـ1-10% و تتضمن تفاعلات فرط الحساسية التأق و



الشكل 9-1 البنسلينات : A – نواة حمض 6 أمينوبنسيلانيك تتألف من حلقة التيازوليدين (a) و حلقة البيتالاكتام (b) و زمرة أمين (c). B – زمرة البنزيل التي تشكل البنزيل بنسلين (البنسلين G) عندما تتصل عند R . C – الحلقة العطرية الكبيرة البديلة التي تشكل النافسيلين (وهو بنسلين مقاوم للبيتالاكتاماز) عندما تتصل عند R . الحلقة الكبيرة تمنع وصول البيتالاكتاماز إلى حلقة البيتالاكتام .

الطفح الجلدي و فقر الدم الانحلالي و التهاب الكلية و الحمى الدوائية و يحدث التأق و هو المضاعفة الأكثر خطورة عند 0.5% من المرضى والوفاة بسببه عند 0.002% من المرضى.

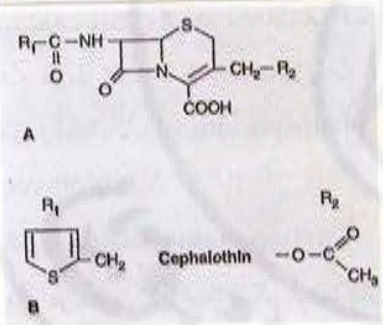
السيفالوسبورينات Cephalosporins :

وهي من صادات البيتالاكتام و لها نفس طريقة تأثير البنسيلين أي أنها قاتلة للجراثيم , ترتبط بمستقبلات مثل الـPBP وتثبط الربط المتصالب لسلاسل المورين و تفعل الأنزيمات الحالة الذاتية Autolytic Enzymes . لكن تركيبها مختلف قليلاً فهي تحوي حلقة سداسية بجوار حلقة البيتالاكتام فيها مكانين للاستبدال (نواة حمض7- أمينو سيفالوسبورانيك) (الشكل 9-2) , بينما البنسلينات تحوي حلقة خماسية وفيها مكان واحد للاستبدال.

الجيل الأول من السيفالوسبورينات هو فعال بشكل رئيسي ضد المكورات إيجابية الغرام ماعدا المكورات المعوية enterococci و العنقوديات المقاومة للنافسيلين وفعالية متوسطة

الجدول 9-3 بعض فعالية عدد من البنسلينات

الدواء	الكائنات الرئيسية
البنسلين G	المكورات و العصيات إيجابية الغرام والنيسيريات والملتويات و العديد من اللاهوائيات (ما عدا العصوانية الهشة)
الأمبيسلين أو الأموكسيسلين	أنواع معينة من العصيات سلبية الغرام مثل المستدمية النزلية، الإشريكية كولي، المتقلبات، السلمونيلة، الشيغيلة باستثناء الزوائف الزنجارية
الكاربنسلين أو التيكارسيلين	الزوائف الزنجارية و خاصة عندما يستخدم بمشاركة تآزرية مع الأمينوغليكوزيدات
البيبراسيلين	مشابه للكاربنسيلين لكن مع فعالية أكبر ضد الزوائف و الكلبسيلة
النافسيلين و الديكلوكساسيلين	العنقوديات الذهبية المفرزة للبنسليناز



الشكل 9-2 السيفالوسبورينات
A- نواة حمض 7 أمينو سيفالوسبورانيك
B - مجموعتي R المشكلتان للسيفالوتين

ضد العصيات سلبية الغرام خاصة الإشريكية كولي و المتقلبات و الكلبسيلة و المكورات اللا هوائية لكن ليس العصوانيات الهشة. السيفالكسين و السيفرادين و السيفادروكسيل تمتص من الأمعاء بشكل متفاوت ويمكن استخدامها لعلاج العداوى البولية و التنفسية. سيفالوسبورينات الجيل الأول الأخرى تعطى حقناً لضمان الحصول على تركيز دموي مناسب. لكن كل صادات الجيل الأول لا تصل إلى الجهاز العصبي المركزي وهي ليست خياراً دوائياً لأي من أخماجه الجدول(9-4). السيفازولين هو خيار مناسب للوقاية في الجراحة لأنه يعطي

الجدول 9-4 : المجموعات الكبرى للسيفالوسبورينات

الجيل الأول	الجيل الثاني	الجيل الثالث	الجيل الرابع
Cephalothin	Cefamandol	Cefotaxime	Cefepime
Cephapirin	Cefuroxime	Cetizoxime	
Cefazolin	Cefonicid	Ceftriaxone	
Cephalexin[1]	Ceforanide	Ceftazidime	
Cephradin[1]	Cefaclor[1]	Cefoperazone	
Cefadroxil	Cefoxitin	Cefixime[1]	
	Cefotetan	Cefpodoxime	
	Cefprozil[1]	proxetil[1]	
	Cefuroximeaxetil[1]	Cetibuten[1]	
	Cefmetazole	Cefdinir[1]	

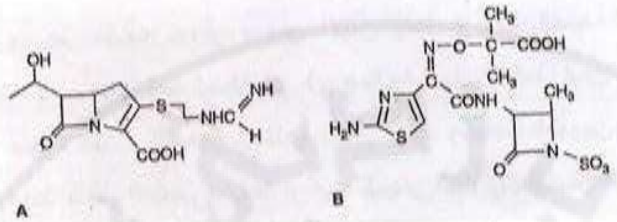
التراكيز الأعلى (90-120 µg/ml) كل8 ساعات .

بشكل مشابه للبنسلينات طورت سيفالوسبورينات جديدة كالجيل الثاني و الثالث و الرابع بهدف توسيع فعاليتها المضادة للعصيات سلبية الغرام (الجدول 9-4) . مع كل جيل كانت التغطية ضد أنواع معينة من العصيات سلبية الغرام تزداد , إن السيفالوسبورينات فعالة ضد طيف واسع من الجراثيم و تحملها جيداً و تفاعلات فرط الحساسية اتجاهها أقل من البنسلينات وعلى الرغم من التشابه البنيوي فإن احتمال أن يكون الشخص المتحسس للبنسلين عنده فرط تحسس للسيفالوسبورينات هو 10% فقط . إن السيفالوسبورينات تنتج بواسطة فطر رأسية الأبواغ Cephalosporium ما عدا السيفوكسيتين الذي تنتجه جراثيم المتسلسلة Streptomyces .

الكاربابينيمات Carbapenems :

وهي من صادات البيتالاكتام أيضاً لكن تركيبها يختلف عن البنسلينات و السيفالوسبورينات فعلى سبيل المثال الكاربابينيم المستخدم حالياً هو الايميبينيم Imipenem وهو (N-formimidoyl thienamycin) يحوي زمرة ميثيلين في مكان الكبريت في الحلقة الشكل (9-3) و له أوسع طيف من الفعالية بين صادات البيتالاكتام تشمل العديد من الجراثيم سلبية و إيجابية الغرام و اللا هوائية, وهو فعال ضد معظم المكورات إيجابية مثل العقديات و العنقوديات و كذلك المكورات سلبية الغرام مثل النيسيريات و العديد من العصيات سلبية الغرام مثل الزوائف و المستدميات و أعضاء عائلة الأمعائيات وجراثيم لا هوائية مختلفة مثل العصوانيات و المطثيات ويعطى بالمشاركة مع السيلاستاتين Cilastatin (مثبط لخميرة الديهيدروبيتيداز الكلوية التي

تعطل الايميبينيم). الايميبينيم مقاوم لمعظم البيتالاكتامازات.



A: Imipenem. B: Aztreonam.

الشكل (9-3) A – الايميبينيم B – آزتريونام

المونوباكتامات Monobactams :

هي أيضاً من صادات البيتالاكتام تتميز بحلقة بيتا لاكتام وحيدة (Monocyclic) دون حلقة مجاورة حاوية على الكبريت (الشكل 9-3). الآزتريونام Azterionam هو المونوباكتام الأكثر فائدة حالياً و له فعالية ممتازة ضد العديد من العصيات سلبية الغرام مثل الزوائف و الجراثيم المعوية لكنه غير فعال ضد الجراثيم إيجابية الغرام و اللاهوائيات و هو مقاوم لمعظم البيتالاكتامازات كما يستفاد منه لدى المرضى مفرطي الحساسة للبنسلين لعدم وجود تفاعل متصالب.

الفانكوميسين Vancomycin :

هو صاد لا ينتمي إلى صادات البيتالاكتام وهو ببتيد سكري glycopeptide يثبط تركيب الجدار الخلوي بتثبيط خمائر الربط التصالبي لسلاسل الببتيد Transpeptidation بآلية مختلفة عن صادات البيتالاكتام فالفانكوميسين يرتبط مباشرة بالجزء دي آلانين- دي آلانين من الببتيد الخماسي ما يمنع الترانسببتيداز من الارتباط بينما ترتبط صادات البيتالاكتام بالترانسببتيداز نفسها, كما يثبط الفانكوميسين أنزيماً آخر هو الترانسغليكوزيلاز الجرثومي وهي خطوة أقل أهمية من الأولى. الفانكوميسين دواء قاتل للجراثيم فعال ضد جراثيم معينة من إيجابيات الغرام . استخدامه الأكثر أهمية هو في معالجة عداوى العنقوديات الذهبية المعندة على البنسلينات المقاومة للبنسليناز (مثل النافسيلين) . يستخدم الفانكوميسين أيضاً في معالجة العداوى بالعنقوديات البشروية و المكورات المعوية Enterococcus . في السنوات الأخيرة تم عزل بعض ذراري العنقوديات الذهبية و البشروية و المكورات المعوية المقومة

جزئياً أو كلياً للفانكوميسين من عينات مرضية .

السيكلوسيرين و الباستراسين Cycloserine & Bacitracin :

السيكلوسيرين هو مشابه بنيوي لـــدي آلانين يثبط تركيب الببتيد الثنائي الجداري دي آلانين- دي آلانين ويستخدم كخط ثاني في معالجة السل. الباستراسين هو عديد ببتيد حلقي يمنع نزع فسفرة الشحم الفسفوري الذي يحمل تحت وحدات المورين عبر الغشاء الخلوي مما يوقف تجدد الناقل الشحمي ويثبط تركيب الجدار الخلوي. الباستراسين قاتل للجراثيم يفيد في معالجة عداوى الجلد السطحية لكنه سام جداً بالاستخدام الجهازي .

تثبيط إنشاء البروتين Inhibition of Protein Synthesis

يثبط العديد من الصادات تركيب البروتين في الخلايا الجرثومية دون أي تأثير مهم على تركيب بروتين الخلايا الإنسانية و تعزى هذه الاصطفائية إلى اختلاف كل من البروتينات الريباسية والرنا والأنزيمات المرافقة الجرثومية عن نظيراتها الإنسانية فالجراثيم تحوي ريباسات **70S**[1] ذات وحيدتين **50S** و **30S** بينما تحوي الخلايا الإنسانية ريباسات**80S** ذات وحيدتين **60S** و**40S**. يؤثر كل من الكلورامفنيكول و الإريثروميسين و الكليندااميسين على الوحيدة **50S** بينما تؤثر التتراسيكلينات و الأمينوغليكوزيدات على الوحيدة **30S**

الأدوية التي تؤثر على الوحيدة 30 S

الأمينوغليكوزيدات :

هي صادات قاتلة للعديد من الجراثيم خاصة الكثير العصيات سلبية الغرام , يستخدم إحداها وهو الستربتوميسين في المعالجة الدوائية المتعددة للسل, كما يستخدم الجنتاميسين بالمشاركة مع البنسلين G ضد المكورات المعوية .

إن الطريقتين الهامتين لتأثير الأمينوغليكوزيدات وقد تم توثيقهما جيداً للستربتوميسين (ويحتمل أن بقية الأمينوغليكوزيدات تؤثر بشكل مشابه) , هما تثبيط مركب الابتداء و قراءة خاطئة للرنا المرسال mRNA و الأولى هي الأهم في الفعالية القاتلة للجراثيم , فمركب الابتداء المكون من كل من الوحيدة 30S المعالجة بالستربتوميسين و الوحيدة 50S و الـ mRNA لن يعمل أي أنه لن تتشكل روابط ببتيدية و لا عديد ريباسات بل ينتج " مونوزوم ستربتوميسين " مجمد. كما يحدث خطأ قراءة الرامزات الثلاثية في الـ mRNA بحيث تدخل حموض أمينية خطأ في بروتين

الجرثوم المعالج بالستربتوميسين . إن مكان التأثير على الوحيدة 30S يتضمن البروتين الريباسي و الرنا الريباسي (rRNA) وكنتيجة لتثبيط الابتداء ولخطأ القراءة تحدث أذية غشائية وتموت الجراثيم (الجدول 9-3).

الصاد	الوحيدة	طريقة التأثير	قاتل أو مثبط للنمو
الأمينوغليكوزيدات Aminoglycosides	30S	توقف عمل مركب البدء تسبب خطأ قراءةmRNA	قاتلة للجراثيم
التتراسيكلينات Tetracyclines	30S	تمنع ارتباط tRNA بالريباسة	مثبطة للنمو
الكلورامفنيكول Chloramphenicol	50S	يحصر الببتيديل ترانسفيراز	كلاهما حسب الجرثوم
الإريثروميسين Erythromycin	50S	يحصر تبادل المواضع	مثبط بشكل رئيس
الكليندامبسين Clindamycin	50S	يحصر تشكيل الرابطة الببتيدية	مثبط بشكل رئيس
اللينزوليد Linezolid	50S	يحصر الخطوة الأولى في تشكيل الريباسة	كلاهما حسب الجرثوم

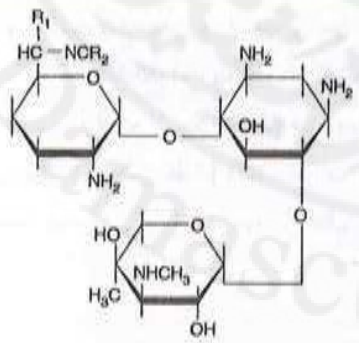
الجدول 9-3 طرق تأثير الصادات التي تثبط تركيب البروتين

[1] – ترمز الـ S لوحدات Svedberg وهي تقيس سرعة التثقل وفقاً لتدرج الكثافة . فسرعة التثقل تتناسب مع كتلة الجزيء .

هناك بعض المحددات في استخدام الأمينوغليكوزيدات هي : 1- لهذه الأدوية تأثيرات سمية لكل من الكلية و الجزأين السمعي و الدهليزي من العصب القحفي الثامن و لتجنب السمية يجب معايرة المستويات المصلية للدواء ومعايرة البولة الدموية و الكرياتينين . 2- إن امتصاصها من الجهاز الهضمي بطيء لذلك لا يمكن إعطاؤها فموياً . 3- إن اختراقها للسائل الدماغي الشوكي ضعيف و بالتالي يجب أن تعطي حقناً (داخل القراب intrathecally) في معالجة التهاب السحايا . 4- هي غير فعالة ضد الجراثيم اللا هوائية لأن نقلها إلى داخل الخلايا الجرثومية يحتاج إلى الأكسجين .

الجدول 9- 4 طيف فعالية الصادات التي تثبط تركيب البروتين

الصاد	الفعالية المفيدة سريرياً	الملاحظات
الأمينو غليكوزيدات الستربتومايسين	السل,التولاريمية, الطاعون, داء البروسيلة	سام للأذن و الكلية
الجنتاميسين , التوبرامايسين	العديد من عداوى العصيات سلبية الغرام ومنها الزوائف الزنجارية	الأمينو غليكوزيدات الأكثر استخداماً
الأميكاسين	نفس الجنتاميسين و التوبرامايسين	فعال ضد بعض الجراثيم المقاومة للجنتاميسين و التوبرامايسين
النيومايسين	التحضير لجراحة الأمعاء	سام جداً بالاستخدام الجهازي يستخدم فموياً لأنه لا يمتص
التتراسيكلينات	عداوى الريكتسية والمتدثرات والمفطورات	لا تعطي للحوامل و الأطفال
الكلورامفنيكول	التهاب السحايا بالمستدمية النزلية ,الحمى التيفية , اللاهوائيات (خاصة العصوانيات)	سميته لنقي العظام تحصر استخدامه بالأحماج الشديدة
الإريثروميسين	ذات الرئة بالمفطورات و الفيلقيات و عداوى المكورات إيجابية الغرام للمرضى المتحسسين للبنسلين	السمية غير شائعة
الكليندامايسين	اللاهوائيات مثل المطثيات الحاطمة و العصوانيات الهشة	التهاب الكولون الغشائي الكاذب(أهم تأثير جانبي)
اللينزوليد Linezolid	المكورات المعوية المقاومة للفانكومايسين, العنقوديات الذهبية و البشروية المقاومة للميثيسيلين , المكورات الرئوية المقاومة للبنسلين	عموماً جيد التحمل

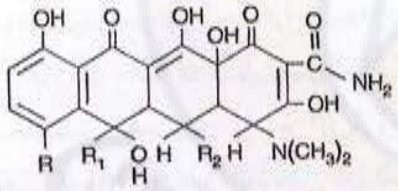


الشكل 9-4 الأمينو غليكوزيدات (الجنتاميسين)
تتألف من سكاكر أمينية تجمعها روابط غليكوزيدية

التتراسيكلينات Tetracyclines :

هي عائلة من الصادات ذات الفعالية المثبطة لنمو العديد من الجراثيم سلبية و إيجابية الغرام و المفطورات والمتدثرات والريكتسيات وهي تثبط تركيب البروتين بارتباطها بالوحيدة الريبوزومية 30S ومنع دخول الأمينو أسيل RNA الناقل (tRNA) إلى مكان متوافق على الريباسة. التأثير الانتقائي للتتراسيكلينات على الجراثيم هو ليس على مستوى الريباسات (فالتتراسيكلين يثبط تركيب البروتين في الزجاج بشكل متساو على الريباسات المأخوذة من الجراثيم و الخلايا الإنسانية) إنما يعتمد على التقاطه الزائد من خلايا الجراثيم المتحسسة مقارنة مع الخلايا الإنسانية .

التتراسيكلينات و كما يشير اسمها تملك أربع حلقات ذات بدائل مختلفة عند الزمر R الثلاثة (الشكل 9-5). و للتتراسيكلينات المختلفة فعالية مضادة للجراثيم متشابهة لكن خواصها الدوائية مختلفة , عموماً سميتها منخفضة ولكنها تترافق بعقبتين هامتين : الأولى هي تثبيط النبيت الطبيعي في السبيل الهضمي مما يؤدي إلى الإسهال و فرط نمو الجراثيم و الفطور المقاومة للدواء و الثانية هي تلون الأسنان بالبني عند الأجنة و الأطفال الصغار بسبب توضع الدواء في الأسنان النامية حيث إن التتراسيكلينات خالبة شرهة للكالسيوم و لهذا السبب تعتبر مضاد استطباب عند المرأة الحامل و الأطفال دون الثامنة.



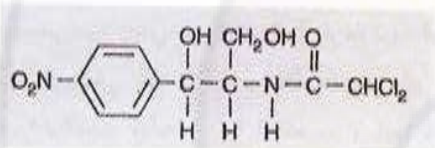
الشكل 9- 5 بنية التتراسيكلين رباعية الحلقات مع أماكن الزمر R الثلاثة. فالكلورتتراسيكلين مثلاً فيه $R_2 = H , R_1 = CH_3 , R = Cl$

2- الأدوية التي تؤثر على الوحيدة 50S

الكلورامفنيكول : وهو صاد فعال ضد طيف واسع من الجراثيم إيجابية و سلبية الغرام ومن ضمنها اللاهوائيات وهو مثبط لنمو عصيات السالمونيللا التيفية في حين إنه قاتل لثلاث من الجراثيم الهامة ذات المحفظة والتي تسبب التهاب سحايا وهي المستدمية النزلية و العقديات الرئوية و النيسيريات السحائية . يثبط الكلورامفنيكول تركيب البروتين اصطفائياً عند الجراثيم بالارتباط بالترانسفيراز على الوحيدة الريباسية 50S وليس بنظيرتها على الوحيدة 60S الإنسانية وحصار عمل الببتيديل ترانسفيراز مما يمنع تشكل روابط

ببتيدية جديدة . يثبط الكلورامفنيكول إنشاء البروتين في متقدرات الخلايا الإنسانية إلى حد ما لأن المتقدرات تحوي وحيدة 50S (يعتقد أن المتقدرات تطورت من الجراثيم) وهذا التثبيط قد يكون سبب السمية المعتمدة على الجرعة للنقي.

الكلورامفنيكول جزيء بسيط نسبياً ذو نواة نتروبنزن (الشكل 9-6) والنتروبنزن نفسه مثبط للنقي لذا قد يكون الجزء النتروبنزيني من الجزيء هو سبب المشاكل الدموية المشاهدة مع هذا الدواء . إن أهم تأثير جانبي للكلورامفنيكول هو سمية النقي ولها شكلان منفصلان : الأول هو تثبيط معتمد على الجرعة وهو المرجح حدوثه عند المرضى الذين يتناولون جرعات عالية لفترات طويلة وهو عكوس عندما يوقف الدواء , و الثاني هو فقر الدم اللا مصنع وسببه تحساس ذاتي للدواء وهذا الارتكاس غير معتمد على الجرعة وهو غير عكوس و يمكن أن يحدث بعد أسابيع من وقف الدواء و لحسن الحظ أنه نادر الحدوث نسبته حوالي (1/30000) من المرضى المعالجين.



الشكل 9-6 الكلورامفنيكول Chloramphenicol

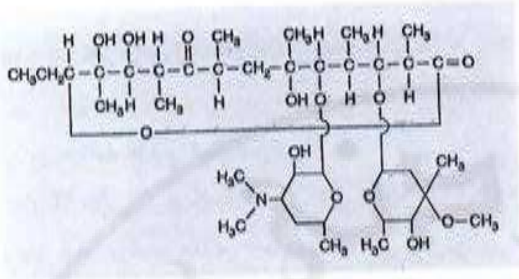
الإريثروميسين Erythromycin :

صاد مثبط للجراثيم ذو فعالية واسعة الطيف وهو الدواء المختار لذات الرئة بالفيلقية و المفطورات كما أنه بديل فعال لمعالجة عداوى المكورات إيجابية الغرام عند المرضى المتحسسين للبنسلين. يرتبط الإريثروميسين بالوحيدة 50S ويوقف خطوة الإزفاء بمنع تحرر الـ tRNA غير المشحون من الموقع المانح بعد أن تتشكل الرابطة الببتيدية وله بنية تتكون من 13 حلقة كربونية كبيرة يرتبط بها اثنان من السكاكر بروابط غليكوزيدية (الشكل 9-7) .

هناك مشتقان من الإريثروميسين هما الأزيثروميسين Azithromycin و الكلاريثروميسين Clarithromycin لهما نفس آلية تأثير الإريثروميسين و لكن فعاليتهما تشمل طيف أوسع من الجراثيم و نصف عمرهما أطول بحيث يمكن إعطائهما بجرعة مرة واحدة أو مرتين يومياً.

الكليندااميسين Clindamycin :

إن أهم تأثير سريري لهذا الدواء المثبط للجراثيم هو فعاليته ضد اللاهوائيات بما فيها إيجابية الغرام مثل المطثيات الحاطمة , و سلبيات الغرام مثل العصوانيات الهشة .



الشكل 9-7 الإريثروميسين
Erythromycin

يرتبط الكليندامايسين بالوحيدة 50S و يوقف تشكل الروابط الببتيدية بآلية غير محددة و تنتج انتقائيته للجراثيم من عدم قدرته على الارتباط بنظيرتها الوحيدة 60S الإنسانية . إن أهم تأثير جانبي للكليندامايسين هو التهاب القولون الغشائي الكاذب و هذا ما يمكن أن يسببه أي صاد سواء أخذ فموياً أو عن أي طريق آخر. و الآلية الإمراضية لهذه المضاعفة الشديدة المحتملة هي تثبيط هذا الصاد للنبيت الطبيعي للقولون وحدوث نمو مفرط لجراثيم المطثية الصعبة المقاومة للدواء و التي تفرز ذيفاناً خارجياً يحدث أغشية كاذبة في القولون. إن الفانكوميسين الفموي هو العلاج المفضل لهذه الحالة.

اللينزوليد Linezolid :

وهو صاد مفيد ضد المكورات المعوية المقاومة للفانكوميسين و العنقوديات الذهبية و البشروبة المقاومة للميثيسيلين الـ MRSA و MRSE وله تأثير قاتل bactericidal للمكورات الرئوية المقاومة للبنسلين في حين أنه مثبط bacteriostatic لنمو كل من المكورات المعوية و العنقوديات .اللينزوليد يرتبط بالرنا الريباسي 23S في الوحيدة 50S و يثبط الترجمة الجرثومية وتركيب البروتين.

تثبيط تركيب الحموض النووية Inhibition of Nucleic Acid Synthesis :

1- تثبيط إنشاء طلائع السلفوناميدات:

إن السلفوناميدات لوحدها أو بمشاركة التريميتوبريم مفيدة في العديد من العداوى الجرثومية مثل التهاب الطرق البولية بالإشريكية كولي و التهاب الأذن الوسطى بالمكورات الرئوية أو بالمستدمية النزلية عند الأطفال و كذلك الزحار العصوي (داء الشيغيلة) وداء النوكاردية و القريح Chancroid. كما أن هذه المشاركة هي العلاج المفضل لاثنين من أمراض الأوالي

Protozoa هما داء المقوسات (Toxoplasmosis) و ذات الرئة بالمتكيس الرئوي Pneumocystis Pneumonia . السلفوناميدات هي عائلة كبيرة من الصادات المثبطة التي تنتج صنعياً بالتركيب الكيماوي والمستحضر الأب السلفانيلاميد Sulfanilamide الذي أنتج عام 1935 كان أول مضاد حيوي فعال سريرياً .

إن طريقة تأثير السلفوناميدات هي عبر وقف تركيب حمض التتراهيدروفوليك الضروري كمعطي للميثيل أثناء تركيب طلائع الحمض النووي الأدنين و الغوانين و التيمين . إن السلفوناميدات هي مشابهات بنيوية لحمض بارا أمينو بنزويك (PABA) . يتكثف PABA مع مركب البتريدين ليشكل حمض ديهيدروبتروبك وهو طليعة حمض التتراهيدروفوليك الشكل (9- 8).

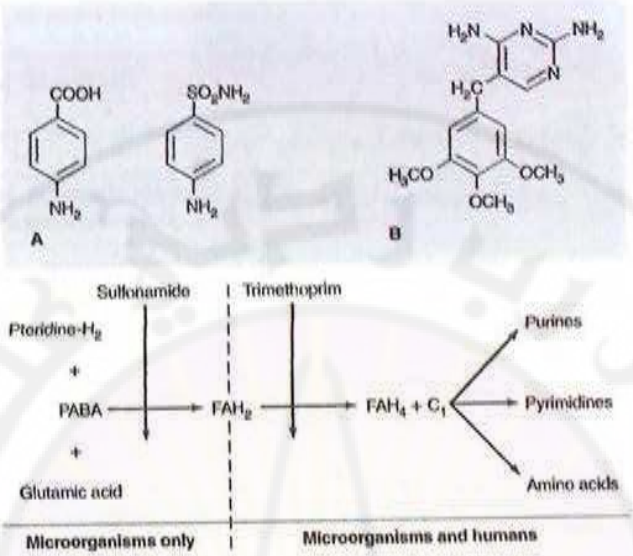
تتنافس السلفوناميدات مع PABA على الموقع الفعال للأنزيم مخلقة ديهيدروبتيروات dihydropteroate synthetase . يمكن تجاوز هذا التثبيط التنافسي بزيادة الـ PABA . إن أساس التأثير الانتقائي للسلفوناميدات على الجراثيم هو أن العديد من الجراثيم تركب حمض الفوليك اللازم لها من طلائع تحتوي PABA بينما تحتاج الخلايا الإنسانية لحمض الفوليك كغذاء خارجي لأنها تفتقر إلى الأنزيمات اللازمة لإنشائه. فالخلايا الإنسانية بذلك تتجنب المرحلة التي تؤثر عليها السلفوناميدات كما أن الجراثيم التي تستطيع استخدام حمض الفوليك المصنع مسبقاً مقاومة للسلفوناميدات بشكل مشابه .

إن وجود زمرة بارا أمينو على السلفوناميدات ضرورية لفعاليته لذا لا تجري التعديلات إلا على السلسلة الجانبية لحمض السلفونيك . السلفوناميدات رخيصة و قليلاً ما تسبب آثاراً جانبية فقد تحدث حمى دوائية و طفح و تثبط نقي العظم.

التريميتوبريم Trimethoprim :

يثبط التريميتوبريم إنتاج حمض التتراهيدروفوليك أيضاً بآلية مختلفة عن آلية السلفوناميدات. فهو يثبط الأنزيم مرجع الديهيدروفولات (الشكل 9-8). وتعتمد اصطفائيته للجراثيم على إلفته الشديدة للخميرة المرجعة الجرثومية و ليس الإنسانية. أشيع استخدام للتريميتوبريم هو مشاركته مع السلفاميتوكسازول. ويلاحظ أن هذين المركبين يؤثران على نفس السبيل(ولكن في مواقع مختلفة) لتثبيط إنشاء التترافولات. وفائدة المشاركة هي: 1- الطفرات الجرثومية المقاومة لأحد الدوائين تتثبط بالآخر.

2- يمكن لمشاركة الدوائين أن تحدث تأثيراً تآزرياً أكبر بكثير من مجموع تأثير كل منهما على حده.



الشكل(9-8) السلفوناميد و التريميتوبريم A - مقارنة بين PABA (اليسار) و السلفوناميد (اليمين)
B - تريميتوبريم C - تثبيط سبيل حمض الفوليك بالسلفوناميد و التريميتوبريم
(ديهيدروفولات = FAH_2 ، تتراهيدروفولات = FAH_4)

إن التريميتوبريم- سلفاميتوكسازول مفيد سريرياً في معالجة عداوى السبيل البولي و ذات الرئة بالمتكيسة الرئوية وداء الشيغيلة , كما أنه يستخدم للوقاية من عداوى المشافي عند المرضى ناقصي العدلات.

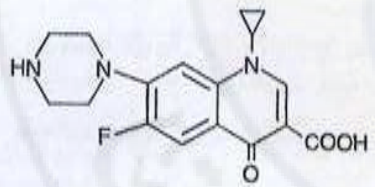
تثبيط تركيب الدنا Inhibition of DNA synthesis :

الكينولونات Quinolones :

وهي أدوية قاتلة للجراثيم تثبط تركيب دنا الجرثوم بتثبيط (محلزنة) جيراز الدنا DNA gyrase (Topoisomerase) . الفلوروكينولونات مثل السيبروفلوكساسين و النورفلوكساسين و الأوفلوكساسين وغيرها هي فعالة ضد طيف واسع من الجراثيم المسببة لعداوى كل من الطرق التنفسية السفلية و السبيل المعوي و البولي و الأنسجة الهيكلية و الضامة . يجب عدم إعطاء الكينولونات و الفلوروكينولونات للنساء الحوامل و الأطفال الصغار لأنها تؤذي الغضاريف و العظام النامية (الجدول 9-5) .

من صادات الكينولونات	الملاحظات
Norfloxacin, pefloxacin	كينولونات فموية فقط في عداوى السبيل البولي
Ciprofloxacin, ofloxacin ,fleroxacin, enoxacin	فموية و جهازية مع طيف واسع من الاستطبابات
Levofloxacin	فعالية عالية ضد إيجابيات الغرام و الكلاميديا و المفطورات
Gatifloxacin, moxifloxacin	فعالية عالية ضد إيجابيات الغرام و الكلاميديا و المفطورات واللا هوائيات سلبية الغرام

للنورفلوكساسين تراكيز أصغرية مثبطة (MIC_s) منخفضة ضد العديد من الجراثيم (الشكل 9-9). وآثاره الجانبية قليلة, ويمكن أن يؤخذ فموياً. و لحمض النالیديكسي طيف أضيق من الفعالية يقتصر على العصيات سلبية الغرام بصورة أساسية الأمعائيات كما أن انتشاره ضعيف و طرحه سريع بالبول لذا يستخدم لمعالجة الأخماج البولية للكهول عن طريق الفم .



الشكل 9-9 السيبروفلوكساسين Ciprofloxacin
المثلث يشير إلى زمرة السيكلوبروبيل

تثبيط إنشاء الـ mRNA

الريفامبين Rifampin :

يستخدم الريفامبين بشكل رئيس وبالمشاركة مع أدوية أخرى لمعالجة السل وللوقاية عند الأشخاص الذين على تماس مباشر مع مرضى التهاب السحايا بالنيسيريات السحائية أو بالمستدمية النزلية. كما يستخدم بالمشاركة مع أدوية أخرى في معالجة التهاب الشغاف المترافق مع الصمامات الصنعية بالعنقوديات البشروية . يعطى الريفامبين بالمشاركة مع أدوية أخرى (باستثناء الوقاية قصيرة الأمد من التهاب السحايا) بسبب النسبة العالية لظهور الطفرات المقاومة إذا ما استخدم منفرداً .

وتعتمد طريقة التأثير الانتقائية على إيقاف تركيب mRNA بواسطة مكوثرة الرنا الجرثومية دون التأثير على مكوثرة الرنا في الخلايا الإنسانية. الريفامبين لونه أحمر لذا

يتلون بول و لعاب و عرق المرضى الذين يتناولونه بالبرتقالي و هذا غير ضار. يفرز الريفامبين بتركيز عال في اللعاب مما يفسر نجاحه في الوقاية من التهاب السحايا الجرثومي لأن الجراثيم المسببة توجد في البلعوم.

تغيير وظيفة غشاء الخلية الجرثومية:

لا توجد إلا بضعة مركبات مضادة للجراثيم تؤثر على غشاء الخلية, لأن التشابهات الكيماوية و البنيوية بين أغشية الخلايا الإنسانية و أغشية الخلايا الجرثومية تجعل من الصعب تأمين سمية انتقائية بشكل كاف.

البوليميكسينات Polymyxins :

هي عائلة من الصادات عديدة الببتيد, وأهمها سريرياً مركب البوليميكسين E (الكوليستين Colistin). وهو فعال ضد العصيات سلبية الغرام و خصوصاً الزوائف الزنجارية. و البوليميكسينات هي ببتيدات حلقية تتألف من عشرة حموض أمينية ستة منها هي حمض دي أمينو بوتيريك و إن الزمر الأمينية الحرة المشحونة إيجابياً تعمل مثل المنظفات الشاردية الموجبة بقطع البنية الفوسفوليبيدية لغشاء الخلية.

آليات التأثير غير المحددة:

الإيزونيازيد Isoniasid : هو صاد قاتل للجراثيم ذو اصطفائية عالية للمتفطرات السلية و المتفطرات الأخرى, وهو يستخدم بالمشاركة مع أدوية أخرى في معالجة السل, ووحده للوقاية من السل عند الأشخاص المتعرضين. وبما أنه يخترق الخلايا جيداً فهو فعال ضد الجراثيم الكامنة ضمن البلاعم. وعلى الرغم من استعماله المنتشر ووفرته على مدى عدة عقود فما تزال طريقة تأثيره غير معروفة و الاحتمال الأكبر هو أنه يثبط إنشاء الحمض الفطرولي مما يفسر اصطفائيته للمتفطرات وعدم سميته النسبية للإنسان. أهم تأثير جانبي له هو سمية الكبد, وهو يعطى مع البيريدوكسين للوقاية من المضاعفات العصبية .

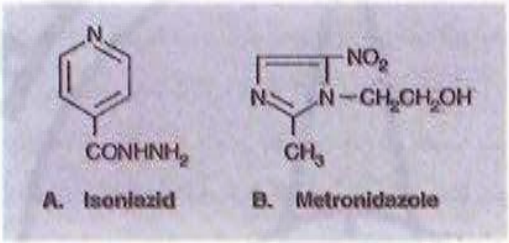
المترونيدازول Metronidazole :

هو صاد قاتل جرثومي بشكل رئيس ضد الجراثيم اللا هوائية وهو فعال أيضاً ضد بعض الأوالي مثل الجيارديا و المشعرات . و لهذا الدور آليتان محتملتان في تأثيره. الأولى (وهي التي تفسر اصطفائيته للا هوائيات) هي قدرته على العمل كآخذ للإلكترونات فهو

النتروإيميدازول Nitroimidazoles

Metronidazole, tinidazole, omidazole	فعالة ضد العديد من الأوالي و الجراثيم اللا هوائية (قاتلة للجراثيم)

بتقبله الإلكترونات يحرم الجرثوم من القدرة المرجعة اللازمة. إضافة لذلك فإنه عند اكتساب الإلكترونات تتشطر حلقة الدواء و يتشكل وسيط سام يؤذي الدنا أما الطبيعة الدقيقة لهذا الوسيط و آلية عمله فهي غير معروفة والشكل9-11 يبين بنية المترونيدازول والإيزونيازيد. الآلية الثانية هي قدرته على تثبيط تركيب الدنا حيث يرتبط بسلسلة الدنا و يجعلها غير صالحة لعمل البوليميراز عليها.



الإثامبوتول Ethambutol: هو صاد مثبط فعال ضد المتفطرات السلية و المتفطرات اللا نموذجية . يعتقد أنه يؤثر عن طريق تثبيط تركيب الأرابينوغالاكتان الذي يصل بين الحموض المتفطرية و المورين.

البيرازيناميد Pyrazinamide:

هو صاد قاتل للجراثيم يستخدم في معالجة السل لكن ليس في معالجة معظم المتفطرات اللا نموذجية وهو فعال خاصة في معالجة الجراثيم نصف الهاجعة في الأفة والتي لا تتأثر بالإيزونيازيد أو الريفامبين . البيرازيناميد يؤثر بواسطة تثبيط مصنعة الحموض الدسمة Fatty acid synthetase مما يمنع تشكل الحموض المتفطرية وهو يتحول إلى وسيط فعال هو حمض البيرازونيك بواسطة الأميداز في المتفطرة .

الوقاية الكيماوية Chemoprophylaxis :

الصادات التي سبق ذكرها في هذا الفصل تستخدم لمعالجة الأمراض العدوائية لكن في بعض الأوقات يمكن أن نستخدمها للوقاية من حدوث الخمج وهذه العملية تدعى بالوقاية الكيماوية و تستخدم في ثلاث حالات: أ- قبل العمليات الجراحية ب- عند المرضى

المثبطين مناعياً ج- عند الأشخاص ذوي المناعة السليمة و الذين تعرض لعوامل ممرضة معينة (الجدول 9-5)

المؤيدات الحيوية Probiotics :

على خلاف المضادات الحيوية الكيماوية آنفة الذكر إن المؤيدات الحيوية هي جراثيم حية غير ممرضة يمكن أن تكون فعالة في معالجة أو الوقاية من أمراض بشرية معينة. يعتقد أن التأثير المفيد لهذه الجراثيم يعود إما إلى إحداث مقاومة للاستعمار بالجراثيم الممرضة عن طريق شغل مستقبلاتها في الأغشية المخاطية بالجراثيم غير الممرضة و تعزيز الاستجابة المناعية تجاه الجراثيم الممرضة أو تقليل الارتكاس الالتهابي ضد الجراثيم الممرضة . فإعطاء ذرية العصيات اللبنية الرامنوزية ج ج Lactobacillus rhamnosus GG فموياً على سبيل المثال يقلل عدد حالات الإسهالات المشفوية عند الأطفال الصغار .

الدواء	الاستخدام
البنسلين Penicillin	1- للوقاية من التهاب البلعوم عند المرضى الذين لديهم حمى رثوية للوقاية من الإفرنجي عند المعرضين للولبيات الشاحبة للوقاية من عداوى المكورات الرئوية عند الأطفال الصغار مستأصلي
الأمبيسلين Ampicillin	1- للوقاية من التهاب السحايا و إنتان الدم عند حديثي الولادة من أمهات يحملن عقديات الزمرة B 2- للوقاية من التهاب الشغاف بالمكورات المعوية لذوي الصمامات القلبية المتأذية عند إجراء تداخل جراحي هضمي أو بولي تناسلي
Cefazolin	للوقاية من عداوى الجروح الجراحية بالعنقوديات الذهبية
Ceftriaxone	للوقاية من السيلان عند المعرضين للنيسيريات البنية
السيبروفلوكساسين Ciprofloxacin	للوقاية من التهاب السحايا عند المرضى المعرضين للنيسيريات السحائية للوقاية من الجمرة عند المعرضين لعيصات الجمرة للوقاية من العداوى عند مرضى نقص العدلات
Rifamin	للوقاية من التهاب السحايا عند المعرضين للنيسيريات السحائية والمستدميات النزلية

الجدول 9-5 الوقاية الكيماوية بالصادات

تابع

الدواء	الاستخدام
Isoniasid	للوقاية من ترقي الإصابة بالمتفطرات السلية عند المصابين حديثاً اللا عرضيين
Erythromycin	للوقاية من السعال الديكي عند المعرضين للبورديتيلة الشاهوقية للوقاية من التهاب الملتحمة بالنوسيريات البنية و الكلاميديا
Tetracycline	للوقاية من الطاعون عند المعرضين لليرسنية الطاعونية
Fluconazole	للوقاية من التهاب السحايا بالمكورات الخفية عند مرضى الايدز
Clotrimazole	للوقاية من السلاق عند مرضى الايدز و المرضى مضعفي المناعة الخلوية
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	للوقاية من ذات الرئة بالمتكيس الرئوي عند مرضى الايدز للوقاية من العداوى البولية المتكررة عند مرضى الايدز
Pentamidine	للوقاية من ذات الرئة بالمتكيس الرئوي عند مرضى الايدز

تابع الجدول 9-5 الوقاية الكيماوية بالصادات

المقاومة للصادات الحيوية
Antimicrobial Drug Resistance

توجد أربع آليات رئيسية (الجدول 10-1) تتواسط مقاومة الجراثيم للأدوية: (1) تنتج الجراثيم أنزيمات تعطل الأدوية فمثلاً تستطيع البيتا لاكتاماز تعطيل البنسلينات و السيفالوسبورينات بقطع حلقة البيتا لاكتام في الدواء (2) تنشئ الجراثيم أهدافاً معدلة ليس للأدوية تأثير عليها ، فمثلاً تؤدي البروتينات الطافرة في الوحيدة الريبوزومية 30 S إلى المقاومة للستربتوميسين ، كما يمكن أن يؤدي 23S rRNA (المضاف إليه الميثيل) إلى المقاومة للإريثروميسين (3) تغير الجراثيم نفوذيتها بحيث لا يتحقق تركيز فعال للصاد داخل الخلية ، فمثلاً تغير في الثقوب الجدارية Porins يمكن أن ينقص تركيز البنسلين الداخل إلى الخلية الجرثومية . (4) تصدر الجراثيم الأدوية خارجاً بشكل فاعل مستخدمة مضخة المقاومة الدوائية المتعددة Multidrug Resistance (MDR) Pump أو مضخة التدفق Efflux . هذه المضخة تستورد بروتونات و تصدر بالمقابل جزيئات غريبة معينة تشمل صادات معينة مثل الكينولونات. تنتج معظم المقاومة الدوائية عن تغيير وراثي في الكائن إما بطفرة صبغية أو باكتساب بلازميد أو بنقول Transposon ، أما التغيرات غير الجينية وهي أقل أهمية فستناقش لاحقاً . الجدول 10-1 أدناه يبين آليات المقاومة للصادات.

الآلية	مثال هام	الدواء المتأثر غالباً
تعطيل الدواء	قص بواسطة البيتا لاكتاماز	صادات البيتا لاكتام (بنسلينات، سيفالوسبورينات)
تعديل هدف الدواء في الجرثوم	1- طفرة في البروتينات الرابطة للبنسلين 2- طفرة في بروتين في الوحيدة 30 S 3- استبدال الألانين ب لاكتات في المورين طفرة في جيراز الدنا طفرة في بوليميراز الرنا طفرة في ببروكسيداز- كاتالاز	البنسلينات الأمينوغليكوزيدات كالستربتوميسين الفانكوميسين الكينولونات الريفامبين الإيزونيازيد
إنقاص نفوذية الدواء	طفرة في بروتينات البورينات	كالبنسلينات و الأمينوغليكوزيدات
تصدير الدواء من الجرثوم	مضخة المقاومة الدوائية المتعددة	التتراسيكلينات و السلفوناميدات

الاحتمال الأرجح في العداوى المشفوية هي أن تكون ناجمة عن جراثيم مقاومة للصادات مقارنة بالعداوى المكتسبة في المجتمع . هذا الأمر صحيح خاصة في العداوى المشفوية الناجمة عن العنقوديات الذهبية و العصيات سلبية الغرام المعوية مثل الإشريكية كولي و الزوائف الزنجارية وغالباً ما تكون هذه الذراري مقاومة للعديد من الصادات وذلك بسبب اكتسابها لبلازميدات حاوية على عدة جينات مرمزة لأنزيمات تتواسط المقاومة للعديد من الصادات وكذلك بسبب الاستخدام الواسع لتلك الأدوية المضادة للجراثيم في أوساط المشافي والتي تقضي على الذراري الحساسة و تبقي على الذراري المقاومة التي تتكاثر في تلك الأوساط. الجدول 10-2 تعرض بعض الجراثيم الهامة و الصادات المقاومة لها.

نوع الجرثوم	المقاومة الدوانية الهامة سريريا
المكورات ايجابية الغرام	
العنقوديات الذهبية	البنسلين G , النافسيلين
العقديات الرئوية	البنسلين G
المكورات المعوية البرازية	البنسلين G, الأمينو غليكوزيدات, الفانكوميسين
المكورات سلبية الغرام	
النيسيريات السيلانية	البنسلين G
العصيات ايجابية الغرام	لا شيء
العصيات سلبية الغرام	
المستدمية النزلية	الأمبيسلين
الزوائف الزنجارية	البيتا لاكتام و الأمينو غليكوزيدات
عائلة الإمعائيات	البيتا لاكتام و الأمينو غليكوزيدات
المتفطرات	
م. السلية	الإيزونيازيد , الريفامبين
م. الطيرية داخل الخلوية	الإيزونيازيد , الريفامبين و غيرها

الجدول 10-2 الجراثيم المهمة التي تبدي مقاومة هامة للصادات

الأساس الوراثي للمقاومة Genetic Basis of Resistance :

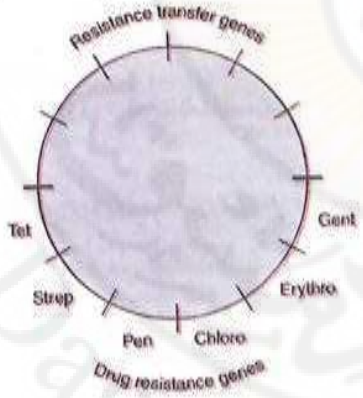
المقاومة المتواسطة بالصبغي Chromosome mediated Resistance

تنتج المقاومة الصبغية عن طفرة في المورثة التي ترمز إما لهدف الدواء أو للجهاز الناقل في الغشاء والذي ينظم التقاط الدواء . يتراوح تواتر الطفرات العفوية عادة بين 10^{-7} و 10^{-9} وهو أقل بكثير من تواتر اكتساب بلازميدات المقاومة. لذا فالمشاكل السريرية

للمقاومة الصبغية هي أقل منها في المقاومة المتواسطة بالبلازميد . إن علاج بعض العداوى بصادين أو أكثر يستند إلى المبدأ التالي: إذا كان معدل حدوث الطفرة المقاومة للجرثوم على الدواء الأول هو 10^{-7} (أي ١ بالعشر ملايين) و للدواء الثاني هو 10^{-8} فإن احتمال حدوث طفرة مقاومة لكلا الدوائين هي 10^{-15} و هذا احتمال ضئيل جداً.

المقاومة المتواسطة بالبلازميد ***Plasmid mediated Resistance*** : وهي هامة جداً سريرياً وذلك لثلاثة أسباب : (1) هي تحدث في العديد من الأنواع المختلفة ، وخاصة العصيات سلبية الغرام . (2) البلازميدات تتواسط عادة المقاومة لأدوية متعددة . (3) للبلازميدات نسبة عالية من الانتقال من خلية لأخرى وذلك بالاقتران عادةً

بلازميدات المقاومة (عوامل المقاومة ، العوامل R) هي جزيئات دنا مضاعفة السلسلة حلقية خارج صبغية تحمل جينات للعديد من الأنزيمات التي تستطيع تفكيك الصادات وتعديل جهاز النقل الغشائي (الشكل 10-1 و الجدول 10-3). يمكن أن تحمل عوامل المقاومة واحدة أو اثنتان أو أكثر من جينات المقاومة ، مثل هذه البلازميدات الحاملة لعدة جينات مقاومة تؤدي إلى مشكلة سريرية مضاعفة : أولاً إن الجرثوم الحاوي عليها يصبح مقاوماً لأكثر من زمرة من الصادات مثل البنسلينات و الأمينوغليكوزيدات وثانياً إن استخدام أحد الصادات في المعالجة يؤدي ليس إلى انتخاب الجراثيم المقاومة لهذا الصاد فقط و إنما أيضاً انتخاب الجراثيم المقاومة لعدة صادات معه كون الجينات المسؤولة عن ذلك موجودة على بلازميد واحد تحمله تلك الجراثيم.



الشكل 10-1 بلازميد المقاومة : معظم بلازميدات المقاومة لديها طقمين من الجينات : 1- جينات نقل المقاومة التي ترمز للهدب الجنسي sex pilus والبروتينات الأخرى التي تتواسط نقل دنا البلازميد أثناء عملية الاقتران 2- جينات المقاومة الدوائية

بالإضافة إلى إحداثها المقاومة للأدوية تمتلك العوامل R عدة ميزات هامة :

أولاً: تتضاعف بشكل مستقل عن الصبغي الجرثومي، بحيث يمكن للخلية أن تحوي نسخاً متعددة. ثانياً: يمكن أن تنتقل إلى الخلايا من نفس النوع ومن الأنواع والأجناس الأخرى،

ويلاحظ أن النقل الاقتراني هذا تضبطه جينات في البلازميد R وليس البلازميد F (Fertility) الذي يحكم نقل الصبغي الجرثومي . توجد العوامل R في صنفين مختلفين بالحجم جداً : بلازميدات كبيرة ذات وزن جزيئي يقارب 60 مليون و أخرى صغيرة بوزن يقارب 10 مليون . إن البلازميدات الكبيرة هي العوامل الاقترانية R والتي تحوي الدنا الزائد الذي يرمز لعملية الاقتران ، بينما العوامل R الصغيرة ليست اقترانية ولا تحوي إلا جينات المقاومة.

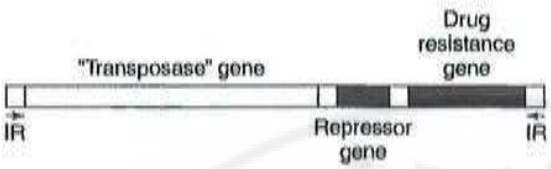
ثالثاً: مقاومتها للشوارد المعدنية مثل شوارد الزئبق ، بترميزها أنزيماً يرجعها إلى زئبق عنصري . رابعاً: مقاومتها لفيروسات جرثومية معينة بترميزها نوكليازات الاقتطاع الداخلية Restriction endonucleases التي تفكك DNA العاثية المهاجمة .

الدواء	آلية المقاومة
البنسلينات و السيفالوسبورينات	قطع حلقة بيتا لاكتام بواسطة البيتا لاكتاماز
الأمينو غليكوزيدات	التعديل بواسطة الأستلة أو بإضافة الأدنيل أو الفسفرة
الكلورامفنيكول	التعديل بالأستلة
الإريثروميسين	تغيير المستقبل بأمثلة (إضافة الميثيل) rRNA
التتراسيكلين	إنقاص الوارد و زيادة التصدير
السلفوناميدات	تصدير فاعل إلى خارج الخلية ، ونقص ألفة الأنزيم

الجدول 11-3 آليات المقاومة المتواسطة بالعامل R

المقاومة المتواسطة بالينقول Transposon Mediated Resistance

الينقولات هي جينات تنتقل إما ضمن أو بين قطع أكبر من الدنا مثل الصبغي الجرثومي و البلازميدات. ويتكون ينقول المقاومة الدوائية النموذجي من ثلاث جينات ترتبط بها على الجانبين متوالية دنا أقصر هي عاده سلسلة من الأسس المكررة المقلوبة التي تتواسط اندماج الينقول مع الدنا الأكبر (الشكل 10-2). وترمز الجينات الثلاث ل(1) ترانسبوساز وهي الأنزيم الذي يحفز قطع واندماج الينقول (2) الجين الكاظم وينظم إنشاء الترانسبوساز (3) جين المقاومة الدوائية .



الشكل 10-2

آليات نوعية من المقاومة: - البنسلينات و السيفالوسبورينات

توجد العديد من الآليات لمقاومة هذه الأدوية ، وأهمها حتى الآن هو القطع بالبيتالاكتاماز (البنسلينازات والسيفالوسبورينازات الشكل 10-1) وللبيتالاكتاماز التي تنتجها الكائنات المختلفة خواص مختلفة, فعلى سبيل المثال البنسلیناز العنقودية يحرضها البنسلين فتفرز إلى الوسط خارج الخلية الجرثومية على عكس البيتالاكتاماز التي تنتجها العديد من العصيات سلبية الغرام التي تتوضع في الحيز حول الهيولى بجوار الببتيدوغليكان ، ولا تفرز إلى الخارج. كما أن بعضها أكثر فعالية ضد السيفالوسبورينات بينما بعضها الآخر أكثر فعالية ضد البنسلينات . حمض الكلافولاني و السلبكتام هي مواد محاكية للبنسلين و ترتبط بقوة بالبيتالاكتاماز و تعطلها , فمشاركة هذه المثبطات و البنسلينات مثل حمض الكلافولاني و الأموكسيسلين (الأوغمنتين) تتغلب على المقاومة الناجمة عن كثير من البيتالاكتامازات وليس جميعها . كما يمكن للمقاومة تجاه البنسلينات أن تنتج عن تغيرات في البروتينات الرابطة للبنسلين في غشاء الخلية الجرثومية, وتعد هذه التغيرات مسؤولة عن المقاومة منخفضة وعالية المستوى التي تبديها العقديات الرئوية للبنسلين G ومقاومة العنقوديات الذهبية للنافسيلين و البنسلينات الأخرى المقاومة للبيتالاكتاماز.

كما يمكن أن تكون المقاومة النسبية للمكورات المعوية البرازية للبنسلينات ناجمة عن تغير البروتينات الرابطة للبنسلين . وأما المقاومة منخفضة المستوى للنيسيريات البنية للبنسلين فتعزى إلى نفوذيتها الضعيفة للدواء. أما المقاومة عالية المستوى فسببها وجود بلازميد يرمّز للبنسليناز.

وتبدي بعض مجموعات العنقوديات الذهبية شكلاً آخر من المقاومة يدعى التحمل tolerance حيث يثبط نمو الكائن بالبنسلين لكنها لا تقتل ويعزى ذلك إلى فشل تفعيل الأنزيمات الحالة ذاتياً, محلمهات المورين , التي تفكك الببتيدوغليكان .

الفانكوميسين *Vancomycin*: المقاومة له تنجم عن تغير في المكونة الببتيدية للببتيدوغليكان من دي – آلانيل- دي-آلانين وهو مكان الارتباط الطبيعي للفانكوميسين إلى دي- آلانين- دي-لاكتات حيث لا يمكن للفانكوميسين الارتباط بها . من المواقع المورثية الأربعة التي تتواسط المقاومة للفانكوميسين الأكثر أهمية هو المورثة Van A و المحمولة بواسطة ترانسبوسون على بلازميد وتؤمن مقاومة عالية المستوى لكل من الفانكوميسين و التايكوبلانين (المستخدم في أوربا وغير مرخص في الـ USA) و المورثة Van A ترمز لأنزيمات إنشاء الدي-آلانين-دي-لاكتات و عدة بروتينات منظمة أخرى. لقد عزلت ذراري من المكورات المعوية مقاومة للفانكوميسين وذلك من عينات سريرية , كما كشفت عزلات نادرة من العنقوديات الذهبية المقاومة للفانكوميسين من عينات مرضية , كذلك سجلت عزلات نادرة من المكورات الرئوية المتحملة للفانكوميسين .

الأمينوغليكوزيدات Aminoglycosides :

تحدث المقاومة للأمينوغليكوزيدات بثلاث آليات (1) تعديل الأدوية بأنزيمات فسفرة وأدنلة و أستلة ترمز لها بلازميدات(وهي أهم آلية) (2) طفرة صبغية مثل طفرة المورثة التي ترمز للبروتين الهدف في الوحيدة 30S للريبوزوم الجرثومي (3) نقص نفوذية الخلية الجرثومية للدواء .

التتراسيكلينات Tetracyclines

إن مقاومة التتراسيكلينات هي نتيجة لفشل الدواء في الوصول إلى تركيز منبط داخل الجرثوم ، وهذه عملية مرمزة بالبلازميد وهي إما أن تنقص التقاط الدواء أو تعزز نقله خارج الخلية

الكلورامفنيكول Chloramphenicol :

سبب المقاومة للكلورامفنيكول هو أستيل ترانسفيراز مرمزة بالبلازميد تؤسئل الدواء فتعطله

الإريثروميسين Erythromycin :

السبب الرئيس في المقاومة للإريثروميسين هو أنزيم يرمز له بلازميد يمثل الـ rRNA 23S فيمنع بذلك ارتباط الدواء . مضخة التدفق التي تنقص تركيز الدواء داخل الخلية تسبب مقاومة منخفضة المستوى للدواء .

السلفوناميدات Sulfonamides :

وتتوسطها بشكل رئيسي آليتان (1) جمله نقل مرمزة بالبلازميد تنقل الدواء بشكل فاعل خارج الخلية (2) طفرة صبغية في المورثة التي ترمز للأنزيم الهدف منشئة الدي هيدروبتروات مما ينقص ألفة الارتباط بالدواء .

الريفامبين Rifampin

سبب المقاومة للريفامبين هي طفرة صبغية في المورثة التي ترمز للوحيدة بيتا في بولميراز RNA الجرثومية مما يؤدي إلى ارتباط غير فعال للدواء .وتحدث المقاومة بتواتر عال (10^{-5}) ، لذا لا يوصف الريفامبين لوحده عادة في معالجة العدوى, ويستخدم لوحده في الوقاية من بعض العداوى لأنه يوصف لفترة قصيرة .

الإيزونيازيد Isoniazid

تظهر مقاومة المتفطرة الدرنية للإيزونيازيد بسبب طفرات في مورثة الكاتالاز والبيروكسداز حيث إن فعالية هذه الأنزيمات ضرورية من أجل إنشاء مستقلب الإيزونيازيد الذي يثبط نمو المتفطرة السلية.

الأساس غير الوراثي للمقاومة

توجد أسباب عديدة غير وراثية لفشل الأدوية في تثبيط نمو الجراثيم :

(1) فالجراثيم يمكن أن تعزل ضمن تجويف الخراج الذي لا يستطيع الدواء اختراقه بشكل فعال فالتفجير الجراحي ضروري هنا مع المعالجة الكيميائية .

(2) قد تكون الجراثيم في حالة الراحة وليس النمو، عندها تكون غير حساسة لمثبطات جدار الخلية كالبنسلينات و السيفالوسبورينات. وبطريقة مشابهة يمكن أن تبقى المتفطرة الدرنية كامنة في النسج لعدة سنوات وأثناء ذلك الوقت تكون غير حساسة للأدوية أما إذا ضعفت دفاعات الثوي وبدأت الجراثيم بالتكاثر فإنها تعود حساسة للأدوية مما يشير إلى عدم حدوث تغير مورثي .

(3) في ظروف معينة يمكن أن تفقد الكائنات التي تقتل بشكل طبيعي بالبنسلين جدارها الخلوي وتبقى حية بشكل بروتوبلاست غير حساسة للأدوية المؤثرة على جدار الخلية .وإذا عادت الكائنات لإنشاء جدارها الخلوي فإنها تعود حساسة لهذه الأدوية .

(4) وجود الأجسام الأجنبية يجعل المعالجة الناجحة بالمضادات الحيوية أكثر صعوبة و ذلك ينطبق على القثاطر والصفائح المعدنية و اللدائن وغيرها من الأجسام التي تدخل الجسم أثناء الحوادث وغيرها.

(5) هناك العديد من العلامات الخادعة التي تظهر الكائن مقاومة مثل تناول الدواء الخطأ، فشل الدواء في الوصول إلى المكان المناسب من الجسم (والمثال الجيد على ذلك هو الاختراق الضعيف للعديد من سيفالوسبورينات الأجيال الباكرة إلى السائل الدماغي الشوكي) أو عدم التزام المريض وتعاونه في تناول الدواء.

اصطفاء الجراثيم المقاومة بواسطة فرط وسوء استخدام الصادات

حدثت أوبئة خطيرة من الأمراض التي تسببها العصيات سلبية الغرام المقاومة للعديد من الصادات في العديد من البلدان النامية ، أما في أمريكا الشمالية فالعداوى المكتسبة في المشافي تنجم عن جراثيم متعددة المقاومة. هناك ثلاثة مواضع رئيسة لفرط وسوء استخدام الصادات تزيد احتمال هذه المشاكل وتعزز اصطفاء الطفرات :

(1) بعض الأطباء يستخدمون صادات متعددة عندما يكفي واحد ، ويصفون أشواطاً طويلة بشكل غير ضروري للمعالجة بالصادات ، ويستخدمون الصادات في العداوى المحددة لذاتها والتي لا تحتاج صادات ، ويفرطون في استخدام الصادات للوقاية قبل الجراحة وبعدها.

(2) تباع الصادات في العديد من البلدان دون وصفه للعامة مما يشجع الاستعمال غير المناسب و اللا مسؤول لهذه الأدوية .

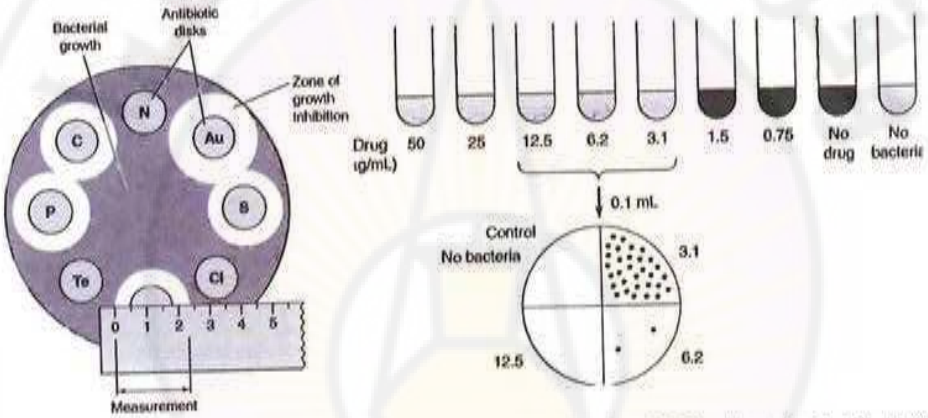
(3) تستخدم الصادات في أطعمة الحيوانات للوقاية من العداوى وتعزيز النمو، وذلك يصطفي جراثيم مقاومة في الحيوانات وقد يساهم في جملة الجراثيم المقاومة عند الإنسان.

اختبار الحساسية للصادات:

التركيز المثبط الأصغري Minimal inhibitory concentration (MIC)

في العديد من العداوى تكون نتائج اختبار التحسس هامة في اختيار الصاد ، وتسجل هذه النتائج عادةً بشكل التركيز المثبط الأصغري (MIC) الذي يعرف على أنه أدنى تركيز يثبط نمو الكائن. ويحدد الـ MIC بزرع الجرثوم المعزول من المريض في سلسلة من الأنابيب أو الآبار التي تحوي تراكيز متناقصة (تمديدات مضاعفة من الدواء في وسط مغذ سائل)

بعد حضنها بدرجة الحرارة 35°م لمدة 18 ساعة يكون أقل تركيز للدواء يمنع النمو المرئي للجرثوم هو الـMIC (الشكل 10-2) . وهذا يعطينا التركيز الدقيق الفعال للدواء ويكون دليل في اختيار الدواء والجرعة. والطريقة الثانية لتحديد الحساسية للصادات هي طريقة الانتشار القرصي وفيها توضع أقراصاً مشربة بصادات مختلفة على سطح طبق آغار مفروش بمعلق من الجرثوم المعزول من المريض (الشكل10-3) ويحضن بدرجة حرارة 35° م لمدة 18 ساعة، أثناء ذلك الوقت تنتشر الصادات من الأقراص باتجاه الخارج ويحدد بعدها قطر منطقة تثبيط النمو وتقارن مع أقطار معيارية لمعرفة حساسية الجرثوم للدواء .



الشكل 10-2 : تحديد الـ MIC و الـ MBC

الشكل 10-3 : اختبار الحساسية للصادات بطريقة الانتشار القرصي Agar Diffusion Test

التركيز القاتل للجراثيم الأصغري *Minimal bactericidal concentration (MBC)*

من المهم في بعض العداوى مثل التهاب الشغاف معرفة تركيز الدواء الذي يقتل فعلياً الجرثوم المسبب وليس التركيز الذي يثبط نموه فقط. ويحدد هذا التركيز الذي يدعى التركيز القاتل للجراثيم الأصغري (MBC) بأخذ عينة صغيرة (0.01 مل) من الأنابيب المستخدمة لقياس MIC وفرشها فوق سطح طبق آغار دموي خال من الدواء فالجراثيم التي كانت مثبطة وليست مقتولة لديها الفرصة الآن للنمو بسبب تمديد الدواء بشكل كبير . وبعد حضنها بدرجة 35° م لمدة 48 ساعة فإن أخفض تركيز ينقص عدد المستعمرات 99.9%

مقارنة مع الشاهد الخالي من الدواء هو الـMBC. الأدوية القاتلة للجراثيم Bactericidal يكون الـ MBC مساوياً للـ MIC أو قريباً منه، بينما في الأدوية المثبطة للجراثيم Bacteriostatic يكون الـ MBC أعلى بكثير من الـ MIC .

الفعالية المصلية القاتلة للجراثيم ***Serum bactericidal activity*** قد يكون من المفيد في معالجة التهاب الشغاف معرفة فعالية الدواء بتقييم قدرة الدواء الموجود في مصل المريض على قتل الكائن ويجرى هذا الاختبار الذي يدعى الفعالية المصلية القاتلة للجراثيم بأسلوب مشابه لتحديد الـ MBC حيث تستخدم عينة من مصل المريض بدلاً من محلول الدواء العياري ممدداً تمديدات مضاعفة.

وبعد زرع معلق معياري للجرثوم وحضن الخليط بدرجة 35° م لمدة 18 ساعة يجرى زرع تال لعينة صغيرة من الأنابيب التي لم يظهر فيها نمو جرثومي عياني على أطباق الأغار الدموي ، ويحدد تمديد المصل الذي يقتل 99.9% من الكائنات. وقد أظهرت الممارسة السريرية أن الفعالية المصلية العظمى القاتلة للجراثيم بقيمة1/8 أو 1/16 هي كافية للمعالجة الناجحة لالتهاب الشغاف .

إنتاج البيتا لاكتاماز

من الهام في بعض العداوى الشديدة, التي تسببها بعض الجراثيم مثل العنقوديات الذهبية و المستدمية النزلية, معرفة كون الجرثوم المعزول منتج للبيتالاكتاماز أم لا بالسرعة الممكنة . وقد استخدمت لهذا الهدف مقاييسات سريعة للأنزيم تعطي الجواب خلال دقائق مقارنة مع اختبار MIC أو اختبار الانتشار القرصي اللذين يستغرقان 18 ساعة . والإجراء الأكثر استعمالاً هو طريقة البيتالاكتام اللونية ، وفيها يضاف دواء بيتا لاكتام ملون إلى معلق الجراثيم فإذا أنتجت البيتالاكتاماز فإن حلمهة حلقة البيتالاكتام يسبب انقلاب لون الدواء إلى لون أخر خلال 2-10 دقائق كما يمكن استخدام أقراص مشربة بالبيتالاكتام اللونية .

استخدام مشاركات الصادات

في معظم الحالات يجب انتقاء الدواء الوحيد الأفضل و ذلك من أجل إنقاص التأثيرات الجانبية، إلا أنه في كثير من الحالات التي يعطى فيها صادان أو أكثر كما هو الحال في :

(1) معالجة العداوى الخطيرة قبل معرفة هوية الكائن .

(2) تحقيق التأثير المثبط التآزري ضد جراثيم معينة .

(3) الوقاية من ظهور جراثيم مقاومة .

يمكن أن يأخذ تأثير الدوائين المتشاركين أحد الأشكال التالية (الشكل 10-4): آ- يكون تأثير كل من الدوائين عادة مستقلا عن الأخر ويكون التأثير الناجم عنهما هو مجرد إضافة أو جمع كلا التأثيرين معاً. ب- يكون التأثير أحياناً تآزرياً Synergistic وفيه يكون تأثير الدوائين معاً أكثر بكثير من مجموع تأثيري كل منهما على حدة . ج- نادراً ما يكون تأثير الدوائين متضاداً antagonistic حيث يكون التأثير الناتج عنهما أقل بكثير من مجموع تأثيري كل من الدوائين على حدة.

يمكن أن ينتج التأثير التآزري عن العديد من الآليات . فعلى سبيل المثال ، لمشاركة البنسلين والأمينوغليكوزيد كالجنتاميسين تأثير تآزري على المكورات المعوية البرازية لأن البنسلين يؤذي جدار الخلية بشكل كاف ليعزز دخول الأمينوغليكوزيد . أما عندما يعطى أي منهما لوحده فلا يكون فعالاً ، والمثال الثاني هو مشاركة السلفوناميد مع التري ميتوبريم . في هذا المثال يؤثر كلا الدوائين على نفس السبيل الاستقلابي بحيث إذا لم يثبط أحد الدوائين إنشاء حمض الفوليك بشكل كاف فإن الثاني يؤمن تثبيطاً فعالاً بحصر المرحلة الثانية من السبيل . وعلى الرغم من أن التضاد بين صادين قليل فأحد الأمثلة مهم سريرياً وهو يتعلق باستخدام البنسلين G بالمشاركة مع الدواء المثبط التتراسكلين في معالجة ذات السحايا المسببة بالعقديات الرئوية ، ويحدث التضاد لأن التتراسيكلين يثبط نمو الكائن وبالتالي يمنع التأثير القاتل للجراثيم للبنسلين G الذي لا يقتل إلا الجراثيم النامية .

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

التشخيص المخبري في الأمراض الجرثومية
Laboratory Diagnosis In bacterial Diseases

التشخيص المخبري للمرض العداوئى يتضمن مقاربتين رئيستين: الأولى جرثومية من خلال تحديد هوية الجرثوم المسبب بالتلوين و الزرع أو الاستنبات و الثانية مناعية مصلية يتم من خلالها تحديد الجرثوم الممرض عن طريق كشف الأضداد النوعية لهذا الجرثوم في مصل المريض.

تسبق العمل المخبري الحقيقي في تشخيص المرض العداوئى ، خطوات هامة هي :

(1) اختيار العينة المناسبة للفحص مما يتطلب فهم الآلية الإمراضية للإنتان .

(2) الحصول على العينة بطريقة مناسبة لتجنب التلوث بالنبيت الطبيعي .

(3) نقل العينة فوراً إلى المخبر أو خزنها بشكل صحيح .

(4) إعطاء المعلومات الضرورية لتوجيه الكادر المخبري .

توجد ثلاث مقاربات للعمل المخبري من أجل الوصول للتشخيص :

1) مشاهدة العامل الممرض بالمجهر سواء بالفحص المباشر أو بعد التلوين .

2) الحصول على مزرعة نقية للجرثوم بزرع العينة على وسط مغذي أو مستنبت جرثومي.

3) تحديد هوية الجرثوم بواسطة التفاعلات الكيميائية الحيوية أو النمو على أوساط انتقائية أو عينات الدنا أو بالأضداد النوعية. ويتوقف نوع المقاربة المستخدمة ونتيجتها على نوع العينة والجرثوم اللوحة (11-1). بعد نمو الجرثوم في مزرعة نقية تحدد حساسيته للصادات المختلفة بإجراء اختبار الحساسية .

في بعض الحالات لا يمكن استنبات الجرثوم المسبب فيها(اللوحة 11-2) أو عزله و يجب استخدام تقنيات أخرى لوضع التشخيص مثل الاختبارات المصلية التي تحدد وجود أضداد أو مستضدات نوعية للجرثوم . وفي معظم الحالات يعتبر ارتفاع عيار الأضداد أربع مرات بين مصل الطور الحاد ومصل الطور الناقة convalescent مهماً في التشخيص .

اللوحة 11-1 المقاربة العامة في تشخيص العدوى الجرثومية

1. الحصول على عينة من مكان العدوى
2. تلوين العينة بالطريقة المناسبة كتلوين غرام أو تسيل نلسن أو غيرها . إذا شوهدت جراثيم في العينة الملونة بتلوين غرام يجب ملاحظة *شكلها* (مكورات أو عصيات أو غير ذلك) و *توضعها* (سلاسل أو تجمعات أو غير ذلك) و *تلونها* (إيجابية الغرام أو سلبية الغرام) ومن المهم أيضاً تحديد وجود نوع واحد أو أكثر من الجراثيم في العينة . الشكل المجهري لا يكفي لتحديد نوع الجرثوم لكنه يفيد في توجيه المعالجة التجريبية و التخمين الجيد لجنس الجرثوم و الإجراءات التالية لتحديد هويته.
3. زرع العينة على أوساط مناسبة مثل أطباق الأغار المدمى , وفي معظم الحالات تفرش الأطباق بشكل يؤدي للحصول على مستعمرات معزولة (مزرعة نقية) وتحضن بوجود أو غياب الأكسجين حسبما يتطلب الأمر .
4. تحديد هوية الجرثوم بالاختبارات المناسبة , مثل تخمير السكاكر و تحري الأنزيمات و عينات الدنا و الاختبارات المعتمدة على الأضداد مثل اختبارات التراص و التألق المناعي و ملاحظة الصفات الشكلية للمستعمرات و تشكيل الأصبغة و قدرتها على حل الدم
5. إجراء اختبارات الحساسية للصادات

للحصول على مزروع نقي Pure Culture يزرع الجرثوم على الأغار الجرثومي و بشكل رئيسي الأغار الدموي الذي يدعم نمو كثير من الجراثيم ويمكن مشاهدة نوع الانحلال الدموي عليه إن حصل. مهما يكن يحتوي الأغار الدموي على مثبطات لبعض من أجناس الجراثيم مثل المستدميات و النيسيريات وهنا يجب تسخين الدم لتعطيل هذه المثبطات لذلك يستخدم الأغار الدموي المسخن الذي يتحول لونه إلى البني و يسمى بالأغار الشوكولاتي في استنبات هذه الجراثيم . أوساط أخرى تحتوي إما على عوامل نمو نوعية تحتاجها الجراثيم لتنمو أو مضادات حيوية لتثبيط النبيت الطبيعي و السماح للجراثيم الممرضة بالنمو . هناك أوساط أخرى تستخدم غالباً تدعى أوساط انتقائية, تفريقية Selective, differential . هذه

اللوحة 11-2 كيف تشخص العدوى الجرثومية عندما يكون الزرع سلبياً

1. *كشف الأضداد في مصل المريض* . كشف أضداد الـ Ig M تشير إلى إصابة حالية, ارتفاع عيار أضداد الـ Ig G أربعة أضاعف أو أكثر بين عينتي المصل (بفاصل 10-14 يوم على الأقل) في الطور الحاد و في النقاهة و التشخيص يكون هنا بشكل راجع .باستثناء بعض الأمراض القليلة يكون من الصعب تفسير عيار واحد لأضداد الـ IgG لأنه لا يعرف فيما إذا كان يمثل إصابة حالية أو إصابة سابقة .
2. *كشف المستضدات في عينة المريض* . يستخدم هنا أضداد معلومة لكشف مستضدات الجراثيم مثل اختبارات تراص اللاتكس Latex agglutination على السائل الدماغي الشوكي و الأضداد المتألقة لكشف المستضدات في الأنسجة.
3. *كشف الحمض النووي للجرثوم في عينة المريض* باستخدام تفاعل البوليميراز السلسلي PCR و مسابر الدنا لكشف الدنا أو الرنا للعامل المسبب

الأوساط انتقائية لأنها تسمح لبعض الجراثيم انتقائياً بالنمو و تفريقية لأنها تحوي مركبات أخرى تجعل نوع من الجراثيم يختلف عن الأخر بالاعتماد على بعض التفاعلات الكيماوية الحيوية (الجدول 11-3).

الطرق التشخيصية الجرثومية ***Bacteriologic methods***

زرع الدم **Blood Cultures**

يجرى زرع الدم غالباً عند توقع إنتان الدم أو التهاب الشغاف أو التهاب العظم و النقي أو التهاب السحايا أو ذات الرئة ، وإن أكثر الجراثيم شيوعاً التي تعزل من الدم هي : نوعان من المكورات إيجابية الغرام وهما العنقوديات الذهبية و العقديات الرئوية ، وثلاث أجناس من العصيات سلبية الغرام هي الإشريكية كولي و الكلبسيلة الرئوية و الزوائف الزنجارية .
من الهام الحصول على ثلاث عينات دموية بمقدار 10 مل أو حسب تعليمات الشركة الصانعة خلال 24 ساعة (على الأقل ثلاث عينات) ، لأن عدد الجراثيم يمكن أن يكون قليلاً ووجودها متقطعاً . يجب أن يطهر مكان بزل الوريد باليود 2% و الكحول الإيتيلي 70% لمنع التلوث بأعضاء الفلورا الجلدية وهي عادة العنقوديات البشروية . يضاف الدم المأخوذ

إلى زجاجة تحتوي كمية مناسبة من *وسط سائل* مغذ غني مثل مرق منقوع القلب والدماغ أو إلى زجاجات زرع الدم الجاهزة المتوفرة تجارياً وحسب تعليمات الشركة الصانعة . يجرى الزرع على زجاجة واحدة أو اثنتين حسب إمكانيات المشافي و يفضل إجراء الزرع على زجاجتين مجهزتين واحدة للزرع الهوائي و الثانية للزرع اللا هوائي .

بعد إجراء الزرع تفحص زجاجات زرع الدم دورياً لمدة سبعة أيام أو أكثر وذلك لكشف حدوث عكر أو انطلاق غاز co_2 يدل على وجود نمو جرثومي . إذا حدث نمو جرثومي يجرى تلوين غرام و زرع تالي subculture على أوساط صلبة، و يعمل على تحديد هوية الجرثوم و يجرى اختبار الحساسية للصادات. إذا لم يحدث نمو بعد يوم أو يومين فإجراء زرع تالي عشوائي على أوساط أخرى قد يكشف وجود جراثيم . ويجب استمرار حضن زجاجات زرع الدم و مراقبتها لمدة أسبوعين على الأقل في التهاب الشغاف و عند الاشتباه بإنتان دم فطري fungemia أو إنتان الدم بالجراثيم بطيئة النمو مثل البروسيلة .

زرع مسحة البلعوم Throat Swab cultures

يجرى زرع مسحة البلعوم بشكل رئيس لتحري وجود العقديات الحالة للدم β زمرة A وهي سبب هام لالتهاب البلعوم القابل للعلاج ، كما يستخدم أيضاً عند الاشتباه بالدفتريا أو التهاب البلعوم السيلاني gonococcal أو السلاق (المبيضات).

عندما تؤخذ العينة يجب أن تلامس الماسحة البلعوم الخلفي واللوزتين والحفرتين اللوزيتين ، وتفرش المادة التي على الماسحة على طبق الأغار الدموي بشكل يسمح بالحصول على مستعمرات مفردة ، فإذا وجدت مستعمرات العقديات الحالة للدم β بعد 24 ساعة من الحضن بدرجة 35°م يستخدم قرص باسيتراسين لتحديد كون هذه العقديات من الزمرة A أم لا فإذا تثبط النمو حول القرص فهي من الزمرة A و إلا فهي عقديات حالة للدم β من غير الزمرة A .

زرع القشع Sputum cultures

يجرى زرع القشع بشكل رئيس عند الاشتباه بذات الرئة أو السل (التدرن) . إن أشيع سبب لذات الرئة المكتسبة في المجتمع هو العقديات الرئوية . بينما العنقوديات الذهبية و

الجدول 11-3 أوساط الغراء الجرثومية الشائعة و وظائفها

اسم الأغار (حسب الأبجدية)	الجراثيم النامية على هذا الأغار	وظيفة و خصائص الأغار
الأغار الدموي Blood Agar	جراثيم متنوعة إيجابية وسلبية الغرام	يكشف الانحلال الدموي
بورديت-جينكو Gengou Bordet	البورديتيلة الشاهوقية	زيادة تركيز الدم يسمح بالنمو
أغار خلاصة الخميرة - شاركول Charcoal- Yeast Extract	الفيلقية الرئة Legionella pneumophilia	زيادة تركيز الحديد و السيستين يسمح بالنمو
الشوكولاتي Chocolate Agar	النيسيريات السحائية و السيلانية	تسخين الدم يعطل مثبطات النمو
الشوكولاتي أو مع العوامل x و v	المستدميات النزلية Haemophilus influenzae	العوامل X و V تلزم للنمو
صفار البيض Egg yolk	المطثيات الحاطمة Clostridium perfringens	الليسيتيناز المنتجة تفكك صفار البيض وتنتج رسابة غير حلولة
Eosin-methylene blue(EMB)	عصيات سلبية الغرام معوية متنوعة	يثبط نمو إيجابيات الغرام و يفرق بين المخمرة وغير المخمرة للاكتوز
لوفنشتاين جنسن Löwenstein-Jensen	المتفطرات السلية tuberculosis	يثبط نمو إيجابيات الغرام في الطريق التنفسي و يحوي الدسم الضروري للنمو
ماكونكي Mac Conkey	عصيات سلبية الغرام معوية متنوعة	يثبط نمو إيجابيات الغرام و يفرق بين المخمرة وغير المخمرة للاكتوز
التيلوريت Tellurite	الوتديات الخناقية Corynebacterium diphtheriae	التيلوريت يستقلب إلى تيلوريوم ذو اللون الأسود
تاير مارتين Thayer- Martin	النيسيريات السيلانية من أماكن غير عقيمة	أغار شوكولاتي مع صادات لتثبيط نمو النبيت الطبيعي
Triple sugar iron (TSI)	عصيات سلبية الغرام معوية متنوعة	يفرق بين المخمرة وغير المخمرة للاكتوز و المنتجة وغير المنتجة لـ H_2S

العصيات سلبية الغرام مثل الكلبسيلة الرئوية و الزوائف الزنجارية هي أسباباً شائعة لذات الرئة المكتسبة في المشافي .

ومن المهم أن تكون عينة الزرع حقيقة قشع وليست لعاب ، وعادة يظهر فحص لطاخة ملونة بطريقة غرام إذا كانت العينة مقنعة أم لا ، فالعينة الموثوقة تحتوي أكثر من 25 كرية

بيضاء و أقل من 10 خلايا بشروية لكل ساحة مجهرية بالتكبير×100 . ويمكن أن تعطي العينة غير الموثوقة نتائج خاطئة

ويجب أن ترفض من قبل المخبر . وفي حال عدم قدرة المريض على السعال مع الحاجة الماسة إلى التشخيص المخبري يصبح من الضروري الحصول على العينة من خلال تحريض القشع ، أو الرشافة عبر الرغامى ، أو غسالة القصبات ، أو خزعة الرئة . وبما أن هذه الإجراءات تتجاوز النبيت الطبيعي في الطرق التنفسية العلوية فهي المرجحة للحصول على تشخيص جرثومي دقيق . ويمكن أن يوضع تخمين مبدئي لسبب ذات الرئة بواسطة تلوين غرام إذا شوهدت أعداد كبيرة من كائنات نموذجية .

يبدي زرع القشع على الأغار الدموي باستمرار مستعمرات مميزة يجري التعرف عليها بالاختبارات المختلفة المصلية منها والكيميائية الحيوية ، زرع المفطورات Mycoplasma غير شائع حيث يؤكد التشخيص عادةً بارتفاع عيار الأضداد. وعند الاشتباه بذات الرئة بالفيلقية Legionella pneumonia يمكن استنبات هذه الجراثيم على وسط Charcoal-yeast Agar الذي يحتوي على تراكيز عالية من الحديد و الكبريت اللازمة للنمو .

عند الاشتباه بالسل يجب إجراء تلوين مقاوم للحمض مثل تلوين تسيل نلسن Ziehl Neelsen Stain مباشرة و إجراء الزرع على أوساط خاصة و الحضن لمدة ستة أسابيع على الأقل. الزروع اللا هوائية مهمة في تشخيص ذات الرئة الاستنشاقية و خراجات الرئة.

زروع السائل الدماغي الشوكي *Cerebrospinal Fluid (CSF) Cultures* :

يجري زرع السائل الدماغي الشوكي (س د ش أوCSF) بشكل رئيسي عند الاشتباه بالتهاب السحايا . إن زرع عينات الـ س د ش في حالات التهاب الدماغ وخراج الدماغ والتفيح تحت الجافية يكون غالباً سلبي. إن الأسباب الأكثر أهمية لالتهاب السحايا الجرثومي الحاد هي ثلاثة أجناس من الجراثيم ذات المحفظة: النيسرية السحائية والعقديات الرئوية و المستدميات النزلية.

وبما أن التهاب السحايا الحاد حالة طبية إسعافية يجب أن تؤخذ العينة فوراً إلى المخبر . و إجراء تلوين غرام لثفالة من العينة يوجه في اختيار نوع المعالجة التجريبية الواجب تطبيقها

مباشرة بعد أخذ العينات للزرع وربما تظهر نتائج هذا الزرع واختبار الحساسية للصادات. فإذا ما شوهدت جراثيم تشبه النيسرية السحائية أو المستدميات النزلية أو العقديات الرئوية فإن اختبار انتفاخ المحفظة quelling أو التألق المناعي بالمصول المضادة النوعية يمكن أن يحدد نوع الجرثوم بسرعة . ويجري الزرع على الأغار الدموي و الأغار الشوكولاتي والحضن بدرجة حرارة 35° م في جو يحوي CO_2 %5 .

ويضاف الهيماتين والنيكوتين أميد أدنين دي نوكليوتيد (NAD) (العاملين X و V على الترتيب) لتعزيز نمو المستدميات النزلية .

أما في حالات التهاب السحايا تحت الحادة فإن المتفطرة الدرنية M. tuberculosis وفطر المستخفية المورمة Cryptococcus neoformans هما أشيع الكائنات المعزولة . ويجب إجراء تلوين مقاوم للحمض على السائل الدماغي الشوكي بالرغم من أن المتفطرة الدرنية قد لا ترى لأنها يمكن أن توجد بأعداد قليلة . ويجب أن يزرع السائل على أوساط خاصة تحفظ ستة أسابيع على الأقل . ويمكن أن تشاهد المستخفية المحدثة وهي خميرة متبرعمة ذات محفظة واضحة في السائل الدماغي الشوكي باستخدام الحبر الهندي .

يمكن استخدام الاختبارات المناعية لتحري وجود المستضد المحفظي في السائل الشوكي للتعرف على : النيسرية السحائية و العقدية الرئوية و المستدميات النزلية و العقديات زمرة B و الإشريكية كولي و المستخفية المورمة. وأشيع اختبارين مستخدمين هما تراص حبيبات اللاتكس والرحلان الكهربائي المناعي المعاكس .

زرع البراز *Stool culture* :

يجري زرع البراز بشكل رئيسي في حالات التهاب الأمعاء و القولون . إن أشيع الجراثيم الممرضة المسببة للإسهال في الـ USA هي الشيغيلة و السلمونيلة و العطيفة .

إن الفحص المجهري المباشر للبراز يمكن أن يكون مفيداً في ناحيتين : (1) يشير التلوين بزرقة المتيلين الذي يظهر العديد من الكريات البيض إلى تورط جراثيم غازية وليس مذيفنة. (2) قد يظهر تلوين غرام أعداد كبيرة من جراثيم معينة كالعنقوديات و المطثيات و العطيفات . إلا أن تلوين غرام للبراز لا يجرى عادة لأن البراز يحوي على أعداد كبيرة من

جراثيم النبيت الطبيعي ما يجعل تفسيرها صعباً. تستخدم لزرع السلمونيلة و الشيغيلة أوساط زرعيه تفريقية انتقائية مثل ماك كونكي Mac conkey أو آغار الإيوزين – زرقة المتيلين (EMB) . وهذه الأوساط انتقائية لأنها تسمح للعصيات سلبية الغرام بالنمو بينما تثبط العديد من الكائنات إيجابية الغرام ، وتتركز خواصها التفريقية على حقيقة أن السلمونيلة و الشيغيلة لا تخمر اللاكتوز بينما تخمره العديد من العصيات المعوية الأخرى سلبية الغرام ،

فإذا وجدت مستعمرات غير مخمرة للاكتوز فيستخدم هنا آغار حديدي ثلاثي السكر TSI لتميز السلمونيلة عن الشيغيلة . بعض أنواع المتقلبات تشبه السلمونيلة على آغار TSI ولكن يمكن تميزها لأنها تنتج أنزيم اليورياز بينما لا تنتجه السلمونيلة ، كما يمكن معرفة الكائن على أنه سلمونيلة أو شيغيلة باستخدام المصول المضادة النوعية للمستضد (O) في جدار خلية الكائن باختبار التراص ، وهذا ما يجرى عادة في مخابر المشافي وأما التعرف على الأنواع فيتم في مخابر الصحة العامة .

تزرع العطيفة على أوساط تحوي صادات مثل آغار Skirrow وتحضن بدرجة حرارة 42° م وجو يحوي O_2 5% و CO_2 10% فهي تنمو جيداً في هذه الظروف على عكس العديد من العوامل الممرضة المعوية الأخرى .وعلى الرغم من توفر التقنيات قليلاً ما يجرى زرع البراز من أجل اليرسنية الملهبة للمعي و القولون والضمة نظيرة الحالة للدم و الإشريكية كولي الممرضة للمعي أو المذيفنة . على الرغم من وجود أعداد هائلة من اللاهوائيات في البراز فهي نادراً ما تكون ممرضة في السبيل المعوي وبالتالي لا حاجة للزرع اللا هوائي لعينة البراز.

زرع البول urine cultures

يجري زرع البول بشكل أساسي عند الاشتباه بالتهاب حويضة وكلية أو التهاب مثانة . إن أشيع سبب حتى الآن عداوى السبيل البولي هي الإشريكية كولي وأما العوامل الشائعة الأخرى فهي الأمعائية والمتقلبة والمكورات المعوية البرازية .

إن البول في المثانة عند الشخص السليم يكون عقيماً ، ولكنه عند مروره بالجزء الخارجي من الإحليل قد يلتقط جراثيم النبيت الطبيعي المتواجدة فيه ، ولتجنب هذه الجراثيم تستخدم لزرع البول عينة من منتصف رشق البول تؤخذ بعد غسل فوهة صماخ البول . وفي حالات

خاصة قد يجري قثطرة أو بزل فوق العانة للحصول على عينة مناسبة. وبما أن البول وسط مناسب لتكاثر الجراثيم فمن الضروري إجراء الزرع خلال ساعة واحدة من جمعه ، أو وضعه في البراد بدرجة 4+ مئوية لحين الزرع خلال مدة لا تزيد عن 18 ساعة .

ومن المتفق عليه غالباً أنه يجب وجود 100 000 جرثوم / مل بول على الأقل لاستنتاج وجود بيلة جرثومية هامة عند شخص لا عرضي وهناك دليل على أن عدد قليل لدرجة 100 جرثوم/ مل يكون مهماً عند المرضى العرضيين ، ولتحديد ذلك يجب إجراء زرع كمي أو نصف كمي ، وهناك تقنيات عديدة :

(1) يمكن استخدام عروة معايرة تحمل (0.001) مل من البول عند غمسها به لإجراء الزرع . (2) يمكن إجراء تمديدات متتابعة حتى عشرة أضعاف وتؤخذ عينات من هذه السوائل الممددة .

(3) كإجراء مسحي مناسب للعيادات تستخدم صفيحة مغطاة بالآغار تغمس في البول ، وبعد الحضن تقارن كثافة المستعمرات عليها مع مصورات قياسية لتقدير تركيز الجراثيم .

زرع السبيل التناسلي Genital tract cultures

يجري زرع السبيل التناسلي بشكل رئيس على عينات تؤخذ من أشخاص لديهم مفرزات غير طبيعية أو على عينات مأخوذة من أشخاص لا عرضيين متصلين مع مصاب بمرض جنسي، أحد أهم العوامل الممرضة في الجهاز التناسلي هي ***النيسرية البنية*** ، ويجري التشخيص المخبري للسيلان بالفحص المجهري للطاخة ملونة بطريقة غرام ، وبزرع المفرزات . تؤخذ العينة بمسحة من القناة الإحليلية عند الرجال أو عنق الرحم عند النساء أو القناة الشرجية عند كليهما، كما تستخدم المفرزات الإحليلة القضيبية بشكل شائع . وبما أن النيسرية البنية حساسة جداً وغير مقاومة للظروف البيئية فيجب أن تزرع العينة مباشرة على طبق آغار ثاير– مارتن Thayer Martin الشوكولاتي أو على وسط نقل خاص (مثل Trans-grow :) .

عند رؤية مكورات مزدوجة سلبية الغرام داخل خلوية ضمن العدلات في لطاخة للمفرزات الإحليلية لرجل فإن احتمال كونها نيسرية بنية هو أكثر من 90% وبما أن اللطخات المأخوذة من مسحات داخل عنق الرحم والقناة الشرجية أقل مصداقية فمن الضروري إجراء

الزرع . أما وجود مكورات مزدوجة خارج خلوية فقط فيوحي بأن هذه النايسيريا قد تكون أعضاءً في النبيت الطبيعي ، وأن المريض قد يكون مصاباً بالتهاب إحليل غير سيلاني . إن التهاب عنق الرحم و التهاب الإحليل غير السيلاني هما عدوتان شائعتان جداً . وأشيع سبب لهما هو المتدثرة التراخومية التي لا يمكن زرعها على الوسط الصنعي وإنما على خلايا حية ولهذا السبب يستخدم الزرع على خلايا إنسانية أو الكيس المحي لجنين البيض . وإن مشاهدة مشتملات أو اندخالات داخل الهيولي نموذجية باستخدام تلوين غيمزا أو الأضداد المتألقة هو مشخص . ونظراً لصعوبة زرع المتدثرة التراخومية تستخدم في التشخيص الآن طرق مصلية مثل الـ ELISA لكشف مستضدات المتدثرة في المفرزات وفي البول أو اختبارات مسابر الدنا لكشف الحمض النووي للمتدثرة .كما يمكن استخدام تقنيات الـ PCR .

إن *اللولبيات الشاحبة* وهي العامل المسبب للإفرنجي لا تنمو على أي من الأوساط الصنعية و بالتالي لا يمكن زرعها أو استنباتها، لذا يوضع التشخيص بالمجهر و الفحوص المصلية. وإن مشاهدة ملتويات متحركة ذات صفات شكلية نموذجية بمجهر الساحة المظلمة في سائل مأخوذ من آفة تناسلية غير مؤلمة كاف للتشخيص. تصنف الفحوص المصلية في مجموعتين:

(1) اختبارات الأضداد غير اللولبية مثل الـ VDRL (Venereal Disease Research Laboratory مختبر أبحاث الأمراض الزهرية) و RPR (Rapid Plasma Reagin رياجين البلازما السريع).

(2) واختبارات أضداد اللولبيات مثل اختبار امتصاص ضد اللولبيات التألقي- (FTA-ABS) .

زروع الخراجات و الجروح Wound & Abscess Cultures

تتورط أعداد كثيرة من الكائنات في عداوى الجروح و الخراجات . وتختلف الجراثيم الأكثر شيوعاً وفقاً للموقع التشريحي والعوامل المؤهبة ، فخراجات الدماغ والرئة والبطن تترافق عادةً مع اللاهوائيات مثل العصوانيات الهشة و المكورات إيجابية الغرام مثل العنقوديات الذهبية و العقديات المقيحة ، أما عداوى الجروح الرضية المفتوحة فتنتجها بشكل رئيس أعضاء فلورا التراب مثل المطثيات الحاطمة ، وأما عداوى الجروح الجراحية فتسببها عادةً

العنقوديات الذهبية ، وتسبب عداوى عضة الكلب أو القطة عموماً الباستوريلة القتالة Pasteurella Multocida ، بينما تسبب عداوى عضة الإنسان اللاهوائيات الفموية .

وبما أن اللاهوائيات كثيراً ما تتورط في إحداث هذه الأنماط من العداوى فمن الهام وضع العينة المأخوذة في أنابيب جمع لا هوائية ونقلها فوراً إلى المخبر ، والعديد من هذه العداوى تسببها كائنات متعددة تشمل خليطاً من اللاهوائيات و الهوائيات ، ولهذا السبب فمن الهام زرع العينة على أوساط عديدة مختلفة تحت الظروف الجوية المختلفة ، ويمكن لتلوين غرام أن يعطي قيمة فيما يتعلق بتنوع الكائنات المدروسة .

الطرق المناعية:

هذه الطرق ستدرس بالتفصيل في مكان آخر . ومن الهام هنا أن نذكر معلومات عن كيفية مساعدة التفاعلات المصلية للتشخيص الميكروبيولوجي .هنا يوجد مقاربتان أساسيتان : (1) استخدام أضداد معلومة لتحديد هوية الكائن المجهري . (2). استخدام مستضدات معروفة لتحري الأضداد في مصل المريض .

التعرف على كائن باستخدام المصل المضاد (Antiserum)

A- تفاعل انتفاخ المحفظة (Quellung) : يمكن التعرف على العديد من الجراثيم في العينات السريرية مباشرة بهذا التفاعل الذي يرتكز على الرؤية المجهرية لانتفاخ المحفظة بوجود المصل المضاد الموافق . تتوفر الآن مصول ضدية للجراثيم التالية: كل الأنماط المصلية للعقديات الرئوية و المستدمية النزلية النمط b و النيسرية السحائية الزمر A و C

B- اختبار التراص على الصفيحة (slid agglutination Test.) : يمكن استخدام المصول المضادة للتعرف على السلمونيلة و الشيغيلة بإحداثها تراص للجراثيم غير المعروفة . إن المصول المضادة للمستضدات O في جدار خلايا السلمونيلة و الشيغيلة تستخدم بشكل شائع في مخابر المشافي، أما المصول المضادة للمستضدات H السوطية و المستضد (Vi) المحفظي للسلمونيلة فتستخدم في مخابر الصحة العامة للدراسات الوبائية .

C- اختبار تراص اللاتكس Latex agglutination Test : إن حبيبات اللاتكس المغلفة بالأضداد ترتص بوجود المستضدات الموافقة أو الجراثيم الحاملة لتلك المستضدات .

ويستخدم هذا الاختبار لتحري وجود مستضد المحفظة للمستدمية النزلية و النيسرية السحائية والعديد من أنواع العقديات والخميرة المسماة المستخفية المورمة .

D- اختبار الرحلان الكهربي المناعي العكسي *Counter -Immunoelectrophoresis Test*

في هذا الاختبار يتحرك ضد نوعي معروف و مستضد جرثومي غير معروف باتجاه بعضهما البعض في حقل كهربائي ، فإذا كانا متماثلين تتشكل رسابة ضمن الأغار ، وبما أن الأضداد تكون إيجابية الشحنة في PH الاختبار فلا يمكن قياس إلا المستضدات المشحونة سلبياً، وهي عادة عديدات سكاريد محفظية ، ويمكن استخدام الاختبار لتحري المستضدات المحفظية للمستدمية النزلية أو النيسرية السحائية والعقديات الرئوية والعقديات زمرة B في السائل الدماغي الشوكي .

E- مقايسة الامتصاص المناعي المرتبط بالأنزيم *Enzyme Linked (ELISA) Immunosorbent Assay:* في هذا الاختبار يستخدم ضد نوعي يرتبط به أنزيم سهل المقايسة لتحري وجود مستضد مشابه ، وبسبب وجود تقنيات عديدة تستخدم هذا المبدأ فلا يمكن تفصيل المراحل النوعية له. يفيد هذا الاختبار في تحري تشكيلة كبيرة من العداوى الجرثومية والفيروسية والفطرية .

F- اختبارات الضد التألقي *Fluorescent -Antibody Tests:* يمكن التعرف على العديد من الجراثيم بتعريضها لضد معروف موسوم بصبغة متألقة يمكن تحريه عيانياً بالمجهر ذي الإضاءة فوق البنفسجية . يمكن استخدام طرائق عديدة مثل التقنيات المباشرة واللا مباشرة .

التعرف على الأضداد في المصل باستخدام مستضدات معروفة

A. اختبار تراص الصفيحة أو الأنبوب: في هذا الاختبار تمزج تمديدات متسلسلة مضاعفة لعينة في مصل المريض مع معلقات جرثومية عيارية . فأعلى تمديد للمصل قادر على رص الجراثيم هو عيار الأضداد . وكما هو الحال في معظم اختبارات الأضداد عند المرضى يجب إثبات ارتفاع الأضداد أربعة أضعاف على الأقل بين العينات الباكرة والمتأخرة حتى يثبت التشخيص .

ويستخدم هذا الاختبار بشكل رئيس للمساعدة على تشخيص الحمى التيفية و الحمى المالطية و التولاريمية والطاعون وداء البريميات وأمراض الريكتسية .

B – الاختبارات المصلية للإفرنجي : ويوجد نوعان من هذه الاختبارات :

(1) الاختبارات غير اللولبية : وتستخدم مزيج (الكارديوليبين- الليستين- الكولسترول) كمستضد وليس مستضد اللولبية نفسها . والكارديوليبين هو شحم يستخرج من قلب البقر الطبيعي، وبوجود أضداد اللولبيات الشاحبة يحدث تحوصب أو تكتل للكارديوليبين. إن الـ RPR والـ VDRL هما اختباران غير لولبيان يستخدمان غالباً كاختبارات مسح فهما غير نوعيين للإفرنجي ولكنهما قليلا الكلفة وسهلا التطبيق.

(2) الاختبارات اللولبية وتستخدم مستضد اللولبية الشاحبة وإن أشيع اختبارين لولبين مستخدمين هما الـ FTA-ABS و الـ MHA-TP- Microhemagglutination (Treponema palidum). في الـ FTA-ABS تتفاعل عينة مصل المريض التي امتصت أضدادها اللا نوعية من معلق لولبيات غير ممرضة غير اللولبية الشاحبة مع لولبية شاحبة مثبتة على صفيحة زجاجية ، ثم يضاف ضد موسوم بالفلوروسيئين ضد الغلوبولين المناعي الإنساني G (أضداد ضد IgG) وذلك لتحديد فيما إذا كانت أضداد IgG المضادة للولبية الشاحبة مرتبطة باللولبية المثبتة (إن كانت موجودة سترتبط هذه الأخيرة بها و تظهر اللولبيات الشاحبة متألقة تحت المجهر الومضاني) .

الاختبار الأكثر كلفة وهو لا يستخدم في مخابر المشافي هو اختبار تثبيت اللولبية الشاحبة (TPI) و المستضد فيه هو لولبية شاحبة حية مزروعة على خصى الأرانب . وإن وجد ضد في مصل المريض فإن حركة الملتوية ستتوقف .

C – ***اختبار الراصات الباردة Cold Agglutinin Test*** : تظهر عند مرضى عداوى المفطورات الرئوية أضداد مناعية ذاتية ترص الكريات الحمراء الإنسانية في درجة (4° م) وليس بدرجة 37° م ، وهي توجد كذلك في عداوى أخرى غير المفطورات وبالتالي يمكن أن تحدث نتائج إيجابية كاذبة .

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الجزء الثاني

علم الجراثيم السريري

Clinical Bacteriology

Damascus University

وقل رب زدني علما
Damascus University

المكورات إيجابية الغرام
Gram – Positive Cocci

الجنسان الهامان طبياً منها هما المكورات العنقودية والمكورات العقدية وكلاهما غير متحرك وغير مبذر .

المكورات العنقودية *Staphylococcus*

هي مكورات إيجابية الغرام تتوضع على شكل تجمعات تشبه عناقيد العنب , تنمو على الأوساط الاعتيادية هوائياً و لا هوائياً. النوع الأكثر أهمية من الناحية الطبية هو العنقوديات المذهبة S. aureus .

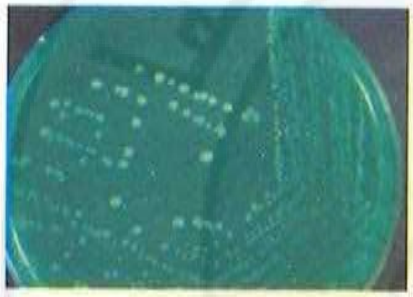
إن عدداً من الإنزيمات خارج الخلوية و الذيفانات الخارجية مثل المخثرازCoagulase و الذيفان ألفا Alphatoxin و قاتل الكريات البيض Leukocidin و الذيفانات المقشرة Exfoliatins و الذيفانات المعوية Enterotoxins و ذيفان الصدمة السمية Toxic shock Toxin هي المسؤولة عن الأعراض السريرية لعداوى هذه الجراثيم التي يمكن أن تتظاهر بإحدى ثلاثة أشكال: عداوى غازية أو عداوى سمية فقط أو مختلطة. الصاد الحيوي الأفضل في المعالجة هو البنسلينات المقاومة للبنسليناز . التشخيص المخبري يتضمن الفحص المجهري و الزرع . العنقوديات المذهبة هي عامل ممرض شائع في الفاشيات المستشفوية المحدودة و العدوى المكتسبة من المستشفيات وغسيل الأيدي عند الطاقم الطبي هو الإجراء الوقائي الأكثر أهمية في المستشفى.

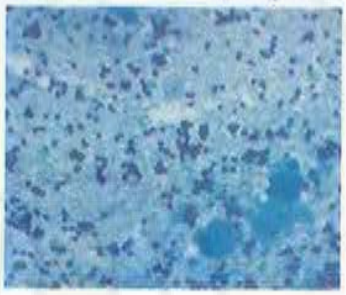
العنقوديات سلبية المخثراز هي الجراثيم الانتهازية التقليدية . العنقوديات البشروية S. epidermidis و أنواع أخرى هي عوامل شائعة في أخماج الأجسام الأجنبية من قدرتها على تشكيل هلام حيوي biofilm على سطوح تلك الأجسام. العنقوديات الرمية S. saprophyticus تسبب حوالي 10– 20 % من العداوى البولية عند النساء الشابات .

الصفات الشكلية و الزرعية :

المكورات العنقودية هي خلايا جرثومية كروية بقطر(1 µm) تقريباً، إيجابية الغرام ، غير متحركة ، غير مبذرة ، جميع أنواعها تنتج الكاتالاز التي تفكك الماء الأكسجيني H_2O_2 إلى H_2O و O_2 ، تنمو بسهولة على الأوساط الاعتيادية بالدرجة 37° هوائياً و لا هوائياً (مخيرة facultative) و تتشكل المستعمرات خلال 24 ساعة و تكون العنقوديات الذهبية حالة للدم من النمط β غالباً (الصور 1-1). يتألف جنس المكورات العنقودية من حوالي 30 نوع و تحت نوع و يلخص الجدول 1-1 الأنواع الأهم من الناحية الطبية .

تعتبر العنقوديات المذهبة (و الإشريكية كولي) من أشيع العوامل الممرضة المسببة للعداوى الجرثومية عند الإنسان .





الصور 1-1 آ- تلوين غرام لعينة قيح ب- مستعمرات العنقوديات المذهبة على الأغار الدموي يظهر المكورات العنقودية

توجد ثلاثة أنوع من المكورات العنقودية ممرضة للإنسان وهي المذهبة و البشروية و الرمامة كما هو مبين في الجدول 1-1

المكورات العنقودية المذهبة *Staphylococcus aureus*

البنية الدقيقة: يتألف الجدار الخلوي من طبقة ثخينة من المورين، ترتبط حموض *التيكويك* و عديدات السكاريد الخطية تكافئياً مع عديدات سكاريد المورين. و تخترق حموض *التيكويك الشحمية* كامل طبقة المورين و تتثبت في الغشاء الخلوي . تسبب الحموض آنفة الذكر تفعيل المتممة بالسبيل البديل و تحرض البلاعم على إطلاق السيتوكينات ، ترتبط بروتينات الجدار الخلوي مع المكونات الببتيدية للمورين .

الجدول 1-1: أهم أنواع العنقوديات وأشيعها طبياً

النوع	الخصائص
العنقوديات المذهبة *S. aureus*	إيجابية المخثراز *Coagulase – positive* , مستعمرات صفراء ذهبية , عداوى قيحية موضعية , بثور و دمامل, قوباء , عداوى الجروح , التهاب جيوب , التهاب أذن وسطى , التهاب الثدي القيحي , التهاب العظم, ذات رئة تالية للنزلة الوافدة ,إنتان دم *أمراض ناجمة عن الذيفانات:* إنسمام غذائي , التهاب الجلد المقشر , متلازمة الصدمة السمية *البروتين A على سطح الخلية*
العنقوديات البشروية *S. epidermidis*	سلبية المخثراز *Coagulase – negative Staph. (CNS)* حساسة *للنوفوبيوسين* عضو شائع من فلورا الجلد, أشيع الـ **CNS** الممرضة , انتهازية , تحتاج إلى عوامل مؤهبة لدى المضيف , عداوى الأجسام الأجنبية مع أعراض سريرية غير واضحة
العنقوديات الرمامة *S. saprophyticus*	سلبية المخثراز *(CNS)* مقاومة *للنوفوبيوسين* **Resistant to Novobiocin** , عداوى بولية عند النساء الشابات (10-20 %) , أحياناً التهاب إحليل غير نوعي عند الرجال

يرتبط كل من عامل التلازن Clumping Factor والبروتين الرابط للفيبرونكتين Fibronectin-binding Protein و البروتين الرابط للكولاجين بشكل نوعي مع الفبرينوجين و الفيبرونكتين و الكولاجين على الترتيب . وهي أدوات هامة في الالتصاق على الأنسجة و الأجسام الأجنبية المغطاة بطبقة بروتينية مناسبة . ***البروتين A*** هو البروتين الأساسي في جدار الخلية وهو عامل فوعة هام حيث يرتبط بالجزء Fc من الغلوبولينات المناعية(IgG) في موقع ارتباط المتممة الأمر الذي يمنع تفعيلها. بالمحصلة لا يتم إنتاج الـ C3b, ويعتقد أن هذا الارتباط الخاطئ يمنع الارتباط الصحيح بالأضداد الطاهية ما يؤدي إلى تراجع عملية البلعمة إلى حد كبير . و يستعمل البروتين A في بعض الفحوص المخبرية في المخابر السريرية بسبب ارتباطه بالـ IgG و تشكيله لتراص Coagglutinate مع المعقد الضدي المستضدي , العنقوديات سلبية المخثراز لا تنتج البروتين A .

الذيفانات و الإنزيمات خارج الخلوية الأكثر أهمية:

- *مخثرة البلازما Plasma Coagulase*: هي إنزيم يعمل مثل الترومبين ليحول الفبرينوجين إلى فيبرين حيث يصعب بلعمة المستعمرات المجهرية المحاطة بجدر الفيبرين في الأنسجة.
- *الذيفان ألفا a Toxin* يمكن أن يمتلك تأثيرات عصبية مركزية قاتلة , يخرب الأغشية مسبباً انحلالاً دموياً إضافة لتأثيرات أخرى و هو مسؤول عن شكل من أشكال تنخر الجلد .
- *قاتل الكريات البيض Leukocidins* وهو يؤذي البلاعم و العدلات عن طريق إزالة الحبيبات Degranulation
- *المقشرات Exfoliatins*: وهي مسؤولة عن شكل من انحلال البشرة epidermolysis
- *الذيفانات المعوية Enterotoxins* وهي مستضدات فائقة تحرض إطلاق كميات كبيرة من الإنترلوكين 1 و الانترلوكين 2 من البلاعم و اللمفاويات التائية المساعدة على الترتيب ويبدو أن الإقياء تنجم عن السيتوكينات التي تطلقها الخلايا نظيرة اللمفاوية مما يحرض الجهاز العصبي المركزي ليفعل مركز الإقياء في الدماغ . الذيفانات المعوية لها ثمانية أنماط مصلية (A-E,H,G&I) تسبب أعراض تسممات غذائية تتميز بإقياء مسيطر و إسهال مائي غير مدمى و هي مقاومة للحرارة لا تتعطل بدرجة الغليان و لمدة 15-30 دقيقة وهي أيضاً مقاومة لحموضة المعدة و الصائم
- *ذيفان متلازمة الصدمة السمية Toxic shock syndrome toxin-1(TSST-1)* : و تنتجه حوالي 1% من ذراري العنقوديات و هو مستضد فائق يولد زيادة كبيرة في أنسال كثير من أنواع اللمفاويات التائية (حوالي 10%) مؤدياً إلى فرط إنتاج السيتوكينات و التي بدورها تسبب ظهور الأعراض السريرية للصدمة.

الإمراضية و الأشكال السريرية: تشمل التظاهرات السريرية كل من الأشكال التالية:

- *عداوى غازية Invasive Infections* :

(1) عداوى الجلد وهي شائعة جداً، و تتضمن القوباء و الدمامل و البثرات والتهاب الهلل والتهاب الأجربة الشعرية والتهاب الغدد العرقية (الصور 1-2 و4) والتهاب الأجفان و عداوى الجروح الجراحية وعداوى الثدي بعد الولادة (الجدول 1-2).

(2) إنتان الدم يمكن أن ينشأ من أية إصابة موضعية أو كنتيجة سوء استخدام أدوية وريدية . إنتان الدم بالعنقوديات يسبب صورة سريرية مشابهة الناجمة عن بعض الجراثيم سلبية الغرام مثل النيسيريات السحائية

(3) التهاب الشغاف على صمامات طبيعية أو صنعية (التهاب الشغاف على الصمامات الصنعية تسببه غالبا العنقودية البشروية) .

(4) ذات العظم والنقي والتهاب المفاصل من منشأ دموي أو رضي .

(5) عداوى الجروح بعد العمليات الجراحية .

(6) ذات الرئة عند المرضى بعد الجراحة أو بعد إنتان تنفسي فيروسي(خاصة الإنفلونزا).

تؤدي ذات الرئة بالعنقوديات غالباًإلى تقيح الجنب أو خراج الرئة , وفي كثير من المشافي تكون العنقوديات المذهبة السبب الأكثر شيوعاً لذات الرئة المشفوية

(7) الخراجات (الانتقالية) في أي عضو بعد تجرثم الدم .



الصورة 1-2 دمامل متعددة عند مريض سكري

- *أو عداوى سمية فقط:*

- التسمم الغذائي (التهاب معدة وأمعاء) يسببه تناول الذيفان المعوي المتشكل مسبقاً في الطعام الملوث بالـ S. aureus , فترة الحضانة قصيرة (1-8 ساعات) و العرض المسيطر هنا الإقياء أكثر من الإسهال.

- متلازمة الصدمة السمية: وتتضمن الحمى، وهبوط الضغط ، وطفح جلدي منتشر بقعي يسير إلى التقشر و إصابة ثلاثة أو أكثر من الأجهزة التالية: الكبد, الكلى, الجهاز الهضمي, الجهاز العصبي, العضلات, الدم

- متلازمة الجلد المسموط Scalded Skin Syndrome: تتميز بحمى و فقاعات كبيرة و طفح بقعي احمراري , يمكن أن يحدث مناطق انسلاخ جلدي كبيرة و إفراز أو نضح سوائل مصلية وخلل في التوازن الشاردي



(الصورة1-3 أعلاه متلازمة الجلد المسموط)

وقد يحدث سقوط الشعر و الأظافر، يحصل الشفاء خلال 7-10 أيام و هذه المتلازمة تصيب الأطفال الصغار غالباً.

الجدول 1-2 : المظاهر الهامة للإمراضية بالمكورات العنقودية

الجرثوم	نوع الإمراضية	المرض النموذجي	العوامل المؤهبة	عوامل الوقاية
العنقودية المذهبة S. aureus	1- سمية (مستضد فائق) 2- مقيحة (خراجات) آ- موضعية ب- معممة	متلازمة الصدمة السمية التسمم الغذائي عدوى جلدية كالقوباء عداوى جروح جراحية إنتان دم، التهاب شغاف وعداوى أخرى	دكة مهبلية أو أنفية سوء حفظ الأغذية قلة نظافة الجلد قصور إجراءات التطهير استخدام الأدوية الوريدية	خفض مدة الاستخدام تبريد الأغذية النظافة و العناية غسيل الأيدي و إنقاص الحملة (الأنفيين) إنقاص استعمال الأدوية الوريدية
العنقودية البشروية S. epidermidis	مقيحة	عداوى أماكن القثاطر و البدائل الصنعية	فشل عملية التطهير نزع القثطرة بشكل غير صحيح	غسيل الأيدي نزع القثطرة بشكل صحيح
العنقودية الرمامة saprophyticus	مقيحة	عداوى السبيل البولي	النشاط الجنسي	

الانتقال:

توجد العنقودية المذهبة غالباً في الأنف وأحياناً على الجلد ، خاصة عند الكادر الطبي في المشافي وعند المرضى .أما المصادر الأخرى للعداوى العنقودية فهي طرحها من الأخماج الإنسانية والأشياء الملوثة بها . ويسهل حدوث المرض البيئة الملوثة بشدة (أعضاء عائلة مصابين بالبثرات) ونقص المناعة الخلطية ، نقص الأضداد أو المتممة أو الكريات البيض العدلات كلها عوامل مؤهبة لحدوث الخمج بالإضافة إلى الداء السكري و استعمال الأدوية الوريدية .

المكورات العنقودية البشروية S. epidermidis :

إن المكورات العنقودية واسعة الانتشار في بيئة الإنسان و الفلورا الإنسانية الطبيعية . توجد العنقودية البشروية عادة في *فلورا الجلد و الأغشية المخاطية* و تسبب حوالي 70-80 % من عداوى العنقوديات سلبية المخثراز CNS و التي تسبب بشكل رئيسي عداوى الأجسام الأجنبية , مثل القثاطر الوريدية و البولية وقثاطر الرحض البريتواني المستمر الإسعافي, البدائل الصنعية الداخلية , الصفائح و البراغي المعدنية في تصنيع العظام ,الصمامات القلبية الصنعية و ناظم الخطى القلبي وصممات الشنط , تنشأ هذه العداوى غالباً عندما يكون الجسم الأجنبي عند المريض مغطى بطبقة من البروتينات مثل الفيبرينوجين أو الفبرونكتين ترتبط بها المكورات العنقودية بواسطة بروتينات جدارية نوعية ثم تتكاثر على السطح منتجة مادة متكوثرة هي الأساس في تشكل الهلام الحيوي biofilm . المكورات العنقودية ضمن الهلام الحيوي تصبح محمية من الصادات الحيوية و جهاز المناعة إلى حد كبير . مثل هذه الهلامات الحيوية تصبح مواضع انتانية تنطلق منها العنقوديات سلبية المخثراز إلى مجرى الدم وتسبب أمراضاً تشبه عداوى الدم. إزالة هذه الأجسام الأجنبية تكون غالباً ضرورية .

المكورات العنقودية الرمامة S. saprophyticus

العنقودية الرمامة تسكن الجلد المحيط بالفتحات البولية التناسلية, وهي مسؤولة عن 10-20 % من العداوى البولية و عسرة التبول عند النساء الصغيرات الناشطات جنسياً و وتأتي بالمرتبة الثانية بعد الإشريكية كولي عندهن , وكذلك عن نسبة قليلة من التهاب الإحليل غير النوعي عند الرجال الناشطين جنسياً .

التشخيص المخبري :

تظهر اللطاخات المأخوذة من الآفات الموضعية أو القيح بتلوين غرام مكورات إيجابية الغرام تتجمع بشكل عناقيد .يتم تفريق المكورات العنقودية المذهبة إيجابية المخثراز عن العنقوديات الأخرى سلبية المخثراز بكشف مخثرة البلازما (المخثراز) Plasma Coagulase و/ أو عامل التلازن Clumping Factor , حيث تكشف المخثراز عن طريق تعليق بضع مستعمرات مشتبهه في 0.5 مل بلازما الأرنب و حضنها بالدرجة 37 و مراقبتها بعد ساعة و أربع ساعات و 24 ساعة و تسجيل نتائج حدوث تخثر البلازما. أما كشف عامل التلازن

فيتم عن طريق حل مستعمرة في قطرة بلازما الأرنب علي شريحة زجاجية و مراقبة حدوث تكتلات عيانية بدل حدوثها إلى وجود عامل التلازن.

تنمو العنقوديات بسهولة على الأوساط الاعتيادية كالأغار الدموي و يظهر الزرع مستعمرات بيضاء أو صفراء ذهبية تكون عادة حالة للدم β عند العنقودية المذهبة و يستخدم آغار المانتول الملحي لنخل العنقوديات الذهبية . أما مزارع العنقوديات سلبية المخثراز فتظهر مستعمرات بيضاء عادة و غير حالة للدم. ويمكن تمييز المكورات العنقودية سلبية المخثراز البشروية و الرمامة عن بعضهما باختبار الحساسية للنوفوبيوسين ، فالعنقودية البشروية حساسة له ، بينما العنقودية الرمامة مقاومة .

المعالجة :

أكثر من90% من ذراري العنقوديات المذهبة مقاومة للبنسلين G، فمعظمها تنتج β-لاكتاماز ترمز لها بلازميدات. ويمكن معالجة مثل هذه الذاررري بالبنسلينات المقاومة لل β-لاكتاماز مثل النافلسين أو الكلوكساسلين ، أو ببعض السيفالوسبورينات أو بالفانكوميسين. كما أن مشاركة بنسلين غير مقاوم للبنسليناز مثل الأموكسيسلين مع مثبط للبنسليناز مثل حمض الكلافولاني يمكن أن يكون مفيداً.

في العقد الأخير حوالي 20 – 50 % أو أكثر من ذراري المكورات العنقودية المذهبة في المشافي هي مقاومة للمتيسلين أو للنافسلين تعرف بذراري الـ*Methicillin (MRSA)* *Resistant S. aureus* بسبب اكتسابها المورثة المسؤولة عن تغير البروتينات الرابطة للبنسلين . ومثل هذه المتعضيات يمكن أن تسبب تفشيات مهمة خاصة في المشافي وهي مقاومة لمعظم الصادات (كل صادات الβ -لاكتام و كثير من الصادات الأخرى)، والدواء المفضل لهذه الذراري هو الفانكوميسين يضاف إليه أحياناً الجنتاميسين . لكن بعض الذراري متوسطة المقاومة ***(VISA)*** و المقاومة الكاملة للفانكوميسين ***(VRSA)*** تم عزلها من بعض العينات المرضية وهي ذراري MRSA أصلاً ما يجعل علاجها مشكلة صعبة .إن مشاركة اثنين من الستربتوغرامينات , الكينوبريستين quinupristin و ال dalfopristin (Synercide) قد

أظهرت فعاليتها. لكن هذا الدواء لا يزال تحت التجارب . الستربتوغرامينات تثبط تركيب البروتينات الجرثومية بشكل مشابه للماكروليدات لكنها قاتلة للعنقوديات.

الموبيروسين Mupirocin هو فعال جداً كضاد موضعي في علاج العداوى الجلدية و لإنقاص الحملة الأنفيين من طاقم المشفي و المرضى ذوي العداوى العنقودية المتكررة.

بعض ذراري المكورات العنقودية تبدي تحملاً، أي أنها تتثبط بالصادات و لكنها لا تقتل. (حيث تكون النسبة بين الMIC و الMBC عالية جداً) وقد يكون سبب التحمل فشل الأدوية في تعطيل مثبطات الإنزيمات الحالة ذاتياً التي تحطم المتعضية . ويجب معالجة المتعضيات المتحملة بالمشاركة الدوائية .

إن التفجير(العفوي أو الجراحي) هو حجر الزاوية في معالجة الخراج . الإنتان السابق يؤدي إلى مناعة جزئية ضد تكرر الإنتان .العنقوديات البشروية صعبة العلاج كونها متعددة المقاومة فمعظم الذراري منتجة للبيتا لاكتاماز و مقاومة للميثيسلين و الدواء المفضل هو الفانكوميسين مع إمكانية إضافة الريفامبسين له أو أحد الأمينوغليكوزيدات.

العداوى البولية بالعنقوديات الرمامة يمكن معالجتها بالكينولونات مثل النوروفلوكساسين أو بالتريميتوبريم سلفاميتوكسازول.

الوقاية :

لا يوجد تمنيع فاعل بلقاحات الذوفانات الجرثومية . تساعد النظافة وغسل الأيدي المتكرر وإجراءات التطهير المناسبة للأفات على ضبط انتشار المكورات العنقودية المذهبة ، ويمكن إنقاص انتشارها من أنف أو جلد الحملة بالتطبيق الموضعي للموبيروسين أو بالمعالجة الجهازية بالسيبروفلوكساسين أو التريميتوبريم سلفاميتوكسازول ولكن من الصعب الإزالة الكاملة. قد يكون من الواجب إبعاد طارحي الجراثيم من المناطق عالية الخطورة مثل غرف العمليات وحواضن الولدان .



الصورة 1- 4 طفل مصاب بالقوباء Impetigo

المكيرة *Micrococcus*

هي مكورات إيجابية الغرام تتوضع على شكل أزواج أو رباعيات أو تجمعات غير منتظمة تشبه العنقوديات المذهبة لكنها تختلف عنها تصنيفياً و هي سلبية المختراز و إيجابية الأكسيداز و حساسة للباسيتراسين .

توجد المكيرات في البيئة و فلورا الجلد و الأغشية المخاطية و هي قليلة الإمراض , و قد شوهدت مؤخراً إصابات خمجية بها خطرة من إنتان دم و التهاب شغاف وغيرها, وهي حساسة لمعظم صادات البيتا لاكتام.

المكورات العقدية Streptococcus

و &

المكورات المعوية Enterococcus

العقديات هي مجموعة غير متجانسة تتألف من عدة أجناس هي: - جنس المكورات العقدية - جنس المكورات المعوية

وهي مكورات إيجابية الغرام تتوضع على شكل سلاسل أو أزواج غير متحركة وغير مبذرة، معظمها لا هوائية مخيرة. غالباً تحتاج أوساط مغذية حاوية على الدم لاستنباتها .

تصنيف العقديات: هناك عدة طرق لتصنيف العقديات:

آ-حسب الخواص الحالة للدم على الآغار الدموي:

العقديات الحالة للدم ألفا α تسبب تغيرات كيماوية في خضاب الكريات الحمر الموجودة في الآغار الدموي محدثة هالة خضراء حول المستعمرة (الصورة 2 -1) . العقديات الحالة للدم بيتاβ تسبب انحلال كامل للكريات الحمر محدثة منطقة شفافة حول المستعمرة أما الانحلال غاما γ فهو مصطلح يطلق على العقديات غير الحالة للدم .



الصورة (2 -1) أشكال الانحلال الدموي (ألفا α ، بيتا β ، غاما γ)

ب- التصنيف المصلي (تصنيف لانسفيلد):

تملك كثير من أنواع العقديات في جدارها الخلوي عديد سكاكر يدعى C- Carbohydrate مستمنع يمكن استخلاصه بسهولة بالحمض الممدد وهو مرتبط بمورين الجدار الخلوي . مخطط لانسفيلد يصنف بشكل أساسي العقديات الحالة بيتا في مجموعات من A إلى U حسب نمط الـ C- Carbohydrate . الزمر الحالة بيتا الأكثر أهمية من الناحية السريرية

النوع	نوع الانحلال	المجموعة	ملاحظات
العقديات الحالة المقيحة Pyogenic, hemolytic streptococci			
العقديات المقيحة S. pyogenes (عقديات الزمرة A) Group A	بيتا حساسة للباسيتراسين	A	▪ عداوى قيحية: أ- موضعية : قوباء, التهاب النسيج الخلوي, التهاب بلعوم ب- معممة: إنتان دم ▪ عداوى سمية:الحمى القرمزية, م. الصدمة السمية ▪ اختلاطات مناعية تالية: حمى رثوية حادة , التهاب كبب و كلية حاد
العقديات اللا لبنية S. agalactiae الزمرة B B	بيتا مقاومة للباسيتراسين	B	التهاب سحايا و إنتان دم عند حديثي الولادة, عداوى اجتياحية عند الأشخاص المؤهبين تستعمر المهبل
(عقديات الزمرة C)	بيتا (ألفا,غاما)	C	نادرة, عداوى قيحية(تشبه عداوى الزمرةA)
(عقديات الزمرةG)	بيتا	G	نادرة, عداوى قيحية(تشبه عداوى الزمرة A)
العقديات الرئوية S. pneumoniae	ألفا تتثبط بالأبتوشين تنحل بأملاح لصفراء	-	عداوى الطرق التنفسية, التهاب سحايا و إنتان دم
العقديات البقرية S. bovis	ألفا و غاما لا تنمو في6.5% Nacl	D	التهاب شغاف, ليست من المكورات المعوية بالرغم من كونها من الزمرة D إذا عزلت من الدم ابحث عن آفات الكولون
عقديات الفم Oral Streptococci			
S. salivarius S. sanguis S. mutans S. mitis	ألفا و غاما لا تتثبط بالأبتوشين , لا تنحل بأملاح الصفراء	A,C,E,F,G ,H, K تكشف أحياناً	عقديات مخضرة S. viridans (توجد في جوف الفم), التهاب شغاف, نخر الأسنان S. mutans, S. mitis, S. sanguis خراجات قيحية
S. anginosus S. constellatus S. intermedius etc			
المكورات المعوية Enterococcus			
المكورات المعوية البرازية E. faecalis المكورات الإليوية E. faecium	ألفا و غاما و بيتا تنمو في 6.5% Nacl	D D	توجد في أمعاء الإنسان و الحيوان , التهاب شغاف , عداوى مشفوية , عداوى بولية تناسلية

الجدول 2-1 : المكورات العقدية و المعوية الممرضة الأكثر أهمية

هي الزمر A و B (الجدول2-1). يتبارز البروتين M من الغشاء الخارجي للخلية و يلعب دوراً معاكساً لعملية البلعمة. وهو أكثر عوامل الفوعة أهمية و تبعاً له تحدد الأنماط المصلية للزمرة A و يبلغ عددها حوالي 80 نمطاً مصلياً و الإصابة بنمط معين تولد مناعة لهذا النمط فقط و هذا يفسر تكرر الإصابة بعقديات الزمرة A . هناك ذراري معينة أو أنماط مصلية معينة مسؤولة بشكل أساسي عن اختلاط الحمى الرثوية بينما هناك أنماط أخرى مسؤولة عن اختلاط التهاب الكبب و الكلية الحاد . بالرغم من أن البروتين M يعتبر مضاد البلعمة الرئيسي إلا أن العقديات المقيحة تملك محفظة من عديدات السكاريد لها دور مضاد للبلعمة أيضاً .

إن المكورات العقدية زمرة A (العقدية المقيحة) هي من بين أهم العوامل الممرضة للإنسان ، فهي أشيع سبب جرثومي لالتهاب البلعوم ، وهي تلتصق بالبشرة البلعومية عن طريق أشواك يغطيها حمض الليبوتيكوئيك و البروتين وهي عادةً **حساسة للباسيتراسين** ، وهذا معيار تشخيصي هام .

العقديات زمرة **B** (العقدية الحليبية) تستعمر الطريق التناسلي لبعض النساء . ويمكن أن تسبب السحايا و انتان الدم عند الوليد . وهي عادة مقاومة للباسيتراسين وتحلمه الهيبورات .

الزمرة D تتضمن المكورات المعوية البرازية Enterococcus faecalis و المكورات المعوية الألبوية Enterococcus faecium والمكورات غير المعوية مثل S. bovis . المكورات المعوية هي من أعضاء فلورا الكولون و تسبب عداوى بولية و صفراوية والتهاب شغاف . وهي جراثيم يمكنها النمو بتركيز ملحي عال 6.5% و لا تنحل بالصفراء و البنسلين G لا يقتلها لذلك يجب مشاركته بالأمينوغليكوزيدات. يمكن استخدام الفانكوميسين في علاجها لكن نسبة الذراري المقاومة له أخذت بالارتفاع خاصة المكورات المعوية الألبوية .

عقديات الزمرة D غير المعوية مثل العقديات البقرية يمكن أن تسبب عداوى مشابهة لكنها أقل صلابة من سابقتها فهي لا تنمو بتركيز ملحي 6.5% و حساسة للبنسلين G .

زمر العقديات C,E,F,G, H,& K-U نادراً ما تسبب أمراضاً بشرية .

العقديات غير الحالّة للدم بيتا:

بعضها غير حال للدم و بعضها حال للدم من النمط ألفا . العقديات الحالة للدم ألفا الرئيسية هي العقديات الرئوية S. pneumoniae و مجموعة العقديات المخضرة S. viridans group مثل S. mitis, S. mutans, S. sanguis وهي على عكس العقديات الرئوية لا تتثبط بالأوبتوشين و لا تنحل بالصفراء. العقديات المخضرة هي جزء من فلورا الفم لكنها يمكن أن تصل إلى المجرى الدموي في ظروف معينة و تسبب التهاب الشغاف الجرثومي . و العقديات الطافرة S. mutans تصنع عديدات سكاكر (دكستران) توجد في اللويحة السنية و تقود إلى النخر السني.

المكورات العقدية البتيدية *Peptostreptococcus*:

وهي جراثيم لاهوائية Anaerobic أو محبة الهواء القليل Microaerophilic , تحدث أنماط مختلفة من الانحلال الدموي وهي من أعضاء الفلورا الطبيعية للفم و المعي و الطريق التناسلي الأنثوي و تشارك هذه الجراثيم في العداوى اللا هوائية المختلطة (الناجمة عن عدة جراثيم بعضها لاهوائي و البعض الأخر مخير)

مثل المكورات العقدية البتيدية و العقديات المخضرة , كليهما أعضاء فلورا الفم و نجدهما في خراجات الدماغ التالية لتداخل جراحي سني . الأنواع الأكثر عزلاً من العينات المرضية منها هي الـ P. magnus و الـ P. anaerobius .

الإمراضية :

تسبب العقديات المقيحة الزمرة A المرض بثلاثة آليات: ***(1)- التهاب قيحي*** يحرض موضعياً في مكان تواجد الجراثيم في الأنسجة. ***(2)- إنتاج ذيفان خارجي*** يسبب أعراضاً سريرية واسعة في أماكن من البدن حيث لا يوجد الجرثوم. ***(3)- مناعية*** وتحدث عندما تتفاعل الأضداد الموجهة ضد مكونة جرثومية بشكل متصالب مع بعض الأنسجة السليمة للمريض (مثال المفاصل الملتهبة بالحمى الرثوية لا يوجد بها جراثيم) أو تشكل معقدات مناعية تؤذي تلك الأنسجة . تنتج عقديات الزمرة A عدة إنزيمات تتعلق بالالتهاب :

1- ***الهيالورونيداز*** و تفكك حمض الهيلورونيك و هو المادة الأساسية للنسيج تحت الجلد و بذلك تسهل انتشار العقديات السريع في العداوى الجلدية و التهاب النسيج الخلوي .

2- ***الستربتوكيناز*** Streptokinase(الفيبروليزين) و تفعل البلازمينوجين ليشكيل البلازمين الذي يحل الفيبرين في العلقة و الخثرة و الصمة ، و يمكن أن تستخدم لحل الخثرة الشريانية الإكليلية عند مرض الاحتشاء القلبي.

3- ***الستربتودورناز*** Streptodornase (***DNase***) تفكك الدنا في النتحات و الأنسجة المتنخرة .تظهر أضداد الـ DNase B في تقيحات الجلد و تستخدم لأغراض تشخيصية . إن مزيج الستربتوكيناز – ستربتودورناز المطبق على الجلد كاختبار جلدي يعطي تفاعلاً إيجابياً عند معظم الكهول مشيراً إلى مناعة خلوية طبيعية. بالإضافة لذلك تنتج عقديات الزمرة A خمس ذيفانات هامة و حالاّت دموية.

1- ***الذيفان المحمر Erythrogenic Toxin*** و يسبب طفح الحمى القرمزية و هو يؤثر بشكل مشابه لتأثير الـ TSST-1 كمستضد فائق super antigen و تنتجه الذراري المستذابة بعاثية جرثومية حاملة للمورثة المسؤولة عن إنتاج هذا الذيفان . إن حقن جرعة الاختبار الجلدي (تفاعل ديك Dick Test) من هذا الذيفان تعطي نتيجة إيجابية عند الأشخاص الذين يفتقدون للأضداد الواقية أي المستعدين للإصابة .

2- ***الستربتوليزين Streptolysin O*** و هي حالّة دموية تتعطل بالأكسدة (حساسة للأكسجين) ، مستمنعة و أضدادها تتشكل بعد عداوى الزمرة A و هذه الأضداد يمكن أن تكون مهمة في تشخيص الحمى الرثوية.

3- ***الستربتوليزين Streptolysin S*** و هي حالّة دموية لا تتعطل بالأكسجين ، غير مستمنعة ، مسؤولة عن الانحلال بيتا حول المستعمرات النامية على الأغار الدموي

4- ***الذيفان الخارجي الرافع للحرارة A*** وهو ذيفان مسؤول عن معظم حالات متلازمة الصدمة السمية العقدية و آلية تأثيره تشبه عمل الـ TSST-1 أي يعمل كمستضد فائق يسبب تحرير كميات كبيرة من السيتوكينات من التائيات المساعدة و البلاعم .

5- ***الذيفان الخارجي B*** وهو إنزيم حال للبروتين (بروتياز) يدمر الأنسجة بسرعة و ينتج بكميات كبيرة من ***الذراري المسببة لالتهاب الصفاق النخري necrotizing fasciitis***

إمراضية عقديات الزمرة B هي من إحداثها لإرتكاس التهابي لكن لم يوصف لها ذيفانات أو إنزيمات سامة للخلايا . لها محفظة من عديدات السكاريد .

الموجودات السريرية Clinical Findings:

عقديات الزمرة A هي أشيع سبب لالتهاب البلعوم الإحمراري Sore Throat بأعراضه المعروفة و يمكن أن تمتد لتسبب التهاب أذن و التهاب جيوب و التهاب خشاء و التهاب سحايا . إذا كانت هذه الجراثيم منتجة للذيفان المحمر و المضيف يفتقد للأضداد النوعية يمكن أن تسبب له الحمى القرمزية. كما يمكن أن تحدث الحمى الرثوية خاصة بعد التهاب البلعوم. وكذلك يمكن أن تسبب متلازمة الصدمة السمية العقدية المشابهة لنظيرتها العنقودية. يمكن لعقديات الزمرة A أن تخترق دفاعات الجلد و تسبب التهاب النسيج الخلوي Cellulitis و الحمرة erysipelas (الصور2-2) و التهاب الصفاق النخري (الغنغرينة العقدية Streptococcal gangrene) و التهاب الأوعية اللمفاوية و إنتان الدم. يمكن أن تدخل الرحم و تسبب التهاب باطن الرحم و حمى النفاس وفي الجلد تسبب القوباء السارية عند الأطفال. كما يمكن أن يحدث التهاب الكبب الكلويةGlomerulonephritis كاختلاط مناعي تالي لإنتان جلدي بها .



Sore Throat scarlet fever ervsipelas

الصور 2-2

عقديات الزمرة B تسبب التهاب سحايا و إنتان دم عند حديثي الولادة بوجود العامل المؤهب الأساسي و هو تمزق الأغشية الماضي عليه أكثر من 18 ساعة عند النساء الحوامل اللاتي تستعمر هذه الجراثيم المهبل عندهن و كذلك الأطفال الخدج (المولودين قبل الأسبوع 37) لديهم خطورة أعلى للإصابة بالمرض. كذلك الأطفال حديثو الولادة من أمهات يفتقدن الأضداد النوعية لعقديات الزمرة B لديهم نسبة أعلى من عداوى الدم و ذات رئة بهذه الجراثيم . كذلك يمكن أن تسبب عقديات الزمرة B عند الكبار ذات رئة و التهاب شغاف و ذات عظم ونقي

و التهاب مفاصل و التهاب باطن الرحم بعد الولادة ويعتبر الداء السكري عاملاً مؤهباً للإنتان بهذه الجراثيم عند الكبار .

العقديات المخضرة ***S. viridans*** (مثل S. mitis ,S. salivarius ,S. sanguis,S. mutans)

هي السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب الشغاف الخمجي , تدخل المجرى الدموي عادة بعد تداخل جراحي على الأسنان و نسبة الوفيات به 100% إذا لم يعالج بشكل فعال . حوالي 10% من التهابات الشغاف تسببها المكورات المعوية . لكن أي جرثوم يدخل المجرى الدموي يمكن أن يستقر على الصمامات المتأذية أو المشوهة . يجب إجراء ثلاثة زروع دم على الأقل بفاصل 2-4 ساعات لضمان عزل الجرثوم المسبب بنسبة تفوق ال90% . العقديات المخضرة خاصة S. anginosus و S. meleri و S. intermedius يمكن أن تسبب خراجات الدماغ غالباً بمشاركة لا هوائيات الفم (إنتان هوائي لا هوائي مختلط). الجراحة السنية هي عامل مؤهب مهم في خراجات الدماغ لأنها تسمح لهذه الجراثيم بدخول المجرى الدموي . كما أن هذه الجراثيم تشارك في عداوى مختلطة في أماكن أخرى من الجسم مثل الخراجات البطنية و الحوضية .

المكورات المعوية ***Enterococcus*** تسبب عداوى السبيل البولي خاصة عند مرضى المشافي . القثاطر البولية و الأدوات التي تدخل الطريق البولي هي عوامل مؤهبة هامة للإصابة بها . كما ورد سابقاً يمكن أن تسبب هذه الجراثيم التهاب شغافاً خمجي خاصة عند المرضى المجرى لهم تداخل جراحي على السبيل الهضمي أو البولي . يمكن أن تسبب أيضاً عداوى حوضية و داخل البطن خاصة بمشاركة اللا هوائيات.

العقديات البقرية ***S. bovis*** هي عقديات من الزمرة D غير المعوية تسبب التهاب الشغاف خاصة عند مرضى كارسينوما الكولون هذه المشاركة قوية لدرجة أن المرضى الذين لديهم انتان دم أو التهاب شغاف بالعقديات البقرية يجب التحري عندهم عن كارسينوما الكولون .

الأمراض غير المقيحة التالية لإصابة بالعقديات:

وهي اعتلالات تعقب عدوى موضعية بعقديات الزمرة A بعد أسابيع و تتظاهر بشكل التهاب في عضو لم يصب بخمج العقديات. مثل التهاب الكبب والكلية الحاد والحمى الرثوية الحادة

وسبب هذا الالتهاب رد فعل مناعي على البروتينات M التي تتفاعل بشكل متصالب مع بعض أنسجة المريض. بعض ذراري العقديات المقيحة S. pyogenes تحمل أنماط معينة من البروتينات M تسبب:

أ- التهاب الكبب و الكلية الحاد (Acute Glomerulonephritis (AGN الذي بشكله النموذجي يحدث بعد 2-3 أسابيع من إنتان جلدي بإحدى تلك الذراري (فمثلاً تسبب الذرية الحاملة للبروتين M نمط 49 الـ AGN بشكل أكثر شيوعاً) . إن الـ AGN أشيع بعد عداوى الجلد منه بعد التهاب لبلعوم أهم العلامات السريرية الواضحة هي فرط التوتر , وذمة الوجه و الكاحلين و البول (المدخن smoky بسبب وجود الكريات الحمر) , يشفى معظم المرضى تماماً و نادراً ما تؤدي عودة العدوى بالعقديات إلى نكس التهاب الكبب.

و الكلية الحاد . يبدأ المرض بتوضع معقدات الضد- المستضد على الغشاء القاعدي الكبي و قد تكون المستضدات المنحلة من أغشية العقديات هي المستضد المحرض و الوقاية تكون بالتخلص الباكر من العقديات المسببة من أماكن الاستعمار الجلدية و ليس بتناول البنسلين بعد بدء الحدثية.

ب- الحمى الرثوية الحادة : بعد 1- 4 أسابيع من العدوى بأي نمط من العقديات زمرة A (عادة التهاب بلعوم) قد تظهر الحمى الرثوية التي تتميز بالحمى و التهاب المفاصل العديد المتنقل و التهاب القلب الذي قد يسبب أذية في العضلة القلبية و الصمامات و يرتفع عيار الـ ASO و سرعة التثفل .لاحظ أن العداوى الجلدية للزمرة A لا تسبب الحمى الرثوية و التي سببها هو رد فعل مناعي ناجم عن تفاعل متصالب بين بعض أنماط البروتينات العقدية M و مستضدات النسيج المفصلي أو القلبي أو الدماغي. فهي مرض مناعي ذاتي يتفاقم بشكل كبير بنكس العدوى العقدية . إذا عولجت العداوى العقدية خلال ثمانية أيام من البدء فيمكن الوقاية من الحمى الرثوية , و بعد هجمة الحمى الرثوية المؤذية للقلب يجب منع عودة الانتان بالوقاية طويلة الأمد .

في الولايات المتحدة أقل من 0.5% من عداوى العقديات زمرة A تؤدي إلى حمى رثوية أما في البلدان المدارية النامية فإن المعدل أعلى من 5% .

التشخيص المخبري :

أ- *الجرثومي:* اللطاخات عديمة الفائدة في التهاب البلعوم لأن العقديات المخضرة أعضاء من الفلورا الطبيعية و لا يمكن تمييزها بالشكل عن العقديات المقيحة الممرضة . أما اللطاخات الملونة المأخوذة من آفات أو جروح الجلد التي تظهر العقديات فمشخصة . و يبدي زرع مسحة من البلعوم أو الآفة على أطباق الأغار الدموي مستعمرات صغيرة شافة حالة للدم β خلال 18-48 ساعة . و إذا تثبطت بالباسيتراسين فالمرجح أنها عقديات زمرة A , بينما تتميز العقديات زمرة B بقدرتها على حلمهة الهيبورات و انتاج بروتين يسبب تعزيز حل الدم على آغار دم الغنم عندما يشرك مع حالة الدم β للعنقودية المذهبة (اختبار CAMP) . تحلمه العقديات زمرة D الأسكولين بوجود الصفراء أي أنها تنتج صباغاً أسوداً على آغار الصفراء – أسكولين . و تقسم العقديات زمرة D إلى مكورات معوية تنمو في 6.5% Nacl و مكورات غير معوية لا تنمو في هذا التركيز الملحي .

ب- *المصلي :* يرتفع عيار ASO سريعاً بعد الانتان بالعقديات الزمرة A أما عيار أضداد الهيالورونيداز و أضداد الدناز DNase فتكون عالية بالعداوى الجلدية بالعقديات الزمرة A .

المعالجة و الوقاية :

كل العقديات زمرة A حساسة للبنسلين G ولكن لا يستفيد مرضى AGN و لا الحمى الرثوية من المعالجة بالبنسلين بعد بدء المرض. إن التهاب الشغاف الذي تسببه معظم العقديات المخضرة قابل للشفاء بالمعالجة المطولة بالبنسلين . و يمكن القضاء على التهاب الشغاف بالمكورات المعوية بالبنسلين مشاركاً مع الأمينوغليكوزيد. معظم العقديات زمرة B متحملة للبنسلين , و قد تتطلب معالجة بمشاركة دوائية للتخلص منها في عداوى الوليد . تتضمن الوقاية من الحمى الرثوية معالجة فورية لالتهاب البلعوم بالعقديات زمرة A بالبنسلين. وإن الوقاية من العداوى العقدية (عادة بالبنزاتين بنسلين مرة شهرياً لعدة سنوات)

عند الذين أصيبوا بالحمى الرئوية هام للوقاية من نكس المرض. و لا يوجد دليل على أن المرضى الذين أصيبوا بـــ AGN يتطلبون وقاية مشابهة بالبنسلين. لا يوجد لقاحات متوفرة ضد العداوى العقدية .

المكورات العقدية الرئوية *Streptococcus pneumoniae*:

الأمراض:

تسبب المكورات الرئوية ذات الرئة و تجرثم الدم و ذات السحايا و عداوى الطرق التنفسية العلوية كالتهاب الأذن و التهاب الجيوب .

المميزات الهامة :

تأخذ هذه المكورات شكلاً رمحياً Lanced shaped أو كروية تصطف بشكل أزواج (مكورات مزدوجة, الصورة 2-3) أو سلاسل قصيرة . و هي تحدث انحلالاً دموياً من النمط α على الآغار الدموي و على عكس العقديات المخضرة فهي تنحل بالصفراء أو دي أوكسي كولات , و يتثبط نموها بالأوبتوشين .

تمتلك المكورات الرئوية محفظة عديدة سكريد لها أكثر من 85 نمط مستضدي منفصل . وباستخدام المصول الضدية النوعية للنمط تنتفخ المحفظة (تفاعل Quellung), ويمكن التعرف على النمط بهذا الاختبار. إن المحفظة هي عامل فوعة مهم فهي تعيق البلعمة و تسهل الاجتياح . و الأضداد النوعية للمحفظة تطهو الجرثوم فتسهل البلعمة و تعزز المقاومة . و تظهر هذه الأضداد عند الإنسان إما بسبب الانتان (عرضي أو لا عرضي) أو بسبب اللقاح عديد السكاريد . إن عديدات السكاريد المحفظية تحرض بشكل رئيسي استجابة بالخلايا البائية (أي مستقلة عن الخلايا التائية). أحد المكونات السطحية الأخرى الهامة للعقديات الرئوية هي الكاربوهيدرات في الجدار الخلوي تدعى المادة C وهي هامة طبياً ليس لذاتها إنما لتفاعلها مع البروتين المصلي الطبيعي الذي ينتجه الكبد والذي يسمى البروتين الارتكاسي C (CRP). يعرف الـــ CRP ببروتين الطور الحاد و يرتفع تركيزه حتى ألف ضعف في الالتهابات الحادة, وهو ليس ضد (حيث إن الأضداد هي من الغاماغلوبولينات) بل هو بيتا غلوبولين . (تحتوي البلازما على غلوبولينات ألفا , بيتا, غاما) . لاحظ أن الـــ CRP هو مشعر غير

نوعي للالتهاب و يرتفع بوجود كثير من المتعضيات و ليس فقط العقديات الرئوية .

سريرياً:

يقاس CRP الموجود في المصل لدي الإنسان في المختبر عن طريق تفاعله مع كربوهيدرات العقديات الرئوية . و إن الأهمية الطبية للـ CRP تكمن في أن ارتفاعه يعتبر مؤشر لخطورة حدوث أزمات قلبية , دلالاته أفضل من ارتفاع عيار الكولسترول .

الانتقال:

الإنسان هو الثوي الطبيعي للمكورات الرئوية و لا يوجد مستودع حيواني لها. لا تعتبر عداوى المكورات الرئوية سارية لأن نسبة من الناس الأصحاء (من 5-50%) يحملون هذه الجراثيم في البلعوم الفموي . و المقاومة لها عالية عند الشباب الأصحاء و لا ينجم المرض إلا عندما توجد عوامل مؤهبة.

الإمراضية:

إن حمض الليبوتيكويك lipoteichoic الذي يفعل المتممة و يحرض على إنتاج السيتوكينات الالتهابية , يساهم بحدوث الاستجابة الالتهابية و متلازمة الصدمة السمية التي تحدث عند المرضى مضعفي المناعة . يبقى عديد السكاريد المحفظي عامل الفوعة الأهم و بالتالي فإن للأضداد المحفظية دوراً واقياً مهماً. كما تساهم في الإمراضية أيضاً الحالّة الرئوية Pneumolysin و التي تسبب انحلال الدم ألفا. كذلك تنتج هذه الجراثيم IgA بروتياز التي تعزز قدرة المتعضية على استعمار مخاطية الطرق التنفسية العلوية . تتكاثر المكورات الرئوية في النسج و تسبب الالتهاب , و عندما تصل إلى الأسناخ الرئوية يحدث انصباب للسوائل و الكريات الحمر و البيض مما يؤدي إلى تكثف الرئة. و أثناء الشفاء تبلعم المكورات الرئوية, و تهضم وحيدات النوى الحطام ويتراجع التكثف.

تتضمن العوامل التي تنقص المقاومة و تؤهب للإنتان بالمكورات الرئوية: 1- الانسمام الكحولي أو الدوائي , أو أي أذية دماغية أخرى يمكن أن تثبط منعكس السعال و تزيد استنشاق المفرزات. 2- أمراض الجهاز التنفسي (العداوى الفيروسية) و تجمع المخاط و الانسداد

القصبي و أذية الجهاز التنفسي بالمخرشات (التي تؤذي سلامة حركة الغطاء الهدبي المخاطي). 3- اضطراب الحرائك الدورانية (مثل الاحتقان الرئوي و قصور القلب) . 4- استئصال الطحال 5- بعض الأمراض المزمنة مثل فقر الدم المنجلي و النفروز. كما أن رضوض الرأس التي تسبب خروج السائل الدماغي الشوكي من الأنف تعتبر عاملاً مؤهباً لالتهاب سحايا بالمكورات الرئوية .

الموجودات السريرية :

تبدأ ذات الرئة غالباً فجأة بنافض و حمى وسعال و ألم جنبي، و يكون القشع أحمر أو بنياً (صدأ). و يحدث تجرثم الدم في 15-25% من الحالات . قد يبدأ الشفاء العفوي خلال 5-10 أيام مع ظهور أضداد المحفظة. إن المكورات الرئوية سبب بارز لالتهاب الأذن الوسطى و التهاب الجيوب و التهاب القصبات القيحي و ذات السحايا الجرثومية .

التشخيص المخبري:

يمكن مشاهدة المكورات الرئوية في القشع كجراثيم مسيطرة باللطاخات الملونة بطريقة غرام أو بتفاعل انتفاخ المحفظة باستعمال المصل الضدي متعدد القوى . تشكل المكورات الرئوية على الأغار الدموي مستعمرات صغيرة حالة للدم ألفا يتثبط نموها بالأوبتوشين Optochin , و يكون زرع الدم إيجابياً في 15-25% من حالات عداوى المكورات الرئوية و عادة يكون زرع السائل الدماغي الشوكي إيجابياً في التهاب السحايا.

المعالجة:

بسبب زيادة عدد الذراري المقاومة للبنسلين يجب إجراء اختبار الحساسية للصادات على المكورات الرئوية المعزولة من العينات المرضية. معظم المكورات الرئوية حساسة للبنسلينات و الإريثروميسين .في العداوى الشديدة يعتبر البنسلين G هو الصاد المفضل بينما يمكن استخدام البنسلين الفموي V في العداوى الخفيفة . وعند وجود حساسية للبنسلين يمكن استخدام الإريثروميسين أو أحد مشتقاته مثل الأزيثروميسين .حوالي 25%من ذراري المكورات الرئوية المعزولة في الـ USA تبدي مستوى منخفض من المقاومة للبنسلين. كما تبدى

ذراري متزايدة العدد (حوالي 15% أو أكثر) مقاومة عالية للبنسلين , يعزى ذلك إلى تغيرات متعددة في البروتينات الرابطة للبنسلين. لا تنتج المكورات الرئوية البيتالاكتاماز . يعتبر الفانكوميسين الدواء المختار لمعالجة تلك الذراري المقاومة للبنسلين لكن الذراري المتحملة للفانكوميسين و الذراري متعددة المقاومة للصادات أخذت في الظهور على أية حال.

الوقاية:

على الرغم من فعالية المعالجة بالمضادات الحيوية يبقى معدل الوفيات مرتفعاً عند المسنين (أكبر من 65 سنة) و مضعفي المناعة و خاصة مستأصلي الطحال و الأشخاص المنهكين . يجب تمنيع هذه المجموعة من المؤهبين بلقاح عديد السكاريد المحفظي عديد القوى polyvalent (23 نمط) و هو لقاح آمن و فعال يعطي مناعة طويلة الأمد (15 سنة على الأقل) . ينصح بجرعة داعمة منه لكل من 1- الأشخاص بعمر فوق ال65 الذين مضى على تلقيحهم خمس سنوات أو أكثر 2- الأشخاص اللا طحاليين بين 2- 65 سنة و مرضى الايدز و الخاضعين لعلاجات كيماوية للسرطان أو لأدوية كابتة للمناعة لمنع رفض الطعوم عند زراعة الأعضاء . يعطى البنسلين الفموي للأطفال الصغار مستأصلي الطحال أو المصابين بنقص الغاماغلوبولين الخلقي لأن مثل هؤلاء الأطفال هم عرضة لعداوى المكورات الرئوية و استجابتهم للقاح تكون ضعيفة .

هناك لقاح آخر مختلف للمكورات الرئوية يحتوي على عديد السكاريد المحفظي مقترناً مع بروتين حامل (ذوفان الخناق) يعطى للأطفال تحت السنتين للوقاية من عداوى الدم و التهاب السحايا و التهاب الأذن الوسطى. يحتوي اللقاح على عديد السكاريد المحفظي للأنماط المصلية السبعة الأشيع من المكورات الرئوية



الصورة 2-3 المكورات الرئوية في محضر تلوين غرام من السائل الدماغي الشوكي

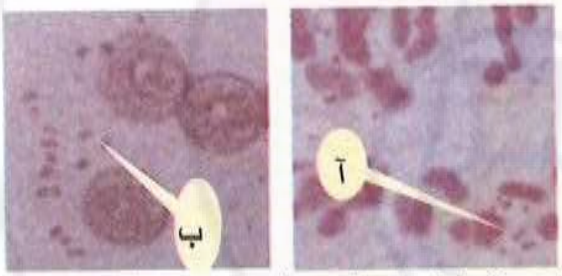
وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

المكورات سلبية الغرام
Gram- Negative Cocci

النيسرية Neisseria

الأمراض

يضم جنس النيسيريات نوعين هامين ممرضين للإنسان هما النيسيريات السحائية والنيسيريات البنية . حيث تسبب الأولى التهاب السحايا وتجرثم دم بالسحائيات ، وتعتبر السبب الإنتاني الأول لوفيات الأطفال في الولايات المتحدة . أما الثانية فتسبب السيلان البني وهو ثاني أشيع مرض جرثومي مبلغ عنه في الولايات المتحدة (الجدول 3-1 و 3-2) ، كما أنها تسبب التهاب ملتحمة عند الوليد والداء الحوضي الالتهابي (PID)



الصور 3-1مكورات النيسرية محضر تلوين غرام
آ- من مفرزات إحليلية ب- من زرع دم

مميزات هامة

النيسرية هي مكورات سلبية الغرام تشبه أزواج حبات البن المتقابلة (الصور 3-1على اليسار)

1- تملك النيسرية السحائية محفظة من عديد السكاريد مهمة تعزز فوعتها بفعلها المضاد للبلعمة و تحريضها على تشكل أضداد واقية (جدول3-3) . تقسم المكورات السحائية تبعاً لنوع المستضد المحفظي عديد السكاريد إلى 13نمط مصلي serotype على الأقل .

2-ليس للنيسرية البنية محفظة عديد سكريد ولكن لها أنماط مصليه عديدة تبعاً لنوع المستضدات البروتينية الهدبية. يحصل تغيير مستضدي ملحوظ في تلك البروتينات الهدبية نتيجة إعادة الترتيب المورثي Chromosomal rearrangement الأمر الذي يفسر وجود أكثر 100 نمط مصلي معروف و بالتالي صعوبة الحصول على لقاح .

في المكورات البنية ثلاثة بروتينات غشائية خارجية (البروتين I و II وIII). يلعب البروتين II دوراً في التصاق الجرثوم على الخلايا وهو كمستضد يخضع لتغييرات مستمرة أيضاً .

النيسيريات هي جراثيم سلبية الغرام وبالتالي تحتوي على ذيفان داخلي في غشائها الخارجي . الذيفان الداخلي للنيسرية السحائية هو عديد سكاريد شحمي LPS مشابه لنظيره في العصيات سلبية الغرام لكن الذيفان الداخلي للنيسرية البنية هو قليل سكريد شحمي LOS Lipooligosaccharide و كل من LPS و LOS يحتوي الشحم آ ولكن LOS تنقصه السلاسل الجانبية الطويلة من السكاريد المتكررة في LPS .

يتثبط نمو النيسرية بنوعيها بواسطة المعادن الزهيدة السامة و الحموض الدسمة الموجودة في بعض الأوساط الزرعية (مثال أطباق الأغار الدموي). ولذا فهي تزرع على الأغار الشوكولاتي الحاوي على الدم المسخن لدرجة 80° والذي يعطل هذه المثبطات . النيسرية هي إيجابية الأكسيداز أي أنها تحتوي إنزيم السيتوكروم C . وهذا فحص مخبري تشخيصي هام تعرض فيه المستعمرات الجرثومية لمركب phenylenediamine فتتحول إلى اللون الأسود نتيجة أكسدة هذا الكاشف بواسطة الإنزيم المذكور .

إن جنس النايسيريا هو أحد أفراد عائلة النيسريات . هناك جنس منفصل من تلك العائلة يحتوي على جراثيم المواركسيلة النزلية Moraxella catarrhalis وهي جزء من فلورا البلعوم الطبيعية لكنها يمكن أن تسبب عداوى الطرق التنفسية مثل التهاب الجيوب و التهاب الأذن الوسطى و التهاب القصبات و ذات الرئة. هذه الجراثيم وأخرى مثل البرانهاميلة Branhamella والكينغيلة Kingella والراكدة Acinetobacter ستدرس لاحقاً (المواركسيلة النزلية هو الاسم الجديد لما كان يعرف ب البرانهاميلة النزلية) .

1 - *النيسيريات السحائية Neisseria meningitidis*

الإمراضية و الوبائيات :

الإنسان هو الثوي الوحيد للمكورات السحائية. تنتقل هذه الجراثيم بالقطيرات المحمولة بالهواء و تستعمر أغشية البلعوم الأنفي لتصبح جزءاً من الفلورا العابرة في السبيل التنفسي العلوي.

الحملة هم عادة لا عرضيين، يمكن للجرثوم أن يدخل إلى الدوران الدموي من البلعوم الأنفي ثم ينتشر إلى مناطق معينة كالسحايا والمفاصل أو في كامل الجسم (تجرثم الدم بالسحائيات). يبقى حوالي 5% من الحملة مزمنين ويشكلون بذلك مصدرا للعدوى وترتفع نسبة الحملة إلى حوالي35%من الناس الذين يعيشون في التجمعات المغلقة كالتجمعات العسكرية الأمر الذي يفسر التواتر العالي لالتهاب السحايا في القوات المسلحة وذلك قبل استعمال اللقاح. كما أن نسبة الحملة عالية أيضا عند الأشخاص ذوي التماس المباشر مع المرضى (أفراد العائلة). كما حدثت تفشيات من أمراض المكورات السحائية لدى الطلاب القاطنين في الوحدات السكنية الجامعية.

العقديات الرئوية و النيسرية السحائية تسبب أكثر من 80% من حالات التهاب السحايا الجرثومي عند الأشخاص فوق السنتين من العمر. المكورات السحائية وخاصة الزمرة A هي الأكثر احتمالا لإحداث أوبئة التهاب السحايا .

وبشكل عام فإن النيسرية السحائية تحتل المرتبة الثانية بعد العقديات الرئوية كسبب لالتهاب السحايا، ولكنها السبب الأكثر شيوعاً عند الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 2- 18 سنة.

جدول 3 - 1 النيسيريات الهامة من الناحية الطبية

النوع	مكان الدخول	محفظة عديدة السكاريد	تخمير المالتوز	إنتاج البيتا لاكتاماز	توفر اللقاح
النيسيريات السحائية N. meningitidis	السبيل التنفسي	+	+	لا	+
النيسيريات البنية N. gonorrhoeae	السبيل التناسلي	-	-	بعضها	-

كل النيسيريات إيجابية الأكسيداز

تملك المكورات السحائية ثلاثة عوامل فوعة هامة :

1- المحفظة عديدة السكاريد التي تمكن المتعضية من مقاومة البلعمة التي تقوم بها الكريات البيض كثيرات النوى PMN .

2- الذيفان الداخلي (LPS) الذي يسبب حمى و صدمة وتغيرات فيزيولوجية مرضية أخرى (يمكن للذيفان الداخلي بشكله النقي أن يسبب العديد من التظاهرات السريرية الملاحظة في تجرثم الدم بالمكورات السحائية).

3- بروتياز الغلوبولين المناعي A (IgA) و التي تساعد الجراثيم على الالتصاق بأغشية السبيل التنفسي العلوي عن طريق تخريبها للغلوبولين IgA الإفرازي .

تتناسب المقاومة للمرض مع وجود الأضداد الموجهة ضد المحفظة عديدة السكاريد وتظهر الأضداد الواقية عند معظم الحملة بعد أسبوعين من الاستعمار . أما المناعة فهي نوعية للزمرة و بالتالي يمكن لشخص يحمل أضداداً واقية لزمرة معينة أن يكون عرضة للإصابة بجراثيم زمرة أخرى . تعتبر المتممة جزءاً هاماً من دفاعات الثوي و يلاحظ أن المصابين بعوز المتممة وخاصة المكونات متأخرة العمل (C6- C9) لديهم نسبة عالية من الإصابة بتجرثم الدم بالسحايا .

الموجودات السريرية

إن أهم تظاهرتين سريريتين للمرض هما إنتان دم بالمكورات السحائية و التهاب السحايا . الشكل الأكثر شدة وهو إنتان دم بالمكورات السحائية يعرف بمتلازمة ووترهاوس فريد ريكسون Waterhouse-Friderichsen syndrome و تتميز بحمى شديدة ، صدمة ، فرفريات منتشرة بشكل واسع, تخثر منتشر داخل الأوعية, نقص صفيحات و قصور الغدة الكظرية. أما أعراض التهاب السحايا بالمكورات السحائية فهي تشبه تلك الملاحظة في التهاب السحايا الجرثومي وتشمل الحمى ، الصداع ، صلابة العنق وزيادة الكريات البيض المفصصة في السائل الدماغي الشوكي .

التشخيص المخبري

الإجراءات الرئيسية تتضمن اللطاخة وتلوين غرام و زرع الدم و السائل الدماغي الشوكي . يمكن وضع تشخيص تخميني لالتهاب سحايا بالمكورات السحائية عند مشاهدة مكورات سلبية الغرام في لطاخة السائل الدماغي الشوكي .

تنمو النيسرية بالشكل الأمثل على الأغار الشوكولاتي المحضون بجو CO_2 5% و بدرجة حرارة 37°C (الصورة 3-2). كما يمكن وضع تشخيص تخميني لالتهاب سحايا بالمكورات السحائية عند نمو مستعمرات إيجابية الأكسيداز لمكورات ثنائية سلبية الغرام. التفريق بين السحائية و البنية يتم بالاعتماد على تخمير السكاريد فالمكورات السحائية تخمر المالتوز في حين لا تخمره البنية , كلا النوعين يخمر الغلوكوز . يمكن استخدام الومضان المناعي لتحديد هوية هذه الأنواع , الاختبارات المصلية لكشف الأضداد غير مفيدة في التشخيص السريري. على أية حال هناك إجراء يمكن أن يساعد في التشخيص السريع لالتهاب السحايا بالنيسرية السحائية هو اختبار تراص اللاتكس الذي يكشف عديدات السكاريد المحفظية في السائل الدماغي الشوكي.

جدول 3 -2 : المميزات السريرية الهامة للنيسيريات

المتعضية	نمط الإمراضية	المرض النموذجي	المعالجة
النيسرية السحائية	قيحي	التهاب سحايا– إنتان دم بالمكورات السحائية	البنسلين
النيسرية البنية	قيحي		
	1- موضعي	السيلان البني مثل التهاب إحليل- التهاب عنق الرحم	السفترياكسون مع الدوكسيسيكلين
	2- صاعد	الداء الحوضي الالتهابي PID	السفترياكسون مع الدوكسيسيكلين
	3- منتشر	إنتان منتشر بالبنيات	السفترياكسون
	4- ولادي	التهاب ملتحمة, التهاب العين الولادي	السفترياكسون

جدول 3 -3 خصائص عديد السكاريد المحفظي للمكورات السحائية

- يعزز الفوعة عن طريق دوره المضاد للبلعمة
- هو مستضد يحدد المجموعات المصلية .
- هو مستضد يمكن تحريه في السائل الدماغي الشوكي عند المصابين بالتهاب السحايا
- هو المستضد في اللقاح

المعالجة:

البنسلين G هو العلاج المختار لعداوى المكورات السحائية. الذراري المقاومة للبنسلين نادرة لكن تلك المقاومة للسلفاناميد هي شائعة.

الوقاية:

يستعمل كل من التمنيع و الوقاية الكيماوية في الوقاية من أمراض المكورات السحائية . يمكن استعمال الريفامبين أو السيبروفلوكساسين للوقاية عند الأشخاص الذين على تماس مباشر مع المريض . وهذه الأدوية مفضلة بسبب إفرازها في اللعاب على عكس البنسلين G. إن لقاح المكورات السحائية والحاوي عديد السكاريد المحفظي للذراري A, C , Y, و W 135 هو فعال ضد جائحات التهاب السحايا و تقليل نسبة الحملة خاصة عند طواقم العسكريين. يجب إعطاء اللقاح للأشخاص المسافرين إلى المناطق الموبوءة ، كما يجب تشجيع القاطنين في السكن الجامعي على أخذ اللقاح كوقاية . والجدير بالذكر أن اللقاح لا يحتوي عديد سكريد الزمرة B والتي هي مستمنعة ضعيفة عند الإنسان .

2 – النيسيريات البنية *Neisseria gonorrhoeae*

الإمراضية والوبائيات

مثل المكورات السحائية، تسبب المكورات البنية المرض عند الإنسان فقط. تنتقل هذه الجراثيم جنسيا في العادة، ويمكن لحديثي الولادة أن يصابوا أثناء الولادة . المكورات البنية حساسة تماماً للجفاف و البرودة لذلك يضمن الانتقال الجنسي بقاءها حية .

السيلان البني يكون عادة عرضي عند الرجال ولكنه غالباً غير عرضي عند النساء. وتعتبر العداوى في السبيل التناسلي أشيع مصدر لهذه الجراثيم ، ولكن الإنتانات البلعومية و المستقيمة الشرجية هي أيضاً مصادر هامة للعدوى .

تشكل الأهداب Pili أحد أهم عوامل الفوعة وذلك بسبب تواسطها عملية الالتصاق على خلايا المخاطية و معاكستها للبلعمة فذراري المكورات البنية المهدبة هي عادة فوعية virulent أما الذراري غير المهدبة فهي لا فوعية.

يوجد عاملا فوعة في جدار الخلية و هما *قليل السكاريد الشحمي* ***LOS*** (شكل معدل من الذيفان الداخلي) و *بروتينات الغشاء الخارجي* التي توجه عملية الاجتياح بواسطة الإندخال الخلوي endocytosis و يلاحظ إن الذيفان الداخلي في المكورات البنية أضعف منه في المكورات السحائية ، و لذلك يكون المرض أقل شدة عند دخول المكورات البنية إلى الدوران الدموي مقارنة بالمكورات السحائية . تستطيع بروتياز IgA الجرثوم حلمهةIgA الإفرازي و الذي يقوم بإعاقة التصاق الجرثوم على المخاطية . المكورات البنية ليس لها محفظة. إن وسائل الدفاع الرئيسية للثوي ضد المكورات البنية هي أضداد IgA و IgG والمتممة و العدلات. تتم عملية الطهيopsonization المتواسطة بالأضداد و القتل ضمن البالعات لكن تكرار الإنتان يحدث بشكل شائع نتيجة للتغييرات المستضدية في الأهداب وبروتينات الغشاء الخارجي. تخمج المكورات البنية سطوح المخاطية بشكل رئيسي مثل الإحليل و المهبل لكن الانتشار الدموي قد يحدث. تسبب بعض الذراري عداوى منتشرة بنسبة أكبر من غيرها ، إن أهم مميزات هذه الذراري هي مقاومتها للتأثير القاتل للأضداد و المتممة. إن آلية هذه المقاومة المصلية غير مؤكدة و لكن وجود البروتين المسامي(porin A) في الجدار الخلوي –والذي يعطل المركب C3b من المتممة – يبدو أن له دوراً هاماً في هذه الآلية .

يعتمد حدوث عداوى منتشرة على فعالية دفاعات الثوي و ليس فقط على نوعية الذراري الجرثومية المسببة . حيث إن الأشخاص المصابين بعوز في مكونات المتممة متأخرة العمل (C9- C6) هم عرضة للإصابة بعداوى منتشرة كما هي الحال عند النساء أثناء الطمث و الحمل. تظهر العداوى المنتشرة بدءا من عداوى لا عرضية الأمر الذي يشير إلى أن الالتهاب الموضعي يمكن أن يعيق عملية انتشار الإنتان .

الموجودات السريرية

تسبب المكورات البنية عداوى موضعية. عادة في السبيل التناسلي و عداوى منتشرة مع توضعات في أعضاء متعددة . يتميز السيلان البني لدى الرجال بشكل رئيسي بالتهاب إحليل يترافق مع عسر تبول مع مفرزات قيحية. ويمكن أن يحدث التهاب بربخ . أما عند النساء فيتوضع الإنتان بشكل أساسي في داخل عنق الرحم مسبباً مفرزات مهبلية قيحية مع نزف بين

الطموث (التهاب عنق الرحم). إن أشيع اختلاط عند النساء هو الإنتان الصاعد إلى البوقين (التهاب ملحقات و PID) و الذي قد يقود إلى العقم أو الحمل الهاجر بسبب التندب و الانسداد الحاصل في البوقين . يتظاهر الإنتان المنتشر بالبنيات (DGI) Disseminated gonococcal infectionعادة كالتهاب مفاصل و التهاب غمد الأوتار أو بثرات جلدية . و الإنتان المنتشر هو أشيع سبب لالتهاب المفصل الجرثومي عند البالغين النشاطين جنسياً . وغالباً يكون التشخيص السريري للـ DGI صعب التأكيد مخبرياً ذلك أنه وفي أكثر من 50% من الحالات يكون الزرع سلبيا .

تتضمن أماكن الإصابة الأخرى كل من الحلق ، العينين ، الناحية الشرجية المستقيمة . تلاحظ العداوى الشرجية المستقيمة عند النساء أو الرجال المثليين بشكل رئيسي وتكون عادة لا عرضية إلا أنه يمكن أن يلاحظ مفرزات دموية أو قيحية (التهاب شرج) أحيانا . وفي الحلق فيحدث التهاب بلعوم ولكن غالبية المرضى يكونون لا عرضيين. التهاب الملتحمة القيحي (التهاب العين الولادي) عند حديثي الولادة يحصل نتيجة انتقال المكورات البنية من الأم إلى الوليد خلال المرور بالقناة الولادية. تناقص معدل حدوث التهاب العين الولادي خلال السنوات الأخيرة نتيجة استخدام الوقاية بمرهم الإريثروميسين العيني (أو نترات الفضة) على نطاق واسع بعد الولادة مباشرة. يحدث التهاب الملتحمة البني عند البالغين نتيجة انتقال المتعضية من الأعضاء التناسلية للعين. يمكن أن يرافق السيلان البني أمراض أخرى تنتقل أيضاً عن طريق الجنس مثل الإفرنجي و التهاب الإحليل اللا بني الذي تسببه الكلاميديا التراخومية ولهذا يجب اتخاذ الإجراءات التشخيصية و العلاجية المناسبة .

التشخيص المخبري

يعتمد التشخيص العداوى الموضعية على تلوين غرام وزرع المفرزات عند الرجال فإن وجود مكورات مزدوجة سلبية الغرام ضمن الكريات البيض مفصصة النوى في عينة من مفرزات الإحليل يكون كافي للتشخيص . وعند النساء يمكن أن تكون اللطاخة الملونة بتلوين غرام لوحدها صعبة التفسير و لهذا يجب إجراء الزرع . حيث إن اللطاخة المحضرة من مفرزات عنق الرحم قد تكون إيجابية كاذبة لوجود مكورات سلبية الغرام في الفلورا الطبيعية للسبيل

التناسلي ، أو تكون سلبية كاذبة نتيجة عدم القدرة على مشاهدة الأعداد القليلة من المكورات البنية عند استعمال العدسة الغاطسة . كما يجب إجراء الزرع عند الشك بالتهاب بلعوم أو التهاب مستقيمي شرجي بالبنيات . تزرع العينات المأخوذة من المخاطيات كالإحليل وعنق الرحم على وسط تاير مارتن Thayer- Martin وهو عبارة عن أغار شوكولاتي يحتوي على الصادات الحيوية (مثل الفانكوميسين ، كوليستين ، تريميتوبريم ، نيستاتين) وذلك لتثبيط نمو الفلورا الطبيعية وتحضن بجو 5% O_2 ، 10% CO_2 (الصور 3-2).

إن وجود مستعمرات إيجابية الأكسيداز تتكون من مكورات مزدوجة سلبية الغرام كافي للقول بأن هذة الذرية المعزولة هي من جنس النيسيريات . أما التحديد النوعي للمكورات البنية فيتم إما عن طريق تخميرها للغلوكوز لكن ليس للمالتوز أو عن طريق التلوين بالأضداد المتألقة . أما العينات المأخوذة من الأماكن العقيمة كالدم أو السائل المفصلي فيمكن زرعها على الأغار الشوكولاتي بدون صادات وذلك لعدم وجود فلورا منافسة .

يوجد اختباران سريعان لتحري وجود المكورات البنية في العينات المرضية هما المقايسة المناعية الامتزازية المرتبطة بالإنزيم ELISA والتي تتحرى مستضدات المكورات البنية ، و اختبارات مسابر الدنا التي تكشف المورثات الريبوزومية لهذه الجراثيم أما الاختبارات المصلية التي تتحرى وجود أضداد البنيات فهي غير مفيدة في التشخيص .

المعالجة

يعتبر السفترياكسون الدواء المختار في المعالجة في عداوى البنيات غير المختلطة . وعندما يكون المريض متحسساً للبنسلين يمكن استعمال السيبروفلوكساسين أو السبكتينوميسين . وبسبب شيوع العداوى المختلطة بالكلاميديا التراخومية يجب إضافة التتراسيكلين أيضاً. ويجب متابعة الحالة بالزرع بعد أسبوع من إتمام المعالجة لتحديد ما إذا كانت المكورات البنية ما تزال موجودة. قبل منتصف الخمسينات كانت كل المكورات البنية حساسة جداً للبنسلين فيما بعد ظهرت ذراري ذات مقاومة منخفضة للبنسلين و صادات أخرى كالتتراسيكلين والكلورامفنيكول. هذا النمط من المقاومة يتم تشفيره بالصبغيات الجرثومية ويعود إلى نقص دخول الدواء للمتعضية أو لتعديل مواقع ارتباط الدواء وليس نتيجة التفكيك الإنزيمي للدواء .

في عام 1976 تم عزل ذراري منتجة البنسليناز PPNG تبدي مقاومة عالية للبنسلين . يتم تشفير البنسليناز بواسطة البلازميد . وتعتبر هذه الذراري الآن ذراري شائعة في مناطق كثيرة من العالم. حوالي 10% أو أكثر من الذراري المعزولة هي مقاومة . كما أن الذراري المقاومة للفلوروكينولونات كالسيبروفلوكساسين قد أضحت مشكلة هامة.

الوقاية

تتم الوقاية من السيلان البني عن طريق استعمال الواقي الذكري والعلاج السريع للحالات العرضية والأشخاص الذين هم على تماس مباشر . يجب التبليغ عن حالات السيلان البني إلى مركز الصحة العامة وذلك لضمان متابعة الداء . المشكلة الكبيرة هي كشف الأشخاص اللا عرضيين . تتم الوقاية من التهاب الملتحمة البني عند حديث الولادة بواسطة استعمال مرهم الإريثروميسين ، كما تستعمل قطرات نترات الفضة بشكل أقل تواردا . ***لا يوجد لقاح متوفر حتى الآن .***



الصور 3-2 : جرة الشمعة Candle Jar و مستعمرات النيسرية على الأغار الشوكولاتي

العصيات إيجابية الغرام Gram-Positive Rods

يوجد أربعة أجناس هامة طبياً من العصيات إيجابية الغرام و هي :العصويات Bacillus ، و المطثيات Clostridium، الوتديات Corynebacterium و الليسترية Listeria . للعصويات و المطثيات صفة مشتركة هي قدرتها على تشكيل أبواغ أو بذيرات Spores فهي جراثيم مبوغة ، لكنها تختلف في نمط الاستقلاب حيث إن أعضاء جنس العصويات هي جراثيم هوائية بينما المطثيات هي جراثيم لا هوائية مجبرة . أما الوتديات و الليسترية فهي جراثيم هوائية و غير مبوغة (جدول 4-1).

جدول 4-1 : العصيات إيجابية الغرام الهامة طبيا

الجرثوم	النمو اللا هوائي	تشكيل الأبواغ	وجود ذيفانات خارجية هامة الإمراضية
العصويات	-	+	+
المطثيات	+	+	+
الوتديات	-	-	+
الليستيرية	-	-	-

يمكن تمييز العصيات إيجابية الغرام عن طريق مظهرها بتلوين غرام ، حيث تتميز أنواع العصويات و المطثيات بكونها أطول وأكثر تلوناً مقارنة بالوتديات و الليستيرية . تظهر الوتديات بشكل الهراوة (أي أنها ذات نهاية أدق من نهاية) ، وتظهر الوتديات و الليستيرية بشكل مميز على شكل عصيات بشكل L أو V .

العصيات إيجابية الغرام المبوغة Spore-Forming Gram-Positive Rods

العصويات Bacillus

يوجد نوعان من العصويات الهامة طبيا وهما عصيات الجمرة والعصيات الشمعية .

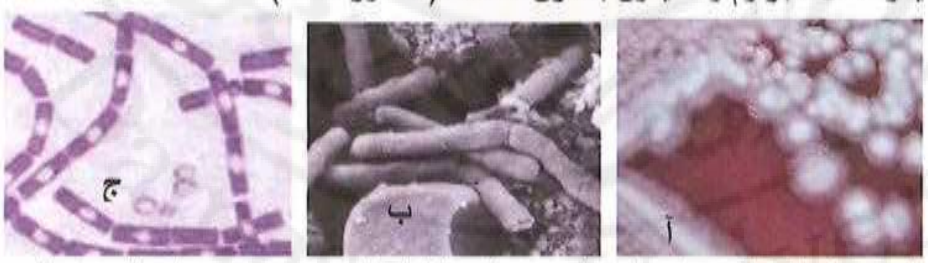
1 - عصوية الجمرة *Bacillus anthracis* :

المرض

تسبب عصيات الجمرة داء الجمرة anthracis وهو مرض شائع عند الحيوانات ونادر عند الإنسان الذي يصاب غالباً نتيجة التماس مع الحيوانات المريضة أو مشتقاتها و حسب مكان دخول الجرثوم هناك ثلاثة أشكال لهذا الداء: الشكل الجلدي (95% من الحالات) ، الشكل الرئوي (الاستنشاقي الأساسي) والشكل المعوي . وقد حدثت عدة حالات بالشكلين الرئوي و الجلدي في الولايات المتحدة في عام 2001 ، نتيجة إرسال أبواغ هذه الجراثيم عن طريق البريد وبلغ عدد الحالات المسجلة في أحد المراجع 18حالة توفي منها 5 أشخاص .

مميزات هامة

عصيات الجمرة هي عصيات إيجابية الغرام كبيرة (1-1.5x 4-7 ميكرون) مقطوعة الطرفين, غير متحركة, تتوضع عادة بشكل سلاسل. لها محفظة مكونة من عديد ببتيد دي غلوتامات D-glutamate مضادة للبلعمة(هذه المحفظة فريدة لأن بقية الجراثيم لها محفظة عديدة السكاريد). يرمّز للمحفظة بلازميد مختلف عن البلازميد الذي يرمّز للذيفان الجمريAnthrax toxin. تنمو عصيات الجمرة على الأوساط الاعتيادية بسهولة وهي هوائية مخيرة ومستعمراتها رمادية كثيفة وخشنة وغير منتظمة الحواف و غير حالة للدم , تشكل في المزارع أبواغاً بسرعة و البوغ جسم عاكس للضوء كروي أو بيضوي مركزي لا يشوه شكل الجرثوم و لا يتلون بالطرق المعتادة (الصور 4-1)



الصور 4-1 : آ- مستعمرات الجمرة على الأغار الدموي ب- عصيات الجمرة بالمجهر الإلكتروني ج- عصيات الجمرة تلوين غرام (كبيرة, مقطوعة النهايات, أبواغ مركزية)

الانتقال: يمكن لأبواغ الجمرة شديدة المقاومة أن تبقى حية في التربة لسنوات أو حتى عشرات السنين ، كما تبقى فوق النباتات و أشعار الحيوانات الأهلة مهددة بالإصابة العاملين في الصوف و الفراء و الجلود و العظام و أحشاء الحيوانات . لقد أطلق في السابق على بعض المراعي اسم الحقول اللعينة لغناها بأبواغ الجمرة حيث تصبح جيف الحيوانات النافقة بسبب إصابتها بالجمرة مصدراً كبيراً لتلوث التربة بأبواغ الجمرة . يحدث الخمج لدى الإنسان بالطريق الجلدي عادة وذلك نتيجة أذية جلدية تسمح للأبواغ القادمة من مصدر حيواني كالصوف ، الجلود أو الشعر بالدخول للجسم . كما يمكن للأبواغ أن تستنشق مع الهواء إلى الرئتين مسببة الجمرة الرئوية . أما عند تناول لحم ملوث بالأبواغ تحدث الجمرة الهضمية . لا ينتقل داء الجمرة الرئوي من شخص لأخر وذلك على الرغم من شدة المرض فبعد دخولها للرئتين تتحرك المتعضيات بسرعة إلى العقد اللمفاوية المنصفية حيث تسبب التهاب منصف نزفي . ولأنها تغادر الرئتين بسرعة لا يكون الطريق التنفسي مصدراً لانتقال المتعضية للأخرين .

الإمراضية

تعتمد الإمراضية بشكل رئيسي على إنتاج ذيفانين خارجيين يعرفان مجتمعان معاً بالذيفان الجمريAnthrax toxin. هذين الذيفانين هما *عامل الوذمة*edema factor (EF) و *العامل القاتل* lethal factor (LF), كل منهما يتألف من بروتينين (تحت وحدتين A و B). تحت الوحدة الرابطة B من كلا الذيفانين هي *المستضد الواقي* Protective Antigen (PA) . تحت الوحدة الفعالة A تملك فعالية إنزيمية. *عامل الوذمة* هو أدينيلات سيكلاز يسبب زيادة تركيز الـ c AMP داخل الخلايا مما يؤدي إلى خروج السوائل من الخلايا إلى خارجها, يتجلى ذلك بشكل وذمة(لاحظ التأثير المشابه لذيفان الكوليرا) . أما العامل القاتل فهو بروتياز تشطر الفوسفوكيناز الذي يفعّل سبيل نقل الإشارة بالبروتين كيناز المفعّل بمحرضات الانقسام mitogen-activated . هذا السبيل يضبط النمو لخلايا الإنسان وشطر الفوسفوكيناز يثبط نمو الخلية. المستضد الواقي يحدث ثقوب في الغشاء الخلوي لخلايا الإنسان مما يسمح بدخول

عامل الوذمة و العامل القاتل إلى داخل الخلية . اسم المستضد الواقي يعود إلى أن الأضداد ضد هذا البروتين تحمي من المرض.



(الصورة 4-2)
الجمرة الجلدية

الموجودات السريرية

إن الآفة النموذجية الملاحظة في الجمرة الجلدية هي تقرح جلدي نخري بقطر 1-3 سم غير مؤلم يتميز بندبة سوداء مركزية مع و ذمة موضعية شديدة. تدعى هذه الآفة البثرة الخبيثة(الصورة4-2). تتطور الحالات غير المعالجة إلى تجرثم دم و الوفاة. تبدأ الجمرة (الاستنشاقية) الرئوية والتي تعرف أيضا بداء فارز الصوف(Woolsorter's. Disease) . بأعراض صدرية غير نوعية تشبه النزلة الوافدة وخاصة أعراض مثل سعال جاف ، إحساس ضغط تحت القص ، تتطور الحالة وبسرعة إلى التهاب منصف نزفي مع انصباب جنب دموي ، وصدمة إنتانية والوفاة . وعلى الرغم من إصابة الرئتين إلا أنه لا توجد المميزات الخاصة على صورة الصدر الشعاعية الملاحظة في حالات ذات الرئة الجرثومية . يعتبر التهاب المنصف النزفي والتهاب السحايا النزفي اختلاطات شديدة ومهددة للحياة. أما أعراض الجمرة الهضمية فتشمل إقياء ، ألم بطني ، وإسهال المدمى.

التشخيص المخبري

تظهر اللطاخة بتلوين غرام عصيات كبيرة ، إيجابية الغرام تتوضع في سلاسل ، ولا تشاهد الأبواغ عادة في اللطاخة المحضرة من النتحات لأن الأبواغ تتشكل عندما تسوء الظروف الغذائية و البيئية . تنمو مستعمرات الجمرة على الأغار الدموي بشروط هوائية وهي غير حالة للدم .في حال استخدام هذه الجراثيم في اعتداء إرهابي يمكن الوصول لتشخيص سريع في مخابر متخصصة باستخدام تقنية الـPCR كما أنه يتوفر إجراء تشخيصي آخر سريع هو اختبار التألق الضدي المباشر الذي يكشف مستضدات جراثيم الجمرة في الآفة .

المعالجة:

السيبروفلوكساسين هو الدواء المفضل drug of choice ، و الدوكسيسيكلين هو دواء بديل،

ولم يتم عزل ذراري مقاومة سريرياً. و يمكن استخدام هذين الصادين للوقاية عند الأشخاص المتعرضين.

الوقاية

في الولايات المتحدة يوجد لقاح لا خلوي يحتوي على المستضد الواقي المنقى لتمنيع الأشخاص ذوي الخطورة العالية . هذا اللقاح هو ضعيف التمنيع و تعطى ستة جرعات منه على مدى عام ونصف مع جرعات داعمة سنوية للحفاظ على الوقاية . في روسيا يتوفر لقاح حي مضعف يعتمد على الأبواغ أجريت عليه تجارب حقلية واسعة على الإنسان . إزالة تلوث منتجات الحيوانات المصابة (التعقيم بالموصدة عادة) و إتباع إجراءات الوقاية من لباس و قفازات و غيرها عند التعامل مع مواد ملوثة. تلقيح الحيوانات المعرضة عرف منذ زمن بعيد (باستور 1881) حيث يمكن تمنيع الحيوانات بالعصيات الحية المضعفة أو باللقاح المتعمد على الأبواغ أو المستضد الواقي كما أن إحراق جثث الحيوانات النافقة بسبب الجمرة, وليس دفنها, يمنع تلوث التربة بالأبواغ .

2 - العصيات الشمعية *B . cereus*

تنتشر أبواغ هذه الجراثيم بشكل واسع في التربة وتلوث البقول و الحبوب مثل الأرز و غيره. تنتج العصيات الشمعية نوعين من الذيفانات المعوية إما في الطعام الملوث أو في الأمعاء . إن آلية تأثير إحداها هي نفس آلية ذيفان الكوليرا, أما الثاني فآلية تأثيره تشبه آلية الذيفان المعوي العنقودي أي مستضد فائق.

تسبب العصيات الشمعية تسمماً غذائياً له شكلان مميزان: الشكل الأول هو النمط المقيئ emetic type حيث يكون القيء و الغثيان و المغص البطني من الأعراض المسيطرة بشكل مشابه للتسمم الغذائي بالعنقوديات وطور الحضانة فيه قصير(1-5 ساعات) و يتشارك مع الرز المسخن حيث تتحمل الأبواغ الموجودة في البقول و الحبوب مثل الأرز حرارة الطهي والغلي وتبقى حية ثم تنتش عند حفظ الطعام الملوث دون تبريد لساعات عدة أو إعادة تسخين الأرز الملوث.

و يحدث الشفاء العفوي بعد 24 ساعة و الشكل الثاني وهو النمط المسهل diarrheal type ودور الحضانة فيه طويل نسبياً (8-24 ساعة) و العرض المسيطر هو الإسهال المائي غير المدمى المشابه لالتهاب المعدة و الأمعاء بالمطثيات وهو يتشارك مع أطباق اللحم والشوربة. من جهة ثانية فإن العصيات الشمعية هي سبب مهم للعداوى العينية غالباً عن طريق دخول جسم أجنبي تال رضّي , التهاب قرنية شديد , التهاب باطن العين و التهاب العين الشامل . كما يمكن أن تسبب أخماجاً موضعية و معممة مثل التهاب الشغاف و السحايا و ذات العظم و النقي وذات الرئة.

التشخيص المخبري

لا يجري التشخيص المخبري عادة في حالات التسمم الغذائي فكشفها في البراز لا يكفي للتشخيص . أما في الحالات الأخرى فيجرى تلوين غرام و الزرع الجرثومي و هي تنمو هوائياً بسهولة على الأغار الدموي ومستعمراتها حالة للدم عادة (الصور 4-2).



الصور 4-2 آ- مستعمرات العصيات الشمعية ب- العصيات الشمعية ج-عصيات الجمرة للمقارنة

العلاج

المعالجة عرضية فقط في حالات التسمم الغذائي أما في الحالات الأخرى فإن العصيات الشمعية على خلاف عصيات الجمرة مقاومة للبنسلين و صادات أخرى مثل (الأمبيسلين و السيفالوتين) و المعالجة بمشاركة الكليندااميسين و الجنتاميسين كانت فعالة.

العصيات إيجابية الغرام غير المبوغة
Non Spore-Forming Gram-Positive Rods

يوجد عاملان ممرضان في هذه المجموعة هما : الوتديات الخناقية و الليستربة المستوحدة . L. monocytogens ويبين الجدول(5- 1) المظاهر الهامة للإمراضية والوقاية .

الوتديات الخناقية *Corynebacterium diphtheriae*

يضم جنس الوتديات عدداً من الأنواع الجرثومية معظمها رمام أو مطاعم يشاهد بشكل طبيعي على الجلد و الأغشية المخاطية, مع إمكانية إحداث أخماج انتهازية نادرة, أهم الأنواع الممرضة للإنسان هي الوتديات الخناقية التي تسبب الخناق أو(الدفتريا).الإنسان هو الثوي الطبيعي الوحيد للوتديات الخناقية وهي تتوضع بشكل رئيسي في منطقة البلعوم و البلعوم الأنفي و تنتقل بالقطيرات التنفسية المحمولة بالهواء.

الميزات الهامة

إن الوتديات هي عصيات إيجابية الغرام غير متحركة غير مبوغة تقيس حوالي 0.5-1x 2-4 ميكرون تتميز بوجود انتفاخات غير منتظمة في إحدى النهايات (شكل الهراوة , الصورة 5-1) كما تحتوي هذه العصيات حبيبات ميتاكرومية تعطيها مظهر السبحة و تصطف غالباً بشكل متزو بشكل L أو V أو متواز (شكل الأحرف الصينية) . هذه الجراثيم مقاومة للجفاف تستطيع البقاء في الغبار لعدة أسابيع أحياناً. و الوتديات الخناقية هي جراثيم هوائية مخيرة , تنمو بشكل جيد بالدرجة 37° على الأوساط المضاف إليها المصل أو الدم (مثل وسط لوفلر). و يتم التفريق بينها و بين الوتديات الأخرى بدراسة الصفات الكيماوية الحيوية .

الإمراضية

تعتمد الإمراضية على إنتاج الذيفان الخارجي بشكل أساسي إلا أن الغزو الجرثومي ضروري أيضاً لأن الوتديات يجب أن تستقر وتحافظ على نفسها أولاً في البلعوم ومن هناك تنتج الذيفان الخناقي Diphtheria toxin الذي يثبط تركيب البروتين بإضافة الـ ADP- ريبوز إلى

عامل الإطالة الثاني(EF-2). يؤثر هذا الذيفان على كل خلايا حقيقيات النوى بغض النظر عن نوع النسيج لكن لا تأثير له على العامل المقابل في بدائيات النوى. الذيفان الخناقي هو عديد ببتيد مفرد له جزءان وظيفيان, يتواسط الجزء الأول ارتباط الذيفان بالمستقبلات الغليكوبروتينية على غشاء الخلايا, بينما يمتلك الآخر فعالية إنزيمية تقطع النيكوتين أميد من الـ NAD وينقل الـ ADP- ريبوز المتبقي إلى الـ EF-2 فيعطله.

الدنا الذي يرمز لذيفان الدفتريا هو جزء من دنا عاثية جرثومية معتدلة, حيث إندمج هذا الأخير بالصبغي الجرثومي للوتديات أثناء طور الاستذابة من نمو العاثية. أما ذراري الوتديات الخناقية غير المستذابة بهذه العاثية فهي غير منتجة للذيفان الخناقي وبالتالي غير ممرضة .

رد فعل الثوي على الوتديات الخناقية يتألف من:

1- التهاب موضعي في البلعوم مع نتحة ليفينية تشكل الغشاء الكاذب الرمادي القاسي الملتصق بالبلعوم و المميز للمرض .

2- أضداد تستطيع تعديل فعالية الذيفان الخارجي بمنع ارتباط الجزء B بالمستقبلات وبالتالي منع الدخول إلى الخلية . يمكن تقييم الحالة المناعية للشخص باختبار شيك Schick الذي يجرى بحقن 0.1 مل من الذيفان المعياري النقي داخل الأدمة فإذا لم يكن عند المريض أضداد مضادة للذيفان يحدث التهاب مكان الحقن بعد 4-7 أيام ولا يحدث هذا الالتهاب إذا كان عند المريض أضداد مضادة للذيفان أي عنده مناعة اتجاه المرض.

الموجودات السريرية:

على الرغم من ندرة المرض بسبب إجراء التلقيح على نطاق واسع يجب على الأطباء التنبه لأهم علامة وهي الغشاء السميك الرمادي الملتصق على اللوزتين و البلعوم بعد فترة حضانة من 2-6 أيام (الصور 5-2). أما العلامات الأخرى فغير نوعية مثل الحمى و تقرح البلعوم و تضخم العقد الرقبية . يمكن أن تحدث ثلاثة مضاعفات هامة هي: 1- امتداد الغشاء إلى الحنجرة و الرغامى مسبباً انسداد الطريق الهوائي. 2 - التهاب العضلة القلبية المترافق مع لا نظمية و هبوط ضغط. 3- شلل العصب الحنجري الراجع . تسبب الدفتريا الجلدية آفات جلدية متقرحة و لا تسبب أعراضاً جهازية.

التشخيص المخبري:

يجب التأكيد أولاً على أن بدء العلاج بالمصل الضدي (الترياق) هو قرار يعتمد على التشخيص السريري و يجب عدم انتظار النتائج المخبرية . يتضمن التشخيص المخبري عزل الجرثوم و إثبات إنتاج الذيفان, تزرع مسحة البلعوم على وسط لوفلر, طبق تللوريت tellurite plate و طبق آغار دموي يحوي وسط التللوريت ملح التللوريوم الذي يرجع إلى تللوريوم عنصري ضمن الوتديات الخناقية ويعطي اللون الرمادي الأسود التقليدي و المشخص لمستعمراتها. إذا عزلت الوتديات الخناقية من المزارع يجرى إما حقنها بحيوان التجربة (القبيعة) أو اختبارات لإثبات إنتاج الذيفان مثل اختبار ترسيب الأضداد (الانتشار المناعي في الهلام) أو اختبار ال PCR لكشف المورثة المسؤولة عن إنتاج الذيفان أو اختبار المقايسة المناعية الإنزيمية الامتزازية ELISA أو اختبار أشرطة الاستشراب المناعي الذي يسمح بكشف الذيفان الخناقي خلال ساعات. يجب تلوين مسحات البلعوم بكل من طريقتي غرام و زرقة الميتيلين . وعلى الرغم من أن تشخيص الدفتريا لا يمكن أن يوضع بفحص اللطاخة فإن وجود عصيات عديدة إيجابية الغرام بالصفات آنفة الذكر يوحي بها والتلوين بزرقة الميتيلين ممتاز لإظهار الحبيبات النموذجية متغايرة اللون .

المعالجة:

تعتمد على عزل المريض و وتثبيط الجراثيم المنتجة للذيفان بالصادات مثل البنسلين و الإريثروميسين و إعطاء المصل المضاد للذيفان (الترياق) باكراً ما أمكن والذي يعدل الذيفان الحر الجوال قبل تثبته على مستقبلاته في الأنسجة (لا يؤثر على الذيفان المتثبت على الخلايا) و تختلف مقادير المصل المضاد حسب وزن المريض و شدة الإصابة, عادة 2000 – 5000 وحدة لكل كيلوغرام من الوزن حقن عضلي أو وريدي على أن لا تزيد عن 120000 وحدة بعد اتخاذ إجراءات احترازية مثل الاختبار الجلدي و الملتحمي لتحري فرط الحساسية اتجاه المصل الحيواني .

الوقاية: 1- عزل المريض حتى الشفاء و الحصول على مسحتين سلبيتين مخبرياً .

2- أخذ مسحات بلعوم من الأفراد المحيطين بالمريض و إعطاء صاد (كالإريثروميسين) لكل من لديه نتيجة إيجابية للفحص المخبري أو مصاب بالتهاب بلعوم منهم مع إعطائه زرقة من المصل المضاد حوالي 1000 وحدة مع زرقة اللقاح.

3- التلقيح بذيفان الخناق المعطل بالفورمالين 0.3%و المحضون بحرارة 37° لفترة كافية لإزالة السمية والذي يعطى عادة على ثلاث جرعات مع لقاح الكزاز و السعال الديكي (اللقاح الثلاثي) في الشهر الثالث و الرابع و الخامس من العمر مع جرعة داعمة بسن 12-15 شهر و جرعة داعمة بسن 12 سنة .



الصورة 5-1 الوتديات الخناقية





الصور 5-2 الغشاء الكاذب في التهاب البلعوم الخناقي



ضخامة العنق المرافقة للخناق

الليستيرية المستوحدة

Listeria monocytogens

يضم جنس الليستيرية عدة أنواع معظمها رمام كثير الانتشار في الطبيعة و البيئة المحيطة كالتربة و الماء و النباتات، و أحياناً في أمعاء الحيوان و الإنسان بشكل عابر ولا عرضي . من بين تلك الأنواع تعتبر الليستيرية المستوحدة (مولدة الوحيدات) سبب هام لطيف واسع من أمراض الحيوان و الإنسان.

الصفات الهامة:

عصيات إيجابية الغرام صغيرة الحجم غير مبوغة (الصور 5-3) متحركة بدرجة حرارة 22-28 مئوية لكن غير متحركة بالدرجة 37 . تنمو الليستيرية على الأوساط الاعتيادية وتبدي مستعمراتها على الأغار المدمى منطقة صغيرة من الانحلال الدموي حولها و تحتها. كما تتميز بقدرتها على العيش و التكاثر بدرجة حرارة البراد 4 °C (التكثير بالبرودة). لليستيريا أكثر من 17 نمط مصلي . تشكل الأنماط Ia و Ib و IVb أكثر من 90 % من الذراري المعزولة منها.



الصور 5-3 عصيات الليستيرية داخل وخارج الكريات البيض و مستعمراتها على الأغار الدموي

الإمراضية: تدخل هذه الجراثيم الجسم عن طريق جهاز الهضم عند تناول طعام ملوث بها كالأجبان، اللحوم و النباتات. تملك الليستيرية بروتين سطحي في جدارها الخلوي يدعى انترنالين Internalin يتفاعل مع مستقبل على الخلايا الظهارية هو إي- كادهرين E-cadherin محرضاً عملية البلعمة إلى داخل الخلايا الظهارية . بعد البلعمة يصبح الجرثوم محاطاً داخل البيلوع Phagosome حيث تحرض ال PH المنخفضة الجرثوم على إنتاج الليستيريوليزين Listeriolysin O وهو الإنزيم الذي يحل غشاء البيلوع مما يسمح للجرثوم بالهرب إلى هيولى الخلايا الظهارية، حيث يتكاثر الجرثوم و يولد بلمرة الأكتين الذي يدفع

الخلايا الجرثومية إلى الغشاء الخلوي محدثاً نتوءات فيه تدعى أرجل كاذبة خيطية Filopods . هذه الأرجل الكاذبة الخيطية تبتلعها الخلايا الظهارية المجاورة و البلاعم و الخلايا الكبدية ثم تتحرر الليستيرية و تبدأ دورة ثانية من جديد. بذلك تنتقل الليستيرية من خلية لأخرى دون أن تتعرض للأضداد و المتممة و كثيرات النوى. المناعة لليستيرية هي مناعة خلوية بالدرجة الأولى حيث إن الإنتان داخل خلوي و يترافق بشكل ملحوظ مع حالات نقص المناعة الخلوية مثل الحمل و الإيدز AIDS و اللمفوما و نقل الأعضاء .

الموجودات السريرية :

الإصابة عند الحوامل و حديثي الولادة تشكل حوالي نصف مجموع الإصابات بالليستيرية و تحدث عادة بعد الأسبوع العشرين من الحمل , معظم الإصابات لا عرضية و سليمة الإنذار بالنسبة للأم, قد تحدث بعض التظاهرات الهضمية (إسهال مائي , حرارة , آلام بطنية) أو التنفسية (شكل النزلة الوافدة), ونادراً ما تصاب بإنتان دم أو التهاب سحايا .

داء الليستيريات حول الولادة يمكن أن يكون عدوى داخل الرحم, و يتظاهر إما على شكل بدء باكر early onset يؤدي إلى إنتان داخل الرحم و موت محصول الحمل قبل أو بعد الولادة, أو على شكل بدء متأخر late onset بسبب التهاب سحايا بين الولادة و الأسبوع الثالث من الحياة و هو ينجم عادة النمط المصلي IVb ويؤدي إلى نسبة مهمة من الوفيات كما قد تخلف الإصابة السحائية عقابيل عصبية دائمة. الإصابة عند الكهول يمكن أن تتظاهر على شكل التهاب سحايا ودماغ أو تجرثم دم خاصة عند مضعفي المناعة كخمج انتهازي.

التشخيص المخبري:

لدى إصابة الحامل و الجنين تعد المشيمة أفضل موضع لأخذ العينة (بعد الولادة مباشرة) أو تؤخذ عينة من السائل الأمنيوسي لإجراء الزرع الجرثومي و الفحص المجهري . كما يفيد زرع الدم للتشخيص في أثناء الحمل خاصة عند وجود حمى. أما عند الوليد فيمكن أخذ عينات من الدم و السائل الدماغي الشوكي و الأنف و عصارة المعدة .

المعالجة: تتألف في الشكل الغازي من المرض من الأمبيسلين مع أو بدون الجنتاميسين. كما أن كلاً من الإريثروميسين والكوتريموكسازول فعال أيضاً.

العصيات سلبية الغرام- الإمعائيات
Gram – Negative Rods- Enterobacteriaceae

لمحة عامة :

إن العصيات سلبية الغرام: هي مجموعة كبيرة من المتعضيات المتنوعة يمكن تقسيمها وفقاً لمعطياتها السريرية الهامة إلى ثلاثة أقسام لتبسيط دراستها. تتضمن العصيات سلبية الغرام المتعلقة بالسبيل المعوي عدداً كبيراً من الأجناس قسمت إلى ثلاث زمر وفقاً للتوضع التشريحي الرئيس للمرض وهي : 1- الممرضة داخل و خارج السبيل المعوي 2- الممرضة بشكل رئيس داخل السبيل المعوي 3- الممرضة خارج السبيل المعوي

(الجدول 6-1) أصناف العصيات سلبية الغرام

مصدر أو مكان الإنتان	الجنس
السبيل المعوي 1- داخل و خارج 2- داخل بشكل رئيس 3- فقط خارج	الإشريكية , السلمونيلة الشيغيلة , الضمة, العطيفة , الملوية الكلبسيلة, الأمعائية , مجموعة السراتية, مجموعة المتقلبات- البروفيدنسية- المورغانيلة , الزائفة, العصوانيات
السبيل التنفسي	المستدمية , الفيلقية, البورديتيلة
مصدر حيواني	البروسيلة, الفرنسيسيلة , الباستوريلة

المرضى المصابين بالجراثيم الممرضة المعوية مثل الشيغيلة و السلمونيلة و العطيفة و اليرسنية لديهم نسبة عالية من بعض الأمراض المناعية الذاتية مثل متلازمة رايتر بالإضافة إلى أن الإصابة بالعطيفة الصائمية يؤهب لمتلازمة غيلان باري.

عائلة الأمعائيات و الجراثيم المتعلقة بها Enterobacteriaceae & Related Organisms

هي عائلة كبيرة من العصيات سلبية الغرام تتواجد في القولون عند الإنسان وبعض الحيوانات, كثير منها كجزء من النبيت الطبيعي وهي الجزء الأكبر من الجراثيم اللا هوائية المخيرة في الأمعاء الغليظة وعددها قليل مقارنة مع الجراثيم اللا هوائية المجبرة المتعايشة فيها مثل العصوانيات. بالرغم من جمع أعضاء عائلة الأمعائيات معاً من الناحية التصنيفية إلا أن تلك الجراثيم تسبب جملة من الأمراض بآليات إمراضية مختلفة.

الصفات المشتركة لجميع أفراد هذه العائلة غير المتجانسة هي توضعها التشريحي و العمليات الاستقلابية الأربع التالية: 1- هي جراثيم لا هوائية مخيرة 2- جميعها يخمر الغلوكوز 3- سلبية الأكسيداز 4- ترجع النترات إلى نتريت كجزء من عملية توليد الطاقة . يمكن استخدام هذه التفاعلات الأربع لتفريق الأمعائيات عن مجموعة أخرى هامة طبياً من العصيات سلبية الغرام غير المخمرة وعلى رأسها الزائفة الزنجارية .

الإمراضية:

جميع أفراد الأمعائيات تملك الذيفان الداخلي في جدارها الخلوي كونها سلبية الغرام بالإضافة إلى إنتاج عدة ذيفانات خارجية, فبعضها مثل الإشريكية القولونية وضمة الكوليرا تفرز ذيفانات خارجية تدعى الذيفانات المعويةEnterotoxins تفعل الأدينلات سيكلاز ضمن خلايا الأمعاء الدقيقة مسببة الإسهال.

الجدول(6-2) العصيات سلبية الغرام الهامة طبياً التي تسبب إسهال

النوع	حمى	كريات بيض في البراز	الجرعة الخامجة	موجودات جرثومية و وبائية تقليدية
مذيفنة معوية				
1- الإشريكية القولونية	-	-	؟	تخمر اللاكتوز
2- ضمة الكوليرا	-	-	10^7	جراثيم لها شكل الضمة
مجتاحة التهابية				
1-السلمونيلة مثل الفأرية	+	+	10^5	لا تخمر اللاكتوز
2-الشيغيلة مثل الزحارية	+	+	10^2	لا تخمر اللاكتوز
3- العطيفة الصائمية	+	+	10^4	تنو بالدرجة 42 منوية
				جراثيم بشكل الضمة أو S
4- الإشريكية القولونية (الذراري الممرضة المعوية)	+	+	؟	
- الإشريكية القولونية O157:H7	+	-/+	؟	تنتقل بالهمبرغر سيء الطهي تسبب المتلازمة اليوريميانية الانحلالية
آلية غير مؤكدة			؟	
1- الضمة نظيرة الحالة للدم	+	+	10^8	
2-اليرسنية المعوية القولونية	+	+		

الجدول 6-3 : الأمراض الناجمة عن أعضاء عائلة الأمعائيات

العامل الممرض	الأمراض الأمثلة	الأجناس الصغرى التابعة
الإشريكية Eschirichia	التهابات السبيل البولي، إسهال المسافرين التهابات السحايا عند حديثي الولادة	
الشيغيلة Shigella	الزحار	
السلمونيلة Salmonella	الحمى التيفية، التهاب معوي قولوني	أريزونا، الليمونية، الإدوارسيلة
الكلبسيلة Klebsiella	ذات رئة، التهابات السبيل البولي	
الأمعائية Enterobacter	ذات رئة، التهابات السبيل البولي	الهافنية
السراتية Serratia	ذات رئة، التهابات السبيل البولي	
المتقلبة Proteus	التهابات السبيل البولي	
اليرسنية Yersinia	الطاعون، التهاب معوي قولوني، التهاب العقد المساريقية	

المستضدات:

إن مستضدات عدة أجناس من الأمعائيات خاصة السلمونيلة و الشيغيلة هي مهمة في تحديد هويتها ومن أجل التحريات الوبائية. المستضدات السطحية الثلاث هي :

1-مستضد الجدار الخلوي (المستضد الجسمي O) هو الجزء الخارجي من عديد السكاريد الشحمي. المستضد O يتألف من قليلات سكاريد متكررة تتألف من ثلاث أو أربع سكاكر تتكرر 15-20 مرة وهو الأساس في التنميط المصلي لكثير من العصيات المعوية . إن عدد المستضدات O المختلفة هو كبير جداً حيث يوجد حوالي 1500 نمط من السلمونيلة و 150 نمط من الإشريكية القولونية .

2- المستضد H هو بروتين سوطي، يوجد فقط عند الجراثيم ذات السياط مثل الإشريكية و السلمونيلة بينما تفتقده الجراثيم غير المتحركة مثل الكلبسيلة و الشيغيلة . هناك مستضدات H غير اعتيادية لأنواع معينة من السلمونيلة لأن هذه الجراثيم يمكنها تبديل متناوب قابل للرجوع بين نمطين من المستضد H يدعيان الطور 1 و الطور 2 . يمكن للجرثوم استخدام هذا التبديل المستضدي للهروب من الجواب المناعي .

(2) المستضد المحفظي أو المستضد عديد السكاريد K هو مستضد مسيطر في الجراثيم المحفظة بشدة مثل الكلبسيلة . يحدد هذا المستضد باختبار نوعي (انتفاخ المحفظة) بوجود مصل ضدي نوعي و يستخدم لتنميط الإشريكية و السلمونيلة التيفية في التحريات الوبائية . يدعى هذا المستضد في السلمونيلة التيفية بالمستضد الفوعي Vi .

التشخيص المخبري:

تزرع العينات المتوقع أن تحتوي على أي من جراثيم الأمعائيات عادة على وسطين, الأغار الدموي و وسط ناخب تفريقي (يسمح فقط بنمو العصيات سلبيات الغرام وبتفريقها عن بعضها) مثل آغار ماكونكي Mac Conkey أو آغار الإيوزين- زرقة الميثيلين EMB . تعتمد القدرة التفريقية لهذين الأخيرين على تخمير اللاكتوز وهو معيار استقلابي مهم يستخدم في تحديد هوية هذه الجراثيم (الجدول 6-4), حيث تكون مستعمرات كل من السلمونيلة و الشيغيلة و المتقلبة على هذه الأوساط عديمة اللون أو شاحبة بينما تكون مستعمرات الجراثيم المخمرة للاكتوز ملونة حسب المشعر اللوني المضاف للوسط . يكمن التأثير الناخب أو الاصطفائي لهذه الأوساط في تثبيط الجراثيم إيجابية الغرام غير المرغوب بها عن طريق إضافة أملاح الصفراء أو الأصبغة المثبطة للجراثيم إلى الأغار. تحري تخمير اللاكتوز عند أعضاء الأمعائيات و ما يتبعها ونتائج النمو على TSI و آغار البولة تجرى قبل إجراءات تحديد الهوية النهائي الجدول(6-4) و الجدول (6-5) .

الجدول 6-4

تخمير اللاكتوز	الجرثوم
يحدث	الإشريكية , الكلبسيلة, الأمعائية
لا يحدث	الشيغيلة ، السلمونيلة ، المتقلبة ، الزائفة
يحدث ببطء	السراتية، الضمة ،

نتائج عملية التحري screening تكون غالباً كافية لتحديد جنس الجرثوم على أية حال يلزم صف من 20 اختبار كيماوي حيوي أو أكثر لتحديد النوع. والجزء الآخر القيم من المعلومات المستخدمة للتعرف على هذه المتعضيات هو حركتها التي تعتمد على وجود السياط، إن جنس المتقلبة شديد الحركة و تنتشر بشكل مميز على طبق الأغار الدموي مغطية مستعمرات

الجراثيم الأخرى إن وجدت. كما أن الحركية معيار تشخيصي هام في تفريق الأمعائية المذرقية Enterobacter cloacae المتحركة عن الكلبسيلة الرئوية غير متحركة.

إذا أوحت نتائج اختبار التحري بوجود ذرية سلمونيلة أو شيغيلة فيمكن استخدام اختبار التراص للتعرف على جنس الجرثوم وتحديد الزمرة A أو B أو C أو D .

القولونيات والصحة العامة: *Coliforms & Public Health*

يمكن تحري تلوث مصادر المياه العامة بمياه المجارير بوجود القولونيات في الماء. وعموماً، يشير تعبير (قولونية) ليس فقط للإشريكية القولونية وإنما للجراثيم الأخرى القاطنة في القولون مثل الكلبسيلة و الأمعائية. وبما أن الإشريكية القولونية متعضية كبيرة معوية حصراً – بينما الأخريات موجودة في البيئة أيضاً – فهي تستخدم كمشعر للتلوث البرازي . ويتم التعرف على الإشريكية القولونية في اختبار الجودة للماء عن طريق قدرتها على تخمير اللاكتوز وإنتاج الحمض و الغاز وقدرتها على النمو بدرجة 44,5°م . ولون مستعمراتها المميز على آغار EMB . وإن عدد مستعمرات E. coli أكثر من 4/د.ل في مياه الشرب العامة يشير إلى تلوث برازي غير مقبول . إن حدوث هكذا تلوث أصبح مشكلة نادرة بعد كلورة ماء الشرب . وإن تطهير مصادر المياه العامة هو أحد أهم عوامل تقدم الصحة العامة في القرن الماضي.

المعالجة بالصادات :

إن المعالجة الملائمة للعداوى التي تحدثها أعضاء الأمعائيات و الجراثيم المتعلقة بها يجب أن تفصل على قياس كل مريض على حدة وفقاً لحساسية الذرية المعزولة للصادات . وعموماً هناك طيف واسع من الصادات الفعالة ضدها مثل بعض البنسلينات و السيفالوسبورينات و الأمينوغليكوزيدات و الكلورامفنيكول و التتراسيكلينات و الكينولونات و السلفوناميدات, لكن كثير من ذراري الأمعائيات المعزولة يمكن أن تكون عالية المقاومة للصادات بسبب قدرتها على إنتاج البيتا لاكتاماز و الإنزيمات الأخرى المعدلة للصادات حيث تتعرض هذه الجراثيم لعمليات اقتران متكررة تكتسب من خلالها البلازميدات (عوامل R) التي تتواسط المقاومة للعديد من الصادات . لذلك يعتمد الاختيار النوعي للدواء على نتائج اختبارات الحساسية للصادات.

الآغار الحديدي ثلاثي السكر Triple sugar Iron Agar (TSI)

المكونات الهامة في هذا الوسط هي : سلفات الحديدي وثلاثة سكاكر هي الغلوكوز و اللاكتوز و السكروز لكن تركيز الغلوكوز قليل (0.1 السكرين الآخرين) . يصب وسط الزرع في الأنبوب بحيث تتشكل منطقة قليلة الأكسجة في أسفل الأنبوب وتدعى القعر butt ، وسطح مائل جيد الأكسجة تدعى السطح slant . يزرع الجرثوم في القعر وعلى السطح معاً .

تفسير الاختبار : (1) إذا تخمر اللاكتوز (أو السكروز) تتشكل كمية كبيرة من الحمض فينقلب المشعر الفينولي الأحمر إلى أصفر في القعر وعلى السطح . وبعض الجراثيم تولد الغاز مشكلة فقاعات في القعر .

(2) إذا لم يتخمر اللاكتوز وإنما تخمرت الكمية القليلة من الغلوكوز فسيبقى القعر قليل الأوكسجين أصفر بينما سيتأكسد الحمض على السطح إلى CO_2 و H_2O بواسطة الجرثوم وسيصبح السطح معتدل أو قلوي بلون أحمر

(3) إذا لم يتخمر اللاكتوز ولا الغلوكوز فسيكون القعر و السطح أحمرين ويمكن أن يصبح أحمر أرجواني (أكثر قلوية) بسبب إنتاج الأمونية عن طريق نزع الأمين التأكسدي للحموض الأمينية .

(4) إذا أنتج H_2S فيشاهد اللون الأسود لكبريت الحديدي (الجدول 6-5) .

بما أن العديد من الجراثيم يمكن أن تعطي نفس التفاعل فإن آغار TSI ليس إلا وسيلة تحري .

آغار اليوريا urea Agar

إن المكونات الهامة لهذا الوسط هي اليوريا و مشعر pH (حمرة الفينول) . إذا أنتج الجرثوم اليورياز تتحمله اليوريا إلى NH_3 و CO_2 ويحول النشادر الوسط إلى قلوي فينقلب لون الفينول الأحمر من برتقالي فاتح إلى أرجواني محمر. الجراثيم الهامة إيجابية اليورياز هي أنوع المتقلبة و الكلبسيلة الرئوية .

الجدول (6-5) تفاعلات آغار الحديد الثلاثي السكاكر TSI

التفاعلات[1]				
السطح	القعر	الغاز	H_2S	الأجناس الممثلة
حمضي	حمضي	+	-	الإشريكية , الكلبسيلة, الأمعائية
قلوي	حمضي	-	-	الشيغيلة ، السراتية،
قلوي	حمضي	+	+	السلمونيلة ، المتقلبة ،
قلوي	قلوي	-	-	الزائفة[2]

[1] إنتاج الحمض يسبب تحول مشعر أحمر الفينول إلى الأصفر, المشعر يكون أحمر اللون في الوسط القلوي. وجود FeS الأسود في القعر يشير إلى إنتاج H_2S. ليس كل نوع ضمن الأجناس المختلفة سوف يعطي مظهر الTSI المبين أعلاه. فمثلاً بعض ذراري السراتية تخمر اللاكتوز ببطء وتعطي تفاعل حمضي على السطح.

[2] بالرغم من أن الزائفة ليست من أعضاء الأمعائيات أدرجت هنا لأن تفاعلها علىTSI هو معيار تشخيصي مفيد.

العوامل الممرضة داخل وخارج السبيل المعوي

▪ الإشريكية Escherichia

الأمراض :

الإشريكية القولونية هي أهم سبب لإنتان السبيل البولي وإنتان الدم بالعصيات سلبية الغرام . وهي واحدة من سببين هامين لالتهاب السحايا عند الوليد ، والعامل الأكثر ترافقاً مع إسهال المسافرين (إسهال مائي) . بعض ذراري الـ E. coli منزفة معوية و تسبب إسهال مدمى (الجداول 6-2 و 6-3) .

الصفات الهامة:

الجدول 6-6 العصيات سلبية الغرام التي تسبب إنتان السبيل البولي أو إنتان الدم

النوع	تخمير اللاكتوز	خصائص المتعضية
الإشريكية القولونية	+	تظهر المستعمرات لمعاناً معدنياً على آغار EMB
الأمعائية المذرقية	+	عادة في المشافي ، مقاومة للأدوية
الكلبسيلة الرئوية	+	لها محفظة مخاطية كبيرة فمستعمراتها لزجة
السراتية الذابلة	-	بعض الذراري تنتج صباغ أحمر ، غالباً في المشافي ، مقاومة للأدوية
المتقبلة الرائعة	-	تسبب الانتشار (التسلق) على الأغار ، تنتج اليورياز.
الزائفة الزنجارية	-	تنتج صباغ أخضر مزرق ورائحة فاكهة ، عادة في المشافي ، مقاومة للأدوية

الإشريكية القولونية هي أغزر لا هوائية مخبرة في الكولون و البراز ، لكن اللاهوائيات المجبرة كالعصوانيات تفوقها بالعدد كثيراً . تخمر الإشريكية القولونية اللاكتوز وهي خاصة تميزها عن عاملين ممرضين معويين رئيسيين : الشيغيلة و السلمونيلة . ولها ثلاث مستضدات تستخدم في التعرف على المتعضية في التحريات الوبائية : المستضد O أو مستضد الجدار الخلوي ، و المستضد H أو المستضد السوطي ، و المستضد K أو المحفظي .وبسبب وجود أكثر من 150 مستضد O و50 مستضد H و90 مستضد K فإن المشاركات

المتنوعة منها تعطي أكثر من 1000نمط مستضدي للإشريكية القولونية. تترافق أنماط مصلية معينة مع بعض الأمراض ، فمثلاً يسبب كل من المستضد O55 و المستضد O111 فاشيات من إسهالات حديثي الولادة.

الإمراضية :

مستودع الإشريكية القولونية يشمل كلاً من الإنسان و الحيوان و مصدر الإشريكية القولونية التي تسبب التهابات السبيل البولي هو نبيت القولون للمريض نفسه الذي يستعمر المنطقة البولية التناسلية . كما إن مصدر الإشريكية القولونية التي تسبب التهاب السحايا هو قناة الولادة للأم حيث يكتسب العدوى أثناء الولادة . بالمقابل تكتسب الإشريكية القولونية التي تسبب إسهالات المسافرين عن طريق تناول الطعام و الشراب الملوثين بالبراز البشري . إن المستودع الرئيس للإشريكية المنزفة المعوية*Enterohemorrhagic E. coli O157* هو الماشية و مصدر الجرثوم هو اللحوم سيئة الطهي .

تمتلك الإشريكية القولونية العديد من المكونات المعروفة بدقة التي تساهم في قدرتها على إحداث المرض الأشعار والمحفظة والذيفان الداخلي و ثلاثة ذيفانات خارجية (ذيفانات معوية) اثنان يسببان إسهالاً مائياً وواحد يسبب إسهالاً مدمى و متلازمة انحلال الدم اليوريمية.

A – إنتان السبيل المعوي :

- **مجموعة إ. كولي الممرضة للأمعاء *Enteropathogenic E. coli (EPEC)***

وهي سبب مهم للإسهال عند الرضع خاصة في الدول النامية و قد ترافقت في السابق مع فاشيات من الإسهال في دور الحضانة. هذه المجموعة هي أنماط مصلية متعددة تحمل مستضدات O و أحياناًH معينة. تسمح عوامل وراثية صبغية التصاق *EPEC* بشدة على خلايا مخاطية الأمعاء الدقيقة . يحدث ضياع (امّحاء) في الزغيبات وتشكل بنى كأسية من خيوط الأكتين، وأحياناً تدخل الجراثيم إلى داخل خلايا المخاطية . نتيجة العدوى بالـ EPEC هي إسهال مائي يشفى تلقائياً لكن يمكن أن يصبح مزمناً و يشفى عندئذ بالصادات.

- **مجموعة إ. كولي المنتجة للذيفان المعوي *Enterotoxogenic E. coli (ETEC)***

هي سبب شائع لمرض إسهال المسافرين وسبب مهم جداً للإسهال عند الرضع في الدول

النامية . تمتلك ETEC عوامل استعمار colonization factors نوعية للبشر تشجع التصاقها على الخلايا البشروية في الصائم و اللفائفي بواسطة الأشعارpili أو بروتينات الالتصاق على مستقبلات نوعية في البشرة المعوية, ومباشرة بعد التصاقها تنتج الذيفانات المعوية (ذيفانات خارجية) التي تؤثر على خلايا الصائم واللفائفي محدثة الإسهال. وهذه الذيفانات نوعية للخلايا بشكل لافت ولا تتأثر بها خلايا الكولون ربما بسبب افتقارها للمستقبلات الخاصة بها. إن مورثات بروتينات الالتصاق موجودة على بلازميدات وبشكل مشابه تكتسب مورثات الذيفانات المعوية بالبلازميدات أو العاثيات .

يمكن لذراري الإشريكية القولونية المذيفنة أن تنتج أحد الذيفانين المعويين أوكليهما:

(1) الذيفان العطوب بالحرارة(Heat Labile(LT ذي الوزن الجزيئي المرتفع يوثر بتفعيل الأدنيل سيكلاز. تلتصق الوحيدة ***B*** subunit منه إلى GM_1 ganglioside على الحافة الفرشاتية للخلايا البشروية في المعي الدقيق و تسهل دخول الوحيدة ***A*** إلى داخل الخلية والتي تفعل الأدنيل سيكلاز منتجة زيادة في تركيز الcAMP داخل الخلايا ما يسبب فرط إفراز شديد للسوائل و البوتاسيوم و الكلور من الخلايا المعوية وتثبيط عودة امتصاص الصوديوم . إن LT مستمنع antigenic ويتفاعل بشكل متصالب مع الذيفان المعوي لضمة الكوليرا و يحرض على إنتاج أضداد معدلة في المصل و ربما على سطح البشرة المعوية .

(2) الذيفان المعوي الآخر هو صامد بالحرارة Heat Stable(ST) ذو وزن جزيئي منخفض يفعل الغوانيل سيكلاز في خلايا البشرة المعوية و يحرض إفراز السوائل . البلازميدات الحاملة لمورثات الذيفانات المعوية (LT,ST) يمكن أن تحمل مورثات عوامل الاستعمار التي تسهل التصاق الجراثيم على بشرة الأمعاء . أن الذراري المذيفنة لا تسبب التهاباً و لا تغزو المخاطية المعوية وتسبب إسهال مائي غير مدمى.

- ***مجموعة إ. كولي الغازية للأمعاء Enteroinvasive E. coli (EIEC)***

وتسبب المرض ليس بإنتاج الذيفان المعوي وإنما بغزو بشرة المعي الغليظ مسببة إسهال دموي مشابه لداء الشيغيلات مترافق بخلايا التهابية (معتدلات) في البراز. كما أن هذه الذراري تشبه الشيغيلة بكونها سلبية اللاكتوز و غير متحركة.

▪ مجموعة إ. كولي المنزفة للأمعاء *Enterohemorrhagic E. coli (EHEC)*

أشيع نمط مصلي في هذه المجموعة هو O157:H7 E. coli الذي يتميز عن بقية ال إ. كولي بعدم تخميره للسوربيتول sorbitol. تسبب هذه الزمرة إسهالاً مدمى لكن دون التهاب لذلك لا تشاهد كريات بيض في البراز. تنتج ذراري O157:H7 ذيفان سام لخلايا قرد (الفرو Vero) في المزارع الخلوية لذلك دعي verotoxin وهو على الغالب سام للخلايا المبطنة للقولون. هذا الذيفان يدعى أيضاً ذيفان شبيه الشيغا Shiga-like toxin بسبب تشابهه الكبير مع الذيفان الذي تنتجه الشيغيلة ويعمل بإزالة أدنين من الرنا الريباسي الكبير 28S موقفاً بذلك تركيب البروتين . تترافق ذراري O157:H7 بفاشيات من الإسهال المدمى تعقب تناول همبرغر سيء الطهي في مطاعم الوجبات السريعة أو بعد التماس المباشر مع الحيوانات . بعض المرضى المصابين بإسهال مدمى ناجم عن ذراري O157:H7 لديهم أيضاً اختلاط مهدد للحياة يدعى متلازمة انحلال الدم اليوريمية والتي تحدث عندما يدخل الفيروتوكسين إلى الدم و تتألف هذه المتلازمة من فقر دم انحلالي و نقص صفيحات و قصور كلوي حاد . تحدث هذه المتلازمة خاصة عند الأطفال الذين عولج إسهالهم بالصادات. لهذا السبب يجب عدم معالجة الإسهال الناجم عن EHEC بالصادات.

العدوى الجهازية Systemic Infection : إن إ. كولي E. coli هو أشيع جرثوم معزول من عداوى الدم المكتسبة في المستشفى و التي تنشأ أساساً من عداوى بولية أو صفراوية أو صفاقية وهو السبب الأكبر مع عقديات الزمرة B في التهاب السحايا و إنتان الدم عند حديثي الولادة بسبب استعمار تلك الجراثيم للمهبل وانتقالها للوليد أثناء الولادة.

يلعب المكونان البنيويان المحفظة والذيفان الداخلي الدور الأبرز في إمراضية الإنتان الجهازي منه في المرض المعوي ، حيث يؤثر عديد السكاريد المحفظي على البلعمة مما يعزز قدرة الجرثوم على إحداث عداوى في أعضاء مختلفة . حوالي 75% من ذراري E. coli التي تسبب التهاب السحايا الوليدية لها نمط محفظي نوعي يدعى المستضد K1 هذا المستضد يتفاعل بشكل متصالب مع عديد السكاريد المحفظي لعقديات الزمرة B و النيسرية السحائية .

إن الذيفان الداخلي لـE. coli هو عديد السكاريد الشحمي في جدار الخلية ، وهو يسبب مظاهر

عديدة لإنتان الدم بسلبيات الغرام كالحمى وهبوط التوتر والتخثر المنتشر داخل الأوعية.

عداوى السبيل البولي : تسبب إ. كولي عداوى كثيرة خارج الأمعاء وهي تعتبر من أشيع الجراثيم المسببة لعداوى السبيل البولي خاصة عند النساء حيث يساعد على ذلك ثلاثة عوامل هي: قصر الإحليل وقربه من الشرج واستعمار المهبل بأعضاء النبيت المعوي. وهي السبب الأكثر شيوعاً للعداوى البولية المستشفوية (المكتسبة في المستشفى) لكلا الجنسين دون تمييز. هناك أنماط مصلية تحمل مستضدات O و K معينة مولعة بإحداث العداوى البولية تتميز بامتلاكها لأشعار Pili وبروتينات التصاق ترتبط بمستقبلات نوعية في بشرة السبيل البولي. يتألف مكان الارتباط على هذه المستقبلات من مثنوي من الغالاكتوز (Gal-Gal dimers) . حركة إ. كولي يمكن أن تساعدها على صعود الإحليل وصولاً إلى المثانة فإذا مكثت و تكاثرت في المثانة فقط سببت التهاب مثانة Cystitis أما إذا عبرت الحالب إلى الكلية فتسبب التهاب الحويضة و الكلية pyelonephritis .

التشخيص المخبري:

تنمو مستعمرات إ. كولي على آغار الـــEMB وتبدي لمعة خضراء معدنية مميزة كما أن هناك صفات تساعد في تفريقها عن العصيات سلبية الغرام المخمرة للاكتوز الأخرى هي: 1- تنتج الإندول من التربتوفان 2- تنزع كاربوكسيل الليزين 3- تستخدم السيترات كمصدر وحيد للكربون 4- متحركة . إن عزل إ. كولي المنتجة للذيفان المعوي و الممرضة للأمعاء من المرضى المصابين بالإسهال هو ليس إجراءً تشخيصياً روتينياً .

المعالجة:

تعتمد على مكان المرض و نموذج الحساسية للصادات فمثلاً إنتان الدم بالـــ إ.كولي يتطلب إعطاءً وريدياً للصادات (مثل الجيل الثالث من السيفالوسبورينات كالسيفوتاكسيم مع أو بدون الأمينوغليكوزيدات كالجنتاميسين). لمعالجة التهاب السحايا الوليدي يعطى عادة مشاركة الأمبيسلين و السيفوتاكسيم . لا تستطب المعالجة بالصادات في الإسهالات الناجمة عن إ. كولي إنما تعويض السوائل و الشوارد ضروري في هذا المرض المحدد لذاته . على أية حال إن إعطاء التريميتوبريم سلفاميتوكسازول أو loperamide (Imodium) يمكن أن يقصر فترة الأعراض .

السلمونيلة *Salmonella*

تسبب أنواع السلمونيلة التهاب الأمعاء و القولون و الحميات المعوية كالحمى التيفية ونظيراتها و إنتان الدم مع عداوى انتقالية مثل التهاب العظم و النقي .

الخصائص الهامة:

هي عصيات سلبية الغرام لا تخمر اللاكتوز لكنها تنتج H_2S الصور (6-1 و3 و4) و أما المستضدات- وهي مستضد جدار الخلية O والمستضد السوطي H والمستضد المحفظي Vi (الفوعة)- فهي مهمة لأغراض تصنيفية ووبائية حيث تستخدم المستضدات O لتقسيم السلمونيلة إلى زمر فرعية من A-I و يوجد شكلان للمستضد H وهما الطور 1 والطور 2. و لا يوجد إلا شكل واحد من بروتينات H في نفس الوقت وذلك بحسب نوع المورثة المصطفة بالمكان الصحيح للإنتساخ إلى mRNA .

الزمرة	التسمية الشائعة للنمط المصلي	المستضدات			
		O	V	H	
				الطور الأول	الطور الثاني
A	نظيرة التيفية A	1,2,12	-	a	-
B	" " B	1,4,6,12	-	b	1,2
C	" " C	6,7	-	c	1,5
D	التيفية	9,12	+	d	-

الجدول 6- : الصيغة المستضدية لبعض أنواع السلمونيلة الهامة

يوجد ثلاثة طرق لتسمية السلمونيلة : قسم إيوينغ Ewing الجنس إلى ثلاثة أنواع : السلمونيلة التيفية, سلمونيلة كوليرا الخنازير S. choleraesuis, السلمونيلة الملهبة للأمعاء S. enteritidis . في هذا المخطط يوجد نمط مصلي واحد في كل من النوعين الأولين و 1500 نمط مصلي في الثالث . أما كاوفمان و وايت فقد أعطيا أسماء أنواع مختلفة لكل نمط مصلي، حيث يوجد ما يقارب 1500 نوع مختلف تسمى عادة باسم المدينة التي عزلت فيها. فسلمونيلة

دبلن S. Dublin حسب تصنيف كاوفمان وايت يجب أن تكون السلمونيلة الملهبة للأمعاء من النمط المصلي دبلن وفقاً لإيوينغ. المقاربة الثالثة لتسمية السلمونيلة تعتمد على علاقة الترابط المحددة باختبارات تهجين الدنا . وفي هذا المخطط السلمونيلة التيفية هي ليست نوعاً مستقلاً لكنها تصنف باسم سلمونيلة معوية نمط مصلي تيفي S. enterica serotype typhi . كل هذه الطرق في التسمية هي مستخدمة حالياً. سريرياً تدرج أنواع السلمونيلة ضمن فئتين منفصلتين, تضم الأولى أنواع الحميات التيفية و نظائرها S. typhi , S. paratyphi و تضم الثانية السلمونيلات التي تسبب التهابات معوية قولونية مثل الذراري الكثيرة للسلمونيلة الملهبة للأمعاء S. enteritidis و سلمونيلة كوليرا الخنازير S. choleraesuis و هي المسببة غالباً للعداوى الانتقالية metastatic infections .

الإمراضية و الوبائيات:

إن لكل من أنماط عداوى السلمونيلة الثلاث (التهاب معوي قولوني , و الحميات المعوية و إنتان الدم) آلية إمراضية مختلفة.

(1) يتميز الالتهاب المعوي القولوني بغزو الجراثيم للنسيج البشروي و تحت البشروي للأمعاء الدقيقة و الغليظة. فالذراري التي لا تغزو لا تسبب المرض , تخترق الجراثيم الطبقة المخاطية عبر الخلايا و بينها إلى الصفيحة المخصوصة محدثة التهاباً و إسهالاً. استجابة الكريات البيض متعددة النوى تحصر الإنتان في المعي و العقد اللمفاوية المساريقية المجاورة و يندر حدوث تجرثم دم في التهاب الأمعاء و القولون . على خلاف الالتهاب المعوي القولوني بالشيغيلة الذي يتميز بجرعة معدية صغيرة (من رتبة 10 جراثيم), إن الجرعة المعدية للسلمونيلة أعلى بكثير حيث يلزم 100 000 جرثومة على الأقل . سبب هذا التفاوت يعود إلى اختلاف القدرة على مقاومة حموضة المعدة, وكل ما يؤدي إلى إنقاص حموضة المعدة يؤدي إلى إنقاص الجرعة المعدية.

(2) يبدأ الإنتان في الحمى التيفية و الحميات المعوية الأخرى في الأمعاء الدقيقة بأعراض معدية معوية قليلة . تدخل الجراثيم و تتكاثر في الخلايا البالعة وحيدة النوى في لويحات باير ثم تنتشر إلى الخلايا البالعة في الكبد و المرارة و الطحال. هذا يقود إلى تجرثم الدم مع بدء الحمى و الأعراض الأخرى الناجمة ربما عن الذيفان الداخلي.

واللافت بقاء عصيات السلمونيلة حية ونموها ضمن البلوع Phagosome في الخلايا البالعة وولعها باجتياح المرارة مما يؤدي إلى ظهور حالة حامل للجرثوم يطرحه في البراز لفترات طويلة.

(3) لا يشكل إنتان الدم إلا 5-10% من عداوى السلمونيلة وهو يحدث في إحدى حالتين: مريض مصاب بداء مزمن كفقر الدم المنجلي أو سرطان أو طفل مصاب بالتهاب معوي قولوني . إن مرحلة إنتان الدم تكون أطول من تلك المشاهدة لدى الكثير من العصيات سلبية الغرام الأخرى . يفضي تجرثم الدم إلى نشر الجراثيم في كثير من الأعضاء ما قد يؤدي إلى التهاب عظم ونقي أو ذات رئة أو التهاب سحايا وهي أشيع العقابيل . التهاب العظم و النقي عند طفل مصاب بفقر الدم المنجلي هو مثال هام على هذا النوع من عداوى السلمونيلة .إن النسج المتأذية سابقاً مثل الاحتشاءات و أمهات الدم خاصة الأبهرية هي أشيع أماكن الخراجات الانتقالية . السلمونيلة هي أيضاً سبب هام لعداوى الطعوم الوعائية.

ترتبط وبائيات عداوى السلمونيلة بتناول الأطعمة و الأشربة الملوثة بفضلات الإنسان و الحيوان . تنتقل السلمونيلة التيفية بواسطة الإنسان فقط أما أنواع السلمونيلة الأخرى جميعها لها مستودعات إنسانية و حيوانية هامة .أما المصادر الإنسانية فهم إما الأشخاص الذين يطرحون السلمونيلة مؤقتاً أثناء هجمة الالتهاب المعوي القولوني أو بعدها بقليل أو الحملة المزمنين الذين يطرحون الجرثوم على مدى سنوات . أما أشيع مصدر حيواني فهو الدواجن و البيض و منتجات اللحوم غير المطبوخة جيداً كما أن الكلاب و الحيوانات الأليفة الأخرى و السلاحف و الأفاعي و السحالي هي مصادر إضافية .

الموجودات السريرية:

بعد فترة حضانة تمتد من 12-48 ساعة يبدأ الالتهاب المعوي القولوني بغثيان و إقياء ثم يتطور إلى ألم بطني و إسهال يتراوح بين خفيف و شديد مع أو بدون دم ويستمر عادة أياماً قليلة ويشفى تلقائياً و لا يحتاج لعناية طبية إلا الأطفال الصغار جداً و الكبار المتقدمين بالسن. مرضى الإيدز خاصة ذوي العدد المنخفض من CD4 لديهم عدد أكبر من عداوى السلمونيلة تتضمن إسهالات أكثر شدة و عداوى انتقالية أكثر خطورة . السلمونيلة التيفية الفأرية S. typhimurium هي النوع الأكثر شيوعاً المسبب للالتهاب المعوي القولوني في الولايات

المتحدة لكن كل الأنواع تقريباً متورطة في ذلك .

بداية المرض في الحمى التيفية typhoid fever الناجمة عن السلمونيلة التيفية S. typhi و في الحمى المعوية الناجمة عن السلمونيلة نظيرة التيفية آ و ب و سي S. paratyphi A, B, C (تعرف كل من نظيرة التيفية B و C بالسلمونيلة الشوتمولرية S. schottmuelleri و السلمونيلة الهيرشفيلدية S. hirschfeldii على الترتيب)، تكون بطيئة مع سيطرة الحرارة و الإمساك أكثر من الغثيان و الإقياء . الإسهال يمكن أن يحدث باكراً لكنه يختفي عادة مع الوقت الذي يحدث فيه الحمى و تجرثم الدم . بعد الأسبوع الأول يصبح إنتان الدم مستمراً تحدث حمى شديدة و هذيان و بطن واهن و ضخامة طحال ونادراً تظهر حطاطات وردية Rose spots على البطن . غالباً ما يشاهد نقص الكريات البيض و فقر دم و تكون اختبارات وظائف الكبد غالباً غير طبيعية مشيرة إلى مشاركة كبدية . يبدأ المرض بالتراجع في الأسبوع الثالث لكن اختلاطات شديدة مثل النزف المعوي أو الانثقاب يمكن أن تحدث. يتحول حوالي 3% من مرضى التيفية إلى حملة مزمنين حيث تستوطن الجراثيم في المرارة وتكون نسبة الحملة عند النساء أعلى خاصة اللاتي لديهن حصيات أو أمرض مرارية سابقة .

إنتان الدم تسببه غالباً السلمونيلة كوليرا الخنازير يبدأ بالحمى دون أو مع قليل من الالتهاب المعوي القولوني ثم يتطور إلى أعراض موضعية تترافق مع العضو المصاب , غالباً العظم و الرئة و السحايا.

التشخيص المخبري :

في الالتهابات المعوية القولونية من السهل جداً عزل الجرثوم من عينات البراز على الأوساط الانتقائية التفريقية مثل آغار ماكونكي و آغار سلمونيلة شيغيلة S-S Agar (الصور6-3 و4) و الهكتوين آغار Hektoen Agar . على أية حال إن زرع الدم في الحميات المعوية هو أكثر إجراء مرجح أن يكشف العامل الممرض خلال الأسبوعين الأولين من المرض , زرع نقي العظم يكون غالباً إيجابياً . زروع البراز يمكن أن تكون إيجابية خاصة عند الحملة المزمنين الذين يطرحون السلمونيلة في الصفراء وبالتالي إلى الأمعاء. تشكل السلمونيلة

مستعمرات سلبية اللاكتوز (عديمة اللون) على آغار الماكونكي أو EMB . على آغار TSI تبدي سطح قلوي و قعر حمضي غالباً مع تشكل H_2S (لون أسود في القعر) و انطلاق غاز . السلمونيلة التيفية هي الاستثناء الأكبر حيث تنتج كميات قليلة من H_2S و لا تطلق غاز.

إضافة إلى ما تقدم إذا كان الجرثوم المعزول سلبي اليورياز يمكن تحديد هويته على أنه سلمونيلة وتحدد زمرته المصلية باختبار التراص على الشريحة فيما إذا كانت A, B, C, D , E اعتماداً على المستضد O . تحديد النمط المصلي الدقيق بالمستضدات O و H و Vi يجرى في مخابر الصحة العامة المتخصصة و لأغراض وبائية .

داء السلمونيلة هو مرض واجب التبليغ notifiable ويجب إجراء الاستقصاءات لتحديد المصدر . يجرى التشخيص بالطريقة المصلية عن طريق كشف ارتفاع عيار الأضداد في مصل المريض (تفاعل فيدال Widal) وذلك في بعض حالات الحمى المعوية و إنتان الدم التي يكون عزل الجرثوم فيها غير ممكناً.

المعالجة:

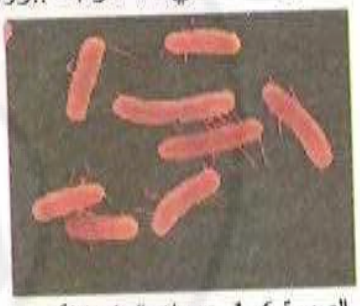
المعالجة بالصادات في حالات الالتهاب المعوي القولوني بالسلمونيلة لا تقصر مدة المرض و لا تخفف الأعراض بل تطيل مدة طرح الجرثوم وتزيد نسبة الحمّلة و تصطفي طفرات مقاومة للصادات و هو مرض محدد لذاته غالباً لكن يلزم تعويض السوائل والشوارد. تستطب المعالجة بالصادات فقط عند حديثي الولادة و الأشخاص المصابين بأمراض مزمنة و معرضين لإنتان الدم و الخراجات المنتشرة . المقاومة للصادات المتواسطة بالبلازميد هي شائعة ويجب إجراء اختبارات الحساسية للصادات . الأدوية المخففة لحركية الأمعاء تطيل مدة الأعراض و طرح الجرثوم في البراز .

المعالجة المختارة في الحميات المعوية مثل الحمى التيفية و إنتان الدم و الإنتان الانتقالي هي إعطاء إما السفترياكسون أو السيبروفلوكساسين. يجب استخدام السيبروفلوكساسين أو الأمبيسلين عند المرضى الذين هم حمّلة مزمنين للسلمونيلة التيفية . استئصال المرارة يمكن أن يكون ضرورياً لإنهاء حالة الحامل المزمن. الخراجات الموضعية يجب تفجيرها جراحياً.

الوقاية:

الوقاية من عدوى السلمونيلة تعتمد على إجراءات الصحة العامة و النظافة الشخصية . المعالجة المناسبة للمجارير و كلورة موارد المياه ومراقبة تلوثها بجراثيم القولونيات . إجراء زروع البراز لبائعي الأغذية و للعاملين في صناعتها و في المطاعم وذلك من أجل كشف الحمّلة . غسل الأيدي قبل التعامل مع الأغذية و بسترة الحليب و الطهي الجيد للدواجن و البيض و اللحوم كلها أمور هامة.

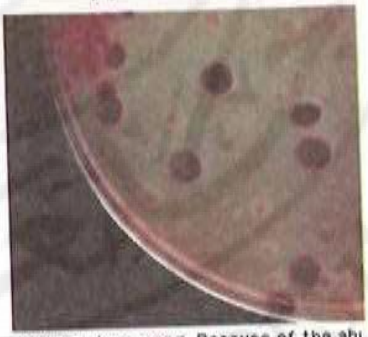
يوجد لقاحان متوفران لكن يؤمنان حماية محدودة (50-80%) ضد السلمونيلة التيفية . أحدهما يحتوي عديد السكريد المحفظي Vi للسلمونيلة التيفية (يعطى حقناً عضلياً) و الثاني يحتوي على ذرية حية مضعفة من السلمونيلة التيفية (يعطى فموياً) ينصح باللقاح للمسافرين إلى أماكن عالية الخطورة . هناك لقاح جديد اقتراني ضد الحمى التيفية يحتوي على عديد السكريد المحفظي Vi مرتبط ببروتين حامل و هو آمن و ممنع عند الأطفال الصغار .



الصورة 6-1 عصيات السلمونيلة



الصورة 6-2 عصيات الإشريكية القولونية



الصور 6-3 مستعمرات جراثيم إيجابية و سلبية اللاكتوز على آغار ماكونكي

MacConkey agar Because of the abi



la-Shigella agar Salmonella-Shigella agar selective and differential medium for stool

الصورة 6-4 مستعمرات السلمونيلة على آغار S-S

الشيغيلة *Shigella*

لمحة عامة:

تسبب الشيغيلة الزحار الجرثومي (bacterial dysentery) . جنس الشيغيلة يضم أربعة أنواع : ش. زحارية S. dysenteriae ، ش. فلكسنرية S. flexneri ، ش. بويدية S. boydii و ش. سوني S. sonnei وهي غير متحركة ، تخترق مخاطية القولون وتسبب إنتان نخري موضعي. الشيغيلة ممرضة للإنسان فقط والإنسان هو المصدر الوحيد للعدوى .

الصفات الهامة :

هي عصيات سلبية الغرام غير مخمرة للاكتوز يمكن تفريقها عن السلمونيلة بثلاث قرائن :

فهي لا تطلق غاز من تخمير الغلوكوز و لا تنتج H_2S و هي غير متحركة

تستخدم المستضدات O (عديد سكاريد) في الجدار الخلوي للشيغيلة لتقسيم الجنس إلى أربع زمر : A ,B C,D .

الإمراضية والوبائيات :

إن الشيغيلة مقاومة لحموضة المعدة وهي العامل الممرض الأكثر فوعة و فعالية بين الجراثيم المعوية ، حيث يسبب ابتلاع 100عصية المرض بينما يتطلب على الأقل 10^5 من عصيات ضمة الكوليرا أو السلمونيلة لإحداث الأعراض . إن داء الشيغيلة shigellosis هو مرض إنساني محض ، حيث تنتقل الشيغيلة من شخص لآخر وذلك عن طريق الحملة اللا عرضيين. وإن الأربعةF: الأصابع Fingers والذباب Flies والطعام Food والبراز Feces هي العوامل الأساسية في انتقال العدوى . وتزيد الأوبئة المنتقلة بالأغذية عن تلك المنتقلة بالماء بنسبة 2 إلى 1 . وتحدث أوبئة في دور الحضانة والمصحات العقلية حيث يرجح الانتقال البرازي الفموي . ويشكل الأطفال دون العاشرة ما يقارب نصف زروع البراز إيجابية الشيغيلة . على خلاف السلمونيلة لا يوجد حالات حمّلة مزمنين للشيغيلة. تسبب الشيغيلة والممرضة حصراً للسبيل المعدي المعوي إسهالاً دموياً (زحار) بغزو مخاطية اللفائفي القاصي

والقولون ، حيث تقوم الشيغيلة بعد البلعمة من قبل البلاعم بحل البيلوع phagosome و تؤدي بشكل فاعل إلى استماتة البلعم macrophage apoptosis الشيغيلة المتحررة من البلاعم الميتة تتلقفها خلايا مخاطية الأمعاء المجاورة ثم تهرب من البيلوع و تتكاثر ضمن الخلية و تنتقل للخلية المجاورة و هذا ما يسمى بالغزو أو الاجتياح الذي يسبب التهاب موضعي مصحوب بتدمير خلايا المخاطية وتقرحات . تسهل عديدات ببتيد الغشاء الخارجي و الإنفازينات Invasins (والتي تتوضع جيناتها على بلازميدات) عملية الغزو ولكن نادراً ما تتجاوز الجراثيم الجدار أو تدخل المجرى الدموي على عكس السلمونيلة . وعلى الرغم من أن بعض الذراري تنتج ذيفاناً معوياً (يدعى ذيفان شيغا Shiga) فإن الغزو عامل حاسم في الإمراضية ، ودليل ذلك أن الطافرات التي تفشل في إنتاج الذيفان المعوي وهي غازية تستطيع إحداث المرض ، بينما الطافرات غير الغازية غير ممرضة.

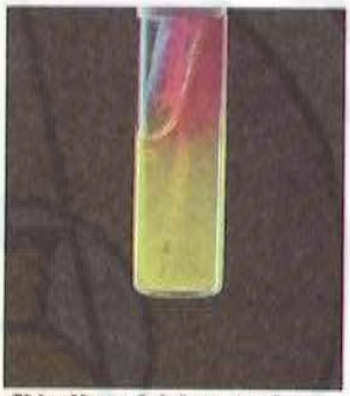
الموجودات السريرية :

بعد فترة حضانة 2-5 أيام تبدأ الأعراض بالحمى والمغص البطني يليها الإسهال الذي قد يكون مائياً في البدء ومخاطي مدمى لاحقاً مع حس زحير . وتتعلق شدة المرض بنوع الشيغيلة وعمر المريض حيث يكون الأطفال الصغار والشيوخ هم الأشد إصابة, وقد تلاحظ عند كبار السن أو المدنفين بعض الاضطرابات العصبية كما قد يحدث التجفاف و هبوط الضغط في الحالات الشديدة . تسبب الشيغيلة الزحارية Shigella dysenteriae الحالات الأشد من المرض. أما الشيغيلة السونية Shigella sonnei و هي المشاهدة غالباً في الدول الصناعية فتسبب متلازمات سريرية أقل شدة . ويتراجع الإسهال عادة خلال 2_3 أيام . أما في الحالات الشديدة فيمكن للصادات أن تقصر سير المرض . وتظهر الراصات المصلية بعد الشفاء. إلا أنها غير واقية لأن الجراثيم لا تدخل الدم . وأما دور IgA في الواقية فغير أكيد .

التشخيص المخبري :

تشكل الشيغيلة مستعمرات غير مخمرة للاكتوز (عديمة اللون) على آغار ماك كونكي أو آغار EMB. وإما على آغار TSI فتحدث سطحاً قلوياً وقعراً حمضياً دون أي غاز أو H_2S. (الصور 6-5) ويتم تحديد هوية الشيغيلة وتحديد زمرتها بالتراص على الصفيحة .

ويوجد مساعد هام للتشخيص المخبري وهو تلوين عينة براز بزرقة الميتيلين لكشف وجود عدلات . فإذا وجدت دلّ ذلك على تورط جراثيم غازية كالشيغيلة أو السلمونيلة أو العطيفة وليس جراثيم مذيفنة كضمة الكوليرا أو الإشريكية القولونية أو المطثيات الحاطمة (كما أن بعض الفيروسات والطفيليات كالأميبة الحالة للنسج Entamoeba histolytica تحدث إسهال دون وجود عدلات في البراز) .



Shigella on triple sugar iron agar slant Triple sugar iron

(الصور 6-5) الشيغيلة على آغار *TSI*



Shigella versus urease positive gram negative rods Urea slant shows the positive (pink) and negative (yellow)

اختبار اليورياز
إيجابي على اليسار

المعالجة :

إن المعالجة الرئيسية لداء الشيغيلة هي تعويض السوائل و الشوارد . في الحالات الخفيفة لا تستطب الصادات ، وأما في الحالات الشديدة فإن الفلوروكينولونات مثل السيبروفلوكساسين هو الدواء المختار . ولكن هناك احتمال وجود بلازميدات تحمل مقاومة دوائية متعددة كبير ، لذا يجب إجراء اختبارات الحساسية للصادات . التريميتوبريم سلفاميتوكسازول هو الدواء البديل المفضل. وأما الأدوية المضادة للحركة الحوية فمضاد استطباب في داء الشيغيلة لأنها تطيل الحمى والإسهال وطرح الجرثوم .

الوقاية :

أن الوقاية من داء الشيغيلة تعتمد على قطع طريق الانتقال البرازي – الفموي عن طريق التخلص المناسب من مياه المجاري وكلورة المياه والصحة الشخصية (غسل اليدين عند العاملين بالأطعمة) . لا يوجد لقاح ولا ينصح بالصادات وقائياً .

Damascus University

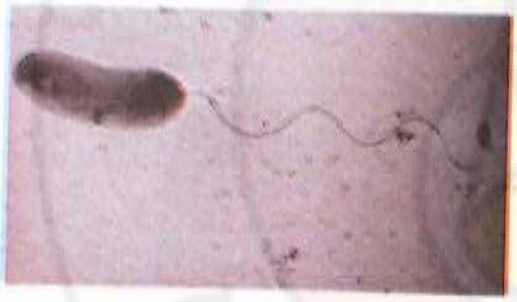
الضمة VIBRIO

إن ضمة الكوليرا Vibrio cholerae _ العامل الممرض الرئيس في هذا الجنس _ هي سبب الإسهال في الكوليرا . و تسبب الضمة نظيرة الحالة للدم V. parahaemolyticus الإسهال المترافق مع تناول الأطعمة البحرية النيئة أو سيئة الطهي .

الميزات الهامة :

الضمات عصيات سلبية الغرام منحنية (بشكل الفاصلة) و متحركة بشدة لوجود سوط قطبي (الصور 6-6) . لا هوائية مخيرة إيجابية الأكسيداز و مقاومة للقلوية و الملوحة لكنها غير مقاومة للحموضة





الصور (6-6) ضمات الكوليرا السوط القطبي لضمة الكوليرا

تقسم ضمة الكوليرا إلى زمرتين وفقاً لطبيعة مستضد الجدار الخلوي O . تسبب أعضاء الزمرة O_1 مرضاً وبائياً : بينما تسبب زمرة غير O_1 (Non-O1) مرضاً فرادياً أو تكون غير ممرضة و للزمرة O_1 نوعين حيويين يدعيان الطور El Tor والكوليرا Cholerae و ثلاثة أنماط مصلية تدعى اوغاوا Ogawa و اينابا Inaba وهيكوجيما Hikojima (تعتمد الأنماط الحيوية على الاختلافات في التفاعلات الكيميائية الحيوية و بينما تعتمد الأنماط المصلية على الاختلافات المستضدية) . و تستخدم هذه المعالم لتمييز الجراثيم المعزولة في التحريات الوبائية .

إن الضمة نظيرة الحالة للدم و ضمة الجروح V. vulnificus هي جراثيم بحرية تعيش في المحيطات خاصة في المياه الدافئة المالحة, هي أليفة الملح وتحتاج إلى تركيز عال من NaCl لتنمو. ويوجد 11 نمطاً مصلياً للمستضد O، وليس لأي نمط مصلي سيطرة في الإمراض .

1 – ضمة الكوليرا *Vibrio cholerae*

الإمراضية والوبائيات :

تنتقل ضمة الكوليرا بالتلوث البرازي للماء والغذاء من مصادر بشرية بشكل رئيسي . والحملة عادة لا عرضيون ويشملون أشخاصاً في طور الحضانة أو النقاهة .

حدث وباء كبير للكوليرا على مدى الستينات والسبعينيات من القرن العشرين بدأ في جنوب شرق آسيا و انتشر في القارات الثلاث إفريقيا و أوروبا و بقية آسيا . كما بدأت جائحة من الكوليرا في البيرو في عام 1991 وامتدت لعدة دول في وسط و جنوب أمريكا و الجراثيم المعزولة في أغلبها كانت من النمط الحيوي El Tor من الزمرة O1 وعادة من النمط المصلي أوغاوا Ogawa. أما العوامل التي تؤهب للأوبئة فهي الإجراءات الصحية السيئة و سوء التغذية والازدحام والخدمات الطبية غير الكافية. فشلت إجراءات الحجر الصحي في منع انتشار المرض بسبب وجود العديد من الحملة اللا عرضيين .

إن إمراضية الكوليرا تعتمد على استعمار المعي الدقيق و إفراز الذيفان المعوي . و حتى يحدث الاستعمار يجب ابتلاع عدد كبير من الجراثيم (ابليون تقريباً) لان هذه الجراثيم حساسة بشكل خاص للحمض المعدي فالأشخاص الذين لا يملكون حمضاً معدياً أو يملكون قليلاً منه هم الأكثر عرضة (كالذين يتناولون مضادات الحموضة أو الخاضعين لقطع المعدة) . إن التصاقها بخلايا الحافة الفرشاتية للمعي , وهو ما يلزم للاستعمار , يتعلق بإفرازها الإنزيم الجرثومي موسيناز Mucinase الذي يحل البروتين السكري الواقي والمغطي للخلايا المعوية.

و بعد التصاق الجراثيم تتكاثر و تفرز ذيفاناً معوياً يدعى كوليراجين Choleragen ويمكن لهذا الذيفان الخارجي إحداث أعراض الكوليرا حتى بغياب الضمات. يتألف الكوليراجين من

وحيدة فعالة A ووحيدة رابطة B تتألف من خمس بروتينات متطابقة. ترتبط الوحيدة B بمستقبل غانغليوزيدي على سطح الخلية المعوية. تدخل الوحيدة A إلى العصارة الخلوية حيث تحفز إضافة ADP-ريبوز إلى البروتين المحرض G_s مؤدياً لتحريض مستمر للأدنيلات سيكلاز . إن زيادة إنتاج cAMP الناجمة تحرض على إفراز شوارد الكلور و الماء مما يؤدي إلى إسهال مائي شديد دون خلايا التهابية . و سبب المراضة و الموت هو التجفاف واضطراب التوازن الشاردي , أما إذا بوشرت المعالجة المناسبة فوراً فإن سير المرض يكون محدداً لذاته خلال سبعة أيام .

إن جينات ذيفان الكوليرا وعوامل الفوعة الأخرى هي محمولة على دنا مفرد الطاق لعاثية تدعى CTX . يمكن أن يحدث تحول الذراري غير المنتجة للذيفان إلى ذراري مستذيبة منتجة للذيفان عندما تنقل العاثية CTX هذه الجينات لتلك الذراري و الأشعار التي تلتصق بها الجراثيم على مخاطية المعي هي مستقبلات لهذه العاثية .

وضمات الكوليرا غير O_1 هي سبب نادر للإسهال المترافق مع تناول المحار المجموع من مياه الشواطئ .

الموجودات السريرية :

الإسهال المائي بكميات كبيرة هو علامة واسمة للكوليرا, لا يحتوي على كريات حمر ولا كريات بيض. و التعبير الذي يطلق على الإسهال غير المدمى عادة هو براز(ماء الرز) Rice water _ الصورة (6-7), لا يوجد ألم بطني . أما الأعراض اللاحقة فتعود إلى التجفاف الملحوظ . خسارة السوائل و الشوارد تؤدي إلى قصور قلبي و كلوي , كما يحدث الحماض و نقص بوتاسيوم الدم نتيجة ضياع البيكربونات و البوتاسيوم مع البراز. إن نسبة الوفيات عند غير المعالجين هي حوالي 40%.



الصورة (6-7)
براز ماء الرز

التشخيص المخبري :

تعتمد المقاربة في التشخيص المخبري على الموقف ، فأثناء الوباء يؤخذ بالتقييم السريري والحاجة للمخبر قليلة أما في المناطق التي يكون المرض فيها مستوطناً أو من أجل كشف الحملة فتستخدم عدة أوساط انتقائية في المخبر . ولتشخيص الحالات الفرادية ، يعطي زرع براز الإسهال الحاوي على ضمة الكوليرا مستعمرات عديمة اللون على آغار ماك كونكي لأنها تخمر اللاكتوز ببطء ، وهي إيجابية الأكسيداز وهو ما يميزها عن أعضاء عائلة الأمعائيات . أما على آغار TSI فيشاهد سطح حمضي وقعر حمضي دون غاز ولا H_2S لأن المتعضية تخمر السكروز . يمكن تأكيد التشخيص التخميني لضمة الكوليرا عن طريق تراص الجراثيم بمصل مضاد عديد التكافؤ O_1 أو غير O_1 . ويمكن وضع تشخيص راجع مصلياً بكشف ارتفاع في عيار الأضداد المصلية في الطور الحاد والناقة .

المعالجة:

تتألف معالجة الكوليرا من الإعاضة الفورية الكافية للماء و الشوارد فموياً أو بالوريد ,أما الصادات كالتتراسيكلين فغير ضرورية لكنها قد تقصر مدة الأعراض و مدة طرح الجرثوم.

الوقاية :

تستخدم الوقاية بشكل رئيس بإجراءات الصحة العامة التي تؤكد على نظافة المياه و الأغذية أما اللقاح المؤلف من عصيات مقتولة فمحدود الفعالية . ففعاليته 50% فقط في الوقاية من المرض لمدة 3_6 أشهر و لا يمنع الانتقال . و إن استخدام التتراسيكلين في الوقاية فعال عند الذين على تماس مباشر لكنه لا يمنع انتشار وباء كبير فالكشف الفوري للحملة مهم في تطويق الفاشيات .

2 _ الضمة نضيرة الحالة للدم

Vibrio parahaemolyticus

إن الضمة نظيرة الحالة للدم هي جراثيم بحرية تنتقل بالأطعمة البحرية الملوثة , وهي سبب رئيس للإسهال في اليابان حيث يؤكل السمك النيء بكميات كبيرة . و لا يعرف إلا القليل عن

إمراضيتها . فهي تفرز ذيفاناً معوياً مشابهاً للكوليراجين و أحياناً تقوم بغزو محدود تتراوح الصورة السريرية التي تحدثها الضمة نظيرة الحالة للدم من خفيفة إلى شديدة و تتكون من الإسهال المائي و الغثيان و الإقياء و المغص البطني و الحمى . و المرض محدد لذاته يستمر حوالي ثلاثة أيام و يتم تمييز الضمة نظيرة الحالة للدم عن ضمة الكوليرا بشكل رئيس اعتمادا على نموها في NaCl , حيث تنمو الضمة الحالة للدم في محلول NaCl 8% (كوسط ملائم لكائن بحري) بينما لا تنمو ضمة الكوليرا . ولا تستطب معالجة نوعية لأن المرض نسبياً خفيف ومحدد لذاته . ويمكن الوقاية من المرض بالتبريد المناسب للأطعمة البحرية وبطبخها .

ضمة الجروح Vibrio vulnificus

وهي جرثومة بحرية توجد في المياه الدافئة المالحة مثل البحر الكاريبي و تسبب عداوى شديدة جلدية و في النسج الضامة (التهاب الهلل Cellulitis) , خاصة بائعي المحار الذين غالباً ما يصابون بجروح جلدية. ويمكنها أيضاً أن تسبب بسرعة إنتان دم قاتل عند مضعفي المناعة الذين أكلوا محار نيئ حاو على الجرثوم . كما يمكن أن تحدث فقاعات جلدية نزفية عند المصابين بإنتان دم و تؤهب أمراض الكبد المزمنة كالتشمع لعداوى شديدة. المعالجة المختارة هي الدوكسيسيكلين .

العطيفة Campylobacter

إن العطيفة الصائمية C. jejuni هي سبب شائع لالتهاب الأمعاء و القولون خاصة عند الأطفال , و العطيفات الأخرى هي سبب نادر للإنتان الجهازي و خاصة تجرثم الدم .

المميزات الهامة :

العطيفات هي عصيات منحنية سلبية الغرام تبدو إما بشكل ضمة أو بشكل S وهي أليفة الهواء القليل تنمو بشكل أفضل في أوكسجين 5% ، وليس 20% الموجود في الهواء . تنمو العطيفة الصائمة C. jejuni بشكل أفضل بدرجة 42 ° م بينما لا تنمو العطيفة المعوية C. intestinalis وهي ملاحظة هامة في التشخيص الجرثومي .

الإمراضية و الوبائيات :

إن الحيوانات الأليفة كالماشية والدجاج والكلاب هي مصادر هذه الجراثيم بالنسبة للإنسان. أما طريق الانتقال هو عادة برازي فموي. المصدر الرئيس هو الغذاء و الماء الملوث ببراز الحيوانات و خاصة الدواجن و اللحوم و الحليب غير المبستر . الجراء المصابة بالإسهال هي مصدر شائع للإنتان خاصة عند الأطفال . إن العطيفة الصائمية هي سبب رئيس للإسهال في USA وقد عزلت من 4.5% من مرضى الإسهال مقارنة مع 2.3% و 1% نسبة للسلمونيلة و الشيغيلة على التوالي .

أما الإمراضية فغير واضحة بالنسبة لالتهاب الأمعاء و الكولون و المرض الجهازي .

فحدوث إسهال مائي يوحي بمتلازمة يتواسطها ذيفان معوي يعمل بعمل نفس طريقة ذيفان الكوليرا تنتجه بعض الذراري . ويحدث الغزو غالباً مترافقاً مع براز مدمى. وأغلب ما تحث العداوى الجهازية (تجرثم الدم) عند الولدان والكهول المنهكين .

الموجودات السريرية :

يبدأ التهاب الأمعاء والقولون الذي تسببه بشكل رئيس العطيفة الصائمية بإسهال مائي كريه الرائحة متبوع بتبرز مدمى مترافق مع حمى وألم بطني شديد . العداوى الجهازية (أشيعها

تجرثم الدم) تسببها العطيفة المعوية ، و تترافق مع أعراض تجرثم الدم كالحمى و الدعث دون أي موجودات جسدية نوعية. تتشارك العدوى المعدية المعوية بالعطيفة الصائمية C. jejuni مع متلازمة غيلان باري السبب الأشيع للشلل العصبي العضلي الحاد . متلازمة غيلان باري هي مرض مناعي ذاتي يعزى إلى تشكل أضداد ضد العطيفة الصائمية تتفاعل بشكل متصالب مع مستضدات على العصبونات . كما تتشارك عداوى العطيفة مع مرضين آخرين من أمراض المناعة الذاتية : التهاب المفاصل الارتكاسي و متلازمة رايتر.

التشخيص المخبري :

إذا كان المريض مصاباً بإسهال تزرع عينة براز على طبق الأغار الدموي الحاوي على الصادات التي تثبط معظم الفلورا البرازية الأخرى . ويحضن الطبق بدرجة 42° م في جو قليل الهواء يحوي 5% أكسجين و10% CO_2 الذي يسهل نمو العطيفة الصائمية . ويتم التعرف عليها بفشل نموها بدرجة 25° م وبإيجابية الأكسيداز وبحساسيتها لحمض النالديكسيك . وإذا توجه الشك لتجرثم الدم فإن الزرع الدموي المحضون بدرجة حرارة و ظروف جوية معيارية سيظهر نمو عصيات سلبية الغرام متحركة ، بشكل S مميز و يثبت كون المتعضية عطيفة معوية بفشل نموها بدرجة 42° م و بقدرتها على النمو بدرجة 25° م وبمقاومتها لحمض النالديكسك .

المعالجة :

يستخدم الإريثروميسين أو السيبروفلوكساسين بنجاح في التهاب الأمعاء و القولون بالعطيفة الصائمية . أما المعالجة المختارة لتجرثم الدم بالعطيفة المعوية فهو الأمينوغليكوزيدات .

الوقاية :

لا يوجد أي لقاح أو إجراء وقائي نوعي . و من المهم التخلص المناسب من مياه المجاري ، و الصحة الشخصية (غسل الأيدي) .

الملوية البوابية Helicobacter pylori

تسبب الملوية البوابية التهاب المعدة و القرحات الهضمية. العدوى بها هي عامل خطورة للكارسينوما المعدية ومرتبطة بلمفومات mucosal associated lymphoid tissue (MALT)

الصفات الهامة:

هي عصيات منحنية سلبية الغرام مشابهة لشكل العطيفة (الصور6-8) لكن وبسبب الاختلافات في الخصائص الكيماوية الحيوية و السوطية صنفت كجنس منفصل خاصة أنها إيجابية اليورياز بشدة بينما العطيفات سلبية اليورياز .





الصور 6-8 الملوية البوابية في خزعات معدية و معوية بتلوينات مختلفة

الإمراضية و الوبائيات :

تلامس الملوية البوابية الخلايا المفرزة للمخاط في مخاطية المعدة وتولد كميات كبيرة من الأمونيا من اليوريا بواسطة يورياز هذه الجراثيم ويقترن ذلك باستجابة التهابية تؤدي إلى تأذي المخاطية . إن فقدان الغطاء المخاطي الواقي يؤهب لالتهاب المعدة و القرحات الهضمية . وتعدل الأمونيا أيضاً حمض المعدة سامحاً لهذه الجراثيم بالبقاء حية . معظم المرضى المصابين بهذه الأمراض يظهرون الملوية البوابية في عينات خزعات بشرة المعدة عندهم.
المسكن الطبيعي للملوية البوابية هو معدة الإنسان وتصل غالباً عن طريق الفم . على كل الأحوال لم يتم عزلها من البراز و الطعام و الماء أو من الحيوانات. الانتقال من شخص لآخر ممكن الحدوث غالباً بسبب وجود عدوى جماعية ضمن العائلات. كما أن نسبة العدوى

بالملوية البوابية في الدول النامية مرتفعة جداً وهذا يتطابق مع نسب عالية من كارسينوما المعدة في تلك الدول.

الموجودات السريرية:

يتميز التهاب المعدة و القرحة الهضمية بألم معاود في أعلى البطن يترافق غالباً مع نزف في السبيل المعدي المعوي . لا يحدث مرض منتشر أو إنتان دم.

التشخيص المخبري :

يمكن رؤية الجرثوم بتلوين غرام لعينات خزعة مخاطية المعدة . يمكن زرع هذه العينات على نفس الأوساط المستخدمة للعطيفة . وهي على عكس العطيفة الصائمية إيجابية اليورياز و هذه الخاصة هي أساس اختبار تشخيصي غير راض يدعى (اختبار نفس اليوريا Urea breath test). يتناول المريض في هذا الاختبار اليوريا الموسومة بالكربون المشع فإذا كان الجرثوم موجوداً فسوف يفكك اليوريا المبتلعة و سينطلق ثاني أكسيد الكربون المشع ويمكن كشف الفعالية الإشعاعية في نفس الزفير . يمكن استخدام اختبار تحري مستضد الملوية في البراز من أجل التشخيص و من أجل التأكد من أن المعالجة قد أبادت الجرثوم . كما يمكن استخدام وجود أضداد IgG في مصل المريض كدليل على الإنتان.

المعالجة و الوقاية:

إن معالجة القرحات العفجية بالصادات مثل الأموكسيسلين و المترونيدازول و أملاح البزموت (ببتو – بزمول) أدت إلى انخفاض كبير في نسبة نكس . يمكن استخدام التتراسيكلين عوضاً عن الأموكسيسلين . لا يوجد لقاح أو إجراءات نوعية .

الكلبسيلة – الأمعائية– السراتية
Klebsiella- Enterobacter- Serratia

هذه الجراثيم هي عوامل ممرضة انتهازية تسبب عادة عدوى المستشفيات وخصوصاً التهاب الرئة و عدوى السبيل البولي ، كما أن الكلبسيلة الرئوية عامل ممرض هام الطرق التنفسية خارج المستشفيات أيضاً .

المميزات الهامة :

إن الكلبسيلة الرئوية K. pneumoniae والأمعائية المذرقية Enterobacter cloacae و السراتية الذابلة Serratia marcescens هي الأنواع الأكثر تورطاً في العداوى عند الإنسان . وهي توجد باستمرار في المعي الغليظ وتوجد أيضاً في التراب والماء . ولهذه المتعضية صفات متشابهه جداً ، ويمكن التمييز بينها عادة اعتماداً على العديد من التفاعلات الكيميائية الحيوية و الحركة .

و الكلبسيلة الرئوية محفظة كبيرة جداً تعطي مستعمراتها مظهراً مخاطياً مدهشاً و السراتية تنتج مستعمرات مصطبغة حمراء (الصور 6-9 و 10).



الصورة 6-9 مستعمرات الكلبسيلة



الصورة 6-10 مستعمرات السراتية المولدة للصباغ

الإمراضية و الوبائيات :

من بين الأجناس الثلاثة يرجح أن الكلبسيلة الرئوية عامل ممرض بدئي غير انتهازي ، وتعود هذه الخاصة لمحفظتها المقاومة للبلعمة . وعلى الرغم من أنها عامل ممرض بدئي فإن

المرضى بها لديهم عادةً عوامل مؤهبة كتقدم السن أو مرض رئوي مزمن أو السكري أو الكحولية . وهذه العصيات موجودة في الطرق التنفسية لحوالي 10% من الناس الطبيعيين فهم عادةً معرضون لالتهاب الرئة إذا ضعفت مناعتهم. أما عداوى الأمعائية والسراتية فمرتبطة بوضوح مع الاستشفاء وخاصة الإجراءات الراضّة كالقثطرة الوريدية أو تنبيب الرغامى وتداولات السبيل البولي . كما أن فاشيات التهاب الرئة بالسراتية ربطت بتلوث الماء في أجهزة المعالجة التنفسية . فقبل الاستخدام المكثف لهذه الإجراءات كانت السراتية الذابلة جرثومة غير مؤذية تعزل باستمرار من المصادر البيئية كالمياه .

وكالعديد من العصيات سلبية الغرام فإن إمراضية الصدمة الإنتانية لهذه المتعضيات مرتبطة بالذيفان الداخلي في جدارها الخلوي .

الموجودات السريرية :

إن عداوى السبيل البولي التهاب الرئة هي حالات سريرية تترافق عادة مع هذه الجراثيم الثلاثة ، ولكن تجرثم دم وانتشار ثانوي إلى مناطق أخرى كالسحايا يمكن أن يحدث أيضاً . ومن الصعب التفريق بين عداوى هذه الأجناس على الأرضية السريرية باستثناء التهاب الرئة بالكلبسيلة التي تنتج قشعاً كثيفاً مدمى ويمكن أن تتطور إلى نخر وتشكيل خراج .

وهناك نوعان آخران للكلبسيلة يسببان عداوى غير معتادة عند الإنسان هما الكلبسيلة الخشمية K. ozaenae المترافقة مع التهاب الأنف الضموري و الكلبسيلة التصلبية الأنفية K. rhinoscleromatis التي تسبب ورم حبيبياً مخرباً في الأنف والبلعوم .

التشخيص المخبري :

تنتج هذه المجموعة مستعمرات مخمرة للاكتوز (ملونة) على الآغار التفريقي مثل آغار ماك كونكي أو EMB إلا أن السراتية – وهي مخمرة متأخرة للاكتوز – يمكن أن تعطي تفاعلاً سلبياً . ويمكن تفريق هذه الأجناس باستخدام التفاعلات الكيميائية الحيوية .

المعالجة :

بما أن المقاومة الدوائية لهذه الجراثيم متفاوتة بشدة فإن انتقاء الدواء يعتمد على نتائج اختبارات الحساسية وإن الجراثيم المعزولة من عداوى المستشفيات مقاومة عادة للعديد من

الصادات. ويستخدم أمينوغليكوزيد كالجنتاميسين أو الأميكاسين مع سيفاسبورين مثل السيفوتاكسيم تجريبياً حتى صدور نتائج اختبار الحساسية.

الوقاية :

يمكن الوقاية من بعض عداوى المستشفى التي تسببها العصيات سلبية الغرام بإجراءات عامة كتغيير أماكن القثاطر الوريدية و إزالة القثاطر البولية . عندما تنتهي الحاجة اليها واتخاذ العناية المناسبة بأجهزة المعالجة التنفسية ، ولا يوجد لقاح .

Damascus University

المتقلبة – البروفيدنسية – المورغانيلة

Proteus- providencia- Morganella

الأمراض :

تسبب هذه المتعضيات بشكل رئيس عداوى السبيل البولي في المستشفى وفي المجتمع .

المميزات الهامة :

تميز هذه العصيات سلبية الغرام عن الأعضاء الأخرى بعائلة الجراثيم المعوية وقدرتها على إنتاج الإنزيم نازع أمين الفينيل آلانين وبإنتاجها إنزيم اليورياز الذي يشطر اليوريا ليشكل CO_2 وNH_3 وبعض الأنواع المتحركة جداً مسببة (تسلقاً swarming) مذهلاً على الآغار الدموي يتميز بحلقات متسعة (أمواج) من المتعضيات على سطح الآغار (الصورة 6-11) .



الصورة 6-11 مستعمرة المتقلبة و ظاهرة الانتشار أو التسلق على شكل موجات

إن للمستضدات O لبعض ذراري المتقلبات مثل OX-2, OX-19, OX-K تفاعل متصالب مع مستضدات العديد من أنواع الريكتسية ، فيمكن استخدام مستضدات المتقلبات هذه في الفحوص المخبرية لتحري وجود أضداد ضد بعض الركتيسيات في مصل المريض إلا أن استخدام هذا التفاعل الذي يدعى تفاعل وايل فيليكس WEIL-FELIX نسبة لمكتشفه. في الماضي كانت توجد أربعة أنواع من المتقلبات الهامة طبياً ولكن الدراسات الجزيئية لعلاقة DNA أظهرت أن اثنين من الأربعة مختلفان بدرجة كبيرة . فأعيدت تسميتها من متقلبات مورغاني إلى مورغانيلة مورغاني ، و من متقلبات رتجيري إلى بروفيدنسية رتجيري . وتفرق هذه الجراثيم في المخبر السريري عن المتقلبات الاعتيادية و المتقلبات الرائعة على أساس التفاعلات الكيميائية الحيوية العديدة .

الإمراضية و الوبائيات :

توجد هذه الجراثيم في قولون الإنسان بالإضافة إلى التراب و الماء . ويحتمل أن سبب ميلها لإحداث عداوى السبيل البولي يعود لوجودها في القولون و استعمارها الإحليل و خاصة عند النساء ، و قد تساهم الحركة القوية للمتقلبات في قدرتها على غزو السبيل البولي .

إن إنتاج إنزيم اليورياز هو سمة هامه لإمراضية عداوى السبيل البولي بهذه المجموعة . حيث يحمله اليورياز اليوريا في البول لتشكل الأمونيا التي ترفع الـ PH و تشجع تشكيل الحصيات (الحصى) المكونة من فوسفات منغنيزيوم الأمونيوم. الحصيات تعيق مجرى البول و تؤذي البشرة البولية و تؤهب لتكرر الإنتان بالتقاط الجراثيم ضمن الحصيات و بما أن البول القلوي يسهل أيضاً نمو الجراثيم ويؤدي إلى أذية كلوية أوسع فإن المعالجة تتضمن الحفاظ على PH منخفضة للبول .

الموجودات السريرية :

إن أعراض وعلامات عداوى السبيل البولي التي تسببها هذه الجراثيم لا يمكن تميزها عن تلك التي تسببها الإشريكية كولي أو غيرها من عائلة الجراثيم المعوية. ويمكن لأنواع المتقلبات أيضاً أن تسبب التهاب الرئة و عداوى الجروح وإنتان الدم . وإن المتقلبة الرائعة هي نوع المتقلبات الذي يسبب أكثر العداوى المكتسبة في المشافي و في المجتمع ، إلا أن بروفيدنسية رتجيري تبرز الآن كعامل هام في عدوى المستشفيات .

التشخيص المخبري :

هي جراثيم شديدة الحركة عادة مسببة (التسلق) على الأغار الدموي الذي يحبط الجهود لعزل مستعمرات نقية من الجراثيم الأخرى. إلا أن هذا التسلق يتثبط عندما تنمو على الأغار الدموي الحاوي على الكحول الفنيل اتيلي مما يسمح بالحصول على مستعمرات منفصلة للمتقلبات والجراثيم الأخرى . وهي تنتج مستعمرات غير مخمرة للاكتوز على آغار ماك كونكي أو آغار EMB, كما تنتج المتقلبة الاعتيادية والمتقلبة الرائعة H_2S فيسود قعر آغار TSI بينما لا يحدث ذلك مع مورغانيلة مورغاني ولا بروفيدنسية رتجيري.

وهذه الأنواع الأربعة الهامة طبياً هي إيجابية اليورياز. والتعرف عليها في المخبر السريري يعتمد على العديد من التفاعلات الكيميائية الحيوية .

المعالجة :

معظم الذراري حساسة للأمينوغليكوزيدات و التريميتوبريم سلفاميتوكسازول ، ولكن إن بعض الجراثيم المعزولة ذات حساسية مختلفة فيجب إجراء اختبارات التحسس للصادات . إن المتقلبة الرائعة سلبية الإندول هي النوع الأكثر حساسية للأمبسيلين وأما الأنواع إيجابية الإندول مثل المتقلبة الشائعة و المورغانيلة مورغاني والبروفيدنسية رتجيري فهي أكثر مقاومة للصادات من المتقلبة الرائعة و الصاد المختار هو سيفالوسبورين مثل السيفوتاكسيم و البروفيدنسية رتجيري فمقاومة عادة لصادات متعددة .

الوقاية :

لا يوجد إجراءات وقائية نوعية ، ولكن يمكن الوقاية من العديد من عداوى السبيل البولي في المستشفى بالإزالة المناسبة للقثاطر البولية .

العصيات سلبية الغرام المرتبطة بمصادر حيوانية

Gram – Negative Rods to Animal Sources

(الجراثيم من مصدر حيواني Zoonotic Bacteria)

الأمراض البشرية حيوانية المصدر Zoonoses يمكن أن تنجم عن جراثيم أو فيروسات أو فطور أو طفيليات , بعضها ينتقل مباشرة من المستودع الحيواني إلى الإنسان و بعضها الآخر ينتقل بواسطة ناقل كالبعوض و البراغيث و القراد .

يوجد أربعة أجناس من العصيات سلبية الغرام الهامة طبياً لها مستودعات حيوانية هامة : البروسيلةBrucella والفرانسيسلة التولارية Francisella tularensis و اليرسنية الطاعونية Yersinia pestis و الباستوريلة القتالة Pasteurella multocida (الجدول 7-1) .

النوع	المرض	مصدر إصابة الإنسان	طريقة الانتقال من الحيوان إلى الإنسان	التشخيص
نوع البروسيلة **Brucella**	داء البروسيلة **Brucellosis**	الخنازير, الماشية, الماعز	ملتجات الألبان – تلمس مع أنسجة حيوانية	مصلي أو زرع
الفرانسيسلة التولارية	التولاريمية	الأرنب, الغزال, القراد	التماس مع أنسجة حيوانية – القراد	مصلي
اليرسنية الطاعونية	الطاعون	القوارض	عضة البرغوث	التألق المناعي أو الزرع
الباستوريلة القتالة	التهاب الهلل	القطط – الكلاب	عضة الكلب أو القطة	زرع الجرح

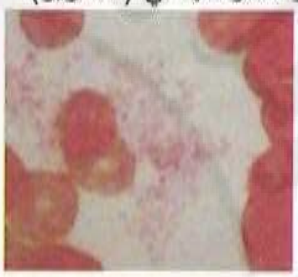
الجدول 7-1. العصيات سلبية الغرام المترافقة بمصادر حيوانية .

البروسيلة BRUCELLA

المرض : تسبب أنواع البروسيلة داء البروسيلة (الحمى المتموجة undulant fever)

المميزات الهامة:

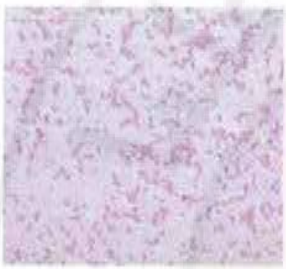
البروسيلة هي عصيات سلبية الغرام صغيرة (0.5-1.5) ميكرون تأخذ شكلاً وسطاً بين العصيات و المكورات لذلك تدعى عصورات Coccobacilli وهي عديمة المحفظة والسياط (غير متحركة) , بطيئة النمو (الصور7-1) . يتضمن جنس البروسيلة ثلاثة أنواع ممرضة للإنسان هي البروسيلة المالطية B. melitensis ومستودعها في (الماعز والأغنام) و البروسيلة المجهضة B. abortus و مستودعها في(الماشية) و البروسيلة الخنزيرية B. suis و مستودعها في (الخنازير).



الصور 7-1 عصورات البروسيلة



مستعمرات البروسيلة



تلوين غرام من المستعمرات

الإمراضية والوبائيات :

تدخل هذه الجراثيم الجسم إما بتناول أغذية ملوثة خاصة منتجات الحليب أو عبر الجلد و المخاطيات بالتماس المباشر في الحالات المهنية كعمال المسالخ و البيطريين . و تتوضع في الجملة الشبكية البطانية أي العقد اللمفاوية والكبد والطحال ونقي العظم . تقتل البلاعم الكثير من هذه العصيات إلا أن بعضها يبقى حياً ويمكنه أن يتكاثر ضمن هذه الخلايا حيث تكون محمية من الأضداد و الصادات لذلك تصنف البروسيلة مع الجراثيم داخل الخلوية . ويكون ارتكاس الثوي ورم حبيبومي granulomatous ، يتكون من خلايا لمفاوية وخلايا شبيهة بالظهارية عرطلة و الذي يمكن أن يتطور إلى خراجات بؤرية وتجبن تنطلق جراثيم البروسيلة منها إلى الدم بشكل متقطع مسببة نوبة ارتفاع حرارة وصفية غالباً مسائية تترافق مع نوافض . تتراوح فترة الحضانة من 1-4 أسابيع بعدها تحدث أعراض غير نوعية تشبه النزلة يليها حمى تأخذ النموذج المتموج غالباً مع أعراض عامة مختلفة الشدة تشمل التعرق الليلي و الوهن وآلام عضلية و مفصلية وباستمرار توجد ضخامة عقد لمفاوية وكبد وطحال.

تتراجع الهجمة الحادة بعد 3-4 أسابيع لكن الحمى قد تنكس أحياناً و قد ينتقل المرض إلى الشكل تحت الحاد و المزمن وفي هذا الأخير تكون الأعراض مختلة غير واضحة قد تأخذ شكلاً موضعياً وقد تلاحظ بعض الأعراض النفسية. إن التهاب العظم والنقي هو أشيع المضاعفات. وتتميز العدوى بالبروسيلة المالطية بأعراض أكثر شدة بينما تكون عداوى البروسيلة المجهضة أكثر تحديداً لذاتها. إن الآلية الإمراضية لهذه الجراثيم غير معروفة تماماً عدا تورط الذيفان الداخلي ، وهي لا تنتج ذيفانات خارجية.

التشخيص المخبري :

أفضل ما يوصل إلى التشخيص المخبري هو عزل الجرثوم بزرع الدم أو زرع الخزعات يتطلب عزل البروسيلة استخدام أوساط زرع غنية والحضن في 10% CO_2 ولمدة تمتد حتى أربع أسابيع . يمكن تحديد هوية البروسيلة بالتفاعلات الكيميائية الحيوية و باستخدام اختبار التراص على الصفيحة بمصل ضدي عديد التكافؤ للبروسيلة ، وإذا لم يتم عزل الجرثوم يمكن استخدام عينة مصل المريض لكشف ارتفاع عيار أضداد البروسيلة لوضع التشخيص (تفاعل رايت) . وفي حال غياب عينة من مصل الطور الحاد فإن العيار 1/160 على الأقل في مصل الناقة يكون مشخصاً . يكون تفاعل رايت سلبياً أو أقل من 1/80 في الطور المزمن للمرض كما يبدي إيجابية كاذبة في بعض الحالات كالإصابة باليرسنية المعوية القولونية و بعد لقاح الكوليرا و قد يكون تفاعل رايت سلبياً في حوالي 1% من الحالات بسبب وجود الأضداد الحاصرة من نمط Ig A و إن التمديد الكبير المصل يمنع هذه الظاهرة التي تدعى ظاهرة المنطقة Zone phenomenon . كما يمكن إجراء التشخيص المصلي باختبار تثبيت المتممة و التألق المناعي غير المباشر .

المعالجة :

إن البروسيلة هي جراثيم داخل خلوية ما يجعل علاجها أصعب من غيرها يحتاج صادات ذات نفوذية داخل خلوية عالية ومدة علاج أطول . المعالجة المختارة هي مشاركة(التتراسيكلين أو الدوكسيسيكلين) مع الريفامبيسين وعند الأطفال الريفامبيسين مع أحد السيفالوسبورينات أو الجنتاميسين أو الكوتريموكسازول و لا يوجد مقاومة تذكر حتى الآن .

الوقاية:

تتضمن الوقاية من البروسيلة بسترة الحليب و تمنيع الحيوانات وقتل الحيوانات المصابة . ونادراً ما يحدث الانتقال الثانوي من شخص إلى آخر لذلك لا داعي لعزل المريض ولا يوجد لقاح للإنسان .

Damascus University

الفرانسيسلة Francisella

تسبب الفرانسيسلة التولارية مرض التولاريمية . وتسبب مرضاً مشابهاً للطاعون في كثير من الحيوانات و على رأسها القوارض.

المميزات الهامة :

الفرانسيسلة التولارية هي عصيات (عصورات) صغيرة جداً (0.2 X 0.7) ميكرون سلبية الغرام غير متحركة و غير مبوغة وهي هوائية مجبرة عديدة الأشكال . لها نمط مصلي وحيد ونمطين حيويين (biotypes) A و B , فوعة النمط A أشد من النمط B .

الإمراضية والوبائيات :

إن الفرانسيسلة التولارية متميزة بكثرة تنوع الحيوانات التي تصيبها وقد عزلت من أكثر من 100 نوع مختلف من الحيوانات البرية وأهمها الأرانب والغزلان والعديد من القوارض . وتنتقل الجراثيم بين هذه الحيوانات عن طريق نواقل مثل القراد والسوس والقمل وخاصة ناخس الجلد الذي يتغذى على دم الأرانب البرية . يحافظ القراد على سلسلة الانتقال بنقل الجراثيم إلى ذريته عبر المبيض ، حيث تمر الجراثيم من أنثى القراد عبر البيضة إلى اليرقة ثم الحوراء إلى القراد الكهل القادر على نقل الإنتان .

الإنسان هو مضيف عارض انتهائي يكتسب الإنتان غالباً عندما يعضه ناقل أو بالتماس الجلدي مع حيوان مصاب أثناء سلخه . بشكل نادر يؤدي تناول اللحم الملوث إلى تولاريمية هضمية و استنشاق الجرثوم إلى ذات رئة . ولا يوجد انتقال من شخص إلى آخر .

تدخل الجراثيم عبر الجلد مشكلة في معظم الحالات قرحة في مكان الدخول ثم تتوضع في خلايا الجملة الشبكية البطانية . وتتشكل أورام حبيبية . ويمكن أن تشكل نخر جبني و خراجات

الموجودات السريرية :

يتراوح التظاهر من بدء مفاجئ لمتلازمة تشبه النزلة الوافدة إلى بدء مطول لحمى خفيفة الدرجة وضخامة عقد . إن حوالي 75% من الحالات هي من النمط التقرحي الغدي ، وفيه

يتقرح مكان الدخول وتتورم العقد الناحية وتصبح مؤلمة (الصورة 7-2) . وتتضمن الأشكال الأخرى الأقل تواتراً للتولاريمية : الغدية و الغدية العينية و شبه التيفية والمعدية المعوية و الرئوية . يمنح المرض عادة مناعة مدى الحياة.



الصورة 7-2 قرحة تولاريمية شافية فوق الحاجب

التشخيص المخبري:

نادراً ما تجري محاولة زرع المتعضية في المخبر بسبب الخطورة العالية لإصابة العاملين في المخبر بالاستنشاق ولأن الأوساط اللازمة لنموها والحاوية على السيستيئين غير متوفرة عادة. وأشيع طريقة تشخيصية مستخدمة هي اختبار التراص في عينات مصلية من الطور الحاد والناقة . كما يمكن استخدام تلوين الأنسجة المصابة بالأضداد المتألقة إذا توفر ذلك .

المعالجة :

الستربتوميسين هو الدواء المختار و لا يوجد مقاومة تذكر له.

الوقاية :

تتضمن الوقاية تجنب عضات القراد والتعامل مع الحيوانات البرية . يوجد لقاح جرثومي حي مضعف لا يعطى إلا للأشخاص الذين تجعلهم مهنتهم يتماسون صميمياً مع الحيوانات البرية مثل صيادي الفرو . وهذا اللقاح تجريبي غير متوفر تجارياً ، وهو مع لقاح BCG السلي ، اللقاحان الجرثوميان الحيان الوحيدان في الاستعمال البشري .

اليرسنية Yersinia

يضم جنس اليرسنية عشرة أنواع مختلفة منها ثلاثة أنواع هامة طبياً هي اليرسنية الطاعونية Y. pestis و اليرسنية الملهبة للمعي والقولون Y. enterocolitica و اليرسنية السلية الكاذبة Y. pseudotuberculosis

إن اليرسنية الطاعونية Yersinia pestis هي سبب الطاعون (الموت الأسود, الطاعون الدبلي) وقد سببت جائحات في العصور الوسطى و ما زالت تسبب حالات فردية في أيامنا هذه عند الأشخاص الذين على تماس مع القوارض البرية المصابة .

الصفات الهامة :

اليرسنية الطاعونية هي عصية قصيرة سلبية الغرام تبدي تلون ثنائي القطب ومركزاً رائقاً . إن الجراثيم المعزولة حديثاً تمتلك محفظة عديد سكريدية بروتينية مختلطة , لكنها تخسرها عند تكرار زراعتها بالمخبر حيث تنمو على الأوساط العادية بدرجة حرارة فضلى 30 مئوية, وإن فقد المحفظة يترافق مع فقد الفوعة . اليرسنية هي إحدى أشد الجراثيم فوعة وجرعتها الخامجة منخفضة بشكل لافت وتتراوح بين 1-10 عصيات قادرة على إحداث المرض.

الإمراضية و الوبائيات :

كانت عصية الطاعون مستوطنة في القوارض البرية لأوربا وآسيا خلال آلاف السنين ولم تدخل أمريكا الشمالية حتى بداية القرن العشرين ، وهي الآن مستوطنة في القوارض البرية في غرب أمريكا , إلا أن 99% من حالات الطاعون تحدث في جنوب شرق آسيا .

وتتألف حلقة الانتقال بين الحيوانات enzootic (الدورة الحرجية sylvatic) من الانتقال بين القوارض البرية عن طريق البراغيث . إن المستودع الرئيسي في USA هي كلاب البراري. القوارض مقاومة نسبياً للمرض حيث إن معظمها لا عرضي . وأما الإنسان فهو مضيف عارض accidental . وتحدث الإصابة بالطاعون عند التعرض لعضة البرغوث الذي هو جزء من الدورة الحرجية .

تتألف الدورة الحضرية urban من انتقال الجراثيم بين جرذان الحضر حيث برغوث الجرذ هو الناقل . وتسيطر هذه الدورة أثناء فترات ضعف العناية الصحية كزمن الحرب حيث تتكاثر الجرذان وتصبح في تماس مع البراغيث التي هي جزء من الدورة الحرجية .

إن الحوادث التي تجري ضمن البرغوث مدهشة و أساسية ، حيث يتناول البرغوث جراثيم اليرسنية أثناء تناول الوجبة الدموية من القارض المصاب بتجرثم دم بها ثم يتجلط دم البرغوث بسبب تأثير إنزيم المخثرة الذي تنتجه اليرسنية . وتحتجز الجراثيم ضمن الفبرين وتتكاثر بأعداد كبيرة . وتتوقف كتلة الجراثيم مع الفبرين في معدة البرغوث وأثناء وجبة دموية تالية من حيوان آخر يتقيأ البرغوث تلك الجراثيم في دم هذا الحيوان ناقلاً له العدوى . وبما أن مقدم المعدة أصبح مغلقاً فلن يحصل البرغوث على أية تغذية ويصبح أكثر جوعاً ، مما يفقده انتقائيته لمضيفه الطبيعي القارض فيعض الإنسان بسهولة أكبر وينقل له المرض .

تنتشر الجراثيم التي انتقلت بالعضة إلى العقد اللمفية الناحية فتصبح متورمة ومؤلمة بالجس . وتدعى هذه العقد المتورمة بالدبل buboes التي أعطت للمرض اسم الطاعون الدبلي . ويمكن للجراثيم أن تصل إلى تراكيز عالية في الدم وتنتشر مشكلة خراجات في العديد من الأعضاء . الأعراض المرتبطة بالذيفان الداخلي و المتضمنة التخثر المنتشر داخل الأوعية والنزف الجلدي ربما كانت السبب في تعبير (الموت الأسود) .

إضافة إلى دورتي الانتقال الحرجية والحضرية يمكن أن يحدث الانتقال بالقطيرات التنفسية من المرضى المصابين بالطاعون الرئوي . تمتلك هذه الجراثيم خمسة عوامل تساهم في فوعتها : (1) مستضد الغلاف المحفظي الذي يدعى F-1 الذي يحميها من البلعمة .(2) الذيفان الداخلي. (3) الذيفان الخارجي، وبروتينان يعرفان ب: (4) المستضدV و(5) المستضد W . إنّ المستضدين الأخيرين يسمحان ببقاء الجرثوم حياً و نموه داخل الخلايا لكن آلية عملهما وعمل الذيفان الخارجي لا تزال غير معروفة.

تساهم عوامل أخرى في الإمراضية الخارقة لليرسنية الطاعونية وهي مجموعة من عوامل الفوعة تدعى يوبس Yops (Yersinia outer proteins). وهي تحقن داخل خلايا الإنسان عن طريق جملة الإفراز نمط III وتثبط عملية البلعمة وإنتاج السيتوكينات من البلاعم و

العدلات. فعلى سبيل المثال، أحد بروتينات اليوبس هو بروتياز تشطر اثنين من بروتينات سبيل نقل الإشارة الضرورية من أجل تحريض إنتاج العامل المنخر للورم . هذا يثبط تفعيل دفاعات المضيف و يعزز قدرة الجراثيم على التكاثر السريع داخل جسم الشخص المصاب.

الموجودات السريرية :

يبدأ الطاعون الدبلي وهو الشكل الأشيع بألم وتورم في العقد اللمفاوية النازحة لموقع عضة البرغوث وأعراض جهازية كالحمى العالية والآلام العضلية والإعياء . وتتضخم العقد المصابة وتصبح مؤلمة بشدة بالجس . وهذه الأدبال هي علامة باكرة مميزة. إن الصدمة الإنتانية والتهاب الرئة هما الحدثان الرئيسيان التاليان المهددان للحياة . يمكن أن ينشأ الطاعون الرئوي من استنشاق الرذاذ أو من صمة إنتانية تصل الرئة . إن الطاعون الدبلي غير المعالج مميت في نصف الحالات تقريباً والطاعون الرئوي غير المعالج مميت حتماً .

التشخيص المخبري :

إن اللطاخة وزرع الدم أو القيح من الدبل هي أفضل إجراء تشخيصي، يجب اتخاذ حيطة كبيرة من قبل الطبيب أثناء رشف القيح ومن قبل العاملين في المخبر الذين يقومون بالزرع حتى لا يتشكل رذاذ يمكن أن ينقل العدوى لهم . تظهر عصيات اليرسنية بتلوين غيمزا أو تلوين وايسون بمظهر شكالة الصدر(Safety- pin) أفضل من ظهورها بتلوين غرام (الصورة 7-3) . ويمكن أن يستخدم التلوين بالأضداد المتألقة للتعرف على المتعضية في النسج . كما قد يكون ارتفاع عيار أضداد مستضد الغلاف مفيداً للتشخيص الراجع .



الصورة (7-3)
عصيات اليرسنية الطاعونية بتلوين وايسون يظهر التلون القطبي

المعالجة :

المعالجة المختارة هي مشاركة الستربتوميسين مع التتراسيكلين بالرغم من إمكانية الستربتوميسين لوحده . وبسبب التطور السريع للمرض يجب أن لا ننتظر لبدء المعالجة حتى ظهور نتائج الزرع الجرثومي . إن شق الدبل وتفجيره ليس ضرورياً عادة.

الوقاية :

تتضمن الوقاية من الطاعون مكافحة الجرذان في المناطق الحضرية ومنع الجرذان من دخول البلد عن طريق السفن أو الطائرات وتجنب عضات البراغيث والتماس مع القوارض البرية الميتة . يجب أن يوضع مريض الطاعون في عزل صارم (حجر صحي) لمدة 72 ساعة بعد بدء المعالجة بالصادات . فقط الأشخاص الذين هم على تماس مباشر يحتاجون التتراسيكلين بشكل وقائي . ولكن مع مراقبة جميع المتماسين لكشف الحمى . إن التبليغ عن حالة الطاعون لسلطات الصحة العامة إلزامي .

يؤمن اللقاح المؤلف من جراثيم مقتولة بالفورمالين وقاية جزئية من الطاعون الدبلي وليس الرئوي وقد استخدم أثناء حرب فيتنام . ولا ينصح به إلا للسياح المسافرين إلى جنوب شرق آسيا .

اليرسنية الملهبة للمعي و القولون *Y. enterocolitica*
و اليرسنية السلية الكاذبة *Y. pseudotuberculosis*

تسبب هذه الجراثيم عداوى معممة عند الحيوانات الأليفة و البرية خاصة عند القوارض ويمكن أن تنتقل من الحيوان للإنسان . تسبب اليرسنية الملهبة للمعي و القولون حوالي 1% من التهاب الأمعاء الحاد في أوربا أما اليرسنية السلية الكاذبة فهي غير هامة بمعنى علم الأمراض البشري .

الصفات الشكلية و الزرعية:

هي عصيات سلبية الغرام متعددة الأشكال متحركة لها سياط محيطية تنمو على الأوساط الاعتيادية وبشكل أفضل بدرجة حرارة بين 20 و30 مئوية وتتوقف حركتها في الدرجة37 .

الإمراضية و الصور السريرية :

تحمل كل الذراري الممرضة المعزولة من الإنسان بلازميد فوعي 70 Kb يرمز لعديدات ببتيد مسؤولة عن وظائف الالتصاق الخلوي و مقاومة البلعمة و المقاومة المصل و السمية الخلوية وتملك مورثات فوعية صبغية مثل واسمات من أجل الغزو و الذيفانات المعوية وجملة قنص الحديد. يدخل الجرثوم إلى الأمعاء إما عن طريق تناول طعام ملوث أو بشكل أقل تواتراً عن طريق التماس المباشر مع الحيوانات المصابة أو الناقلة و يصل إلى القسم السفلي من الأمعاء الدقيقة و يخترق المخاطية وينتقل مع البلاعم إلى العقد اللمفية المساريقية مسبباً التهابها مع تشكل أورام حبيبية و خراجات صغيرة قد تسير نحو التنخر أو النزف .

الأعراض السريرية المسيطرة في *داء اليرسنية المعوي* هي التهاب أمعاء مع التهاب العقد اللمفية المساريقية. هذا الشكل بالإضافة لأشكال سريرية أخرى يشاهد عند الأطفال و اليفعان كما يشاهد التهاب اللفائفي (داء كرون الكاذب) والتهاب القولون عند البالغين .

داء اليرسنية خارج الأمعاء:

يحدث في حوالي 20% من الحالات ويشاهد عادة عند البالغين حيث تشمل المظاهر السريرية إنتان دم , التهاب العقد اللمفية و نادراً التهاب كبد و عداوى موضعية مختلفة (التهاب جلب و التهاب شغاف و التهاب عظم و نقي و التهاب مرارة و خراجات موضعة). يمكن أن تحصل اختلاطات مناعية في حوالي 20% من الإصابات الحادة بعد 1-6 أسابيع من الإصابة تتضمن التهاب مفاصل ارتكاسي و حمامى عقدة .

التشخيص:

يتم باستفراد الجرثوم من العناصر المرضية (زرع الدم , زرع البراز ,خزعة من العقد المساريقية) و تحديد هويته بالطرق الكيماوية الحيوية. كما يمكن معايرة الأضداد وتفيد خاصة في الأشكال خارج المعوية .

المعالجة:

يمكن أن تعالج الحالات الصعبة بالكوتريموكسازول و الجيل الثاني أو الثالث من السيفالوسبورينات أو الفلوروكينولونات .

الوقاية و الوبائيات:

تنتشر هذه الجراثيم بشكل واسع عند الحيوانات خاصة الثدييات و تحصل العدوى بتناول الخضار أو اللحوم الملوثة و من شخص لأخر عن طريق البراز و خاصة في فصل الشتاء . عدا إجراءات العناية الصحية العامة و الشخصية لا يوجد إجراءات وقائية نوعية.

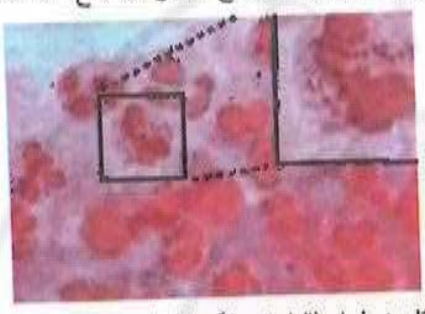
Damascus University

الباستوريلة PASTEURELLA

تسبب الباستوريلة القتالة Pasteurella multocida عداوى الجروح المترافقة مع عضة الكلب والقطة (الصور 7-4) .



الصور 7-4 إصابة بالباستوريلة تالية لعضة قطة



تلوين غرام (الباستوريلة داخل العدلات)

المميزات الهامة :

إن الباستوريلة القتالة هي عصية قصيرة (0.3x0.7) ميكرون سلبية الغرام غير متحركة ذات محفظة تبدي تلوناً ثنائي القطب .

الإمراضية والوبائيات :

هذه المتعضية هي جزء من الفلورا الطبيعية في فم العديد من الحيوانات وخاصة القطط والكلاب المنزلية وتنتقل بالعض . حوالي 25% من عضات الحيوانات تسبب العدوى بهذه الجراثيم ، وتشكل خياطة الجرح عاملاً مؤهباً للإنتان . إن معظم عداوى العضات متعددة الجراثيم، حيث توجد العديد من الجراثيم اللا هوائية المخيرة واللا هوائية المجبرة إضافة إلى الباستوريلة القتالة والإمراضية غير مفهومة جيداً باستثناء أن المحفظة عامل فوعة وأن الذيفان الداخلي موجود في جدار الخلية . ولا توجد ذيفانات خارجية .

الموجودات السريرية :

يوحي البدء السريع لالتهاب الهلل في موضع عضة الحيوان بإنتان بالباستوريلة القتالة . فترة الحضانة قصيرة ، أقل من 24 ساعة عادةً . يمكن لعضات القطط بشكل خاص أن تختلط بذات العظم والنقي لأن أسنان القطط الحادة المؤنفة يمكن أن تزرع المتعضية تحت السمحاق.

التشخيص المخبري :

يوضع التشخيص بعزل الباستوريلة من زرع عينة النتحة أو القيح مكان العضة أو الجرح على الأغار الدموي . لا فائدة عملية من التفاعلات المصلية في التشخيص .

المعالجة :

البنسلين G هو المعالجة المختارة . لا يوجد مقاومة تذكر

الوقاية :

يبدو أن إعطاء الأمبيسلين بشكل وقائي له ما يبرزه وخاصة للذين تعرضوا لعضات القطط . كما أنه يجب عدم خياطة جروح عضات الحيوانات و خاصة القطط .

الزائفة Pseudomonas

تسبب الزائفة الزنجارية عداوى عديدة (مثل إنتان الدم والتهاب الرئة و عداوى السبيل البولي) وبشكل رئيسي عند المرضى مضعفي المناعة ، كما أن الزائفة الشرهة cepacia التي أعيدت تسميتها إلى البورخولدرية الشرهةBurkholderia cepacia والزائفة المالتوزية أيضاً أعيدت تسميتها الآن إلى ستينوتروفوموناز مالتوزية Stenotrophomonas maltophilia تسببان أيضاً العداوى ولكن بتواتر أقل بكثير ، وأما الزائفة الراعومية Pseudomonas pseudomallei فتسبب الراعوم.

المميزات الهامة :

الزائفة عصيات سلبية الغرام تشبه أعضاء عائلة الأمعائيات لكنها تختلف عنها بأنها هوائية مجبرة أي أنها تحصل على الطاقة بأكسدة السكاكر و ليس بالتخمر . و بما أنها لا تخمر الغلوكوز فهي تدعى (اللا مخمرة) على عكس عائلة الجراثيم المعوية التي تخمره . و تتضمن الأكسدة نقل الإلكترون عن طريق السيتوكروم C أي أنها إيجابية الأكسيداز .

تستطيع الزائفة النمو في الماء الحاوي فقط على آثار من المغذيات كماء الحنفيات وهذا يسهل بقاءها في بيئة المستشفى . إن الزائفة الزنجارية و البورخولدرية الشرهة تمتلكان قدرة ملحوظة على الصمود في وجه المطهرات مما يفسر جزئياً دورها في العدوى المكتسبة في المستشفيات . كما وجد أنها تنمو في محاليل الصابون الحاوي على هكساكلوروفين و في مضادات العفونة و في المنظفات .

تنتج الزائفة الزنجارية صباغين مفيدين في التشخيص السريري و المخبري : (1) البايوسيانين Pyocinin الذي يلون القيح في الجرح بالأزرق ، و (2) البايوفريدين Pyoverdin (الفلوريسئين) وهو صباغ أخضر مصفر يتألق تحت الضوء فوق البنفسجي ، و هي ميزة يمكن استخدامها في التحري الباكر لعداوى الجلد عند مرضى الحروق . في المخبر

ينتشر هذان الصباغان في الآغار و يعطيان لوناً أخضر مزرقاً يفيد في التعرف عليها . إن الزائفة الزنجارية هي النوع الوحيد من الزائفة الذي يركب البايوسيانين (الصور 8-1). إن



الصور 8-1مستعمرات الزائفة الزنجارية (حواف مشرشرة وأصبغة)

مستعمرات الستينوتروفوموناز المالتوزية على الآغار الدموي



مستعمرات البورخولدرية الشرهة

ذراري الزائفة الزنجارية المعزولة من مرضى التليف الكيسي ذات طبقة لزجة واضحة (الكنان السكري) مما يعطي مستعمراتها مظهراً مخاطياً شديداً، وهذه الطبقة اللزجة تتواسط التصاق المتعضية بالأغشية المخاطية للطرق التنفسية و تمنع الأضداد من الارتباط بالخلية الجرثومية .

الإمراضية و الوبائية :

توجد الزائفة الزنجارية بشكل رئيس في التراب و الماء على الرغم من أن 10% تقريباً من الناس يحملونها في الفلورا الطبيعية للقولون . كما توجد على الجلد في المناطق الرطبة و يمكنها أن تستعمر الطرق التنفسية العليا في مرضى المستشفيات . و إن قدرتها على النمو في محاليل مائية بسيطة أدت إلى تلوث تجهيزات التخدير و المعالجة النفسية و السوائل الوريدية و حتى الماء المقطر .

إن الزائفة الزنجارية هي بشكل رئيس عامل ممرض انتهازي يسبب العداوى عند مرضى المستشفيات مثل مرضى الحروق الواسعة حيث تكون دفاعاتهم الجلدية مدمرة والمصابين بمرض تنفسي مزمن مثل التليف الكيسي) حيث تكون آلية التنقية و إطراح المفرزات لديهم

قاصرة وكذلك المرضى مثبطي المناعة والذين تعداد العدلات لديهم أقل من 500/µl ومرضى القثاطر الدائمة ، فهي تسبب 10- 20 % من عداوى المستشفيات . وهي السبب الأكثر شيوعاً لذات الرئة المستشفوية بسلبيات الغرام في كثير من المستشفيات .

تعتمد الإمراضية على عدة عوامل فوعة هي الذيفان الداخلي و الذيفان الخارجي و الإنزيمات. تنتج الزائفة الزنجارية الذيفان الخارجي A الذي يسبب تنخر الأنسجة و يثبط إنشاء البروتين عند حقيقيات النوى بنفس آلية الذيفان الخارجي للخناق أي بإضافة ADP-ريبوز إلى عامل الإطالة 2 و تنتج إنزيمات مثل البروتياز و الايلاستاز وهي تسهل غزو الجراثيم و وصولها إلى المجرى الدموي. أما الصباغ البايوسيانين فيؤذي الخلايا المخاطية و المهدبة في السبيل التنفسي . إن ذراري الزائفة الزنجارية التي تملك جملة إفراز نمط III هي أكثر فوعة من تلك التي لا تملكها حيث تنقل جملة الإفراز هذه الذيفان الخارجي من الجرثوم مباشرة إلى الخلايا الإنسانية المجاورة ما يسمح للذيفان تجنب الأضداد المعدلة .

الموجودات السريرية :

يمكن أن تسبب الزائفة الزنجارية عداوى في أي مكان من الجسم و لكن المسيطرة هي عداوى السبيل البولي و ذات الرئة خاصة في مرضى التليف الكيسي و عداوى الجروح (وخاصة الحروق) و من هذه الأماكن يمكن أن تدخل إلى الدم مسببة إنتان الدم . يمكن للجرثوم أن ينتشر إلى الجلد حيث يسبب آفات نخرية سوداء تدعى الإكثيمة الغنغرينية و المرضى المصابون بإنتان الدم بالزائفة الزنجارية تكون نسبة وفياتهم أكثر من 50% وهي سبب مهم لالتهاب الشغاف عند مستخدمي الأدوية الوريدية. يحدث التهاب أذن خارجية شديد و آفات جلدية أخرى عند مستعملي أحواض السباحة و أحواض الاستحمام الساخنة غير المكلورة بشكل كاف . الزائفة الزنجارية هي السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب العظم و الغضروف في القدم عند الذين تعرضوا لجرح ثاقب في أخمص القدم عبر أحذية رياضية . كما تشاهد التهابات القرنية بالزائفة الزنجارية عند مستخدمي العدسات اللاصقة.

التشخيص المخبري :

تنمو الزائف الزنجارية بشكل مستعمرات غير مخمرة للاكتوز (عديمة اللون) على آغار ماك كونكي أو EMB وهي إيجابية الأكسيداز . و إن اللمعان المعدني المميز لنمو على آغار TSI مع الصباغ الأخضر المزرق على الآغار المغذي الطبيعي و رائحة الفاكهة كافية لوضع تشخيص تخميني . و يؤكد التشخيص بالتفاعلات الكيميائية الحيوية . و أما تحديد هويتها للدراسات الوبائية فيجرى بالتنميط بالعاثية أو بالبايوسين Pyocin typing .

المعالجة :

إن الزائفة الزنجارية مقاومة للعديد من الصادات لذلك يجب أن توضع المعالجة وفقاً لحساسية الذرية المعزولة وأن تراقب باستمرار حيث يمكن أن تظهر ذراري مقاومة أثناء المعالجة . المعالجة المختارة هي بنسلين مضاد للزائفة مثل التيكارسيلين أو البيراسيلين مع أمينوغليكوزيد مثل الجنتاميسين أو الأميكاسين. الدواء المختار في العداوى الناجمة عن البورخولدرية الشرهة أو الستينوتروفوموناز المالتوزية هو التريميتوبريم سلفاميتوكسازول .

الوقاية :

تتضمن الوقاية من عداوى الزائفة الزنجارية المحافظة على تعداد العدلات فوق500/ µl وإزالة القثاطر الدائمة بشكل مناسب والعناية المناسبة بحروق الجلد واتخاذ إجراءات مناسبة أخرى للحد من الإنتان عند المرضى مضعفي الدفاعات .

Damascus University

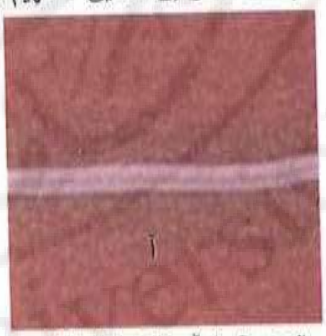
العصيات سلبية الغرام المتعلقة بالجهاز التنفسي

المستدمية Haemophilus

إن المستدمية النزلية هي السبب الرئيس لذات السحايا عند الأطفال الصغار لكن نسبة التهاب السحايا الناجمة عنها انخفضت كثيراً بسبب استخدام لقاح مقترن ذي فعالية عالية. كما أنها ما تزال سبباً هاماً لعداوى الطرق التنفسية العليا (التهاب الأذن الوسطى والتهاب الجيوب والتهاب لسان المزمار) و إنتان الدم عند الأطفال . وهي تسبب ذات الرئة عند الكهول وخاصة المصابين بالداء الرئوي الانسدادي المزمن .

المميزات الهامة :

المستدمية النزلية هي عصية صغيرة سلبية الغرام ذات محفظة عديد سكاريد وهي واحدة من المقيحات الثلاثة الهامة ذات المحفظة إضافة إلى المكورة الرئوية والمكورة السحائية . ويعتمد التنميط المصلي على مستضدية عديد سكاريد المحفظة . ومن بين الأنماط المصلية الستة يسبب النمط b أكثر الأمراض الغازية الشديدة كالتهاب السحايا وإنتان الدم . تتركب محفظة النمط b من فوسفات عديد ريبيتول . كما يمكن للذراري عديمة المحفظة أي غير القابلة للتنميط أن تسبب مرضاً خاصة أمراض السبيل التنفسي العلوي مثل التهاب الجيوب و التهاب الأذن الوسطى ولكنه عادة غير غاز . يتطلب نمو المستدمية النزلية على الأوساط المخبرية إضافة مكونين هامين : الهيم (العامل X) والـ NAD (العامل V) لإنتاج طاقة كافية .





الصور 9-1 أ- ظاهرة الساتلة ب-النمو حول القطعة المشربة بـXV تنمو المستدميات بجوار العنقودية الذهبية



on chocolate agar plate.

ج- المستدمية على الآغار الشوكولاتي

الجدول 9-1 العصيات سلبية الغرام المرتبطة بالجهاز التنفسي

النوع	المرض الرئيس	التشخيص	الحاجة للعاملين X و V	توفر اللقاح	الوقاية الدوائية
المستدمية النزلية **H. influenzae**	التهاب سحايا ، رئة ، جيوب ، لسان المزمار	الزرع، عديد سكاريد محفظي في المصل أو **CSF**	+	+	ريفامبين
البورديتلة الشاهوقية **Bordetella**	السعال الديكي **Pertussis**	أضداد متألقة زرع	-	+	إرثروميسين
الفيلقية المستروحة **L. pneumophilia**	التهاب رئة	مصلي، مستضد بولي ، زرع	-	-	لا شيء

الإمراضية والوبائية :

عدوى المستدمية النزلية تصيب الإنسان فقط و لا يوجد مستودع حيواني لهذا النوع من الجراثيم وهي تدخل الجسم عن طريق الطرق التنفسية العليا مؤدية إلى استعمار لا عرضي أو عداوى مثل التهاب الأذن الوسطى أو التهاب الجيوب أو التهاب رئوي . تنتج المستدمية بروتياز الـ IgA التي تفكك الـ IgA الإفرازي مسهلة التصاقها بالمخاطية التنفسية . وبعد استقرارها في الطرق التنفسية العليا تدخل المجرى الدموي وتنتشر إلى السحايا مسببة التهاب سحايا بالذراري ذات المحفظة غالباً (95% منها يملك محفظة نمط B) ، بينما الذراري عديمة المحفظة تتورط عادة في التهاب الأذن الوسطى والتهاب الجيوب والالتهاب الرئوي . يرتبط إمراضها بالمحفظة المضادة للبلعمة و الذيفان الداخلي . و لا يوجد ذيفان خارجي .

تحدث معظم العداوى عند الأطفال بأعمار بين 6 أشهر و 6 سنوات و قمة الحدوث بين 6 أشهر و سنة . و يعزى هذا التوزع العمري إلى انخفاض الـIgG الوالدي عند الطفل مع عدم القدرة على إنتاج أضداد كافية حتى عمر يقارب السنتين .

الموجودات السريرية :

سريرياً لا يمكن تمييز التهاب السحايا الناجمة عن المستدمية النزلية من تلك الناجمة عن المكورات الرئوية أو المكورات السحائية . و إن البداية السريعة للحمى و الصداع و صلابة

العنق و الخمول هي أعراض وصفية . يسبب التهاب الجيوب و التهاب الأذن الوسطى ألماً في المنطقة المصابة وكثافة شعاعية للجيب المصاب واحمرار وتقبب غشاء الطبل. وتأتي المستدمية النزلية بالترتيب الثاني بعد المكورة الرئوية كسبب لهذين الإنتانين . و نادراً ما يحدث التهاب لسان المزمار الذي يسد الطرق الهوائية . و هذا المرض المهدد للحياة عند الأطفال الصغار تسببه حصراً تقريباً المستدمية النزلية . و يمكن أن ينجم الالتهاب الرئوي عند الكهول المسنين و خاصة المصابين بداء تنفسي مزمن عن الذراري غير القابلة للتنميط من المستدمية النزلية .

التشخيص المخبري :

يعتمد التشخيص المخبري على زرع العينة على آغار الدم المسخن (الشوكولاتي) و الحاوي على عاملي النمو اللازمين للتنفس الجرثومي وهما العامل x (مركب الهيم) و العامل (NAD)V . و إن الدم المستخدم في الآغار الشوكولاتي يسخن لتعطيل المثبطات غير النوعية لنمو المستدمية النزلية . كما تنمو المستدمية بجوار مستعمرات العنقودية الذهبية التي تؤمن لها العامل V (ظاهرة الساتلة) . إن الجراثيم التي تنمو فقط بوجود عاملي النمو تحدد هويتها تخمينياً كمستدمية نزلية . أما الأنواع الأخرى للمستدمية مثل المستدمية نظيرة النزلية فلا تتطلب كلا العاملين . و يتم التعرف الدقيق عليها إما بالتفاعلات الكيميائية الحيوية أو بتفاعل انتفاخ المحفظة (كفيلونغ quellung) . و تتضمن الوسائل الأخرى للتعرف على الذراري ذات المحفظة تلوين الجراثيم بالأضداد المتألقة و الرحلان المناعي المعاكس أو باختبارات تراص اللاتكس التي تتحرى عديد السكاريد المحفظي .

المعالجة :

المعالجة المختارة لالتهاب السحايا بالمستدمية النزلية هي السفترياكسون . حوالي 30% من المستدمية النزلية النمط b تنتج البيتالاكتاماز التي تخرب البنسلينات مثل الأمبيسلين لكن ليس السفترياكسون و من الهام بدء المعالجة بالصادات باكراً و دون تأخير لأن نسبة حدوث العقابيل العصبية كالتقيح تحت الجافية تكون عالية . إن ذات السحايا بمستخدمة النزلية غير المعالجة تترافق بنسبة وفيات تقارب 90% . أما عداوى الطرق التنفسية العلوية بالمستدمية

النزلية مثل التهاب الأذن الوسطى و التهاب الجيوب فتعالج بالأموكسيسلين-كلافولانيت أو الكوتريموكسازول.

الوقاية :

يحوي اللقاح عديد السكاريد المحفظي للمستدمية النزلية نمط b مقترناً مع ذوفان الخناق أو مع بروتين حمال آخر . و اعتماداً على البروتين الحمال فهو يعطى أحياناً بعمر بين 2-15 شهراً . هذا اللقاح هو أكثر فعالية عند الأطفال الصغار من اللقاح غير المقترن حيث انخفض معدل التهاب السحايا بالمستدمية بنسبة حوالي 90% عند الأطفال الملقحين. كما يمكن الوقاية من التهاب السحايا عند الذين على تماس مباشر مع المريض بالريفامبين لأنه يفرز في اللعاب بدرجة أكبر من الأمبيسلين فينقص حمل هذا الجرثوم في الطرق التنفسية و بالتالي ينقص السراية .

البورديتيلة Bordetella

يضم جنس البورديتيلة عدة أنواع : 1- ال ب. الشاهوقية B. pertussis هي عامل ممرض هام للإنسان عالمي السراية و تسبب السعال الديكي (الشاهوق pertussis) . 2- ال ب. نظيرة الشاهوقية B. parapertussis يمكن أن تسبب مرضاً مشابهاً .3- ال ب. المنتنة القصبية B. bronchiseptica تسبب أمراضاً عند الحيوانات كالكلاب و الأرانب و نادراً مرض مشابه للشاهوق عند الإنسان . 4- ال ب. الطيرية B. avium تسبب زكام بعض الطيور (الحبش) و لم يعرف إصابتها للإنسان.

المميزات الهامة :

البورديتيلة الشاهوقية هي عصورات صغيرة, سلبية الغرام, غير متحركة, هوائية بشدة, لها محفظة عديد سكاريد (ذات دور هام في الفوعة فالذراري التي فقدت محفظتها لا تسبب مرضاً). عزلها الأولي يحتاج إلى أوساط خاصة غنية بالدم (20-30%) مثل وسط بوردة جينكو كما يفضل استخدام وسط حاو على الشاركول مثل الوسط المستخدم للفيلقية و تحضن العلب في جو رطب لمدة 3-7 أيام بالدرجة 35-37 (الصور 9-1 و 2) .

الإمراضية والوبائيات :

تنتقل البورديتيلة الشاهوقية **بالقطيرات المحمولة بالهواء** الناتجة أثناء نوبة السعال الشديدة (وهي عامل ممرض **للإنسان فقط**). تلتصق الجراثيم ببشرة الطرق التنفسية العلوية المهدبة دون أن تغزو النسج تحتها (الصورة 9-3)، وتؤدي إلى شل حركة الأهداب في الخلايا البشروية المهدبة وموت هذه الخلايا لاحقاً. الشاهوق هو مرض سار جداً يحدث عند الرضع والأطفال الصغار وانتشاره عالمي لكنه أصبح نادراً بالمناطق التي يجرى فيها التلقيح . تلعب عدة عوامل دوراً في الإمراضية :

(1) بتواسط التصاق البورديتيلة على أهداب الخلايا البشروية بروتين موجود على الأشواك يدعى الراص الدموي الخيطي filamentous hemagglutinin . وإن أضداد بروتين الشوك تثبط الالتصاق وتقي أيضاً من المرض .

(2) يحرض **ذيفان الشاهوق** سيكلاز الأدنيلات بتحفيز إضافة ADP - ريبوز إلى الوحيدة المثبطة من معقد البروتين G .يؤدي هذا إلى تحريض متطاول لسيكلاز الأدنيلات مما يسبب زيادة في تركيز الـ cAMP و في فعالية كيناز البروتين المعتمدة على الـ cAMP. لهذا الذيفان أيضاً جزء يتواسط ارتباطه بمستقبلات الخلية الهدف.

يسبب ذيفان الشاهوق زيادة عدد اللمفاويات بشكل لافت في دم المصاب حيث يثبط هذا الذيفان تحاس الإشارة Signal transduction بواسطة مستقبلات الشيموكينات مؤدياً إلى فشل اللمفاويات من دخول النسيج اللمفاني lymphoid tissue مثل الطحال و العقد اللمفاوية وبالتالي ارتفاع عددها في الدم المحيطي. إن أضداد الذيفان تمنع المرض عند حيوانات التجربة .

(3) كما تركب البورديتيلة وتصدر الأدنيلات سيكلاز، عندما تلتقطها البالعات (كالعدلات) فإنها تثبط فعاليتها القاتلة للجراثيم . إن الطافرات الجرثومية التي تفتقر إلى فعالية السيكلاز هي ذراري غير فوعية .

(4) الذيفان الخلوي الرغامي هو قطعة من الببتيدوغليكان التي تؤذي الخلايا المهدبة للسبيل التنفسي وهو يعمل بانسجام مع الذيفان الداخلي لتوليد أكسيد النتريك الذي يقتل الخلايا البشروية المهدبة .

الموجودات السريرية :

إن السعال الديكي هو التهاب رغامي وقصبات حاد يبدأ بأعراض تنفسية علوية خفيفة يتلوها سعال نوبي نموذجي يستمر 1-4 أسابيع . ويتميز النموذج النوبي بسلسلة من السعال العنيف المترافق بإنتاج كميات غزيرة من المخاط تنتهي بشهيق عميق مصوت يشبه صياح الديك عندما يندفع الهواء في المزمار الضيق . وعلى الرغم من شدة الأعراض فإن وجود الجراثيم مقصور على الطرق التنفسية ويكون زرع الدم سلبياً ويشاهد فرط الكريات البيض الواضح

مع أكثر من 70% لمفاويات . ويمكن أن يحدث نقص أكسجة دماغية والإعياء, الموت يمكن أن ينجم بشكل رئيس عن التهاب الرئة .

التشخيص المخبري :

يمكن عزل الجرثوم من مسحة البلعوم أثناء مرحلة النوبة . ويحوي وسط بودرة – جنكو Bordet Gengou الذي يستخدم لهذا الهدف نسبة عالية من الدم (20–30% لإبطال المثبطات في الأغار ويتم تحديد هوية الجرثوم إما بالتراص بالمصل الضدي النوعي أو بالتلوين بالأضداد المتألقة المباشرة لعينات من الجراثيم المعزولة أو للعينات الأنفية البلعومية مباشرة على اعتبار أن النمو في الزرع يكون بطيئاً جداً .

المعالجة :

ينقص الإريثروميسين عدد الجراثيم في البلعوم وينقص خطورة المضاعفات الثانوية إلا أن تأثيره على سير المرض ضعيف, لأن الذيفان يكون قد سبب أذية المخاطية التنفسية . كما أن هذا الدواء مفيد في الوقاية من المرض عند الأشخاص غير الممنعين المتعرضين له . إن الإجراءات المساعدة أثناء النوبة كالمعالجة بالأكسجين ومص المفرزات المخاطية شيء مهم وخاصة عند الرضع .

الوقاية :

يتوفر لقاحان للسعال الديكي: لقاح لا خلوي يحتوي بروتينات جرثومية منقاة و لقاح يتألف من جراثيم ال ب. الشاهوقية المقتولة. اللقاح اللا خلوي يتألف من خمسة مستضدات منقاة من الجرثوم . المستمنع الرئيس في هذا اللقاح هو ذيفان الشاهوق المعطل (ذوفان الشاهوق). تعطيل الذيفان تم وراثياً عن طريق إجراء تغييرين في الحموض الأمينية مما ألغى فعاليته السمية و أبقى على خاصته المستضدية. إنه اللقاح الأول الذي يحتوي ذوفاناً معطلاً وراثياً. التأثيرات الجانبية للقاح اللا خلوي أقل منها للقاح بالجراثيم المقتولة.

يعطى لقاح الشاهوق عادة متشارك مع لقاح الخناق و الكزاز (DTaP) في ثلاث جرعات تبدأ بعمر شهرين و جرعات داعمة في عمر 12–15 شهر ثم في سن دخول المدرسة . لم يعد ينصح بإعطاء اللقاح المقتول في الـ USA لأنه يسبب اعتلال دماغ تال للقاح بمعدل حالة

لكل مليون جرعة تعطى . يفيد الإريثروميسين في الوقاية من المرض عند غير الملقحين ويجب أن يعطى أيضاً للأطفال الملقحين تحت سن 4 سنوات الذين تعرضوا للعدوى لأن المناعة التي يؤمنها اللقاح لا تقي بشكل كامل.



الصورة 9-1 مستعمرات البورديتيلة الشاهوقية



الصورة 9-2عصيات البورديتيلة بتلوين غرام



الصورة 9-3 الخلايا المهدبة في الطريق التنفسي تستعمرها البورديتيلة الشاهوقية

الفيلقية Legionella

تسبب الفيلقية المستروحة L. pneumophila (والفيلقيات الأخرى) التهاب الرئة في المجتمع و عند مرضى المستشفى مضعفي المناعة . و قد سمي الجنس نسبة إلى فاشية شهيرة من التهاب رئوي عند الذين كانوا يحضرون مؤتمر الفيلق الأمريكي American Legion في فيلاديلفيا عام 1976 .

خصائص هامة :

إن الفيلقيات هي عصيات سلبية الغرام تتلون بشكل ضعيف بتلوين الغرام النموذجي وهي تمتلك جدار خلوي من النمط سلبي الغرام . وبزيادة مدة التلوين المعاكس بالسافرانين يزداد وضوحها .أما في مقاطع خزعة الرئة فهي لا تتلون بطريقة الهيماتوكسلين و الإيوزين (E&H) المعيارية فهي تتطلب طرق خاصة مثل التلوين بالتشريب بالفضة بطريقة ديترل . فشلت المحاولات البدائية أثناء فاشية عام 1976 لزرع الفيلقية على الأوساط الزرعية العادية بسبب حاجتها إلى تركيز عال من الحديد و السيستين . فأوساط الزرع الحاوية هذه المغذيات تدعم نموها.

تسبب الفيلقية المستروحة حوالي 90% من التهابات الرئة الناجمة عن الفيلقية . يوجد حوالي 30 نوعاً آخر للفيلقيات التي تسبب ذات الرئة لكن معظم ال10% الباقية تنجم عن نوعين هما: الفيلقية المقدادية (Legionella micdadei) وفيلقية بوزماني .Legionella bozemanii

الإمراضية والوبائيات :

تترافق بشكل رئيس مع مصادر المياه البيئية مثل مكيفات الهواء وأبراج تبريد الماء . وقد عزيت فاشيات ذات الرئة في المستشفيات إلى وجود الفيلقية في مياه الحنفيات والبلاليع ورشاشات المياه. إن طريق دخول هو السبيل التنفسي و التغيرات المرضية تحدث بشكل رئيس في الرئة . في الحالات الشديدة على أية حال يحدث إنتان دم مترافق بأذية بطانة

الأوعية في كثير من الأعضاء خاصة الدماغ و الكلى . عامل الفوعة الأكبر هو الذيفان الداخلي . لا تنتج هذه الجراثيم ذيفانات خارجية .

المرشح النموذجي للداء الفيلقي هو رجل مسن, مدخن ويستهلك كميات كبيرة من الكحول . إن مرضى الايدز و السرطان أو زرع الأعضاء (خاصة زرع الكلية) و المرضى المعالجين بالستيروئيدات هم عرضة لذات الرئة الفيلقية , ما يشير إلى أن المناعة الخلوية هي الآلية الدفاعية الأكثر أهمية. بالرغم من أن السراية تكون عن طريق الهواء فإن الانتشار من شخص لأخر لا يحدث حيث لم تحصل حالات ثانوية عند الذين كانوا على اتصال قريب بالمرضى. ***الموجودات السريرية :***

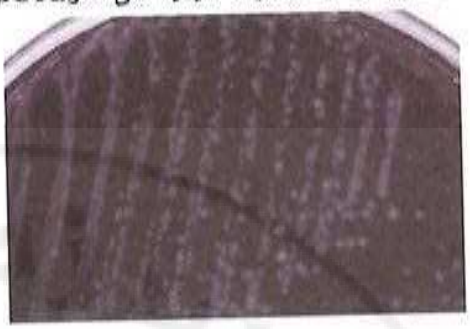
يمكن أن تتراوح صورة سريرية من مرض خفيف يشبه النزلة إلى ذات رئة شديدة مترافقة مع تخليط ذهني وإسهال غير مدمى وبيلة بروتينية وبيلة دموية مجهرية . وعلى الرغم من أن السعال عرض بارز إلا أن القشع قليل وغير قيحي . نقص الصوديوم ($\leq$130 mEq/L) هو علامة مخبرية هامة تحدث بشكل أكثر شيوعاً في ذات الرئة الفيلقية منها في ذات الرئة بجراثيم أخرى. تتراجع معظم الحالات عفوياً خلال 7-10 أيام لكن عند المرضى المسنين ومضعفي المناعة قد تكون العدوى مميتة .

إن الداء الفيلقي هو ذات رئة لا نموذجية ويجب تميزها عن ذوات الرئة الأخرى المشابهة مثل ذات الرئة بالمفطورات وذات الرئة الفيروسية وداء الببغاء وحمى Q . أما حمى بونتياك فهي شكل خفيف من إنتان الفيلقيات يشبه النزلة ولا يؤدي إلى ذات الرئة وقد اشتق الاسم (بونتياك PONTIAC) من مدينة في ميتشيغان كانت موقع فاشية في عام 1968 .

التشخيص المخبري :

يظهر تلوين غرام للقشع كثير من العدلات لكن لا جراثيم . الفيلقية لا تنمو على الأوساط العادية في زرع القشع أو الدم لكنها تنمو على آغار Buffered Charcoal-Yeast extract Agar (BCYE) , وهو وسط خاص مدعوم بالحديد و السيستين (الصورة 9-3).

الصورة 9-3 مستعمرات الفيلقية على آغارBCYE





الصورة 9-4 عصيات الفيلقية بالمجهر الومضاني

9-50 *Legionella pneumophila* on buffered charcoal-yeast extract (BCYE) agar. BCYE agar b

ويعتمد التشخيص عادة على كشف زيادة مهمة في عيار الأضداد في مصل الناقة عن طريق اختبار التألق المناعي غير المباشر (الصورة 9-4). هناك طريقة تشخيصية سريعة بكشف مستضدات الفيلقية المستروحة في البول وفي النسج في حال توفرها باستخدام التلوين بالأضداد المتألقة. عيار الراصات الباردة لا يرتفع في ذات الرئة الفيلقية على عكس الحال بالمفطورات.

المعالجة :

الأزيثروميسين أو الإريثروميسين (مع أو بدون الريفامبين) هو المعالجة المختارة . بعض الفلوروكينولونات مثل الليفوفلوكساسين و التروفافلوكساسين هي أيضاً أدوية مختارة .وهذه الأدوية فعالة ليس فقط ضد الفيلقية المستروحة وإنما أيضاً ضد المفطورة الرئوية والعقدية الرئوية. تنتج الفيلقية غالباً البيتالاكتاماز لذا فإن البنسلينات و السيفالوسبورينات أقل فاعلية .

الوقاية :

تتضمن الوقاية إنقاص استهلاك السجائر و الكحول و التخلص من الرذاذ الصادر عن المياه وإنقاص الفيلقية في مصادر المياه في المشافي باستخدام درجات الحرارة العالية و الكلورة الزائدة . و لا يوجد لقاح .


وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

المتفطرات Mycobacteria

المتفطرات هي *عصيات، هوائية، مقاومة للحمض*، ليست إيجابية الغرام و لا سلبية الغرام، أي أنها تتلون بشكل ضعيف بتلوين الغرام. وهي في الحقيقة الجراثيم الوحيدة المقاومة للحمض والاستثناء الوحيد هو النوكاردية النجمية المسبب الرئيسي لداء النوكاردية، فهي مقاومة للحمض أيضاً. وتشير عبارة "مقاوم للحمض" إلى قدرة الجراثيم على الاحتفاظ بصباغ الفوكسين الكربولي برغم غمرها بمزيج الإيتانول – حمض كلور الماء . إن المحتوى العالي الدسم في جدارها (60% تقريباً) يجعلها مقاومة للحمض . العوامل الممرضة الرئيسة هي المتفطرة السلية Mycobacteria tuberculosis سبب السل tuberculosis

النوع Species	المستودع ومعدل النمو	الحرارة المفضلة	المظاهر السريرية و طريقة الانتقال
المتفطرة السلية **M. tuberculosis**	▪ الإنسان ▪ بطئ (أسابيع)	37	▪ سل رئوي ومنتشر، ملايين الحالات سنوياً في العالم ▪ (القطيرات التنفسية)
المتفطرة البقرية **M. bovis**	▪ الإنسان و الماشية ▪ بطئ (أسابيع)	37	▪ مرض يشبه السل ▪ (حليب الحيوانات المصابة)
المتفطرة الجذامية **M. leprae**	▪ الإنسان ▪ لا يحدث	32	▪ الجذام ▪ (تماس قريب مديد)
ال م. اللا نموذجية المتفطرة الكنزاسية	▪ الماء و الماشية ▪ بطئ (أسابيع)	37	▪ إصابة رئوية و أماكن أخرى ▪ (الماء و التراب)
المتفطرة الطيرية الجوانية ***M avium* complex**	▪ الماء والتربة والطيور و الماشية ▪ بطئ (أسابيع)	37	▪ سل رئوي و منتشر، شائع جداً عند مضعفي المناعة (الأيدز...) ▪ (الماء و التراب)
المتفطرة البحرية **M. marinum**	▪ السمك والماء بطيء(أسابيع)	32	▪ عقديات و خراجات تحت الجلد ، تقرحات جلدية (الماء)
المتفطرة الخراجية التصادفية **M. fortuitum-chelonei**	▪ الماء والتراب والحياة البحرية سريع (أيام)	37	▪ خراجات تحت الجلد و عداوى منتشرة (الماء و التراب)

الجدول 10-1 المتفطرات الهامة طبياً

والمتفطرة الجذامية Mycobacterium leprae سبب الجذام leprosy . يمكن للمتفطرات اللا نموذجية Atypical Mycobacteria مثل مركب المتفطرة الطيرية الجوانية M. avium intracellulare complex والمتفطرة الكنزاسية M. kansasii أن تسبب مرضاً يشبه السل ، ولكنها عوامل ممرضة أقل شيوعاً . المتفطرات سريعة النمو مثل المتفطرة الخراجية M. chelonei تسبب أحياناً نادرة مرضاً إنسانياً عند المرضى مضعفي المناعة أو الذين لديهم بدائل اصطناعية مغروسة (الجدول 10-1)

المتفطرة السلية

mycobacterium tuberculosis

ينتمي جنس المتفطرة إلى عائلة المتفطراتMycobacteriaceae ويتضمن هذا الجنس أنواعاً رمامة منتشرة بشكل واسع في الطبيعة و أنواعاً أخرى ممرضة للإنسان تسبب أمراضاً كبيرة مثل السل و الجذام. والمتفطرة إيجابية الغرام بالرغم من عدم أخذها ملون غرام بشكل كاف. يعزى هذا إلى محتوى جدارها الخلوي الكبير من الدسم التي لا تسمح للملونات القلوية بالنفوذ عبر هذا الجدار. على كل الأحوال عندما تتلون المتفطرات (باستخدام الطرق المتطرفة) فإنها تقاوم إزالة اللون حتى بمزيج الكحول و حمض HCl . تعرف هذه الميزة بمقاومة الحمض. تم كشف الإمراضية السريرية للسل على يد روبرت كوخ الألماني عام 1882 حيث تمكن من عزل المتفطرات بشكل منتظم من الآفات السلية.



الصورة 10-1 ال م. السلية بتلوين ZN

الخصائص الهامة:

المتفطرة السلية هي عصيات نحيفة وتقيس 0.4 x 3-4 ميكرون مقاومة للحمض، هوائية مجبرة , غير متحركة و غير مبوغة يمكن تلوينها بطرق خاصة مثل طريقة تسيل نلسن Ziehl-Neelsen و كينون Kinyoun و الفلورة fluorescence. تسبب هذه الجراثيم مرض السل و على مستوى العالم تسبب وفيات أكثر من أي نوع جرثومي آخر. تقريباً ثلث سكان العالم مصابون بالعدوى بهذا الجرثوم. يقدر عدد الذين يموتون بالسل بحوالي ثلاثة ملايين سنوياً وعدد الإصابات الجديدة بحوالي ثمانية ملايين كل عام. تنمو المتفطرة السلية ببطء (زمن تضاعفها حوالي 18 ساعة على عكس معظم الجراثيم التي يمكن أن تتضاعف في أقل من ساعة) . وبما أن النمو بطيء جداً فيجب أن تحضن العينات

السريرية مدة 6-8 أسابيع قبل اعتبارها سلبية . يمكن أن تستنبت المتفطرة السلية على الأوساط الجرثومية بينما لا يمكن استنبات المتفطرة الجذامية . والأوساط المستخدمة لنموها (مثل وسط لوفنشتاين- جنسن Lowenstein-Jensen) تحوي مغذيات مركبة (مثل مح البيض) وأصبغة (مثل خضرة المالاشيت)، لتثبيط النبيت الطبيعي غير المرغوب فيه الموجود في عينات القشع. المتفطرة السلية هوائية مجبرة مما يفسر ولعها بإحداث المرض في النسيج عالي الأكسجة كالفص العلوي للرئة والكلية . يحوي جدارها الخلوي شحوماً معقدة عديدة : (1) حموضاً دسمة طويلة السلسلة (C_{78} _ C_{90}) تدعى **الحموض الفطرولية Mycolic Acids** التي تساهم في مقاومة المتعضية للحمض. (2) **الشمعD** وهو أحد المكونات الفعالة في مساعد فروبند Freund's adjuvant الذي يستخدم لتقوية الاستجابة المناعية ضد العديد من المستضدات في حيوانات التجربة . (3) **الفوسفاتيدات** التي تلعب دوراً في النخر الجبني.

إن **العامل الحبلي** Cord factor (trehalose dimycolate) يتوافق مع فوعة الجراثيم فالذراري ذات الفوعة تنمو في نموذج مميز يشبه الحبل "الملتف" بينما لا يحصل ذلك في الذراري عديمة الفوعة. كما تحوي هذه العصيات بروتينات عديدة تؤدي عندما ترتبط مع الشموع لظهور فرط حساسية متأخرة وهذه البروتينات هي المستضدات المستخدمة في الاختبار الجلدي بالمشتق البروتيني النقي PPD . المتفطرة السلية مقاومة نسبياً للحموض و القلويات فيستخدم NaOH لتكثيف العينات السريرية . فهو يدمر الجراثيم غير المرغوبة و الخلايا الإنسانية والمخاط ويبقي على ال م. السلية ، كما أنها مقاومة للجفاف فهي تبقى في القشع المبصوق الجاف . وهذه الميزة هامة في السراية عن طريق الرذاذ .

لقد أصبحت ذراري ال م. السلية المقاومة للدواء المضاد للمتفطرات الأساسي الإيزونيازيد INH و الذراري المقاومة لعدة مضادات حيوية (multidrug resistant or **MDR**) مشكلة عالمية . تعزى هذه المقاومة إلى طفرة صبغية أو أكثر لأنه لم يكتشف أية بلازميدات في هذه الجراثيم. إحدى هذه الطفرات هي جين لتركيب الحمض الفطرولي و أخرى هي جين للكاتالاز بيروكسيداز وهو إنزيم يلزم لتفعيل ال INH داخل العصية السلية .

السراية والوبائيات :

تنتقل ال م. السلية ***M. tuberculosis*** من شخص إلى آخر **بالرذاذ التنفسي**. والمكان البدئي للإنتان هو الرئة. وهي تقيم في الجسم بشكل رئيس ضمن خلايا الجملة الشبكية البطانية و البلاعم. البشر هم المستودع الطبيعي لل م. السلية و لا يوجد لها مستودع حيواني. معظم السراية تحدث بالرذاذ الناجم عن السعال لأشخاص إيجابي اللطاخة. أي أن القشع لديهم يحوي على أعداد قابلة للكشف من العصيات السلية بالتلوين المقاوم للحمض . مهما يكن إن 20% من الناس يصابون بالعدوى من رذاذ سعال أشخاص سلبي اللطاخة. إن الأبقار المصابة بالمتفطرة البقرية ***M. bovis*** في البلدان النامية تشكل مستودعاً للمرض الإنساني ويؤدي حليب البقر غير المبستر إلى انتشار المتفطرة البقرية مسبباً السل المعدي المعوي عند الإنسان. إن مرض السل لا يحدث إلا عند نسبة قليلة من الأشخاص المصابين بالعدوى . كما أن عدداً كبيراً من حالات السل سببها عود تفعيله عند الرجال المسنين سيء التغذية . إن خطورة الإصابة والمرض أعلى بين الطبقات ذات المستوى الاجتماعي والاقتصادي المنخفض حيث تكون أوضاعهم السكنية و الغذائية سيئة .

الإمراضية:

لا تنتج المتفطرة السلية ذيفانات خارجية ولا تحتوي ذيفاناً داخلياً في جدارها الخلوي . وفي الحقيقة لا تنتج أية متفطرة ذيفانات . تدخل العصيات السلية بشكل تفضيلي البلاعم و خلايا الجملة الشبكية البطانية الأخرى . تبقى حية و تتكاثر في الفجوات الخلوية المسماة البيلوع (phagosome) وتنتج بروتيناً يدعى البروتين المصدر التكراري الذي يمنع البيلوع من الاندماج مع اليحلول (lysosome) سامحاً بذلك للجراثيم الهرب من الإنزيمات المفككة في اليحلول.

تعتمد الآفات على وجود الجراثيم واستجابة المضيف . وهناك نمطان من الآفات :

(1) آفات نتحية exudative lesions تتكون من استجابة التهابية حادة ، وتحدث بشكل رئيسي في الرئتين مكان الإصابة البدئية .

(2) آفات حبيبومية granulomatous lesions تتكون من منطقة مركزية من الخلايا العرطلة (خلايا لانغهانس Langhans) الحاوية على العصيات السلية وتحيط بها منطقة من

الخلايا شبيهة بالظهارية . والدرنة Tubercle هي ورم حبيبي محاط بنسيج ليفي ومصاب بتنخر جبني مركزي . تشفى الدرنات بالتليف والتكلس .

تحدث الآفة السلية البدئية عادة في الرئتين وتدعى الآفة النتحية المتنية مع العقد اللمفية التي تنزحها بمركب غون ghon complex وتحدث الآفات البدئية عادة في الفصين السفليين بينما تحدث آفات إعادة التفعيل reactivation عادةً في القمتين ، كما تحدث أيضاً في أماكن أخرى جيدة الأكسجة كالكليتين والدماغ والعظام . تشاهد إعادة التفعيل بشكل رئيس عند المرضى المنهكين أو ضعاف المناعة . ويحدث انتشار العصيات ضمن الجسم بطريقتين :

(1) يمكن أن تنفتح الدرنة على القصبة فتفرغ محتوياتها التجبنية مسببة انتشار الجرثوم إلى أجزاء أخرى من الرئة وإلى السبيل الهضمي إذا ابتلعت وإلى الأشخاص الآخرين إذا تم نفثها أو تقشعها .

(2) يمكن أن تنتشر عن طريق الدم إلى العديد من الأعضاء الداخلية. الانتشار المعمم يمكن أن يحدث في مرحلة مبكرة إذا ما فشلت المناعة الخلوية في احتواء الإنتان البدئي أو في مرحلة متأخرة إذا ما ضعفت مناعة الشخص .

المناعة وفرط التحسس:

تتواسط المناعة الخلوية أي الخلايا T إيجابية الCD4 عملية المقاومة للجرثوم بعد شفاء المريض من الإنتان البدئي. كما تتشكل أضداد جوالة إلاّ أنها لا تلعب أي دور في المقاومة ولا تستخدم لأغراض تشخيصية . المرضى ناقصو المناعة الخلوية مثل مرضى الايدز لديهم خطورة أعلى للإصابة بالسل المعمم المهدد للحياة . الطفرات في جين مستقبل الغاما-انترفيرون هي سبب آخر لنقص المناعة الخلوية يؤهب لمرض سل شديد . هذا يؤكد أهمية تفعيل البلاعم بواسطة الغاما انترفيرون في دفاع المضيف ضد المتفطرة السلية .

يمكن تحري عدوى سابقة باختبار **السلين الجلدي tuberculin skin test** الإيجابي الذي ينجم عن تفاعل فرط حساسية متأخر يستخدم فيه **PPD** كمستضد ، والذي يستخدم عادةً هو مستحضر PPD متوسط القوة يحوي خمس وحدات سلين . ويكون الاختبار إيجابياً إذا حدثت صلابة بقطر ≤ 5 ملم عند مضعفي المناعة مثل مرضى الايدز و≤ 10 ملم عند الأشخاص

ذوي الخطورة العالية كالمشردين ومستخدمي الأدوية الوريدية و ما إلى ذلك و≤ 15 ملم عند الذين ليس لديهم عوامل خطورة وذلك بعد 48-72 ساعة من حقن PPD داخل الأدمة . يجب مراقبة الصلابة (السماكة) وليس فقط الحمامى (الاحمرار) .

يشير الاختبار الجلدي الإيجابي إلى إنتان (عدوى) سابق بالجرثوم وليس بالضرورة إلى مرض فعال . يصبح اختبار السلين إيجابياً بعد4-6 أسابيع من حدوث الإنتان كما يمكن أن يسبب التمنيع بلقاح BCG اختباراً إيجابياً أيضاً (عادة بين 5-10ملم ويميل للانخفاض مع مرور الزمن) . الأشخاص الذين لديهم تفاعل السلين 15 ملم أو أكثر يفترض أنهم مصابون بإنتان بالمتفطرة السلية حتى ولو كان ملقحين بالـ BCG . ينقلب تفاعل السلين الإيجابي إلى سلبي عند 5-10% من الناس . ولا يحرض الاختبار الجلدي نفسه استجابة إيجابية . يتواسط تفاعلية السلين الذراع الخلوي لجهاز المناعة ، ويمكن نقلها بالخلايا التائية إيجابية CD4 وليس بالمصل . الإنتان بفيروس الحصبة يمكن أن يقمع المناعة الخلوية مؤدياً إلى فقدان تفاعلية اختبار السلين و في بعض الحالات إلى إعادة تفعيل العصيات الكامنة و حدوث المرض .

يحدد جين يدعى نرامب ***Nramp*** المقاومة الطبيعية للسل . الناس الذين لديهم طفرات في هذا الجين لديهم معدل أعلى من غيرهم من السل السريري. يتوضع بروتين الNRAMP في غشاء البلوع في البلاعم و يلعب دوراً مهماً في قتل العصيات السلية ضمن البلوع.

الموجودات السريرية :

الموجودات السريرية متقلبة فيمكن أن يصاب العديد من الأعضاء . إن الحمّى والتعب والتعرق الليلي ونقص الوزن هي أعراض شائعة. كما أن السل الرئوي يسبب السعال ونفث الدم . الخنازير Scrofula هي التهاب عقد رقبية متفطري تتظاهر بضخامة عقد لمفاوية غير مؤلمة وحيدة الجانب عادةً ، يسببها كل من ال م. السلية و ال م. الخنازيرية M. scrofulaceum . الحمامى العقدة المتميزة بعقد مؤلمة على طول الوجه الظاهر للظنبوب و الزند هي تظاهرة للإنتان البدئي المشاهد في المرضى الذين يسيطرون على الإنتان باستجابة مناعية خلوية قوية . يتميز السل الدخني Miliary tuberculosis بآفات منتشرة متعددة تشبه

بذور الدخن . من الأشكال المنتشرة الهامة التهاب السحايا السلي و التهاب العظم و النقي السلي خاصة الفقاري (داء بوت Pott) .

يتميز ***السل المعدي المعوي Gastrointestinal*** بألم بطني و إسهال مترافق بأعراض عامة مثل الحمى و نقص الوزن , كما يمكن أن يحدث انسداد معوي أو نزف . المنطقة المصابة غالباً هي المنطقة اللفائفية الأعورية. ينجم سل السبيل المعدي المعوي عن إما ال م. السلية المبتلعة بعد خروجها من الرئة مع السعال أو ال م. البقرية عند تناولها في منتجات الحليب غير المبستر. ***السل البلعومي الفموي*** يتظاهر وصفياً بتقرح غير مؤلم مترافق بضخامة العقد اللمفاوية الموضعية .

في ***السل الكلوي*** يحدث عسر تبول و بيلة دموية و ألم بالخاصرة . من الموجودات المميزة البيلة القيحية العقيمة حيث يحتوي البول على كريات بيض لكن زرع البول على الأوساط الاعتيادية يكون سلبياً . على أية حال يكون الزرع على أوساط سلية غالباً إيجابياً.

يلاحظ أن معظم عداوى ال م. السلية (حوالي 90%) تكون لا عرضية. وعلى الرغم من وجود بعض الاختلاف في الفوعة بين الذراري فإن العامل الأهم الذي يحدد إمكانية حدوث مرض صريح هو كفاية الاستجابة المناعية المتواسطة بالخلايا للمضيف. فمثلاً مرضى الايدز لديهم نسبة عالية جداً من إعادة تفعيل إنتان لا عرضي سابق مع تقدم سريع للمرض . إن نسبة الوفيات عند هؤلاء المرضى غير المعالجين تصل إلى 50% . أكثر من ذلك إن إعطاء ال infliximab (Remicade) أضداد أحادية النسيلة تعدل العامل المنخر للورم قد فعّل السل الكامن عند بعض المرضى.

التشخيص المخبري:

التلوين المقاوم للحمض للقشع أو العينات الأخرى هو الاختبار الأولي عادة ، ويمكن استخدام تلوين الأورامين auramine الذي يشاهد بالمجهر المتألق لأهداف المسح السريع .

بعد هضم العينة بمعالجتها بمحلول NaOH وتركيزها بالتثفيل تزرع على وسط خاص كوسط لوفنشتاين–جنسنLowenstein-Jensen (الصور10-2) وتحضن لمدة قد تصل إلى 8 أسابيع ، وهي لا تنمو على الأغار الدموي . يفضل زراعتها على الأوساط السائلة لأنها تنمو



الصور 10-2 عصيات مقاومة للحمض
في عينة قشع ملونة بتلوين تسيل نلسن



مستعمرات المتفطرات على وسط لوفنشتاين جنسن

بسرعة و موثوقية أكبر من الزرع على الأغار. إذا حصل النمو في المزرعة يمكن التعرف على نوع العصيات بالتفاعلات الكيميائية الحيوية . فعلى سبيل المثال تنتج المتفطرة السلية النياسين ***Niacin*** بينما لا تنتجه أية متفطرة أخرى تقريباً و تنتج أيضاً الكاتالاز . كما تتوفر اختبارات سريعة لتحديد الهوية باستخدام مسابر الدنا. وبما أن المقاومة الدوائية وخصوصاً للإيزونيازيد تعتبر مشكلة فيجب إجراء اختبارات التحسس . مهما يكن فإن نمو هذه العصيات يبقى بطيئاً جداً وتستغرق اختبارات الحساسية عدة أسابيع وهي فترة طويلة جداً لتحديد الخيار الأساسي من الأدوية . إن اختبار اللوسيفيراز Luciferase assay الذي يكشف الذراري المقاومة للدواء خلال أيام قليلة هو تقدم بارز . اللوسيفيراز هو إنزيم معزول من ذباب النار الذي ينتج ومضات ضوئية بوجود الATP . إذا كانت الذرية المعزولة مقاومة للدواء فإنها لن تتأذى و ستنتج كميات طبيعية من ATP وبالتالي فإن اللوسيفيراز سينتج كميات طبيعة من الضوء أما عندما تكون الذرية حساسة للدواء فإنها ستتأذى منه و يكون ال ATP أقل و الضوء المنتج أقل .

المعالجة :

تستخدم معالجة **دوائية متعددة** للوقاية من ظهور طافرات مقاومة للأدوية خلال فترة 6-9 أشهر من المعالجة (الجرثوم الذي أصبح مقاوماً لأحد الأدوية يثبطه الدواء الآخر) . ويعتبر **الإيزونيازيد (INH)** وهو دواء قاتل للجراثيم وهو دعامة المعالجة . معالجة معظم مرضى السل الرئوي تكون بثلاثة أدوية : INH والريفامبين Rifampin والبيرازيناميد pyrazinamide . يعطى ال INH والريفامبين لمدة ستة أشهر لكن البيرازيناميد يوقف بعد

أسابيع ، وهي لا تنمو على الأغار الدموي . يفضل زراعتها على الأوساط السائلة لأنها تنمو شهرين . عند المرضى مضعفي المناعة مثل مرضى الايدز الذين لديهم مرض منتشر أو المرجح أن لديهم عصيات مقاومة لل INH يضاف دواء رابع هو الايتامبوتول Ethambutol وتستمر المعالجة بالأربع أدوية لمدة 9 –12 شهر . رغم أن المعالجة تستمر لأشهر إلا أن قشع المريض يصبح غير معد خلال 2–3 أسابيع . وتعزى ضرورة إطالة المعالجة إلى :

(1) توضع الجرثوم داخل الخلوي . (2) المادة الجبنية التي تمنع وصول الدواء . (3) النمو البطيء للجراثيم . (4) وجود جراثيم غير فعالة استقلابياً ضمن الآفة . بسبب أن الجراثيم الخاملة استقلابياً يمكن أن لا تقتل بالأدوية المضادة للمتفطرات فإن المعالجة يمكن أن لا تنهي وجود الإنتان و بالتالي يمكن أن يحدث إعادة تفعيل المرض في المستقبل .

معالجة العداوى الكامنة تتألف من ال INH لمدة 6–9 أشهر . وأعتبر هذا النظام وقائياً لأنه خفض خطر العداوى العرضية المستقبلية.

تستخدم هذه المقاربة العلاجية عند المرضى اللا عرضيين الذين انقلب لديهم تفاعل السلين إلى إيجابي حديثاً . إن خطر حدوث الإنتان العرضي يكون أكبر خلال السنتين الأوليتين من الإنتان ولذلك فإن الإيزونيازيد يستطب لدى هؤلاء المرضى ذوي (انقلاب التفاعل الحديث) كما يستعمل الإيزونيازيد لدى الأطفال المتعرضين لمرضى السل العرضيين . إن المرضى المتعاطين للإيزونيازيد يجب أن يقيّموا لإمكانية حدوث التهاب كبد دوائي وخاصة المرضى فوق سن 35 سنة . وعند مرضى الذراري المقاومة للإيزونيازيد تستعمل مشاركة بين الريفامبين و البيرازيناميد .

تلاحظ المقاومة لتأثيرات الإيزونيازيد وأدوية المتفطرات الأخرى بتواتر متزايد . لقد ظهرت ذراري المتفطرات السلية **المقاومة لعدة أدوية** وخاصة عند مرضى الإيدز ، إن نمط المقاومة الأشيع هو المقاومة للإيزونيازيد و الريفامبين معاً ولكن بعض الذراري مقاومة لثلاثة أدوية أو أكثر .

يتطلب معالجة الذراري متعددة المقاومة للأدوية استعمال أربعة أو خمسة أدوية تتضمن السيبروفلوكساسين ، الأميكاسين ، الإيتوناميد ، والسيكلوسيرين .

إن المعالجة السابقة للسل تؤهب لانتقاء هذه السلاسل ذات المقاومة المتعددة للأدوية . وتعتبر عدم التزام المريض وأخذه للعلاج وإتمامه السبب الأهم في ظهور هذه المتعضيات المقاومة وبقائها ، أحد الأساليب المتبعة لتجنب عدم الالتزام هو ***العلاج المراقب مباشرة*** **DOT** directly observed therapy وفيه يعمل موظفو الصحة العامة على متابعة المريض ومراقبة علاجه .

بدأ تواتر حدوث السل بالتناقص بشكل ملحوظ في الأربعينيات حتى قبل تطور المعالجة الدوائية ويعزز ذلك إلى تحسن أحوال السكن والتغذية ، مما حسن مقاومة الثوي .

تعتمد الوقاية حالياً لمنع انتشار المرض بشكل كبير على التشخيص الباكر و المعالجة المناسبة للمرضى الذين ينفثون الجراثيم مع السعال. إن استخدام الأقنعة و إجراءات العزل التنفسية الأخرى لمنع الانتشار إلى الطاقم الطبي هي أيضاً مهمة .

إن أحد مكونات الوقاية الهامة هو استخدام اختبار PPD الجلدي لكشف انقلاب حديث من سلبي لإيجابي و بدء معالجة العداوى الكامنة المذكورة أعلاه . المجموعات التي يجب إجراء اختبار السلين عندها تتضمن مرضى إنتان الHIV , الأشخاص الذين على تماس مباشر مع مرضى السل الفعال , الأشخاص ذوو الخطورة العالية مثل الكحوليين و الفقراء و مستخدمي الأدوية الوريدية و المساجين و مخالطيهم و القادمين من أماكن موبوءة . بسبب بعض المشاكل المرافقة لاختبار السلين الجلدي مثل القياس و تفسير النتائج و عدم التزام المرضى بالعودة لقراء الاختبار فقد تم تطوير فحص مخبري لكشف العداوى الكامنة. هذا الاختبار يدعى QuantiFERON-TB(**QFT**) . يقيس كمية الغاما انترفيرون المنطلقة من لمفاويات المريض بعد التعرض لل PPD في المزرعة الخلوية . يتطلب ال **QFT** فقط عينة دم واحدة و تحدد كمية الغاما انترفيرون باختبار الإليزا ELISA .

يمكن استخدام لقاح ال BCG لتحريض مقاومة جزئية للسل . يحتوي اللقاح ذرية حية مضعفة من ال م. البقرية M. bovis تدعى عصية كالميت وغيران Calmette- Guerin .اللقاح فعال في منع ظهور المرض السريري خاصة عند الأطفال, بالرغم من أنه لا يمنع العدوى بال م. السلية . على أية حال المشكلة الكبيرة في اللقاح هي تفاوت الفعالية التي تتراوح بين 0-70% .

و لا يستخدم عادة في الUSA إلا عند الأطفال الصغار الذين على تماس مع مرضى السل الفعال أو السل الدخني . يجب عدم إعطاء لقاح ال BCG للمرضى مصعفي المناعة لأنه لقاح حي يمكن أن يؤدي إلى مرض منتشر . يستخدم لقاح ال BCG لمعالجة سرطان المثانة أيضاً. يعطى بالتنقيط داخل المثانة حيث يحرض المناعة المتواسطة بالخلايا التي تثبط نمو خلايا الكارسينوما . بسترة الحليب و التخلص من الحيوانات المصابة مهمة أيضاً في الوقاية من السل المعوي .

المتفطرات اللا نموذجية

Atypical Mycobacteria

توصف العديد من أنواع المتفطرات بأنها لا نموذجية لأنها تختلف في بعض النواحي عن النموذج البدئي (المتفطرة السلية) . فالمتفطرات اللا نموذجية على سبيل المثال واسعة الانتشار في البيئة وليست ممرضة لخنزير غينيا بينما لا توجد المتفطرة السلية إلا عند الإنسان وهي ممرضة بشدة لخنزير غينيا .

تصنف المتفطرات اللا نموذجية في أربع مجموعات وفقاً لمعدل نموها إلا ولإنتاجها صباغاً تحت ظروف معينة (الجدول 10-2) .

الزمرة	معدل النمو	تشكيل الأصبغة في الظلام	تشكيل الأصبغة في الضوء	الأنواع النموذجية
I	بطيء	-	+	الكنزاسية , البحرية
II	بطيء	+	+	الخنازيرية
III	بطيء	-	-	الطيرية داخل الخلوية
IV	سريع	-	-	التصادفية السلحفاتية

الجدول 10-2 تصنيف Runyon للمتفطرات اللا نموذجية

لا تنتج متفطرات المجموعة I مستعمرات ملونة بالبرتقالي المصفر إلا عندما تعرض للضوء (مستصبغة بالضوء) بينما تنتج متفطرات المجموعة II الصباغ بشكل رئيس عندما تكون في الظلام (مستصبغة في الظلام) . وأما المجموعة III من المتفطرات فلا تنتج صباغاً برتقالياً مصفراً أو تنتج القليل منه بغض النظر عن وجود الضوء أو غيابه (غير مستصبغة).

أما المجموعة IV على النقيض من متفطرات المجموعات الثلاث السابقة فتنمو بسرعة مشكلة مستعمرات بأقل من سبعة أيام .

المجموعة I (المستصبغة بالضوء)

تسبب ***المتفطرة الكنزاسية*** مرضاً رئوياً يشبه السل سريرياً وهي مشابهة للمتفطرة السلية من الناحية المستضدية وبالتالي يكون المرضى عادة إيجابي اختبار السلين الجلدي . إن موطنها في البيئة غير معروف وهي حساسة للأدوية المعيارية المضادة للسل . تسبب ***المتفطرة البحرية*** mycobacterium marinum (ورم حبيبي المسبح) . وتحدث هذه الآفات الورمية الحبيبية المتقرحة في الجلد مكان التسحجات التي تحدث أثناء السباحة . الموطن الطبيعي لهذه المتفطرة هو المياه العذبة والمالحة . المعالجة بالتتراسيكلين كالمينوسيكلين فعالة .



الصورة 10-3

مستعمرات المتفطرة الكنزاسية المعرضة للضوء

11-13 *M. kansasii* on Löwenstein-Jensen agar. The slant on the left was exposed to light, resulting in the strong yellow-colored colonies, while the slant on the right was not exposed to light and the colonies remained buff-

المجموعة II (المستصبغة بالظلام)

تسبب ***المتفطرة الخنازيرية*** M. scrofulaceum الخنازير scrofula وهو التهاب حبيبومي للعقد اللمفية الرقبية عادة عند الأطفال (ال م.السلية تسبب أيضاً الخنازير). تدخل المتفطرة عبر البلعوم الأنفي وتصيب العقد اللمفية النازحة وموطنها الطبيعي هو مصادر المياه البيئية ولكنها عزلت أيضاً - كرمامة - من الجهاز التنفسي للإنسان. ويمكن شفاء الخنازير غالباً بالاستئصال الجراحي للعقد اللمفاوية المصابة.



الصورة 10- 4 مستعمرات المتفطرات المستصبغة بالظلام

11-21 *M. gordonae* on Middlebrook 7H11 agar. Yellow-orange pigmented colonies of *M. gordonae*. This species belongs to the Runyan group II scotochromogens, characte-

المجموعة III (غير المستصبغة) :

يتألف مركب المتفطرة الطيرية – داخل الخلوية M. avium-intracellulare من نوعين : ال م. الطيرية و ال م. داخل الخلوية حيث من الصعب التفريق بينهما بالاختبارات المخبرية المعيارية ، و تسببان مرضاً رئوياً لا يمكن تميزه سريرياً عن السل بشكل رئيسي عند المرضى مضعفي المناعة كالمصابين بالإيدز الذين لديهم عدد خلايا ال CD4 أقل من 200 /مكل . وهذه المتفطرات واسعة الانتشار في البيئة ومن ضمنها الماء والتراب . وهي مقاومة بشدة للأدوية المضادة للسل ، وتتطلب مشاركة ستة أدوية عادة للمعالجة المناسبة . حالياً الأدوية المختارة هي الكلاريثروميسين مع واحد أو أكثر من الأدوية التالية : الإيتامبوتول ، الريفابوتين ، أو السيبروفلوكساسين . ينصح حالياً بالكلاريثروميسين للوقاية عند مرضى الإيدز.

المجموعة IV (المتفطرات سريعة النمو) :

مركب المتفطرة التصادفية السلحفاتية M. fortuitum-chelonei يتركب من نوعين متشابهين : ال م. السلحفاتية و ال م. التصادفية. وكلاهما رمام يتواجد بشكل رئيسي في التراب والماء ، ونادراً ما تسبب مرضاً إنسانياً . وتحدث الإصابة بشكل رئيسي عند مجموعتين من الأشخاص : (1) المرضى مضعفي المناعة . (2) المرضى الذين لديهم صمامات قلبية



الصورة 10-5
المتفطرات التصادفية سريعة النمو

11-19 *M. fortuitum* on Löwenstein-Jensen agar. The rough colonies are shown growing on LJ agar after 4 days of incubation.

اصطناعية ومفاصل وركية اصطناعية و قثطار مستقر. عداوى الجلد و النسج الرخوة تحدث في مكان الجروح النافذة . وهي مقاومة عادةً للمعالجة بمضادات السل وقد تتطلب المعالجة الفعالة إشراك أدوية متعددة والاستئصال الجراحي .الأدوية المختارة حالياً هي الأميكاسين مع الدوكسيسيكلين .

المتفطرة الخراجية M. abscessus هي متفطرة أخرى سريعة النمو تكتسب من البيئة و تسبب عداوى رئوية مزمنة و جلدية و عظمية و مفصلية .

إن المتفطرة اللخنية M. smegmatisهي متفطرة سريعة النمو لا تترافق مع مرض إنساني وهي جزء من الفلورا الطبيعية للخن smegma وهي المادة التي تتجمع تحت قلفة القضيب .

المتفطرة الجذامية

Mycobacterium leprae

تسبب هذه المتعضية الجذام leprosy .

المميزات الهامة :

لم يمكن زرع المتفطرة الجذامية في المخبر لا على أوساط اصطناعية ولا على مزرعة خلوية ، ولكن يمكن زرعها في وسادة قدم الفأر mouse footpad أو المدرع armadillo. والإنسان هو الثوي الطبيعي. رغم أن المدرع يمكن أن يكون مستودعاً للعدوى عند الإنسان. درجة الحرارة المثلى لنمو هذه المتفطرة (30°C) أخفض من حرارة الجسم لذا فهي تفضل النمو في الجلد والأعصاب السطحية . تنمو ببطء شديد حيث يبلغ زمن التضاعف 14 يوماً وهذا ما يجعلها أبطأ الجراثيم الممرضة البشرية نمواً و يتطلب بالتالي إطالة مدة العلاج بالصادات إلى عدة سنوات عادةً .

الانتقال : يكتسب الإنتان بالتماس الطويل الأمد مع المرضى بالجذام الورمي lepromatous leprosy الذي يطرح متفطرات جذامية بأعداد كبيرة من المفرزات الأنفية و مفرزات الآفات الجلدية .

الإمراضية :

تتكاثر المتعضيات داخل الخلايا وعادة في الخلايا المنسجة في الجلد والخلايا البطانية وخلايا شوان في الأعصاب . يوجد شكلان منفصلان للجذام : الدرني والورمي ، وبينهما أشكال متوسطة عديدة .

(A) في *الجذام الدرني* تحد المناعة الخلوية من نمو المتفطرة ، وتشاهد عصيات مقاومة للحمض قليلة جداً وتتشكل أورام حبيبية تحوي خلايا عرطلة. تتألف المناعة الخلوية بشكل رئيسي من الخلايا إيجابية CD4 ومن بروفيل السيتوكينات Th-1 يعني الغاما انترفيرون و الانترلوكين 2 و الانترلوكين 12 .

الجدول10-3 مقارنة الجذام الدرني و الجذام الورمي

الخاصة	الجذام الدرني	الجذام الورمي
نوع الآفة	آفة واحدة أو بضعة آفات مع تخرب نسجي قليل	آفات كثيرة مع تخرب نسجي ملحوظ
عدد العصيات المقاومة للحمض	قليل	كثير
احتمال نقل الجذام	منخفض	عال
الاستجابة الخلوية لل م. الجذامية	موجودة	منخفضة أو غائبة
اختبار الجذامين الجلدي	إيجابي	سلبي

إنها المناعة الخلوية التي تسبب أذية العصب المشاهد في الجذام الدرني. (الصورة 10-9) ويكون اختبار الجذامين الجلدي إيجابياً وهو مشابه لاختبار السلين حيث تحقن خلاصة ال م. الجذامية داخل الأدمة و تشاهد الصلابة بعد 48 ساعة عند الذين توجد لديهم مناعة خلوية اتجاه هذا الجرثوم .

(B) في *الجذام الورمي* تكون المناعة الخلوية اتجاه المتفطرة ضعيفة ، وتحوي آفات الجلد والأغشية المخاطية أعداد كبيرة من المتعضيات وتتشكل خلايا منسجة رغوية وليس ورمية حبيبية، ويكون اختبار الجذامين الجلدي سلبياً. يلاحظ في الجذام الورمي أن المناعة الخلوية فقط اتجاه المتفطرة الجذامية معطوبة وأن المناعة الخلوية للمتعضيات الأخرى غير متأذية وأن الاستجابة المصلية للمتفطرة الجذامية سليمة إلا أن هذه الأضداد غير وقائية.

الموجودات السريرية :

تبلغ فترة الحضانة وسطياً عدة سنوات ويكون بدء المرض تدريجياً . يحدث في الجذام الدرني آفات جلدية بقعية أو شبه لويحية ناقصة الصباغ (الصور 10-9) و تثخن الأعصاب السطحية وخدر كبير في الآفات الجلدية . أما الجذام الورمي فتحدث آفات جلدية عقدية عديدة مؤدية إلى سحنة الوجه الأسدية النموذجية (يشبه الأسد الصور 10-6و8) .بعد بدء المعالجة يتطور لدى مرضى الجذام الورمي الحمامى العقدة الجذامية(ENL) ما يدل على استعادة المناعة الخلوية لفعاليتها. تتميز الENL بعقيدات مؤلمة على الأسطح الباسطة للظنبوب و الزند و التهاب العصب و التهاب العنبية . ويعود المظهر المشوه لهذا المرض إلى عدة عوامل:

1) يؤدي تخدر الجلد إلى حروق و رضوض أخرى غالباً ما تصاب بالإنتان.
2) يؤدي ارتشاف العظم إلى فقد الملامح كالأنف ورؤوس الأصابع (الصور 10-8 آ و ب).
3) يؤدي ارتشاح الجلد و الأعصاب إلى تثخن الجلد وتطويه. وعند غالبية المرضى المصابين بآفة جلدية وحيدة يتراجع المرض عفوياً أما المرضى المصابون بجذام وسط بين درني وورمي فيتطور مرضهم إلى أحد الشكلين.



الصورة 10-6 الجذام الورمي lepromatous leprosy



الصورة 10-7
عصيات الجذام في الأنسجة المصابة



الصور 10-8 آ و ب
ارتشاف عظام الأصابع والأنف

التشخيص المخبري: في الجذام الورمي تكشف المتفطرة بسهولة بتلوين مقاوم للحمض لعينات من الآفات الجلدية أو لكشاطات أنفية (الصورة 10-7). تشاهد الخلايا الرغوية

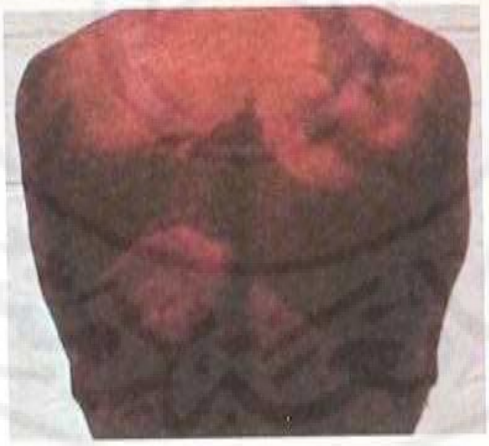
(بلاعم محملة بالشحم) الحاوية على كثير من العصيات المقاومة للحمض في الجلد. أما في الشكل الدرني فتشاهد متفطرات قليلة جداً . وإن مشاهدة الورم الحبيبي النموذجي كاف للتشخيص. الزروع سلبية لأن هذه الجراثيم لا تنمو على أي من الأوساط المغذية الصنعية ولا توجد اختبارات مصلية مفيدة. وتحدث باستمرار اختبارات مصلية إيجابية كاذبة للإفرنجي.

المعالجة : إن الأساس في معالجة هو الدابسون **dapson** (دي أمينو دي فنيل سلفون) ولكن بسبب ظهور مقاومة كافية للدواء , ينصح الآن بالمشاركة الدوائية مثل الدابسون و الريفامبين و الكلوفازيمين Clofazimine للجذام الورمي . والدابسون و الريفامبين للشكل الدرني . تعطى المعالجة لمدة سنتين على الأقل أو حتى تصبح الآفات خالية من المتعضيات .

الثاليدوميد Thalidomide هو العلاج المختار للحمامى العقدة الجذامية ENL .

الوقاية :

عزل كل المرضى بالجذام مع الوقاية الكيميائية بالدابسون للأطفال المعرضين . لا يوجد لقاح حالياً .



الصورة 10-9 الجذام الدرني

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الشعيّات Actinomycetes

الشعيات هي جراثيم حقيقية (قريبة للوتديات والمتفطرات) ولكنها تشكل خيوطاً طويلة متفرعة تشبه خيوط الفطور . وهي إيجابية الغرام ، إلا أن بعضها مثل النوكاردية النجمية مقاوم للحمض ضعيف (الجدول 11-1) .يوجد جرثومين هامين طبياً هما الشعية الإسرائيلية Actinomyces israelii والنوكاردية النجمية Nocardia asteroides .

الشعية الإسرائيلية

: ACTINOMYCES ISRAELII

تسبب الشعية الإسرائيلية داء الشعيات Actinomycosis

الجدول 11-1 الشعيات

النوع	المرض	الموطن	النمو في المزارع	التشخيص	المعالجة
الشعية الإسرائيلية	داء الشعيات (خرّاجات ذات جيوب نازحة)	التجويف الفموي	لا هوائية مجبرة	خيوط متفرعة إيجابية الغرام ، حبيبات الكبريت في القيح ، الزرع (لا هوائي)	البنسلين G
النوكاردية النجمية	داء النوكاردية, خرّاجات في الدماغ والكلية عند مرضى عوز المناعة، ذات الرئة	البيئة	هوائية	خيوط إيجابية الغرام تتجزأ إلى عصيات ، غالباً مقاومة للحمض ، الزرع (هوائي)	السلفون أميدات

المميزات الهامة و الإمراضية :

الشعية الإسرائيلية هي جراثيم لا هوائية تشكل جزءاً من النبيت الطبيعي في جوف الفم . وبعد الرض الموضعي مثل كسور الفك أو قلع الأسنان تغزو هذه الجراثيم النسج مشكلة خيوطاً محاطة بمناطق التهابية. تتشكل حبيبات صفراء قاسية (حبيبات كبريتية) مكونة من كتلة من الخيوط في القيح .

الموجودات السريرية :

يبدو داء الشعيات مثل تورم صلب غير مؤلم يتطور ببطء ، وفي النهاية ينزح القيح عبر طرق جيبية . في حوالي 50% من الحالات تصيب الآفة البدئية الوجه والعنق الصور(11-2) ، وأما البقية فإن موقعها هو الصدر والبطن . يمكن أن يحدث داء الشعيات الحوضي عند النساء المركب لهن جهاز داخل الرحم لفترة طويلة من الزمن .

إن نوع الشعية الإسرائيلية والعنكبوتية arachnia هي أشيع سبب لداء الشعيات عند الإنسان وهذا المرض ليس من الأمراض السارية .

التشخيص المخبري :

يجرى التشخيص المخبري ب 1- رؤية عصيات إيجابية الغرام متفرعة وخاصة بوجود حبيبات الكبريت 2- مشاهدة نموها عندما تزرع عينات القيح أو النسج في ظروف لا هوائية (الصور 11-1). ويمكن التعرف على المتعضية بالتألق المناعي. ولا توجد اختبارات مصلية.



مستعمرات نوع الشعية بعد 1-2 أسبوع



Gomori methenamine silver stain ،
الصور 11 -1 تلوين غوموري ميتينامين الفضة





الصور 11-2 إصابة الوجه و العنق

المعالجة والوقاية: تتكون المعالجة من تناول البنسلين G لمدة طويلة مع التفجير الجراحي ولا يوجد لقاح أو دواء وقائي .

النوكاردية النجمية Nocardia asteroids

و تسبب داء النوكارديات

الخصائص الهامة و الإمراضية:

إن أنواع النوكاردية هي جراثيم هوائية توجد في البيئة وخاصة في التراب . وهي تسبب عند مضعفي المناعة إنتاناً رئوياً يمكن أن ينتشر . أما في النسج فتشكل النوكاردية خيوطاً رفيعة متفرعة إيجابية الغرام بتلوين غرام قد تتقسم لتعطي أشكالاً عصوية . والعديد منها مقاوم ضعيف للحمض وخاصة النوكاردية النجمية .

الموجودات السريرية :

إن النوكاردية النجمية و النوكاردية البرازيلية هي أشيع أسباب داء النوكاردية عند الإنسان . يبدأ المرض بإنتان رئوي وقد يتطور ليشكل خراجات وطرق جيبية . و على خلاف الشعية الإسرائيلية لا تتشكل فيها حبيبات الكبريت . أما عند مضعفي المناعة فقد تنتشر المتعضية إلى الدماغ أو الكليتين . والمرض غير سار .

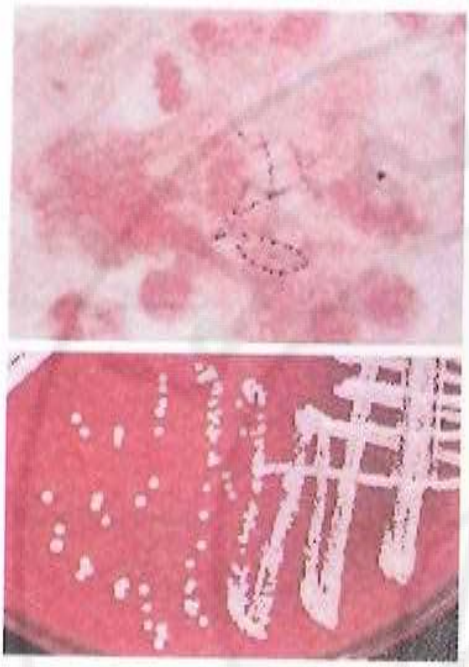
التشخيص المخبري :

يتضمن التشخيص المخبري:1-رؤية العصيات أو الخيوط المتفرعة إيجابية الغرام أو المقاومة للحمض. 2- رؤية النمو الهوائي على الأوساط الجرثومية خلال بضعة أيام (الصور 11-3).

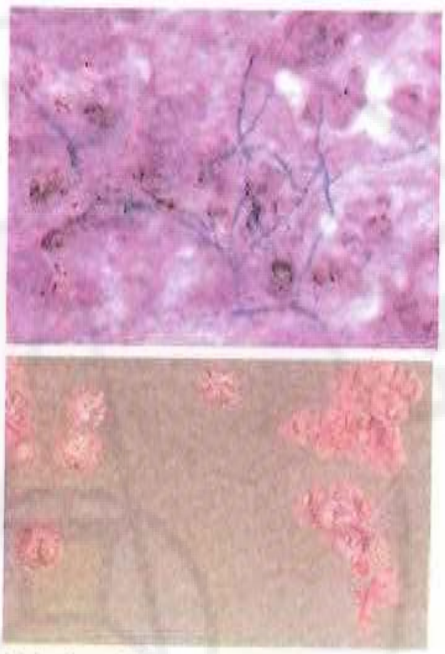
المعالجة والوقاية :

المعالجة هي السلفوناميدات ، وبمكن أن يتطلب التفجير الجراحي . تحدث أحياناً المقاومة الدوائية . لا يوجد لقاح أو دواء وقائي .

الصور 11-3 خيوط النوكاردية بتلوينات مختلفة



Colonies of *Nocardia asteroides* on 5% sheep blood agar. Colonies initially appear as powdery



Colonies of *Nocardia asteroides* on BAY plate. Yellow-orange colonies of *Nocardia asteroides*

مستعمرات النوكاردية النجمية على كل من وسط BAY و الآغار الدموي



10 Colonies of *Nocardia asteroides* grown on BAY plate (×15). Colonies are large, dry, bumpy, heaped after 8 days incubation at 37°C. This morphology been referred to as glabrous orange form.

مستعمرات النوكاردية النجمية

العصوانيات و البريفوتيلة
Bacteroides & Prevotella

إن العصوانيات هي أشيع سبب للعداوى اللا هوائية الخطيرة مثل إنتان الدم والتهاب الصفاق و الخراجات وإن العصوانيات الهشة هي العامل الممرض الأشيع . البريفوتيللا الميلانينية Prevotella melaninogenica هي أيضاً عامل ممرض مهم كانت تسمى سابقاً العصوانية الميلانينية .

المميزات الهامة :

العصوانيات و البريفوتيللا هي عصيات لا هوائية سلبية الغرام غير مبوغة . يوجد عاملين ممرضين للإنسان من بين أنواع كثيرة للعصوانيات : العصوانية الهشة B. fragilis و العصوانية القارضة B. corrodens.

إن أعضاء زمرة العصوانية الهشة هي المتعضيات المسيطرة في قولون الإنسان ويبلغ عددها 10^{11}/g من البراز. وتوجد في المهبل عند 60% من النساء بينما توجد البريفوتيللا الميلانينية و العصوانية القارضة بشكل رئيس في التجويف الفموي .

الإمراضية والوبائيات :

إن العصوانيات و البريفوتيللا هي جزء من النبيت الطبيعي و عداوىها بالتالي هي داخلية المنشأ تبدأ عادة بتمزق في السطح المخاطي وهي غير سارية وتسبب هذه المتعضيات العديد من العداوى مثل الخراجات الموضعية في موضع التمزق المخاطي أو الخراجات الانتقالية عن طريق الانتشار الدموي إلى أعضاء بعيده أو خراجات الرئة الناجمة عن استنشاق النبيت الفموي.

تلعب عوامل مؤهبة كالجراحة و الرض والمرض المزمن دوراً هاماً في إمراضيتها ويساهم النخر النسيجي الموضعي ونقص التروية الدموية ونمو اللاهوائيات المخيرة في ذلك الموقع في عداوى اللاهوائيات, حيث تستهلك اللاهوائيات المخيرة كالإشريكية كولي الأكسجين وتنقص تركيزه إلى مستوى يسمح لذراري العصوانيات اللا هوائية بالنمو .

وكنتيجة لذلك تحوي العديد من العداوى اللا هوائية مزيجاً من الفلورا اللا هوائية و المخيرة . ولهذا دور هام في المعالجة حيث يجب معالجة كل من اللاهوائيات المخيرة واللا هوائيات . إن المحفظة عديدة السكاريد للعصوانية الهشة هي عامل فوعة مهم . وإن العديد من أعراض إنتان الدم بالعصوانيات تشبه أعراض إنتان الدم بالجراثيم ذات الذيفان الداخلي إلا أن عديد السكاريد في العصوانية مختلف كيميائياً عن الذيفان الداخلي النموذجي ولم يكشف لها ذيفانات خارجية .

الموجودات السريرية :

إن زمرة العصوانية الهشة هي الأكثر ترافقاً مع العداوى داخل البطن سواء منها التهاب الصفاق أو الخراجات الموضعة ، وكذلك خراجات الحوض التهاب اللفافة النخري وتجرثم الدم . أما الخراجات الفموية والبلعومية و الدماغية و الرئوية فالأشيع أن تسببها البريفوتيللا الميلانينية وهي عضو من النبيت الطبيعي إلا أن العصوانية الهشة توجد في حوالي 25% من خراجات الرئة . عموماً تسبب ال ع. الهشة المرض تحت الحجاب الحاجز بينما تسبب ال ب. الميلانينية المرض فوق الحجاب الحاجز.

التشخيص المخبري :

يمكن عزل أنواع العصوانيات لا هوائياً على أطباق الأغار الدموي (الصورة 12-1) الحاوية على الكاناميسين و الفانكوميسين لتثبيط الجراثيم غير المرغوبة. ويمكن تحديد هويتها بالتفاعلات الكيميائية الحيوية (مثل تخمير السكاكر) وبإنتاج حموض عضوية معينة (مثل حموض الفورميك و الأستيك والبروبيونيك) التي يمكن كشفها بالاستشراب الغازي . ال ب. الميلانينية تنتج مستعمرات سوداء وصفية.

المعالجة :

إن أعضاء زمرة العصوانية الهشة هي مقاومة للبنسلينات والجيل الأول من السيفالوسبورينات و الأمينوغليكوزيدات حيث تعتبر من أكثر الجراثيم اللا هوائية مقاومة للصادات . وسبب المقاومة للبنسلين هو إنتاج البيتا لاكتاماز . وإن المترونيدازول هو الدواء المختار مع السيفوكسيتين والكلنداميسين و الكلورامفنيكول كبدائل . وتشرك الأمينوغليكوزيدات غالباً



الصورة 12-1 مستعمرات العصوانية الهشة على آغار البروسيلة الدموي

Colonies of Bacteroides fragilis on Brucella blood agar. *Bacteroides* spp. as well as other anaerobic gram-negative bacilli grow best on this nonselective

لمعالجة العصيات سلبية الغرام المخبرة في العداوى المختلطة . إن الدواء المختار للبريفوتيللا الميلانينية هو إما المترونيدازول أو الكلنداميسين و قد عزلت ذراري منها منتجة للبيتا لاكتاماز من المرضى . ويجرى التفجير الجراحي للخراجات عادة مع المعالجة بالصادات إلا أن خراجات الرئة تشفى غالباً دون تفجير .

الوقاية: تركز الوقاية في عداوى العصوانيات على تناول السيفالوسبورين عادة السيفوكسيتين Cefoxitin قبل جراحة البطن و الحوض . ولا يوجد لقاح .

المطثيات Clostridium

توجد أربعة أنواع هامة طبياً من المطثيات هي : المطثيات الكزازية ، المطثيات الوشيقية ، المطثيات الحاطمة (والتي تسبب كل من الغنغرينة الغازية و التسمم الغذائي) وأخيرا المطثيات العسيرة. إن كل *المطثيات* هي *عصيات إيجابية الغرام لا هوائية مجبرة* مبوغة(الجدول12-1).

جدول 12 -1 : المميزات الهامة لإمراضية أنواع المطثيات

الجرثوم	المرض	الانتقال و العامل المؤهب	عمل الذيفان	الوقاية
المطثيات الكزازية	الكزاز	الأبواغ في التربة تدخل عن طريق جرح	منع تحرر النواقل المثبطة مثل الغليسين	لقاح مكون من ذوفان
المطثيات الوشيقية	التسمم الوشيقي	الطعام الملوث بالأبواغ	منع تحرر الأستيل كولين	التعليب الجيد والطهي الجيد
المطثيات الحاطمة	1-غنغرينة غازية 2- تسمم غذائي	الأبواغ في التربة تدخل عن طريق جرح تناول طعام ملوث بالأبواغ	ليسيتيناز مستضد فائق	تنضير الجرح طهي الطعام جيدا
المطثيات العسيرة	التهاب قولون غشائي كاذب	الصادات التي تثبط الفلورا الطبيعية	ذيفان سام للخلايا يخرب مخاطية القولون	الاستعمال المناسب للصادات

المطثيات الكزازية *C. tetani*

تسبب المطثيات الكزازية مرض الكزاز (الفك المقفل)

الانتقال

تنتشر الأبواغ بشكل واسع في التربة وروث الخيول و الحيوانات الأخرى ، مكان الدخول هو عادة جرح أو شظية أو رض ولادي أو جراحي أو قرح وريدي أو بؤرة سنية أو السرة عند الوليد أو من جرح الختان و يشكل كزاز الوليد مشكلة كبيرة في بعض البلدان النامية . يسهل عملية إنتاش الأبواغ وجود الأنسجة المتنخرة و نقص التروية الدموية في الجرح ووجود جراثيم أخرى مشاركة وأجسام أجنبية تعيق البلعمة وغير ذلك .

الإمراضية:

إن ذيفان الكزاز (tetanospasmin) هو ذيفان خارجي مكون من سلسلتين من عديد ببتيد تنتجه الخلايا النابتة من الأبواغ التي دخلت في عمق الجرح وتوفر لها الوسط اللا هوائي . يرتبط الذيفان بداية مع مستقبلات على الأغشية قبل المشبكية للعصبونات الحركية ثم ينتقل هذا الذيفان داخل المحاور الأسطوانية العصبية (بالطريق الراجع) إلى أجسام الخلايا في النخاع الشوكي و جذع الدماغ حيث ترتبط السلسلة الثقيلة منه مع مستقبلات الغانغليوزيد أما السلسلة الخفيفة وهي بروتياز فتقوم بحل البروتين المسؤول عن تحرر النواقل المثبطة (مثل الغليسين) في المشابك النخاعية الشوكية وبالتالي منع تحرر تلك النواقل المثبطة (شل المشابك الناهية) مما يسمح لأقل المحرضات بتوليد تقلصات عضلية اشتدادية مستمرة لانعدام تثبيط العصبونات الحركية. إن ذيفان الكزاز شديد الفعالية فيمكن لكمية ضئيلة جداً منه أن تكون قاتلة للإنسان.

الموجودات السريرية:

يتميز الكزاز بتشنجات عضلية قوية (شلل تشنجي، تكزز) وتتضمن الموجودات السريرية المميزة الفك المقفل (الضزز trismus ، الصور12-2 ب و ج) وذلك نتيجة التقلصات القاسية لعضلات الفك السفلي التي تمنع فتح الفم، والسحنة المميزة بالسحنة الساردونية sardonicus risus وزيادة نشاطات المنعكسات. وغالبا ما يحدث تشنج ظهري opisthotonos وهو فرط تقوس في الظهر نتيجة تشنج العضلات الباسطة للظهر (الصورة آ أدناه)، ويحدث في النهاية قصور تنفسي ممبت. يترافق هذا الداء مع نسبة وفيات عالية .



الصور12-2 آ- تشنج العضلات الباسطة



ب- السحنة الساردونية



ج- كزاز الوليد

إن عصيات الكزاز هي جراثيم غير غازية و المرض الذي تسببه هو خمج سمي ذيفاني وتقدر فترة الحضانة وسطياً بستة أيام إلى 15 يوماً. و العلامة الأولى للكزاز هي الضزز و التقفع يمتد ويتعمم لاحقاً و يكون مؤلماً و يشتد تلقائياً أو بعد إثارة بمحرض خارجي كالصوت و الضوء . و تنجم الحمى عن مضاعفات خمجية وقد تحدث الوفاة باختناق حاد أثناء تشنج الحنجرة وتقدر نسبة الوفيات بين المصابين بنحو 25% .

التشخيص المخبري:

يعتمد التشخيص بشكل رئيسي على الأعراض و القصة السريرية. فقط 50% من المصابين بالكزاز تكون لا تزال لديهم أذية الجرح ظاهرة وبحاجة للعلاج. التشخيص التفريقي الرئيسي هو التسمم بالستركنين Strychnin . لا يوجد تشخيص ميكروبيولوجي أو مصلي ، ويندر أن تعزل المتعضية من مكان الجرح . الطريقة المفضلة في التشخيص هي كشف الذيفان في عينة من الجرح أو كشف جين الذيفان بطريقة ال **PCR** .تنتج المطثيات الكزازية بوغ انتهائي وهو بوغ يوجد في نهاية العصية ، الأمر الذي يعطي هذه الجرثومة مظهراً مميزاً يشبه مضرب التنس .

المعالجة:

المعالجة غير مرضية بشكل عام لذلك فالوقاية هي الأهم. عند حدوث الكزاز يعطى الغلوبولين المناعي للكزاز (1000-10000وحدة من مضاد الذيفان أو الترياق) لتعديل الذيفان قبل أن يتثبت على مستقبلاته النوعية ، كما يفيد إعطاء البنسلينG أو المترونيدازول . من المهم جداً تنظيف الجرح وإزالة النسج المتنخرة وتأمين طريق هوائي للتنفس، كما يجب إعطاء مرخيات العضلات والمهدئات مثل الديازيبام (الفاليوم) وذلك لمنع التشنج.

الوقاية:

تعتمد على الخطوات التالية: 1- التمنيع عن طريق اللقاح بذوفان Toxoid الكزاز (وهو ذيفان معامل بالفورم الدهيد) ويعطى عادة للأطفال مشاركة مع ذوفان الخناق و لقاح الشاهوق اللا خلوي (DTaP). ومن ثم كل 10 سنوات 2- تنظيف و تطهير الجروح الملوثة وخاصة بالتراب وإزالة النسج الميتة. 3- إعطاء الترياق(مضاد الذيفان) الوقائي. 4- إعطاء البنسلين.

إن إعطاء 250-500 وحدة من مضاد الذيفان (الغلوبولين المناعي للكزاز) عضلياً يؤمن وقاية جهازية مناسبة لمدة 2-4 أسابيع, وهو مصل يحوي أضداد ذيفان الكزاز التي تعدل الذيفان الذي لم يتثبت بعد على الأنسجة العصبية . ويصنع في الإنسان لتجنب حدوث داء المصل الذي كان يحدث عند ما كان هذا الترياق يصنع في الأحصنة . إن إعطاء كل من الذوفان و الترياق (في مكانين مختلفين) هو مثال عن المناعة الفاعلة – المنفعلة

2 – المطثيات الوشيقية C. botulinum

تسبب المطثيات الوشيقية التسمم الوشيقي (botulism) .

الانتقال:

إن أبواغ المطثية الوشيقية مقاومة بشدة للحرارة حيث تتحمل الغليان لعدة ساعات, لكن هذه المقاومة للحرارة تنخفض بدرجة PH حمضية و تركيز ملحي مرتفع. هذه الأبواغ منتشرة بشكل واسع في التربة وتلوث الخضار واللحوم . وعند تعليب هذه الأغذية أو حفظها بأكياس مفرغة من الهواء دون تعقيم كاف تبقى الأبواغ وتنتش في الجو اللا هوائي في تلك المعلبات والأكياس. ويتم إنتاج الذيفان ضمن المعلبات ويتم تناولها جاهزة مع الطعام . إن الأطعمة الأكثر عرضة لذلك هي: (1) الخضراوات القلوية مثل اللوبيا الخضراء ، الفلفل والفطر. (2) الأسماك المدخنة . يعتبر الذيفان حساساً للحرارة ، أي أنه يتعطل بالغلي لعدة دقائق ، لهذا يمكن الوقاية من هذا الداء بواسطة الطهي الجيد للأطعمة .

الإمراضية:

يتم امتصاص الذيفان الوشيقي عن طريق الأمعاء ويحمل عن طريق الدم إلى المشابك العصبية المحيطية حيث يمنع تحرر الأستيل كولين . الذيفان هو بروتياز تشطر البروتينات التي تتواسط تحرر الأستيل كولين وهو عديد ببتيد مرمّز بعاثية مستذيبة .

يعتبر هذا الذيفان مع ذيفان الكزاز من أشد المواد المعروفة سمية. وتوجد ثمانية أنماط مستضدية و الأنماط E و B, A من أكثر الأنماط شيوعا في الأمراض الإنسانية . إن كميات زهيدة من الذيفان تكون فعالة في علاج بعض الاضطرابات العضلية التشنجية مثل الصعر torticollis وتشنج الكتابة writer's cramp والتشنج الجفني. كما يستعمل مستحضر تجاري من الذيفان الخارجي يدعى(Botox) لإزالة التجاعيد من الوجه .

الموجودات السريرية:

تبدأ الأعراض بعد 18-24 ساعة من تناول الطعام غير المطهي والمسمم بالذيفان حيث يلاحظ ضعف و شلل نازل يتضمن شفعاً أو تضاعف رؤية بسبب عدم تناسق عضلات العين، عسرة بلع وصعوبة الكلام وقصور العضلات التنفسية الذي قد يؤدي للوفاة. لا تحدث حمى. يوجد شكلان سريريان خاصان : (1) التسمم الوشيقي في الجروح وفيه يتلوث الجرح بالأبواغ التي تنتش وتفرز الذيفان بشكل موضعي (2) التسمم الوشيقي عند الرضع وفيه تنمو الجراثيم في الأمعاء وتنتج الذيفان. إن تناول العسل الحاوي على هذه الجراثيم يتهم بكونه مصدر التسمم الوشيقي لدى الأطفال. حيث يتطور لدى الأطفال المصابين ضعف رضاعة وضعف عام أو شلل (الطفل المترهل) قد يتطلب دعماً تنفسياً في بعض الحالات الشديدة، و قد يكون أحد أسباب متلازمة الموت الفجائي، لكنه يشفى عفوياً عادة .

التشخيص المخبري:

لا يزرع الجرثوم عادة ، يمكن تحري الذيفان الوشيقي في بقايا الطعام وفي مصل المريض بواسطة حقن الفأر بجزء من العينة السريرية داخل الصفاق وموته السريع إذا احتوت العينة على الذيفان إلا إذا تم وقايته بإعطائه مضاد الذيفان (antitoxin). وتحدد هوية الذيفان بواسطة الأضداد النوعية المعدلة له . في التسمم الوشيقي عند الرضع يمكن كشف الجرثوم و الذيفان في محتوى الأمعاء و ليس في المصل و يكشف الذيفان بالتراص الدموي المنفعل و المقايسة المناعية الشعاعية .

المعالجة:

يعطى المصل الضدي ثلاثي التكافؤ (الأنماط A,B &E) وريدياً مع أخذ الاحتياطات اللازمة ومع الدعم التنفسي للمريض. و قد خفضت هذه الإجراءات نسبة الوفيات من 65% إلى أقل من 25%. تصنع المصول الضدية في الأحصنة ولذا يحصل داء المصل في 15% من الحالات المعالجة بالمصل الضدي .

الوقاية:

يجب التأكيد على التعقيم المناسب للأطعمة المعلبة الاعتيادية أو المعلبة بتخلية الهواء، كما يجب غلي الطعام لمدة لا تقل عن 20 دقيقة لتعطيل الذيفان . بالإضافة لذلك يجب إتلاف المعلبات ذات العلب المنتفخة المشتبه بها (ذلك أن الإنزيمات الحالة التي تنتجها المطثيات تقوم بتشكيل غازات الأمر الذي يؤدي إلى انتفاخ العلبة) .

- **المطثيات التي تسبب عداوى غازية**

3 -المطثيات الحاطمة

Clostridium perfringens

كثير من المطثيات المختلفة المذيفنة يمكن أن تحدث عداوى غازية تشمل النخر العضلي و الغنغرينة الغازية إذا ما دخلت الأنسجة المتأذية. حوالي 30 نوعاً من المطثيات تسبب مثل هذه الحالات لكن السبب الأكثر شيوعاً (90%) هو المطثية الحاطمة .

تسبب المطثية الحاطمة مرضين منفصلين هما الغنغرينة الغازية و التسمم الغذائي

الغنغرينة الغازية (النخر العضلي، التهاب اللفافة الناخر necrotizing fascitis) هي أحد مرضين تسبب المطثيات الحاطمة . و يمكن لهذا الداء أن تسببه أنماط أخرى سامة للأنسجة من المطثيات مثل المطثية الحالة للنسج والمطثية العفنة C. septicum والمطثية C. novyi .

الانتقال: توجد الأبواغ في التربة ، كما تعتبر الخلايا الإنباتية vegetative عناصر من النبيت الطبيعي في القولون والمهبل. تترافق الغنغرينة الغازية مع جروح الحروب وحوادث السير أو الإسقاط العفن Septic. A .

الإمراضية:

تنمو هذه الجراثيم في النسج المرضوضة (وخاصة في العضلات) وتنتج مجموعة من الذيفانات , أهمها الذيفان ألفا (ليسيتيناز) الذي يخرب أغشية الخلايا بما فيها الكريات الحمراء مسببا انحلال دم . كما تنتج الإنزيمات الهادمة غازات ضمن الأنسجة .

الموجودات السريرية:

ينتشر الإنتان خلال 1-3 أيام مسبباً الوذمة والألم والتهاب الهلل في مكان الجرح و الفرقعة الغازية التي تنجم عن وجود الغاز في الأنسجة تحت الجلد و العضلات و مفرزات كريهة الرائحة ويتفاقم النخر بسرعة ومن الشائع حدوث انحلال دم و برقان ونتحات مدماة (الصورة 12-3). والحمى وقد تحدث الصدمة و الوفاة في النهاية . نسبة الوفيات عالية .



الصورة 12-3 : الغنغرينة الغازية في ساق مبتورة



الصورة 12-4 عصيات المطثية الحاطمة بتلوين غرام

التشخيص المخبري:

يعتمد التشخيص وطريقة المعالجة على الموجودات السريرية ويجب عدم انتظار نتائج الزرع الجرثومي لبدء العلاج. تظهر اللطاخات من الأنسجة أو النتحات عصيات إيجابية الغرام كبيرة الحجم (الصورة12-4) . لا تشاهد الأبواغ عادة لأنها تتشكل أساساً تحت ظروف غذائية عوزية .

تزرع العينات بشروط لا هوائية ومن ثم يتم تحديد الهوية عن طريق تفاعلات تخمير السكر أو إنتاج الحموض العضوية. تظهر مستعمرات المطثيات الحاطمة منطقة مزدوجة من انحلال الدم على الأغار الدموي. يستعمل الأغار بصفار البيض لتحري وجود الليسيتناز، أما الاختبارات المصلية فهي غير مفيدة .

المعالجة:

- الجراحية : إنضار الجروح المركز و إزالة المناطق النخرة و الأجسام الأجنبية (البتر إن لزم).
- الدوائية : بالصادات و خاصة البنسلين بشكل باكر بالإضافة إلى تعريض المريض لجو مفرط ضغط الأكسجين

الوقاية:

بتنضير الجروح وتنظيفها ، إعطاء البنسلين وقائياً . مع العلم أنه لا وجود للقاح .

2) التسمم الغذائي *Food poisoning*

بالمطثيات الحاطمة

الانتقال:

تتوضع الأبواغ في التربة و يمكن أن تسبب تلوثاً في الأغذية. إن الأبواغ المقاومة للحرارة تنجو من عملية الطهي وتنتش فيما بعد . تنمو هذه المتعضية بأعداد كبيرة في الأطعمة المعاد تسخينها وخاصة أطباق اللحم .

الإمراضية:

خلال عملية التبوغ (إنتاج الأبواغ) في السبيل المعدي المعوي يتم إنتاج ذيفان معوي ، وإن هذه الذيفان يماثل بروتيناً موجوداً في غلاف البوغ . وإن هذا الذيفان المعوي يشبه عمل ذيفان العنقوديات المذهبة بدوره كمستضد فائق super antigen .

الموجودات السريرية:

يحدث الداء بعد فترة حضانة تتراوح بين 8-16 ساعة و يتميز بإسهال مائي مع مغص و إقياء خفيف وتتراجع الأعراض خلال 24 ساعة.

التشخيص المخبري:

لا يجري عادة ، ولا يجري تحري للذيفان ، يمكن عزل أعداد كبيرة من الجراثيم من بقية الطعام غير المستخدم .

المعالجة:

المعالجة عرضية ولا يعطى أي صاد حيوي .

الوقاية:

لا توجد وسائل وقاية نوعية ، يجب طهي الطعام بشكل جيد لقتل الجراثيم .

4- المطثيات العسيرة *C. difficile*

تسبب المطثيات العسيرة التهاب القولون الغشائي الكاذب المترافق بالعلاج بالصادات .

الانتقال:

تحمل هذه المتعضية في السبيل المعدي المعوي عند حوالي 3% من الناس وتصل هذه النسبة إلى 30% عند مرضى المشافي وتعتبر السبب الأشيع للإسهالات المكتسبة في المشافي . تنتقل انتقالاً بالطريق البرازي- الفموي وتعتبر أيدي طاقم المستشفى عوامل انتقال وسيطة هامة .

الإمراضية:

تثبط الصادات الجراثيم المتحسسة لها من النبيت الطبيعي الأمر الذي يسمح لجراثيم المطثيات العسيرة بالتكاثر وإنتاج ذيفانات خارجية A و B وكلاهما إنزيمات تقوم بإضافة الغلوكوز إلى البروتين G الذي يتدخل في عملية بلمرة ألياف الأكتين مما يسبب تفكك ألياف الأكتين وتداعي الهيكل الخلوي وحدوث استماتة Apoptosis وموت الخلية المعوية بالنتيجة .

إن صاد الكلنداميسين هو أول الصادات التي لوحظ تسببها في التهاب القولون الغشائي الكاذب، ولكن الكثير من الصادات يمكنها إحداث هذا الداء . واليوم تعتبر السيفالوسبورينات بأجيالها الثاني والثالث أشيع الصادات المسببة لهذا الداء وذلك نتيجة شيوع استخدامها . و بالإضافة إلى الأدوية فإن العلاج الكيماوي للسرطان يؤهب أيضا للإصابة بالتهاب القولون الغشائي الكاذب ، والجدير ذكره أن المطثيات الصعبة نادرا ما تغزو المخاطية المعوية .

الموجودات السريرية:

تسبب المطثيات الصعبة إسهالا يترافق مع تشكل أغشية كاذبة (لويحات لونها يميل للأبيض المصفر) على مخاطية القولون. يكون الإسهال غير مدمي عادة وتوجد العدلات في البراز في نصف الحالات تقريباً. يتم رؤية الأغشية الكاذبة بتنظير السين. قد تقود الحالة لحدوث القولون العرطل السمي ، ويكون الاستئصال الجراحي للقولون ضروريا في بعض الحالات .

التشخيص المخبري:

أن وجود الذيفان الخارجي في رشاحة العينة البرازية للمريض هو أساس التشخيص المخبري . يوجد نوعان من الاختبارات المستعملة لتحري وجود الذيفان الخارجي: الأول هو المقايسة المناعية الامتزازية المرتبطة بالإنزيم ELISA وذلك باستعمال أضداد معروفة موجهة ضد الذيفان الخارجي ، ويعتبر هذا الاختبار سريعاً ولكنه أقل حساسية من اختبار الإنسمام الخلوي .أما الاختبار الثاني وهو اختبار الانسمام الخلوي فيتم فيه تعريض خلايا إنسانية في مزرعة إلى الذيفان الخارجي في رشاحة البراز وملاحظة حدوث موت هذه الخلايا . ويعتبر هذا الاختبار أكثر حساسية إلا أنه يتطلب وقتا أطول يقدر ب24–48 ساعة من الحضن . وللتمييز بين السمية الخلوية الناتجة عن الذيفان و السمية الخلوية الناتجة عن وجود فيروسات في براز المريض تستعمل أضداد للذيفانات الخارجية تقوم بتعديل التأثير السام لهذه الذيفانات .

المعالجة:

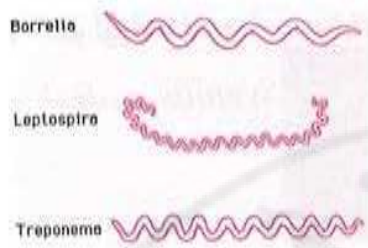
يجب إيقاف الصاد المسبب لهذا الداء فوراً، وإعطاء المترونيدازول لأن استعمال الفانكوميسين يمكن أن يصطفي الذراري المقاومة للفانكوميسين من المكورات المعوية. وعند الكثير من

المرضى لا يؤدي العلاج إلى القضاء على حالة الحمل و بالتالي قد تحدث نوب متكررة من التهاب القولون .

الوقاية:

لا توجد أدوية أو لقاحات وقائية . يجب استعمال الصادات الحيوية فقط عند الضرورة .

جامعة دمشق Damascus University



الملتويات
Spirochetes

تسبب ثلاثة أجناس من الملتويات عدوى بشرية : (1) اللولبية *Treponema* التي تسبب السفلس أو الزهري وداء اللولبيات غير الزهري .(2) البورلية *Borrelia* التي تسبب الحمى الراجعة وداء لايم . (3) البريمية *Leptospira* التي تسبب داء البريميات (الجدول 13-1) للملتويات كثير من الخصائص المشتركة مثل تلك التي يظهرها الشكل 13- 3 و الخاصة باللولبيات, فهي **عصيات حلزونية مرنة** ذات جدار رقيق سلبية الغرام ، متحركة عن طريق تقلص السياط الداخلية المتوضعة تحت الغمد الخارجي Outer Sheath المكون من غلكوزأمينوغليكان glcosaminoglycan وهو الغشاء الخارجي الذي يحتوي الببتيدوغليكان الذي يحفظ شكل و تماسك الخلية . السياط الداخلية هي عضيّات تشبه السياط تتوضع في الحيز المحيط بالغشاء الهيولي تنشأ في كل من نهايتي الخلية وتمتد ملتفة حولها إلى أن تتلاقى وتتراكب على بعضها في المنتصف (الشكل 13-3). واللولبيات والبريميات نحيلة جداً بحيث لا يمكن رؤيتها إلاّ بالمجهر ذي القعر المظلم أو بالتشريب بالفضة أو بالتألق المناعي. أما البورلية فهي أكبر ويمكن تلوينها بغيمزا وتلوينات الدم الأخرى ويمكن رؤيتها بالمجهر الضوئي العادي

اللولبية Treponema

يشمل جنس اللولبية على اللولبية الشاحبة نويع الشاحبة subspecies pallidum التي تسبب السفلس أو الزهري و نويع الرقيقة pertenue التي تسبب الداء العليقي Yaws و نويع المتوطنة endemicum التي تسبب داء البجل bejel و نويع البقعية carateum التي تسبب داء بنتا .

1-اللولبية الشاحبة *T. pallidum*

و السفلس *Syphilis*

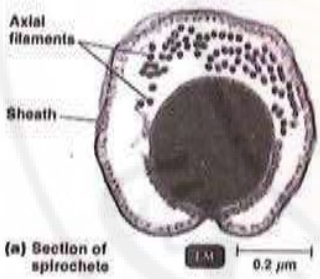




الصور 13-2 اللولبيات الشاحبة بالمجهر الالكتروني و الضوئي

المميزات الهامة :

تأخذ شكل حلزونيات نحيلة بقطر 0.2 ميكرون و طول 5-15 ميكرون والتفافاتها منتظمة وتبعد عن بعضها بفاصل 1ميكرون بينها. متحركة بفعالية حركة دورانية حول السوط الداخلي وهي نحيفة لدرجة لا يمكن رؤيتها إلا بالتلوين المناعي المتألق immunofluorescent أو بالمجهر ذي الساحة المظلمة darkfield أو في الأنسجة بتلوينها بطريقة التشريب بالفضة Silver impregnation . لم تنمُ اللولبية الشاحبة على أي من الأوساط الجرثومية المعروفة أو المزارع الخلوية ، لكن يمكن زرع اللولبيات غير الممرضة التي تشكل جزءاً من النبيت الطبيعي للأغشية المخاطية عند الإنسان .





الشكل 13-3 صورة بالمجهر الالكتروني للولبية الشاحبة و مقطع فيها

الغشاء الخارجي لا يحتوي عديدات سكاريد شحمية بل بروتينات ترتبط بشحوم في نهايتها الأمينية تحميها من الأضداد على ما يبدو. تتألف السياط الداخلية من ثلاثة بروتينات لبية مماثلة للبروتينات السوطية الجرثومية الأخرى مع بروتين غمدي مختلف. الكارديولبين هو مكونة مهمة من المستضدات اللولبية . تتشكل عند المصابين بالسفلس أضداد نوعية قادرة على تلوين اللولبيات الشاحبة في اختبارات التألق المناعي غير المباشر IIF وعلى إيقاف حركتها وقتلها (اختبار تثبيت الحركة TPI) وعلى تثبيت المتممة (اختبار CF) بوجود معلق

منها أو من اللولبيات القريبة منها وعلى تراص الكريات الحمر في (اختبار التراص الدموي TPHA) . كما تسبب هذه الجراثيم ظهور مادة تشبه الأضداد, راجنة, (أضداد غير نوعية) تسبب إيجابية كل من اختبارات تثبيت المتممة و التندف flocculation مع محاليل مائية من الكارديوليبين المستخلص من أنسجة الثدييات الطبيعية مثل قلب البقر. يستخدم في التشخيص المصلي للسفلس كل من الراجنات و الأضداد النوعية المضادة للولبيات .

الانتقال و الوبائيات:

تنتقل اللولبية الشاحبة من أفة تحتوي الملتوية على الجلد أو الأغشية المخاطية (مثل الأعضاء التناسلية والفم والمستقيم) لشخص مصاب إلى شخص سليم بالتماس الحميمي كما يمكن أن ينتقل من المرأة الحامل عبر المشيمة إلى الجنين . وكذلك يسبب نقل الدم المأخوذ أثناء الطور الباكر للإفرنجي العدوى للشخص المنقول إليه . يحدث الإفرنجي في كل أنحاء العالم وهو أحد الأمراض الملحوظة الرئيسية في USA . وقد لوحظت زيادة واضحة في حدوث المرض عند الرجال اللواطيين في السنوات الأخيرة .

الإمراضية و الموجودات السريرية :

لا تنتج اللولبية الشاحبة ذيفانات أو إنزيمات هامة . تستمر مدة الحضانة وسطياً حوالي ثلاثة أسابيع, تتكاثر الملتويات في مكان الدخول أو التلقيح وتتشكل عادة قرحة موضعية غير مؤلمة (القرح chancre) خلال 2-10 أسابيع ويعرف ذلك بالإفرنجي الأولي الذي يستمر مدة 4-6 أسابيع ثم يشفى القرح عفوياً إلاّ أن الملتويات تنتشر بشكل كبير في الدم والنسج . وبعد 1-3 أشهر يمكن أن يظهر الطور الثاني أو الإفرنجي الثانوي بشكل طفح لطخي حطاطي على الجلد خاصة في الراحتين و الأخمصين أو حطاطات رطبة على الجلد والأغشية المخاطية



الصور13-4 القرح الإفرنجي: A على القضيب, B على الشفرين, C الطفح الحطاطي في الإفرنجي الثانوي

والآفات الرطبة تدعى الأورام اللقمية المسطحة Condylomata lata أو بشكل إصابة أعضاء (التهاب سحايا ، التهاب كبد...) ويمكن أن تحدث حاصة لطخية. هذه الآفات غنية بالملتويات وهي شديدة العدوى إلاّ أنها تشفى عفوياً أيضاً وقد تكون هذه المراحل لا عرضية ومع ذلك يترقى المرض . يتطور ثلث حالات الإفرنجي الباكر إلى الشفاء دون معالجة ويبقى ثلث آخر كامناً أي لا تظهر آفات وإنّما تشير الاختبارات المصلية الإيجابية إلى استمرار العدوى ، أمّا في الباقي فيترقى المرض إلى المرحلة الثالثية وقد يظهر الإفرنجي الثالثي بشكل إصابة حبيبومية (صموغ gummas) وخاصة في الجلد والعظام أو الجملة العصبية المركزية (مثل التابس، الخزل) أو آفات قلبية وعائية (التهاب الأبهر، أم دم في الأبهر الصاعد) . في الآفات الثالثية تكون اللولبيات نادرة جداً . يمكن أن تنقل المرأة المصابة اللولبية الشاحبة إلى جنينها بعد الشهر الثالث من الحمل ويعرف ذلك **بالزهري الخلقي Congenital Syphilis**، و ما لم تعالج , يمكن أن تحدث املاصات أو تشوهات جنينية وخاصة في الجلد أو العظم أو الكبد .

المناعة للإفرنجي غير تامة حيث تتشكل أضداد ضد اللولبيات ولكنها لا توقف تطور المرض. إن مرضى الإفرنجي الباكر الذين عولجوا يمكن أن يصابوا بالإفرنجي ثانية وأمّا مرضى الإفرنجي المتأخر فمقاومون نسبياً لإصابة ثانية .

التشخيص المخبري:

توجد ثلاث مقاربات هامة :

A –المجهر : يمكن مشاهدة الملتويات في الآفات الباكرة باستخدام **المجهر ذي القعر المظلم** أو ذي التألق المناعي . وهي لا تشاهد في اللطاخة الملونة بطريقة غرام .



الصورة 13-5 : اللولبيات الشاحبة كما تبدو بالفحص بالساحة المظلمة لنضحة من قرح على القضيب .

B- الاختبارات المصلية غير النوعية : تتضمن هذه الاختبارات استخدام **مستضدات غير لولبية** حيث تتفاعل خلاصة أنسجة ثديات طبيعية (مثل الكارديوليبين المستخلص من قلب البقر) مع الأضداد غير النوعية الموجودة في المصل عند مرضى الإفرنجي وهي مزيج من IgM و IgG وتدعى بأضداد الراجنة[1]. وإن اختبارات التندف مثل اختبار **VDRL** مخبر أبحاث الأمراض الزهرية (Venereal Disease Research Laboratory) و **RPR** (الراجنة البلازمية السريعة Rapid Plasma Reagin) تكشف وجود هذه الأضداد . يمكن كشف هذه الأضداد باكراً عند معظم المرضى مع ظهور الآفة البدئية ، وهي موجودة دائماً في الإفرنجي الثانوي . قد تحدث تفاعلات إيجابية كاذبة في عداوى مثل التهاب الكبد وداء كثرة الوحيدات العدوائي وفي العديد من الأمراض المناعية الذاتية . لذا يجب تأكيد النتائج الإيجابية بالاختبارات النوعية. وينخفض عيار الأضداد في هذه الاختبارات مع المعالجة الفعّالة و تصبح سلبية عادة بعد المعالجة , على عكس الأضداد النوعية التي تبقى مدى الحياة . كما يمكن أن تبدي هذه الاختبارات سلبية كاذبة نتيجة لظاهرة **طليعة المنطقة** Prozone Phenomenon . وفيها يكون عيار الأضداد عالياً جداً (زيادة الأضداد) ولا يحدث تندف . وعند تمديد المصل يصبح الاختبار إيجابياً .هذه الاختبارات غير مكلفة و سهلة الإجراء لذلك تستخدم ***كاختبارات تحري*** لعدوى الزهري عند الناس . يعتمد التشخيص المخبري للزهري الخلقي على وجود عيار مرتفع للأضداد عند الوليد في اختبار VDRL أعلى من العيار عند الأم .يجب التمييز بين الإيجابية الكاذبة لاختبار VDRL عند الوليد الناجمة عن الأضداد الآتية من الأم عبر المشيمة حيث تنخفض هذه الأضداد مع الزمن في حين تستمر مرتفعة في الإيجابية الحقيقية .

C – الاختبارات المصلية النوعية: تتضمن هذه الاختبارات استخدام ***مستضدات لولبية***. حيث تتفاعل مستضدات اللولبية الشاحبة المستخلصة من الأرانب المنعدية تجريباً، في اختبار امتصاص ضد اللولبيات التألقي (FTA-ABS)[2] أو اختبار التراص الدموي للولبية الشاحبة (TPHA, MHA-TP)[3] مع أضداد (IgG أو IgM حسب طور المرض) نوعية للولبية ،

[1] يجب عدم الخلط بين أضداد الراجنة السفلسية (IgM, IgG) و أضداد (IgE) المكتنفة في فرط الحساسية.

[2] FTA-ABS: (Fluorescent Treponemal Antibody- Absorbed Test), [3] TPHA: (Treponema pallidum hemagglutination Test), MHA-TP: Microhemagglutination -TP

وهي تظهر خلال 2-4 أسابيع من الإصابة وتكون إيجابية في معظم مرضى الإفرنجي البدئي. إن اختبارات أضداد اللولبية نوعية لداء اللولبيات، ومكلفة نوعاً ما. وهي تبقى إيجابية بعد المعالجة المناسبة مدى الحياة و لا تفيد في مراقبة جدوى العلاج و لا في تحديد كون الإصابة جديدة أم قديمة.

المعالجة:

إن البنسلين G فعال في معالجة كافة مراحل الإفرنجي وتكفي جرعة وحيدة من بنزاتين البنسلين benzathine Penicillin G (2.4 مليون وحدة) للقضاء على اللولبية الشاحبة وشفاء الإفرنجي الباكر . ويمكن استخدام التتراسيكلين و الإريثروميسين كبديل في حالة الحساسية للبنسلين على فترات طويلة للحصول على الشفاء وأما في الإفرنجي العصبي فتعطى جرعات عالية من البنسلين G المائي .لا توجد مقاومة للبنسلين حتى الآن.

يعاني أكثر من نصف مرضى الإفرنجي الثانوي من حمى و نافض و آلام عضلية و أعراض تشبه النزلة بعد عدة ساعات من تلقيهم العلاج بالصادات (وهذا ما يدعى بتفاعل ياريش هركسهايمر Jarisch- Herxheimer Reaction) وذلك بسبب انحلال اللولبيات وتحرر مواد تشبه الذيفان الداخلي كما يلعب العامل المنخر للورم TNF دوراً مهماً في هذا التفاعل . يجب تحذير المرضى من هذا الاحتمال وأن تلك الأعراض قد تستمر لمدة 24 ساعة و تتحسن بالأسبرين).

الوقاية : تعتمد الوقاية على الكشف الباكر للحالات المصابة و المعالجة الجيدة لها و التوعية الصحية و الأخلاقية و تجنب المقاربات المشبوهة واستخدام الواقي الذكري وتناول الصاد بعد التعرض المشبوه وبالمتابعة المصلية للمصابين والمتماسين معهم . وإن وجود مرض منتقل جنسياً يجعل من الإلزامي إجراء اختبارات الإفرنجي لأن العديد من العداوى المختلفة تنتقل غالباً مع بعضها . ولا يوجد لقاح للإفرنجي .

2- أدواء اللولبيات غير الزهرية :

وهي عداوى تسببها ملتويات لا يمكن تمييزها عن اللولبية الشاحبة وهي مستوطنة بين الناس وتنتقل بالتماس المباشر وهذه العداوى كلها تؤدي إلى إيجابية اختبارات الإفرنجي المصلية (اللولبية وغير اللولبية) ولم يمكن زرع أي من هذه الملتويات على الأوساط الجرثومية.

تتضمن هذه الأمراض البجل **bejel** أو الإفرنجي المتوطن و الذي سريانه غير زهري ويشاهد في إفريقيا وحوض المتوسط وتسببه اللولبية الشاحبة نويع المتوطنة . كما تتضمن الداء العليقي **yaws** (الذي تسببه اللولبية الشاحبة من نويع الرقيقة) في العديد من البلدان المدارية الرطبة وهو الأكثر انتشاراً ولا ينتقل بالجنس أو خلال الحمل لكن ينتقل بالتماس المباشر مع الآفة المتقرحة وبعد فترة حضانة 3-4 أسابيع يتطور المرض على ثلاث مراحل: يظهر في الأولى قرح على الساقين مع ضخامة عقد لمفية و تظهر في الثانية تنبتات حليمومية وبعد سنوات تظهر في المرحلة الثالثة آفات عظمية و سمحاقية و بلعومية أنفية ولا تشاهد إصابات حشوية , وهذه اللولبيات شديدة الحساسية للبنسلين G .

داء بنتا **pinta** (الذي تسببه اللولبية الشاحبة نويع البقعية) وينتشر في أمريكا الوسطى والجنوبية و الفيلبين وأماكن أخرى, لا ينتقل عن طريق الجنس بل بالتماس المباشر أو ما ينوب عنه كالذباب أو البعوض و يتظاهر بآفة أولية حطاطية غير قرحية يليها تشكل بقع ملونة

في المناطق المعرضة, لا تلبث أن تفقد لونها مع فرط تقرن في أخمص القدم. إن الاختبارات المصلية للإفرنجي إيجابية في كل هذه الأمراض وجميعها تشفى بالبنسلين .



الصور 13-6 : على اليمين داء بنتا **Pinta** على اليسار في الأعلى الداء العليقي, في الأسفل البجل **Bejel**

البورلية BORRELIA

وصف العالم السويدي Afzelius الحمامى الهاجرة المزمنة (أحد أعراض داء ليم Lyme) عام 1909 ثم وجه الاتهام إلى دور لدغ القراد tick في نقل المرض .لاحقاً وبعد ظهور الصادات و تحسن هذه الأعراض بالعلاج بها، قاد ذلك إلى التفكير بالسبب الجرثومي لهذه الإصابة . لكن أحداً لم يتمكن من استفراد الملتوية المسؤولة عن المرض من القراد الناقل إلا بورغدورفر Burdorfer عام 1982 ونسبة إليه سميت هذه الملتوية بورلية بورغدورفري .

أنواع البورلية هي ملتويات يتراوح طولها بين 10-30 مكرون وقطرها 0.2-0.3 مكرون التفافاتها متباعدة نسبياً غير منتظمة يفصل بينها 2-4 مكرون وهي مرنة جداً و متحركة حركة دورانية و ملتوية . تتلون بسهولة بتلوين غيمزا والتلوينات الدموية الأخرى (الصورة B7 – 13) . ويمكن زرعها على أوساط خاصة حاوية على المصل أو خلاصات الأنسجة . وتنقلها **مفصليات الأرجل**(الصورة B,A7-13). وهي تسبب مرضين رئيسين: الحمى الراجعة وداء ليم.



الصور 13-7: A-القراد الناقل (اللبود) B-قمل الجسد C-البورلية بتلوين غيمزا في لطاخة دموية

البورلية الراجعة وبورلية هيرمزي B. recurrentis & B. hermsii

تسبب البورلية الراجعة وبورلية هيرمزي والعديد من البورليات الأخرى *الحمى الراجعة* حيث يحدث تغير في مستضدات هذه الجراثيم أثناء العدوى بها . تتشكل الأضداد النوعية ضد البورلية وتساهم في القضاء عليها ولا ينجو منها إلا التي حصل فيها التغير المستضدي فتتكاثر من جديد وتسبب نكس أو رجوع هجمة المرض، ويمكن أن يتكرر ذلك 3-10 مرات.

تنتقل البورلية الراجعة من شخص إلى آخر عن طريق **قمل الجسد الإنساني** . والإنسان هو الثوي الوحيد . أما بورلية هيرمزي والعديد من أنواع البورليات الأخرى فينقلها **القراد** الرخو (لادغ الطير ornithodoros) . وتعد القوارض والحيوانات الصغيرة الأخرى هي المستودعات الرئيسة . تنتقل هذه الأنواع من البورلية عبر المبيض في القراد وهي ظاهرة تلعب دوراً هاماً في الحفاظ على هذه الجراثيم في الطبيعة .

أثناء العدوى تدخل الملتويات بلدغ مفصلي الأرجل، تدوم فترة الحضانة 3-10 أيام تتكاثر خلالها في العديد من الأنسجة مؤدية إلى حمى فجائية ونافض وصداع وخلل وظائف أعضاء عديدة . و تدوم الحمى لمدة 3-5 أيام تزول بعدها الأعراض مع ظهور الأضداد ويبقى المريض دون حمى 4-10 أيام تبدأ بعدها الهجمة الثانية من الأعراض السابقة وهكذا دواليك.

يوضع التشخيص عادةً برؤية الملتويات الكبيرة في لطاخة الدم المحيطي الملونة كما يمكن زرعها على أوساط خاصة. ونادراً ما تكون الاختبارات المصلية مفيدة. يبدي كل من التتراسيكلين و الإريثروميسين و البنسلين فعالية كافية في العلاج ومنع النكس وأفضل طريقة للوقاية هي تجنب الناقل مفصلي الأرجل .

بورلية بورغدورفري *B. burgdorferi*

تسبب بورلية بورغدورفري داء ليم (نسبة لمدينة Lyme في ولايةConnecticut حيث حدثت فاشية للمرض عند مجموعات من الأطفال في سبعينيات القرن الماضي وهذا المرض له انتشار عالمي). يحدث المرض بشكل رئيس في الصيف وينتقل بلدغ القراد. وإن اللبود الكتفي (الداميني) والهاديIxodes scapularis (dammini) & pacificus هما الناقل للمرض في الولايات المتحدة بينما اللبود الخروعي Ixodes ricinus هو الناقل في أوروبا و هناك أنواع أخرى من القراد الناقل في مناطق أخرى من العالم . إن الفئران والغزلان هي المستودعات الحيوانية الرئيسة للبورلية البورغدورفرية علماً أن بعض القوارض الأخرى و الطيور يمكن أن تتعدي. إن 10-50% من القراد في شرقي الولايات المتحدة يحمل البورلية. الطور الحورائي من القراد ينقل المرض أكثر من الطور اليرقي و البالغ ويجب أن يتغذى القراد على دم المضيف لمدة 24-48 ساعة كي ينقل له الجرعة العدوائية. إن الحوراء صغيرة جداً (الصورة 13-8) حيث لا تلفت الانتباه . تنمو البورلية بورغدورفري على وسط

سائل معقد (وسط بربور – ستونر – كيلي BSK II Barbour –Stoenner-Kelly) .

البنية المستضدية و تغيراتها: لقد تم كشف تسلسل الأسس لكامل مجين بورلية بورغدورفري ما يسمح بالتكهن بالكثير من البنى المستضدية . يوجد صبغي خطي غير معتاد مؤلف من حوالي 950 كيلو قاعدة وعدة بلازميدات حلقية و خطية وعدد كبير من القطع المرمزة للبروتينات السطحية الخارجية OspA-E . يعتقد أن التعبير التفريقي لهذه البروتينات يساعد البورلية بورغدورفري في العيش في أثوياء مختلفين من القراد و الثدييات .

الإمراضية و الموجودات السريرية: تترافق الإمراضية مع انتشار البورليات من مكان عضة القراد عبر الجلد المحيط ثم الانتشار الدموي إلى الأعضاء المختلفة خاصة القلب و المفاصل و الجملة العصبية المركزية . لم تحدد ذيفانات خارجية أو أنزيمات أو أي عوامل فوعة هامة أخرى. تقسم الموجودات السريرية إلى ثلاث مراحل علماً أننا بصدد مرض مترق وتلك المراحل غير منفصلة تماماً.

المرحلة الأولى: هي مرحلة الحمامى الهاجرة المزمنة(erythema chroincum migrans) وهي طفح أحمر دائري منتشر حول مكان عضة القراد مع صفاء مركزي وهو غير حاك كما أن كل من عضة القراد و الطفح غير مؤلم. يمكن لهذا الطفح لكن ليس دائماً أن يترافق بأعراض نزلية flulike غير نوعية كالحمى و النافض و التعب و الصداع و آلام مفصلية دون التهاب مفاصل في المرحلة الأولى. ولا يشاهد طفح في حوالي25% من حالات داء لايم.






الصور 13-8 : الحوراء على سباية و أشكال مختلفة من الحمامى المهاجرة المزمنة .

المرحلة الثانية: وتبدأ بعد أسابيع إلى أشهر من بداية المرض وتسيطر فيها الإصابات القلبية و العصبية حيث يحدث التهاب عضلة قلبية مترافق مع أشكال مختلفة من حصار القلب. وتطغى في هذه المرحلة التهاب سحايا حاد عقيم (aseptic) و اعتلال أعصاب قحفية مثل شلل العصب السابع (شلل بل Bell palsy) . كما تحدث أيضاً اعتلالات عصبية محيطية . يلي ذلك مرحلة كمون تستمر أسابيع إلى أشهر.

المرحلة الثالثة: تحدث بعد شهور إلى سنوات من بدء الإصابة وفيها يحدث التهاب مفاصل غالباً الكبيرة كالركبة هي موجودات وصفية كما يحدث أيضاً مرض الجهاز العصبي المركزي المترقي المزمن.

التشخيص المخبري:

على الرغم من أن البورلية يمكن أن تنمو في المختبر إلا أن زروع العينات المرضية تكون غالباً سلبية لذلك لا تجرى عادة ويعتمد التشخيص المخبري عادة على الطرق المصلية بكشف أضداد IgM أو ارتفاع عيار أضداد IgG باختبارات التألق المناعي اللا مباشر أو ELISA . تكشف أضداد IgM بعد أسبوعين و تصل الذروة بعد 3-6 أسابيع من الإصابة و اختبارات الIgG هي أكثر مصداقية . لسوء الحظ هناك مشاكل بحساسية و نوعية هذه الاختبارات بسبب وجود أضداد متصالبة ضد ملتويات من النبيت الطبيعي . يجب تأكيد اختبار ال ELISA الإيجابي بتحليل لطخة ويسترن Western blot . بالإضافة لذلك إن المرضى المعالجين باكراً يمكن ألا يطوروا أضداداً قابلة للكشف . إن اختبار ال PCR الذي يكشف دنا البورلية هو أيضاً متوفر. لكنه يميز بين دنا بورلية حية في مرض فعّال وبين أخرى ميتة في مرض معالج أو غير فعال, حساسيته 85% في السائل المفصلي و أقل من ذلك في الCSF.

المعالجة و الوقاية:

أما المعالجة المختارة في المرحلة الأولى من المرض هي إما الدوكسيسيكلين أو الأموكسيسيلين لمدة 20-30 يوماً. في الأشكال الشديدة من المراحل المتأخرة للمرض البنسلين G أو السيفترياكسون هما أكثر فعالية. لا يوجد مقاومة تذكر للصادات. ترتكز الوقاية على تجنب لدغ القراد بارتداء ثياب واقية و استخدام منفرات الحشرات و الفحص الدقيق للجلد لتحري وجود القراد و لا يوجد لقاح .

البريميات Leptospira

داء البريميات هو مرض ذو مصدر حيواني ذات انتشار عالمي تسببه ملتويات من جنس البريمية والنوع الممرض منها البريمية الاستفهامية L. interrogans وهي ملتوية نحيلة ملتفة بشدة أبعدها (5-15 X 0.1-0.2) مكرون. نهاياتها معقوفة (الصورة 13-9). لا تتلون بالأصبغة وإنما ترى بالمجهر ذي الساحة المظلمة . وهي تنمو على الأوساط الجرثومية الحاوية على المصل



الصورة 13-9 البريمية بالمجهر الإلكتروني



الصورة 13-10 مريض مصاب بداء البريميات

تقسم البريمية الاستفهامية إلى زمر مصلية توجد في حيوانات ومواقع جغرافية مختلفة وكل زمرة مصلية تقسم فرعياً إلى أنماط مصلية عن طريق استجابتها لاختبارات التراص .

تعتبر الجرذان والفئران القوارض البرية و الخنازير و الماشية المستودع الرئيس للإصابات البشرية . تطرح الحيوانات البريميات في البول الذي يلوث الماء والتراب وإن السباحة في المياه الملوثة أو تناول الأطعمة أو الأشربة الملوثة يمكن أن تؤدي إلى إصابة الإنسان . وإن عمال المناجم و المزارعين و صيادي الأسماك و العاملين في المجاري هم عرضة لخطورة عالية . والانتقال من شخص لآخر نادر جداً .

الإمراضية و الموجودات السريرية:

تنتج الإصابة الإنسانية وتدعى داء البريميات اليرقاني النزفي عن طريق دخول البريميات مع الأطعمة أو الأشربة أو عبر الأغشية المخاطية أو الجلد وبعد فترة حضانة تمتد من1-2 أسبوع تنتشر فيها البريميات في الدم وتتكاثر في الأعضاء المختلفة وخاصة في الكبد والكليتين تحدث بعدها الحمى وخلل في وظيفة الكبد (يرقان شديد و نزوف) (الصورة 13-

10) والكليتين (اليوريمية وشح البول) والجملة العصبية المركزية (التهاب السحايا العقيم)، تتراجع الأعراض بعد ذلك لتعاود الحمى بعد حوالي عشرة أيام وتستمر حوالي خمسة أيام وسير المرض طويل وفي بعض الحالات يتفاقم التهاب الكبد أو الكلية مما قد يؤدي للوفاة . العدوى تحت السريرية شائعة وتظهر مع العدوى مناعة نوعية اتجاه النمط المصلي. يرتفع عيار أنزيم الCPK في داء البريميات البرقاني النزفي على عكس التهابات الكبد الفيروسية.

التشخيص المخبري:

يرتكز التشخيص السريري على قصة التعرض المحتمل والعلامات السريرية الموحية.

العينات المرضية:

تجمع بطريقة عقيمة عينات الدم في أنبوب الهيبارين وكذلك عينات السائل الدماغي الشوكي و الأنسجة من أجل الفحص المجهري والزرع . وتجمع عينات البول بكثير من العناية لتجنب التلوث كما تجمع عينات المصل من أجل اختبارات التراص agglutination tests .

الفحص المجهري:

يظهر أحياناً الفحص بالمجهر ذو الساحة المظلمة لعينات طازجة من الدم في المرحلة الباكرة من العدوى البريميات وكذلك يمكن أن يكون الفحص لعينة من ثفالة البول أحياناً إيجابياً.

الزرع: تعزل البريميات أحياناً من زرع البول والدم على وسط نصف صلب يدعى وسط فليتشر Fletcher حيث يوضع قطرة إلى قطرتين من الدم أو 0.5 مل من الCSF في كل أنبوب من خمس أنابيب يحوي كل منها 5 مل من وسط الزرع , أو قطرة من البول غير الممدد في أنبوب بالإضافة إلى قطرة من البول الممدد بنسبة عشرة أضعاف في كل من ثلاث أنابيب أخرى حاوية على وسط الزرع. لكن نمو البريميات بطئ و يجب استمرار الحضن لمدة ثمانية أسابيع على الأقل.

حقن حيوان التجربة:

هناك تقنية حساسة لعزل البريميات تعتمد على حقن القداد Hamster و القبيعة guinea pigs

داخل الصفاق بعينات من البلازما الطازجة أو البول وتظهر البريميات في جوف الصفاق خلال بضعة أيام .

الاختبارات المصلية:

يمكن للأضداد الراصة أن تصل إلى عيار مرتفع جداً (1:10000) أو أعلى وتصل الذروة بعد 5-8 أسابيع من بداية العدوى .

تستخدم المخابر المرجعية سلالات حية من البريميات تحتفظ بها عن زرعها المتكرر أو المستمر وتجرى عليها تحري عيار الأضداد الراصة مجهرياً حيث تؤدي هذه الأضداد إلى رص البريميات و حلها . هذه الطريقة حساسة جداً لكنها قد تنطوي على مخاطر كارثية.

إن الاختلافات الجغرافية للأنماط المصلية تؤدي إلى اختلاف حساسية و نوعية اختبارات المقايسة المناعية الأنزيمية و التراص الدموي اللا مباشر حسب المنطقة الجغرافية.

المعالجة و الوقاية:

يعالج الشكل الخفيف من داء البريميات بالدوكسيسيكلين أو الأمبيسلين أو الأموكسيسلين فموياً أما في الأشكال المتوسطة و الشديدة من المرض فيعطى البنسلين أو الأمبيسلين وريدياً .

تتضمن الوقاية بشكل رئيسي تجنب التماس مع البيئة الملوثة . الدوكسيسيكلين فعال في الوقاية من المرض عند التعرض .

ملتويات أخرى : إن الملتويات الرمامة اللا هوائية هي أعضاء بارزة في النبيت الفموي الطبيعي عند الإنسان وتساهم هذه الملتويات في عداوى اللا هوائيات المختلطة وعضات الإنسان العدوائية و الفرحات الركودية .

تسبب الحليزنة الصغيرة أحد أشكال حمى عضة الجرذ عند الإنسان تعزل بحقن حيوان التجربة القبيعة و لا تنمو على الأوساط الجرثومية .

العوامل الممرضة الجرثومية النادرة

سوف يتم مناقشة العوامل الجرثومية الممرضة ذات الأهمية الطبية الأقل في هذا الفصل ، وقد يختلف الخبراء حول الجراثيم التي تندرج تحت هذا البند ، ولكن على أية حال فإن فصل هذه الجراثيم في هذا الفصل يتيح للدارس التركيز على العوامل الممرضة الهامة وأخذ بعض المعلومات عن العوامل الأقل أهمية .

المنتصلة Achromobacter

وهي عصورات سلبية الغرام تلاحظ بشكل أساسي في مصادر المياه ، وهي عوامل ممرضة انتهازية تسبب إنتان دم ، ذات رئة ، وعداوى في السبيل البولي .

الراكدة Acinetobacter

وهي عصورات سلبية الغرام تلاحظ بشكل شائع في التربة والمياه ، ولكنها قد تكون جزءاً من النبيت الطبيعي . وتعتبر من العوامل الممرضة الانتهازية تستعمر المرضى مضعفي المناعة. تسبب الراكدة الكلسية الخلية – وهي النوع الذي يشاهد في العداوى الإنسانية خاصة عداوى مرضى المستشفيات المترافقة باستعمال أجهزة المعالجة التنفسية و القثاطر المستقرة . ويعتبر إنتان الدم ، ذات الرئة ، وعداوى السبيل البولي من أشيع التظاهرات . ومن الأسماء التي كانت تعرف بها هذه الجراثيم سابقاً Herella & Mima .

المشعشعة Actinobacillus

وهي عصورات سلبية الغرام . تتواجد المشعشعة المصاحبة للورم الفطري كجزء من النبيت الطبيعي للسبيل التنفسي العلوي ، وتعتبر من العوامل الانتهازية النادرة التي قد تسبب التهاب شغافاً في الصمامات القلبية المؤوفة وإنتان دم .

الغازية Aeromonas

وهي عصيات سلبية الغرام توجد في الماء والتربة و الطعام وفي براز الحيوانات و الإنسان ، تسبب الغازية المحبة للماء عداوى في الجروح ، إسهال ، وإنتان دم وخاصة عند المرضى المضعفين مناعياً .

المقلية Alcaligenes

وهي عصورات سلبية الغرام توجد في التربة والماء وتترافق مع المواد الحاوية على المياه الملوثة كالأجهزة التنفسية في المشافي . وإن المقلية البرازية هي من العوامل الانتهازية التي تسبب إنتان دم و ذات رئة.

العنكبوتية Arachnia

وهي عصيات لا هوائية إيجابية الغرام تشكل خيوط طويلة متفرعة تشبه خيوط الفطور الشعية. توجد بشكل أساسي في الفم (تترافق مع اللويحة السنّية) وفي الخبيئات اللوزية. وتسبب العنكبوتية البروبيونية, وهي الأهم, خراجات تشبه تلك الملحوظة في الإصابة بالشعية الإسرائيلية بما فيها الحبيبات الكبريتية في الآفات .

الجراثيم المجهولة Arcanobaterium

وهي عصيات بشكل الهراوة ، إيجابية الغرام تشبه الوتديات . وتعتبر **الجراثيم المجهولة الحالة للدم** من الأسباب النادرة لالتهاب البلعوم والقرحات الجلدالمزمنة . يمكن أن يترافق التهاب البلعوم بهذه العصيات مع طفح يشبه طفح الحمى القرمزية .

الأريزونا Arizona :

وهي عصيات سلبية الغرام من عائلة الأمعائيات ، تخمر اللاكتوز ببطء . توجد الأريزونا Hinshawii في براز الدواجن و الحيوانات المنزلية الأخرى . تسبب أمراضاً تشبه تلك التي تسببها السلمونيلة كالتهاب الأمعاء و الكولون و الحميات المعوية . وتنتقل هذه العصيات غالباً بالطعام الملوث مثل : البيض غير المطهي .

البارتونيلة Bartonella : وهي عصيات سلبية الغرام . متعددة الأشكال . وتعتبر البارتونيلة henselae (والتي عرفت سابقاً بـhenselae Rochalimaea) العامل المسبب **للورام الوعائي العصوي bacillary angiomatosis وحمى خدش القطة** . وتشكل هذه العصيات جزءاً من النبيت الفموي للكثير من القطط ، تنتقل عن طريق البرغوث من قط إلى آخر ولكن لا يعتقد أن البراغيث تلعب دوراً في الانتقال من القط إلى الإنسان . ويكون خدش أو عضات القطط وخاصة الصغيرة هي طريق العدوى الأساسي للإنسان .

البارتونيلة الخمسية B. quintana هي سبب حمى الخنادق التي تنتقل بواسطة قمل الجسد و متهمة كسبب لبعض حالات الورام الوعائي العصوي. البارتونيلة العصوية تسبب مرضين نادرين هما حمى أورويا Oroya و الثؤلول البيروائي .

جدول 27-1 العوامل الممرضة النادرة

نمط الجرثوم	الجنس أو النوع
مكورات إيجابية الغرام	المكيرة – الهضمونية – الهضمونية العقدية – الرزمية
عصيات إيجابية الغرام	العنكبوتية – الجراثيم المجهولة – الشقاء – الشعرية الحمرانية الجراثيم السوية – الغاردنريلة – العصيات اللبنية – المقوسة المتحركة - البروبيونية – المكورات الوردية
مكورات سلبية الغرام	الفيونيلة
عصيات سلبية الغرام	المنتصلة -الراكدة - المشعشعة - الغازية- المقلية - الأريزونا البارتونيلة- المغمدة - السخامية - الجرثوم القلبي - المتصابغة - الجرثوم الذهبي - الليمونية -الإيدواريسيلة - الإيكنيلة -الارونية - المغزلية - مجموعة HACEK - مستدمية دوكري - الهافانية - الكينغيلة -المواركسيلة -القوربية -البورفيروموناس -الزائفة الراعومية - الحليزنة – السلسلية – اليرسنية الملهبة للمعي و القولون – اليرسنية السلية الكاذبة .
الركتيسيات	الإرليخية
غير مصنفة	التروفيريمة

الشقاء Bifidobacterium

جراثيم إيجابية الغرام خيطية لا هوائية توجد كجزء من النبيت الطبيعي للفم و الطريق الهضمي . و تشاهد في العداوى اللا هوائية المختلطة .

المغمدة Calymmatobacterium

المغمدة الورمية الحبيبية C. granulomatis هي عصيات سلبية الغرام تسبب الورم الحبيبي المغبني وهو مرض ينتقل عن طريق الجنس يتميز بتقرحات تناسلية وفي النسج الرخوة وتخرب عظمي . التشخيص يتم برؤية الجراثيم الملونة (أجسام دونوفان Donovan) داخل البلاعم في عينات من الأفة . التتراسيكلين هو العلاج المختار .

السخامية Capnocytophaga

السخامية اللثوية هي عصيات مغزلية سلبية الغرام تشارك في أمراض دواعم السن لكنها يمكن أن تكون انتهازية و تسبب إنتان دم و التهاب المخاطيات عند المضعفين مناعياً.

القلبية cardiobacterium

هو عصيات سلبية الغرام متعددة الأشكال توجد في النبيت الطبيعي للقولون عند الإنسان و يمكن أن تكون انتهازية و تسبب التهاب الشغاف بشكل رئيسي.

المتصابغة Chromobacterium

نوع المتصابغة البنفسجية هي عصيات سلبية الغرم تنتج أصبغة بنفسجية وتوجد في التراب و المياه ويمكن أن تسبب عداوى الجروح خاصة في المناطق تحت المدارية .

الذهبية Chryseobacterium

كانت تدعى سابقاً Flavobacterium وهي نوع من العصيات سلبية الغرام توجد في التراب و المياه . تسبب الذهبية السحائية C. meningosepticum , وهي الممرض الأكبر و الانتهازي في هذا الجنس, التهاب السحايا و إنتان الدم خاصة عند الأطفال الخدج . وتسبب عند البالغين فاشيات من التهاب الرئة المستشفوية خاصة عند المرضى المنبيين . وهي مقاومة لمعظم الصادات لكن الجدير بالملاحظة أنها الجرثوم سلبي الغرام الوحيد الحساس للفانكوميسين .

الوتدية جيكيوم Corynebacterium jeikeium

هي عصيات صغيرة إيجابية الغرام صغيرة توجد بشكل رئيسي على الجلد عند مرضى المستشفى تسبب إنتان دم عند مضعفي المناعة ,غالباً الذين لديهم نقص العدلات . العداوى ترافق غالباً القثاطر المستقرة و الصمامات القلبية الصنعية . الدواء المختار هو الفانكوميسين و الذراري المستشفوية هي مقاومة للعديد من الصادات.

الوتدية المستدقة C. minutissimum

هي عصيات صغيرة إيجابية الغرام صغيرة تسبب الوذح (عدوى في ثنيات الجسم) Erythrasma . يتميز الوذح ببقع بنية متوسفة حاكة على الجلد في المناطق التناسلية .

يجرى التشخيص عادة برؤية تألق أحمر مرجاني بمصباح وود أكثر من زرع الجرثوم.
الدواء المختار هو الإريثروميسين فموياً .

المغزلية Fusobacterium

هي عصيات سلبية الغرام لا هوائية ذات نهايات مؤنفة وهي جزء من النبيت الطبيعي للفم و القولون و السبيل التناسلي الأنثوي . وتعزل من الخراجات الدماغية و الرئوية و البطنية و الحوضية و توجد غالباً في العداوى المختلطة (هوائية و لا هوائية) . و توجد مع ملتويات مختلفة في ذباح فنسان Vincent's angina .

الغاردنريلة Gardnerella

الغاردنريلة المهبلية G. vaginalis هي عصيات متغيرة الغرام مخيرة تترافق مع التهاب المهبل الجرثومي bacterial vaginosis يتميز برائحة مفرزات مهبلية كريهة و خلايا دليلة clue cells وهي خلايا ظهارية مهبلية مغطاة بالجراثيم . الدواء المختار هو المترونيدازول.

مجموعة HACEK

الاسم مشتق من Haemophilus aphrophilus & paraphorphilus ,Actinobacillus actino-mycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, & Kingella kingae
وهي مجموعة من العصيات سلبية الغرام الصغيرة لها بعض الصفات المشتركة: بطيئة النمو في المزارع و تحتاج إلى تركيز عال ل CO2 كي تنمو وتتميز بقدرتها على إحداث التهاب الشغاف وهي جزء من النبيت الفموي البلعومي و تدخل الدم من هذا المكان .

المستدمية المصرية Haemophilus aegyptius

هي عصيات سلبية الغرام صغيرة تعد سبباً هاماً لالتهاب الملتحمة عند الأطفال . تسبب بعض ذراريها الحمى الفرفرية البرازيلية المهددة للحياة عند الأطفال .

المواركسيلة Moraxella

هي عصورات سلبية الغرام تشبه النيسرية . المواركسيلة النزلية M. catarrhlis هي الممرضة الرئيسة في هذا الجنس . تسبب التهاب الأذن الوسطى و التهاب الجيوب بشكل رئيسي عند الأطفال و التهاب الرئة و القصبات عند الكبار المصابين بالداء الرئوي المسد المزمن . يمكن استخدام التريميتوبريم سلفاميتوكسازول أو الأموكسيسلين كلافولانات لمعالجة هذه العداوى . المواركسيلة غير المميعة M. nonliquefaciens و العنقودية

الذهبية هما أشيع سببين لالتهاب الجفن . المعالجة المعتادة هي مراهم الصادات الموضعية مثل الإريثروميسين .

القوربية Plesiomonas

القوربية الشيغيلانية P. shigelloides هي عصيات سلبية الغرام تترافق مع مصادر مائية . تسبب التهاب معدة وأمعاء محدد لذاته في المناطق الاستوائية بشكل رئيسي ويمكن أن تسبب أمراضاً غازية عند المضعفين مناعياً.

البورفيروموناز Porphyromonas

البورفيروموناز اللثوية واللبية السنية P. gingivalis& P. endodonalis هي عصيات سلبية الغرام لا هوائية توجد في الفم و تسبب عداوى حول اللثة و خراجات سنية .

البروبيونية Propionibacterium

هي عصيات إيجابية الغرام لا هوائية متعددة الأشكال توجد على الجلد و الطريق الهضمي . البروبيونية العدية P. acnes هي جزء من النبيت الطبيعي للجلد و يمكن أن تسبب عداوى انتهازية , يساهم أنزيم الليباز الذي تنتجه في الآلية الإمراضية للعد .

الزائفة الراعومية Pseudomonas pseudomallei

وتسمى أيضاً بالبورخولدرية الراعومية Burkholderia pseudomallei . هي عصيات سلبية الغرام تسبب الراعوم وهو مرض نادر يوجد بشكل رئيسي في جنوب آسيا . يتميز المرض الحاد بحرارة عالية و قشع قيحي مدمى و إذا لم يعالج يمكن أن يتطور إلى حدوث إنتان دم والوفاة . في الشكل المزمن يمكن أن يتظاهر المرض على شكل التهاب رئة أو خراج رئوي و يمكن أن يشبه السل . يجرى التشخيص بزرع وعزل الجرثوم من الدم أو القشع . الدواء المختار هو السفتازيديم Ceftazidime لمدة عدة أسابيع.

المتسلسلة Streptobacillus

عصيات سلبية الغرام تسبب شكل آخر من حمى عضة الجرذ .

التروفيريمه Tropheryma

الترفيريمه ويبلي T. whippelii هي السبب المفترض لداء ويبل Whipple. العصيات المشاهدة في الآفات العفجية حددت هويتها بأنها شعاء actinomycete على

أساس تضخيم الرنا الريباسي الجرثومي 16S و مقارنته مع جراثيم قريبة معروفة . تحديد الهوية هذا هو تخميني لأن هذه العصيات لم تنمُ في الزرع على أي وسط حتى الآن .

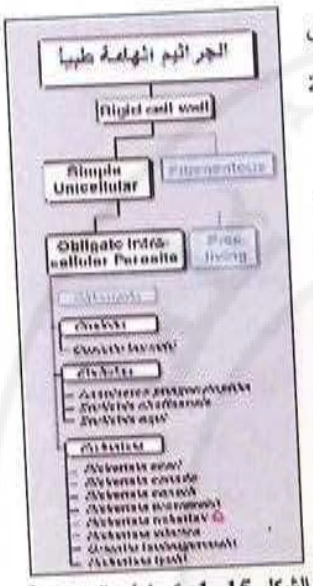
الفيونيلة Veillonella

الفيونيلة الحبيبية V. parvula هي مكورات مزدوجة سلبية الغرام لا هوائية تشكل جزءاً من النبيت الطبيعي للفم و القولون و المهبل و هي ممرضة انتهازية نادرة يمكن أن تسبب خراجات الجيوب و اللوزات و الدماغ في عداوى لا هوائية مختلطة عادة .

Damascus University


وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الخامس عشر
الريكتسية والإيرليخيّة Rickettsia & Ehrlichia



الشكل 15-1: تصنيف الريكتسية

العوامل الإمراضية البشرية في عائلة الريكتسيّات Rickettsiaceae هي جراثيم صغيرة من جنس الريكتسيّة rickettsia، Orientia ، الكوكسيلّة coxiella ، الإيرليخيّة ehrlichia. وهي طفيليات داخل خلوية مجبرة وفيما عدا حُمّى Q فهي تنتقل إلى البشر عن طريق مفصليات الأرجل. تنتقل العديد من الريكتسيّات بطَريق المَبْض في مفصليات الأرجل التي تعمل في نفس الوقت كناقل ومستودع للجراثيم. تتظاهر نموذجياً أخماج الريكتسيّات ما عدا حُمّى Q وداء ehrlichioses بحمى وطفح والتهاب أوعية، ويمكن أن تصنف على أساس العلامات السريرية والمظاهر الوبائية والخصائص المناعية (الجدول 15-1).

خصائص الريكتسيّات:

الريكتسيّات عُصَوّرات مُتَعَدّدة الأشْكال تظهر إما بشكل عصيات قصيرة (0.3×1-2 مكرون) أو بشكل مكورات (القطر = 0.3 مكرون). وهي لا تتلون جيداً بتلوين غرام لكن يمكن رؤيتها مباشرة بالمجهر الضوئي عند تلوينها بغيمزا Gimenez أو برتقالية الأكريدين أو ملونات أخرى. الريكتسيّة لها بنية جدار الخلايا سلبية الغرام التي تتضمن بِبْتِيدُوغليكان وتحتوي على حَمْض ثنائي أمين البيميليك و حَمْض المورامِيك (الشكل 15-2). هذا وتحتوي مجموعات التيفوس والحمى المُبَقّعَة على عَديد السّكاريد الشّحْميّ. تتضمن بروتينات الجدار الخلوي بروتين S-layer 135.000-MW (rOmpB) وبروتين شَحْميّ 17.000 MW، وفي مجموعة الحُمّى المُبَقّعَة يتكرر بروتين ظاهر سطحي مع وجود عدد متفاوت من المرادفات المتكررة (tandem). تنمو الريكتسيّة في أماكن مختلفة من الخلايا. حيث توجد مجموعة التيفوس عادة في الهيولى أما مجموعة الحُمّى المُبَقّعَة فتوجد في النواة.



الشكل 15-2:صورة مجهرية إلكترونية للريكتسية البروفاتسيكية في نسيج قراد مخموج تجريبياً

تنمو الكوكسيلة فقط في الفجوات السيتوبلاسمية.

تنمو الريكْتسيَّة مباشرة في صغار أجنة بيوض الدجاج. يمكن الحصول على محضرات نقية من الريكْتسيَّة لاستخدامها في الفحوص المخبرية عن طريق التثفيل التفريقي لمعلقات الكيس المُحّيّ. تنمو العديد من ذراري الريكْتسيَّة في المَزْرَعَة الخَلَويَّة. يكون زمن التوالد في المَزْرَعَة الخَلَويَّة هو 8-10 ساعات في الدرجة °34 س. ولأسباب السلامة الحيوية يجب أن يتم عزل الريكْتسيَّة فقط في المخابر المرجعية.

يتحرض نمو الريكْتسيَّة بوجود السلفوناميدات وتصبح أمراض الريكْتسيَّة أكثر شدة بوجود هذه الأدوية. تثبط التتراسيكلينات والكلورامفينكول نمو الريكْتسيَّة ويمكن أن تكون فعالة في العلاج.

تبقى معظم أنواع الريكْتسيَّة حية لفترات قصيرة خارج الناقل أو الثوي. تتخرب الريكْتسيَّة بسرعة بالحرارة والجفاف والمواد الكيميائية القاتلة للجراثيم. قد يحتوي البراز الجاف للقمل المصاب على الرِّيكْتسيَّةُ البرُوفاتْسيكيَّة Rickettsia prowazekii لعدة شهور في درجة حرارة الغرفة. يعد العامل المسبب لحمى Q النوع الأكثر مقاومة للجفاف من بين أنواع الريكْتسيَّات . قد يبقى هذا الجرثوم حياً بعد البسترة للدرجة °60 س لمدة 30 دقيقة ويمكن أن يبقى حياً لعدة أشهر في البراز الجاف أو الحليب الجاف، وقد يعزى ذلك لتشكل بنى شبيهة بالأبواغ الداخلية في الكُوكْسيلَّة البُورنيتيَّة Coxiella burnetii

مستضدات الريكْتسيَّة والدراسة المصلية:

يمكن استخدام الاختبار الضدي بالتألق المناعي المباشر لكشف الريكْتسيَّة في القراد وفي المقاطع النسيجية.

الصورة	تعليمات	نوع	حالة	الفعل	تسمية الفعل	تعليمات تصحيحية
مدرسة الكلية	تركيبة الريكتسية	تكون الريكتسية				
	تركيبة الجنوبية	تكون الجنوبية				
	تركيبة الشرقية	تكون الشرقية				
مدرسة نهر الملكة	تركيبة الريكتسية	تكون الريكتسية				
	تركيبة الجنوبية	تكون الجنوبية				
	تركيبة الشرقية	تكون الشرقية				
	تركيبة الشمالية	تكون الشمالية				

المجموعة	الجنسيات	العرض	التوزع الجغرافي	التأثر	المستودع في الثدييات	التقدمات السريرية	الاختبارات التشخيصية
حمى Q	الكوكسية البرنية	حمى Q	عالمياً	تطوي المؤولة بالقراد	الأبقار، الماشية، الماعز، الغنم	حمى، صداع، تعب، آلام في العضلات والمفاصل، التهاب رئوي أحياناً، التهاب كبد، التهاب بطانة القلب، التهاب سحايا	يتطلب الفحص المخبري استخدام تقنيات الحمض النووي أو PCR
الإيرليخية	Ehrlichia chaffeensis	داء الوحيدات الإيرليخي البشري	جنوب الوسط والجنوب الغربي وشرق الولايات المتحدة	القراد	الأيل	حمى، صداع، كريات الدم البيضاء المنخفضة	التشابك في الوحيدات الحالة، تأثر ثانوي غير مباشر للكبد
	Neorickettsia sennetsu الريكتسية	داء الوحيدات الإيرليخي البشري	اليابان وماليزيا	الأسماك المصابة بالطفيلي	غير معروف	حمى، صداع، كريات الدم البيضاء المنخفضة	التشابك في الحمات، تأثر ثانوي غير مباشر للكبد
	Anaplasma Phagocytophilum	داء الحمات الإيرليخي البشري	الوسط الغربي العلوي، الشمال الغربي وشرب ساحل الولايات المتحدة وأوروبا	القراد	القوارض، والأبقار	حمى، صداع، ألم عضلي	
	Ehrlichia ewingii	داء الحمات الإيرليخي البشري	الوسط الغربي للولايات المتحدة	القراد	الكلب	حمى، صداع، ألم عضلي	التشابك في الحمات، تأثر ثانوي غير مباشر للكبد

جدول 15-1: أمراض الريكتسية والإيرليخية

[1] تتضمن أنواع الريكتسية الأخرى في مجموعة الحمى المبقعة التي تخمج البشر: الريكتسية الأفريقية والريكتسية اليابانية و R honei و R Slovaca.

[2] تخدم أيضاً كمستودع من مفصليات الأرجل من خلال الحفاظ على الريكتسية عبر الانتقال المبيضي

كان هذا الاختبار الأكثر فائدة لكشف الرِيكْتِسيَّة في عينات الخزعات الجلدية للمساعدة في تشخيص حُمَّى الجِبالِ الصَّخْرِيَّةِ المُبَقَّعَة، وهو يُجرى فقط في القليل من المخابر المرجعية.

لا يظهر الدليل المصلي على الخمج في كافة أمراض الرِيكْتِسيَّات قبل الأسبوع الثاني من المرض، لذلك تفيد الاختبارات المصلية فقط في تأكيد التشخيص الذي يعتمد على الموجودات السريرية (مثل الحمى، الصداع، الطفح) والمعلومات الوبائية (مثل عضة القراد). يجب أن تبدأ معالجة الحالات الشديدة مثل حُمَّى الجِبالِ الصَّخْرِيَّةِ المُبَقَّعَة والتيفوس قبل أن يحدث انْقِلاَب تَفاعُلِيَّةِ المَصْل.

لقد تم استخدام أنواع عديدة من الاختبارات المصلية لتشخيص أمراض الرِيكْتِسيَّة حيث تُجرى معظم هذه الاختبارات في المخابر المرجعية فقط. وتتوفر تجارياً مستضدات من أجل اختبار تثبيت المتممة لتشخيص حمى Q واختبار التألق المناعي غير المباشر، تراص اللاتكس، والمُقايَسَة المَناعِيَّة الإنْزيمِيَّة لحُمَّى الجِبالِ الصَّخْرِيَّةِ المُبَقَّعَة.

يتم تحضير الكواشف للاختبارات الأخرى في مخابر الصحة العامة أو المخابر المرجعية الأخرى. قد تكون تقنية أضداد التألق غير المباشر هي الطريقة الأكثر انتشاراً بسبب توفر الكواشف وسهولة إجرائها. إن هذا الاختبار الأخير حساس نسبياً ويحتاج إلى القليل من المستضدات ويمكن استخدامه لكشف IgM و IgG. يتم اختبار الرِيكْتِسيَّة المنقاة جزئياً من مادة الكيس المُحِّيّ المصاب بالخمج باستخدام تمديدات من مصل المريض. ويتم كشف الأضداد الفعالة بواسطة غلوبولين مضاد بشري موسوم بالفلوروسيئين. تشير النتائج لوجود أضداد نوعية جزئياً حسب النوع ، لكن تمت ملاحظة وجود بعض التفاعلات المتصالبة.

الإمراضية والتشريح المرضي:

تتكاثر أنواع الرِيكْتِسيَّة ما عدا الكُوكْسِيلَّة البُورنيتِيَّة في خلايا الشبكة البطانية للأوعية الدموية الصغيرة وتؤدي لإلتهاب وعائي (تصبح الخلايا متورمة ومتنخرة) ويحدث خثار في الوعاء الدموي مما يؤدي إلى التمزق والتنخر. تكون الأفات الوعائية بارزة في الجلد لكن يحدث الإلتهاب الوعائي في العديد من الأعضاء ويبدو أنه أساس للاضطرابات في الإرقاء الدموي. قد يتطور تخثر منتشر داخل الأوعية وانسداد وعائي. تظهر في الدماغ تكتلات من اللمفاويات والكريات البيض متعددة أشكال النوى والبالعات في الأوعية الدموية للمادة الرمادية وتسمى هذه

التكتلات عقد التيفوس. يُبدي القلب آفات مشابهة في الأوعية الدموية الصغيرة ، هذا وقد تصاب أعضاء أخرى أيضاً.

المناعة:

تتم في المزرعة الخلوية للبَلاَعم بلعمة الريكْتسيَّة وانتساخها داخل الخلايا حتى في حال وجود الأضداد. يوقف إضافة اللِمْفاويّات من حيوانات ممنعة هذا التكاثر في الزجاج.

يتبع الإصابة الخمجية عند البشر مناعة جزئية تجاه عودة الخمج من مصادر خارجية، لكن قد يحدث نكس (انظر مرضBrill-Zinsser في الأسفل).

الموجودات السريرية:

تتميز أخماج الريكْتسيَّات بالحُمَّى والصداع والدعث والإعياء والطفح الجلدي وتضخم الطحال والكبد،أما في حمى Q فلا يوجد آفات جلدية.

أ ــ مجموعة التيفوس:

1ــ التيفوس الوبائي: وفيه يكون الخمج الجهازي والإعياء شديدين وتدوم الحمى لحوالي أسبوعين. يكون المرض أكثر شدة ومميتاً غالباً لدى المرضى فوق الأربعين من العمر. ويكون معدل الوفيات خلال الأوبئة بين 6-30%.

2ــ التِّيفوسُ المُتَوَطِّن: تشترك الصورة السريرية للتيفوس المُتَوَطِّن بالعديد من العلامات مع التيفوس الوبائي لكن يكون المرض أخف وطأة ونادراً ما يكون مميتاً إلا عند كبار السن.

3ــ التِّيفُوسّ الأُكالِيّ: يشابه هذا المرض التيفوس الوبائي سريرياً. وإحدى العلامات هي تقشر الجلد والقرحة المثقوبة مع بقعة مسودة تشير لموقع عضة القراد. من الشائع حدوث اعتلال عقد لمفية معمم وكثرة لمفاويات. قد تكون الإصابة القلبية والدماغية شديدة.

ب ــ مجموعة الحُمَّى المُبَقَّعَة:

تشابه مجموعة الحُمَّى المُبَقَّعَة التيفوس سريرياً، لكن بعكس الطفح في الأمراض الأخرى للريكْتسيَّة فإن طفح مجموعة الحُمَّى المُبَقَّعَة يظهر عادة أولاً على الأطراف ويتحرك باتجاه المركز ويصيب راحة اليد والقدم (الشكل 15-3).

قد تؤدي بعض الأنواع مثل الحُمَّى المُبَقَّعَة البرازيلية لأخماج خطيرة وبعضها الآخر مثل حُمَّى البَحْرِ المُتَوَسِّط لأخماج معتدلة. يختلف معدل الوفيات بشكل كبير ففي حالة الحُمَّى المُبَقَّعَة غير

المعالجة يكون معدل الوفيات أعلى عادة لدى الأكبر سناً (حتى 50%) من الأصغر عمراً أو الأطفال. إن الوَقْسّ الرِيكَتْسِيّ Rickettsialpox هو مرض معتدل مع طفح مشابه للحماق. تظهر قبل أسبوع تقريباً من بدء الحمى حطاطة حمراء قاسية على موقع عضة القراد وتتطور إلى حويصل عميق يتحول بدوره إلى خشكريشة (خُشارة) سوداء black eschar.



الشكل 15-3: الطفح الناجم عن حمى الجبال الصخرية المبقعة

جـ – حمى Q:

يمكن أن يتظاهر هذا المرض كالإنفلونزا أو ذات الرئة غير الجرثومية أو التهاب الكبد أو الاعتلال الدماغي أكثر من التيفوس. وهناك ارتفاع في عيار الأضداد النوعية للكُوكْسيلّة البُورنيتيّة الطور2.

يحدث انتقال العدوى بسبب استنشاق الغبار الملوث بالرِيكَتْسِيّة من المشيمة أو البراز الجاف أو البول أو الحليب أو من الحلالات الهوائية (الضَبُوب) في المسالخ.

يتطور أحياناً التهاب شغاف القلب الخمجي في حمى Q المزمنة. تكون زروع الدم سلبية جرثومياً، وهناك عيار مرتفع من الأضداد المضادة للكُوكْسيلّة البُورنيتيّة الطور1.



الشكل: 15-4: الحمى المبقعة الناجمة عن الريكتسية

في الواقع يكون لدى جميع المرضى شذوذات في الصمامات مسبقاً. يمكن للمعالجة المستمرة ولشهور عديدة بالتتراسيكلين مع تبديل الصمام أحياناً أن تؤمن البقاء على قيد الحياة لمدة طويلة.

التشخيص المخبري:

إن عزل الريكتسيّة صعب من الناحية التقنية وله فائدة محدودة في التشخيص كما أنه خطر صحياً. يتم حقن الدم الكامل (أو خثرة دم مستحلبة) إلى خنازير غينيا أو فئران أو بيوض ويتم غالباً استرداد الريكتسيّة من الدم المسحوب مباشرة بعد بدء المرض. إذا لم تُظهر خنازير غينيا وجود المرض (حمى، تورم صفني، تنخر نزفي، موت) يتم جمع المصل لإجراء اختبارات ضدية لتحديد إذا كان الحيوان لديه خمج غير ظاهر.يمكن لبعض الريكتسيّة أن تصيب الفئران وتشاهد الريكتسيّة في لطاخات من الرشاحات البريتوانية. يمكن للخزعات الجلدية في مرضى حُمّى الجبالِ الصّخْريّةِ المُبقّعَة بين اليوم 4 و8 من المرض أن تبدي وجود الريكتسيّة بتلوين التألق المناعي.

الاختبارات المصلية الأكثر استعمالاً هي التألق المناعي غير المباشر وتثبيت المتممة. يجب إظهار وجود ارتفاع في عيار الأضداد خلال سير المرض. قد لا تحدث الاستجابة الضدية في حُمّى الجبالِ الصّخْريّةِ المُبقّعَة حتى الأسبوع الثاني من المرض.

لقد تم استخدام تَفاعُل البُوليميراز السِلْسِليّ للمساعدة في تشخيص حُمّى الجبالِ الصّخْريّةِ المُبقّعَة والأمراض الأخرى في مجموعة الحمى المُبقّعَة، وتيفوس الفئران والتّيفُوسّ الأكاليّ ، وحمى Q . تكون حساسية هذه الطريقة في حُمّى الجبالِ الصّخْريّةِ المُبقّعَة حوالي 70% مقارنة مع الخزعة الجلدية بالطريقة المناعية الخلوية.

المعالجة:

تعد التتراسيكلينات والكلورامفينكول من المعالجات الفعالة إذا تم البدء بها باكراً. يُعطى التتراسيكلين أو الكلورامفينكول فموياً يومياً ويستمر ذلك لـ 3-4 يوم بعد زوال الحمى. ولدى المرضى المصابين إصابات شديدة يمكن أن تعطى الجرعات الأولية داخل الوريد. تزيد السلفوناميدات من شدة المرض ولا يوصى باستخدامها. بعض الفلوروكينولونات (مثل السيبروفلوكساسين) فعالة في الحُمّى المُبقّعَة.

لا تجعل الصادات الجسم خالياً من الريكتسيَّة لكن تثبط نموها ويعتمد الشفاء جزئياً على الآليات المناعية للمريض.

الوبائيات:

يوجد أنواع مختلفة من مفصليات الأرجل وخاصة القراد تنمو فيها العضويات المشابهة للريكتسيَّة في الخلايا المبطنة لجهازها الهضمي. لا تكون العديد من هذه العضويات ممرضة بشكل واضح للبشر.

تتفاوت دورة الحياة بين أنواع الريكتسيَّات . تمتلك الرِّيكتسيَّة البرُوفاتسيكيَّة دورة حياة لدى البشر والقمل البشري (قَملُ جِسْمِ الإنْسان Pediculus humanus corporis و قَملُ رَأسِ الإنْسان pediculus humanus capitis). تحصل القملة على الجرثوم من خلال عض الإنسان المصاب وتنقله من خلال إطراح البراز على سطح جلد شخص آخر. عندما تقوم القملة بالعض فإنها تتبرز في الوقت نفسه ويسمح حك منطقة العضة للريكتسيَّة المفرزة في البراز بالنفاذ عبر الجلد. تموت القملة نتيجة الإصابة الخمجية لكن يبقى الجرثوم حياً لبعض الوقت في البراز الجاف. لا تنتقل الريكتسيَّة من جيل من القمل لجيل آخر ولقد ساهم القضاء على القمل لدى نسبة مرتفعة من الناس بواسطة قاتلات الحشرات في ضبط أوبئة التيفوس.

داء Brill- Zinsser :

وهو نكس لخمج تيفوس قديم. يمكن للريكتسيَّة أن تبقى لسنوات عديدة في العقد اللمفية لشخص ما دون ظهور أعراض. تشابه الريكتسيَّة المعزولة من مثل هذه الحالات الـ *R prowazekii* الكلاسيكية وهذا يَفترض أن يكون الإنسان بحد ذاته هو مستودع للريكتسيَّة المسببة للتيفوس الوبائي. ارتبطت أوبئة التيفوس مع الحروب وانخفاض معايير الصحة الشخصية والذي بدوره يزيد فرص انتشار القمل. إذا ترافقت الشروط السابقة مع وقت نكس إصابة خمجية قديمة بالتيفوس فقد يتسبب ذلك بحدوث وباء للتيفوس. يحدث مرض Brill-Zinsser لدى مجموعات محلية في مناطق انتشار التيفوس وكذلك لدى الأشخاص الذين يهاجرون من مثل هذه المناطق إلى أماكن لا يوجد فيها المرض. تميز الخصائص المصلية مباشرة بين داء Brill والوباء الأولي للتيفوس. ترتفع الأضداد باكراً وتكون غالباً من نوع الـ IgG أكثر من الـ IgM وتُكشَف بعد الخمج الأولي. ويصل عيار الأضداد إلى الحد الأعظمي في اليوم العاشر من

المرض. تفترض هذه الاستجابة الضدية الباكرة لأضداد IgG والسير المعتدل للمرض أن المناعة الجزئية ما زالت موجودة من الخمج الأولي.

يوجد مستودع غير بشري للرِّيكِتْسِيَّة البرُوفاتْسيكِيَّة وهو السنجاب الطائر الجنوبي *Glaucomys volans*. في المناطق التي يستوطن فيها السنجاب الطائر الجنوبي حدثت إصابات خمجية بشرية بعد عضات من طفيليات من هذا النوع من القوارض.

يوجد مستودع للرِّيكِتْسِيَّةُ التِّيفِيَّة في الجرذ حيث يكون الخمج غير ظاهر ويدوم لفترة طويلة. تحمل براغيث الجرذان الرِيكِتْسِيَّة من جرذ لآخر وأحياناً من الجرذان إلى البشر حيث يتطور لدى الإنسان تيفوس مُتَوَطِّن. يمكن لبراغيث القطط أن تعمل كناقل. في حالة التِّيفوسُ المُتَوَطِّن لا يمكن للبرغوث أن ينقل الرِيكِتْسِيَّة بطَرِيق المَبِيْض.

إن الرِّيكِتْسِيَّةُ التسُوتسُوغامُوشِيَّة Orientia (Rickettsia) tsutsugamushi لها مستودع حقيقي في السُوْس (أحد المفصليات من رتبة الحلم) الذي يتطفل على القوارض. يمكن للريكتسية أن تبقى في الجرذان لأكثر من سنة بعد الخمج. ينقل السوس الخمج بطَرِيق المَبِيْض. وأحياناً يمكن للسوس أو براغيث الجرذان أن تعض الإنسان وينتج عن ذلك التَيْفُوْسّ الأكالِيّ.

قد توجد الرِّيكِتْسِيَّة الرِّيكِتْسِيَّة لدى قراد الخشب السليم (Dermacentor andersoni) وتمر بطَرِيق المَبِيْض. يمكن بشكل عرضي للقراد المصاب أن يعض أحد الفقاريات مثل القوارض أو الغزلان أو البشر. ومن أجل أن تصبح قادرة على الإخماج يجب على القراد الحامل للرِيكِتْسِيَّة أن تبتلع الدم مما يؤدي لزيادة عدد الرِيكِتْسِيَّة في القراد. وبذلك هناك تأخير 45-90 دقيقة بين وقت تعلق القراد وبين الوقت الذي يصبح فيه قادراً على الإخماج.

ينقل قراد الكلاب Dermacentor variabilis حُمَّى الجِبالِ الصَّخْرِيَّةِ المُبَقَّعَة . إن الكلاب أثوياء لهذا القراد وقد تعمل كمستودع لخمج القراد وتشكل القوارض الصغيرة مستودعاً آخراً.

إن الرِّيكِتْسِيَّةُ الحَلَمِيَّة لها ناقل هو السُوْس الماص للدم من نوع Allodermanyssus Sanguineus قد يوجد هذا السُوْس على الفئران (Mus musculus) التي توجد في المنازل مسببةً وَقْس رِيكِتْسِي rickettsialpox. يحدث انتقال للرِيكِتْسِيَّة في السُوْس عن طَرِيق المَبِيْض. لذلك قد يعمل السُوْس كمستودع حقيقي وكذلك كناقل.

توجد الكُوكْسيلَّة البُورنيتيَّة في القراد الذي ينقل الجرثوم إلى الأغنام والماعز وقطعان الماشية. يُمكن للعاملين في المسالخ وفي أماكن معالجة الصوف أن يصابوا بالمرض نتيجة التعامل مع أنسجة الحيوانات المريضة. تنتقل الكُوكْسيلَّة البُورنيتيَّة عن طريق السبيل التنفسي أكثر من انتقالها عبر الجلد. وبمكن أن يكون هناك خمج مزمن في ضرع البقرة. في مثل هذه الحالات تُفرز الريكتسيَّة في الحليب ونادراً ما تنتقل إلى البشر بسبب تناول حليب غير مبستر.

قد تطرح الأغنام المصابة الكُوكْسيلَّة البُورنيتيَّة في البراز والبول وتلوث بشكل كثيف جلدها وصوفها. تحتوي مشيمة الأبقار والأغنام والماعز والقطط المصابة على الريكتسيَّة وتؤدي ولادة هذه الحيوانات لتشكل حلالات هوائية (ضَبُوب) مسببة للخمج. قد تكون التربة ملوثة بشدة من أحد هذه المصادر المذكورة ويؤدي استنشاق الغبار الملوث إلى الإصابة الخمجية للإنسان والماشية. لقد تم الافتراض أن الأبواغ الداخلية التي تشكلها الكُوكْسيلَّة البُورنيتيَّة تساهم في بقائها وانتشارها. يمكن للكوكسيلة أن تسبب التهاب شغاف القلب (مع ارتفاع في عيار أضداد الكُوكْسيلَّة البُورنيتيَّة الطور 1) بالإضافة إلى التهاب الرئة والتهاب كبد.

التواجد الجغرافي:

أ ــ التيفوس الوبائي:

اختفى هذا الخمج المنتشر عالمياً من U.S وبريطانيا واسكندنافيا. وما زال موجوداً في البلقان وآسيا وأفريقيا ومكسيكو وجبال الأنديز في جنوب أمريكا. ونظراً لبقائه فترة طويلة لدى الإنسان كخمج كامن (داء Brill-zinsser) فيمكن أن يظهر ويزداد بسرعة في الشروط البيئية الملائمة كما حدث في أوروبا خلال الحرب العالمية الثانية بسبب تدهور الصحة في المجتمع.

ب ــ تيفوس الفئران المُتَوَطِّن :

منتشر عالمياً خاصة في مناطق وجود الفئران بأعداد كبيرة، قد يوجد في نفس مناطق وجود التيفوس الوبائي أو التَيْفُوسّ الأكاليّ وقد يختلط مع هذه الأمراض.

جـ ــ التَيْفُوسّ الأكاليّ:

منتشر في الشرق الأقصى وخاصة Myanmar (بورما) والهند وسيريلانكا وغينيا الجديدة واليابان وتايوان. تعمل مرحلة اليرقة (chigger) للعديد من أنواع الخَطْماوات كمستودع من خلال الانتقال عن طَريق المَبِيْض وتعمل أيضاً كناقل عندما تسبب إصابة الإنسان والقوارض.

د ــ مجموعة الحمى المُبَقَّعَة:

تحدث هذه الأخماج في أنحاء العالم وكقاعدة فإنها تبدي فوارق وبائية ومناعية في المناطق المختلفة. ومن الشائع في هذه المجموعة حدوث انتقال بواسطة قراد من عائلة Ixodidae. تتضمن الأمراض في هذه المجموعة حُمَّى الجِبالِ الصَّخْرِيَّةِ المُبَقَّعَة والحمى الكولومبية والبرازيلية والمكسيكية المُبَقَّعَة، والحمى المتوسطية (boutonneuse) وحمى جنوب أفريقيا وحمى كينيا وتيفوس North Queensland tick وداء الرِيكَتْسِيَّة الناجم عن قراد شمال آسيا.

هـ ــ حمى Q:

هذا المرض معروف في أنحاء العالم ويحدث بشكل رئيسي لدى الأشخاص المتعاملين مع الماعز أو الأغنام أو القطيع المنتج للحليب أو القطط الحبلى. وقد جذب هذا المرض الاهتمام بسبب الجائحات في المراكز الطبية والبيطرية حيث يتعرض عدد كبير من الناس إلى الحيوانات التي تطرح الكُوكْسِيلَّة.

معدل الحدوث حسب الفصول:

التيفوس الوبائي شائع أكثر في المناخات الباردة ويصل إلى ذروته في الشتاء ويضعف في الربيع وقد يكون ذلك انعكاساً للازدحام ونقص الوقود والمعايير المنخفضة للصحة الشخصية التي تزيد من انتشار القمل.

تصل أخماج الرِيكَتْسِيَّة (التي يجب أن تنتقل إلى الثوي البشري عن طريق ناقل) إلى ذروتها في الوقت الذي يكون فيه الناقل أكثر انتشاراً (أشهر الصيف والخريف).

ضبط المرض:

يجب أن يعتمد ضبط المرض على كسر سلسلة الخمج ومعالجة المرضى بالصادات والتمنيع عندما يكون ذلك ممكناً. يكون المرضى المصابين بالرِيكَتْسِيَّة والخالين من الطفيليات الخارجية غير معديين ولا ينقلون الخمج.

أ ــ الوقاية من العدوى عن طريق كسر سلسلة الخمج:

1 ــ التيفوس الوبائي:التخلص من القمل بواسطة قاتلات الحشرات.

2 ــ التيفوس الفأري: الأبنية المحمية من الجرذان واستخدام سم الجرذان.

3 ــ التَيَفُوسّ الأكالِيّ: التخلص من المناطق النباتية الثانوية التي تعيش فيها الجرذان والسُوس.

4 ــ الحُمّى المُبَقّعَة: توجد وسائل متشابهة يمكن استخدامها للحُمّى المُبَقّعَة: تنظيف الأراضي المصابة، الوقاية الشخصية عن طريق ارتداء ملابس واقية مثل الأحذية المرتفعة وارتداء الجرابات فوق البنطلون، استخدام مواد مبعدة للحشرات والإزالة المتكررة للحشرات العالقة.

5 ــ الوَقْس الرِيكَتْسِيّ Rickettsialpox : التخلص من القوارض وطفيلياتها من منازل سكن الإنسان.

ب ــ الوقاية من انتقال حمى Q عن طريق البسترة الكافية للحليب:

الشروط الموصى بها حالياً: درجة حرارة مرتفعة ووقت قصير للبسترة في الدرجة 71.5° س لمدة 15 ثانية تكون كافية لتخريب الكوكسيلا الحية.

جـ ــ الوقاية والتلقيح:

تمت محاولة التمنيع بمستضدات معالجة بالفلورمالين محضرة من الكيسُ المُحّيّ لأجنة الدجاج المصابة بالخمج أو من المَزْرَعَة الخَلَوِيّة. لقد تم تحضير مثل هذه اللقاحات من أجل التيفوس الوبائي (R.prowazekii)، حُمّى الجبال الصَخْرِيّةِ المُبَقّعَة (R.rickettsii) وحمى Q (C.burnetii). أفاد لقاح الكوكسيلة (معالج بالفورمالين طور I) عاملي المسالخ في أستراليا. ولكن لا تتوفر اللقاحات المنتجة تجارياً في U.S. توجد الآن تحت الدراسة لقاحات من معلقات معطلة نامية في المَزْرَعَة الخَلَوِيّة من الريكتسيّة ، كما يوجد لقاح حي (الذرية E) للتيفوس الوبائي فعال ويستخدم تجريبياً لكنه يؤدي لحدوث مرض بتراجع بشكل ذاتي.

د ــ الوقاية الكيميائية:

تم استخدام الكلورامفينكول كعامل وقاية كيميائي ضد التَيْفُوسّ الأكالي في المناطق المَوْطُونَة. إن إعطاء جرعات فموية بفواصل أسبوعية بضبط الخمج بحيث لا يحدث المرض حتى لو ظهرت الريكتسيّة في الدم. يجب أن يستمر المُضاد الحَيَوِيّ أشهراً بعد بدء الخمج للحفاظ على صحة جيدة للشخص. هذا ويبدو أن التتراسيكلين فعال بنفس الدرجة أيضاً.

Ehrlichiosis:

تم تصنيف الإيرليخيّة التي تسبب المرض عند البشر ضمن عدد محدود من الأنواع اعتماداً بدرجة كبيرة على تحليل جينات rRNA. والعوامل الإمراضية هي Ehrlichia chaffeensis التي تسبب داء ehrlichiosis البشري في الوحيدات ، E.ewingii الذي يسبب عند الإنسان

داء ehrlichiosis في المحبّبات. Anaplasma phagocytophilum (سابقاً E.phagocytophila) التي تسبب لدى الإنسان داء ehrlichiosis لدى المحبّبات، Neorickettsiasen netsu (سابقاً E. sennetsu) الذي يسبب لدى البشر داء ehrlichiosis في الوحيدات. ويحتوي نفس الجنس على أنواع أخرى تصيب الحيوانات ولكن ليس الإنسان فيما يبدو. إن العوامل الإمراضية البشرية في هذه المجموعة لها مستودعات حيوانية وقد تسبب الأمراض لدى الحيوانات أيضاً. تعتبر عضويات مجموعة الإيرليخيّة Ehrlichia جراثيم داخل خلوية مجبرة تصنف من حيث التسمية مع الريكتسيّة ولها نواقل من القراد رغم أن N sennetsu قد تنتقل عند تناول سمك مصاب بالمَثْقوبَة trematode. انظر الجدول 15-1.

خصائص الإيرليخيّة Ehrlichiae:

جراثيم صغيرة (0.5 مكرون) سلبية الغرام ، تصيب الكريات البيض الجوالة حيث تتكاثر ضمن فجوات البلعمة وتشكل عناقيد مع مظهر وجود مشتملات.

تسمى هذه العناقيد تُوتِيَّة morulae وهي مشتقة من كلمة لاتينية تعني التوت. يوجد تشابه بين الإيرليخيّة والمُتَدَثِّرَة في أن كليهما يوجد في فجوات داخل خلوية. هذا ورغم أن الإيرليخيّة تشبه الريكتسيّة في أنها قادرة على اصطناع ATP إلا أن المُتَدَثِّرَة غير قادرة على اصطناع ATP.

الموجودات السريرية:

لتظاهرات السريرية لداء ehrlichiosis عند الإنسان غير نوعية: حمى ــ نوافض ــ صداع ــ ألم عضلي ــ غثيان أو إقياء ــ قمه ــ فقدان وزن. هذه المظاهر شبيهة بحُمّى الجبالِ الصَّخْرِيَّةِ المُبَقَّعَة دون وجود الطفح. ولكن تسبب E.chaffeensis وكذلك A.phagocytophilum مرضاً مميتاً غالباً بنسبة أقل (الشكل 15-5). تشير دراسات الانتشار المصلي إلى حدوث داء ehrlichasis تحت سريري بنسبة كبيرة.

التشخيص المخبري:

يتأكد التشخيص بملاحظة وجود تُوتِيَّة morulae نموذجية في كريات الدم البيضاء. يمكن أيضاً استخدام الاختبار الضدي بالتألق غير المباشر لتأكيد التشخيص. يتم قياس الأضداد المضادة

ـ E.chaffeensis و A.phagocytophilum ويستخدم E.chaffensis أيضاً كركازة
ـ E.ewingii لأن النوعين يشتركان في المستضدات.



الشكل 15-6: ملخص لأمراض الريكتسية



الشكل15-5:الأمراض الناجمة عن Ehrlichia

يُقدم انْقِلاَبُ تَفاعُلِيَّةِ المَصل من < 64/1 إلى ≤ 128/1 أو ارتفاع أربعة أضعاف أو أكثر في عيار الأضداد تشخيصاً مصلياً مؤكداً لداء ehrlichiosis البشري في الوحيدات عند مريض لديه صورة سريرية موافقة للمرض.لقد تم ذكر طرائق عديدة للكشف بطريقة PCR للإيرليخيَّة في الدم مع وجود EDTA كمانع تخثر. يمكن أيضاً استخدام الزرع باستخدام أنواع مختلفة من

الخطوط الخلوية للزرع الخلوي. PCR والزرع يجري في المخابر المرجعية وفي عدد محدود من المخابر التجارية.

المعالجة:

التتراسيكلين بشكل الدوكسي سيكلين قاتل للإيرليخيّة وهو العلاج المفضل. كما أن الريفامبسين أيضاً قاتل للإيرليخيّة.

الوبائيات والوقاية:

إن معدل حدوث داء ehrlichioses البشري ليس محدداً بشكل جيد. في أوكلاهوما (في USA) التي تضم أعلى معدل لحدوث حُمّى الجبالِ الصَّخْرِيَّةِ المُبَقَّعَة ، وداء ehrlichiosis البشري في الوحيدات شائع أيضاً. يعتقد أن ehrlichiosis البشري في المحببات يحدث بمعدل حوالي 15 حالة لكل 100.000 من الناس في الجزء الغربي الأوسط العلوي من أوكلاهوما وبمعدلات عالية في مقاطعات معينة.

تحدث أكثر من 90% من الحالات بين وسط نيسان وتشرين الأول، وتحدث أكثر من 80% من الحالات لدى الرجال. يقدم معظم المرضى قصص تعرض للقراد خلال الشهر السابق لبدء المرض.

الفصل السادس عشر

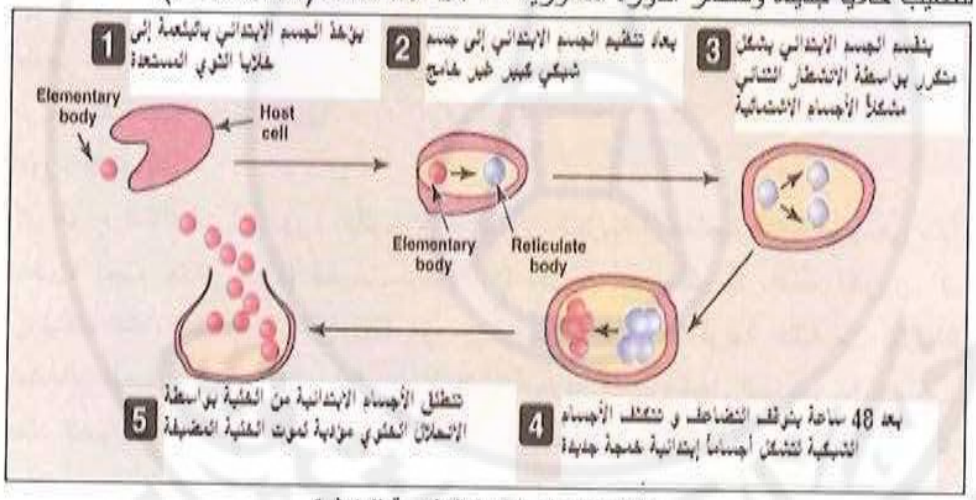
المُتَدَثِّرَة Chlamydiae

تنقسم المُتَدَثِّرَة Chlamydiae التي تصيب الإنسان إلى ثلاثة أنواع : المُتَدَثِّرَة الحَثَرِيَّة Chlamydia trachomatis و المُتَدَثِّرَة الرئوية chlamydia pneumoniae و المُتَدَثِّرَة البَبَّغائِيَّة chlamydia psittaci على أساس التركيب المستضدي والمشتملات داخل الخلوية والحساسية تجاه السلفوناميدات وإحداث المرض. يوجد نوع رابع chlamydia pecorum يصيب عدة أنواع من الحيوانات لكن ليس من المعروف أنه يصيب الإنسان. تُبدي كافة أنواع المُتَدَثِّرات علامات شكلية متشابهة وتشترك في مجموعة من المستضدات وتتكاثر في هيولى خلايا الثوي من خلال دورة تطورية مميزة. يمكن رؤية المُتَدَثِّرَة كعصيات سلبية الغرام تفتقد إلى آليات إنتاج الطاقة الاستقلابية ولا تستطيع اصطناع ATP. وهذا العوز يجعل وجودها يقتصر على داخل الخلايا حيث توفر خلية الثوي الوسائط الغنية بالطاقة، وبذلك فإن المُتَدَثِّرَة هي طفيليات مجبرة داخل خلوية.

الدورة التطورية:

كل أنواع المُتَدَثِّرات لها دورة تكاثرية مشتركة. إن الجزيئة الإخماجية الثابتة بيئياً هي خلية صغيرة (جِسْم ابتدائيّ EB) قطرها حوالي 0.3 مكرون مع نوكليوئيد بكثافة ألكترون. إن بروتينات غشاء الجِسْم الابتدائيّ EB هي بروتينات غشائية ذات درجة عالية من الارتباط المتقاطع. للجِسْم الابتدائيّ ألفة عالية تجاه الخلايا الظهارية للثوي ويدخل إليها بسرعة. قد يكون هناك العديد من المواد اللاصقة adhesins والمستقبلات وآليات الدخول. يُحتمل على الأرجح أن البروتيوغليكانات المشابهة للبوتاس المُكَبْرَت heparan sulfate والموجودة على سطح المُتَدَثِّرَة الحَثَرِيَّة تتواسط على الأقل التفاعل المتبادل الأولي بين الجِسْم الابتدائيّ EB وخلايا الثوي. تتضمن المواد الأخرى المساعدة على الالتصاق بروتين الغشاء الخارجي الرئيسي (MOMP)، وبروتين الغشاء الخارجي الرئيسي المُرْتَبِط بالغليكوزيل (glycosylated MOMP) والبروتينات السطحية الأخرى. هذا وتتنوع أيضاً الآليات التي يُعتقد أنها تتواسط دخول الجرثوم إلى خلية الثوي. تشاهد الأجسام الابتدائيّة EB عادة مرتبطة قرب قاعدة الشعيرات الصغيرة حيث يتم لاحقاً بلعمتها من قبل خلية الثوي. ويبدو أن هناك أكثر من آلية

واحدة تعمل: الالْتِقام endocytosis المتواسط بالمستقبل إلى الفجوات المغلفة بـ clathrin والاحْتِساء pinocytosis بواسطة فجوات غير مغلفة. يُثَبِّط الالتحام بالليزوزومات بآلية غير معروفة مما يؤدي لنشوء بيئة واقية مرتبطة بالغشاء حول المُتَدَثِّرَة . بعد الدخول بفترة قصيرة إلى خلية الثوي لا تبقى الروابط ثُنائِيُة السَّلْفيد للبروتين الغشائي للجسم الإبتدائي EB مرتبطة بشكل متقاطع (عرضي) بينما يُعاد تنظيم خلية الجسم الإبتدائي باتجاه خلية أكبر تسمى الجسم الشبكي (RB) الذي يقيس حوالي 0.5–1 مكرون وخال من النوكليوئيد. ينمو RB ضمن الفجوة المرتبطة بالغشاء ويكبر حجمه وينقسم بشكل متكرر بواسطة الانقسام الثنائي وفي النهاية تصبح الفجوة ممتلئة بشكل كامل بالأجسام الإبتدائية المشتقة من الأجسام الشبكية لتشكيل مشتملات سيتوبلاسمية. يمكن للأجسام الابتدائية المتشكلة حديثاً أن تتحرر من خلية الثوي لتصيب خلايا جديدة وتستمر الدورة التطورية لـ 24–48 ساعة (الشكل 16–1).



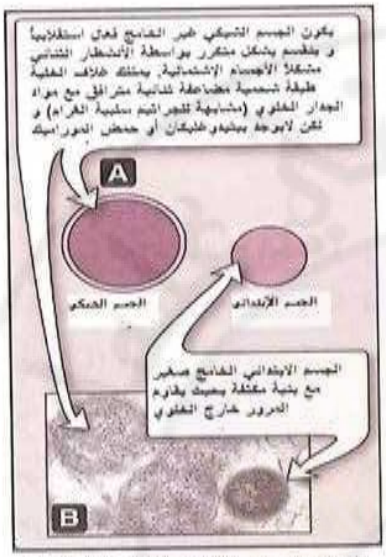
الشكل 16–1: الدورة التطورية للمتدثرة

البنية والتركيب الكيميائي:

يشابه الجدار الخلوي الخارجي في المُتَدَثِّرَة الجدار الخلوي للجراثيم سلبية الغرام. وله محتوى مرتفع نسبياً من الليبيد وهو صلب لكنه لا يحتوي على ببتيدوغليكان جرثومي ونموذجي وربما يحتوي على مادة رُباعيُة الببتيد مرتبطة. تتواجد البروتينات الرابطة للبنسلين في المُتَدَثِّرَة ويَتثبط تشكل الجدار الخلوي للمُتَدَثِّرَة بالبنسلينات والأدوية الأخرى التي تثبط عملية

transpeptidation للببتيدوغليكان الجرثومي. وليس لليزوزيم تأثير على الجدار الخلوي للمُتَدَثِّرَة.

يبدو أن حمض N-Acetylmuramic غير موجود في الجدار الخلوي للمُتَدَثِّرَة. يتواجد كل من الـ DNA والـ RNA في الأجسام الإبتدائية والشبكية. تحتوي الأجسام الشبكية على RNA أكثر بمقدار أربع مرات من DNA بينما تحتوي الأجسام الابتدائية على مقادير متساوية تقريباً من RNA و DNA. يتركز معظم DNA الأجسام الابتدائية في النوكليوئيد المركزي بينما يتواجد معظم الـ RNA في الريبوزومات. يشابه المجين الحلقي للمُتَدَثِّرَة ($MW7x10^8$) الصبغيات الجرثومية هذا وقد تم تحديد المتوالية الكاملة لمجين المُتَدَثِّرَة كجزء من دراسة المجين.



الشكل 16-2: الملامح البنيوية للمتدثرة

A : مخطط ترسيمي

B : صورة مجهرية إلكترونية

خصائص التلون:

للمُتَدَثِّرَة خصائص تلون مميزة (مشابهة للريكتسية). تتلون الأجسام الابتدائية باللون الأرجواني بتلوين غيمزا(بعكس اللون الأزرق لهيولى خلية الثوي) بينما تتلون الأجسام الشبكية الأكبر وغير الإخماجية بالأزرق بتلوين غيمزا. يكون تفاعل غرام للمُتَدَثِّرَة سلبي أو متغير وليس مفيداً في تشخيص هذه الجراثيم. تتلون جزيئات المُتَدَثِّرَة والمشتملات بشكل لامع بالتألق المناعي بوجود أضداد نوعية للمجموعة أو نوعية للنوع أو نوعية للنمط المصلي.

تبدو المشتملات داخل الخلوية الناضجة المتشكلة بشكل كامل للمُتَدَثِّرَة الحَثَرِيَّة على شكل كتل مُكْتَنِزة قرب النواة وتأخذ لوناً أرجوانياً غامقاً عند تلوينها بتلوين غيمزا بسبب الجزيئات الناضجة المتكاثفة. إذا تم التلوين بمحلول بود لوغول الممدد فإن بعض مشتملات المُتَدَثِّرَة الحَثَرِيَّة (وليس المُتَدَثِّرَة الرئوية أو المُتَدَثِّرَة البَبْغائِيَّة) تظهر بلون بني بسبب مادة الغليكُوجين

المحيطة بالجزيئات. هذا وتشاهد مشتملات المُتَدَثِّرَة البَيْغائِيَّة بشكل تكتلات منتشرة داخل الهَيولَى.

المستضدات:

تمتلك المُتَدَثِّرَة مستضدات نوعية مشتركة في نفس المجموعة (الجنس) وهي عبارة عن عَديد السُّكاريد الشَّحْمِيّ الثابت بالحرارة مع حمض 2-keto-3-deoxyoctanoic كمكون مناعي مسيطر.

يمكن كشف الأضداد المضادة لهذه المستضدات النوعية للجنس بواسطة تثبيت المتممة (CF) والتألق المناعي. المستضدات النوعية للنوع أو للنمط المصلي(للضَرْب المَصْلِيّ) هي بشكل رئيسي بروتينات الغشاء الخارجي. يمكن كشف المستضدات النوعية أفضل ما يمكن بالتألق المناعي وخاصة باستخدام الأضداد وحيدة النسيلة. تكون الأضداد النوعية مشتركة بين عدد محدود فقط من المُتَدَثِّرات لكن جرثوماً معيناً قد يحتوي العديد من المستضدات النوعية. هناك على الأقل 15 نمطاً مصلياً من المُتَدَثِّرَة الحَثَرِيَّة وهي تتضمن C-K, Ba, B, A و L1-L3. يمكن إظهار وجود العديد من الأنماط المصلية للمُتَدَثِّرَةُ البَيْغائِيَّة بواسطة تثبيت المتممة (CF) واختبارات التألق المناعي المِكْرَوِيّة. تم ذكر وجود نوع مصلي واحد فقط من المُتَدَثِّرَة الرئوية (الجدول 16-1).

Species and serotype	Disease
C. trachomatis A, B, C	• Trachoma
D – K	• Cervicitis • Endometritis • Epididymitis • Inclusion conjunctivitis of the newborn (ICN) or adult • Infant pneumonia syndrome • Nongonococcal urethritis • Proctitis • Salpingitis
L_1, L_2, L_3	• Lymphogranuloma venereum (LGV)
C. psittaci Many	• Pneumonia (psittacosis)
C. pneumoniae One	Acute respiratory diseases, including: • Bronchitis • Pharyngitis • Pneumonia • Sinusitis

الجدول 16-1: الارتباط بين الأنواع و الأنماط المصلية للمتدثرة وبين المرض

النمو والاستقلاب:

تحتاج المُتَدَثِّرَة إلى مَوْئِل(مسكن) داخل خلوي لأنها غير قادرة على اصطناع ATP وتعتمد على الخلية المضيفة من أجل احتياجات الطاقة. تنمو المُتَدَثِّرَة في المزارع على أنواع مختلفة من الخطوط الخلوية حقيقية النواة. من الشائع لعزل المُتَدَثِّرَة استخدام خلايا McCoy المعالجة بالسيكلوهكسيميد (مُضادٌ لِلفُطْرِيَّاتِ الرِّمَّامَة). يكون نمو المُتَدَثِّرَة الرئوية أفضل في خلايا HL أو HEp-2. وتتكاثر كافة أنواع المُتَدَثِّرَة في أجنة بيوض الدجاج وخاصة في الكيس المُحّيّ.

لبعض أنواع المُتَدَثِّرَة استقلاب داخلي مثل بقية الجراثيم، ويمكنها أن تحرر Co2 من الغلوكوز والبيروفات والغلوتامات وتحتوي أيضاً على أنزيمات دي هيدروجيناز لكنها تحتاج إلى وسائط غنية بالطاقة من خلية الثوي كي تقوم بنشاطات الاصطناع الحيوي.

يمكن تثبيط تنسخ المُتَدَثِّرَة بواسطة العديد من الأدوية المضادة للجراثيم. تؤدي مثبطات الجدار الخلوي مثل البنسلينات والسيفالوسبورينات إلى إنتاج أشكال معيبة في الشكل لكنها ليست فعالة في الأمراض السريرية. إن مثبطات اصطناع البروتين (التتراسيكلينات والإريثروميسين) فعالة في معظم الأخماج السريرية. تصطنع ذراري المُتَدَثِّرَة الحَثَرِيَّة الفولات Folates وتكون مؤهبة للتثبيط بواسطة السلفوناميدات. تعتبر الأمينوغليكوزيدات غير مثبطة للمُتَدَثِّرات.

خصائص العلاقة بين الثوي والطفيلي:

إن العلامة البيولوجية البارزة للإصابة الخمجية بالمُتَدَثِّرَة هي التوازن الذي يتم الوصول إليه غالباً بين الثوي والطفيلي مما يؤدي للبقاء المديد للخمج. يكون الخمج تحت السريري هو القاعدة والاستثناء هو ظهور المرض بشكل واضح لدى الأثوياء الطبيعيين لهذه الجراثيم. غالباً ما يؤدي الانتشار من نوع لآخر (مثلاً من الطيور إلى البشر كما في الداء الببغائي Psittacosis) إلى المرض. يقوم الثوي المصاب بإنتاج الأضداد تجاه المستضدات العديدة للمُتَدَثِّرَة بشكل منتظم ويكون لهذه الأضداد تأثير وقائي بسيط ضد عودة الخمج.

يبقى غالباً العامل المسبب للخمج بوجود عيارات ضدية مرتفعة. قد تؤدي المعالجة باستخدام أدوية فعالة مضادة للجراثيم (مثل التتراسيكلينات) ولفترات مديدة إلى تخلص الثوي المصاب من المُتَدَثِّرَة . يمكن أن تثبط المعالجة الباكرة جداً والمكثفة تشكل الأضداد. قد تثبط المعالجة

المتأخرة باستخدام الأدوية المضادة للجراثيم بجرعات معتدلة المرض لكنها تسمح ببقاء العامل المسبب للخمج في الأنسجة.

ما يزال تمنيع البشر غير ناجح في الوقاية من عودة الخمج. تؤدي غالباً الإصابة السابقة بالخمج أو التمنيع إلى مرض أقل شدة عند عودة الخمج، لكن يزيد في بعض الأوقات فرط الحساسية المرافق من الالتهاب والتندب (كما في الحَثَر).

التصنيف:

تصنف المُتَدَثِّرَة وفقاً لقدرتها الممرضة ونوع الثوي والفوارق المستضدية والطرق الأخرى. لقد تم تحديد خصائص الأنواع الثلاثة التي تصيب البشر (انظر الجدول16-2).

.	المتدثرة الحثرية	المتدثرة الرئوية	المتدثرة البيغائية
شكل المشتملات	مدور، حويصلي	مدور، كثيف	كبير، مختلف الشكل، كثيف
وجود الغليكوجين في المشتملات	نعم	لا	لا
شكل الأجسام الإبتدائية	مدور	كمثري الشكل، مدور	مدور
الحساسية للسلفوناميد	نعم	لا	لا
تماثل الـ DNA مع المتدثرات الرئوية	< %10	%100	< %10
البلازميد	نعم	لا	نعم
الضروب المصلية	15	1	≤ 4
الثوي الطبيعي	الإنسان	الإنسان	الطيور
طرق الإنتقال	إنسان لإنسان، الأم للوليد	إنسان لإنسان منقولاً بالهواء	طيور للإنسان منقولاً بالهواء
الأمراض الرئيسية	الحثر، الأمراض المنقولة جنسياً، الالتهاب الرئوي عند الرضيع، وَرَم حُبَيبِي لمُلفي مَنقُول جِنسِيّاً	التهاب رئوي، التهاب قصبات، التهاب بلعوم، التهاب جيوب	الداء البيغائي، التهاب رئوي، حمى مجهولة السبب

الجدول 16-2: الصفات الرئيسية للمتدثرات

أ ــ المُتَدَثِّرَةُ الحَثَرِيَّة C.Trachomatis:

يُنتج هذا النوع مشتملات مُكْتَنزة داخل الهيولى تحتوي على الغليكوجين ويُثبط عادة بالسلفوناميدات.

يضم هذا النوع عوامل مسببة لأمراض بشرية مثل الحَثَر trachoma، والْتِهابُ المُلْتَحِمَةِ الاشْتِمالِيّ ، والْتِهاب الإحْلِيلِ اللاسَيَلانِيّ ، الْتِهابُ النُّفير (في الأذن)، الْتِهابُ عُنُق الرَّحِم ، التهاب الرئة عند الرضع، وورَمٌ حُبَيبِيٌّ لِمَفِيٌّ مَنْقُولٌ جِنْسِيّاً lymphogranuloma venereum. كما ويوجد نمط مختلف من المُتَدَثِّرَةُ الحَثَرِيَّة مسبب لالتهاب الرئة عند الفأر.

ب ــ المُتَدَثِّرَة الرئوية C.Pneumoniae:

يُحدث هذا النوع مشتملات داخل هيولية تفتقد إلى الغليكوجين وهو مقاوم عادة للسلفوناميدات ويسبب أخماجاً في السبيل التنفسي عند البشر.

جـ ــ المُتَدَثِّرَةُ البَبَّغائِيَّة C.Psittaci :

يُنتج هذا النوع مشتملات داخل هيولية منتشرة تفتقد إلى الغليكوجين وهي مقاومة عادة للسلفوناميدات وتضم عوامل مرض الدّاءُ البَبَّغائِيّ psittacosis لدى البشر و دَاءُ الطُّيُور (الدّاءُ البَبَّغائِيّ ornithosis) في الطيور والتهاب الرئة والسحايا، والتهاب الرئة الهري وأمراض حيوانية أخرى

المُتَدَثِّرَة الحَثَرِيَّة Chlamydia trachomatis :

الأخماج العينية والتناسلية والتنفسية:

البشر هم الأثوياء الطبيعيين للمتدثرة الحثرية. يمكن للقرود والشامبانزي أن تصاب في عيونها وجهازها التناسلي. تتنسخ المُتَدَثِّرَة الحَثَرِيَّة أيضاً في الخلايا في المزرعة الخلوية. المُتَدَثِّرَة الحَثَرِيَّة من أنماط مصلية متعددة تتنسخ أو تتكاثر بشكل مختلف. لا تنمو العُزلات من حالات الحَثَر بشكل جيد كما هو الحال في حال عزلها من الورم الحبيبي اللمفي المنقول جنسياً أو الأخماج التناسلية. يؤدي التنسخ داخل الهيولى لتشكل مشتملات مُكْتَنزة مع مادة غليكوجين وتكون الأجسام الإبتدائية متوضعة فيها. تسمح المصول الضدية النوعية للنمط المناعي بتنميط العُزلات مما يعطي نتائج مماثلة للتي نحصل عليها بالتنميط بواسطة التألق المناعي المِكْرَوِيّ.

الأنماط المصلية المرتبطة بشكل نوعي مع الحَثَر (التراخوما) المُتَوَطِّن هي: A و B و Ba و C وأما المرتبطة مع الأمراض المنتقلة جنسياً فهي D-K وأما التي تسبب الوَرَم الحُبَيبِيّ اللمفي المَنْقُول جِنْسِيًّا فهي L1 و L2 و L3 (الجدول 16-1).

الحَثَر Trachoma :

الحَثَر أو التراخوما مرض عيني قديم مشروح بشكل جيد في Ebers Papyrus الذي كُتب في مصر قبل 3800 سنة. وهو الْتِهاب قَرْنِيَّة ومُلْتَحِمَة مزمن يبدأ بتغيرات التهابية حادة في القرنية والملتحمة ويتطور إلى التندب والعمى.

الموجودات السريرية:

في الأخماج البشرية التجريبية كانت فترة الحضانة لخمج الملتحمة بالمُتَدَثِّرَة هي 3 – 10 أيام. في المناطق المَوْطُوْنَة ، يحدث الخمج الأولي خلال الطفولة الباكرة، أما بدء المرض الناتج طويل الأمد (التراخوما) فيكون مخاتلاً. يختلط خمج المُتَدَثِّرَة غالباً مع التهاب الملتحمة الجرثومي في المناطق المَوْطُوْنَة ويؤدي كلاهما معاً لإحداث الصورة السريرية. من الأعراض الباكرة للتراخوما هي الدَمَعان والإفرازات القيحية المخاطية و تَبَيُّغ الملتحمة وضخامة جريبية. يظهر الفحص المجهري للقرنية وجود الْتِهابُ القَرْنِيَّة الظهاري، رشاحات تحت ظهارية، وامتداد الأوعية الطرفية باتجاه القرنية (سَبَل)،وهناك تندب في الملتحمة وتشوهات في الجفن (شتر داخلي – ظهور ما يشبه الشعر) وإصابة إضافية بسبب امتداد الأهداب عبر القرنية. يتطور فقدان البصر خلال فترة سنوات نتيجة الخمج الجرثومي الثانوي. لكن ليس هناك أعراض أو علامات جهازية للخمج.

التشخيص المخبري:

أ – الزرع:

توجد المشتملات الهيولية النموذجية في الخلايا الظهارية لكشاطات الملتحمة الملونة بأضداد متألقة أو بطريقة غيمزا. يحدث ذلك غالباً في المراحل الباكرة من المرض وعلى الجزء العلوي من الملتحمة.

تُلَقح كشاطة الملتحمة إلى مزرعة خلوية لخلايا McCoy معالجة بالسيكلوهكسيميد يسمح بنمو المُتَدَثِّرَة الحَثَرِيَّة إذا كان عدد الجزيئات الإخماجية الحية كبيراً بشكل كاف. و يزيد من حساسية

الطريقة تثفيل اللَقيحَة قبل إدخالها إلى هذه الخلايا. يمكن إجراء التشخيص أحياناً خلال المرور الأول في الخلايا بعد 2-3 أيام من الحضن عن طريق البحث عن المشتملات بواسطة التألق المناعي أو التلوين بالإيودين أو تلوين غيمزا.

ب ــ الدراسة المصلية:

يتطور غالباً لدى الأشخاص المصابين أضداد المجموعة والأضداد النوعية للنمط المصلي في المصل وفي مفرزات العين. يعتبر التألق المناعي الطريقة الأكثر حساسية لهذا الكشف. إن الأضداد العينية أو المصلية كليهما لا يقدمان مقاومة كافية تجاه عودة الخمج.

المعالجة:

في المناطق المَوْطُونَة تم استخدام السلفوناميدات والإريثروميسين والتتراسيكلينات لتثبيط المُتَدَثِّرَة والجراثيم التي تسبب أخماجاً عينية. إن التطبيق الموضعي الدوري لهذه الأدوية على الملتحمة لكافة أفراد المجتمع يتم دعمه أحياناً بجرعات فموية وتختلف جرعة إعطاء الأدوية ومدى تكرارها حسب المنطقة الجغرافية وشدة التراخوما المَوْطُونَة. يمكن أن تؤدي جرعة شهرية واحدة فقط من 300 مع من الدوكسيسيكلين إلى تحسن سريري واضح وتنقص من خطر الإصابة بفقدان البصر. ولا يوصى بالتطبيق الموضعي للستيروئيدات القشرية وقد يؤدي لعودة نشاط الحَثَر(التراخوما) الكامن. يمكن أن تبقى المُتَدَثِّرَة خلال وبعد المعالجة الدوائية ومن الشائع حدوث عودة النشاط.

الوبائيات والضبط:

يعتقد أن أكثر من 400 مليون شخص في أنحاء العالم لديهم إصابة بالحَثَر وأن 20 مليون مصابين بالعمى بسببه. إن هذا المرض أكثر انتشاراً في أفريقيا وآسيا وحوض المتوسط حيث تكون الشروط الصحية ضعيفة والماء قليل. في مثل هذه المناطق التي يتوطن فيها الحَثَر بشكل كبير يكون الخمج في الطفولة منتشراً ومن الشائع حدوث فقدان شديد للبصر (ناتج عن الخمج الجرثومي الإضافي المتكرر). في U.S يحدث الحَثَر بشكل حالات فُرَادِيّة في بعض المناطق وتبقى بعض البؤر المَوْطُونَة.

يعتمد ضبط الحَثَر بشكل رئيسي على تحسين المعايير الصحية والمعالجة الدوائية. عندما يرتفع المستوى الاقتصادي الاجتماعي في منطقة ما فإن الحَثَر يصبح أخف وقد يختفي في النهاية. لم

تعطِ اللقاحات التجريبية للحَثَر نتائج مشجعة. قد يكون التصحيح الجراحي لتشوهات الجفن ضرورياً في الحالات المترقية.

الأخماج التناسُلِيّة والْتِهابُ المُلْتَحِمَةِ الاشْتِمالِيّ بالمُتَدَثِّرَة الحَثَرِيَّة :

تسبب الأنماط المصلية D-K من المُتَدَثِّرَة الحَثَرِيَّة أمراضاً تنتقل جنسياً، وخاصة في الدول المتطورة. وقد تحدث أيضاً خمجاً للعين (الْتِهابُ المُلْتَحِمَةِ الاشْتِمالِيّ). تسبب المُتَدَثِّرَة الحَثَرِيَّة عند الرجال الناشطين جنسياً الْتِهاب الإحْلِيلِ اللاسَيَلانِيّ وأحياناً التهاب البربخ. وعند النساء تسبب التهاباً في الإحليل، والتهاب عنق رحم، وداء التهابياً حوضياً والذي قد يسبب العقم والتأهب لحدوث حمل خارج الرحم (منتبذ ectopic). إن كل من هذه المواقع التشريحية للإصابة الخمجية قد يسبب ظهور أعراض وعلامات أو قد يبقى الخمج لا عرضياً لكنه قابل للانتقال إلى الشريك الجنسي. إن نسبة تصل حتى 50% من التهاب الإحليل اللاسيلاني(الرجال) أو المتلازمة الإحليلية (النساء) تعزى إلى المُتَدَثِّرَة وتؤدي لحدوث عُسْر التَّبَوُّل وسيلان غير قيحي وزيادة تواتر التبول. يمكن أن تدخل بشكل ذاتي الإفرازات التناسلية للبالغين المصابين من المريض نفسه إلى الملتحمة وتؤدي لالتهاب ملتحمة اشتمالي وهو خمج عيني يشابه الحَثَر كثيراً. يكتسب حديث الولادة الخمج خلال مروره من قناة ولادية مصابة. يكتسب تقريباً 20 -50% من أطفال الأمهات المصابات الخمج مع 15-20% من الأطفال المصابين يبدون أعراضاً عينية و 10-20% يبدون إصابة في الجهاز التنفسي. يبدأ التهاب الملتحمة الاشتمالي لدى حديث الولادة بشكل التهاب ملتحمة مخاطي قيحي بعد 7-12 يوم من الولادة. وهو يميل إلى أن يخف بتأثير المعالجة بالإريثروميسين أو التتراسيكلين، أو بشكل عفوي بعد أسابيع أو شهور.

أحياناً يبقى التهاب الملتحمة الاشتمالي كخمج مزمن بالمُتَدَثِّرَة مع وجود صورة سريرية لا يمكن تمييزها عن الحَثَر المزمن أو تحت الحاد في مرحلة الطفولة في المناطق غير المَوْطُونَة بالمرض ولا يترافق عادة مع التهاب ملتحمة جرثومي (الشكل 16-3).



الشكل 16-3: التهاب الملتحمة الوليدي الناجم عن المتدثرة الحثرية

التشخيص المخبري:

أ ــ الزرع:

يتم جمع عينات من بطانة عنق الرحم بعد إزالة المفرزات من عنق الرحم. تستخدم مسحة أو فرشاة نسيجية لكشط الخلايا الظهارية من عمق 1-2 سم من بطانة عنق الرحم. وتستخدم طريقة مشابهة لجمع عينات من المهبل أو الإحليل أو الملتحمة. يمكن أيضاً زرع عينات الخزعات من الإحليل أو البربخ. يجب استخدام الـ Dacron أو القطن أو rayon أو ألجينات الكالسيوم على قطعة بلاستيكية لجمع العينة. بينما تكون مواد المسحات الأخرى والمسحات الخشبية سامة للمُتَدَثِّرَة . يجب أن توضع عينات المسحات في وسط نقل للمُتَدَثِّرَة وتحفظ في درجة حرارة البراد قبل نقلها إلى المخبر. تنمو خلايا McCoy على شكل طبقات وحيدة على سَواتر ضمن زجاجات Shell vial . تستخدم بعض المخابر صواني تمديد ذات قاعدة واسعة لكن الزرع بهذه الطريقة ليس بنفس حساسية استخدام Shell vial. تعالج خلايا McCoy بالسيكلوهكسيميد لتثبيط الاستقلاب وزيادة حساسية عزل المُتَدَثِّرَة . تثفل اللَقيحَة من عينة المسحة وتوضع في طبقة الخلايا الوحيدة وتحضن في الدرجة 35-37 س لمدة 48-72 ساعة. يمكن تَلْقيح طبقة خلايا ثانية وبعد الحضن يمكن نقلها إلى طبقة وحيدة أخرى لزيادة الحساسية. تفحص طبقات الخلايا الأحادية بالتألق المناعي المباشر لرؤية المشتملات السيتوبلاسمية. تكون حساسية زروع المُتَدَثِّرَة بهذه الطريقة 80% و النوعية 100 %.

ب ــ الفحص الخلوي(السيتولوجيّ) المباشر (أضداد التألق المباشر DFA) والاختبار المناعي المرتبط بالأنزيم (EIA):

يمكن استخدام اختبارات DFA و EIA المتوافرة تجارياً لكشف المُتَدَثِّرَة الحَثَرِيَّة في المخابر التي تفتقد إلى الخبرة أو وسائل إجراء الزرع. تجمع العينات بتقنيات مشابهة للمستخدمة في جمع عينات الزرع. يمكن استخدام عينات البول في بعض الاختبارات. تعتمد DFA على استخدام أضداد وحيدة النسيلة موجهة ضد مستضد نوعي للنوع على البروتين الغشائي الخارجي الرئيسي للمُتَدَثِّرَة (MOMP). تكشف EIA وجود مستضدات عديد السُكاريد الشَحْميّ نوعية للجنس مستخلصة من أجسام إبتدائية في العينة. إن حساسية DFA هي 80-

90% والنوعية 98-99%. إن حساسية EIA 80-95% والنوعية 98-99% مقارنة مع الزرع.

جـ ـ كشف الحمض النووي:

إن العينات المستخدمة في الطرق الجزيئية لتشخيص المُتَدَثِّرَة الحَثَرِيَّة هي نفسها المستخدمة للزرع، قد يستخدم البول أيضاً. إحدى الطرائق التجارية تستخدم مسبار DNA ذا اللَمَعَان الكيميائيّ (Chemiluminescent DNA probe) الذي يُهجِن إلى متوالية نوعية للنوع من 16s rRNA للمُتَدَثِّرَة .تملك المُتَدَثِّرَة عدد يصل حتى 10^4 من نسخ 16s rRNA. بعد تشكل الهجين يتم امتصاصه ويتم كشف اللَمَعَان الكيميائيّ (Chemiluminescent) في جهاز قياس luminometer. إن الحساسية والنوعية لهذه الطريقة هي حوالي 85% و 98-99% على الترتيب.

كما تم أيضاً تطوير اختبارات تضخيم الحمض النووي وتسويقها. يعتمد أحد هذه الاختبارات على تَفاعُل البوليميراز السِلْسِليّ (PCR) والآخر على تفاعل ليغاز السِلْسِليّ (LCR) . هذه الاختبارات أكثر حساسية من الزرع والاختبارات الأخرى غير المضخمة وتحتاج لإعادة تحديد للحساسية في السجلات المخبرية لخمج المُتَدَثِّرَة . يبدو أن نوعية هذه الاختبارات تقترب من 100%. تعتبر اختبارات تضخيم الحمض النووي الاختبارات المفضلة لتشخيص الأخماج التناسلية للمتدثرة الحثرية.

د ـ الدراسة المصلية:

بسبب الكتلة المستضدية الكبيرة نسبياً للمُتَدَثِّرَة في أخماج الجهاز التناسلي فإن الأضداد المصلية توجد بشكل أكثر شيوعاً مما هي في الحَثَر وبعيارات أعلى. يحدث ارتفاع في عيار الأضداد خلال وبعد خمج المُتَدَثِّرَة . وبسبب الانتشار المرتفع للأخماج التناسلية بالمُتَدَثِّرَة في بعض المجتمعات هناك انتشار مرتفع في أضداد المُتَدَثِّرَة لدى هؤلاء الناس. تُعد الاختبارات المصلية لتشخيص الأخماج التناسلية للمُتَدَثِّرَة غير مفيدة بشكل عام.

يمكن كشف الأضداد خلال الخمج الناشط في الإفرازات التناسلية (مثل عنق الرحم) وهي موجهة ضد النمط المناعي المسبب للإصابة (النمط المصلي).

المعالجة:

من الأمور الأساسية أن تتم معالجة أخماج المُتَدَثِّرَة في نفس الوقت عند الشريكين ولدى نسلهم أيضاً لمنع عودة الخمج. تستخدم التتراسيكلينات(مثل الدوكسي سيكلين) بشكل شائع في الْتِهاب الإحْليلِ اللاسَيَلاَنيّ ولدى الإناث المصابات غير الحوامل. إن الأزيترومايسين فعال ويمكن إعطاؤه إلى النساء الحوامل. يستخدم التتراسيكلين أو الإريثرومايسين بشكل موضعي في الْتِهاب المُلْتَحِمَة الاشْتِمالِيّ وأحياناً بالمشاركة مع دواء جهازي.

الوبائيات والضبط:

إن الخمج التناسلي بالمُتَدَثِّرَة و الْتِهابُ المُلْتَحِمَةِ الاشْتِمالِيّ هي أمراض منتقلة جنسياً تَنْتَشر عن طريق التماس مع الشركاء المصابين. ينشأ التهاب الملتحمة الاشتمالي لدى حديث الولادة عن الإصابة التناسلية لدى الأم. تعتمد الوقاية من الإصابة العينية لدى حديث الولادة على تشخيص ومعالجة الأم الحامل وشريكها. وكما في كل الأمراض المنتقلة جنسياً يمكن أن نأخذ بعين الاعتبار وجود عوامل مسببة متعددة (مكورات بنية - لَولَبِيَّات - المُشَعْرة - الحَلأ - إلخ).

لا يمنع وضع الإريثرومايسين أو التتراسيكلين في عيني حديث الولادة من تطور التهاب الملتحمة الاشتمالي. يعتمد الضبط النهائي لهذه الإصابة وكافة الأمراض المنتقلة جنسياً على الممارسات الجنسية الآمنة وعلى التشخيص الباكر والمعالجة الباكرة للأشخاص المصابين.

الإصابة التنفسية بالمُتَدَثِّرَة الحَثَرِيَّة :

قد تتطور إصابة تنفسية لدى 10-20% من بين جميع حديثي الولادة المصابين من أمهاتهم بعد 2-12 أسبوع من الولادة تنتهي إلى الْتِهاب رِئَوِيّ. قد تكون المُتَدَثِرة الحَثَرية السبب الأكثر شيوعاً للالْتِهاب الرِئَوِيّ عند حديثي الولادة، يحدث تَسَرُّعُ النَّفَس المفاجيء، وسعال انْتِيابِيّ وغياب الحمى و كَثْرَةُ اليُوزينِيّات(الحمضات). يمكن مشاهدة التَصَلُّد في الرئتين و فَرْطُ الانْتِفاخ بالأشِعَّة السينيَّة. يجب أن يشك بالتشخيص إذا تطور الالْتِهَاب الرِئَوِيّ لدى حديث ولادة لديه التهاب ملتحمة اشتمالي ويمكن إثبات التشخيص بعزل المُتَدَثِرة الحَثَرية من الإفرازات التنفسية. في مثل هذه الحالات من الالْتِهَاب الرِئَوِيّ لدى حديثي الولادة فإن عيار أضداد IgM للمُتَدَثِرة الحَثَرية 32/1 أو أكثر يعتبر مشخصاً. إن الإريثرومايسين الجهازي هو معالجة فعالة في الحالات الشديدة.

يظهر غالباً لدى البالغين الذين لديهم التهاب ملتحمة اشتمالي أعراض السَّبيل التَّنَفُّسِيّ العلوي(مثل أَلَم أُذُن- التهاب أذن - انسداد أنف - الْتِهاب بُلْعوم) ، ربما ينتج ذلك عن تصريف المُتَدَثِّرَة المسببة للخمج من خلال القَناة الأَنْفِيَّة الدَّمْعِيَّة. إن الالْتِهَاب الرِئَوِيّ غير شائع لدى البالغين.

الوَرَم الحُبَيبِيّ اللمفيّ المَنْقُول جِنْسِيّاً:

مرض منتقل جنسياً سببه المُتدَثرة الحَثَرية ويتميز بالتهاب العُقْد الأُرْبِيَّة القيحي وهو أكثر شيوعاً في المناخات المدارية.

خصائص العامل المسبب:

تحتوي الجزيئات على مستضدات مجموعة المُتدَثرة الثابتة بالحرارة المثبتة للمتممة CF وهي خاصية تشترك بها مع كافة أنواع المُتَدَثِّرَة.وهي تحتوي أيضاً على واحدة من ثلاثة مستضدات للأنماط المصلية (L1-L3)، والتي يمكن تحديدها بالتألق المناعي. تحتوي الجزيئات الإخماجية على جَوْهَر سُمِّيّ.

الموجودات السريرية:

تتطور بعد التعرض بعدة أيام إلى عدة أسابيع حطاطة صغيرة أو حويصلة على أي جزء من الأعضاء التناسلية الخارجية أو الشرج أو المستقيم أو أي جزء آخر. قد تتقرح الآفة لكنها تبقى عادة غير ملاحظة وتشفى خلال أيام قليلة. تتضخم بعد ذلك مباشرة العقد اللمفية في المنطقة وتميل إلى أن تصبح مؤلمة. تصاب غالباً لدى الرجال العقد الأربية فوق وتحت رباط بوبار (الرِّباط الأُرْبِيّ) ويتحول لون الجلد فوقها إلى الأرجواني وفي النهاية يخرج منها قيح. تصاب غالباً لدى الإناث والذكور المصابين بالشذوذ الجنسي العقد حول المستقيم ويحدث سيلان قيحي مخاطي دموي من الشرج. قد يلاحظ غالباً التهاب عقد لمفية في السلاسل العنقية.

غالباً ما يلاحظ خلال مرحلة التهاب العقد اللمفية الفعال أعراض جهازية واضحة تتضمن الحمى، الصداع، التهاب ملحتمة، حَالَة سِحَائِيَّة، طفحاً جلدياً، غثياناً، إقياء، ألم مفاصل، التهاب سحايا، التهاب مفصل، و قد يحدث نادراً الْتِهاب التَّأمور.

إذا لم تعط معالجة فعالة في هذه المرحلة فقد تتطور العملية الالتهابية المزمنة إلى تليف وانسداد لمفي وتضيق مستقيم. وقد يؤدي الانسداد اللمفي إلى داء الفيل في القضيب أو الصفن أو الفَرْج.

وقد يؤدي الْتِهابُ المُستَقيم لدى النساء أو الرجال الشاذين جنسياً إلى تضيق مترق للمستقيم وانسداد سِّيني مُستَقيمي وتشكل ناسور.

التشخيص المخبري:

أ ــ اللطاخات:

يمكن تلوين القيح أو الخزعة لكن نادراً ما يتم التعرف على الجزيئات.

ب ــ الزرع:

يتم تَلْقيح المادة المشكوك بها إلى مزرعة خلايا McCoy. يمكن معالجة اللَقيحَة بأحد الأمينوغليكوزيدات (لكن ليس البنسلين) لتقليل التلوث الجرثومي. يتم تشخيص العامل من خلال الشكل والاختبارات المصلية.

جـ ــ الدراسة المصلية:

تظهر الأضداد غالباً بتفاعل CF. يصبح الاختبار إيجابياً بعد 2-4 أسابيع من بدء المرض وحينها يمكن أحياناً إظهار فرط الحساسية الجلدية. في الحالة المتوافقة سريرياً يكون ارتفاع عيار الأضداد أو عيار وحيد أكثر من 64/1 هو دليل جيد على الخمج الفعال. وإذا نجحت المعالجة في اجتثاث المرض يهبط عيار CF . يمكن أن يعتمد التشخيص المصلي للوَرَم الحُبَيبِيّ اللمفيّ المَنقُول جِنْسِيًّاً على التألق المناعي لكن الأضداد تكون قابلة للتفاعل مع العديد من مستضدات المُتَدَثِّرَة.

المناعة:

تميل الأخماج غير المعالجة إلى أن تكون مزمنة مع بقاء الجرثوم لسنوات عديدة ، وقليل ما هو معروف حول المناعة الفاعلة. إن الوجود المشترك للخمج الكامن والأضداد والتفاعلات المُتَواسَطَة بالخَلايَا نموذجي للعديد من أخماج المُتَدَثِّرَة .

المعالجة:

تم استخدام السلفوناميدات والتتراسيكلينات مع الحصول على نتائج جيدة وخاصة في المراحل الباكرة . هناك نقص ملحوظ في أضداد تثبيت المتممة لدى بعض الأشخاص المعالجين بالأدوية مما قد يشير إلى أن العامل المسبب للخمج قد تم التخلص منه من الجسم. تحتاج المراحل المتأخرة إلى الجراحة.

الوبائيات والضبط:

رغم معدل الحدوث المرتفع للورَم الحُبَيبيّ اللمفيّ المَنقُول جنْسيًّا في المناطق المدارية وتحت المدارية فإن هذا الخمج يحدث في كل أنحاء العالم. ينتشر المرض غالباً بالاتصال الجنسي، لكن لا يقتصر على ذلك. قد تكون بوابة الدخول العين أحياناً (التهاب ملتحمة مع متلازمة عينية غدية). تعمل الأجهزة التناسلية والمستقيم للأشخاص المصابين بشكل مزمن (وأحياناً لا عرضيين) كمستودعات للخمج . إن العاملين في المخابر المتعرضين لحلالات هوائية (ضَبُوب) من الأنماط المصلية للمُتدثرة الحثَرية L1-L3 قد يتطور لديهم التهاب رئوي بالمُتَدَثِّرَة مع تَضَخُّم عُقَد لِمْفِيَّة مَنصِفِيّ ونَقيرِيّ . إذا تم التعرف على وجود الخمج فإن المعالجة بالتتراسيكلين أو الإريثروميسين تكون فعالة.

تنطبق أيضاً الوسائل المستخدمة لضبط الأمراض الأخرى المنتقلة جنسياً على ضبط الورَم الحُبَيبيّ اللمفيّ المَنقُول جنْسيًّا.

إن من الأمور الأساسية التعرف على الحالة والمعالجة الباكرة وضبط الأشخاص المصابين.

المُتَدَثِّرَة الرئوية والأخماج التنفسية:

تم الحصول على أول ذرية مُتَدَثِّرَة رئوية (TWAR) في الستينيات من القرن الماضي من زرع الكيسُ المُحّيّ لمُضْغَةِ الدجاج. بعد تطور طرق الزرع الخلوي تم الاعتقاد بأن هذه الذرية الأولية هي عُضْو من أنواع المُتَدَثِّرَةُ البَيْغائيَّة ولاحقاً تم بشكل نهائي إثبات وجود المُتَدَثِّرَة الرئوية كنوع جديد يسبب أمراضاً تنفسية. البشر هم الأثوياء الوحيدون المعروفون.

خصائص العامل المسبب:

تؤدي المُتَدَثِّرَة الرئوية إلى تشكل مشتملات مدورة كثيفة سلبية الغليكوجين مقاومة للسلفوناميدات مشابهة للمُتَدَثِّرَةُ البَيْغائيَّة (الجدول 16-2). إن الأجسام الإبتدائية أحياناً لها مظهر كُمَثْرَى الشكل. القرابة الورثية في عُزلات (مُستَفْرَدات) المُتَدَثِّرَة الرئوية هي > 95%. وتم إظهار وجود نمط مصلي واحد فقط.

الموجودات السريرية:

معظم أخماج المُتَدَثِّرَة الرئوية لا عرضية أو تترافق مع مرض معتدل لكن ذُكر حدوث أمراض شديدة. ليس هناك علامات أو أعراض تميز بشكل نوعي أخماج المُتَدَثِّرَة الرئوية عن أخماج

العوامل الأخرى. تحدث أمراض في الطرق الهوائية العلوية والسفلية. ومن الشائع حدوث التهاب بلعوم. قد يحدث التهاب جيوب والتهاب أذن وسطى ويترافق بإصابة في الطرق الهوائية السفلية. إن المرض الأول المعروف لهذه الجراثيم هو الْتِهاب رِئَوِي لانَمُوذَجِي مشابه للذي تسببه المفطورات الرئوية. يعتقد أن 5-20% من ذات الرئة (الْتِهاب رِئَوِيّ)المكتسبة في المجتمع لدى الأشخاص في عمر الشباب يكون سببه المُتَدَثِّرَة الرئوية .

التشخيص المخبري:

أ ــ اللطاخات:

يكون الكشف المباشر عن الأجسام الإبتدائية في العينات السريرية باستخدام تقنية أضداد التألق غير حساس، والتلوينات الأخرى لا تُظهِر الجرثوم بشكل فعال.

ب ــ الزرع:

يجب أن توضع عينات مسحات البلعوم في وسط نقل للمُتَدَثِّرَة وتوضع في الدرجة 4 س. تتعطل المُتَدَثِّرَة الرئوية بسرعة في درجة حرارة الغرفة ، وهي تنمو بشكل ضعيف في المزرعة الخلوية وتشكل مشتملات أصغر من أنواع المُتَدَثِّرَة الأخرى. تنمو المُتَدَثِّرَة الرئوية أفضل في خلايا HL و HEp-2 من خلايا HeLa 229 أو McCoy؛ وتستخدم خلايا McCoy على نطاق واسع لزرع المُتدَثرة الحَثَرية.وتزداد حساسية الزرع عند إدخال السيكلوهكسيميد إلى وسط الزرع الخلوي لتثبيط الاستقلاب في الخلايا حقيقية النواة وعن طريق تثفيل اللَقيحَة على الطبقة الخلوية. يكون النمو أفضل في الدرجة 35 س من الدرجة 37 س، وبعد 3 أيام من الحضن تثبت الخلايا ويتم كشف المشتملات بواسطة تلوين الأضداد المتألقة بوجود أضداد نوعية للنوع أو الجنس أو يفضل استخدام أضداد وحيدة النسيلة نوعية للمُتَدَثِّرَة الرئوية متحدة مع الفلوروسيئين. يكون تلوين غيمزا غير حساس ولا تتلون المشتملات سلبية الغليكوجين بالإيودين. من الصعب إلى حد ما تنمية المُتَدَثِّرَة الرئوية حيث يتبين ذلك من عدد العزْلات المذكورة مقارنة مع معدل حدوث الخمج.

جـ ــ الدراسة المصلية:

يعتبر الاختبار المصلي باستخدام التألق المناعي المكروي الطريقة الأكثر حساسية لتشخيص خمج المُتَدَثِّرَة الرئوية. هذا الاختبار نوعي للنوع ويمكن كشف أضداد IgG و IgM باستخدام

الكواشف المناسبة. يؤدي الخمج الأولي لظهور أضداد IgM بعد حوالي 3 أسابيع ويليها أضداد IgG بعد حوالي 6-8 أسابيع. في حالة عودة الخمج قد لا تظهر استجابة IgM أو تكون ضئيلة وتحدث استجابة IgG خلال 1-2 أسبوع. تم اقتراح المعايير التالية من أجل التشخيص المصلي لخمج المُتَدَثِّرَة الرئوية : عيار IgM واحد ≥16/1، عيار واحد لـ IgG ≥512/1، ارتفاع بمقدار أربعة أضعاف في عيارات IgG أو IgM.

يمكن استخدام اختبار تثبيت المتممة لكنه تفاعل لكافة المجموعة ولا يميز خمج المُتَدَثِّرَة الرئوية عن الدَّاء البَبَّغائي أو الوَرَم الحُبَيبي اللِمْفي المَنْقُول جِنْسِيًّا ، وهو أقل حساسية من اختبار التألق المناعي المكروي.

المناعة:

إن ما هو معروف حول المناعة المحتملة المحصنة أو الفاعلة قليل. يمكن أن تحدث أخماج مديدة بالمُتَدَثِّرَة الرئوية، وقد يكون من الشائع وجود حملة لا عرضيين للجرثوم.

المعالجة:

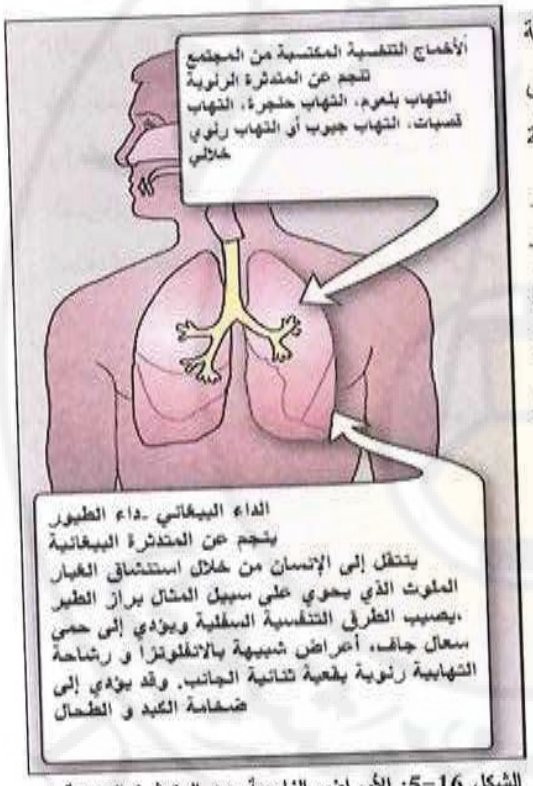
المُتَدَثِّرَة الرئوية حساسة للماكروليدات والتتراسيكلينات وبعض الفلوروكينولون. يبدو أن المعالجة بالدوكسيسيكلين أو الأزيترومايسين أو الكلاريترومايسين تفيد وبشكل جيد المرضى المصابين بخمج المُتَدَثِّرَة الرئوية، لكن هناك معلومات محدودة فقط حول فعالية المعالجة بالصادات. تشير التقارير إلى أن الأمراض قد تستمر أو تنكس بعد الأشواط الروتينية للمعالجة بالإريثروميسين أو الدوكسيسيكلين أو التتراسيكلين. ويجب أن تعطى هذه الأدوية لفترة 10-14 يوماً.

الوبائيات:

تشاهد الإصابة الخمجية بالمُتَدَثِّرَة الرئوية بشكل شائع،حيث يوجد لدى 30 -50% من الناس في أنحاء العالم أضداد ضد المُتَدَثِّرَة الرئوية . إن القليل من الأطفال الصغار لديهم أضداد ولكن بعد عمر 6-8 سنوات يزداد انتشار الأضداد خلال الطفولة والشباب. يكون هذا الخمج في نفس الوقت مُتَوَطِّن ووبائي مع حدوث جائحات متعددة تعزى إلى المُتَدَثِّرَة الرئوية . ليس هناك مستودع حيواني معروف ويفترض أن الانتقال يتم من شخص لآخر وبشكل رئيسي عن الطريق التنفسي.

توجد أدلة تفترض أن المُتَدَثِّرَة الرئوية ترتبط مع التصلب العصيدي للشريان الإكليلي والداء الدماغي الوعائي من خلال الدراسات الوبائية المصلية أو كشف المُتَدَثِّرَة الرئوية في أنسجة التصلب العصيدي، ودراسات الزرع الخلوي، والنماذج الحيوانية واختبارات الوقاية باستخدام صادات. يبدو الارتباط موجوداً لكن هناك حاجة لمزيد من الأبحاث قبل إثبات أو عدم إثبات وجود علاقة سببية.

المُتَدَثِّرَةُ البَبَّغائِيَّة والدَّاء البَبَّغائِيّ Psittacosis :



الشكل 16-5: الأمراض الناجمة عن المتدثرة الرئوية و المتدثرة البيغانية

يَنطبق تعبير الدَّاء البَبَّغائِيّ على الإصابة البشرية بالمُتَدَثِّرَة البَبَّغائِيَّة المكتسبة من خلال التماس مع الطيور وكذلك على الإصابة الخمجية للطيور من فصيلة الببغاء (بَبَّغاءُ ذُو عُرْف cockatoos –الدُّرَّاء parakeets – بَبَّغاء parrots .. إلخ). ينطبق تعبير دَاءُ الطُّيُور Ornithosis على الإصابة الخمجية بعوامل مشابهة من كافة أنماط الطيور المنزلية (حمام – دجاج – بط – إوز – ديك رومي.. إلخ)، والطيور التي تعيش بشكل حر (النورس– البلشون – طائر النوء.. إلخ). تسبب المُتَدَثِّرَة البَبَّغائِيَّة عند البشر طيفاً من المظاهر السريرية تتراوح من الالتهاب الرئوي الشديد وانتان مع معدل وفيات مرتفع إلى إصابة خمجية خفيفة غير ظاهرة.

خصائص العامل المسبب:

يمكن أن تتكاثر المُتَدَثِّرَة البَبَّغائِيَّة في مُضْغة بيوض الدجاج وفي الفئران والحيوانات الأخرى وفي بعض المزارع الخلوية. يقاوم المستضد المثبت للمتممة والثابت في الحرارة والمتفاعل في المجموعة الأنزيمات الحالة للبروتينات ويبدو كنوع من عَديد السُكاريد الشَحْمي. يعطي مُعَالجة خمج المُتَدَثِّرَة البَبَّغائِيَّة بنازِعَة الديوكْسي كُولاَت والتريبسين خُلاَصَات تحتوي المستضدات المثبتة للمتممة المتفاعلة في المجموعة بينما يحتفظ الجدار الخلوي بالمستضد النوعي للنوع. إن الأضداد الموجهة ضد المستضد النوعي للنوع قادرة على تعديل السمية و القدرة الإخماجية (الإعْداء). يمكن إظهار بعض الأنماط المصلية النوعية المميزة لأنواع معينة من الثدييات والطيور عن طريق التنميط باستخدام التألق المناعي. إن تعديل القدرة الإخماجية للعامل الممرض بواسطة الأضداد النوعية أو الوقاية المتصالبة للحيوانات الممنعة يمكن أيضاً استخدامه للتنميط المصلي وتكون النتائج موازية لما نحصل عليه من التنميط باستخدام التألق المناعي.

الإمراضية والتشريح المرضي:

يدخل العامل الممرض من خلال الجهاز التنفسي ويمكن إيجاده في الدم خلال الأسبوعين الأوليين من المرض وقد يوجد في القشع وقت إصابة الرئة. يسبب داء المُتَدَثِّرَة البَبَّغائِيَّة التهاباً رقعياً (لَطْخياً) في الرئتين حيث تبدو المناطق المتصلدة ذات حدود فاصلة واضحة. وتكون الوحيدات مسيطرة في الرشاحة(النَضْحَة). يحدث تغير بسيط فقط في القَصَبات والقُصَيبات. تبدو الآفات مشابهة لما نجده في التهاب الرئة الذي تسببه بعض الفيروسات والمَفْطورات. غالباً ما يحدث تضخم واحتقان في الكبد والطحال والقلب والكلية.

الموجودات السريرية:

إن حدوث بداية مفاجئة للمرض تأخذ شكل إنفلونزا أو التهاب رئوي غير جرثومي لدى شخص متعرض إلى الطيور يفترض وجود الدَّاء البَبَّغائِيّ. يكون متوسط فترة الحضانة حوالي 10 أيام. بينما يكون بدء المرض مفاجئاً عادة مع حدوث دعث ،حمى،قمه،ألم حلق،رهاب الضوء،صداع شديد. قد لا يتطور المرض أكثر من ذلك ويتحسن المريض خلال أيام قليلة. تظهر في الحالات الشديدة علامات وأعراض الْتِهاب قَصَبِي رِئَوِي وذلك في نهاية الأسبوع

الأول من المرض. تشابه الصورة السريرية غالباً الإنفلونزا أو الالتهاب الرئوي الجرثومي أو الحُمَّى التيفية. قد يصل معدل الوفيات حتى20% في الحالات غير المعالجة وخاصة لدى الكهول.

التشخيص المخبري:

أ ــ الزرع:

قد يكون زرع المُتَدَثِّرَة البَبَّغائيَّة خطراً ويفضل كشف الجرثوم باستخدام اختبارات مناعية أو تفاعُل البوليميراز السِلْسِليّ. يمكن عند الضرورة زرع المُتَدَثِّرَة البَبَّغائيَّة من الدم أو القشع أو من نسيج الرئة على خلايا المزرعة الخلوية أو مُضغة بيوض الدجاج أو الفئران. يتأكد عزل المُتَدَثِّرَة البَبَّغائيَّة عن طريق الانتقال المُتَسَلسِل، وظهور شكلها المجهري، والتشخيص المصلي.

ب ــ كشف المُتَدَثِّرَة البَبَّغائيَّة :

يتم كشف المستضد بتلوين الأضداد بالتألق المباشر أو المقايسة المناعية أو التشخيص الجزيئي بواسطة تفاعُل البوليميراز السِلْسِليّ في مخابر الأبحاث أو المخابر المرجعية.

جـ ــ الدراسة المصلية:

يتأكد تشخيص الدَّاء البَبَّغائيّ عادة بإظهار أضداد تثبيت المتممة أو التألق المناعي المكروي ، ويتم تأكيد الحالة بوجود زرع إيجابي أو مترافق مع مرض سريري متوافق مع تغير بمقدار أربعة أضعاف أو أكثر في عيار الأضداد أو على الأقل عيار 32/1 أو عيار IgM بالتألق المناعي المكروي على الأقل 16/1. أما الحالة المحتملة غير المؤكدة تماماً هي المترافقة مع مرض سريري متوافق مرتبط وبائياً مع حالة مؤكدة أو عيار على الأقل 1 /32 في عينة واحدة. يتفاعل اختبار تثبيت المتممة بشكل متصالب مع المُتَدَثِّرة الحَثَرية و المُتَدَثِّرَة الرئوية إن اختبار التألق المناعي المكروي (MIF) أكثر حساسية ونوعية من اختبار CF لكن تحدث فيه تفاعلات متصالبة. تسمح MIF بكشف IgM و IgG. على الرغم من أن الأضداد تتطور عادة خلال 10 أيام لكن استخدام الصادات قد يؤخر تطورها لـ 20–40 يوماً أو يثبطها كلها. يُفترض وجود الخمج في الطيور الحية عند وجود اختبار CF إيجابي وتضخم الطحال أو الكبد. ويمكن تأكيد ذلك بإظهار وجود الجزيئات في اللطاخات أو مقاطع الأعضاء أو من خلال إمرار العامل الممرض في الفئران والبيوض.

المناعة:

إن المناعة لدى الحيوانات والبشر غير مكتملة. ويمكن لحالة الحامل لدى البشر أن تبقى لـ 10 سنوات بعد الشفاء. قد يستمر خلال هذه الفترة إفراز العامل الممرض في القشع. تحرض اللقاحات الحية أو المعطلة مناعة جزئية لدى الحيوانات، ولم يتم استخدامها لدى البشر.

المعالجة:

التتراسيكلينات هي الأدوية المفضلة ويجب استمرارها لـ 10 أيام بعد الشفاء لمنع النكس. رغم أن المعالجة بالصادات قد تؤثر على الدليل السريري للمرض لكنها قد لا تجعل جسم المريض خالياً من العامل الممرض أي أن المريض يصبح حاملاً للجرثوم. قد تؤخر أيضاً المعالجة المكثفة بالصادات السير الطبيعي لتطور الأضداد. وقد تصبح الذراري مقاومة للأدوية. ومع وجود المعالجة بالصادات يكون معدل الوفيات 2% أو أقل.

الوبائيات والضبط:

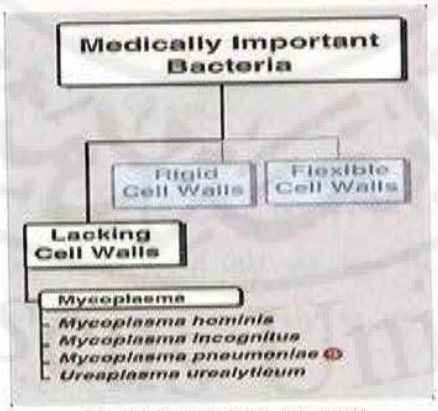
قد تحدث جائحات للإصابات البشرية عندما يكون هناك تماس مستمر ووثيق بين البشر وبين الطيور المصابة التي تطرح مقادير كبيرة من العامل المسبب للخمج. تكتسب غالباً الطيور الخمج عندما تكون فراخاً في العش وقد يتطور لديها إسهال أو لا يحدث مرض وتحمل غالباً العامل المسبب للإخماج خلال فترة حياتها الطبيعية. وعندما تتعرض الطيور إلى الإجْهاد (مثل سوء التغذية ــ السفر) فقد تصبح مريضة وتموت. يوجد العامل الممرض في الأنسجة (مثل الطحال)، وغالباً ما تطرح الطيور السليمة العامل الممرض في البراز. إن استنشاق البراز الجاف للطيور المصابة هو طريقة شائعة للإصابة الخمجية للبشر، وهناك مصدر آخر للخمج وهو التعامل مع الأنسجة الخمجة أو استنشاق الضُبوب الخمجة. تعتبر الطيور الأهلة مصدراً هاماً للخمج البشري، وتعد طيور الببغاء المستوردة أكثرها أهمية. حيث تكتسب غالباً هذه الطيور أخماجها الخافية خلال تنقلها واجتماعها مع طيور مصابة مفرزة لكميات كبيرة من العوامل الخامجة . ضبط شحن الطيور والحجر الصحي و تحري خمج الداء الببغائي عند الطيور المستوردة والوقاية بالتتراسيكلين الموضوع في طعام الطيور ساعد في ضبط هذا المصدر كعامل إخماج. يعتبر الحمام الذي يحتفظ به للسباق أو للتربية مصدرا هاماً للخمج. كما وتشكل أعشاش الحمام فيما لو كانت خمجة مصدراً لكميات قليلة من العامل الإخماجي.

الفصل السابع عشر
المَفْطورَة Mycoplasma

نظرة عامة:

المفطورات هي عضويات صغيرة بدائيُّة النَّواة لا تملك جدراناً خلوية من البِبْتيدُوغليكان وإنما هي بدلاً عن ذلك مغلفة بغشاء هيولي وحيد ثُلاثيُّ الطَّبَقات. وبسبب حجمها الصغير فإنها تمر غالباً عبر المُرَشِّحات الجُرثُوميَّة. تتوزع أنواع المفطورات العديدة على نطاق واسع في الطبيعة ، وتتضمن أنواع مُطاعِمة عديدة تشاهد بشكل شائع في الفم والسبيل التَناسُلي البَوليّ لدى الإنسان والثدييات الأخرى. ولهذه الأسباب فإنه يتم غالباً استرداد المفطورات كملوثات و نبيت بَرّاني من مواد بيولوجية بما فيها العينات السريرية. ترتبط بشكل حتمي ثلاثة من أنواع المفطورات مع أمراض البشر ولاسيما المَفْطورَةُ الرِئَويَّة وهي سبب الالْتِهاب الرِئَويّ اللاَنَمُوذَجِيّ الأولي و المُيَوِّرَة الحالَّةُ لليُوريا Ureaplasma urealyticum والتي ترتبط مع أنواع مختلفة من الأمراض التناسلية البولية كالْتِهاب الإحْليل و المَرَض الالْتِهابِي الحَوضيّ والأخماج أثْناءَ الوَضْع (الشكل 17-1).

وبسبب فقدان الجدار الخلوي فإن المفطورات غير حساسة للصادات التي تثبط الانْقِسامُ الخلوي من خلال تثبيط اصطناع الجدار الخلوي (كالبنسلين) ولكنها حساسة للمثبطات الأخرى لاستقلاب بدائيات النواة.



الشكل 17-1:تصنيف المفطورات

الميزات العامة للمفطورات:

بسبب فقدان الجدار الخلوي تكون المفطورات مغلفة بدلاً عن ذلك بغشاء مكون من طبقة شحمية ثنائية (الشكل 17-2) وهي لذلك مُتَعَدِّدَة الأشْكال مرنة ولا يُمكن تصنيفها كمُكَوِّرات أو حتى عُصيات. تعتبر المفطورات أصغر الكائنات الحية المعروفة وهي من الخلايا بدائية النواة التي تتكاثر ذاتياً. تقيس غالباً مجينات الـــ DNA ثنائية الطاق أقل من 10^{9} دالتُون (قد يقارب ذلك القدرة الأدنى لترميز DNA المطلوبة في حالة الحياة بشكل حر).



الشكل 17-2: الميزات البنيوية للمفطورات

أ- الفيزيُولُوجْيا:

تملك المفطورات قدرات اصطناع حيوي محدودة وتتطلب العديد من الجزيئات العضوية الصغيرة الخاصة بالنمو. وبعكس بقية بدائيات النواة فإن المفطورات تحتوي ستيرولات في أغشيتها الخلوية. ولأن معظم أنواع المفطورات لاتستطيع تركيب حلقة الستيرول فهي تتطلب مصدر خارجي للكوليسترول من المصل أو من وسط داعم مشابه. بتقديم الدعم الملائم يمكنها أن تنمو في مستنبت خالٍ منَ الخَلايا. تكون الأنواع الهامة طبياً من المفطورات لاهوائية مخيرة رغم أن بعض أعضاء الجنس هي لاهوائية مجبرة.

ب- إنتاج المُستَعْمَرَة:

تنتج المفطورات مستعمرات دقيقة على آغار خاص بعد عدة ايام من الحضن . والتي يمكن رؤيتها بشكل أفضل تحت تكبير 30 X إلى 100 X. ينفذ القسم المركزي من المستعمرة إلى الآغار بينما ينتشر محيطياً على السطح المجاور معطية في بعض الحالات مظهر البيض المقلي المميز للمستعمرة (الشكل 17-5).

المَفْطورَةُ الرِّئَويَّة:

تنتقل المفطورة الرئوية عن طريق القطيرات التنفسية وتسبب خمج السبيل التنفسي السفلي (التهاب رئوي لانموذجي أولي، سميت كذلك لأن الأعراض والعلامات لاتشابه الالتهاب الرئوي الفصي النموذجي). تسبب هذه العضويات حوالي 20% من حالات الالتهاب الرئوي. كما تسبب أخماج أكثر اعتدالاً مثل التهاب القصبات والتهاب البلعوم والتهاب الأذن الوسطى غير القيحي . تظهر الأخماج عالمياً على مدار العام مع وقوع عالي في أواخر الخريف والشتاء. تشاهد الحالات بشكل فرادي على الرغم من أن الأوبئة العرضية بين أفراد على تماس وثيق قد تم تسجيلها في منشآت المدن (مثل المدارس والسجون) وبين الجمهرات العسكرية. يشاهد أعلى معدل حدوث للمرض السريري في كبار الأطفال و صغار البالغين (6-20 سنة من العمر).

أ-الإمراضية:

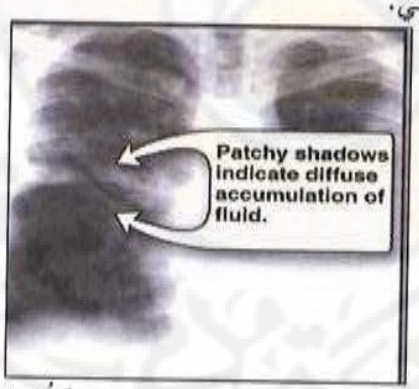
تمتلك المفطورة الرئوية بروتين مرتبط بالغشاء P1 يعمل كلاصق خلوي. يتركز هذا البروتين في عُضَيٍّ خاص مرئي تحت المجهر الالكتروني حيث يرتبط مع البروتينات السكرية الغنية بحمض السياليك والموجودة في أغشية خلايا معينة للثوي. وتكون الخلايا الظهارية القصبية المهدبة من بين الأنماط الخلوية المستعدة. تنمو العضويات قريباً من سطح لمعة خلية الثوي وتثبط فعل الأهداب. وفي النهاية تتوسف رقع من المخاطية المصابة وتتطور استجابة التهابية في الأنسجة القصبية والأنسجة المجاورة تتضمن اللمفاويات ووحيدات النوى الأخرى. لذلك يكون المرض السريري إلى درجة كبيرة تعبيرعن الاستجابة المناعية النوعية للثوي أكثر من الأذية الناجمة عن العضوية نفسها. تطرح الجراثيم لدى الأشخاص المصابين في اللعاب لأيام عديدة قبل بدء المرض السريري. عودة الخمج شائعة وتكون الأعراض أكثر شدة لدى كبار الأطفال وصغار البالغين الذين تعرضوا سابقاً لهذه العضوية.

ب- الأهمية السريرية:

يكون الالتهاب الرئوي اللانموذجي الأولي (مرض السبيل التنفسي السفلي) هو الشكل المعروف جيداً لخمج المفطورات الرئوية. ومع ذلك فإن هذا المرض يشكل نسبة ضئيلة من الأشكال الخمجية التي يسببها هذا الجرثوم بينما يشاهد خمج السبيل التنفسي العلوي والأذن بشكل أكثر

شيوعاً. يشابه الالتهاب الرئوي اللانموذجي الأولي سريرياً الالتهاب الرئوي الناجم عن عدد من الفيروسات والجراثيم مثل أنواع المُتَدَثِّرات .

يكون البدء عادة تدريجياً بأعراض غير نوعية كصداع معند مترافق مع حمى و نوافض ودعث. بعد 2-4 أيام يتطور سعال جاف أو منتج بشكل خفيف. ويكون الألَمُ الأدُني شكوى مرافقة لبعض الحالات. تظهر الصورة الشعاعية للصدر التهاب رئوي قصبي رقعي منتشر لفص رئوي أو أكثر (الشكل 17-3). وتكون الارتشاحات أكثر شدة مما يقترحه الفحص السريري. يبقى غالباً المرضى جوالين خلال المرض (التهاب رئوي سامح بالتجول). يهدأ المرض عادة دون أية معالجة نوعية خلال 3-10 أيام في غياب أي إصابة مرضية سابقة (نفاخ رئوي أو عَوَز مَناعيّ). تتبدد شذوذات الأشعة السينية ببطء خلال فترة تتراوح من أسبوعين إلى شهرين. تندر الاختلاطات ولكنها تتضمن اضطرابات الجملة العصبية المركزية وطفح (حُمامَى عَديدَةُ الأشْكال) وفقر دم انحلالي متوسط (يترافق الأخير مع إنتاج الراصات الباردة). يكون بدء الخمج الناجم عن المفطورة الرئوية تدريجي، ويتظاهر عادة بصداع ودعث وحمى خفيفة الدرجة.ويمكن للمريض أن يَشْتَكي من مرض شديد على الرغم من الشذوذات البسيطة في الفحص الفيزيائي.



الشكل 17-3:صورة شعاعية لرئة شخص مصاب بالمفطورة الرئوية تُظهر الالتهاب الرئوي اللانموذجي

ج- المناعة:

يُحرض خمج المفطورة الرئوية استجابات مناعية موضعية و جهازية . وقد تم حتى الآن توصيف نمط مصلي واحد للمفطورة الرئوية. يمكن إظهار الأضداد المصلية ضد الشحوم السكرية في الغشاء الخارجي واللاصق P1 والتي تصل لذروتها في الأسبوع 2-4 بعد الخمج،

لتختفي تدريجياً بعدها خلال العام التالي. ينتج حوالي 60% من المرضى المصابين أضداد IgM (الراصة الباردة). ملاحظة (يشتق اسم هذا الضد من حقيقة كونه يتفاعل مع المستضد I للكرية الحمراء البشرية ويرص بشكل عكوس كريات الدم الحمراء I^+ في درجات حرارة 0-4° س و ليس بدرجة حرارة 37°س).

د- التشخيص المخبري:

تكون الفائدة محدودة من الفحص المجهري المباشر للعينات السريرية لتحري المفطورة الرئوية. يكون القشع خفيفاً وغير قيحي، وتلون العامل الممرض ضعيف أو لا يتلون باستخدام الملونات الجرثومية المعيارية. يمكن زرع عينات من القشع أو مسحات من الحلق على أوساط نوعية خاصة ومع ذلك يحتاج عزل العامل الممرض من 8-10 أيام وبالتالي لا يساعد على اتخاذ قرار العلاج المبكر. إن الاختبارات المصلية هي الإجراء الأكثر استخداماً لوضع تشخيص الالتهاب الرئوي اللانموذجي الأولي . ومن الشائع كشف الأضداد النوعية بواسطة اختبار تثبيت المتممة وباستخدام خلاصة الشحوم السكرية المتعلقة بالمفطورات . يتم التشخيص بواسطة ارتفاع عيار الأضداد بمقدار أربعة أضعاف بين عينات المريض الحاد والناقه . وبما أن علامات المرض تترقى ببطء فقد تكون العينة المصلية الأولية إيجابية.

هـ- العلاج:

تتحسس المفطورات الرئوية على الدُوكسي سيكلين والأزيترومايسين (الشكل 17-5) . وعندما تعطى الصادات باكراً، فهي إما أن تُقصّر من سير المرض أو أن العلامات تتلاشى تدريجيا بمثل هذه المعالجة. وعلى كل حال قد يستمر وجود العضويات في السبيل التنفسي العلوي للناقه لعدة أسابيع.

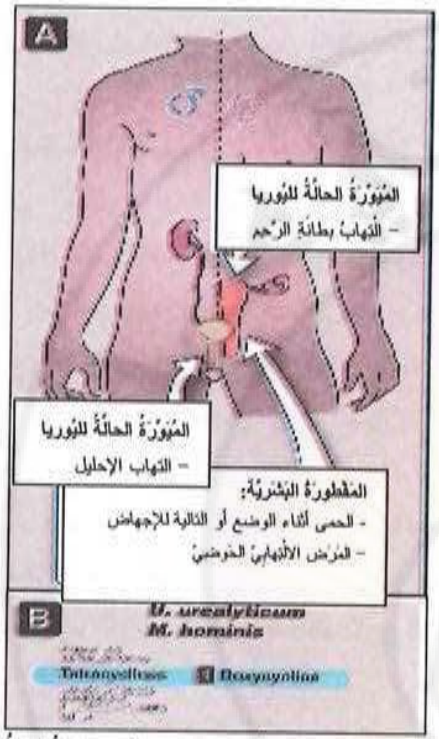
وبما أنه لايوجد تشخيص سريع للالتهاب الرئوي بالمفطورات الرئوية فيجب البدء بالعلاج التجريبي (غالباً باستخدام الماكروليدات) للالتهاب الرئوي اللانموذجي.

المفطورات التناسلية:

تستوطن المَفْطورَةُ البَشَرِيّة و المُيَوِّرَةُ الحالَّةُ لليُوريا السبيل التناسلي البولي وخاصة في البالغين الفعالين جنسياً لأن معدل الاستعمار في بعض الناس يتجاوز الـ 50%. من الصعوبة تحديد الدور السببي المطلق للعديد من حالات المرض بأي من العضويات تكون مترافقة.ويمكن زرع

كلا هذين العاملين، وهما ينموان بشكل أسرع من المفطورة الرئوية ويمكن تمييزهما بنماذج استخدامهما للكربون.

تُدرِك المَفْطورَةُ البَشَرِيَّة الأرجينين بينما تحلمه المُيَوِّرَةُ الحالَّةُ لليُوريا اليوريا. (ملاحظة: يشار إلى المُيَوِّرَةُ الحالَّةُ لليُوريا أحياناً بالـ "ذرية T" للمفطورة لأنها تنتج مستعمرات دقيقة غير مرئية بالعين المجردة). الحالة السريرية الرئيسية المترافقة مع المفطورة البشرية هي الحمى أثناء الوضع أو التالية للإجهاض (الشكل 17-4). عُزِلت هذه الجراثيم من زروعات الدم لـ 10% من النساء المخموجات بشدة، كما يمكن استردادها موضعياً في حالات المَرَض الالْتِهابِيّ الحَوضيّ وإن كانت تشاهد أحياناً في زرع مختلط. تم وصف عدد من الأنماط المصلية للمفطورة البشرية.



الشكل 17-4:A.الأمراض الناجمة عن المَفْطورَةُ البَشَرِيَّة و المُيَوِّرَةُ الحالَّةُ لليُوريا
B.الصادات المستخدمة في معالجة هذه الأخماج

ومن المهم ملاحظة أن كل عُزلات المفطورة البشرية مقاومة للإريثروميسين . وعلى عكس المفطورات الأخرى يكون التتراسيكلين فعالاً في المعالجة النوعية. تكون المُيَوِّرَةُ الحالَّةُ لليُوريا سبباً شائعاً لالتهاب الأحليل عندما لا يمكن إظهار المُكَوِّرَات البُنِّيَّة أو المُتَدَثِّرَة خاصة عند الرجال. تعزل العضويات عند النساء من حالات الْتِهاب بِطانَةِ الرَّحم ومن الإفرازات المهبلية للنساء اللواتي خضعن لمخاض باكر أو لولادة أطفال ناقصي وزن الولادة. وهنا غالباً ما يتم إستعمار الرضع حيث عزلت المُيَوِّرَةُ الحالَّةُ لليُوريا من السبيل التنفسي السفلي للرضع ومن CNS مع أو بدون الدليل على وجود استجابة إلتهابية.

الأنواع الأخرى للمفطورات:

يمكن استرداد العديد من الأنواع الأخرى للمفطورات من مصادر بشرية والتي لم يتم حتى الآن كشف دور إمراضي لها. من هذه العضويات المفطورة المرافقة للإيدز أو المفطورة المستخفية والتي عزلت بتواتر عالٍ عند مرضى الإيدز والتي ربما لها في هذه الحالات أن تلعب دوراً محتملاً كغازٍ ثانوي.



الشكل 17-5:ملخص مرض المفطورة

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

علم الفيروسات

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University


وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الأول

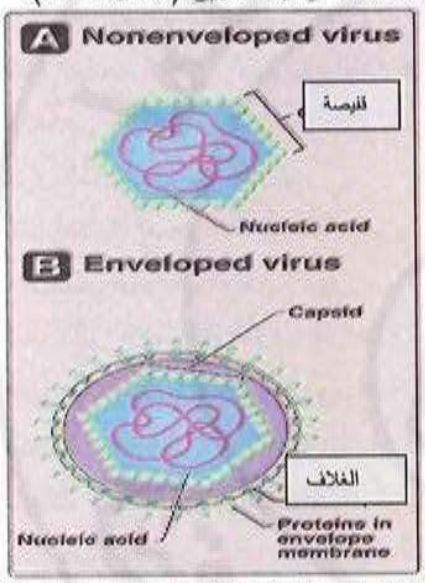
المدخل إلى علم الفيروسات

I - نظرة عامة:

الفيروسات هي العوامل الإخماجية الأصغر (يتراوح قطرها من 20 نم إلى 300 نم تقريباً) وتتألف على الأقل من مكونين:

1- مجين يتألف إما من DNA أو RNA و ليس كليهما.

2- بنية تحتوي بروتين(القفيصة:المحفظة capsid) مصممة لوقاية المجين (الشكل1-A1).



الشكل 1-1: البنية العامة: A: غير المغلفة و B: المغلفة

تملك العديد من الفيروسات ملامح بنيوية إضافية مثل الغلاف المكون من طبقة مضاعفة شحمية تحتوي على البروتين والذي يميز وجوده أو غيابه بين مجموعة فيروسات وأخرى (الشكل1- B1). يسمى جُسَيم الفيروس الكامل الناتج عن اتحاد هذه العناصر البنيوية الثلاثة الفيريون Virion. تكون الفيروسات خاملة في البيئة خارج الخلوية وهي تتنسخ فقط في الخلايا الحية وتعتبر طفيلية على المستوى الجيني.

وبالتعبير الوظيفي فإن الخاصية الرئيسية للفيروس هي أن تنسخه يحدث داخل الخلايا بشكل مجبر. يحتوي الحمض النووي للفيروسات على المعلومات الضرورية لبرمجة الخلية الثوية المصابة لاصطناع الجزئيات الكبيرة النوعية للفيروس اللازمة لإنتاج نَسل الفيروسات. تعتبر التشابهات والاختلافات في النماذج الرئيسية للتنسخ الفيروسي معيار آخر يساهم في تصنيف الفيروسات ضمن مجموعات ذات خصائص مشتركة.

يتم خلال دورة التَنَسُخ إنتاج نسخ عديدة من الحمض النووي للفيروس والبروتينات المُغلِفة. يتم

جمع بروتينات الغلاف معاً لتشكيل القُفَيصَة(المحفظة) التي تغلف وتثبت الحمض النووي للفيروس ضد البيئة خارج الخلوية وتسهل ارتباط ونفاذ الفيروس عند التماس مع الخلايا المؤهبة الجديدة. يمكن لخمج الفيروسات أن يكون له تأثير بسيط أو لا يوجد تأثير أبداً على خلية الثوي أو قد يؤدي لتأذي الخلية أو موتها.

إن عالم الفيروسات متنوع جداً، وتتفاوت الفيروسات كثيراً في بنيتها وتنظيم المجين وظهوره واستراتيجية التَنَسُّخ والانتقال. قد يكون مجال الأثوياء بالنسبة لفيروس معين واسعاً أو محدوداً جداً.

يُعرف بأن الفيروسات تصيب العضويات وحيدة الخلية مثل المفطورات والجراثيم والإشنيات وكافة النباتات الأعلى رتبة والحيوانات. هذا ولقد تم الحصول على الكثير من المعلومات حول العلاقة بين الفيروس والثوي من خلال الدراسات المجراة حول عاثيات الجراثيم وهي الفيروسات التي تهاجم الجراثيم.

تعتمد إمكانية المجموعات المختلفة للفيروسات على التسبب بالمرض على الاختلاف الكبير في الخصائص البنيوية والوظيفية للفيروس. لذلك حتى ضمن مجموعة متشابهة من الفيروسات قد تسبب الأنواع المختلفة تأثيرات إمراضية سريرية مختلفة بشكل جوهري.

تعابير وتعاريف في علم الفيروسات:

القُفَيصَة capsid: القشرة البروتينية أو الغلاف البروتيني الذي يغلف مجين الحمض النووي.

قُسَيماتٌ قُفَيصيّة Capsomeres: الوحدات الشكلية التي تشاهد بالمجهر الألكتروني على سطح جسيم الفيروس عشيريني الوجوه. تمثل القُسَيماتٌ القُفَيصيّة عناقيد من عديدات ببتيد، لكن الوحدات الشكلية لا تتوافق بالضرورة مع الوحدات البنيوية المحددة كيميائياً.

الفيروس المعطل: جسيم فيروسي لديه عوز وظيفي في أحد مظاهر التَنَسُّخ.

الغلاف Envelope: غشاء حاو على الدسم ويحيط ببعض جسيمات الفيروس. ويتم اكتسابه خلال نضج الفيروس بواسطة عملية تبرعم من خلال الغشاء الخلوي. تكون البروتينات السكرية التي يرمزها الفيروس ظاهرة على سطح الغلاف، وهذه البروزات تسمى **قُسَيماتٌ فَوْلَفيّة peplomers.**

القُفَيصَة المُنَوَّاة Nucleocapsid: وهو معقد البروتين مع الحمض النووي ويمثل الشكل

المغلف من مجين الفيروس. يستعمل هذا التعبير بشكل شائع في الحالات التي تكون فيها القُفَيْصَةُ المُنَوَّاة هي بنية تحتية لجسيم فيروسي أكثر تعقيداً.

الوحدات البنيوية: وهي أحجار البناء البروتينية الرئيسية للغلاف. وتكون في العادة مجموعة من أكثر من واحد من الوحدات البروتينية الفرعية غير المتماثلة. تسمى الوحدة البنيوية عادة **مُقَدَّمُ القُسَيْمَة Protomer**.

الوحدة الفرعية Subunit: وهي سلسلة عديد ببتيد فيروسية ذات طاق واحد.

الفيريون Virion: وهو كامل جسيم الفيروس. وفي بعض الحالات (مثل فَيروسَات الوَرَم الحُلَيميّ والفَيرُوسَات البِيكُورْناوِيَّة) يكون الفيريون مماثلاً للقُفَيْصَة المُنَوَّاة وفي الفيريونات الأكثر تعقيداً (الفَيْرُوسَات الهِرْبِسِيَّة و الفَيروسَات المُخاطِيَّةُ القَوِيْمَة) يتضمن ذلك القُفَيْصَة المُنَوَّاة مع الغلاف المحيط. تفيد بنية الفيريون لنقل الحمض النووي الفيروسي من خلية إلى أخرى.

منشأ وتطور الفيروسات:

إن منشأ الفيروسات غير معروف، وتوجد اختلافات عميقة بين فيروسات DNA وفيروسات RNA والفيروسات التي تستخدم DNA وRNA معاً كمادة وراثية (جينية) في المراحل المختلفة من دورة حياتها. من الممكن أن يكون للأنماط المختلفة من الفيروسات منشأ مختلف لكل منها. توجد نظريتان حول منشأ الفيروسات يمكن تلخيصهما كما يلي:

1) الفيروسات يمكن أن تكون مشتقة من مكونات الحمض النووي RNA أو DNA في خلايا الثوي والتي تصبح قادرة على التنسخ بشكل ذاتي وأن تتطور بشكل مستقل. وهذا يشابه الجينات التي اكتسبت القدرة على الوجود بشكل مستقل عن الخلية. إن بعض المُتَواليَات في الفيروسات تكون مقاربة لأجزاء من الجينات الخلوية التي ترمز لأجزاء بروتينية وظيفية، ويبدو أن بعض الفيروسات على الأقل قد تطورت بهذه الطريقة.

2) يمكن أن تكون الفيروسات شكلاً متفككاً من الطفيليات داخل الخلوية. وليس هناك دليل على أن الفيروسات قد تطورت عن الجراثيم رغم أنه من الممكن أن يكون قد حدث تطور لبعض الفيروسات عن بعض العضويات المجبرة داخل الخلوية الأخرى مثل الريكتسيات والكلاميديا. لكن الفَيرُوسَات الجُدَرِيَّة poxviruses تكون كبيرة ومعقدة بحيث أنها يمكن أن تمثل منتجات

تطورية عن بعض أسلاف الخلايا.

II-التركيب الكيميائي للفيروسات:

البروتينات الفيروسية:

تملك البروتينات البنيوية للفيروسات وظائف هامة عديدة. والهدف الرئيسي لها هو تسهيل نقل الحمض النووي الفيروسي من خلية ثوي إلى أخرى. وهي تفيد في حماية مجين الفيروس من التعطيل بواسطة أنزيم النُوكْلياز كما وتشارك في ارتكاز جسيم الفيروس بالخلية المستعدة وتؤمن التناظر البنيوي لجسيم الفيروس.

تحدد البروتينات الخصائص المستضدية للفيروس. تتوجه الاستجابة المناعية الوقائية للثوي تجاه المحددات المستضدية من البروتينات أو البروتينات السكرية الظاهرة على سطح جسيم الفيروس. تبدي بعض البروتينات السطحية أيضاً نشاطات نوعية مثل الراصة الدموية لفيروس الإنفلونزا التي ترص الكريات الحمر.

تحمل بعض الفيروسات أنزيمات (وهي بروتينات) داخل الفيريون، توجد الأنزيمات بكميات قليلة جداً وقد لا تكون هامة بالنسبة لبنية جسيم الفيروس لكنها أساسية من أجل بدء دورة تَنَسُّخ الفيروس عندما يدخل الفيريون إلى خلية الثوي. وتتضمن الأمثلة RNA بوليميراز الذي تحمله الفيروسات ذات مجين RNA سلبي القطبية (مثل الفَيروسَات المُخاطِيَّةُ القَويمَة والفَيْرُوسَةُ الرُبْدِيَّة) وهذا الأنزيم ضروري لنسخ الـ mRNA الأول، وأنزيم المُنْتَسِخَةُ العَكْسِيَّة وهو أنزيم (الفَيْرُوسَاتُ القَهْقَرِيَّة) يقوم بصنع نسخة DNA من الـ RNA الفيروسي وهي خطوة هامة في التَنَسُّخ والاستحالة. ويظهر هذا الجانب بشكل كبير في الفَيرُوسَات الجُدَرِيَّة حيث يتضمن لب هذه الفيروسات نظام للانْتِساخ كما وتوجد أنزيمات مختلفة عديدة مغلفة ضمن جسيم هذه الفيروسات.

الحمض النووي الفيروسي:

تحتوي الفيروسات على نوع واحد من الحموض النووية (إما DNA أو RNA) الذي يرمز للمعلومات الجينية الضرورية لتَنَسُّخ الفيروس. يمكن للمجين أن يكون وحيد الطاق أو ثنائي الطاق، حلقياً أو خطياً، مجزأ أو غير مجزأ. إن نوع الحمض النووي وكونه وحيد أو ثنائي الطاق وحجمه هي خصائص رئيسية تُستخدم لتصنيف الفيروسات إلى فصائل.

يتراوح حجم مجين DNA الفيروسي بين 3.2 kbp (فيروسات DNA الكبدية) وبين 375 kbp (الفَيرُوسَات الجُدَرِيَّة) بينما يتراوح حجم مجين RNA الفيروسي بين حوالي 7 kb (بعض الفَيرُوسَات البِيكُورنَاوِيَّة و الفيروسات النجمية) وبين 30 kb (الفَيروسَات المُكَلَّلَة).

تملك كافة المجموعات الرئيسية للـ DNA الفيروسية (في الجدول 1-1) مجينات هي عبارة عن جزيئات مفردة من DNA ولها شكل خطي أو حلقي. أما RNA الفيروسي فهو يتواجد بعدة أشكال، يمكن أن يكون RNA جزيء خطي مفرد (مثل الفَيرُوسَات البِيكُورنَاوِيَّة) بينما يتكون المجين في فيروسات أخرى (الفَيروسَات المُخاطِيَّةُ القَوِيمَة) من أجزاء عديدة من RNA يمكن أن ترتبط بشكل غير وثيق (متخلخل) ضمن الفيريون. يكون الـ RNA المعزول من الـRNA الفيروسي للمجين إيجابي القطبية (مثل الفَيرُوسَات البِيكُورنَاوِيَّة والفَيرُوسات الطَحَائِية) إخماجياً ويعمل الجزيء وكأنه mRNA ضمن الخلية المصابة، بينما يكون الـ RNA المعزول من فيروسات الـRNA إيجابية القطبية (مثل الفَيْرُوسَات الرِّبْدِيَّة والفَيروسَات المُخاطِيَّةُ القَوِيمَة) غير إخماجي. ويحمل الفيريون في هذه الفصائل من الفيروسات RNA بوليميراز يقوم في الخلية بنسخ جزيئات RNA المجينية إلى جزيئات RNA متممة عديدة وكل منها قد يعمل كـ mRNA.

تكون متوالية وتركيب النوكليوتيدات في كل حمض نووي فيروسي مميزة. وتم تحديد المتوالية لكثير من المجينات الفيروسية . يمكن للمتواليات أن تظهر العلاقات الوراثية بين العُزلات بما في ذلك وجود علاقات غير متوقعة بين فيروسات لم يكن يعتقد بأنها تتشابه مع بعضها البعض. يمكن تقدير عدد الجينات في فيروس ما من خلال إطارات القراءة المفتوحة المستخلصة من متوالية الحمض النووي.

يمكن تمييز الحمض النووي الفيروسي من خلال محتواه من G+C كما ويمكن تحليل مجين فيروسات الـ DNA ومقارنته باستخدام نوكليازات الاقْتِطاعِ الدَّاخِلِيَّة وهي أنزيمات تشطر DNA عند متواليات معينة من النوكليوتيدات. يُعطي كل مجين بعد الانشطار بواسطة أنزيم معين نموذج معين من أجزاء (شدف) الـ DNA. يسمح تَفَاعُل البوليميراز السِلْسِلِيّ وتقنيات التهجين الجزيئي (DNA إلى DNA، DNA إلى RNA، أو RNA إلى RNA) بدراسة انتساخ المجين الفيروسي ضمن الخلية المصابة وكذلك مقارنة العلاقة بين الفيروسات المختلفة.

الغلاف الشحمي الفيروسي:

يحتوي عدداً من الفيروسات المختلفة على غلاف شحمي كجزء من بنيتها (مثل فيروسُ سندبيس). يتم اكتساب الشحم عندما تتبرعم القُفَيْصَة المُنَوَّاة الفيروسية عبر الغشاء الخلوي خلال دورة النضج. يحدث التبرعم فقط في مواقع تكون فيها بروتينات نوعية للفيروس قد أُدخلت إلى غشاء خلية الثوي. تختلف عملية التبرعم بشكل ملحوظ وفقاً لاستراتيجية تَنَسُّخ الفيروس وبنية القُفَيْصَة المُنَوَّاة.

يتحدد التركيب النوعي للمركب الشَحْمي الفُسْفُوريّ لغلاف الفيريون من خلال النمط النوعي للغشاء الخلوي المُكْتَنَف في عملية البرعمة. تتبرعم مثلاً الفيروسات الهربسية عبر الغشاء النووي لخلية الثوي ويعكس المركب الشَحْميّ الفُسْفُوريّ في الفيروس المنقى محتوى الشحوم في الغشاء النووي. يُعتبر اكتساب غشاء حاوٍ على الشحوم خطوة تكاملية في تحديد شكل الفيريون لبعض مجموعات الفيروسات.

هناك دائماً بروتينات فيروسية مُرْتَبِطة بالغليكوزيل تبرز من الغلاف لتظهر على السطح الخارجي لجسيم الفيروس بينما تتوضع بروتينات فيروسية غير مُرْتَبِطَة بالغليكوزيل تحت الغلاف مُثبتة الجسيم مع بعضه البعض.

تكون الفيروسات الحاوية على الشحوم حساسة للمعالجة بالأثير والمُذيبات العضوية الأخرى مما يشير إلى أن تخرب أو فقدان الشحوم يؤدي لفقدان القدرة الإخماجية. تكون الفيروسات غير الحاوية على الشحوم بشكل عام مقاومة للأثير.

البروتينات السكرية الفيروسية:

يحتوي الغلاف الفيروسي على البروتينات السكرية. وبعكس الشحوم في الأغشية الفيروسية المشتقة من خلية الثوي تكون البروتينات السكرية في الغلاف مرمزة من قبل الفيروس. لكن السكاكر المضافة إلى البروتينات السكرية الفيروسية غالباً ما تعكس خلية الثوي التي ينمو فيها الفيروس.

تقوم البروتينات السكرية السطحية في الفيروسات المغلفة بعملية ارتكاز جسيم الفيروس على الخلية المستهدفة عن طريق التفاعل مع مستقبل خلوي، كما أنها تشارك غالباً في خطوة الالتحام بالغشاء خلال الخمج. هذا وتشكل البروتينات السكرية أيضاً مستضدات فيروسية هامة.

ونتيجة لتوضعها على السطح الخارجي للفيريون فهي تشارك غالباً في التفاعلات المتبادلة بين جسيم الفيروس والأضداد المستعدلة. قد تمنع عملية الارتباط بالغليكوزيل المفرطة من الاستِعْدال الفعال لجسيم الفيروس بواسطة الضد النوعي. لقد تم تحديد البنى ثلاثية الأبعاد للمناطق المكشوفة الخارجية لنوعي البروتينات السكرية على غشاء فيروس الإنفلونزا (الراصة الدموية والنورأمينيداز) بواسطة مَبْحَثُ تَصْوِيرِ البِلَّورات بالأشِعَّةِ السِّينِيَّة. تُقدم مثل هذه الدراسات فكرة حول البنية المستضدية والنشاط الوظيفي للبروتينات السكرية الفيروسية.

III- تصنيف الفيروسات:

أساس التصنيف:

تم استخدام الخصائص التالية كأساس لتصنيف الفيروسات. وإن مقدار المعلومات المتوفرة في كل فئة ليس نفسه بالنسبة لكافة الفيروسات. تتغير طريقة تحديد خصائص الفيروسات بشكل سريع. ويتم الآن غالباً تحديد متوالية المجين بشكل باكر عند تحديد نوع الفيروس وإجراء المقارنات مع قاعدة البيانات مما يلغي الحاجة إلى الحصول على بيانات أكثر كلاسيكية (كثافة الفيريون... إلخ). يُعَد تحديد متوالية المجين والمعلومات الناتجة عنه هي من المعايير المتطورة في تسمية الفيروسات (مثل رتبة الجين) وقد يؤمن ذلك أساساً للتعرف على فصائل جديدة من الفيروسات.

1 ــ شكل الفيريون ويتضمن ذلك الحجم والشكل ونمط التناظر، وجود أو غياب peplomers ،وجود أو غياب الأغشية.

2 ــ خصائص مجين الفيروس ويتضمن ذلك نوع الحمض النووي (RNA أو DNA) حجم المجين بـ Kilobases (Kb) أو أزواج الـ Kilobase (Kbp)، عدد الطيقان (مفرد أو مزدوج الطاق). وفيما إذا كان خطياً أو حلقياً، والقطبية (إيجابي، سلبي، عديم الحساسية)، الأجزاء أو الشدف (عددها وحجمها)، تسلسل متوالية النوكليوتيدات، المحتوى من G+C، وجود عوامل خاصة (عناصر متكررة، وجود مُصاوَغَة isomerization ، 5`-terminel cap ، بروتين مرتبط بشكل متكافىء مع النهاية 5`- ،3`-terminal poly (A)tract)

3 ــ الخصائص الفيزيائية الكيميائية للفيريون ويتضمن ذلك الكتلة الجزيئية، الكثافة، ثبات PH، الثبات الحراري، والتأهب للعوامل الفيزيائية الكيميائية وخاصة الأثير والمنظفات.

4 ــ خصائص بروتين الفيروس بما في ذلك العدد والحجم والنشاطات الوظيفية للبروتينات البنيوية وغير البنيوية ومتوالية الحموض الأمينية والتعديلات [ارتباط بالغليكوزيل glycosylation ــ الفَسْفَتَة (إدخال زمرة فسفات إلى الجزيء) phosphorylation ــ myristylation)، والنشاطات الوظيفية الخاصة (المُنْتَسِخَة Transcriptase ــ المُنْتَسِخَةُ العَكْسِيَّة reverse transcriptase - النورأمينيداز ــ وظائف الالتحام].

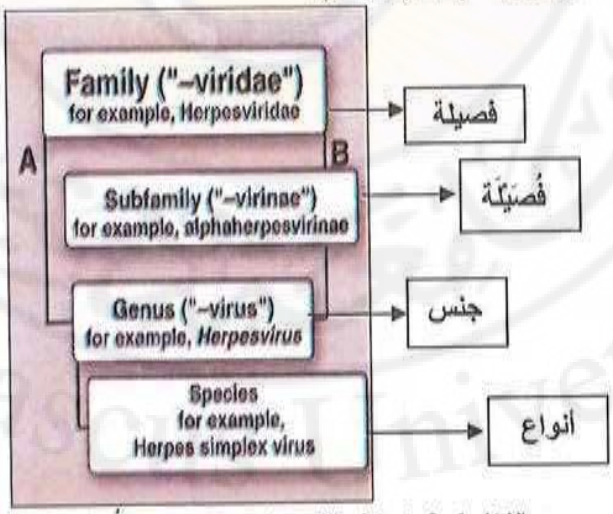
5 ــ تنظيم المجين وتَنَسُّخه بما في ذلك ترتيب الجين وعدد وموضع إطارات القراءة المفتوحة، استراتيجية التَنَسُّخ (نماذج التنسخ والترجمة)، والمواقع الخلوية (تراكم البروتينات ــ تجمع الفيريون، تحرر الفيريون).

6 ــ الخصائص المستضدية.

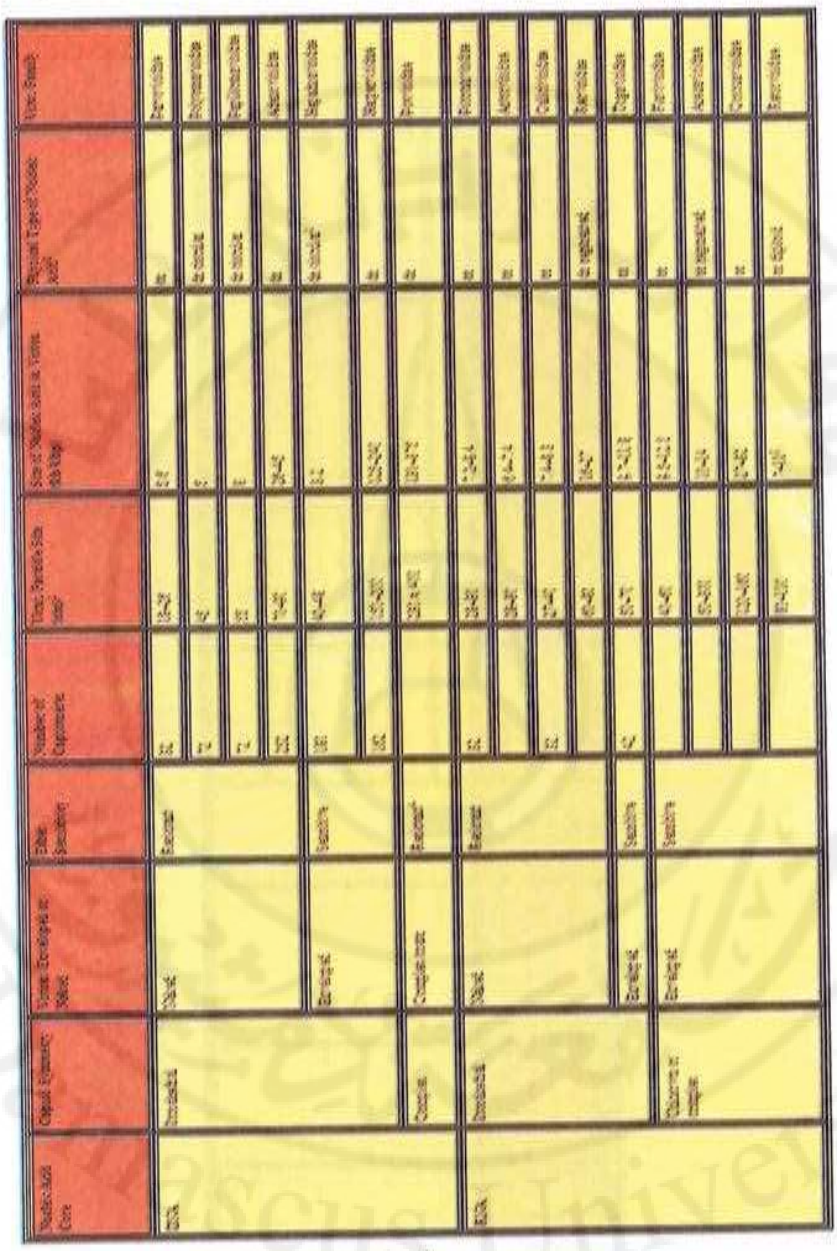
7 ــ الخصائص البيولوجية بما في ذلك مجال الأثوياء الطبيعيين، طريقة انتقال العدوى، العلاقة مع الناقل، الإمراضية، الانجذاب الخلوي، والمَرَضِيَّات.

النظام العالمي لتسمية الفيروسات:

لقد تم تأسيس نظام يتم فيه فصل الفيروسات إلى مجموعات رئيسية (تسمى فصائل families) على أساس شكل الفيريون، بنية المجين واستراتيجية التنسخ. إن أسماء فصائل الفيروسات لها اللاحقة viridae– (الجدول 1–1).



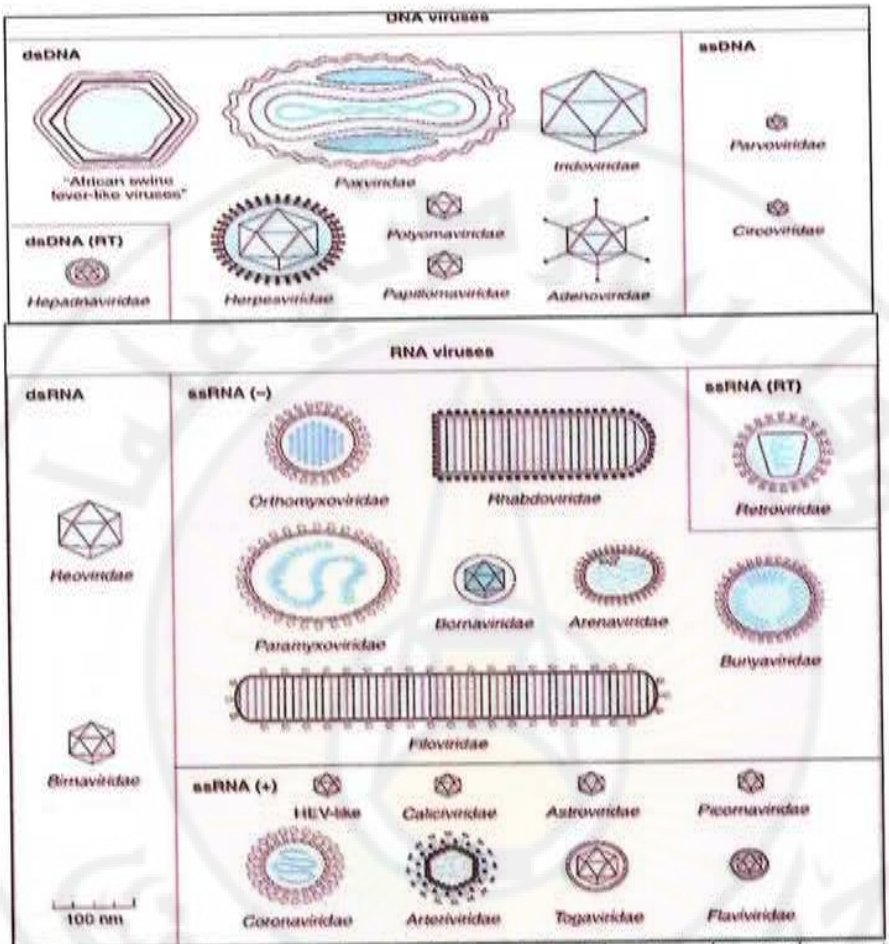
الشكل 1–2: تصنيف الفيروسات: A: لا يوجد فُصَيْلات B: يوجد فُصَيْلات



Nucleic Acid Core	Capsid Symmetry	Virion Envelope or Naked	Other Structures	Number of Capsomeres	Virion Particle Size [1]	Size of Nucleic Acid in Virion [2]	Physical Type of Nucleic Acid [3]	Virion Family
DNA	Helical	Enveloped	Tail	1	50–200	50–200 kbp	ss or ds	Filoviridae
DNA	Helical	Enveloped	None	1	50–200	50–200 kbp	ss or ds	Rhabdoviridae
DNA	Helical	Enveloped	None	1	50–200	50–200 kbp	ss or ds	Paramyxoviridae
DNA	Helical	Enveloped	None	1	50–200	50–200 kbp	ss or ds	Orthomyxoviridae
DNA	Helical	Enveloped	None	1	50–200	50–200 kbp	ss or ds	Bunyaviridae
DNA	Helical	Enveloped	None	1	50–200	50–200 kbp	ss or ds	Arenaviridae
DNA	Helical	Enveloped	None	1	50–200	50–200 kbp	ss or ds	Coronaviridae
DNA	Helical	Enveloped	None	1	50–200	50–200 kbp	ss or ds	Rhabdoviridae
DNA	Helical	Enveloped	None	1	50–200	50–200 kbp	ss or ds	Paramyxoviridae
DNA	Helical	Enveloped	None	1	50–200	50–200 kbp	ss or ds	Orthomyxoviridae
DNA	Helical	Enveloped	None	1	50–200	50–200 kbp	ss or ds	Bunyaviridae
DNA	Helical	Enveloped	None	1	50–200	50–200 kbp	ss or ds	Arenaviridae

الجدول (1-1): فصائل الفيروسات الحيوانية التي تحتوي أفرادا (أعضاء) قادرة على إنضاج البشر

[1] القطر أو القطر * الطول. [2] ss = أحادي الطاق، ds تنائي الطاق. [3] يمتلك الحامض النووي سلبي القطبية فرق ثانيا يساوي 3.2 kb بينما تتفوق الأخرى في الطول تتراوح أحجام واسعة لأنظمة الحلق. [4] يكون جنس الفيروسات الجذرية (الذي يتضمن الفيروسات الجذرية المرتبطة بسرطان الثدي "سارة" فيروس") مقدوما بالكامل. هذا و تظهر أجناس أخرى تنتمي للفيروسات الجذرية حصصية لتظهر. [5] حجم الجزيء الواحد (monomer).



الشكل 1-3: الأشكال و الأحجام النسبية لفصائل فيروسات الحيوانات التي تخمج الفقاريّات. بعض المخططات تظهر بعض البنى الداخلية للجسيمات.

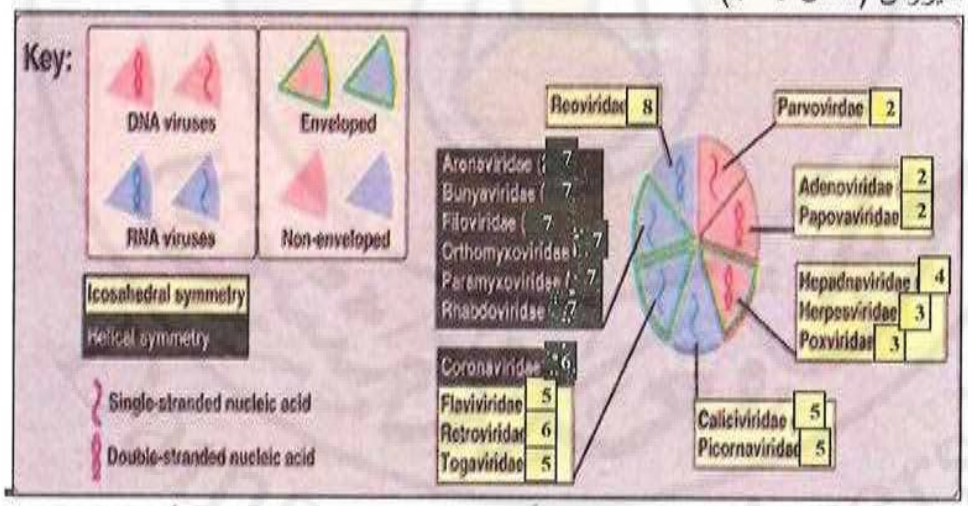
وضمن فَصيلَة من الفيروسات تعتبر الاختلافات في الخصائص النوعية الأخرى مثل مجال الأنوياء والتفاعلات المصلية ومُتَواليّات الحموض الأمينية في البروتينات الفيروسية ودرجة تجانس الحمض النووي وصفات أخرى أساساً للتقسيم إلى أجناس (مفردها = جنس Genus) وإلى أنواع. وفي أربع فصائل هي (poxviridae، Herpesviridae ، Parvoviridae، Paramyxoviridae) تم التعرف على مجموعات أكبر تم تسميتها فُصَيْلَة subfamily مما يعكس تعقيد العلاقات بين الفيروسات الأخرى هذا وتنتهي أسماء الفُصَيْلَات باللاحقة Virinae

(مثل Alphaherpesvirinae) (الشكل 1 – 2).

قد تستخدم رتبة الفيروسات لجمع فصائل أخرى للفيروسات تشترك بنفس الخصائص. وحالياً تم تحديد وجود رتبة واحدة للفيروسات هي mononegavirales (وهي تضم فصائل Filoviridae، Paramyxoviridae و Rhabdoviridae). وبحلول عام 2000 فإن اللجنة الدولية لتسمية الفيروسات كانت قد قامت بتنظيم أكثر من 4000 من فيروسات الحيوانات والنباتات ضمن 56 فَصيلة و9 فُصَيْلَة و 233 جنس مع وجود مئات من الفيروسات التي لم يحدد تسميتها بعد. وحالياً توجد 24 فَصيلة تحتوي فيروسات تصيب الإنسان والحيوان (الشكل 1–3). قد تختلف أنواع نفس الفيروس المعزولة من مواقع جغرافية مختلفة عن بعضها في مُتَوالِيَة النُوكْلِيُوتيدات، في هذه الحالة تسمى ذراري strains من نفس النوع.

أ- خصائص فصائل الفيروسات:

يعتمد بدرجة كبيرة تقسيم الفيروسات إلى فصائل على نمط و قُطْبِيَّة (سلبي أو إيجابي) الحمض النووي الذي تحتويه وعلى آلية تنسخ المجين وكذلك الخصائص البنيوية لجُسَيم الفيروس (الشكل 1 –4).



الشكل1–4: تصنف الفصائل الفيروسية استناداً إلى نمط المجين، تناظر القفيصة، وجود أو غياب الغلاف. (ملاحظة: تشير الأرقام إلى الفصول حيث توجد المعلومات المفصلة). تظهر الـ RNA باللون الأزرق والـ DNA بالأحمر، والحمض النووي (إما RNA أو DNA) باللون البنفسجي، والغلاف الفيروسي بالأخضر

1- المجين:

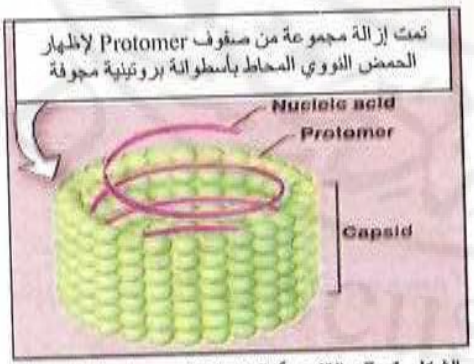
قد يكون نمط الحمض النووي الموجود في جُسَيم الفيروس العامل الأهم والأساسي في خصائص الفيروس. و هو يكون إما RNA أو DNA ويمكن لكلٍ منهما أن يكون أحادي الطاق (ss) أو ثنائي الطاق (ds) . إن الأشكال الأكثر شيوعاً للمجينات الفيروسية الموجودة في الطبيعة هي ssRNA و dsDNA لكن المجينات dsRNA و ssDNA تتواجد في الفيروسات ذات الأهمية الطبية. تنقسم أيضاً مجينات RNA الفيروسية وحيدة الطاق إلى ذات القطبية الإيجابية (و تعود هذه الصفة لـ RNA المرسال والذي يمكن أن يُستخدم في تلك الحالة كقالب للاصطناع البروتيني) وذات القطبية السلبية أو antisense . تسمى عادة الفيروسات التي تحتوي على هذين النمطين من مجينات RNA بفيروسات الـ RNA إيجابية الطاق و RNA سلبية الطاق على الترتيب.

2- تناظر القُفَيصَة:

تأخذ القشرة البروتينية التي تغلف المجين (بالنسبة لمعظم فصائل الفيروسات) أحد شكلين هندسيين: حلزوني (شكل عصوي أو ملتف) (الشكل 1 – 4) أوعشيريني الوجوه (كروي أو متناظر). تتكون القُفَيصَة من نسخ متعددة لنمط واحد من عَديْد الببْتيد (يوجد في القُفَيْصَات الحلزونية) أو عدد قليل من عَديْدات الببْتيد المختلفة (توجد في القُفَيْصَات عشيرينية الوجوه) لذلك فهناك حاجة لمقدار محدود فقط من المعلومات الجينية لترميز هذه المكونات البنيوية.

أ) التناظر الحلزوني:

تتكون القُفَيْصَات ذات التناظر الحلزوني، كما هو الحال في الفَيروسات المُخاطانيّة Paramyxoviridae، من وحدات متكررة لنوع واحد من عَديْد ببْتيد (وبالارتباط مع الحمض النووي للفيروس) تجتمع مع بعضها بشكل أسطوانة حلزونية (الشكل 1-5).



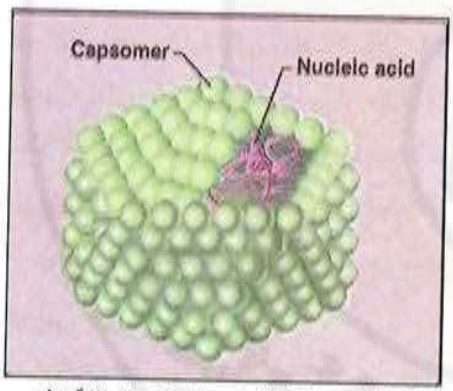
الشكل 1-5: القفيصة المنواة للفيروسات الحلزونية

وكل وحدة عَدِيْد بِبْتِيد(تسمى مُقَدَّمُ القُسَيْمَة protomer) مرتبطة بواسطة الهيدروجين مع جزيئات الـ protomers المجاورة. ويكون الحمض النووي ملفوفاً في مسار حلزوني بواسطة الارتباط الهيدروجيني بطريقة متماثلة لكل جزيئة protomer متتابعة في الحلزون. يسمى معقد protomers مع الحمض النووي بالقُفَيْصَةُ المُنَوَّاة nucleocapsid . وبما أن الحمض النووي محاط بالقُفَيْصَة فهو محمي من الأذى المحيط.

وبما أن القُفَيْصات المُنَوَّاة تتشكل من التداخل بين الحموض النووية وجزيئات الـ protomers فإن هذه الجُسَيمات لا تكون أبداً فارغة (أي أن القشرة البروتينية الحَلَزونيّة التي لا تحتوي حمضاً نووياً لا تتواجد بشكل طبيعي).

ب) التناظر عشيريني الوجوه :

تتكون القُفَيْصات ذات التناظر عشيريني الوجوه من بنية ذات 12 وجه قمي و 20 وجه مُثَلَّثِيّ (الشكل 1 -6)،

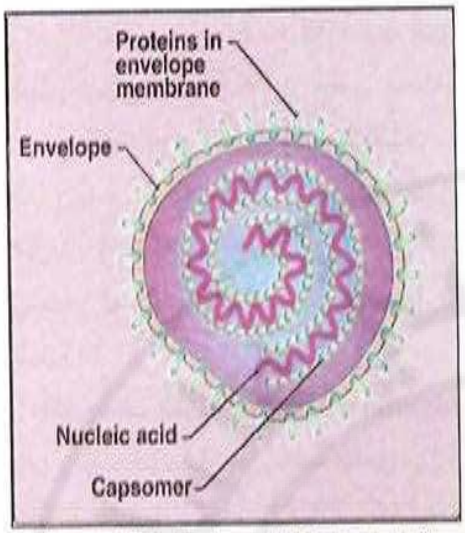


الشكل1-6: بنية الفيروسات غير المغلفة تظهر التناظر العشيريني الوجوه

والقُفَيْصات التي لها هذا الشكل من التناظر أكثر تعقيداً من التناظر الحلزوني حيث أنها تتألف من العديد من عَدِيْداتِ البِبْتِيدِ المختلفة والمجموعة ضمن مجموعات بنيوية فرعية تسمى قُسَيمات قُفَيصيّة. وهذه بدورها ترتبط بواسطة الهيدروجين مع بعضها البعض لتشكيل البنية المذكورة. يتوضع مجين الحمض النووي ضمن الفراغ الناشيء عن البنية القاسية عشيرينية الوجوه.

3- الغلاف:

يوجد ميزة بنيوية هامة تستخدم في تحديد فَصيلة من الفيروسات ألا وهي وجود أو غياب غشاء حاوٍ على شَحْم و محيط بالقُفَيْصَة المُنَوَّاة ، هذا الغشاء يسمى الغلاف Envelope. وتسمى الفيروسات التي ليس لها غلاف بالفيروسات غير المغلفة.



الشكل 1-7:بنية الفيروسات المغلفة الحلزونية

ومن بين الفيروسات ذات الأهمية الطبية يتواجد كلا الفيروسات المغلفة والعارية ذات التناظر عشيريني الوجوه بينما تكون كل الفيروسات الحلزونية في الحيوانات مغلفة. و في الحالة الأخيرة تكون القُفَيْصَة المُنَوَّاة مرنة وملفوفة ضمن الغلاف فتبدو معظم هذه الفيروسات تقريبا كروية (الشكل 1 -7). يشتق الغلاف من الأغشية الخلوية للثوي لكن بروتينات الغشاء الخلوي تحل محلها بروتينات نوعية للفيروس مُعطيةً القدرة المستضدية النوعية لجُسَيم الفيروس.

ب- خصائص الأجناس والأنواع الفيروسية:

هناك معايير تستخدم بشكل شائع لتمييز الأجناس الفيروسية مثل درجة القرابة المصلية والاختلافات الكيميائية البنيوية بين أعضاء فصيلة من الفيروسات. وقد يتضمن تحديد الأنواع تحديد نوع الثوي المستهدف من قبل الفيروس النوعي وفيما إذا كان الثوي الطبيعي هو من النباتات أو الحيوان الفقاري أو اللافقاري.

ومن أجل تمييز الأنواع ضمن الجنس يؤخذ بعين الاعتبار أحياناً إضافة لما سبق طبيعة المرض الناتج ونوعية النسيج المصاب بالخمج. وعبر التاريخ كانت العلاقات المصلية هامة في تحديد الأنواع لكن وبشكل متزايد يتم تحديد الأنواع على المستوى الجزيئي كاستخدام الوزن الجزيئي ومتوالية الحموض الأمينية للبروتينات النوعية الفيروسية وكذلك الدرجات المختلفة من الاختلاف في مُتواليات النوكليوتيدات.

مسح للفيروسات الحاوية على DNA:

* **الفَيْروسَات الصَّغيرَة Parvoviruses:**

وهي فيروسات صغيرة جداً ذات حجم جسيم حوالي 18-26 نم. إن الجسيمات لها تناظر

مكعبي عشيريني الوجوه مع 32 قُسَيمة قُفَيصيّة لكن ليس لها غلاف. والمجين هو DNA وحيد الطاق خطي حجمه5.6kb. يحدث التَنَسُّخ فقط في الخلايا المنقسمة بشكل ناشط ، ويحدث تجميع القُفَيصَة في نواة الخلية المصابة. تنتسخ العديد من هذه الفيروسات بشكل ذاتي لكن الفَيرُوسات المُرْتَبِطَة بالفَيروس الغُدّي تكون معطلة وتحتاج لوجود الفيروس الغدي أو فيروس الهربس كمساعد. إن الفَيْروسَة الصُغَيرَة البشرية B19 تتنسخ في خلايا حمرائية غير الناضجة وتسبب العديد من النتائج المعاكسة بما في ذلك نوبات ورمية و المَرَض الخامِس وموت الجنين.

* **الفيروسات التَوْرَامية Polyomaviruses:**

الفَيرُوسَات التَوْرَاميَّة فيروسات صغيرة (40 نم) غير مغلفة ثابتة بالحرارة مقاومة للأثير تبدي تناظراً عشيريني الوجوه مع 72 قُسَيمة قُفَيصيّة. المجين هو DNA حلقي ثنائي الطاق حجمه 5 kbp . تملك هذه الفيروسات دورة نمو بطيئة تشابه اصطناع DNA الخلوي وتنتسخ ضمن النواة.

إن الفيروسات التَوْرَامية البشرية المعروفة هي فيروس JC وهي العامل المسبب لاعتلال بيضاء الدماغ متعدد البؤر وفيروس BK المرتبط بالاعتلال العصبي لدى متلقي الطعوم. يصيب الفيروسُ القِرْدِيّ المُفَجّي SV40 البشر أيضاً وتم استرداده من أورام بشرية. ينمو لدى معظم الأنواع الحيوانية واحد أو أكثر من الفيروسات التَوْرَامية وهي تحدث أخماجاً كامنة ومزمنة لدى ثويها الطبيعي ويمكن أن تحرض كلها حدوث أورام لدى بعض الأنواع الحيوانية. لقد كانت سابقاً الفيروسات التَوْرَامية جزءاً من فَصيلة الفَيروسَات البابُوفيّة قبل أن تنشطر إلى فَصيلَتين.

* **فَيروسَات الوَرَم الحُلَيميّ Papillomaviruses:**

كانت فَيروسَةُ الوَرَم الحُلَيميّ عضواً سابقاً في فَصيلة الفَيروسَات البابُوفيّة أيضاً. وهي مشابهة للفَيرُوسَات التَوْرَاميَّة في العديد من النواحي لكن مع وجود مجين أكبر (kbp8.4-6.8) وحجم جسيم (55 نم). يوجد العديد من الأنماط الجينية لفيروسات الوَرَم الحُلَيميّ البشرية وتعرف أيضاً بفيروسات "الثآليل"، وبعض الأنماط هي عوامل مسببة للسرطانات التناسلية لدى البشر. وتكون فَيروسَات الوَرَم الحُلَيميّ نوعية جداً للثوي والنسيج. تحمل العديد من الأنواع الحيوانية

فَيروسَات الوَرَم الحُلَيمي.

* **الفَيرُوسَات الغُدَّانيَّة Adenoviruses:**

الفَيرُوسَات الغُدَّانيَّة فيروسات ذات حجم متوسط (70–90 نم) غير مغلفة تبدي تناظراً مكعبياً (عشيريني الوجوه) مع 252 قُسَيمة قُفَيصيَّة. تبرز الألياف من القُسَيمات قُفَيصيَّة التي في القمة. المجين هو DNA خطي ثنائي الطاق ذو حجم 26–45 kbp . يحدث التَنَسُّخ في النواة. تنتج نماذج التضفير Splicing المعقدة mRNAs. يوجد 47 نمط على الأقل يصيب البشر وخاصة الأغشية المخاطية ويمكن لبعض الأنماط أن تبقى في النسيج اللمفي. تسبب بعض الفَيرُوسَات الغُدَّانيَّة أمراضاً تنفسية والتهاب ملتحمة والتهاب معدة وأمعاء. يمكن لبعض الفَيرُوسَات الغُدَّانيَّة البشرية أن تُحدث أوراماً لدى حيوانات الهامستر حديثة الولادة. وهناك العديد من الأنماط المصلية التي تصيب الحيوانات.

* **فيروسات الـــDNA الكبدية Hepadnaviruses:**

فيروسات صغيرة (40–48 نم) تحتوي على جزيئات DNA حلقية ثنائية الطاق حجمها 3.2 kbp. يحتوي DNA الفيروس في الجسيمات على فجوة وحيدة الطاق كبيرة. يحمل الفيريون بوليميراز DNA قادرة على صنع جسيمات ثنائية الطاق بشكل كامل. يتضمن التَنَسُّخ تصليح الفجوة وحيدة الطاق الموجودة في DNA، وانتساخ RNA، وانتساخ معكوس لـــ RNA لصنع DNA المجين.

يتكون الفيروس من قُفَيصَةٌ مُنَوَّاة بحجم 27 نم عشيرينية الوجوه تشكل اللب ويحيط بها غلاف ملتصق بشكل وثيق يحتوي على الدسم والمستضد السطحي الفيروسي. يتم إنتاج البروتين السطحي بشكل مفرط مميز خلال تَنَسُّخ الفيروس،الذي يحدث في الكبد، وينطرح إلى مجرى الدم. تسبب فيروسات الـــDNA الكبدية التهاب كبد حاد ومزمن وأخماج مستمرة ترتبط مع تزايد خطورة الإصابة بسرطان الكبد. تعرف ثلاثة أنماط من الفيروسات التي تصيب الثدييات (البشر، woodchucks، والسناجب الأرضية) وهناك نمط آخر يصيب البط.

* **الفيروسات الهربسيَّة Herpesviruses:**

فَصيلة كبيرة من الفيروسات ذات قطر 150–200 نم. والقُفَيصَة المُنَوَّاة ذات قطر 100 نم، و تناظر مكعبي عشيريني الوجوه و162 قُسَيمة قُفَيصيَّة ومحاطة بغلاف يحتوي على الشحم .

والمجين هو DNA ثنائي الطاق خطي بحجمه من 125 kbp إلى أكثر من 240 kbp. يؤدي وجود متواليات نهائية وداخلية متكررة إلى أشكال تَصاوُغيّة عديدة من DNA المجين. تحتوي الفيريونات على أكثر من 30 بروتين. قد تستمر الأخماج الكامنة طوال فترة حياة الثوي وتتوضع عادة في خلايا الأورمات اللمفاوية والخلايا العقدية. تضم فيروسات الحَلَئِيّة(الهِرْبسيّة) البشرية أنماط الحلأ البسيط 1 و2 (آفات فموية وتناسلية)، الفَيْروس النُّطَاقيُّ الحُماقيّ varicella Zoster (الحُماق chickenpox، والهِرْبس النُطاقيّ shingles)، الفيروس المُضَخِّم للخَلايا Cytomegalovirus، فيروس إبيشتاين- بار Epestein-Barr (داء الوحيدات الخمجي وارتباطه مع الأورام البشرية). فيروسات الحلأ البشرية 6 و 7 (الأليفة للخلايا اللمفاوية T) وفيروس الحلأ 8 (المرتبط بسرطانة كابوزي). وتوجد أنماط أخرى من فيروسات الحلأ لدى العديد من الحيوانات.

* **الفَيرُوسَات الجُدَرِيَّة Poxviruses:**

الفَيرُوسَات الجُدَرِيَّة فيروسات كبيرة ذات شكل بيضوي أو أحجار القرميد بطول 220-450 نم × عرض 140-260 نم × سماكة 140-260 نم ، بنية الجسيم معقدة مع وجود غلاف حاو على الدسم. يكون المجين خطياً ومغلفاً بشكل متكافىء ويحتوي DNA ثنائي الطاق بحجم 130-375 kbp. تحتوي جسيمات الفَيرُوسَات الجُدَرِيَّة حوالي 100 بروتين وتضم من بينها العديد من الذين يمتلكون فعالية أنزيمية مثل بُوليميراز RNA المعتمدة على DNA. يحدث التَنَسُّخ بشكل كامل ضمن الهيولى الخلوية.

تميل كافة أنواع الفَيرُوسَات الجُدَرِيَّة إلى إحداث آفات جلدية. بعضها ممرض للبشر(المُلَيْساءُ المُعَدِيَة، الوَقْس (جُدَرِي البَقَر)، الجُدَرِيّ) وبعضها ممرض للحيوانات ويمكن أن يصيب البشر (جدري البقر ــ جُدَرِيُّ النّسناس).

مسح للفيروسات الحاوية على RNA:

* **الفَيرُوسَات البِيكُورْنَاوِيَّة Picornaviruses :**

الفَيرُوسَات البِيكُورْنَاوِيَّة فيروسات صغيرة (28-30 نم) مقاومة للأثير تبدي تناظراً عشيريني الوجوه. مجين الـ RNA وحيد الطاق وذو فعالية موجبة(أي يمكن أن يعمل كـ mRNA) وحجمه7.2-8.4 kb .

المجموعات التي تصيب البشر هي الفيروسات المعوية (جنس من الفيروسات البيكورناوية) enteroviruses (الفيروسات الإيكوية ،فيروس كوكساكي، الفيروسة السنجابية ، وفيروسات غير مصنفة)، والفيروسات الأنفية (أكثر من 100 نمط مصلي تسبب الزكام common colds) وفيروسات التهاب الكبد hepatoviruses (التهاب الكبد A).

تكون الفيروسات الأنفية عطوبة بالحمض ولها كثافة مرتفعة، أما الفيروسات المعوية ثابتة في الحمض ولها كثافة منخفضة. تتضمن أنواع الفيروسات البيكورناوية التي تصيب الحيوانات مرض الفم والقدم الذي يصيب قطعان الماشية والتهاب الدماغ والعضلة القلبية الذي يصيب القوارض.

*** الفيروسات النجمية Astroviruses:**

حجمها مشابه للفيروسات البيكورناوية (28–30 نم) لكن الجزيئات تبدي شكلاً خارجياً مميزاً بشكل النجمة على سطحها. المجين هو RNA خطي وحيد الطاق ذو قطبية إيجابية، الحجم 7,9–7,2 kb. قد ترتبط هذه العوامل مع التهاب المعدة والأمعاء لدى البشر والحيوانات .

*** الفيروسات الكأسية Caliciviruses:**

فيروسات مشابهة للفيروسات البيكورناوية لكنها أكبر قليلاً (27–40 نم). يبدو أن للجسيمات الفيروسية انخفاض كأسي الشكل على سطحها. المجين RNA وحيد الطاق ذو قطبية إيجابية وحجم 7,7–7,4 kb، وليس للفيريون غلاف. يوجد عامل إمراضي هام للبشر هو فيروس Nor walk وهو سبب التهاب المعدة والأمعاء الحاد الوبائي. توجد عوامل أخرى تصيب القطط وأسود البحر وكذلك المقدّمات.

*** الفيروسات الريّوية Reoviruses:**

فيروسات ذات حجم متوسط (60–80 نم) مقاومة للأثير وغير مغلفة لها تناظر عشيريني الوجوه متساوٍ ومتوازٍ. الجزئيات لها 2 أو 3 قشور بروتينية مع وجود أقنية تمتد من السطح إلى اللب وأشواك قصيرة تمتد من سطح الفيريون. المجين هو RNA خطي ثنائي الطاق مجزأ ومجموع حجمه 27–16 kbp. يتراوح حجم كل جزء من RNA من 680 إلى 3900 kbp. يحدث التنسّخ في الهيولى ويحدث تجمع أجزاء المجين مباشرة. تتضمن أنواع الفيروسات الريّوية التي تصيب البشر الفيروسات العجلية التي لها شكل مميز يشبه العجلة وتسبب التهاب

المعدة والأمعاء. يوجد فيروسات رَيْوِيَّة أخرى مشابهة من الناحية المستضدية وتصيب العديد من الحيوانات. يتضمن جنس Coltivirus فيروس حُمَّى قُرادِ كولورادو التي تصيب البشر.

* الفَيروسَات المَنْقولَةُ بالمَفْصِلِيَّات Arboviruses:

وهي مجموعة (ليست فَصيلة من الفيروسات) من الفيروسات ذات خصائص فيزيائية وكيميائية مختلفة. ولكل هذه الفيروسات (هناك أكثر من 350) دورة معقدة تضم مفصليات الأرجل كناقل تنقل الفيروسات إلى الأثوياء من الفقاريات عن طريق العض. ويبدو أن تَنَسُّخ الفيروس لا يؤذي مفصلي الأرجل المصاب. تُصيب الفَيروسَات المَنْقولَةُ بالمَفْصِلِيَّات البشر والثدييات والطيور والأفاعي وتستخدم البعوض والقراد كناقل. تضم العوامل الممرضة للبشر الفيروسات المسببة للحمى الصفراء وحمى الضنك والتهاب الدماغ وأمراض أخرى. تنتمي الفَيروسَات المَنْقولَةُ بالمَفْصِلِيَّات إلى فصائل مختلفة من الفيروسات تضم: الفَيروسَةُ المُصَفَّرَة، الفَيروس الرَيْوِيّ، الفَيرُوس الطَخائيّ، الفَيروسَة البُنْياوِيَّة، الفَيروسَة الرَمْلِيَّة، الفَيْرُوسَة الرَبْدِيَّة.

* الفَيرُوسات الطَخائيَّة Togaviruses:

ينتمي العديد من الفَيروسَات المَنْقولَةُ بالمَفْصِلِيَّات والتي هي عوامل إمراضية رئيسية للإنسان والتي تسمى الفَيرُوسَات الأَلْفَاوِيَّة (وكذلك فيروس الحَصْبَةُ الأَلْمانِيَّة) لهذه المجموعة. وهي تمتلك غلافاً يحوي على الدسم وهي حساسة للأثير، أما مجينها فهو RNA وحيد الطاق ذو فعالية إيجابية وحجم kb11,8-9,7 . ويقيس الفيريون المغلف 50-70 نم. يتم نضج جسيم الفيروس عن طريق التبرعم من أغشية خلايا الثوي. ومثال على ذلك هو فيروس الْتِهابُ الدِّماغِ الخَيليُّ الشَّرْقِيّ أما فيروس الحَصْبَةُ الأَلْمانِيَّة فليس له ناقل من مفصليات الأرجل.

* الفَيروسَةُ المُصَفَّرَة Flaviviruses:

وهي فيروسات مغلفة ذات قطر 40-60 نم وتحتوي RNA وحيد الطاق إيجابي القطبية. يتفاوت حجم المجين من kb 9.5 (التهاب الكبد C) إلى kb 10.7 (الفَيروسَةُ المُصَفَّرَة) إلى kb 12.5 (pestiviruses). تتراكم الفيريونات الناضجة ضمن صهريج الشَّبَكَة الهَيولِيَّة الباطِنَة. تتضمن هذه المجموعة من الفَيروسَات المَنْقولَةُ بالمَفْصِلِيَّات فيروس الحمى الصفراء وفيروسات الضنك. يحدث انتقال معظم أفراد هذه المجموعة عن طريق مفصليات الأرجل الماصة للدم. ليس لفيروس التهاب الكبد C ناقل معروف.

* الفيروسات الرملية Arenaviruses:

وهي فيروسات مغلفة متعددة الأشكال بتراوح حجمها بين 50-300 نم، مجينها RNA مجزأ حلقي وحيد الطاق سلبي القطبية وثنائي القطبية. الحجم الكلي 10-14 kb. يحدث التنسخ في الهيولى مع حدوث التجمع عن طريق التبرعم من خلال الغشاء الهيولي. تدخل الفيريونات إلى ريبوسومات خلية الثوي خلال النضج مما يعطي الجسيمات مظهراً "رملياً". معظم أفراد هذه الفصيلة تكون فريدة لأميركا المدارية (مثال، معقد تاكارايب) تسبب كافة الفيروسات الرملية الممرضة للبشر أخماجاً مزمنة عند القوارض ومن الأمثلة فيروس حمى لاسا في أفريقيا. تحتاج هذه الفيروسات إلى شروط احتواء عظمى في المخابر.

* الفيروسات المكللة Coronaviruses:

وهي جسيمات مغلفة 80-220 نم تحتوي مجين RNA غير مجزأ إيجابي القطبية وحيد الطاق بحجم 20-30 kb، وتكون القفيصة المنواة حلزونية ذات قطر 10-20 نم. تماثل الفيروسات المكللة الفيروسات المخاطية القويمة لكن لها نتوءات سطحية بشكل البتلات مصطفة كخملات بشكل الإكليل الشمسي. تتطور القفيصات المنواة لهذه الفيروسات في الهيولى وتتضح بالتبرعم من خلال حويصلات هيولية. لهذه الفيروسات مجال ضيق من الأثوياء. تسبب معظم الفيروسات المكللة البشرية أمراضاً حادة خفيفة في السبيل التنفسي العلوي (زكام). تم التعرف على نوع جديد من الفيروسات المكللة عام 2003 يسبب متلازمة تنفسية حادة شديدة (SARS). إن الـ Toroviruses التي تسبب التهاب المعدة والأمعاء هي جنس منفصل. تسبب أنواع الفيروسات المكللة الحيوانية أخماجاً مستمرة وتتضمن فيروس التهاب الكبد لدى الفئران وفيروس التهاب القصبات الخمجي لدى الطيور.

* الفيروسات القهقرية Retroviruses:

وهي فيروسات مغلفة كروية (بقطر 80-100 نم) ومجينها يحتوي نسختين من RNA الخطي وحيد الطاق إيجابي القطبية له نفس قطبية mRNA الفيروسي. إن كل مونومر (monomer) من الـ RNA له حجم 7-11 kb. تحتوي الجسيمات على قفيصات منواة حلزونية ضمن محفظة عشيرينية الوجوه. يحدث التنسخ بشكل فريد حيث يحتوي الفيريون على أنزيم المنتسخة العكسية الذي ينتج نسخة من DNA اعتباراً من مجين RNA، يصبح هذا الـ DNA حلقياً

ويتداخل بشكل متكامل مع DNA صبغي الثوي. ثم ينتسخ الفيروس اعتباراً من نسخة DNA المتكاملة (طليعة الفيروس). يحدث تجمع الفيريون عن طريق التبرعم على الأغشية الهيولية. يبقى الأثوياء مصابين بالخمج بشكل مزمن.

تنتشر هذه الفيروسات بشكل واسع, وهي أيضاً عبارة عن طلائع فيروسات داخلية المنشأ تنتج عن أخماج قديمة للخلايا المُنْتِشَة والتي تنتقل كجينات موروثة لدى معظم الأنواع. ونجد ضمن هذه المجموعة: فيروسات ابيضاض الدم والساركوما لدى الحيوانات والبشر، والفيروسات الرَغَويّة لدى المُقَدَّمات، والفَيرُوسَات البَطيئَة [فَيروسات العَوَز المَناعيّ البَشَريّ، فيزنا الأغنام (visna مرض فيروسي في الأغنام)]. تسبب هذه الفيروسات مُتَلازِمَةُ العَوَزِ المَناعيّ المُكْتَسَب (الإيدز) وتجعل بالإمكان تشخيص الجينات الوَرَمية الخلوية.

*** الفَيروسَات المُخاطيَّةُ القَويمَة Orthomyxoviruses :**

وهي فيروسات متوسطة الحجم 80-120 نم مغلفة تبدي تناظراً حلزونياً. تكون الجسيمات إما مدورة أو خيطية مع نتوءات سطحية تحتوي فعالية راصة دموية أو فعالية نور أمينيداز. يكون المجين RNA خطي مجزأ سلبي القطبية وحيد الطاق مجموع حجمه 10-13 kb. ويتراوح حجم هذه الأجزاء من 900 إلى 2350 نوكليوتيد لكل منها. يقيس البروتين النووي الداخلي الحلزوني 9-15 نم. يتم خلال التَنَسُّخ تجميع القُفَيْصَة المُنَوَّاة في النواة بينما يتم تجميع الراصات الدموية والنورأمينيداز في الهيولى. ينضج الفيروس عن طريق التبرعم على الغشاء الخلوي. كافة فيروسات المخاطية القويمة هي فيروسات نزلة وافدة تصيب البشر أو الحيوانات. تسمح الطبيعة المجزأة لمجين الفيروس بالاندماج الجيني المباشر عندما يصيب فيروسان من فيروسات النزلة الوافدة (الإنفلونزا) نفس الخلية وربما يمثل ذلك أعلى معدل للاخْتِلاف الطبيعي بين فيروسات الإنفلونزا. ويعتقد أن الانتقال من الأنواع الأخرى يفسر نشوء ذراري وبائية بشرية جديدة من فيروسات الإنفلونزا A.

*** الفَيروسَات البُنْياويّة Bunyaviruses:**

جسيمات مغلفة كروية أو متعددة الأشكال 80-120 نم. يتكون المجين من RNA ثلاثي الأجزاء، حلقي وحيد الطاق سلبي القطبية أو ثنائي القطبية، الحجم الكلي 11-21 kb. تحتوي جسيمات الفيريون ثلاثة قفيصات منواة حلقية ذات تناظر حلزوني مع قطر حوالي 2.5 نم

وطول 200-3000 نم. يحدث التَنَسُّخ في الهيولى ويتم اكتساب الغلاف عن طريق التبرعم إلى جهاز غولجي. تنتقل غالبية هذه الفيروسات إلى الفقاريات عن طريق مفصليات الأرجل (الفَيروسَات المَنْقولَةُ بالمَفْصِلِيّات). لا تنتقل الـ Hantaviruses بواسطة مفصليات الأرجل ولكن بواسطة القوارض المصابة بشكل مستمر عن طريق الضبوب (الحلالات الهوائية) للمفرزات الملوثة. وهي تسبب حمى نزفية واعتلالُ كُلْيَة وكذلك متلازمة رئوية شديدة.

*** فيروسات البُورنا Bornaviruses:**

فيروسات مغلفة كروية (80-125 نم) المجين هو RNA خطي وحيد الطاق غير مجزأ سلبي الطاق بحجم 8,5-10,5 kb. وبشكل فريد من بين فيروسات RNA غير المجزأ سلبي القطبية يحدث تَنَسُّخ المجين الفيروسي في النواة. إن فيروس داءُ بُورنا مُوَجّة للعَصَب عند الحيوانات، وافتراض ترافقه مع الاضطرابات العَصَبية النفسية لدى الإنسان لم يثبت بعد.

*** الفَيْرُوسَات الرَّبْدِيَّة Rhabdoviruses :**

وهي فيريونات مغلفة تشبه الرصاصة مسطحة من إحدى نهايتيها ومدورة في النهاية الأخرى وتقيس حوالي 75×180 نم. والغلاف له أشواك بطول 10 نم. المجين هو RNA خطي وحيد الطاق غير مجزأ سلبي القطبية بحجم 13-16kb. تتشكل الجسيمات عن طريق التبرعم من غشاء الخلية. إن هذه الفيروسات لها مجال واسع من الأثوياء.ويكون فيروسُ داء الكَلَب فرد من هذه المجموعة .

*** الفَيروسَات المُخاطانِيَّة Paramyxoviruses :**

وهي مشابهة للفَيروسَات المُخاطِيَّة القَوِيمَة لكنها أكبر(150-300 نم). تكون الجسيمات متعددة الأشكال. تقيس القُفَيْصَة المُنَوَّاة الداخلية 13-18 نم، وحجم الـ RNA الخطي وحيد الطاق غير المجزأ السلبي القطبية هو 16-20 kb. يتشكل كُلاً من القُفَيْصَة المُنَوَّاة والراصة الدموية في الهيولى. تضم الفيروسات التي تصيب البشر: النكاف والحصبة ونَظيرَةُ النَّزْلَةِ الوافِدَة والفَيْروسُ المِخْلَوِيُّ التَّنَفُّسِيّ. هذه الفيروسات لها طيف ضيق من الأثوياء. وبعكس فيروسات الإنفلونزا تكون هذه الفيروسات ثابتة من الناحية الجينية.

*** الفيروسات الخيطية Filoviruses:**

فيروسات مغلفة متعددة الأشكال قد تظهر بشكل طويل جداً ويشبه الخيط. يكون عرضها بشكل

نموذجي 80 نم وطولها حوالي 1000 نم. يحتوي الغلاف على قُسَيمات فَوْلفيّة كبيرة. المجين هو RNA خطي وحيد الطاق سلبي القطبية بحجم19.1 kb. تسبب فيروسات ماربورغ و إيبولا حمى نزفية شديدة في أفريقيا. تحتاج هذه الفيروسات إلى شروط إحْتِوَاء (سلامة حيوية) عظمى عند التعامل معها.

*** فيروسات أخرى:**

قد لا تتوافر أحياناً معلومات كافية تسمح بالتصنيف. وينطبق ذلك على فيروس التهاب الكبد E وبعض فيروسات التهاب المعدة والأمعاء وبعض العوامل المسؤولة عن بعض الاضطرابات الفيروسية غير الاعْتِياديّة بما في ذلك الاضطرابات العصبية التنكسية مثل داء الكورو (مَرَض عَصَبِي مُميت) أو داء كروتزفلد-ياكوب (الاعْتِلاَل الدِّماغِي الفَيرُوسي الإسْفَنْجِيّ) أو الرَاعُوش (الْتِهاب دِماغِي في الماشِيَة يصيب الأغنام).

*** فَيْرُوسيُّات الشَّكْل Viroids:**

عوامل إخماجية صغيرة تسبب أمراضاً للنباتات، ولا تتوافق مع التعريف الكلاسيكي للفيروسات. وهي جزئيات حمض نووي (MW 120000-70000) دون غلاف بروتيني. إن فَيْرُوسيَّات الشَّكْل النباتية هي جزيئات RNA حلقية وحيدة الطاق مغلفة بشكل متكافىء تتكون من حوالي 360 نوكليوتيد مع بنية مزدوجة القاعدة تشبه العصا. تتنسخ فَيْرُوسيُّة الشَّكْل بآلية جديدة تماماً. لا تُرمز الـ RNA في فَيْرُوسيُّة الشَّكْل لأي منتج بروتيني. تحرض فَيْرُوسيُّة الشَّكْل أمراض متنوعة بآلية غير معروفة. وقد تم كشفها في النباتات فقط ولم يتبين وجود أي منها في الحيوانات أو البشر.

*** البريونات Prions:**

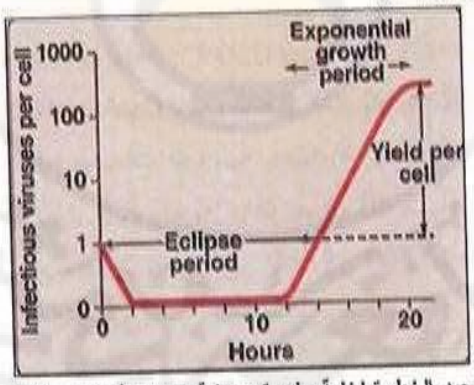
تتكون الجسيمات الإخماجية من البروتين فقط دون وجود حمض نووي قابل للكشف. وهي عالية المقاومة تجاه التعطيل بالحرارة والفورمالدهيد والضوء فوق البنفسجي التي تعطل الفيروسات. يُرمَز بروتين البريون من قبل جين خلوي واحد. تسمى أمراض البريون الاعتلالات الدماغية إسْفَنْجِيّة الشَّكْل المعدية وتتضمن الرَاعُوش لدى الغنم وداء جنون البقر لدى قطعان الماشية وداء الكورو و داءُ كروتزفلد-ياكوب لدى البشر. ويبدو أن البريونات ليست فيروسات.

IV- التنسخ الفيروسي:

نظرة عامة:

تتكاثر الفيروسات في الخلايا الحية فقط ويجب أن تؤمن خلية الثوي كلاً من الطاقة وآلية الاصطناع والطلائع ذات الوزن الجزيئي المنخفض لاصطناع البروتينات الفيروسية والحموض النووية. يحمل الحمض النووي الفيروسي النوعية الوراثيّة لترميز كافة الجزيئات الكبيرة النوعية للفيروس بطريقة منظمة جداً. من أجل أن يتنسخ الفيروس يجب اصطناع البروتينات الفيروسية بواسطة آلية اصطناع البروتينات في خلية الثوي. لذلك يجب أن يكون مجين الفيروس قادراً على إنتاج mRNA قابل للاستخدام. تم التعرف على آليات مختلفة تسمح للـ RNAs الفيروسي بالتنافس بشكل ناجح مع mRNA الخلوي لإنتاج مقادير كافية من البروتينات الفيروسية. إن الميزة الفريدة لتكاثر الفيروسات هو أنه مباشرة بعد التداخل مع خلية الثوي يتخرب الفيريون الخامج ويفقد قدرته الإخماجية التي يُمكن قياسها. يسمى الطور من دورة النمو فترة الكسوف eclipse، وتختلف هذه المدة حسب نوع الفيروس ونوع خلية الثوي ويليها فترة من التراكم السريع لنسل من جسيمات الفيروس القادرة على الإخماج.

مُنْحَنَى النمو ذو الخطوة الواحدة:



الشكل 1-8: مُنْحَنَى نمو وحيد الخطوة لخلية مفردة مصابة بجسيم فيروسي مفرد. يكون بدء الخمج بالوقت صفر

يمثل مُنْحَنَى النمو ذو الخطوة الواحدة التغير الكلي مع الزمن في كمية الفيروس المسبب للخمج في خلية وحيدة تمت إصابتها بجُسَيم فيروسي واحد. وفي الممارسة العملية يتم تحديد ذلك من خلال متابعة الأحداث ضمن مجموعة كبيرة من الخلايا المصابة يتتابع فيها الخمج بشكل

متزامن تقريباً كما لو تم تحقيق ذلك بالتعامل مع الشروط المخبرية، وبينما يتفاوت الزمن والناتج من نسل الفيروس بشكل كبير بين فصائل الفيروسات فإن العلامات الأساسية للدورة الإخماجية متشابهة في كل الفيروسات. إن مُنْحَنَى النمو ذو الخطوة الواحدة يبدأ بفترة كسوف(احتجاب) يليها فترة نمو أُسّيّ (الشكل 1-8).

أ) فترة الكسوف:

بعد الارتباط الأولي للفيروس مع خلية الثوي تختفي قدرة الفيروس على إصابة خلايا أخرى. وهذه هي فترة الكسوف أو الاحتجاب والتي تمثل الفترة المنقضية بين الدخول الأولي وتفكك الفيروس الأم وبين تجمع النسل الأول للفيريون، تكون فترة الكسوف في الواقع هي الفترة من النشاط الاصطناعي الكثيف حيث يتم توجيه الخلية لتلبية متطلبات الفيروس "القرصان". ويحدث خلال هذه الفترة اصطناع فعال لمكونات الفيروس. تقع فترات الكسوف لمعظم الفيروسات البشرية ضمن مجال يتراوح بين 1 و20 ساعة.

ب) النمو الأُسّيّ:

يزداد بشكل أُسّيّ عدد نسل الفيروس الناتج ضمن الخلية المصابة وذلك لفترة معينة من الزمن ليصل بعدها العدد إلى مستوى لا تتلوه أي زيادة إضافية. يكون الناتج الأعظمي لكل خلية مُميزاً لكل مجموعة خلية- فيروس ويعكس التوازن بين المعدل الذي يستمر فيه اصطناع مكونات الفيروس وتجمعها لتكوين الفيريونات والمعدل الذي تفقد فيه الخلية قدرة الاصطناع والتكامل البنيوي اللازم لإنتاج جسيمات فيروسية جديدة. قد يستغرق ذلك النمو من 8 إلى 72 ساعة (6-8 ساعات "الفَيرُوسَات البِيكُورْناوِيَّة" وأكثر من 40 ساعة "بعض الفيروسات الهربسية") أو لفترة أطول مع حصيلة تتراوح بين 100 إلى 10.000 فيريون لكل خلية.

خطوات ضمن دورات تَنَسُّخ الفيروس:

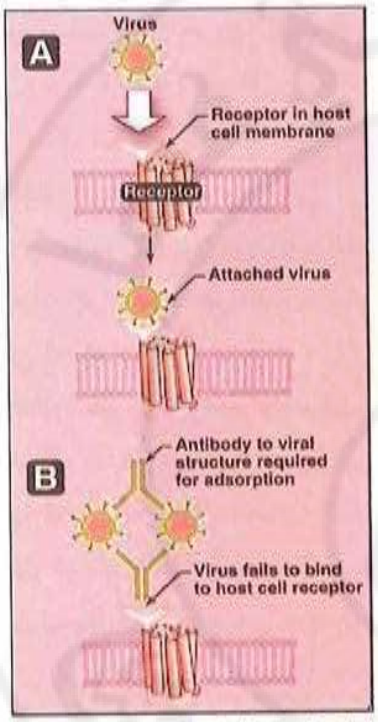
نقدم فيما يلي الخطوات المنفصلة في دورة تَنَسُّخ الفيروس على شكل متوالية تبدأ بارْتِكاز الفيروس على خلية الثوي مما يؤدي إلى النفاذ وإزالة غلاف مجين الفيروس ثم إظهار(تَعْبير عن) الجينة والتَنَسُّخ و مايليه من تجمع وتحرر نسل الفيروس.

أ) الامتزاز:

يتضمن الارتكاز الأولي لجُسَيم الفيروس على خلية الثوي تفاعلاً متبادلاً بين بنيات جزيئية نوعية على سطح الفيريون وجزيئات في الغشاء الخلوي للثوي التي تتعرف على هذه البنيات الفيروسية (الشكل 1-9 A).

1- مواقع الارتِكاز على سطح الفيروس:

تملك بعض الفيروسات بنى ارتكاز متخصصة مثل أشواك البروتين السُكَّريّ الموجودة في الغلاف الفيروسي (مثل الفَيْرُوسَات الرُبْدِيَّة)، بينما في حالات أخرى تشكل طريقة الطي الفريدة لبروتينات القُفَيصَة مواقع ارتِكاز (مثل الفَيرُوسَات البِيكُورْناوِيَّة). وفي كلتا الحالتين تتوزع نسخ عديدة من هذه البنى الجزيئية للارتِكاز حول سطح الفيريون [ملاحظة: تكون في بعض الحالات الآلية التي تُعدل فيها الأضداد القدرة الإخماجية للفيروسات عبارة عن ارتباط ضدي مع البنى الفيروسية الضرورية للامتزاز (الشكل 1-B9)]. قد تحرض خطوة الارتكاز بدء حدوث تغيرات بنيوية غير عكوسة في الفيريون.



الشكل 1-9: A: ارتِكاز الفيروس على مستقبل في غشاء خلية الثوي. B:الأضداد تقي من امتزاز الفيروس

2- جزيئات مستقبل خلية الثوي:

تكون جزيئات المستقبل على غشاء خلية الثوي نوعية لكل فَصيلة من الفيروسات. ومن غير المفاجئ أن هذه المستقبلات هي عبارة عن بنى جزيئية تقوم عادة بوظائف خلوية طبيعية (على سبيل المثال إن المستقبلات الغشائية الخلوية لمركبات مثل عوامل النمو قد تفيد أيضاً وبشكل غير مقصود كمستقبلات لفيروس معين). قد تحتوي كل خلية مستعدة على عدد قد يصل حتى

100.000 موقع مستقبل لفيروس معين. العديد من المركبات التي تعمل كمستقبلات للفيروس توجد فقط على خلايا متمايزة بشكل نوعي أو أنها تكون فريدة بالنسبة لنوع حيواني واحد. لذلك فإن وجود أو غياب مستقبلات خلية الثوي هو عامل محدد هام للنوعية النسيجية ضمن نوع مستعد من الأثوياء وكذلك استِعْداد أو مقاومة النوع لفيروس معين (ملاحظة: يتم حالياً ولعدد من الفيروسات الهامة سريرياً تحديد البنية المفصلة ثلاثية الأبعاد للمستقبلات الخلوية و/أو مواقع ارتباط الفيروس الموافقة. وتستخدم المعلومات الناتجة لتصميم أدوية مضادة للفيروسات تتفاعل بشكل نوعي مع هذه المواقع مما يؤدي لحصر عملية الامتزاز).

ب) النفاذ:

النفاذ هو مرور الفيريون من سطح الخلية عبر الغشاء الخلوي إلى داخل الهَيولَى. تدخل الفيروسات إلى الخلايا عبر آليتين رئيسيتين: الالتقام الخلوي المُتَواسَطَ بالمستقبل والالتحام الغشائي المباشر.

1. الالتقام الخلوي المُتَواسَطَ بالمستقبل:

وهذه بشكل أساسي هي نفس العملية التي تقوم بها الخلية لإدخال مركبات مثل الجزيئات المنظمة للنمو والبروتينات الشَحْمِيةَ المصلية لكن مع ارتباط جُسَيم الفيروس المسبب للخمج مع المستقبل السطحي لخلية الثوي بدلاً من الالتحام الطبيعي (الشكل 1- 10). يَتَغَلِف الغشاء الخلوي ليحيط بالفيريون ضمن حويصل الالتقام خلوي (الدُخَلُول Endosome). يحدث تحرر الفيريون إلى الهَيولَى بطرق مختلفة حسب الفيروس لكن بشكل عام يصبح أسهل بوجود جزيئات فيروسية واحدة أو أكثر. في حالة الفيروسات المغلفة قد يلتحم غشاؤها مع غشاء الدُخَلُول مؤدياً لتحرر القُفَيصَة المنواة إلى الهَيولَى. وباستثناء فصيلة الفَيْرُوسَة الرِّيَوِيَّة Reovirus فإن فشل الخروج من الدُخَلُول قبل الالتحام مع اليَخَلُول lysosome يؤدي لتفكك الفيريون بواسطة الأنزيمات اليحلولية (الجسيمات الحالة)، وهذا هو أحد الأسباب وراء عدم كون كافة الجزيئات الاخماجية المحتملة ناجحة في إحداث الخمج.

2. الالتحام الغشائي:

تدخل بعض الفيروسات المغلفة (مثل فَيروس العَوَزِ المَناعِيِّ البَشَرِيّ) إلى الخلية الثوي عن طريق التحام غلافها مع الغشاءُ الهَيُولِي لِلخلية (الشكل 1- 11). يعزز الالتحام واحد أو أكثر

من البروتينات السكرية في غلاف هذه الفيروسات. تكون النتيجة النهائية لهذه العملية هي تحرر القُفَيصة المنواة ضمن الهَيولَى بينما يبقى غشاء الفيروس مرتبطاً بالغِشاء الهَيُولِيّ لخلية الثوي.

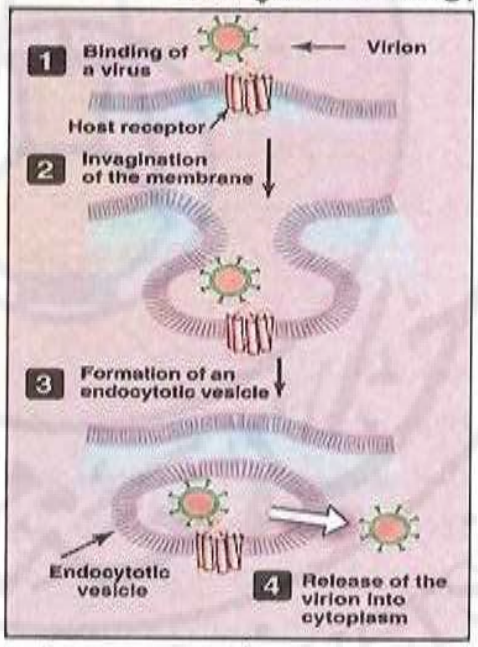
ج) إزالة الغلاف:

يشير تعبير إزالة الغلاف إلى العملية المرحلية لفك تجميع الفيريون مما يُمكن من تعبير الجينات الفيروسية التي تقوم بالتَنَسُّخ. تكون عملية النفاذ بالنسبة للفيروسات المغلفة الخطوة الأولى في إزالة الغلاف. وبشكل عام تحدث معظم خطوات عملية إزالة الغلاف ضمن الخلية معتمدة على الانزيمات الخلوية لكن في بعض الفيروسات الأكثر تعقيداً هناك حاجة لبروتينات فيروسية مصطنعة حديثاً لإكمال العملية. قد يتحرر المجين بشكل حمض نووي حر (الفَيرُوسَات البِيكُورْنَاوِيّة) أو كقفيصة منواة (الفَيْرُوسَات الرِّيَوِيّة) هذا وتحتوي القُفَيْصَات المُنَوّاة عادة على البوليميراز. قد تحتاج عملية إزالة الغلاف إلى درجة PH حامضية في الدُخُول. يُتوقع خلال إزالة الغلاف أن يؤدي فقدان واحد أو أكثر من المكونات البنيوية للفيريون إلى فقدان قدرة هذه الجُسَيم على إصابة خلايا أخرى وهذا هو أساس فترة الكسوف في مُنْحَنَى النمو. حيث تكون الفيروسات هي العوامل الخمجية الوحيدة التي يكون تحلل عامل إخماجها خطوة إجبارية في سبيل تنسخها. هذا ويبدأ التعبير الجيني الفيروسي خلال هذا الطور من دورة التَنَسُّخ.

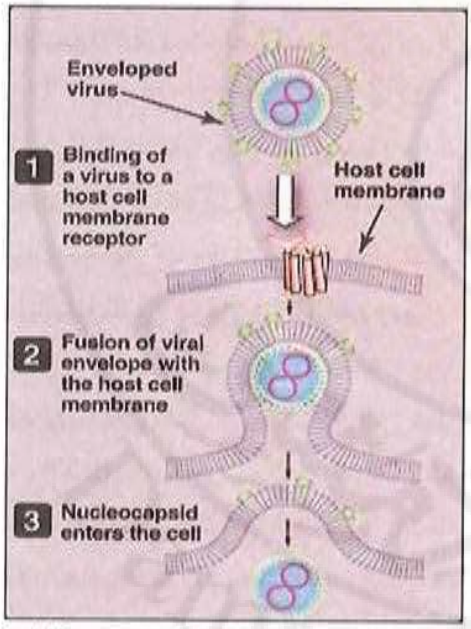
د) آليات تَنَسُّخ مجين DNA الفيروس:

تختلف كل فَصيلة من الفيروسات بشكل جوهري عن الفَصائل الأخرى بتفاصيل الأحداث كَبِيْرة الجُزَيئات التي تشكل دورة التَنَسُّخ. لكن تشترك الفيروسات ذات نفس نوع المجين (أي DNA أو RNA) بالعديد من الملامح الأساسية للتعبير الجيني وآليات تَنَسُّخ المجين فعلى سبيل المثال تشابه الآليات الأساسية لتَنَسُّخ المجين والتعبير الجيني في الفيروسات ذات مجين الـ DNA تلك الخاصة بالخلايا حقيقيّة النّواة ولكن المجال الواسع في الأوزان الجزيئية لهذه المجينات (من حوالي 2 إلى 250 × 10^6) يؤدي لنشوء اختلافات كبيرة في عدد البروتينات التي يستطيع الفيروس ترميزها. وبشكل عام كلما كان مجين الفيروس أصغر كلما اعتمد الفيروس أكثر على خلية الثوي لتأمين الوظائف اللازمة لتَنَسُّخ الفيروس.

تنتج بعض فيروسات الـ DNA الصغيرة على سبيل المثال (كالفَيرُوسَة التُوْرَاميَّة Polyomavirus) واحد أو اثنين فقط من المنتجات الجينية المتعلقة بالتَنَسُّخ والتي تكون وظيفتها تحويل عمليات خلية الثوي إلى تلك الخاصة بالتَنَسُّخ الفيروسي. بينما تقدم في الواقع فيروسات الـ DNA الأخرى الأكبر حجماً(مثل الفَيرُوسَةُ الجُدَرِيَّة Poxvirus) كافة الجزيئات التنظيمية والأنزيميّة اللازمة لإتمام دورة التَنَسُّخ. يشير الشكل 1 -12 إلى الملامح الرئيسية للتعبير الجيني وتنسخ فيروسات الـ DNA (ملاحظة تتفاوت الآلية المفصلة لتَنَسُّخ DNA الفيروسي بشكل جوهري بين الفصائل لكن المبدأ العام هو أن اصطناع نسل من طِيقَان DNA مُتَمِّمة لقالب DNA الأم ينطبق على الجميع باستثناء فَصيلة فيروسات الـ DNA الكبدية)، حيث يُترجم DNA الأم لهذه الفيروسات إلى RNA وسيط الذي يُترجم بعد ذلك بشكل عكسي إلى نسل DNA ثنائي الطاق.



الشكل 1-10: التقام جُسَيم الفيروس المتواسط بالمستقبل



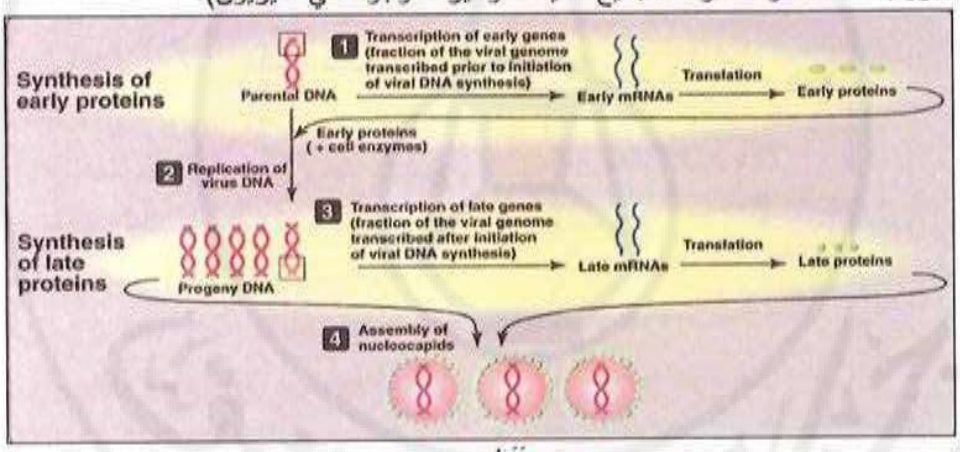
الشكل 1-11: التحام الغلاف الفيروسي مع غشاء خلية الثوي

1- الجينات الباكرة:

تسمى الجينات الفيروسية التي يتم انتساخها قبل أن يبدأ تَنَسُّخ الـ DNA باسم الجينات الباكرة، وتسمى نواتج انتساخها بالـ mRNA (الرَّنا المرْسال messenger RNA) الباكر والبروتينات الناتجة بالبروتينات الباكرة. تتعلق وظيفة البروتينات الباكرة بشكل رئيسي بتنسخ المجين وهذه البروتينات لا تشكل عادةً جزءاً من البنية الفيزيائية للفيريون

2- الجينات المتأخرة:

تسمى الجينات التي تبدأ بالانتساخ بعد بدء تَنَسُّخ المجين الفيروسي باسم الجينات المتأخرة وتسمى نواتج انتساخها بالـ mRNA المتأخر والبروتينات الناتجة بالبروتينات المتأخرة. يحدث انْتِساخ الجينات المتأخرة عادة على مجين DNA الفيروسي المُنتسخ حديثاً وتندمج معظم البروتينات المتأخرة إلى جسيمات نَسْل الفيروس (ملاحظة: تُنتج بعض الفيروسات الأكثر تعقيداً البروتينات المتأخرة اللازمة لتجميع القُفَيصَة وغير الموجودة في الفيريون).



الشكل 1-12: تَنَسُّخ فيروسات الـDNA

هـ- آليات تَنَسُّخ مجين فيروسات RNA :

يجب أن تتغلب الفيروسات ذات المجين RNA على مشكلتين نوعيتين تنشآن من الحاجة لتَنَسُّخ المجين الفيروسي وعليها أن تنتج عدد من البروتينات الفيروسية في خلايا الثوي حَقيقِيّة النَّواة. أولاً: لا يوجد في خلية الثوي بُوليميراز RNA يمكنه استخدام RNA الفيروس الأم كقالب لاصطناع طيقَان RNA متممة. ثانياً: تبدأ ترجمة mRNAns حقيقيات النَّواة في موقع بدء

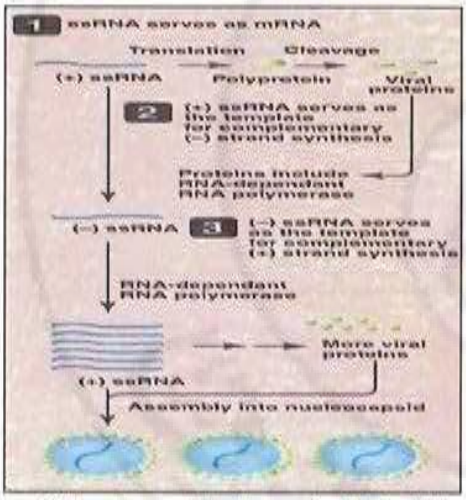
واحد ولذلك يتم ترجمتها إلى عديد ببتيد واحد. لكن يجب على فيروسات الـRNA التي تحتوي غالباً جزيئة واحدة من الـ RNA أن تعبّر عن المعلومات الجينية لبروتينين على الأقل: بوليميراز RNA المعتمدة على RNA و نمط واحد كحد أدنى من بروتينات القُفَيصَة. ورغم أن تَنَسُّخ كل فصيلة من فيروسات الـ RNA له ميزات فريدة لكن يمكن تصنيف الآليات في 4 أنماط من التَنَسُّخ :

النمط I: الفيروسات ذات المجين RNA وحيد الطاق ذات قطبية (+) والتي تنتسخ من خلال تواسط طاق(-) متمم:

تعمل جزيئة RNA الخامجة الأم في النمط I من التَنَسُّخ الفيروسي كـ mRNA و من ثم كقالب لاصطناع طاق (-) المتمم (الشكل 1 -13) (الجدول 1-2).

أ- دور ssRNA (+) كـ mRNA :

بما أن مجين RNA الأم هو (+) (أو مرسال) فيمكن ترجمته مباشرة عند إزالة الغلاف والارتباط مع الريبوسومات الخلوية. والناتج عادة هوعديد بروتين وحيد تنشطر منه عديدات ببتيد مستقلة مثل بُوليميراز الرنا المعتمدة على RNA وبروتينات مختلفة للفيريون بواسطة سلسلة حوادث معالجة حالة للبروتين تقوم فيها بروتياز من عديد البروتين نفسه (انظر الشكل 1 -13).



الشكل 1-13: فيروس النمط I مع مجين ssRNA إيجابي القطبية يتضاعف عبر وسيط متمم سلبي الطاق

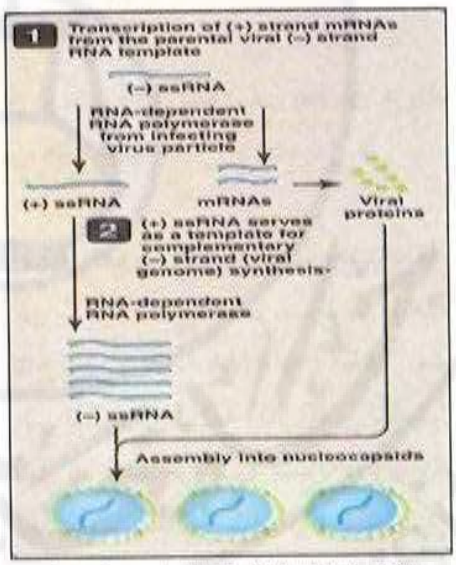
ب- دور ssRNA (+) كقالب لاصطناع طاق(-) متمم:

إن وظائف ssRNA (+) الفيروسي في المرحلة الباكرة من الخمج لا تكون فقط كـ mRNA لترجمة عديدات البروتين لكن أيضاً كقالب لبُوليميراز RNA المعتمدة على RNA المرمز

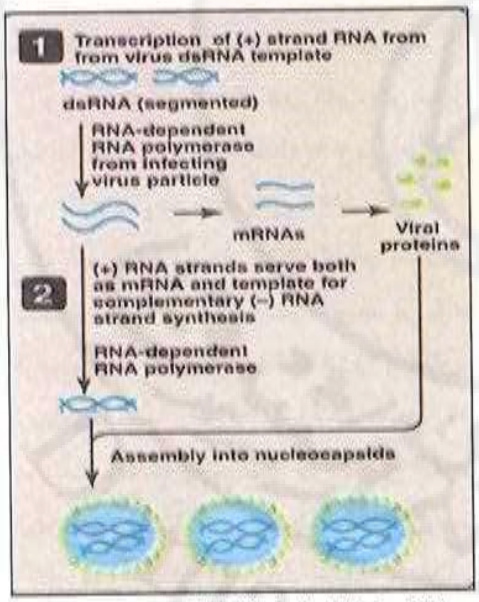
بالفيروس من أجل اصطناع ssRNA (-) متمم. يعمل النسل(-) الطاق الناتج بدوره كقالب لاصطناع النسل (+) الطاق والذي يمكن أن يعمل كـ mRNA إضافي وهكذا تتضخّم القدرة على إنتاج بروتينات الفيريون لنسل الفيروس. عند تراكم كمية كافية من بروتينات القُفَيصَة في مرحلة متأخرة من الخمج فإن نسل ssRNAs(+) يبدأ بالتجمع إلى قُفَيصَات منواة حديثة التشكل.

2- النمط II : الفيروسات ذات المجين RNA وحيد الطاق ذات قطبية (-) والتي تتنسخ من خلال تواسط طاق (+) متمم:

تمتلك أيضاً المجينات الفيروسية ذات القطبية السَلْبِيّة مثل المجينات إيجابية الطاق وظيفتين: الأولى تأمين معلومات لاصطناع البروتين، ثانياً العمل كقوالب للتنسخ. وبعكس المجينات إيجابية الطاق فإن المجينات سَلْبِيّة الطاق لا تستطيع تحقيق هذه الأهداف دون إنشاء أولي لطاق وسيط إيجابي متمم(انظر الشكل 1 -14).



الشكل 1-14: النمط II للفيروس مع مجين ssRNA سلبي القطبية يتضاعف عبر وسيط متمم إيجابي الطاق



الشكل 1-15: النمط الثالث للفيروس مع مجين dsRNA

أ- آلية تَنَسُّخ RNA وحيد الطاق الفيروسي ذي القطبية (-): تكون مشاكل التَنَسُّخ في هذه الفيروسات مضاعفة. أولاً: لا يمكن ترجمة مجين الطاق سلبي القطبية ولذلك لا يمكن اصطناع بُوليميراز RNA الفيروسية الضرورية بعد الخمج مباشرة، وثانياً: ليس لخلية الثوي إنزيم قادر على نسخ مجين RNA (-) الطاق إلى RNA (+) الطاق قابل للترجمة. وحل هذه المشاكل بالنسبة لجُسَيم الفيروس الخامج نفسه هو أن يحتوي على البُوليميراز RNA المعتمدة على RNA الفيروسية وإحضار هذا الأنزيم إلى خلية الثوي مع المجين الفيروسي. وكنتجة لذلك فإن حادثة الاصطناع الأولى بعد الخمج هي انتساخ mRNA (+) الطاق من قالب RNA الأم(-) الطاق الفيروسي.

ب- آليات اصطناع البروتينات الفيروسية المتعددة في النمط II من الفيروسات:

يتحقق اصطناع البروتينات المتعددة في فصائل الفيروسات سلبية الطاق بإحدى طريقتين:

1) أن يكون المجين الفيروسي جزيئة مُتَعَدِّدَة الجينات Polycistronic ومنها يُنتج التَنَسُّخ عدد من mRNAs كل منها يختص بعديد ببتيد واحد .

2) وبشكل بديل يمكن للمجين الفيروسي سلبي الطاق أن يتجزأ (أي يتكون من عدد من جزيئات RNA المختلفة والتي بمعظمها ترمز لنوع وحيد من عديد الببتيد).

ج- إنتاج جُسيمات الفيروس الخامجة:

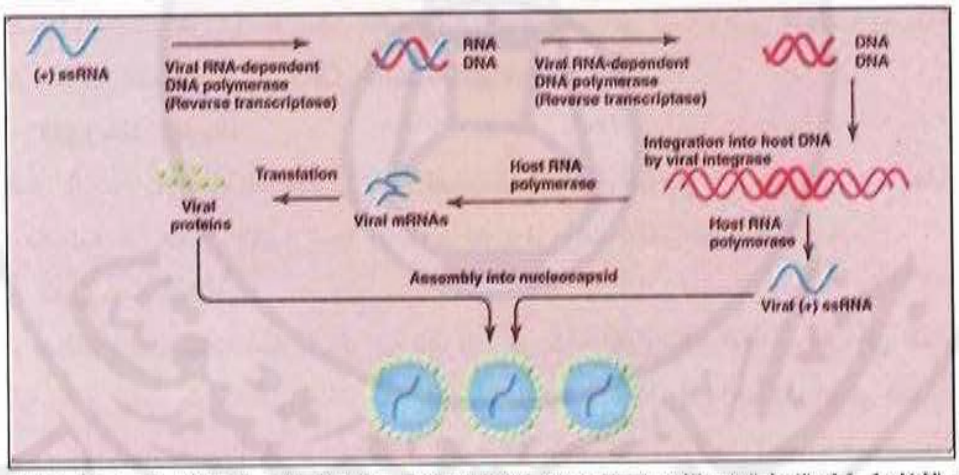
رغم اختلاف التفاصيل إلا أنه تتماثل بشكل أساسي مجمل المعلومات في الفيروسات ذات المجين المجزأ أو غير المجزأ. يوجد في النمط II من مُخَطَّط التَنَسُّخ عنصر ضبط هام هو الزَيَحان من اصطناع mRNAs (+) الطاق إلى إنتاج نسل جزيئات RNA (-) الطاق يمكن أن تتغلف ضمن الفيريونات. لا يعزى هذا الزَيَحان إلى بُوليميراز مختلفة ولكن إلى إحْتِجَازْ جزيئات RNA (+) الطاق عن طريق التفاعل المتبادل بين واحد أو أكثر من البروتينات المصطنعة حديثاً. وهذا يجعل الطيقان (+) متوفرة كقالب لاصطناع الطيقان (-) المجين، وأكثر من ذلك إن فيروسات المجين المجزأ لديها مشكلة إضافية وهي ضمان أن كافة الأجزاء أُدخِلَت إلى نسل الفيريونات. إن الآلية التي يحدث فيها ذلك غير واضحة وهي في الواقع ليست

كاملة لأن نسبة عالية نسبياً من جسيمات النسل الفيروسي ذات المجينات المجزأة تكون غير مسببة للخمج غالباً بسبب غياب واحد أو أكثر من الأجزاء.

3- النمط III : الفيروسات ذات المجين RNA ثنائي الطاق :

يكون المجين dsRNA مجزأ وكل جزء يرمز لعديد ببتيد واحد (الشكل 1- 15) . لكن الخلايا حقيقية النواة لا تملك أنزيماً قادراً على نسخ dsRNA . لذلك فإن نسخ النمط 3 من mRNA الفيروسي تُنتج بواسطة بُوليميراز RNA المعتمدة على RNA المرمزة بواسطة الفيروس (إنزيم المُنْتَسِخَة transcriptase) والمتوضعة في جسيم فرعي للب الفيروسي. يتكون هذا الجسيم من مجين RNA ثنائي الطاق مترافق مع بروتينات الفيريون بما في ذلك إنزيم المُنْتَسِخَة . إن آلية انتساخ dsRNA فريدة في أن نسخ RNA (+) لا تستخدم فقط للترجمة لكن أيضاً كقوالب لاصطناع الطاق (-) المتمم مما يؤدي لتشكل نسل الـRNA ثنائي الطاق.

4- النمط IV : الفيروسات ذات مجين RNA وحيد الطاق ذات قطبية (+) التي تنتسخ من خلال وسيط DNA:



الشكل 1-16: النمط الرابع للفيروس مع مجين ssRNA إيجابي القطبية والذي يتضاعف عبر وسيط DNA

يتم تحويل RNA إيجابي الطاق إلىDNA ثنائي الطاق بواسطة بُوليميراز DNA المعتمدة على RNA وتسمى عادة إنزيم المُنْتَسِخَةُ العَكْسِيَّة reverse transcriptase والتي تكون محتواة ضمن الفيريون. يتكامل DNA ثنائي الطاق الناتج مع مجين الخلية بتأثير إنزيم الدمج

"integrase" الفيروسي. تنتسخ الـ mRNA الفيروسية ونسل مجينات RNA إيجابية الطاق من هذه الـ DNA المتكاملة بواسطة بوليميراز RNA خلية الثوي (الشكل 1- 16) [ملاحظة: إن فصيلة واحدة هي فصيلة الفَيْرُوْسّات القَهْقَرِيّة هي من هذا النمط. لكن أيضاً يحتاج انتساخ فيروسات الـ DNA الكبدية التي لها مجين DNA إلى خطوة تحول RNA إلى DNA بواسطة المُنْتَسِخَة العَكْسِيَّة المماثلة لإنزيم الفَيْرُوْس القَهْقَرِي] (الجدول 1-2).

و- التجمع وتحرر ذراري الفيروسات:

يحدث تجمع القُفَيصات المنواة بشكل عام في خلية الثوي حيث يتم تنسخ الحمض النووي الفيروسي في الهَيولَى بالنسبة لمعظم فيروسات الـ RNA وفي النواة بالنسبة لمعظم فيروسات الـ DNA. يحتاج ذلك بالنسبة لفيروسات الـ DNA إلى أن تنتقل بروتينات القُفَيصَة من موقع اصطناعها في الهَيولَى إلى النواة.

تتراكم المكونات المختلفة للقفيصة ضمن مجموعات خلال فترة الاصطناع لتبدأ بالتجمع الذاتي عندما تصل التراكيز لمستويات كافية. يكون غالباً تجمع القُفَيصَة عملية متسلسلة تبدأ من مقدمات القسيمات مروراً بالقسيمات القفيصية إلى القفيصات الجزئية وفي النهاية يحدث الارتباط مع الحمض النووي لتكتمل القُفَيصَة المنواة.

1- الفيروسات العارية:

يكتمل الفيريون في هذه المرحلة في حالة الفيروسات العارية. أما تحرر النسل فهو عادة عملية منفعلة تنتج عن انحلال الخلية الميتة ولذلك قد تكون في وقت متأخر نسبياً بعد الخمج.

2- الفيروسات المغلفة:

يتم اصطناع البروتينات السكرية النوعية للفيروس في حالة الفيروسات المغلفة وتنقل إلى غشاء خلية الثوي بنفس طريقة البروتينات الغشائية الخلوية. عندما تدخل إلى الغشاء فهي تزيح البروتينات السكرية الخلوية وتؤدي لبقع في السطح الخلوي لها نوعية مستضدية فيروسية. ترتبط هذه المواقع الهيولية لهذه البروتينات بشكل نوعي مع واحد أو أكثر من البروتينات الفيروسية الإضافية (البروتينات الأساسية) التي ترتبط معها القُفَيصَات المنواة. يتضمن النضج النهائي بعد ذلك انغلاف القُفَيصَة المنواة بعملية برعمة (الشكل 1 -17).

إن من نتائج هذه الآلية في التنسخ الفيروسي تحرر مستمر لنسل الفيروس، بينما يتتابع التَنَسُّخ ضمن الخلية وينتهي عندما تفقد الخلية قدرتها على الحفاظ على وحدة الغشاء الهيولي. وهناك نتيجة ثانية هي أنه في حالة معظم الفيروسات المغلفة يكون كامل النسل الخمج خارجَ الخَلِيَّة، يستثنى من ذلك الفيروسات التي تكتسب غلافها بواسطة التبرعم من خلال أغشية خلوية داخلية مثل تلك الموجودة في الشَّبَكَةُ الهَيولِيَّةُ الباطِنَة أو في النواة. تكون الفيروسات التي تحتوي أغلفة شحمية حساسة للأذية الناجمة عن البيئة القاسية و لذلك تميل إلى الانتقال بالطريق التنفسي والطريق الوالدي والطرق الجنسية، بينما تكون الفيروسات غير المغلفة أكثر ثباتاً في ظروف البيئة العدائية و تنتقل غالباً بالطريق البرازي- الفموي.

ز- تأثيرات الخمج الفيروسي على خلية الثوي:

يمكن أن تتفاوت استجابة خلية الثوي للخمج بأحد الفيروسات من: 1) تأثير قليل أو لايمكن كشفه، إلى 2) تبدل في النوعية المستضدية للسطح الخلوي بسبب وجود البروتينات السكرية الفيروسية، إلى 3) أخماج كامنة تسبب في بعض الأحيان إستِحالَة في الخلية، أو في النهاية 4) موت الخلية بسبب تعبير الجينات الفيروسية الذي يؤدي إلى إغلاق الوظائف الأساسية لخلية الثوي (الشكل 1 -18).

1- أخماج الفيروسات التي لا ينتج فيها نسل الفيروسات:

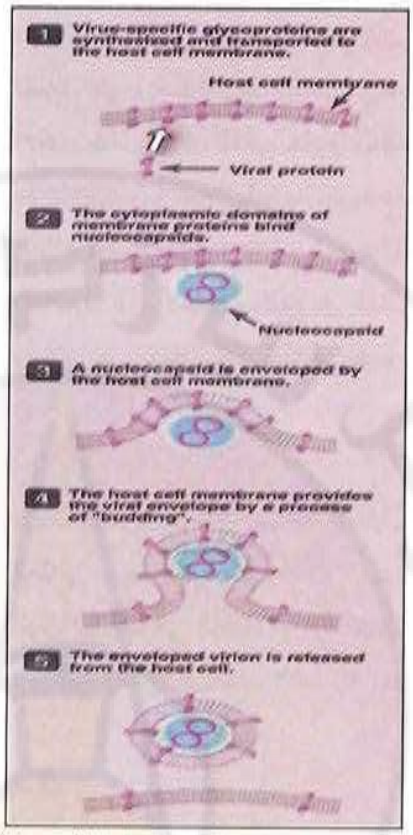
يسمى الخمج في هذه الحالة بالمُجْهَض. تعزى عادة الاستجابة المجهَضَة للخمج إلى:

1) فيروس طبيعي يصيب الخلايا التي تفتقد إلى الأنزيمات، الـ protomers، عوامل الانتساخ، أو مركبات أخرى ضرورية لإكمال التنسخ الفيروسي وهذه الحالة تسمى الحالة بـ "غير السموحة" Nonpermissive.

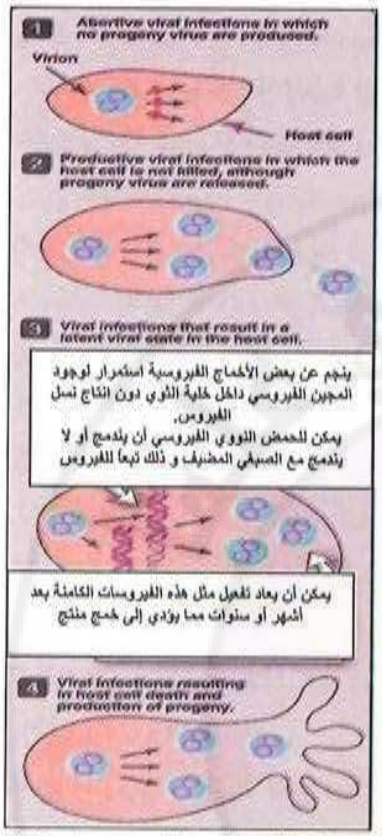
2) الإصابة الخمجية بفيروس فيه خلل ما لخلية تدعم في الحالة الطبيعية التنسخ الفيروسي (أي الإصابة بفيروس فقد بحد ذاته جينياً القدرة على التَنَسُّخ في هذا النمط الخلوي)

3) موت الخلية كنتيجة للخمج قبل اكتمال التنسخ الفيروسي.

2- أخماج الفيروسات التي يحدث فيها تبدل مستضدي في خلية الثوي دون أن تُقتل هذه الخلية رغم تحرر نسل الفيروس: تكون خلية الثوي في هذه الحالة سَمُوحة permessive والخمج منتج (بتحرر نسل الفيروس من الخلية)،



الشكل 1-17: تحرر الفيروسات المغلفة من خلية الثوي عبر عملية البرعمة



الشكل 1-18: تأثير الخمج الفيروسي على خلية الثوي

لكن التنسخ والتحرر الفيروسي لا يقتل خلية الثوي ولا يتدخل في قدرتها على التكاثر والقيام بوظائفها المميزة لذلك يسمى الخمج مستمراً. قد تتبدل النوعية المستضدية للسطح الخلوي بسبب إقحام البروتينات السكرية الفيروسية. قد يكون نمط الاستجابة مميزاً للفيروس بحد ذاته ويشاهد ذلك في كثير من أنواع الفَيْرُوْسَاتُ القَهْقَرِيَّة, وبالعكس يمكن أن يكون مميزاً لتركيبة معينة من الفيروس/الخلية لكن ليس في الحالات الأخرى. على سبيل المثال تتكاثر الفَيْرُوْسَات الطِّخَائِيَّة في خلايا مفصليات الأرجل لكنها لا تقتل هذه الخلايا بينما تقتل أَخْمَاج الفَيْرُوْسَات الطِّخَائِيَّة خلايا الفقاريات.

3- أخماج الفيروسات المؤدية لمرحلة كمون فيروسي في خلية الثوي:

تؤدي بعض الأخماج الفيروسية لاستمرار وجود المجين الفيروسي داخل خلية الثوي دون انتاج لنسل الفيروس, يمكن أن يعود نشاط مثل هذه الفيروسات في المستقبل (مثل الفيروسات الهربسية Herpesviruses) بعد أشهر أو سنوات مما يؤدي لخمج مُنتِج (ملاحظة: في العديد من الحالات على مستوى كامل العضوية لم يتم تحديد فيما إذا كان يُعزى الوجود طويل الأمد للفيروس إلى إعادة تنشيط خمج كامن أو بقاءه كخمج مستمر). تحتوي بعض الخلايا المصابة بخمج كامن على مجينات فيروسية تتكامل بشكل ثابت مع صبغي خلية الثوي، هذا يمكن أن يسبب تبدلات في سطح خلية الثوي وفي الوظائف الاستقلابية الخلوية وبشكل جوهري في نماذج النمو الخلوي والتَنَسُّخ. إن مثل هذه الفيروسات قد تحرض ظهور أورام في الحيوانات. في مثل هذه الحالة تسمى فيروسات ورمية وتسمى الخلايا المصابة إستِحالّية transformed .

4- أخماج الفيروسات التي تؤدي لموت خلية الثوي وإنتاج نسل من الفيروسات:

إن التخلص من منافسة الخلية الثوي على أنزيمات الاصطناع والجزيئات الطليعة يزيد من فعالية الفيروس في اصطناع مكوناته. لذلك فالنتيجة النموذجية للخمج المنتج (المنتج لنسل من الفيروسات) بواسطة فيروس قاتل للخلايا هو إيقاف معظم الاصطناع الخلوي للجزيئات الكبيرة بواسطة واحد أو أكثر من منتجات جينة الفيروس مما يسبب موت الخلية. يُدعى مثل هذا الخمج بالـ "حَالّ". هذا وتتفاوت آلية الايقاف بين الفصائل الفيروسية.

V- وِراثِيّات الفيروسات الحيوانية:

يعتبر التحليل الجيني طريقة فعالة لفهم بنية ووظيفة المجين الفيروسي ومنتجاته الجينية ودورها في الخمج والمرض. إن الاختلاف في الخصائص الفيروسية له أهمية كبيرة في الطب البشري. يمكن ضبط و مكافحة الفيروسات التي لها مستضدات ثابتة على سطوحها (الفَيْروسَةِ السِّنْجابِيَّة ، فيروس الحصبة) بواسطة التلقيح بينما تكون الفيروسات الأخرى التي توجد بشكل أنماط مستضدية مختلفة (الفَيْرُوسَات الأَنْفِيَّة) أو التي تتغير باستمرار (فيروس إنفلونزا A) صعبة الضبط باللقاح. هذا وقد يُساعد علم الوراثة الفيروسي في تطوير لقاحات أكثر فعالية. تعاود بعض أنماط أخماج الفيروسات بشكل متكرر (فيروسات نظيرة الإنفلونزا) أو أنها تستمر (الفَيْرُوسَاتُ القَهقَرِيَّة) رغم وجود الأضداد، ولكن يمكن ضبطها بشكل أفضل باستخدام الأدوية

المضادة للفيروسات. يساعد التحليل الوراثي في تحديد العمليات النوعية للفيروس التي قد تشكل أهدافاً ملائمة لتطوير معالجة مضادة للفيروسات.

إن التعابير التالية أساسية عند مناقشة الوراثيّات : **النَّمَطُ الجينيّ Genotype** ويشير إلى المحتوى الجيني (الوراثيّ) لعضوية ما. **النمط الظاهري Phenotype** ويشير إلى الخصائص التي يمكن ملاحظتها لعضوية ما والتي تنتج عن النمط الجيني بالتعاون مع البيئة. **الطفرة mutation** وهي تغير موروث في النَّمَط الجينيّ. **المجين** وهو مجموع جينات عضوية ما. **الفيروس من النمط البري Wildtype** ويشير إلى الفيروس الأصلي الذي اشتقت منه الأشكال الطافرة والتي يتم مقارنة الأشكال الطافرة معه، وهذا التعبير قد لا ينطبق تماماً على الفيروس عند عزله من الطبيعة. إن العُزلات الحديثة للفيروس من الثوي الطبيعي تسمى بعُزلات حقلية field isolates أو عُزلات أولية primary isolates.

أنماط أشكال الفيروسات الطافرة:

تحتاج الدراسات الجينية الكلاسيكية المفيدة حول فيروسات الحيوانات لمقايسة كمية حساسة ودقيقة مثل اختبار اللويحة من أجل قياس القدرة الإخماجية للفيروس والأشكال الطافرة (الطافرَات) النظيفة (الناتجة عن طفرات وحيدة) التي يمكن تسجيلها بسهولة والثابتة إلى حد ما. تتضمن بعض الواصِمَات شائعة الاستخدام: دراسة شكل اللويحة، هروب أو مقاومة الأضداد للمصول المضادة المُستَعْدِلة، فقدان بروتين الفيروس، مقاومة الأدوية، مجال الأثوياء، وعدم القدرة على النمو في درجات حرارة منخفضة أو مرتفعة. يتم الحصول على الطافرَات الحاملة لمثل هذه الواصمات إما بعد طَفْرَة تلقائية أو بعد المعالجة مع مُطَفِّر أو بعد هندسة الطَفْرَة باستخدام التقنيات الجزيئية.

يُستخدم الآن بشكل شائع في التحليل الوراثي الجزيئي تنسيل DNA مأشوب لمتواليات فيروسية، وتكون فيروسات الـــDNA ثنائية الطاق هي الأسهل في الحصول على نسائل رغم أن الفيروسات الأكبر تحتاج لتنسيل على عدة مراحل لأجزاء المجين الفرعية. يتم تنسيل مجينات فيروس الـــRNA كنسخ cDNA وهذا يسمح بالتحليل الجيني للفيروسات التي لا يمكن زرعها (فيروسات الوَرَم الحُلَيمي) وفيروسات الـــ RNA (لأن الطرق الجينية والكيميائية الحيوية لا تتوفر لمجينات RNA) ويضمن تَقاوَة متوالية DNA الذي تتم دارسته وتجنب

التغيرات التي قد تحدث في الفيروس الأصلي خلال دورة التنسخ في خلايا الزرع. من الممكن الآن تقنياً إدخال أنماط مختلفة من الطفرات إلى مواقع محددة في نسل DNA الفيروسي. إن طفرات الإلغاء وطفرات الربط والطفرات النقطية مفيدة في التحليل الوظيفي لمتواليات الترميز والعناصر المؤثرة الفيروسية.

إن الأشكال الطافرَة الشرطية المميتة هي طافرات مميتة (حيث لا يتم إنتاج فيروس قادر على الإخماج) وفق مجموعة من الشروط "تسمى شروط غير سموحة" لكنها تسبب الحصول على نسل طبيعي قادر على الإخماج تحت شروط أخرى والتي تسمى "شروط سموحة". إن الأشكال الطافرة الحساسة لدرجة الحرارة تنمو في درجات حرارة منخفضة "شروط سموحة" لكن ليس في درجات حرارة مرتفعة "شروط غير سموحة". تكون الأشكال الطافرة لمجال الأثوباء قادرة على النمو في نوع واحد من الخلايا (خلية سموحة) بينما يحدث خمج مُجهَض في نمط آخر (خلية غير سموحة). بعد إدخال وعزل مجموعة من الأشكال الطافرة المميتة الشرطية يمكن للدراسات الإخماجية المختلطة بوجود زوج من الأشكال الطافرة في شروط تسمح وشروط أخرى لا تسمح أن تعطي معلومات حول وظيفة الجينة ومتوالية الجينة (خرائط جينية) وآلية التنسخ الفيروسي على المستوى الجزيئي.

الفيروسات المعطلة (المَعيبة):

الفيروسات المَعيبة هي التي تفتقد لجين وظيفي واحد أو أكثر من الجينات الضرورية للتنسخ الفيروسي. تحتاج الفيروسات المَعيبة إلى فعالية مساعدة من فيروس آخر في بعض مراحل التنسخ أو النضج. يفتقد نمط من الفيروس المُعيب لجزء من المجين (أي طفرة إلغاء) ويختلف مقدار الفقدان أو الإلغاء من متوالية أساسية قصيرة إلى مقدار كبير من المجين. قد تتداخل الأشكال التلقائية من طفرات الإلغاء مع تنسخ الفيروس المُماثِل وتسمى جسيمات فيروسية مُتداخلة مُعيبة. تكون هذه الجسيمات المُتداخلة قد فقدت أجزاء أساسية من المجين لكنها تمتلك بروتينات قفيصة طبيعية وهي تحتاج لفيروس مماثل قادر على الإخماج كمساعد على التنسخ ، وهي تتداخل في تكاثر الفيروس المُماثِل. لقد تم الافتراض أن جسيمات الفيروس المَعيبة المتداخلة قد تلعب دوراً في حدوث وبقاء الأخماج المستمرة.

توجد فئة أخرى من الفيروسات المَعيبة تحتاج لفيروسات أخرى منافسة كمساعدة، وتتضمن

الأمثلة الفَيرُوسات المُرتَبِطة بالفَيروس الغُدّيّ وفيروس التهاب الكبد D (عامل دلتا) التي تُتنسخ فقط في وجود الفَيرُوسَات الغُدّانيّة البشرية أو فيروس التهاب الكبد B على الترتيب. هذا ولم يتم استرداد عزلات غير مُعيبة من هذا النمط من الفيروسات المَعيبة. تختلف الوظيفة الأساسية للفيروس المساعد حسب النظام.

تُعتبر الفيريونات الكاذبة نمطاً مختلفاً من الجسيمات المَعيبة وتحتوي على DNA خلية الثوي بدلاً من مجين الفيروس. يحدث أحياناً خلال تنسخ الفيروس انغلاق للقُفيصَة على أجزاء عشوائية من الحمض النووي للثوي بدلاً من الحمض النووي للفيروس، تبدو مثل هذه الجسيمات مثل جسيمات الفيروس الطبيعية عند رؤيتها بالمجهر الالكتروني لكنها ليست كذلك عندما تتنسخ. قد تكون الفيريونات الكاذبة نظرياً قادرة على نقل الحمض النووي الخلوي من خلية لأخرى.

تكون الفَيْرُوْسَات القَهقَرِيّة المتحولة معطلة(مُعيبة)عادة ويكون جزء من المجين الفيروسي قد ألغي وحل محله جزء من DNA من منشأ خلوي يُرمز لبروتين مُحوِّل. تسمح هذه الفيروسات بالتعرف على الجينات الوَرَمِيّة الخلوية. هذا وهناك حاجة لفيروس آخر من الفَيْرُوْسَات القَهقَرِيّة كمساعد من أجل أن يحدث تنسخ الفيروس المتحول.

التفاعلات المتبادلة (التَأثُرية) بين الفيروسات:

عندما يقوم إثنين أو أكثر من جسيمات الفيروس بإصابة نفس خلية الثوي فقد تتفاعل(تتأثر) مع بعضها البعض بطرق مختلفة. يجب أن يكون هناك تشابه وثيق بينهما(عادة يكونان من نفس الفَصيلة الفيروسية) لكي تحدث معظم هذه التفاعلات التَأثُرية. يؤدي التداخل الجيني(الوراثي) إلى نسل يَنْتَقِلُ بالوِرَاثَةِ ويكون مختلف مورثياً عن كلاً من الوالدين من الفيروسات. يكون النسل الناتج عن التداخل غير الجيني مشابهاً للفيروسات الوالدية . تتأثر جزيئات الحمض النووي في حالة التأثرات الجينية بينما في حالة التأثر غير الجيني تتأثر منتجات الجينات فقط .

أ ــ التأشُّب Recombination:

يؤدي التأشُّب لإنتاج نسل من الفيروس (مأشوب) يحمل خَلّة trait ليست موجودة في أي من الوالدين. والآلية الكلاسيكية هي أن طاق الحمض النووي ينكسر ويتحد جزء من مجين أحد الوالدين مع جزء من مجين الوالد الآخر. يكون الفيروس المأشوب ثابت جينياً ويعطي نسلاً

مشابهاً له عند التنسخ. تتفاوت الفيروسات بشكل واسع في تواتر خضوعها للتأشب. في حالة الفيروسات ذات المجين المجزأ مثل فيروس الإنفلونزا يُعزى تشكل المتأشوب لإعادة التنسيق (التفارُز) بين أجزاء مستقلة من المجين أكثر مما هو تفاعل تَعابُري فعلي ويحدث ذلك بسهولة.

ب ــ عودة نشاط (استنشاط) الفيروس Genetic Reactivation:

تمثل هذه الظاهرة حالة خاصة من التأشُّب. يحدث "إنقاذ الواصِمَة Marker rescue" بين مجين فيريون فعال مع مجين جسيم فيروسي معطل لسبب ما. يَتأشَّب جزء من مجين الفيروس المعطل مع جزء من الفيروس الوالدي الفعال بحيث يتم إنقاذ واصمات معينة من الفيروس المعطل لتظهر في النسل العَيُوش. لا يكون أي من النسل الناتج مماثلاً للفيروس المعطل الأصلي ويكون النسل الذي يحمل الواصمات المُنقَذَة للفيروس الوالدي المعطل ثابتاً جينياً.

يمكن أن يحدث عودة نشاط متعدد عندما تتفاعل جسيمات فيروس معطل عديدة في نفس الخلية لتولد فيروس حي غير معطل، قد يحدث ذلك عند استعمال محضر فيروسي متأذي بشكل كبير لإصابة خلايا بخمج متعدد. يحدث التأشُّب بين الحموض النووية المتخربة للوالدين مما ينتج عنه مجين عَيُوش يمكنه التنسخ . وكلما كان التخرب أكبر في مجين الوالدين كلما كان عدد الجسيمات المعطلة الضرورية لكل خلية أكبر لضمان تشكل مجين عَيُوش غير معطل.

جـ ــ التَتامّ Complementation:

وهذا يشير إلى التفاعل المتبادل بين منتجات الجين الفيروسي في خلايا مصابة بنوعين من الفيروسات أحدهما أو كلاهما معطل. ويحدث نتيجة لتنسخ أحد الفيروسين أو كلاهما في شروط لا يحدث فيها التنسخ بشكل طبيعي. إن أساس عملية التَتامّ هو أن أحد الفيروسين يُقدم منتجاً جينياً يكون معطلاً في الفيروس الثاني مما يسمح للفيروس الثاني بالنمو. ويبقى النمط الجيني للفيروسين دون تغير.

إذا كان الفيروسين الطافرين معطلين بالنسبة لنفس المنتج الجيني فلن يكن بالإمكان لأحدهما أن يتمم نمو الآخر. لذلك لا يستخدم هذا الاختبار بشكل روتيني لتصنيف الأشكال الطافرة المميتة الشرطية لفيروس ما قبل إجراء تحليل كيميائي حيوي مفصل لوظائف الجينة التي يقدمها هذا الشكل الطافر.

د ــ امتزاجُ النَّمَطِ الظَّاهِرِيّ phenotypic mixing:

توجد حالة خاصة من التَتامّ وهي امتزاج النمط الظاهري أو ارتباط نمط جيني مع نمط ظاهري مغاير(غَيْرَوِيّ). يحدث ذلك عندما يدخل مجين أحد الفيروسات بشكل عشوائي ضمن بروتينات القُفيصة لفيروس آخر أو قُفيصة تحتوي مكونات الفيروسين. إذا دخل المجين ضمن غلاف بروتيني مغاير كلياً فهذا المثال من امتزاج النمط الظاهري يُمكن تسميته قناع النمط الظاهري phenotypic masking أو ناقلة تصنيع القُفيصات transcapsidation. لا يُعتبرمثل هذا التمازج تغيراً جينياً ثابتاً لأنه عند التنسخ سوف يُعطي الوالد الذي حدث له امتزاج النمط الظاهري نسلاً مغلفاً ضمن قُفيصات مماثلة للنمط الجيني.

يحدث امتزاج النمط الظاهري عادة بين أعضاء مختلفين من نفس الفَصيلة من الفيروسات. يجب أن تكون بروتينات القُفيصَة الممتزجة قادرة على التفاعل بشكل صحيح لتشكيل قُفيصة سليمة بنيوياً. لكن قد يحدث أيضاً امتزاج النمط الظاهري بين فيروسات مغلفة وفي هذه الحالة ليس من الضروري أن تكون الفيروسات متشابهة متقاربة. تُصبح القُفَيْصَة المُنَوّاة لأحد الفيروسات مغلفة ضمن غلاف نوعي لنوع آخر وهي ظاهرة تسمى تشكل نمطاً كاذباً pseudotype وهناك أمثلة عديدة حول تشكل النمط الكاذب بين فيروسات RNA الورمية. تميل القُفَيْصَة المُنَوّاة لفيروس التهاب الفم الحويصلي(الفَيْرُوسَات الرَّبْدِيَّة) بشكل غير اعتيادي لتشكيل نمط كاذب مع مادة غلاف فيروس غير قريب منها.

هـ ــ التَداخُل Interference:

تؤدي الإصابة الخمجية بنوعين من الفيروسات للمَزارِع الخَلَوِيَّة أو الحيوانات الكاملة غالباً إلى تثبيط تضاعف أحد نوعي الفيروسات وهذا التأثير يسمى التداخُل. هذا و يتميز التَداخُل لدى الحيوانات عن المناعة النوعية. وأكثر من ذلك لا يحدث التداخل في كل البنى الفيروسية حيث يمكن لنوعين من الفيروسات أن يصيب ويتكاثر ضمن نفس الخلية بشكل فعال كما في حالة الخمج المفرد.

تم توضيح آليات عديدة لأسباب التداخل: (1) قد يُثبط أحد الفيروسين قدرة الثاني على الامتزاز على الخلية إما بحصر مستقبلاتها (الفَيْرُوسَاتُ القَهْقَرِيَّة، الفَيروسَات المِعَوِيَّة) أو بتخريب مستقبلاتها (الفَيروسَات المُخاطِيَّة القَوِيمَة). (2) قد يتنافس أحد الفيروسين مع الثاني على

مكونات جهاز التنسخ (مثل البوليميراز، عامل بدء الترجمة). (3) قد يجعل الفيروس الأول الخلية المصابة تنتج مثبطاً (الإنترفيرون) يمنع تنسخ الفيروس الثاني.

المجينات الفيروسية كنواقل:

أ – DNA المأشوب:

أحدثت تقنية الـ DNA المأشوب ثورة في إنتاج المواد الحيوية والهرمونات واللقاحات والإنترفيرون والمنتجات الجينية الأخرى. تتم هندسة مجينات الفيروسات كي تخدم كنواقل إظهار (تعبير) وتنسخ للجينات الخلوية والفيروسية معاً. يمكن تحويل أي فيروس إلى ناقل في حال وجود معرفة كافية حول وظائف التنسخ وضبط الانتساخ وإشارات التغليف. تعتمد تقنية الناقل الفيروسي على فيروسات DNA (الفيروسات الهربسية ، الفَيْرُوسَات الغُدَّانِيَّة ، فَيروسَات الوَرَم الحُلَيمِيّ البقرية ، الفَيْرُوسَات الصَّغيرَة، SV40، فيروس الوَقْس) وفيروسات RNA (الفَيْرُوسَة السِّنْجابِيَّة، فيروسُ سندبيس، الفَيْرُوْسَاتُ القَهْقَرِيَّة). ولكل نظام ميزاته ومساوئه.

تحتوي نواقل الإظهار النموذجية حقيقية النواة على عناصر تنظيم فيروسية (معزاز promoters أو محرضات enhancers) تضبط انتساخ الجينة المُنسلة المرغوبة المجاورة، وإشارات من أجل الإنهاء الفعال وعملية تَذْيِيْل بعَدِيْد الأدينيلات للنسخ وتحوي أيضاً متوالية إدخال مرتبطة بمعطي للتضفير ومواقع مُتَقَبِّلات. قد تكون هناك متواليات تحرض الترجمة أو تؤثر على الإظهار في نمط خلوي معين. تقدم هذه الطريقة إمكانية إنتاج مقادير كبيرة من المستضد النقي لأغراض اللقاح.

ب – الانْتِقال الجيني المتواسط بالفيروسات في خلايا الثدييات:

عندما يصبح بالإمكان تقديم معلومات جينية خارجية بشكل ثابت إلى خلايا حقيقية النواة فإن هذا قد يسمح بإصلاح العيوب الجينية. يمكن على سبيل المثال تصحيح حالة الغالاكتوزيميا الخلقية بإدخال جينة الغالاكتوزيداز (إنزيم) إلى خلايا المريض. هناك نتائج مشجعة في بعض الأنظمة التجريبية. وما زالت الدراسات الهادفة لإصلاح الجينات البشرية في مراحلها الأولية. يتم إجراء محاولات لاستخدام معالجة الجينات للتعامل مع الخلايا لدى مرضى الإيدز لجعلها مقاومة للعَدْوَى بفَيروس العَوَز المَناعِيّ البَشَرِيّ.إن المعالجة الجينية هي أيضاً تحت التطوير لمعالجة السرطانات.

يمكن إجراء نقل الجين في الجراثيم عن طريق الاستحالة transformation و التنبيغ العاثوي phage transduction والاتحاد Conjucation. في الخلايا حقيقيات النواة تم إجراء نقل الجينة بالاستحالة Transformation والحقن الصغري microinjection ونقل transfection لأجزاء DNA أو المجينات المأشوبة. تمت دراسة إحدى طرق المعالجة الجينية للأعطال الوراثية لدى البشر وهي استخدام نواقل من الفيروس المعيب تحمل جينات منسلة مستبدلة. في حالة الفَيْرُوسَات القَهْقَرِيَّة أو أي نظام نقل آخر من الصعب إيصال الناقل إلى الخلايا المستهدفة المناسبة لدى البشر لإحداث تبدل في جزء كبير من الخلايا المستهدفة و قد يكون تعبير الجينة المدخلة غير متوقع. هناك أيضاً مشاكل حول عدم التوافق المناعي المحتمل للمنتجات الجينية الجديدة وإمكانية انتقال جينات غير مرغوب بها مع الجينات المطلوبة، وحدوث تأثيرات جانبية خطيرة تعزى لموقع تداخل الناقل وتبدل في نظام التعبير الجيني مما قد يكون ضاراً ومؤذياً.

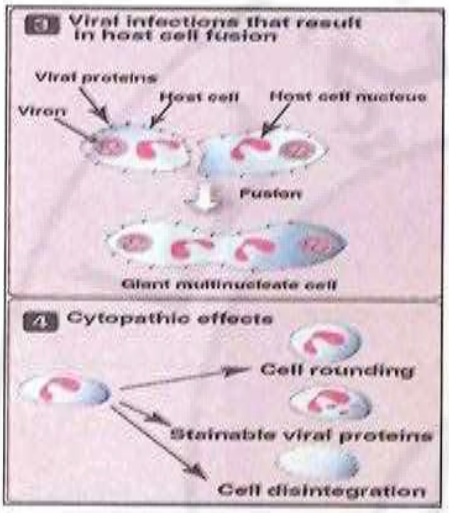
VI-الإمراضية الفيروسية:

يمكن للفيروسات بتعريفها أن تنتسخ داخل الخلايا الحية فقط ونتيجة لذلك فإن التظاهرة الإمراضية الأولى للخمج الفيروسي تشاهد على المستوى الخلوي. إن مجموعة الأحداث التي تلي التعرض الأولي لبعض الفيروسات قد تتضمن البداية السريعة للأعراض الملاحظة والتي تسمى الخمج الحاد. وبشكل بديل فإن الخمج الأولي بواسطة فيروسات أخرى قد يكون معتدلاً أو دون أعراض. بعد الخمج الأولي تكون النتيجة الأكثر شيوعاً هي أن الفيروس يتم تصفيته بشكل كامل من الجسم بواسطة الجهاز المناعي. ويحدث لبعض الفيروسات بعد الخمج الأولي واحد من احتمالين لهما أهمية طبية وهما: 1) حدوث الخمج المستمر. 2) حدوث الخمج الكامن.

أ- الإمراضية الفيروسية على المستوى الخلوي:

تبدي الخلايا أنواعاً مختلفة من الاستجابات تجاه الخمج الفيروسي وفقاً للنمط الخلوي ونوع الفيروس. لا يسبب العديد من أخماج الفيروسات تغيرات وظيفية أو شكلية واضحة في الخلية. عندما تحدث مثل هذه التغيرات يمكن التعرف على العديد من الاستجابات (المتراكبة أحياناً) (الشكل 1-19)

1-موت الخلية cell death: يمكن أن تموت الخلية مباشرة بسبب الفيروس ويعزى ذلك في معظم الحالات إلى تثبيط اصطناع الـ DNA الخلوي، و الـ RNA ، والبروتين. بعض الفيروسات لها جينات معينة مسؤولة عن هذا التثبيط . تحرر الخلايا الميتة نسل من الفيروسات يقوم بتكرار عملية التنسخ . ومن الأمثلة على الفيروسات التي تقتل خلاياها الثوية الفَيرُوسَة الغُدَّانيَّة و الفَيْروسَةِ السِّنْجابيَّة .



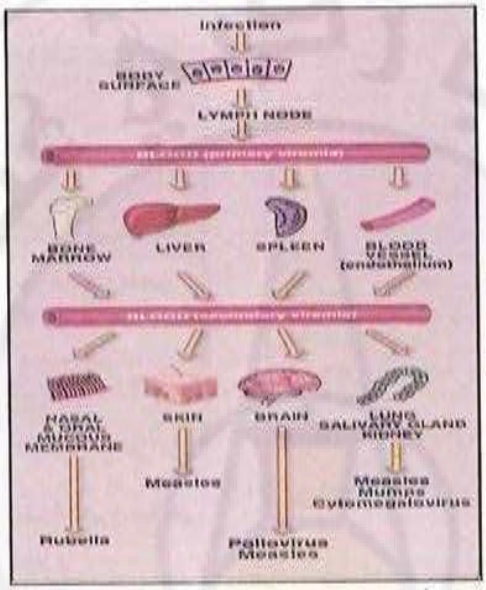


الشكل 1-19: أنماط الإمراضية الفيروسية على المستوى الخلوي

2- الاستِحالَة Transformation: يمكن لبعض الفيروسات أن تحول الخلايا الطبيعية إلى خلايا خبيثة وهذا يعتبر من جوانب كثيرة عكس الموت الخلوي لأن الخلايا الخبيثة تكون أقل تطلباً لمتطلبات النمو من الخلايا الطبيعية ولها مدة حياة ممتدة بشكل لا نهائي. إن الاستِحالَة هي عملية جينية غير عكوسة يسببها تكامل الـ DNA الفيروسي مع DNA الثوي.

3- الالتحام الخلوي Cell fusion: تسبب إصابة الخلايا الخمجية بفيروسات معينة التحام الخلايا مما ينتج عنه خلايا عملاقة متعددة النوى (نوع خاص من CPE) . تتضمن الفيروسات التي لها هذه الخاصية الفَيْرُوْسَات الهِرْبسيَّة و الفَيروسَات المُخاطانيَّة. وتعزى قابلية الخلايا المخموجة للالتحام على الأرجح إلى التغيرات التي يحدثها الفيروس في بنية الغشاء الخلوي.

4- التأثير الممرض للخلايا Cytopathic effect (CPE) : تعبير عام يشير إلى تغير مرئي في مظهر الخلية المخموجة، على سبيل المثال استدارة الخلايا، وإنتاج بقع من البروتينات الفيروسية القابلة للتلون داخل الخلية، وتفكك الخلايا. يمكن التعرف على بعض الفيروسات في وقت بدء المرض من نموذج CPE في المَزْرَعَة الخَلَوِيَّة وكذلك من أنماط الخلايا التي سببت الفيروسات فيها تغيرات CPE .



الشكل 1-20: أمثلة عن انتشار الفيروس إلى المواقع الثانوية في الجسم

ب- الأخماج الأولية:

بعد التكاثر البدئي في الموقع الأولي لدخول الفيروس فإن خمج الفيروس يمكن أن يكون موضعاً أو قد يصبح منتشراً . يمكن للخمج أن يكون لا عرضياً (غير ظاهر) أو عرضياً فتظهر الأعراض النموذجية للمرض غالباً بشكلين مختلفين زمنياً: 1) الأعراض الباكرة في الموقع الأولي للخمج 2) الأعراض المتأخرة وتعزى إلى الانتشار من الموقع الأولي مما يسبب انتشار الخمج إلى مواقع ثانوية. إن سير الخمج الحاد (أي درجة الانتشار وشدة المرض....الخ) ليست صفة مطلقة لنوع فيروسي معين و يتأثر ذلك بشكل رئيسي بفعالية ونمط آليات دفاع الثوي وفوعة الفيروس الخامج . قد يحدث انتقال الفيروس قبل أن تظهر أعراض المرض المعممة مما يجعل ضبط انتشار الأمراض الفيروسية أمراً صعباً.

1- طرق الدخول والانتشار إلى المواقع الثانوية:

تكون الطرق الشائعة لدخول الفيروسات إلى الجسم بشكل رئيسي هي نفسها في حالة الأخماج الجرثومية (أي من خلال الجلد والسَّبيل التنفسي والسَّبيل المَعِدِيّ المِعَوِيّ والسَّبيل البَوليّ التَّناسُليّ). وفي كلٍ من هذه الحالات تبقى بعض الفيروسات متوضعة وتسبب مرضاً يقتصر بشكل كبير على هذا الموقع الأولي للخمج. وتخضع بعض الفيروسات الأخرى لدورة تكاثر في الخلايا في الموقع الأولي مما قد يترافق أو لا مع ظهور أعراض ويلي ذلك مهاجمة الجهاز اللِّمفيّ والدم.

يسمى وجود الفيروس في الدم تَفَيْرُسُ الدَّمّ viremia ، وبذلك ينتشر الفيروس في أنحاء الجسم ويمكن أن يُعْدِي الخلايا في المواقع الثانوية المميزة لكل نوع معين من الفيروسات وبذلك يسبب المرض المترافق بشكل نموذجي مع هذا النوع (الشكل 1 – 20).

أ- الجلد:يتضمن الدخول عبر الجلد عادة وجود انكسار في سطح الجلد بسبب سحجة أو جرح أو دخول العامل الممرض بواسطة حشرة أو عضة حيوان أو إبرة. الشكل الأول هو الطريق النموذجي لأخماج الفيروسات التي تبقى موضعة في الجلد(مثل الفيروسات التي تسبب الثآليل). أما التَلَقيح من جهة أخرى فيؤدي عادة إلى أخماج منتشرة.

ب- السبيل التنفسي: تسبب الفيروسات التي تدخل الجسم من خلال السبيل التنفسي وتبقى موضعة أعراضاً تكون بشكل رئيسي في المَمَرّات التنفسية (مثل الفَيْرُوسَات الأُنْفِيَّة المسببة للزُكام). وهناك فيروسات أخرى يتم استنشاقها وتنتشر في الأجهزة بعد الخمج الأولي وتنتج مرضاً مميزاً بسبب الإصابة الخمجية للخلايا في مواقع ثانوية (مثل الحصبة و الحُمَاق) .

ج- السَّبيل المَعِدِيّ المِعَوِيّ: تتبع الفيروسات التي تسبب الإصابة من خلال السَّبيل المَعِدِيّ المِعَوِي نموذج انتقال مميز " فموي – برازي" (أي أن الفيروس يدخل من خلال الفم عن طريق مادة ملوثة بالبراز). قد تسبب الفيروسات التي تبقى متوضعة في خلايا السَّبيل المَعِدِيّ المِعَوِيّ أعراضاً مثل مرض الإسهال (مثل الفَيرُوسَات الغُدَّانِيَّة المِعَوِيَّة أو الفَيروسَات العَجَلِيَّة). لكن العديد من أخماج الفيروسات التي تبقى متوضعة في السَّبيل المَعِدِيّ المِعَوِي تكون لاعرضية (أي يمكن استرداد الفيروس من عينات البراز من أشخاص لا عرضيين). بعض الفيروسات

التي تُعْدِي من خلال السَّبيل المَعِدِيّ المعَوي تدخل الجهاز اللُّمْفِيّ والدم ومنها تنتشر إلى أعضاء معينة. ويمكن أن تسبب أمراضاً ذات أعراض غير متعلقة بالسَّبيل المَعِدِيّ المعَوي مثلاً في الكبد (التهاب كبد) أو الجملة العصبية المركزية (الفَيْروسَةِ السِّنْجابِيَّة).

د- السَّبيل البَولِيّ التَّناسُلِيّ: تنتقل الفيروسات التي تصيب هذا الطريق بشكل رئيسي خلال الاتصال الجنسي. يمكن أن تسبب مثل هذه الفيروسات (مثل فيروس الهِرْبِس البَسيط) آفات حويصلة قرحية موضعية. يمكن أن يؤثر انتشار الفيروس على الأنسجة خارج السَّبيل البَولِيّ التَّناسُلِيّ مثل CNS حيث يمكن للفَيْرُوسَات الهِرْبِسِيَّة أن تسبب التهاب السحايا أو التهاب الدماغ (ملاحظة: النساء المصابات بخمج فيروسي تناسلي يمكن أن يمرروا الفيروس إلى الوليد خلال مروره من قناة الولادة).

2- المواقع الثانوية النموذجية للتوضع:

تحدد المواقع الثانوية للخمج طبيعة الأعراض المتأخرة كما تحدد عادة الخصائص الرئيسية المترافقة مع المرض الناتج. تبدي الفيروسات غالباً ميلاً تجاه أنماط نوعية من الخلايا والأنسجة. وهذه النوعية سببها عادة وجود مستقبلات سطحية خلوية نوعية في الثوي تتعرف عليها فيروسات معينة. وبينما يكون أي نسيج أو عضو معين هو هدف محتمل لخمج فيروسي فهناك القليل من الأعضاء أو الأنسجة يكون لها أهمية أكبر فيما يتعلق بالأمراض الفيروسية.

أ- الجلد: يمكن أن يؤدي تَفَيْرُس الدَّمّ إلى طفح يعزى إلى عَدْوَى الخلايا في الظهارة ، هذا النمط من الطفح يحتوي على الفيروس المُعْدي ويجب تمييزه عن الطفح المترافق مع الفيروس الذي له أساس مناعي ولا يحتوي على فيروسات.

ب- الجملة العصبية المركزية: إن الطريق الأكثر شيوعاً الذي تُعْدِي به الفيروسات الجهاز العصبي المركزي هو عندما يُحمَل الفيروس بالدم إلى الخلايا البِطانِيَّة للأوعية الدماغِيّة ولكنها في النهاية تتحرر إلى الدماغ بحد ذاته ، أو بشكل بديل يمكن للفيروس أن يتحرر من الخلايا البِطانِيَّة إلى السائل الدماغي الشوكي في الضَّفِيرَةُ المَشِيمَوِيَّة choroid plexus.

وهناك طريق هام آخر أقل شيوعاً للانتشار الفيروسي وهو الهجرة المِحْوارِيَّة للفيروس من النهايات العَصَبية المُحيطِيَّة مباشرة إلى CNS (مثلاً هذا الطريق الأخير يستخدمه فيروس داءُ الكَلَب).

ج- الجنين: يمثل الجنين موقعاً خاصاً وهاماً جداً للتوضعات الثانوية لأخماج (عَداوى infections) الفيروسات. يمكن أن يُعْدي الفيروس من دوران الأم خلايا المشيمة وبالتالي يجد لنفسه طريقاً إلى دوران الجنين وفي النهاية إلى كافة أنسجة الجنين المتنامي. وتكون النتيجة غالباً وفاة الجنين أو شذوذات تطوره، حيث أن الخلايا التي تشارك في نمو و تَمايُز الأعضاء تتأذى أو يقتلها الخمج. يمكن أن تحدث أيضاً عَدْوى حديثي الولادة خلال الولادة عندما يصبح الجنين بتماس مع



الشكل 1-21: الانتقال (العمودي) للأخماج الفيروسية من الأم إلى الرضيع

الإفرازات التناسلية المصابة للأم أو عن طريق الإرضاع الوالدي (الشكل 1-21).

3- إطراح الفيروس وطريقة الانتقال:

تتحدد بشكل كبير طريقة انتقال مرض فيروسي بواسطة الأنسجة التي تنتج نسل الفيروس، و/أو السوائل التي تتحرر فيها. وهي ليست بالضرورة مواقع ثانوية للخمج لكنها في العديد من الحالات موقع أولي للإصابة الخمجية في وقت يسبق ظهور الأعراض. وتكون النسج المتورطة بشكل شائع في الإطراح الفيروسي : الجلد والسبيل التنفسي و السَّبيل البَوليّ التَّناسُليّ وسوائل الجسم (مثل البول والسائل المنوي والحليب والدم).

4- العوامل المساهمة في إنهاء الخمج الحاد:

في الخمج الحاد النموذجي دون مضاعفات يتم التخلص من الفيروس بشكل كامل من الثوي خلال 2 – 3 أسابيع. وهذه النتيجة هي بشكل رئيسي بتأثير الجهاز المَناعي للثوي وبمشاركة الاستِجابَة الخِلْطِيَّة و الاستِجابَة المُتَوسطَة بالخَلايا. إن الأهمية النسبية لهاتين الاستجابتين تعتمد على الفيروس وطبيعة المرض:

أ- الاستجابات المُتَواسَطَة بالخَلايا (مَناعَة خَلَوِيَّة): تكون الاستجابة المناعية الباكرة لخمج الفيروسات استجابة التهابية معممة تترافق مع قتل غير نوعي للخلايا المُنْعَدِية (المخموجة) بواسطة الخَلايا الفاتِكَة الطَبيعِيَّة. تتحرض هذه الفعالية الأخيرة بالإنترفيرون والسيتوكينات الأخرى وتبدأ قبل فترة من الاستجابة المناعية النوعية للفيروس. وبعد ذلك يحدث انْحِلال خَلَوِيّ بواسطة اللِمْفاوِيّات التائِيَّة السامَّة للخَلايا التي تتعرف على ببتيدات الفيروس التي تظهر على السطح الخلوي وتقوم أيضاً بالتخلص من الخلايا المخموجة . هذه الاستجابات الخلوية هامة بشكل خاص في أنها تساعد في الحد من الخمج عن طريق قتل الخلايا المخموجة قبل أن تحرر نسل الفيروس (ملاحظة:المحددات المناعية على السطح الخلوي التي تتعرف عليها الخلايا التائِيَّة تشتق غالباً من البروتينات الداخلية أو غير البنيوية للفيروس. وبذلك فإن هذه الاستجابة تتمم تَعْطيل الفيروس الحر عن طريق الأضداد الخِلْطِيَّة الموجهة ضد بروتينات القُفَيصَة أو الغلاف. كذلك فإن استجابة الخلايا التائِيَّة تميل إلى أن تكون نوعية للمجموعة أكثر من نوعيتها للذرية أو النوع لأن البروتينات الداخلية وغير البنيوية يتم المحافظة عليها بدرجة أعلى بين الفيروسات القريبة من بعضها أكثر من بروتينات القُفَيصَة).

ب- الاستِجابَة الخِلْطِيَّة:بينما تكون الأضداد الجائلة موجهة ضد أي من بروتينات الفيروس فإن الأضداد ذات الأهمية الأكبر في ضبط الخمج تتفاعل بشكل نوعي مع الحَواتم (في المستضد) epitopes على سطح الفيريون وتؤدي إلى تعطيل القدرة الإخماجية (الإعْداء) للفيروس، تسمى هذه العملية الاستِعْدال neutralization. لهذه الاستجابة أهمية رئيسية في التخفيف من الأمراض التي تَكْتَنِف مرحلة وُجود الفَيْرُوسات بالدَّم. لكن الأضداد في المفرزات (IgA) تلعب أيضاً دوراً وقائياً هاماً في الأخماج الأولية للسبيل التنفسي والسَّبيل المَعِدِيّ المِعَوِيّ. كما تلعب الأضداد الخِلْطِيَّة دوراً في قتل الخلايا المخموجة بإحدى آليتين :

1) السمية الخلوية المُتَواسَطَة بالخَلايا المعتمدة على الأضداد حيث الخَلايا الفاتِكَة الطَبيعِيَّة والكريات البيض الأخرى التي تحمل مستقبلات Fc ترتبط مع أجزاء Fc من الأضداد المشكلة لمعقدات مع مستضدات الفيروس على سطح الخلية المخموجة وتقتلها.

2) الانحلال الذي تتواسطه المتممة للخلايا المخموجة التي تكون الأضداد النوعية للفيروس مرتبطة بها.

ج- الأخماج المستمرة:

الخمج المستمر (المزمن) هو الخمج الذي يكون فيه الفيروس موجوداً بشكل مستمر(عادة بعيار منخفض)خلال فترة ممتدة من الوقت بعد انتهاء الخمج الحاد والمرض. قد لا يكون هناك مرض ظاهر مرتبط بتأذي الخلايا أو الأنسجة بواسطة تَنَسُّخ الفيروس بحد ذاته لكن هناك غالباً تطور متأخر لمرض ذو أساس مناعي يعزى مثلاً لترسب معقد مناعي أو سمية خلوية مناعية ذاتية متواسطة بالخلايا. إن الأخماج المستمرة لها أهمية وبائية أكبر لأن إطراح الفيروس من أشخاص مصابين لا عرضيين يعمل كمصدر مستمر للفيروس ضمن مجموعات الناس. يعد فيروس التهاب الكبد B مثال هام عن الفيروس البشري الذي يؤدي لأخماج مستمرة .

د- الأخماج الكامنة:

يتميز عادة الخمج الكامن عن الخمج المستمر في أن الفيروس لا يكون ظاهراً بشكل مستمر و عوضاً عن ذلك هنالك تناوب بين فترات من التَنَسُّخ الفعال للفيروس والقتل الخلوي مع فترات لا يوجد فيها فيروس خامج أو دليل على تَنَسُّخ الفيروس. ويتظاهر المرض عادة فقط خلال فترات المعاودة (أو النكس) من تَنَسُّخ الفيروس. تكون الفَيْرُوْسَات الهِرْبِسِيَّة البشرية كلها قادرة على التسبب بأخماج كامنة.

VII-التشخيص المخبري:

توجد خمس طرق لتشخيص الأمراض الفيروسية باستخدام العينات السريرية: 1-التعرف على الفيروس في المزرعة الخلوية 2- التعرف بالفحص المجهري المباشر للعينة 3- الإجراءات المصلية لكشف ارتفاع عيار الأضداد من نوع IgM 4- كشف المستضدات الفيروسية في الدم أو سوائل الجسم 5- كشف الحموض النووية الفيروسية في الدم أو خلايا المريض.

التعرف في المزرعة الخلوية:

يمكن أن ينمو العديد من الفيروسات في المزارع الخلوية أو في البيوض المُخصبة وذلك ضمن شروط مضبوطة صارمة. وما زال حتى الآن يُستخدم نمو الفيروسات في الحيوانات من أجل العزل الأولي لفيروسات معينة ومن أجل دراسة الآلية الإمراضية للأمراض الفيروسية والقدرة المسرطنة لها. تحاول مخابر التشخيص استرداد الفيروسات من العينات السريرية من أجل

تحديد أسباب الأمراض كما وتقوم المخابر البحثية بزرع الفيروسات كأساس من أجل التحليل المفصل للتعبير والتنسُّخ الفيروسي .

سَهل توفر الخلايا التي تنمو في الزجاج تشخيص وزرع الفيروسات المعزولة حديثاً وتحديد خصائص الفيروسات المعروفة سابقاً. هناك ثلاثة أنماط رئيسية من المزْرَعَة الخلوية. تتم الزروع الأولية عن طريق بعثرة الخلايا (عادة بواسطة التربسين) من أنسجة منزوعة حديثاً من الثوي وتكون بشكل عام غير قادرة على النمو إلا لعدة إمْرارات في المزْرَعَة. إن الخطوط الخلوية الضيعفانيّة هي مزارع ثانوية خضعت لتغير يسمح بزرعها بشكل محدود (حتى 50 إمْرار) مع المحافظة على النموذج الطبيعي للصبغي لديها. إن الخطوط الخلوية المستمرة هي مزارع قادرة على النمو لفترة أطول (ربما بشكل غير محدد) وتم اشتقاقها من الخطوط الخلوية الضعفانية أو من أنسجة خبيثة. وتكون قد تبدلت حتماً وتحتوي عدداً غير منتظم من الصبغيات. يعتمد نمط خط الزرع الخلوي المستخدم للزرع الفيروسي على حساسية الخلايا تجاه فيروس معين.

أ ــ كشف الخلايا المصابة بالفيروس:

يمكن رَصْد تضاعف الفيروس بطرق مختلفة:

1 ــ تطور تأثيرات إمراضية للخلايا (CPE) كظهور تغيرات شكلية في الخلايا. تتضمن أنماط التأثيرات المرضية الخلوية التي تُحدثها الفيروسات انحلال الخلية أو تنخرها أو تشكل مُشتملات ضمنها و تشكل خلية عملاقة أو تشكل فجوات في الهيولى. تُحدث معظم الفيروسات بعض التأثيرات الإمراضية الخلوية الواضحة في الخلايا المصابة والتي تميز بشكل عام المجموعة الفيروسية.

2 ــ ظهور بروتين مُرمز من قبل الفيروس كما هو الحال في ظهور الراصة الدموية لفيروس الإنفلونزا هذا ويمكن استخدام مصول ضدية نوعية لكشف اصطناع البروتينات الفيروسية في الخلايا المصابة.

3 ــ امتزاز الكريات الحمر على الخلايا المصابة ويُدعى الامْتِزازِ الدَّمَوِيّ وهو يعزى لوجود راصات دموية يرمزها الفيروس (فيروسات النَّزْلَةُ الوافِدَة ونَظيرَةُ النَّزْلَةِ الوافِدَة) في الأغشية

الخلوية. يصبح هذا التفاعل إيجابياً قبل أن تصبح التغيرات الإمراضية في الخلايا مرئية وفي بعض الحالات يحدث الامتزاز في غياب حدوث التأثيرات الإمراضية الخلوية.

4 ــ كشف الحمض النووي للفيروس. تؤمن المقايسات المعتمدة على الجزيئات مثل تفاعل البوليميراز السلسلي طرق سريعة وحساسة ونوعية للكشف.

5 ــ نمو الفيروس في مُضنغة بيضة الدجاج قد يؤدي لموت الجنين (مثل فيروسات التهاب الدماغ)، أو ظهور بَثْرَات أو لُوَيْحات على الغشاء السِقائي المَشيمائيّ (مثل الهربس والجُدَرِيّ والوَقْس) أو تطور راصّات دمويّة في السوائل الجنينية أو أنسجته (مثل النُزْلَة الوافِدَة) أو تطور الفيروس الخامج (مثل الفَيْروسَة السُنْجابِيَّة نمط2).

ب ــ تشكل المُشْتَمَلات:

قد يتم خلال دورة تَنَسُخ الفيروس ضمن الخلايا إنتاج بنى نوعية للفيروس تدعى المُشْتَمَلات وتصبح بحجم أكبر من جسيم الفيروس بحد ذاته ويكون لها غالباً ألفة تجاه الأصْباغ الحامضية (مثل الإيوزين) ويمكن لها أن تتوضع ضمن النواة (الفيروسة الهربسية) أو في الهيولى (الفَيرُوسَةُ الجُدَرِيَّة) أو في كليهما (فيروس الحصبة). تكون المُشتملات في العديد من الأخماج الفيروسية موقعاً لتطور الفيريونات (المعامل الفيروسية). يعتمد كثيراً التفاوت في ظهور المُشتملات على المُثَبِّت النسيجي المستخدم. قد يكون لوجود المُشتملات فائدة تشخيصية هامة كما هو الحال في وجود مشتملات داخل هيولى الخلايا العصبية (أجْسامُ نيغري) وهي واصمة على الإصابة بداء الكلب.

إذا لم يحدث الفيروس CPE فيمكن كشف وجوده بواسطة تقنيات أخرى متعددة:

1- الامتزاز الدموي: أي ارتباط الكريات الحمر إلى سطح الخلية المصابة بالفيروس. هذه الطريقة محدودة بالفيروسات التي تمتلك بروتين الراصة الدموية على غلافها مثل فيروسات النكاف، النزلة الوافدة ونظيرة النزلة الوافدة.

2- التداخل: وذلك باحداث CPE بواسطة فيروس ثاني فمثلا يمكن كشف فيروس الحصبة الألمانية والذي لا يسبب CPE بواسطة التداخل في تشكيل CPE فيروسات معوية معينة مثل فيروسات الإيكو أو فيروسات الكوكساكي.

3-تناقص إنتاج الحمض في الخلايا المصابة المحتضرة. يكشف ذلك عيانياً بواسطة تغيير لون

أحمر الفينول (مشعر PH) في وسط الزرع. حيث يبقى المشعر بلون أحمر (قلوي) عند وجود خلايا ذات استقلاب طبيعي كنتيجة لانتاج الحمض. يمكن استخدام هذه التقنية لكشف فيروسات معوية معينة. يوضع التشخيص النهائي للفيروس الذي نما في المزرعة الخلوية باستخدام أضداد معروفة في إحدى الاختبارات المتعددة. وأكثر الاختبارات المستخدمة عادة هي تثبيت المتممة، تثبيط التراص الدموي، تعديل CPE وكذلك بعض الاجراءات الأخرى التي تستخدم في حالات خاصة مثل الأضداد المتألقة، المقايسة المناعية الشعاعية، مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم ELISA، والمجهر الالكتروني المناعي. ستشرح هذه الاختبارات بشكل مختصر.

تثبيت المتممة:

إذا كان المستضد (الفيروس المجهول في سائل المزرعة) والضد المعلوم متطابقين homologus يتم تثبيت المتممة (ترتبط) إلى معقد الضد-مستضد وهذا يستنفذها فلا تحل جملة المشعر المكون من خلايا الدم الحمراء المحسسة.

تثبيط التراص الدموي:

إذا كان الضد والمستضد متطابقين فسيتم حصار الفيروس ومنعه من الارتباط مع الكريات الحمر فلا يحصل تراص دموي. تتيح هذه الطريقة التعرف على الفيروسات الراصة لخلايا الدم الحمراء فقط.

الاستعدال (التعديل):

إذا كان الضد والمستضد متطابقين يحصر الضد المرتبط إلى سطح هذا الفيروس ويمنعه من دخول الخلية. تعدل هذه الطريقة قدرة الفيروس على الخمج لأنها تمنع تنسخ الفيروس وبالنتيجة تمنع تشكل CPE أو إصابة الحيوان.

مقايسة الأضداد المتألقة:

إذا كانت الخلايا المصابة بالفيروس والضد الموسوم بالفلورسيئين متطابقين سيؤدي ذلك لرؤية لون الفلورسيئين الأخضر التفاحي النموذجي في الخلايا بواسطة المجهر فوق البنفسجي.

المقايسة المناعية الشعاعية:

إذا كان الفيروس والضد متطابقين فلا يبقى سوى كمية قليلة من الأضداد التي ترتبط مع

فيروس معلوم موسوم شعاعياً

مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالأنزيم ELISA:

من أجل تحديد الفيروس بطريقة ELISA يتم ربط ضد معلوم إلى السطح. إذا كان الفيروس موجوداً في عينة المريض فسيرتبط بالضد. تضاف عينة من الضد المرتبط بالأنزيم الذي يرتبط مع الفيروس المرتبط بالضد. تضاف ركيزة الأنزيم substrate وتحدد كمية الأنزيم المرتبط.

المجهر الإلكتروني المناعي:

عندما يكون الضد والمستضد متطابقين تشاهد معقدات الضد-الفيروس بواسطة المجهر الالكتروني.

التعرف المجهري:

يمكن كشف الفيروسات والتعرف عليها بواسطة الفحص المجهري للعينات السريرية مثل الخزعة أو الآفات الجلدية يمكن استخدام ثلاث إجراءات مختلفة (1) يستطيع المجهر الضوئي إظهار أجسام اندخالية مميزة أو خلايا عرطلة متعددة النوى. وتعد لطاخة تزانك مثالاً جيداً لهذا الاجراء حيث تظهر وجود خلايا عرطلة متعددة النوى في الآفات الحويصلية الجلدية الناتجة عن فيروس الحلأ. (2) المجهر فوق البنفسجي: يستخدم في تلوين الفيروس ضمن الخلايا المصابة بالأضداد المتألقة. (3) المجهر الالكتروني: يظهر جزيئات الفيروس التي تميز من خلال حجمها وشكلها.

الاجراءات المصلية:

يمكن استخدام ارتفاع عيار الأضداد في هذه الطريقة لتشخيص الانتان الحالي. يتم الحصول على عينة من المصل عندما نتوقع المسبب الفيروسي (الطور الحاد Acute-phase)، ويتم الحصول على العينة الثانية بعد (10-14) يوم (طور النقاهة Convalescent-phase). فإذا كان عيار الأضداد في عينة المصل المأخوذ في دور النقاهة أعلى بأربعة أضعاف على الأقل من عيار الأضداد في عينة الطور الحاد فيعتبر المريض أنه قد أصيب بالانتان. فمثلاً إذا كان عيار الأضداد في الطور الحاد 4/1 وعيار الأضداد في دور النقاهة 16/1 فالمريض لديه ارتفاع مميز في عيار الأضداد ويكون مصاباً بالانتان حديثاً. ومن جانب آخر إذا كان عيار

تثبيت الفيروسات في الأملاح:

يمكن تثبيت العديد من الفيروسات بواسطة الأملاح بتراكيز 1 مول/ليتر أي أن الفيروسات لا تتعطل حتى بالتسخين لدرجة 50° س لمدة ساعة. إن الآلية التي تثبت فيها الأملاح المحضرات الفيروسية ليست معروفة. ويمكن تثبيت الفيروسات بشكل تفضيلي باستخدام أملاح معينة. يثبت الـ MgCl2 بتركيز 1 مول/ليتر كلاً من الفَيرُوسَات البِيكُورْنَاوِيَّة و الفَيْرُوْسَات الرِّيَوِيَّة ، كما ويثبت MgSO4 بتركيز 1 مول/ليتر الفَيروسَات المُخاطِيَّةُ القَوِيْمَة و الفَيروسَات المُخاطانِيَّة، بينما يثبت 1 مول/ليتر من الـ Na2 SO4 الفَيْرُوْسَات الهِرْبِسِيَّة.

إن ثبات الفيروسات هام في تحضير اللقاحات، حيث يجب مثلاً تخزين لِقاحُ شَلَلِ الأَطْفال الفموي العادي غير المثبت في درجات حرارة تجميد من أجل الاحتفاظ بفعاليته. لكنه مع إضافة الأملاح لتثبيت الفيروس يمكن المحافظة على الفعالية لأسابيع في درجات الحرارة العادية وحتى في درجات الحرارة المرتفعة في المناطق المدارية.

:PH

تكون الفيروسات عادة ثابتة في قيم PH تتراوح بين 5 و 9. إن بعض الفيروسات (مثل الفَيروسَات المِعَوِيَّة) مقاومة للشروط الحَمْضِيَّة. تتخرب كافة الفيروسات في الشروط القَلَوِيَّة. قد يؤثر الاختلاف لأقل من وحدة PH على نتيجة تفاعلات التراص الدموي.

الإشعاع:

تتعطل الفيروسات تحت تأثير الأشعة فوق البنفسجية والأشعة السينية والجزيئات ذات الطاقة المرتفعة، وتختلف الجرعة تبعاً للفيروسات المختلفة. تكون القدرة الإخماجية الخاصية الأكثر حساسية للأشعة لأن التنسخ يحتاج إلى التعبير عن كامل المحتوى الجيني. قد تبقى الجسيمات المشععة غير القادرة على التَنَسُّخ قادرة على إظهار بعض الوظائف النوعية في خلايا الثوي.

التعطيل الضَوئي الحَرَكي:

يُمكن للأصبغة الحيوية أن تنفذ بدرجات متفاوتة إلى الفيروسات كما هو الحال مع زُرْقَةُ الطُّولويدين والحُمْرَةُ المُتَعادِلَةُ والبروفلافين. ترتبط هذه الأصبغة مع الحمض النووي الفيروسي وبذلك يصبح الفيروس مؤهباً للتعطيل بواسطة الضوء المرئي. تستخدم الحُمْرَةُ المُتَعادِلَةُ بشكل شائع لتلوين اختبارات اللويحات بحيث يمكن رؤية هذه اللويحات بشكل أفضل. يجب حماية

صفائح الاختبار من لمعان الضوء بعد إضافة الحُمْرَةُ المُتَعادِلَةُ وإلا فهناك خطورة لتعطل نسل الفيروس وتوقف تطور اللويحة.

الحساسية للأثير:

يمكن استخدام خصائص الحساسية للأثير للتمييز بين الفيروسات التي تمتلك غلافاً عن تلك التي ليس لها غلاف.

المنظفات:

تحل المنظفات غير الشاردية (غير الأيونيّة) كالـ Nonidet P40 و Triton X100 المكونات الشحمية في الأغشية الفيروسية فيحدث تحرر للبروتينات الفيروسية من الغلاف (دون أن يمسخها). تحل المنظفات غير الأيونيّة مثل سلفات دُوديسيل الصوديوم الأغلفة الفيروسية أيضاً وبالإضافة لذلك فهي تحلل القُفَيْصَات المُنَوَّاة إلى عديدات ببتيد منفصلة.

الفورمالدهيد:

يُخرب الفورمالدهيد القدرة الإخماجية الفيروسية عن طريق تفاعله مع الحمض النووي.هذا وتتعطل الفيروسات ذات المجين وحيد الطاق بصورة أسرع من الفيروسات الحاوية على مجين ثنائي الطاق. يملك الفورمالدهيد تأثيرات معاكسة بسيطة على القدرة المستضدية للبروتينات ولذلك يُستعمل بشكل شائع لإنتاج اللقاحات الفيروسية المعطلة.

الصادات والعوامل الأخرى المضادة للجراثيم:

لا تملك الصادات المضادة للجراثيم والسلفوناميدات أي تأثير على الفيروسات ومع ذلك تتوفر بعض الأدوية المضادة للفيروسات. لا تكون مركبات الأمونيوم الرباعية ومركبات اليود العضوية فعالة ضد الفيروسات بشكل عام. يحتاج الكلور لتراكيز مرتفعة لتخريب الفيروسات أكثر من التراكيز اللازمة لقتل الجراثيم وخاصة مع وجود بروتينات خارجية. فعلى سبيل المثال تكون معالجة البراز بالكلور كافية لتعطيل العصيات التِّيفِيَّة وغير كافية لتخريب فيروس شَلَل الأطْفال الموجود في البراز. أما الكُحُولات مثل الإيزوبروبانول والإيتانول فتكون غير فعالة نسبياً ضد بعض الفيروسات ولا سيما الفَيرُوسَات البيكُورْنَاوِيَّة.

الطرق الشائعة في تعطيل الفيروسات لأغراض مختلفة:

يتم تعطيل الفيروسات لأسباب مختلفة: تعقيم مُعَدَّات المخابر وتجهيزاتها، تَطْهير السطوح

والجلد، جعل مياه الشرب آمنة وصحية ،إنتاج لقاحات فيروسية معطلة. هذا وتستخدم طرق ومواد كيميائية مختلفة لهذه الأغراض. يمكن إجراء التعقيم بالبُخار تحت الضغط، أو الحرارة الجافة، أو أكْسيد الإيثيلين أو إشعاع غامًا. تتضمن مُطَهِّرات السطوح: هيبوكلوريتُ الصُوديوم، غلُوتار الدهيد، الفورمالدهيد، و حَمْضُ البيرُوكْسي أسيتيك. أما مُطَهِّرات الجلد فتتضمن: الكلُورهكْسيدين، والإيثانول 70%، وحوامل اليود. قد يتضمن إنتاج اللقاحات استخدام الفورمالدهيد، و البروبيولاكتون B، والسُوَرالين مع الإشعاع فوق البنفسجي، أو المُنَظِّفات (في لقاحات الوحدات الفرعية) وذلك لتعطيل فيروس اللقاح.

VIII-اللقاحات:

نظرة عامة:

أدى توفر اللقاحات إلى الاجتثاث العالمي للجُدَرِيّ والتخلص الفعلي من التهاب سنجابية النخاع والكزاز والخناق في الـ U.S.A. يمكن أن تأخذ وقاية الأشخاص من الأمراض بواسطة التلقيح أحد شكلين: التمنيع المُنْفَعِل والفاعل. يتم التمنيع المُنْفَعِل عن طريق حقن المتلقي بغلُوبولينات مَناعيّة محضرة مسبقاً موجهة ضد خمج موجود ، بينما يتضمن التمنيع الفاعل حقن عوامل إمراضية معدلة أو مُنَقَّاة أو منتجاتها. وكلاهما يؤمن استجابة مناعية واقية. يختلف التمنيع الفاعل و المُنْفَعِل عن بعضهما البعض بطرق مختلفة.

تعتمد الحالات التي يفضل فيها استخدام التمنيع الفاعل أو المُنْفَعِل أو كليهما معاً على نوع العضوية الدقيقة المسببة للخمج ، وعمر المريض والتماس المتوقع مع العامل الممرض أو الزمن المنقضي منذ حدوث التماس.

التمنيع المُنْفَعِل:

يتم إنجاز التمنيع المنفعل عن طريق حقن المتلقي بغلوبولينات مناعية محضرة مسبقاً مستحصل عليها من المصل البشري (أو من الخيل أحياناً). يؤمن التمنيع المُنْفَعِل وقاية مباشرة وفورية للأشخاص الذين تعرضوا لعضوية مسببة للخمج والذين يفتقدون للمناعة الفاعلة تجاه هذا العامل الممرض. وبما أن التمنيع المُنْفَعِل لا ينشط الجهاز المَناعيّ فهو لا يحرض استجابَة ذَاكِرِيَّة. المناعة المنفعلة ليست دائمة و تتراجع بعد أسابيع إلى أشهر قليلة مع تناقص عيار الغلوبولينات المناعية في مصل المتلقي.

أ- أنماط الغلوبولينات المستخدمة لإعطاء المناعة المنفعلة:

تم تطوير تركيبتين أساسيتين من الغلوبولينات المناعية المحضرة: إحداهما من مصل مجموعة من البشر المعطين والثانية من المصل المأخوذ من المعطين مُفْرِطي المَناعَة (الشكل 1-22).



الشكل 1-22: الغلوبولينات المَناعية المستخدمة في التمنيع المنفعل

1- الغلوبولينات المناعية القياسية غير النوعية: يحتوي مزيج بروتينات البلازما على طيف واسع من الأضداد مع سيطرة IgG . تحتوي هذه الغلوبولينات المناعية (سابقاً الغلوبولينات غاما) على مزيج من الأضداد التي تعكس حالات التعرض السابقة للأشخاص المعطين للبلازما إلى المستضدات المختلفة إما بسبب الخمج الطبيعي أو التمنيع. تستخدم الغلوبولينات المناعية القياسية من أجل الوقاية أو التخفيف من شدة الأمراض التي لا يتوفر لها محضر نوعي من الغلوبولينات المناعية. هذا النمط من التمنيع فعال عندما يعطى مباشرة قبل أو بعد التعرض إلى مرضٍ مُعْدٍ مثل التهاب الكبد A .

2- الغلوبولينات المناعية البشرية مُفْرِطَة المَناعَة:

يحتوي هذا النمط من الغلوبولينات المناعية على تراكيز مرتفعة من الأضداد الموجهة ضد عامل إمراضي معين أو ذيفان معين (مثل الغلوبولين المناعي للفَيْروس النُطَاقِيّ الحُماقِيّ أو ضِدُّ ذَيْفَان الخناق). قد يعطى هذا النوع إلى المرضى الذين تعرضوا مؤخراً إلى عامل إمراضي معين.

ب- التأثيرات الجانبية:

توجد أخطار تترافق مع حقن الأضداد المحضرة مسبقاً. على سبيل المثال قد يبدي المتلقي استجابة ضائرة adverse response للمُحَدِّدَات المستضدية للضد الأجنبي مما قد يؤدي إلى حالة تَأَق جهازي (ملاحظة: يكون هذا صحيحاً بشكل خاص عندما يتم الحصول على الغلوبولينات المناعية من مصدر غير بشري مثل الحصان).

التمنيع الفاعل:

يتم إجراء التمنيع الفاعل عن طريق حقن عوامل إمراضية حية أو غير حية أو منتج منقى من العامل الإمراضي مما يحرض الجهاز المناعي لكي يستجيب كما لو أن الجسم قد هاجمته العضويات الدقيقة المُعْدية السالِمة. وبينما يؤمن التمنيع المنفعل وقاية فورية فإن التمنيع الفاعل قد يحتاج أياماً عديدة إلى أشهر حتى يصبح فعالاً. يؤدي التمنيع الفاعل إلى مناعة طويلة الأمد وهو مفضل عادة على المناعة قصيرة الأمد التي يقدمها التمنيع المنفعل بواسطة الغلوبولينات المناعية المحضرة مسبقاً.

قد تكون هناك حاجة في بعض الأخماج مثل التهاب الكبد B لإعطاء تمنيع فاعل وتمنيع منفعل في نفس الوقت.

أ- التركيبات المستخدمة في التمنيع الفاعل:

يتم تحضير اللقاحات من: 1) العضويات الدقيقة الحية المضعفة. 2) العضويات الدقيقة المقتولة. 3) الخلاصات المِكْروبيّة (الجرثومية أو الفيروسية). 4) اللقاحات المُتَقارِنة. أو 5) الذيفانات المعطلة (ذوفانات toxoids) . وهذه الوسائل تستخدم بالنسبة للجراثيم والفيروسات.

1- العوامل الإمراضية الحية:

عند استخدام العوامل الإمراضية الحية يتم إضعافها للتخلص من الأعراض السريرية للخمج. تتكاثر العضوية الدقيقة الحية المضعفة لدى المتلقي وتؤدي بشكل نموذجي إلى استجابة مناعية أقوى وتدوم لفترة أطول مما يتم الحصول عليه من التلقيح باستخدام عضويات مقتولة. لكن في حالة اللقاحات الحية المضعفة هناك احتمال أن تتحول الذرية المضعفة في اللقاح إلى عامل إمراضي فعال بعد إعطائها إلى المريض. على سبيل المثال يحدث الْتِهاب سِنْجَابِيَّة النُخاع المرتبط باللقاح بعد إعطاء جرعة تقريباً من كل 2,4 مليون جرعة من لِقاح شَلَل الأَطْفال الحي.

يجب عدم إعطاء اللقاحات الحية المضعفة إلى مَنْقوصي المَناعَة حيث يزداد احتمال حدوث خمج منتشر.

2- العضويات الدقيقة المقتولة:

تمتلك اللقاحات المقتولة ميزة تفوق الأحياء الدقيقة المضعفة وهي أنها لا تتضمن أي خطورة لحدوث خمج مرتبط باللقاح. وكما ذكر سابقاً تقدم العضويات المقتولة غالباً استجابة مناعية ضعيفة أو قصيرة الأمد. تتوفر بعض اللقاحات مثل لِقاحات شَلَلِ الأطْفال والخناق بالشكلين الحي والمقتول.

3- الخُلاصات المِكْروبيّة:

بدلاً من استخدام العضويات الكاملة يمكن أن تتكون اللقاحات من جزيئات مستضدية (غالباً من تلك المتوضعة على سطح العضوية الدقيقة) مستخلصة من العامل الإمراضي أو محضرة بتقنيات الدّنا المَأشوب.وتكون فعالية هذه اللقاحات متفاوتة. في بعض الحالات يكون مستضد اللقاح موجوداً في كافة ذراري العضوية الدقيقة وبذلك فإن اللقاح يحمي من حدوث الخمج بكافة الذراري.

بعض العوامل الإمراضية مثل فيروس النَّزْلَةِ الوافِدَة تغير بتواتر كبير محدداتها المستضدية لذلك يجب أن تتغير أيضاً لقاحات فيروس الانفلونزا بشكل منتظم كي تشمل المستضدات المختلفة لذراري فيروسات الانفلونزا A و B المنتشرة.

في حالة أخماج الفَيْرُوسَة الأنْفِيّة (السبب الرئيسي للزكام) هناك 100 نمط معروف على الأقل من الفيروس، ومن غير العملي تطوير لقاح يقدم الوقاية تجاه هذا العدد الكبير من الأنماط المستضدية.

4- اللقاحات المُتَقارِنة:

يمكن للقاحات أن تنتج مناعة خلطية من خلال تكاثر الخلية B مما يؤدي لانتاج الأضداد والذي قد يتضمن أو لا يتضمن خلايا T المساعدة.

5- الذوفانات Toxoids :

وهي مشتقات من الذيفانات الخارجية الجرثومية يتم إنتاجها إما بإجراء تعديل كيميائي على الذيفان الطبيعي أو بهندسة الجراثيم بحيث تنتج أنواع غير مؤذية من الذيفان. تستخدم اللقاحات الحاوية على الذوفان عندما تكون إمراضية العضوية الدقيقة ناتجة عن الذيفان المفرز. ويكون إعطاء اللقاح بشكل عام بالطريق العضلي أو تحت الجلد حسب نوع اللقاح.

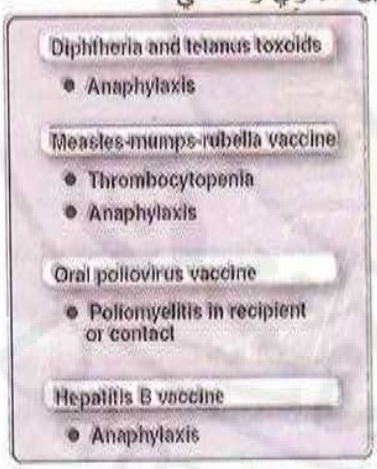
ب- أنواع الاستجابات المناعية للقاحات:

إن اللقاحات الحاوية على عوامل إمراضية مقتولة (مثل التهاب الكبد A أو لِقَاحُ سوك لشلل الأطفال) أو المكونات المستضدية للعوامل الإمراضية (مثل لقاح الوحدة الفرعية لالتهاب الكبد B) لا تدخل إلى خلايا الثوي لذلك فهي تسبب ارتفاعاً في الاستجابة الخلطية الأولية التي تتواسطها خلايا B. وتكون هذه الأضداد غير فعالة في مهاجمة العضويات داخل الخلايا. وبالعكس فإن اللقاحات الحية المضعفة (عادة الفيروسات) تدخل إلى داخل الخلايا. وهذا يؤدي لإنتاج مستضدات داخل الخلايا تظهر على سطح الخلية المصابة ، مما يحرض حدوث استجابة ضدية للخلايا T السامة للخلايا والتي تكون فعالة في التخلص من العوامل الإمراضية الداخل خلوية.

ج- تأثير العمر على فعالية التمنيع:

1- المناعة المنفعلة من الأم: يتلقى حديثي الولادة أضداداً IgG مصلية من أمهاتهم مما يقدم لهم وقاية مؤقتة ضد الأمراض التي تكون الأم ممنعة تجاهها. بالإضافة لذلك يحتوي حليب الأم أضداداً إفرازيّة تؤمن بعض الوقاية تجاه أخماج السبيلين المعَويّ والتنفسي.

2- التمنيع الفاعل: تتطور قدرة الرضيع على إنتاج الأضداد بشكل بطيء خلال السنة الأولى من العمر. ورغم أن الجهاز المناعي لا يكون متطوراً بشكل كامل لكن من المفضل بدء التمنيع بعمر شهرين لأن الأمراض شائعة في هذه المجموعة العمرية ويمكن أن تكون خطيرة بشكل خاص (مثل السعال الديكي أو التهاب السحايا بالمُستَدْميّة النَّزْليّة). وكما في حالة الرضع فإن الكهول لديهم استجابة ضدية منخفضة تجاه التلقيح.



الشكل 1-23: التأثيرات الجانبية النادرة المترافقة مع لقاحات الأطفال

د- التأثيرات الجانبية للتلقيح الفاعل:

تتراوح التأثيرات الجانبية للتلقيح بين المعتدلة إلى الشديدة إلى المهددة للحياة أحياناً . تتفاوت

الأعراض بين الأشخاص وحسب طبيعة التلقيح. ومن بين العقابيل الأكثر شيوعاً والأخف للتمنيع هناك حدوث تورم وقساوة في موقع الحقن وحُمَّى خفيفة.

اللقاحات الفيروسية:

تحتاج المناعة تجاه الأخماج الفيروسية إلى استجابة مناعية تجاه المستضدات المتوضعة على سطح الجسيمات الفيروسية أو على الخلايا المصابة بالفيروس. وبالنسبة للفيروسات المغلفة فإن هذه المستضدات هي غالباً بروتينات سُكَّرِيّة سطحية. إن العائق الرئيسي تجاه اللقاحات الفيروسية يحدث بالنسبة للفيروسات التي تبدي عدم استقرار وثبات وراثي في قدرتها المستضدية (وهذا يعني أنها تبدي محددات مستضدية تتغير باستمرار مثل فيروسات الانفلونزا أو فَيروس العَوَز المَناعِيّ البَشَرِيّ).

تتضمن الفيروسات الممرضة الشائعة التي توجد لها لقاحات ما يلي:

أ- التهاب الكبد A :

يؤدي لقاح الفيروس الكامل المعطل بالفورمالين إلى إنتاج عيارات ضدية لدى البالغين مشابهة لتلك الملاحظة بعد الخمج الطبيعي وأكثر بحوالي 15 مرة من تلك الناتجة عن الحقن المنفعل للغلوبولينات المناعية. تشير الدراسات إلى أن المناعة الناتجة عن فيروس التهاب الكبد A سوف تدوم على الأرجح لـ 10 سنوات تقريباً بعد جرعتين من اللقاح. يوصى بإعطاء هذا اللقاح إلى المسافرين إلى مناطق مَوْطُوْنَة بالمرض ، والرجال الشاذين جنسياً، ومستخدمي أدوية الحقن، والعاملين في مجال الرعاية اليومية.

حالياً في الـ U.S.A لا يوصى بإعطاء لقاح فيروس التهاب الكبد A إلى الأطفال الأصغر من عمر سنتين لأن الأضداد المضادة للـ HAV المتبقية والمكتسبة بشكل منفعل من الأم قد تتداخل مع القدرة المناعية للقاح.

ب- التهاب الكبد B:

يحتوي اللقاح الحالي على مستضد سطحي مأشوب لالتهاب الكبد. والفعالية هي 95 إلى 99% لدى الرضع والأطفال والبالغين الشباب الأصحاء. يوصى باستخدامه لدى العاملين في مجال الرعاية الصحية الذي هم على تماس مع الدم والأشخاص المقيمين في منطقة ذات معدل مرتفع من المرض المُتَوَطِّن. يمكن للغلوبولينات المناعية المستحصلة من البشر مُفْرِطي المَناعَة أن

تؤمن مناعة منفعلة بعد التعرض بشكل عرضي (مثل وخزة إبرة أو حديث ولادة من أم مصابة بالخمج) . يمكن إعطاء المعالجات الفاعلة والمنفعلة في مواضع مختلفة في نفس الوقت.

ج- الحُماق ــ الحلأ النطاقي:

يحتوي اللقاح على الفَيْروس النُطَاقيّ الحُماقيّ الحي المضعف الحساس للحرارة. إن فعاليته في الوقاية من الحُماق هي حوالي 85-100% لدى الأطفال والمناعة دائمة.

تؤمن الغلوبولينات المناعية المضادة للفَيْروس النُطَاقيّ الحُماقيّ مناعة منفعلة للأشخاص منقوصي المناعة المعرضين لخطر الإصابة بالخمج.

د- شَلَلُ الأطْفال Polio :

يعتبر التلقيح الطريقة الفعالة الوحيدة للوقاية من شَلَل الأطْفال. ولقد أثبت كلاً من لقاحي شَلَل الأطْفال المعطل والحي المضعف المعطى فموياً فعاليته في الوقاية من خمج الْتِهاب سِنْجابِيَّة النُخاع الشَلَلي وخمج الفَيْروسَةِ السِّنْجابِيّة.

1- لقاح الفَيْروسَةِ السِّنْجابِيَّة المعطل (لِقَاحُ سوك Salk):

بما أن اللقاح المعطل لا يمكن أن يسبب الْتِهاب سِنْجابِيَّةِ النُخاع فهو آمن من أجل استخدامه لدى الأشخاص مَنْقوصي المَناعَة والأشخاص المحيطين بهم. إن مساوئ اللقاح المعطل هي: 1) يكون إعطاؤه عن طريق الحقن فقط . 2) يقدم مناعة مَعِدِيّة مِعَوِيّة أقل تؤدي لإمكانية حدوث خمج لا عرضي في السبيل المَعِدِيّ المِعَوِيّ بالفَيْروسَةِ السِّنْجابِيَّة من النمط البري wild والتي يمكن أن تنتقل إلى أشخاص آخرين.

ومن أجل التخلص من خطر الإصابة بالْتِهاب سِنْجابِيَّةِ النُخاع الشَلَلي المرتبط باللقاح (انظر المقطع التالي)، يوصى باتباع جدول تلقيح الفَيْروسَةِ السِّنْجابِيَّة المعطلة بشكل كامل من أجل التلقيح الروتيني في الطفولة في الـ U.S.A.

2- لقاح الفَيْروسَةِ السِّنْجابِيَّة الحي المضعف (سابين Sabin):

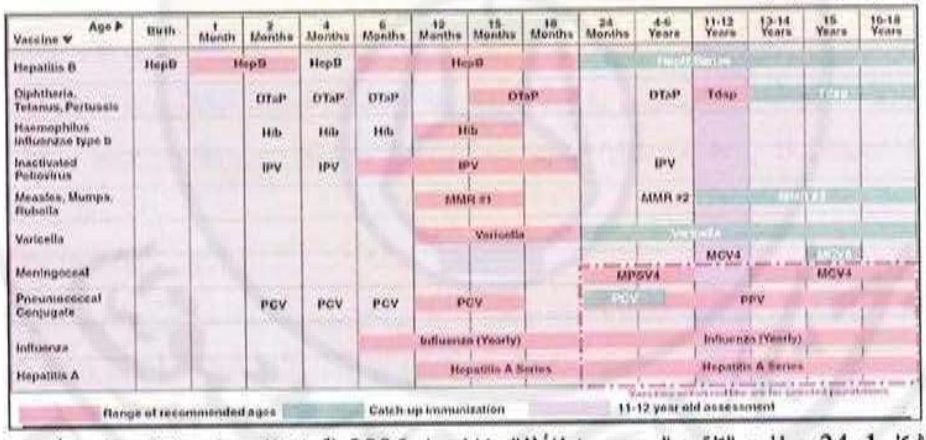
إن ميزة هذا اللقاح تتضمن: 1) يمكن إعطاؤه فموياً. 2) يؤمن وقاية طويلة الأمد من الفَيْروسَةِ السِّنْجابِيَّة لأكثر من 95% من المتلقين بعد سلسلة الجرعات الثلاث الأولية. و 3) يؤمن مناعة هضمية باكرة. إن السيئة الرئيسية للقاح بالفيروس الحي المضعف هي الخطورة القليلة لحدوث الخمج والتي تقدر بـ 1 لكل 2.4 مليون جرعة.

هـ- النَّزْلَةُ الوافِدَة (الانفلونزا):

يحتوي اللقاح التقليدي "flu shot" على الفيروس المعطل بالفورمالين. يعطى لقاح الانفلونزا الحي المضعف داخل الأنف. يؤمن اللقاح وقاية تصل إلى الذروة بعد حوالي أسبوعين من إعطائه. تتراوح فعالية اللقاح من 70 إلى 90% ويتم الوصول إليها بشكل عام لدى البالغين الشباب. يوصى باللقاح من أجل البالغين الأكبر من 65 والأشخاص بعمر 6 أشهر أو أكبر ذوي الخطورة العالية وأولئك الذين قد ينقلون الفيروس إلى الأشخاص المعرضين لخطر الإصابة. يستلزم الانْزِياح المستضدي أن يتم تلقيح الأشخاص ضد الانفلونزا سنوياً قبل موسم الانفلونزا الشتوي

و- الحَصْبَة و النُكاف و الحَصْبَةُ الأَلْمانِيَّة (MMR) :

يحتوي هذا اللقاح المشترك على فيروس حي مضعف ويجب أن يعطى إلى صغار الأطفال قبل الدخول إلى المدرسة. يجب أيضاً إعطاء لقاح الحصبة إلى الأشخاص المسافرين إلى المناطق المَوْطُونَة بالمرض.



الشكل 1-24: برنامج التلقيح الموصى به للأطفال خلال عام 2006 (قد تختلف برامج التلقيح كل سنة ويجب على الأطباء استشارة الجهات المختصة حول التفاصيل المتعلقة بالتمنيع) [DTaP: ذوفان الدبفتيريا و الكزاز، ولقاح الشاهوق اللاخلوي، Hib: لقاح المُسْتَدْمِيَةُ النَّزْلِيَّة b المتقارن، MMR: حصبة وحصبة ألمانية ونكاف، IPV: لقاح الفيروسة السنجابية المعطل]

لقاحات الـ DNA:

تمثل لقاحات الـ DNA طريقة جديدة في التلقيح. ويمكن تلخيص الآلية المقترحة لهذه اللقاحات

كما يلي: يتم تنسيل جينة المستضد المطلوب إلى داخل البلازميدة الجرثومية (bacterial plasmid) التي تتم هندستها لزيادة تعبير الجينة المدخلة في خلايا الثدييات. بعد الحقن تدخل البلازميدة إلى خلية الثوي حيث تبقى في النواة بشكل يَصْبُوغ episome (أي أنه لا يتكامل مع DNA الخلية). وباستخدام آلية الاصطناع البروتيني لخلية الثوي يقوم DNA البلازميدة في اليَصْبُوغ بتوجيه اصطناع البروتين الذي يرمزه. هذا البروتين المستضدي للعضوية الحية الدقيقة قد يغادر الخلايا ويتفاعل مع خلايا B و الخلايا T المساعدة ، أو قد ينشطر إلى أجزاء ويظهر بشكل معقد مستضدي MHC I على سطح الخلية مما يؤدي لتفعيل خلايا T القاتلة. وحتى تاريخه فإن فعالية لقاحات الـ DNA لدى البشر كانت مخيبة للآمال.

IX-الصادات والعوامل الدوائية المستخدمة في الأخماج الفيروسية:

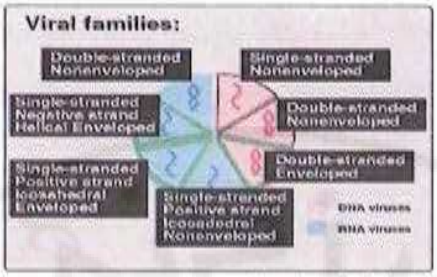
تستخدم الفيروسات عندما تتكاثر الكثير من الآليات الاستقلابية الخاصة بالثوي. لذلك فهناك أدوية قليلة انتقائية بشكل كاف لمنع تَنَسُّخ الفيروس دون إيذاء الثوي. ولا تتأثر الفيروسات أيضاً بالعوامل المضادة للجراثيم. على كل حال تميز بعض الأدوية وبشكلٍ كافٍ بين التفاعلات الخلوية وتفاعلات الفيروس وبالتالي تكون غير سامة نسبياً. على سبيل المثال تتوفر استراتيجيات تدبير كافية بالنسبة للأخماج التي تعزى إلى فيروس الهِرْبِس البَسيط و الفَيْروس النُطَاقِيّ الحُماقِيّ والفَيروس المُضَخِّمُ للخَلايا وفيروسات الانفلونزا A و B والتهاب الكبد المزمن B و C .

أ- تصنيف الفيروسات:

يمكن تقسيم الفيروسات الهامة سريرياً إلى سبعة مجموعات اعتماداً على طبيعة مجينها وتناظر تَنْظيمها ووجود أو غياب غلاف شَحْمي (الشكل 1-25).

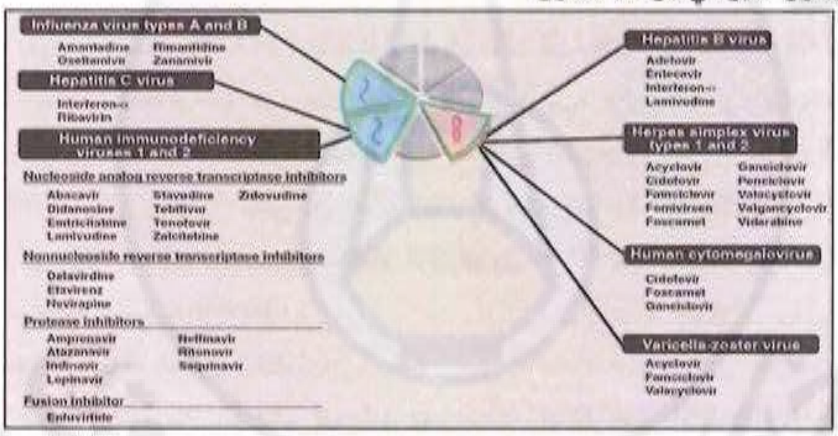
ب- معالجة أخماج فيروسات الحلأ(الهربس):

إن معظم العوامل المضادة للفيروسات المستخدمة في معالجة أخماج الفَيْرُوسَات الهِرْبِسِيَّة هي مُضاهِئات النُوكْلِيوزيد والتي تحتاج إلى التحول إلى شكل أحادي وثنائي وثلاثي الفوسفات بواسطة الكيناز الخلوية أو الكيناز الفيروسية أو كلاهما من أجل التثبيط الانتقائي لاصطناع DNA الفيروس. يضم هذا الصنْف من مضادات الفيروس: acyclovir – cidofovir – famciclovir – ganciclovir – penciclovir – valacyclovir – vidarabine .



الشكل 1-25: تنظيم الفيروسات ضمن سبع مجموعات

يوجد صنف آخر من الأدوية المضادة للفيروسات ذات التأثير المضاد لفيروسات الحلأ ويمثلها foscarnet وهو مضاهئ للبيروفوسفات. تبدي معظم العوامل المضادة للفيروسات بما في ذلك مُضاهئات النُوكْليوزيد والـ foscarnet تأثيرها خلال الطور الحاد من الأخماج الفيروسية وتكون دون تأثير في مرحلة الكمون.



الشكل 1-26: ملخص للتطبيقات العلاجية لعوامل مختارة مضادة للفيروسات

ج- معالجة مُتَلازِمَةُ العَوَزِ المَناعِيِّ المُكْتَسَب (الإيدز):

تنقسم الأدوية المضادة للفَيْرُوسَات القَهْقَرِيَّة إلى أربعة أصناف رئيسة اعتماداً على طريقة تثبيطها لتَنَسُّخ الفيروس. يمثل الصنف الأول مضاهئات النُوكْليوزيد التي تثبط DNA بوليميراز المعتمدة على RNA في فيروس HIV (المُنْتَسِخَةُ العَكْسِيَّة). أما الصنف الثاني من مثبطات المُنْتَسِخَة العَكْسِيَّة فهي المضاهئات غير النوكليوزيدية. والصنف الثالث هو مثبطات البروتياز. والصنف الرابع هو مثبط للالتحام يمنع HIV من الدخول إلى الخلية الثوية. إن المعالجة باستخدام هذه العوامل المضادة للفيروسات عادة ضمن تركيبة مشتركة (كوكتيل من

الأدوية يدعى معالجة مضادة للفَيْرُوْسَات القَهْقَرِيَّة ذات فعالية عالية أو HAART) قد يكون مفيداً في إطالة أمد الحياة وإنقاص معدل حدوث وشدة الأخماج الانتهازية لدى المرضى المصابين بمرحلة متقدمة من الإصابة بـ HIV ولتأخير تطور المرض لدى المرضى اللاعرضيين المصابين بخمج HIV .

د- معالجة التهاب الكبد الفيروسي:

نجحت المعالجة المديدة (عدة أشهر) بواسطة الإنترفيرون - α في انقاص أو التخلص من مشعرات تَنَسُّخ فيروس التهاب الكبد B لدى حوالي ثلث المرضى. لكن قد تحدث عودة لمشعرات الخمج بعد إيقاف المعالجة. الـ Lamivudine هو مضاهئ نوكليوزيدي فموي وهو علاج فعال لدى المرضى المصابين بالتهاب كبد B مزمن غير معالج مسبقاً. لكن عدد قليل فقط من المرضى قد شفي أو بقي في حالة شفاء بعد إيقاف المعالجة بالـ lamivudine . قد يستطب إجراء معالجة محافظة لكن الاستخدام طويل الأمد للـ lamivudine يحد منه ظهور الأشكال الطافرة (الطافِرَات) من جين البوليميراز الفيروسية والذي يؤدي لعودة ظهور المرض. تكون المعالجة المفضلة لالتهاب الكبد C هي الإنترفيرون - α بالمشاركة مع ribavirin . ويكون المعدل الكلي للاستجابة لهذه التركيبة الدوائية أكبر بثلاث مرات من المشاهد في حالة المعالجة الأحادية باستخدام الإنترفيرون - α فقط . وبعد فقر الدم تأثير جانبي شائع الحدوث للـ ribavirin .

هـ - معالجة (النَّزْلَةُ الوافِدَة) الانفلونزا:

يتضمن الجيل الأول من العوامل المضادة للفيروسات الفعالة ضد الانفلونزا A دواءين متشابهين هما الـ amantidine والـ Rimantidine. وكلاهما يوقف إزالة الغلاف الفيروسي عن طريق تثبيط البروتين الغشائي M2 للفيروس. تخفض هذه العوامل من مدة وشدة أعراض الانفلونزا ولكن فقط إذا أعطيت في وقت باكر من الخمج. إذا تم إعطاء هذه الأدوية قبل بدء الأعراض فيمكن أيضاً لهذه الأدوية أن تمنع المرض وهي مفيدة في معالجة المجموعات ذات الخطورة العالية. يتضمن الجيل الثاني من العوامل المضادة للفيروسات الفعالة ضد الانفلونزا A و B الـ zanamivir و Oseltamivir وهي تثبط النورأمينيداز الفيروسي وبذلك تمنع تحرر الفيروس من الخلايا المصابة.

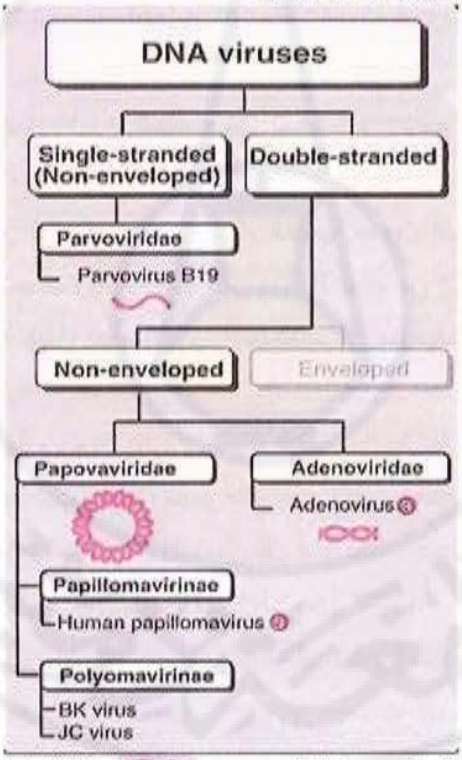
الفصل الثاني

فيروساتDNA غير المغلفة

II – نظرة عامة:

تشترك فيروسات الـ DNA التي ستتم مناقشتها في هـذا الفـصل papovaviridae و Adenoviridae و parvoviridae (الشكل2-1) في خصائص فقدانها للغلاف وأن لها بنيـة وترتيب للمجين بسيط نسبياً. لكن الأمراض المرتبطة عادة مع هذه الفيروسات وآليات إمراضها مختلفة تماماً وتتراوح بين الأخماج التنفسية العلوية والأورام.

II – مدخل إلى فَصيلة الفيروسات البابوفية:



الشكل 2-1: تصنيف فيروسات الـ DNA غير المغلفة

تملك فَصيلة الفيروسات البابوفية غير المغلفة قُفَيْصَات مُنَوَّاة ذات 20 سطحاً متساوياً (عشيرينية الوجوه) وتحتوي داخلها على DNA دائري ثنائي الطاق ملتف بشكل كبير. لكن الاختلافات الأساسية في مدى تعقد المجين وتنظيم ظهور (تعبير) المجينات أدى إلى تقسيم هذه الفَصيلَة إلى فُصَيْلَتين papillomavirinae-polyomavirinae (إن اسم الفَيروسَةُ البابُوفيَّة papovavirus مشتق من أسماء ثلاثة فيروسات متضمنة في هذه المجموعة وهي فيروس الوَرَمِ الحُلَيمِيّ papillomavirus و فيروسُ التَّوْرام polyomavirus و الفيروسُ القِرْدِيّ المُفَجِّي simian vaculating virus). تحرض الفَيروسات البابُوفيَّة الأخماج الحالة والأورام إما السليمة أو الخبيثة حسب نمط الخلية المصابة.

III – فَصيلة الفيروسات البابوفيةPapovaviridae : فُصَيْلَة فَيروسَات الأوَرَام الحُلَيميَّة Papillomavirinae:

هناك العديد من فَيروسَات الأوَرَام الحُلَيميَّة التي تصيب أنواعاً حيوانية غير الإنسان. وكلها تبدي درجة مرتفعة من النوعية تجاه الأنواع ولا يوجد انتقال معروف للعدوى بين الأنواع بما في ذلك إلى البشر. تحرض كافة فَيروسَات الأوَرَام الحُلَيميَّة حدوث آفات ظهارية مُفْرِطة التَّنَسُّج لدى أنواع ثويها المصاب. يوجد حالياً أكثر من 70 نوعاً من فَيروسَات الأوَرَام الحُلَيميَّة البشرية (HPVs) معروفة جيداً، اعتماداً على الاختلافات في مُتَوالِيَات أُسُس الـ DNA فيها في جينات فيروسية معينة وذات خصائص محددة جيداً.

تبدي HPVs نوعية نسيجية وخلوية عالية وتصيب الظهارة السطحية فقط للجلد والأغشية المخاطية. ولذلك يمكن أيضاً تصنيفها في مجموعات على أساس الخمج المفضل لها للجلد (تقرن) أو الظهارة المخاطية. تملك HPVs ضمن كل هذه المجموعات النسيجية المختلفة قدرات متفاوتة على التسبب بأمراض خبيثة. فهي على سبيل المثال:

1) عدد قليل من أنماط الفيروسات التي تحدث آفات تملك خطورة عالية للتطور إلى الخباثة كما في حالة سرطانة عنق الرحم.

2) أنماط أخرى من الفيروسات تحدث آفات مخاطية تتطور إلى الخباثة بتواتر منخفض وتسبب مثلاً الثآليل الشرجية التناسلية (الوَرَم اللُّقْمِيُّ المُؤَنَّف وهو مرض شائع منتقل جنسياً) والورم الحليمي الحنجري (وهي الأورام الظهارية الأكثر سلامة للحنجرة)

3) أنماط أخرى من الفيروسات ترتبط فقط مع الآفات السليمة (مثل الثآليل الشائعة والمسطحة والأخمصية).

أ- الوبائيات:

يحتاج انتقال خمج HPV إلى التماس المباشر مع الأشخاص المصابين (مثلاً اتصال جنسي) أو سطوح ملوثة (مثل أرضيات الحمامات العامة). وبما أن المرحلة الأولية من الخمج وكذلك بقاء الخمج يحدث في خلايا الطبقة القاعدية من الجلد فإن الوصول إلى هذه الخلايا يحدث ربما من خلال آفات السطح الظهاري مثل السحجات.

ب- الإمراضيات:

من أكثر الميزات إدهاشاً لتكاثر وإمراضية HPV هي نوعيته تجاه الخلايا الظهارية واعتماده على حالة التّمايُز لخلية الثوي الظهارية.

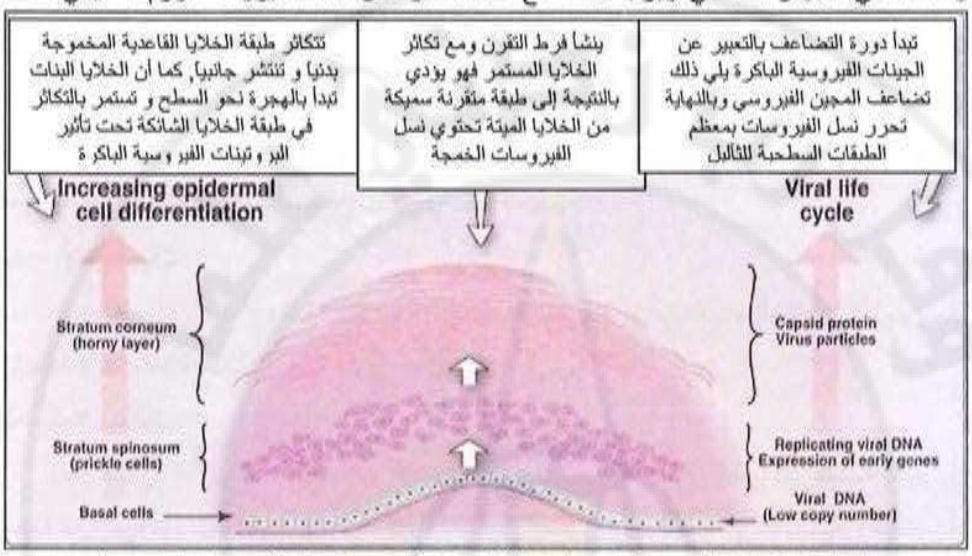
1- تشكل الثآليل:

ينتج تطور الثآليل النموذجية عن التكاثر الخلوي والتمايز المتأخر الذي تحرضه أنواع معينة من البروتينات الباكرة لفيروسة الورَم الحُليميّ. على سبيل المثال في الأنسجة الجلدية تترك الخلايا المصابة الطبقة القاعدية وتهاجر باتجاه سطح الجلد. وتستَكْمِلُ دورة تنسخ الفيروس بشكلٍ متوازٍ مع مراحل تمايز الخلية الكيراتينية والذي ينتهي مع الطبقة المتقرنة المتمايزة النهائية للتُوْلول النامي. هناك وظيفة هامة لاثنين من البروتينات الفيروسية الباكرة وهي تنشيط خلايا الثوي مسببة انقسامها. يتضمن هذا التنشيط التفاعلات المتبادلة بين هذه البروتينات الفيروسية والبروتينات الخلوية (البروتينات المضادة للورم) التي تعمل عادة على تنظيم الدورة الخلوية. إن P53 (البروتين المثبط للنمو الخلوي) و pRb (تنتج جينة الوَرَم الأرومي الشبَكيّ retinoblastoma) هما اثنان من هذه البروتينات الخلوية المضادة للورم .

يتم الحفاظ على مجين الفيروس بأعداد قليلة من النسخ بشكل بلاسميد في نواة الخلايا القاعدية المتضاعفة. توجد جينة باكرة أخرى تنظم انتساخ HPV بحيث توجد نسخ قليلة من مجين الفيروس في كل خلية بنت بعد انقسام الخلية . يبدو أن ظهور جينة واحدة باكرة فقط ضروري للمحافظة على التوازن بين بقاء البلاسميد وانقسام الخلية الأساسية (انظر الشكل 2 -2 من أجل ملخص حول انتساخ فيروسة الورم الحليمي وتشكل الثآليل).

2- تطور الخباثات:

يحدث التطور إلى الخباثة بشكل رئيسي في الثآليل المتوضعة على السطوح المخاطية وخاصة في الجهاز التناسلي ويرتبط ذلك مع عدد محدود من أنماط فيروسة الورم الحليمي.

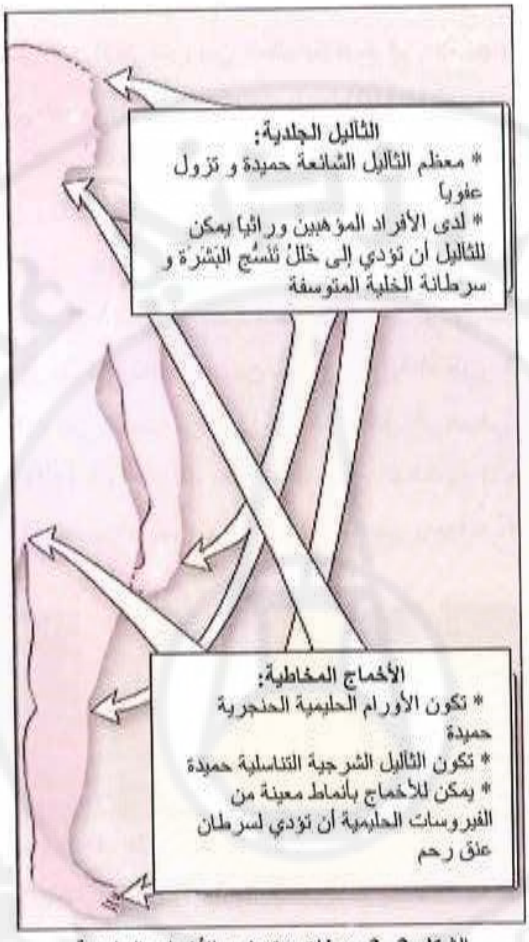


الشكل 2-2: العلاقة بين خطوات تطور الثآليل الجلدية و دورة حياة الفيروسات الحليمومية

إن ألفة الارتباط بين البروتينات الباكرة للفيروس وبين البروتينات الخلوية المضادة للورم P53 و pRb (التي تعطل البروتينات الخلوية المنظمة) ترتبط مع خطورة عالية لتطور الخباثة. لكن من الواضح أن هذا التفاعل المتبادل هو الخطوة الأولى فقط في عملية متعددة الخطوات تتضمن تبدلات في تعبير البروتينات الخلوية الأخرى المسرطنة والمضادة للسرطان،كما وتتضمن في وقتٍ ما اندماج الموقع غير النوعي لجزء المجين الفيروسي مع صبغي الخلية المضيفة.

ج- الأهمية السريرية:

تسبب HPVs أمراضاً تغطي طيفاً يتراوح من الثآليل البسيطة إلى الخباثات. يمكن أن تحدث الثآليل في أي جزء من الجسم بما في ذلك السطوح الجلدية والمخاطية (الشكل 2-3)، تميل أنماط HPV النوعية إلى الارتباط مع شكل معين للثؤلول رغم أن النمط الشكلي للثؤلول يرتبط أيضاً مع موقعه (الشكل 2 -4).



الشكل 2-3: صفات وتوضع الأخماج الحليمية

1- الثآليل الجلدية: يمكن تصنيف هذه الثآليل بأنها شائعة (الأصابع والأيدي)، أو أخمصية (أخمص القدم) أو مسطحة (الذراع،الوجه،والركبة). توجد مجموعة أخرى من الآفات الجلدية تصيب المرضى الذين يبدو أن لديهم استعداد موروث للثآليل المتعددة التي لا تتراجع لكنها بدلاً من ذلك تنتشر إلى مواقع عديدة في الجسم (وهو مرض يسمى خَلَلُ تَنَسُّجِ البَشَرَةِ الثُّؤلُولِيّ). ومما يثير الاهتمام أن هذه الآفات تتطور بتواتر مرتفع إلى سرطانة الخلية المتوسفة بعد سنوات عديدة من الظهور الأولي للثآليل الأصلية وخاصة في المناطق الجلدية المتعرضة لضوء

الشمس. إن حقيقة أن أنماط HPV التي تسبب هذه الآفات لا توجد بشكل شائع في الثآليل لدى الأشخاص الطبيعيين تؤدي إلى الافتراض بأن الخلل يتوضع في الاستجابة المناعية النوعية الخلوية التي تساعد بشكل طبيعي في الشفاء من أخماج HPV .

2- الأخماج المخاطية: تكتسب أخماج HPV للسطوح المخاطية التي تصيب الجهاز التناسلي الأهمية السريرية الأكبر. وكلها يتم اكتسابها بشكل رئيسي كأخماج تنتقل جنسياً. توجد أنماط عديدة من HPV تسبب تشكل ثآليل شرجية تناسلية (وَرَمٌ لُقْمِيٌّ مُؤَنَّف) ، تكون أحياناً كبيرة جداً لكنها تكون عادة آفات سليمة تتراجع غالباً بشكل تلقائي.لا تؤدي أخماج الأنماط الأخرى من HPV إلى تشكل ثآليل ظاهرة لكنها تتضمن خطورة عالية للتطور إلى الخباثة. وفي الحقيقة تم إثبات أن HPV هي السبب الرئيسي لسرطان عنق الرحم في الغالبية العظمى من الحالات (خاصة أنماط HPV 16 و 18). تصاب السطوح المخاطية الأخرى ببعض هذه الأنماط نفسها من HPV وتصيب مناطق مثل الجهاز التنفسي وجَوفُ الفَم والملتحمة . ومعظم هذه الأخماج تؤدي لأورام حليمية سليمة.



الشكل 2-4: الثآليل الناجمة عن فيروسات الأورام الحليمية

A: الثآليل الشائعة B: الثآليل المسطحة C: الثآليل الشرجية التناسلية

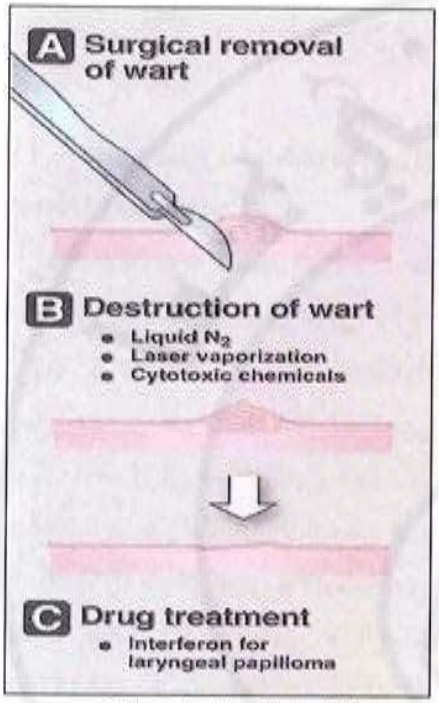
د- التشخيص المخبري:

لا يحتاج تشخيص الثآليل الجلدية بشكل عام لأكثر من الفحص العياني. إن الدور الرئيسي للتشخيص المخبري في أخماج فيروسة الورم الحليمي هو أن نحدد أولاً فيما إذا كانت HPV موجودة في النسيج الشاذ المأخوذ بالخزعة أو مسحة عنق الرحم، وثانياً إذا كان نمط HPV الذي تم كشفه يعتبر ذا خطورة عالية للتحول إلى الخباثة (ينطبق هذا الأخير بشكل رئيسي على أخماج الجهاز التناسلي). لقد تم تقييم اختبار HPV DNA كإجراء مسح روتيني بديل. إن عدم وجود نظام زرع خلوي لاسترداد الفيروس وحقيقة أن أنماط HPV يتم تحديدها على أساس

جزيئي، يعني أن التنميط يتم بتفاعلات تهجين DNA باستخدام مسابر من الحموض النووية محددة ونوعية للنمط .

هـ- المعالجة والوقاية:

تتضمن معالجة الثآليل بشكل عام الإزالة الجراحية أو تخريب نسيج الثُؤلول بواسطة الأزوت السائل، أو التبخير بالليزر أو المواد الكيميائية السامة للخلايا مثل البُودُوفيلّين أو حمض ألذهيد ثُلاثي كلور الأسيتيك (الشكل 2- 5). تزيل مثل هذه المعالجات الثُؤلول نفسه لكن HPV تبقى غالباً موجودة في خلايا النسيج المحيط وذُكرت معدلات نكس 50%. ومن جهة أخرى تتراجع الثآليل الشائعة بشكل تلقائي بتواتر مرتفع ولا يتم إجراء إزالة الثؤلول إلا في حالة وجود ألم غير عادي بسبب موقعه أو لأسباب تجميلية. يثبط الـ Cidofovir اصطناع الـ DNA ويبدو أنه فعال عند تطبيقه موضعياً.



الشكل 2-5: علاج الورم الحليمي

تبين أن إعطاء الإنترفيرون فموياً فعال في إحداث تراجع في الأورام الحليمية الحنجرية وعند حقنه مباشرة إلى الثآليل الجنسية يعطي نتائج إيجابية لدى حوالي نصف المرضى المعالجين بهذه الطريقة. وبما أن انتقال الخمج يتم بالتلقيح المباشر فإن الوسيلة الأساسية للوقاية هي تجنب إمكانية التماس مع نسيج الثألول. في حالة ثآليل الجهاز التناسلي فإن كافة وسائل الوقاية من الأمراض المنتقلة جنسياً تكون ملائمة. يوجد الآن لقاح يقي من الإصابة بفيروسة الورم الحليمي التناسلي البشري (HPV) والتي تسبب معظم حالات سرطانة عنق الرحم والثآليل التناسلية، يُعطى اللقاح (المسمى Gardasil) بثلاث جرعات خلال ستة أشهر و هو موصى به

روتينياً في الولايات المتحدة الأميركية للفتيات بأعمار 11-12 سنة كما يوصى به للفتيات والنساء بأعمار تتراوح بين 13 لـ 26 سنة غير الملقحات أو لم يكملن جرعات اللقاح. و هو لقاح مأشوب مصنع بطريقة الهندسة الوراثية وهو فعال ضد أنماط الـ HPV 16 و 18 والتي تسبب حوالي 70% من سرطانة عنق الرحم و ضد الأنماط 6، 11 والتي تسبب حوالي 90% من الثآليل التناسلية.

IV - فَصيلَة الفَيروسَات البابُوفيَّة Papovaviridae: فُصَيْلَة الفَيرُوسَات التَّوْرَاميَّة Polyomavirinae :

تمتلك كافة أفراد فُصَيْلَة الفَيرُوسَات التَّوْرَاميَّة القدرة على استِحالَة الخلايا الطبيعية في المزرعة وتحريض تشكل أورام في أنواع أخرى غير التي توجد فيها بشكل طبيعي في الطبيعة. (ملاحظة: إن اسم تَوْرَام polyoma تعني العديد (-poly) من الأورام (-oma). لكن لم يتبين بعد أن الفَيرُوسَات التَّوْرَاميَّة تسبب أوراماً لدى البشر). إن الفيروسات المدروسة بالشكل الأفضل في فُصَيْلَة الفَيرُوسَات التَّوْرَاميَّة هي ذات منشأ حيواني، والنوع النمطي لهذه المجموعة هو تَوْرَام polyoma وهي فيروسة مُتَوَطِّنة في الفئران و الفيروسُ القِرْدِيّ المُفَجِّي 40 (SV40) ، وهي فيروسة مُتَوَطِّنة لدى القرود. وهناك أيضاً نوعان من فيروسات التورام البشرية BK و JC (BKV و JCV). لقد تم الربط بين JCV وبين المرض النادر المميت المزيل للميالين وهو اعتلال بيضاء الدماغ متعدد البؤر المترق (PML) الذي يحدث فقط لدى المرضى المصابين بخلل في الوظيفة المناعية مثل مرضى الأيدز. يمكن لـ BKV أن تسبب التهاب المثانة في هذه المجموعة نفسها من الناس.

أ- الوبائيات والإمراضية:

تنتقل الفيروسات التورامية البشرية BKV و JCV عبر القطيرات من الجهاز التنفسي العلوي للأشخاص المصابين وربما من خلال التماس مع البول. تحدث الإصابة بهذه الفيروسات عادة في الطفولة. توجد أضداد نوعية لأحد نوعي الفيروسات التورامية البشرية أو لكليهما لدى 70 - 80% من مجموعات البالغين وهناك دليل على أن BKV و JCV تنتشر من الجهاز التنفسي العلوي إلى الكليتين حيث يمكن أن تبقى في حالة غير نشطة في الظهارة النُبَيبِيَّة للأشخاص الأصحاء. تتبع الفيروسات التورامية النموذج الأساسي لتنسخ مجين فيروس

DNA والتعبير الجيني في النواة. تكون الأنزيمات والطلائع التي يتم اصطناعها تحضيراً لاصطناع الـ DNA الخلوي متوفرة لاصطناع DNA الفيروس. و تؤدي هذه الدورة الإنتاجية لتضاعف الفيروس وفي النهاية إلى موت الخلية المضيفة.



الشكل2-6: صفات و توضع أخماج الفَيرُوسَةُ التَّوْرَامِيَّة



الشكل 2-7: صورة مجهرية إلكترونية لفيريون BK في بول مريض مصاب

ب- الأهمية السريرية:

ترتبط الأنماط المختلفة من حالات القصور المناعي مع تطور اعتلال بيضاء الدماغ المتعدد البؤر المترق (PML) الذي سمي كذلك لأن الآفات تقتصر على المادة البيضاء (الشكل 2 - 6). يعتقد أن PML يعزى إلى عودة نشاط JCV التي دخلت الجملة العصبية المركزية من خلال الدم ويحدث كأحد مضاعفات عدد من اضطرابات تكاثر اللمفاويات والأمراض المزمنة التي تؤثر على القدرة المناعية (ملاحظة: في السنوات الأخيرة شوهد PML بشكل خاص لدى مرضى الأيدز). تسبب JCV في PML خمجاً قاتلاً للخلايا في الدماغ وبشكل خاص في الخلايا الدبقيّة قَليلَة التَّغَصُّن مما يؤدي لزوال المَيّالين بسبب فقدان قدرة الخلايا المَيّالينيّة على الاحتفاظ بأغماد الميالين الخاصة بها. يحدث تطور باكر لتعطل الكلام والقدرة العقلية ويليه بشكل سريع الشلل والشذوذات الحسية مع حدوث الوفاة بشكل شائع خلال 3 -6 أشهر من بدء الأعراض. (ملاحظة: توجد BKV أيضاً في البول (الشكل 2-6) لكن نادراً ما يكون لها نتائج مرضية إلا لدى المصابين بنقص مناعي والذين قد يتطور لديهم التهاب مثانة نزفي).

ج- التشخيص المخبري:

بما أن معظم الناس لديهم أضداد تجاه هذه الفيروسات فإن التقنيات المصلية لا تكون بشكل عام مفيدة في تشخيص الأخماج الحادة. يعد التشخيص بواسطة تهجين الـ DNA لـ BKV في البول أو JCV في آفات PML في نسيج الدماغ من التقنيات الأكثر حساسية ونوعية لتشخيص هذه الأخماج.

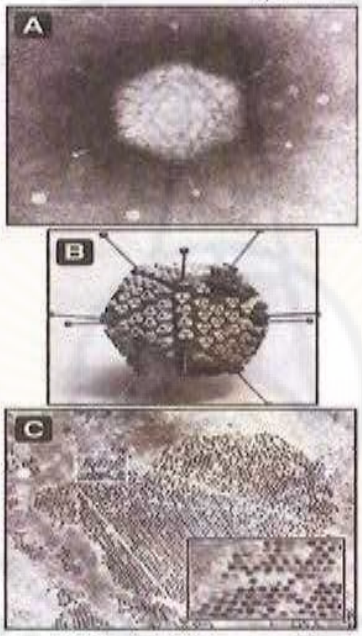
د- المعالجة والوقاية:

لا توجد معالجة ناجحة نوعية مضادة للفيروسات. وبما أن الإصابة الخمجية بـ BKV و JCV هي عالمية تقريباً ولا عرضية وبمثل PML عودة نشاط للفيروس "الكامن" فليس هناك إجراءات وقائية حيوية في الوقت الحاضر.

V-فصيلة الفيروسات الغُدّانيّة Adenoviridae :

الفيروسات الغُدّانيّة هي فيروسات غير مغلفة عشيرينية الوجوه تحتوي على DNA خطي ثنائي الطاق (الشكل 2 -8). وهي تسبب بشكل شائع أمراضاً مثل أخماج الجهاز التنفسي والتهاب المعدة والأمعاء والتهاب الملتحمة. لقد تم اكتشاف الفيروسة الغُدّانيّة لأول مرة خلال فحص

غسولات الحلق وزروعات الغدانيات واللوزتين التي تجرى خلال البحث عن فَيرُوسات الزُكام. وهي تعرف الآن كمجموعة كبيرة من الفيروسات المتشابهة التي تصيب بشكل شائع البشر والثدييات الأخرى وكذلك الطيور. ويعرف الآن أكثر من 40 نمطاً مصلياً (نوعاً) من الفيروسات الغُدَّانيَّة البشرية. أظهرت دراسة الأضداد أن معظم الأشخاص قد أصيبوا بأنماط مختلفة عديدة من الفيروسات الغُدَّانيَّة عندما يصلون لمرحلة البلوغ. (ملاحظة: رغم أن بعض الأنماط المصلية البشرية هي مسرطنة بدرجة مرتفعة في حيوانات التجربة لكن لم يتم الربط بينها وبين الأمراض الخبيثة لدى البشر).



الشكل 2-8: A: صورة مجهرية إلكترونية لفيريون الفيروسات الغدانية مع أليافه
B: نموذج الفَيرُوسَةُ الغُدَّانيَّة C: التكدس البلوري للفيروسة الغدانية في نواة الخلية

أ- الوبائيات والإمراضية:

يرتبط موقع المتلازمة السريرية التي يسببها خمج الفيروسة الغُدَّانيَّة بشكل عام مع طريقة انتقال الفيروس. فعلى سبيل المثال إن معظم الفيروسات الغُدَّانيَّة هي عوامل رئيسية للأمراض التنفسية وتنتقل من خلال الطريق التنفسي. لكن معظم الفيروسات الغُدَّانيَّة تنتسخ أيضاً بشكل فعال ودون أعراض في الأمعاء ويمكن عزلها من البراز بعد فترة من انتهاء أعراض المرض

التنفسي وكذلك من براز الأشخاص الأصحاء. يوجد نمطان مصليان من الفيروسات الغُدَّانيَّة يرتبطان بشكل نوعي مع أمراض جهاز الهضم وينتقلان على الأرجح من خلال طريق البراز – الفم. وبشكل مشابه تنتقل الأخماج العينية عن طريق التلقيح المباشر للعين من خلال الأيدي الملوثة بالفيروس أو الأدوات العينية أو من الماء الذي يسبح فيه مجموعة من الأطفال معاً.

ب- البنية والتنسخ:

تتكون قفيصة الفيروسات الغُدَّانيَّة من قسيمات قفيصية هيكسونية تشكل الوجوه المُثَّلثيَّة للشكل عشيريني الوجوه مع وجود قسيمات قفيصية بنتونية في كل خط شاقولي (الشكل 2-8) وبعكس الفيروسات غير المغلفة الأخرى فإن بنتونات الفيروسات الغدانية تتكون من بنية أساسية بنتونية ومنها يبرز ليف من البروتين السُكَّريّ. يتبع بشكل جوهري تنسخ الفيروسات الغُدَّانيَّة النموذج العام لفيروسات الـDNA. يحدث الارتكاز على مستقبل الخلية المضيفة من خلال جزء كروي على قمم ألياف الفيروس وبعد ذلك يحدث دخول الفيروس من خلال الالتقام الخلوي الذي يتواسطه المستقبل. بعد ذلك يتم بالتدريج نزع غلاف المجين بينما يتم نقله إلى النواة حيث يحدث نسخ كامل لجينات الفيروس وتنسخ المجين وتجميع الأجزاء.

تملك جينتان باكرتان للفيروس نفس الوظيفة كما في حالة البروتينات الباكرة للفيروسات البابوفية (أي تثبيط البروتينات المنظمة الخلوية "بما في ذلكP53 و pRb" التي تمنع عادة تطور الدورة الخلوية). لكن مجين الفيروسات الغُدَّانيَّة الأكبر بشكل ملحوظ يرمز عدداً من البروتينات الباكرة الإضافية بما في ذلك DNA بُوليميراز وعوامل أخرى تؤثر على انتساخ وترجمة المجين الفيروسي. تقتل دورة تكاثر الفيروس خلية الثوي حيث أن اصطناع البروتين و RNA و DNA الخلوي يتوقف خلال سير الخمج. يحدث تحرر الفيروس المسبب للخمج من الخلية عبر الانحلال البطيء للخلية الميتة.

ج- الأهمية السريرية:

تنتسخ الفيروسات الغُدَّانيَّة بشكل جيد في الخلايا الظهارية. وترتبط الأعراض المرضية المشاهدة بشكل أساسي مع قتل هذه الخلايا أما الأخماج الجهازية فهي نادرة. إن معظم أخماج الفيروسات الغُدَّانيَّة لا عرضية لكن أنماطاً معينة ترتبط بشكل أكثر شيوعاً مع أمراض أكثر من الأنماط الأخرى.

يمكن تقسيم الأمراض إلى: 1) التي تصيب الجهاز التنفسي 2) التي تصيب العين 3) التي تصيب جهاز الهضم (الشكل 2-9).

1- أمراض الجهاز التنفسي:

إن التظاهرة الأكثر شيوعاً لخج الفيروسة الغدانية لدى الرضع وصغار الأطفال هي التهاب البلعوم الحُمَّوِيّ الحاد الذي يتميز بالسعال وألم الحلق والاحتقان الأنفي والحمى. قد لا يمكن تمييز الحالات الافرادية عن الأخماج التنفسية الشائعة الأخرى للفيروسات.

تميل بعض الفيروسات الغدانية بالإضافة لذلك لإحداث التهاب ملتحمة وفي هذه الحالة تسمى المتلازمة حمى البلعوم والملتحمة. وهي أكثر انتشاراً لدى الأطفال في سن المدرسة وتحدث إما بشكل إفرادي أو بشكل فاشيات وغالباً ضمن أفراد العائلة أو المجموعات التي تستخدم نفس حوض السباحة (التهاب الملتحمة المرتبط بحوض السباحة). تحدث المتلازمة المسماة "المرض التنفسي الحاد" بشكل رئيسي بشكل أوبئة بين المجندين العسكريين الجدد، ويعتقد أنها تعكس المقاومة المنخفضة بسبب التعرض لذراري جديدة والتعب وشروط الازدحام مما يحرض الانتشار الفعال للخمج. وأخيراً فإن المتلازمات التنفسية المذكورة أعلاه قد تتطور إلى التهاب رئوي فيروسي حقيقي ، والذي له معدل وفيات حوالي 10% لدى الرضع.

2- الأمراض العينية: بالإضافة إلى التهاب الملتحمة الذي يترافق أحياناً مع متلازمة الجهاز التنفسي العلوي المذكور سابقاً فقد يحدث التهاب ملتحمة جريبي كمرض منفصل، وهو محدد لذاته وليس له عقابيل دائمة. ويوجد خمج أكثر خطورة هو التهاب الملتحمة والقرنية الوبائي وفيه تصاب أيضاً الظهارة القرنية ويلي ذلك عتامة بالقرنية وتدوم لسنوات عديدة.

3- الأمراض الهضمية: تتكاثر معظم الفيروسات الغدانية البشرية في السبيل المعدي المعوي ويمكن أن توجد في البراز. لكن أخماجها تكون عادة لا عرضية.

لقد تم الربط بشكل نوعي بين نمطين مصليين وبين التهاب المعدة والأمعاء عند الرضع وتم التقدير بأنها تشكل 5 – 15% من حالات الإسهال الفيروسي لدى الأطفال.

4- أمراض أقل شيوعاً: لقد تم الربط بين أنماط مصلية عديدة من الفَيرُوسَات الغُدَّانِيَّة وبين التهاب المثانة النزفي الحاد المحدد لذاته والذي يصيب الصبيان بشكل رئيسي. وهو يتميز بالبيلة الدموية ويمكن استرداد الفيروس عادة من البول. وبشكل مشابه تبين أن خمج الفَيرُوسَات

الغُدَّانيَّة للعضلة القلبية هو أحد أسباب الخلل الوظيفي للبطين الأيسر لدى الأطفال والكبار. تكون الأخماج التنفسية الشائعة بالفيروسات الغدانية لدى المرضى المصابين بنقص مناعي مثل مرضى الإيدز ذات خطورة أكبر للتحول إلى التهاب رئوي خطير ومميت غالباً. وتم ذكر أخماج منتشرة أخرى تؤدي إلى الوفاة لدى المرضى المصابين بخلل في الجهاز المناعي أو الذين لديهم تثبيط مناعي بسبب المعالجة الدوائية.



الشكل 2-9: أخماج الفيروسة الغدانية

د- التشخيص المخبري:

لا يتم بشكل روتيني عزل الفيروس من أجل التشخيص لكن ذلك يمكن أن يكون مرغوباً في حالات المرض الوبائي أو فاشية مُستَشْفَويّة ، وخاصة في دور رعاية الأطفال. يمكن إجراء تشخيص النمط المصلي للفَيرُوسَات الغُدَّانيَّة عن طريق الاستِعْدال أو تَثْبيطُ التَّراصّ الدَّمَويّ باستخدام مصل مضاد نوعي للنمط. تنمو الفَيرُوسَات الغُدَّانيَّة المعَويّة فقط في خطوط خلوية

بشرية معينة وبصعوبة أيضاً ، ويتم كشفها بشكل أكثر شيوعاً عن طريق الفحص المباشر لعينات البراز بواسطة الـ ELISA.

هـ- المعالجة والوقاية:

لا توجد عوامل مضادة للفيروسات متوفرة حالياً لمعالجة أخماج الفَيرُوسَات الغُدَّانيَّة. لقد تم فقط استخدام التمنيع (اللقاح) تجاه الأمراض التنفسية الوبائية وذلك لوقاية المجموعات العسكرية. يستخدم لقاح حي مضعف لهذا الغرض ويعطي استجابة ضدية مُستَعْدِلة جيدة. لقد منعت القدرة المولدة للسرطان للفَيرُوسَات الغُدَّانيَّة في حيوانات التجربة من استخدام اللقاحات على نطاق واسع.

VI- فَصيلة الـ PARVOVIRIDAE :

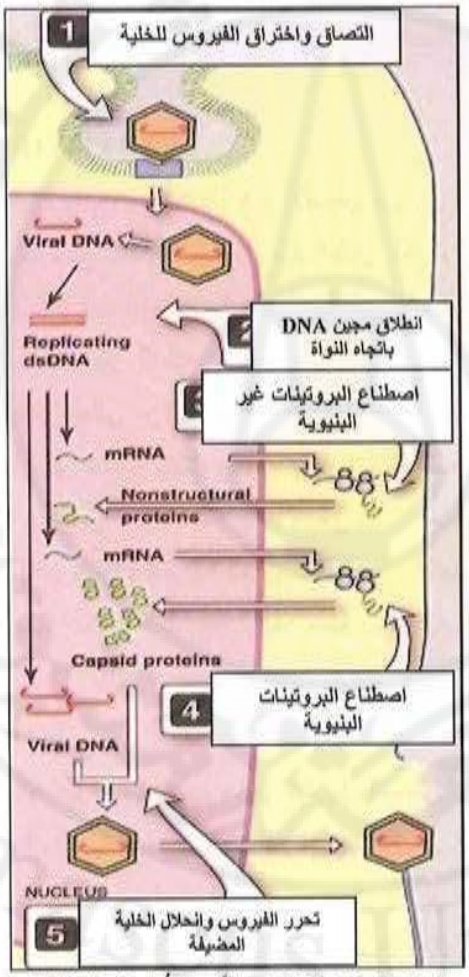
تعتبر الفَيْرُوسَات الصُّغيرَة Parvoviruses هي الأصغر من بين فيروساتDNA. وهي غير مغلفة و عشيرينية الوجوه مع DNA خطي وحيد الطاق. لقد تم عزل الفَيْرُوسَةُ الصُّغيرَة البشرية B19 والتعرف عليها كسبب لنَوبَة إنْعِدَام التَّنَسُّج العابرة لدى مرضى فقر الدم المنجلي. هذه الفيروسة هي أيضاً سبب للمرض الشائع في الطفولة "الحُمامَى العَدْوائيَّة"، وترتبط مع موت الجنين لدى المرأة الحامل التي تعاني من الخمج الأولي. تُقسَّم فَصيلة الفَيْرُوسَات الصُّغيرَة إلى جنسين اعتماداً على قدرتها على التنسخ بشكل مستقل (الفَيْرُوسَات الصُّغيرَة المُستَقِلة) أو إذا كانت تحتاج لعَدْوَى مُرافِقَة بفيروس DNA مُساعِف. تسمى أفراد المجموعة الثانية بالفَيرُوسات المُرتَبِطَة بالفَيروس الغُدِّي (الفيروسات الغُدَّانيَّة المرتبطة AAV) لأنها توجد عادة في الخلايا المصابة بالتآزُر مع الفَيرُوسَة الغُدَّانيَّة المُساعِفة . (ملاحظة: في غياب الفيروس المُساعِف تتكامل AAV مع صبْغِيّ الخلية. لذلك تم تطوير AAV كناقل محتمل في المُعالَجَة الجِينيَّة).

أ- الوبائيات والإمراضية:

يبدو أن انتقال الفَيْرُوسَات الصُّغيرَة يحدث من خلال الطريق التنفسي. وتحدث حالة تَفَيْرُسُ الدَّمّ Viremia بعيار مرتفع جداً وتدوم بضعة أيام بعد حوالي أسبوع من الخمج. وخلال ذلك يكون الفيروس موجود أيضاً في المفرزات البلعومية . تحدث بشكل سريع استجابة ضدية نوعية وتؤدي لتثبيط حالة تَفَيْرُسُ الدَّمّ . يحتاج تنسخ الفَيْرُوسَات الصُّغيرَة إلى خلية مضيفة يحدث فيها

اصطناع DNA بشكل مترق. لذلك فإن الضرر يقتصر بشكل رئيسي على الأنسجة النوعية التي تكون ناشطة من ناحية الانْقِسَام الفَتِيلِيّ .

(ملاحظة: في حالة فيروس B19 هذه الأنسجة تكون بشكل رئيسي من منشأ مُحْمَرٌ). وبسبب الطبيعة وحيدة الطاق للمجين فإن التحول إلى جزيئة DNA ثنائية الطاق بواسطة DNA بُوليمِيراز خلوية يجب أن يحدث قبل إنتاج مجين DNA الفيروسي الإضافي وحيد الطاق وإلا فإن نسخ mRNA يبدأ .



الشكل 2-10: تضاعف الفَيْرُوسَةُ الصَّغِيرَة B19

ورغم المقدار المحدود من المادة الجينية فإنه يتم إنتاج اثنين أو ثلاثة من بروتينات القفيصة واثنين من البروتينات المنظمة غير البنيوية عن طريق التآزر بين نماذج تضفير RNA بديلة وإجراءات ما بعد الترجمة. يلخص الشكل 2-10 دورة حياة الفَيْروسَة الصَّغيرَة.

ب- الأهمية السريرية:

إن العامل الإمراضي البشري الوحيد في هذه الفَصيلة هو الفيروسة الصغيرة المستقلة B19. يرتبط طيف الأمراض التي يسببها هذا الفيروس بالألفة الفريدة للفيروس للخلايا المحمرة السلفية الجائلة. رغم أن العزل الأولي لـ B19 كان من مرضى فقر الدم المنجلي الذين يعانون من نَوبَة إنْعِدَام التَّنسُّج العابرة ، لكن تم منذ ذلك الحين الإدراك بأن التثبيط المزمن والمترق لنقي العظام ينتج عن الإصابة الخمجية بـ B19 للمرضى المثبطين مناعياً الذين يكونون غير قادرين على إبداء استجابة مناعية قادرة على التخلص من الفيروس.

1- الحمامى العدوائية:

أدت ملاحظة وجود أضداد لـ B19 لدى 30 - 60% من بعض المجموعات البشرية إلى تحديد هذا الفيروس كعامل مسبب للطفح الشائع في الطفولة وهو الحمامى العدوائية (المرض الخامس الشكل 2 -11).



الشكل 2-11: مظهر "صفعة الوجه" النموذجي لطفل مصاب بالفيروسة الصغيرة B19 "المرض الخامس"

يحدث الطفح المميز (مظهر صفعة الوجه) بعد حوالي أسبوعين من التعرض الأولي عندما يكون الفيروس غير قابل للكشف، ويبدو أن ذلك يتم بوساطة الجملة المناعية. بالإضافة إلى الطفح تحدث مضاعفة مرافقة لخمج B19 وهي التهاب مفصل حاد يصيب عادة المفاصل بشكل متناظر، ويكون ذلك أكثر شيوعاً بشكل معتبر لدى البالغين مما هو لدى الأطفال ويحدث الشفاء عادة خلال أسابيع عديدة.

2- العيوب الخلقية:

اعتماداً على الخبرة السابقة للأمراض الحيوانية للفيروسة الصغيرة فقد تم منذ فترة طويلة وضع احتمال أن أحد أنواع هذه الفيروسة الصغيرة البشرية قد يسبب عيوباً خلقية، ومازالت حتى الآن تجرى الدراسات التي تقيم الخطورة على الجنين. هناك دليل على أن معدل الاجهاض العفوي يرتفع لدى النساء اللواتي يصبن بخمج أولي خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل، ويترافق الخمج الأولي في الأشهر الثلاثة الثانية أو الثالثة في بعض الحالات مع الاستسقاء الجنيني.

ج- التشخيص المخبري:

لا يتم تشخيص خمج B19 روتينياً. إن المقدار الكبير من الفيروس الموجود خلال طور وجود الفيروس في الدم (يكون عادة لا عرضياً) يسمح بكشف بروتينات الفيروس بالطرائق المناعية أو كشف DNA الفيروس بتقنيات التهجين المختلفة. يمكن إجراء التشخيص الراجع بأي من الطرائق الاعتيادية المستخدمة لاظهار وجود استجابة ضدية نوعية.

د- المعالجة والوقاية:

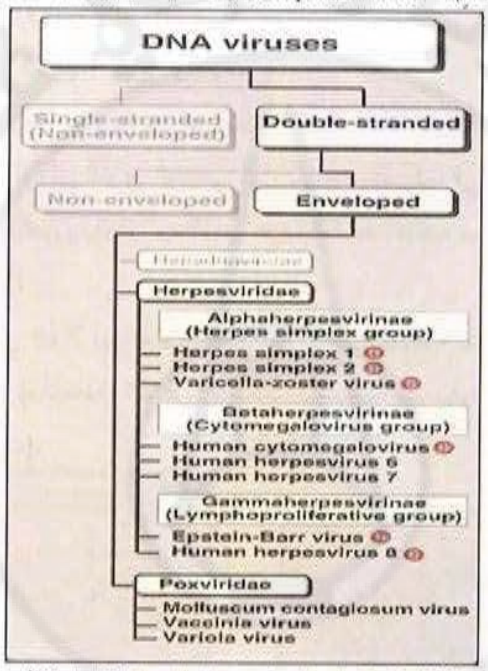
لا يوجد عامل مضاد للفيروس أو لقاح متوفر لمعالجة أخماج B19. إن عزل المرضى الذين لديهم علامات لأمراض الفيروسة الصغيرة ليس أسلوباً مفيداً لضبط المرض بسبب وجود أخماج تحت سريرية يطرح فيها الأشخاص المصابين بالخمج الفيروس قبل ظهور الأعراض.

الفصل الثالث

فيروساتDNA المغلفة

I- نظرة عامة:

يناقش هذا الفصل اثنين من ثلاث عائلات من فيروساتDNA المغلفة، فَصيلة الفيروسات الهربسيَّة "الفَيروساتُ الحَلَئِيَّة" Herpesviridae و فَصيلة الفَيرُوسَات الجُدَرِيَّة Poxviridae .



الشكل 3-1: تصنيف فيروسات الـ DNA المغلفة

(ملاحظة: تمت مناقشة فصيلة الفيروسات الـDNA الكبدية Hepadnaviridae وهي الفَصيلة الثالثة من فيروساتDNA المغلفة في الفصل الرابع). إن فصيلة الفَيروساتُ الحَلَئِيَّة و الفَيرُوسَات الجُدَرِيَّة هي أكثر تعقيداً من الناحية البنيوية والجينية من فيروساتDNA التي تمت مناقشتها في الفصل الثاني ، فعلى سبيل المثال هناك اعتماداً أقل على الوظائف التي تؤمنها الخلية المضيفة ويقابل ذلك عدد أكبر من الوظائف التي يرمزها الفيروس والتي تدخل في تنسخه. هذه الحقيقة الأخيرة مسؤولة جزئياً عن النجاح الجبار في تطوير أدوية مضادة لهذه الفيروسات بسبب وجود عدد أكبر من الأنزيمات النوعية للفيروس التي يمكن أن تعمل كهدف

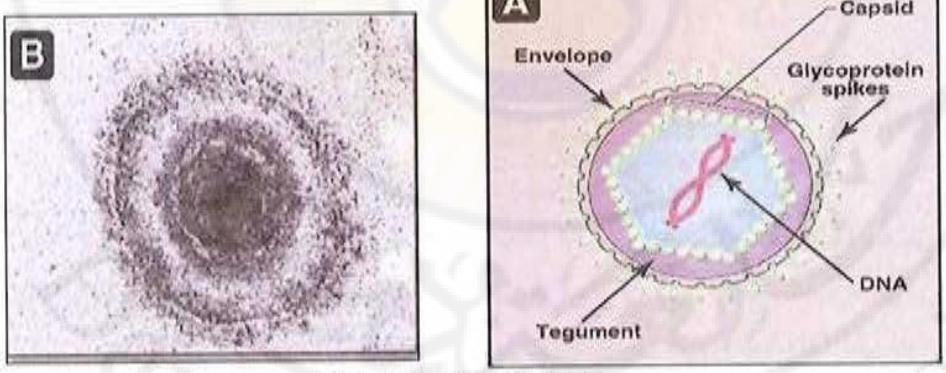
للمثبطات (بعكس الفيروسات المعتمدة على وظائف الخلية المضيفة). يكون تنسخ فيروسات الحلأ والجُدَرِيّ مستقل أيضاً عن الدورة الخلوية للمضيف. تتضمن فصيلة الفَيْرُوسَة الحَلَئِيَّة عدداً من العوامل الإمراضية البشرية الهامة جداً (الشكل 3 -1). يوجد عنصر ذي فوعة عالية في فَصيلة الفَيرُوسَات الجُدَرِيَّة وهو الجُدَرِيّ variola (وهو سبب الجدري) وهو العامل الإمراضي البشري الوحيد الذي تم استئصاله بنجاح. وهذا النجاح يفيد كنموذج لمحاولات ضبط وربما استئصال الأمراض الخمجية الأخرى.

II – فصيلة الفيروسات الحلئية: البنية والانتساخ:

هناك ثمانية أنواع بشرية معروفة من فيروسات الحلأ، وجميعها لها القدرة على الدخول إلى الحالة الكامنة بعد الخمج الأولي للثوي الطبيعي لها، ثم يعاد تنشيطها في وقت لاحق. لكن الطبيعة الجزيئية الدقيقة للكمون وتواتر ومظاهر عودة النشاط تختلف حسب نوع فيروس الحلأ.

أ- بنية فيروسات الحلأ:

يتكون فيريون فيروس الحلأ من قفيصة عشيرينة الوجوه محاطة بغلاف من البروتين الشحمي (الشكل 3 -2). (ملاحظة: تتفاعل الأضداد المُستعدلة مع مكونات البروتين السكري الخاصة بالنوع في الغلاف).



الشكل3-2: بنية فيروسات الحلأ

A: مخطط ترسيمي B: صورة مجهرية إلكترونية منقولة

وبين الغلاف والقُفَيصَة تتوضع مادة بروتينية عديمة الشكل وهي اللِحَافَة tegument والتي تحتوي الأنزيمات المرمزة للفيروس وعوامل النسخ الأساسية لبدء الدورة الخمجية رغم أن أياً

منها ليس بُوليميراز. المجين هو جزيئة مفردة من DNA الخطي ثنائي الطاق ترمز من 70-200 بروتين حسب النوع. ورغم أن كل عناصر هذه الفَصيلة لديها بعض الجينات التي لها وظائف متماثلة لكن هناك القليل جداً من التماثل في مُتوالِيَة النوكليوتيد ومن التشابه المستضدي بين الأنواع.

ب- تصنيف فيروسات الحلأ:

لا يمكن التمييز بين فيروسات الحلأ مباشرةً من خلال شكلها تحت المجهر الالكتروني(لأن لها نفس المظهر)، لكن تم تقسيم فيروسات الحلأ إلى ثلاثة فُصيلات اعتماداً بشكل رئيسي على خصائصها الحيوية (انظر الشكل 3 -1).

1- فُصيلة الفيروسات الحلئية α (مجموعة فيروسات الحلأ البسيط):

هذه الفيروسات لها دورة نمو قاتلة للخلايا وسريعة نسبياً وتقوم بالكمون في العُقَد العَصَبِيَّة. تنتمي لهذه المجموعة فيروسات الحلأ البسيط النمط 1 و 2 (HSV-1 و HSV-2) و الفَيْروس النُطَاقي الحُماقيّ (VZV). يشترك HSV-1 و HSV-2 بمقدار كبير من التماثل في النوكليوتيدات ولذلك فهما يشتركان بالعديد من الملامح المشتركة في التنسخ والإمراضية. أما VZV فلها مجين أصغر من HSV لكن توجد جينات عديدة متماثلة في نوعي الفيروس.

2- فُصَيلة الفيروسات الحلئية β (مجموعة الفَيروس المُضَخَّم للخَلَايا):

هذه الفيروسات لها دورة تنسخ بطيئة نسبياً مما يؤدي لتشكل خلايا مضيفة عملاقة مميزة متعددة النوى ومن هنا أتى اسم المضخمة للخلايا cytomegalo . تحدث حالة الكمون في الأنسجة الغُدية. يوجد ضمن هذه المجموعة النمطين 6 و 7 (HHV-7 و HHV-6) من فيروسات الحلأ البشرية والفيروس المضخم للخلايا البشرية (HCMV).

3- فُصَيلة الفيروسات الحلئية γ (المجموعة التَّكاثُرِيَّةُ اللِّمْفِيَّة):

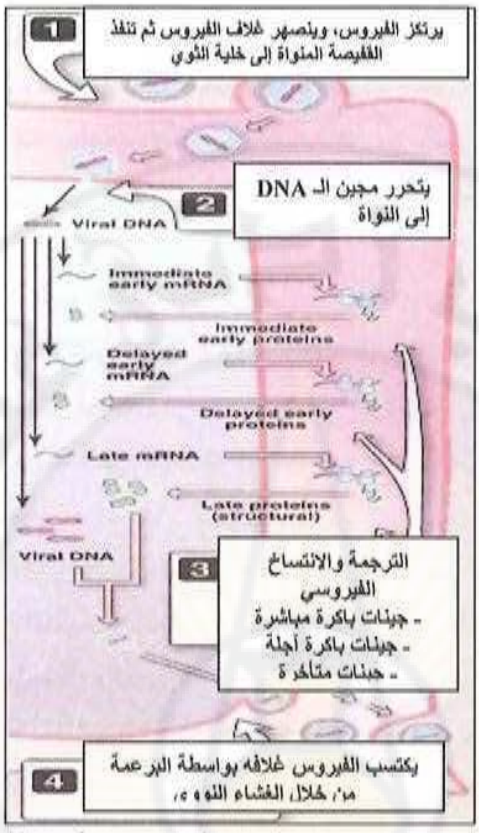
تنتسخ هذه الفيروسات في الظهارة المخاطية حيث تُحدث أيضاً أخماجاً كامنة. وهي تحرض التكاثر الخلوي في الخلايا الأرومية اللمفاوية. كان سابقاً فيروس ايبشتاين- بار (EBV) الفيروس الوحيد الذي تم تحديد خصائصه بشكل جيد من بين فيروسات الحلأ البشرية γ. وقد أظهر مؤخراً تحليل فيروس مستخلص من خلايا ساركوما كابوزي أنه أيضاً من فيروسات الحلأ البشرية γ ، وتمت تسميته النمط 8 من فيروسات الحلأ البشرية (HHV-8).

ج- تنسخ فيروسات الحلأ:

تنتسخ فيروسات الحلأ في النواة وتتبع في ذلك النموذج الأساسي لانتساخ فيروسات الـDNA. يسمى تنظيم انتساخ فيروسات الحلأ "ضبط الشلال". حيث إن تعبير الطاقم الأول من الجينات ضروري من أجل تعبير الطاقم التالي والتي هي بدورها ضرورية لتعبير الطاقم الثالث من الجينات. (ملاحظة: يوجد نموذج مشابه في بعض فصائل فيروسات الـ DNA الأخرى حيث تسمى الجينات: جينات باكرة فورية و جينات باكرة متأخرة و جينات متأخرة). يلخص الشكل (3-3)الملامح العامة لانتساخ فيروسات الحلأ.

1- امتزاز الفيروس ونفاذه: تمتز فيروسات الحلأ على مستقبلات خلية الثوي التي تختلف حسب نوع الفيروس والنمط النسيجي المصاب. تساعد البروتينات السكرية في غلاف الفيروس على اندماج الغلاف مع الغشاء البلاسمي للخلية ، مما يعمل على توضع القفيصة المنواة وبروتينات اللحافة في العُصارَةُ الخَلَوِيَّة (cytosol). تحرض إحدى بروتينات اللحافة إنزيم ريبُونُوكلّياز(Cell RNase) الذي يُدرّك mRNA الخلوي ويؤدي بشكل فعال لإغلاق الاصطناع البروتيني في خلية الثوي.

2- تنسخ DNA الفيروسي وتجميع القفيصة المنواة: يتم نقل القفيصة المنواة إلى المَسام النَّوَوِيَّة ومن خلالها يتحرر DNA الفيروس إلى النواة. وهناك بروتين لحافي آخر منشط للـ RNA بُوليميراز الخلوي محرضاً إياه لبدء نسخ مجموعة من الجينات الباكرة الفورية للفيروس والتي ترمز لأنواع مختلفة من وظائف التنظيم بما في ذلك بدء نسخ مجموعة أخرى من الجينات. بعد ذلك تظهر الجينات الباكرة المتأخرة، وهي ترمز بشكل رئيسي للأنزيمات اللازمة لتنسخ DNA الفيروسي مثل DNA بُوليميراز الفيروسي والهيليكاز helicase و الثيميدين كيناز thymidine kinase (ملاحظة: بما أن هذه الأنزيمات نوعية للفيروس فهي تشكل أهدافاً ممتازة للعوامل المضادة لفيروسات الحلأ مثل الـ Acyclovir الذي يعتبر غير سام بالنسبة للخلية) . وكما هو الحال في فيروسات الـDNA الأخرى فإن الجينات المتأخرة ترمز للبروتينات البنيوية للفيريون والبروتينات التي تساهم في تجميع ونضج ذرية الفيروس. ورغم أن مجين الفيريون هو جزيئة خطية فهو ينتسخ بعد الدوران. ويتم إدخال المجينات إلى القفيصات الفارغة المشكلة مسبقاً في النواة (انظر الشكل 3-3).



الشكل 3-3: تضاعف فيروسات الحلأ

3- اكتساب الغلاف الفيروسي: بعكس معظم الفيروسات المغلفة الأخرى فإن بروتينات الغلاف المصطنعة حديثاً تتراكم بشكل بقع على الغشاء النووي وتكتسب القفيصات أغلفتها عن طريق التبرعم من خلال هذه البقع. يتم نقل الفيروس الكامل بواسطة فجوة إلى سطح الخلية. يتم أيضاً نقل نسخ إضافية من بروتينات الغلاف السكرية إلى الغشاء البلاسمي ، وبذلك تكتسب فيروسات الحلأ المحددات المستضدية ، و في بعض الحالات يمكن لهذه البروتينات السكرية أن تسبب أيضاً اندماج خلايا متجاورة مؤدية لتشكل خلايا عملاقة مميزة متعددة النوى. وتكون النتيجة النهائية لهذه الدورة الانتاجية هي موت الخلية بسبب توقف معظم مسارات الاصطناع الخلوي.

4- الكمون Latency: يمكن لكافة فيروسات الحلأ أن تخضع لدورة إخماجية بديلة حيث تدخل إلى حالة همود (الحالة الكامنة Latency) ويمكن بشكل لاحق أن تتنشط من جديد. لا

يكون عادة النمط الخلوي الذي يحدث الكمون فيه نفسه النمط الخلوي الذي تحدث فيه الإصابة المعدية المنتجة للفيروس والقاتلة للخلايا. وبما أن آلية حدوث الكمون والخلايا التي يحدث فيها وتواتر حدوث إعادة التنشيط وطبيعة الأمراض المعاودة هو أمر مميز لكل نوع من فيروسات الحلأ فقد تمت مناقشة موضوع الكمون في هذا الفصل في سياق كل نوع منفصل من الفيروسات.

III – فيروسات الحلأ البسيط الأنماط 1 و 2:

يعد نمطا فيروسات الحلأ البسيط 1 و 2 (HSV-1 و HSV-2) النوعين الوحيدين من فيروسات الحلأ البشرية اللذين يمتلكان درجة من التماثل النوكليوتيدي (حوالي 50%) ولذلك فهما يشتركان في العديد من الملامح المشتركة في التنسخ وإحداث المرض والكمون.

أ- الوبائيات والإمراضية:

يحدث انتقال نمطي HSV عن طريق التماس المباشر مع الإفرازات الحاوية على الفيروس أو مع الآفات على السطوح الجلدية أو المخاطية. تترافق العدوى الأولية أو المعاودة في منطقة البلعوم الفموي التي سببها بشكل رئيسي HSV-1 مع تحرر الفيروس إلى اللعاب لذلك فإن التقبيل أو الأصابع الملوثة باللعاب هي طرق رئيسية لانتقال العدوى. يوجد الفيروس في أخماج الجهاز التناسلي التي تسببها HSV-2 بشكل رئيسي في إفرازات الجهاز التناسلي. لذلك فإن الاتصال الجنسي والإصابات الخمجية لحديثي الولادة خلال مرورهم عبر قناة الولادة هي الطرق الرئيسية لانتقال العدوى. يتكاثر كل من الـ HSV-1 و HSV-2 في الخلايا الظهارية للسطح المخاطي المصاب مما يؤدي لتشكل حويصلات أو قرحات سطحية تحتوي على الفيروس المسبب للخمج. يبقى الخمج الظهاري لدى الأشخاص ذوي المناعة الجيدة موضعاً بسبب اللمفاويات T السامة للخلايا التي تتعرف على المستضدات النوعية للـ HSV على سطح الخلايا المصابة وتقتل هذه الخلايا قبل إنتاج نسل الفيروس. يحدث عادة خمج كامن مدى الحياة في العقد المنطقية كنتيجة لدخول الفيريونات الإخماجية إلى العصبونات الحسية التي تنتهي في موقع الخمج.

ب- الأهمية السريرية:

هناك مبدأ عام وهو أن HSV-1 توجد بشكل أكثر شيوعاً في آفات القسم العلوي من الجسم و HSV-2 هي السبب الأكثر شيوعاً في آفات الجهاز التناسلي. لكن يمكن لكل منهما أن يسبب آفات مشابهة في الطرف المقابل.

1- الأخماج الأولية في القسم العلوي من الجسم:

يكون العديد من أخماج HSV تحت سريرية لكن الأخماج العرضية الأكثر شيوعاً في القسم العلوي من الجسم هي التهابُ اللِّثةِ و الفَم لدى صغار الأطفال (الشكل 3-4) والتهاب البلعوم أو التهاب اللوزتين لدى البالغين. تتكون الآفات بشكل نموذجي من حويصلات وقرحات سطحية وتترافق غالباً مع أعراض جهازية مثل الحمى والدعث والألم العضلي. وهناك موقع سريري هام آخر للخمج وهو العين حيث يمكن أن يحدث التهاب الملتحمة والقرنية وقد يؤدي إلى تندب في القرنية وحدوث العمى في النهاية. (ملاحظة: إن خمج HSV-1 في العين هو السبب الثاني الأكثر شيوعاً للعمى القرني في USA بعد الرض).



الشكل3-4: التهابُ اللِّثةِ و الفَم بالحلأ البسيط

إذا انتشر خمج HSV إلى CNS فيمكن أن يسبب التهاب الدماغ والذي إذا لم تتم معالجته له معدل وفيات يقدر بـ 70%. ويصاب الناجون منه بعجز عصبي. تشكل أخماج HSV للـ CNS 20% من التهاب الدماغ الخمجي بالفيروسات في U.S .

2- الأخماج الأولية في الجهاز التناسلي:

تشابه الآفات الأولية في الجهاز التناسلي آفات البلعوم الفموي لكنها تعتمد على مدى تَرَاوُح الأضداد في مجموعات الناس، وتكون معظم الأخماج لا عرضية. عندما تكون هذه الأخماج عرضية (الحلأ التناسلي) فإن الأعراض الموضعية تتضمن آفات حويصلية متقرحة مؤلمة على الفرج وعنق الرحم والمهبل لدى الأنثى أو على القضيب عند الذكر (الشكل 3-5). قد تكون أيضاً الأعراض الجهازية مثل الحمى والدعث والآلام العضلية أكثر شدة من التي ترافق الأخماج الأولية للتجويف الفموي. لكن تجب الملاحظة أن الخمج السابق بأحد نمطي HSV

يؤمن درجة من المناعة تجاه النمط الثاني مما يؤدي إلى مرض ذو أعراض أكثر اعتدالاً. تقدر نسبة خطورة إصابة حديث الولادة خلال الولادة لدى المرأة الحامل المصابة بخمج تناسلي أولي بـ HSV بـ 30% - 40% (الحلأ الوليدي). وبما أن مثل هؤلاء الرضع ليس لديهم أضداد والدية ، يحدث لديهم خمج منتشر ويصيب CNS غالباً . وفي حال عدم المعالجة يكون معدل الوفيات مرتفعاً ويحدث أحياناً لدى الناجين عقابيل عصبية دائمة. وهناك أيضاً خطورة اكتساب حديث الولادة للخمج من الأم المصابة عن طريق انتقاله من خلال الأصابع الملوثة أو اللعاب. لكن يبدو أن الإصابة الخمجية داخل الرحم نادراً ما تحدث.



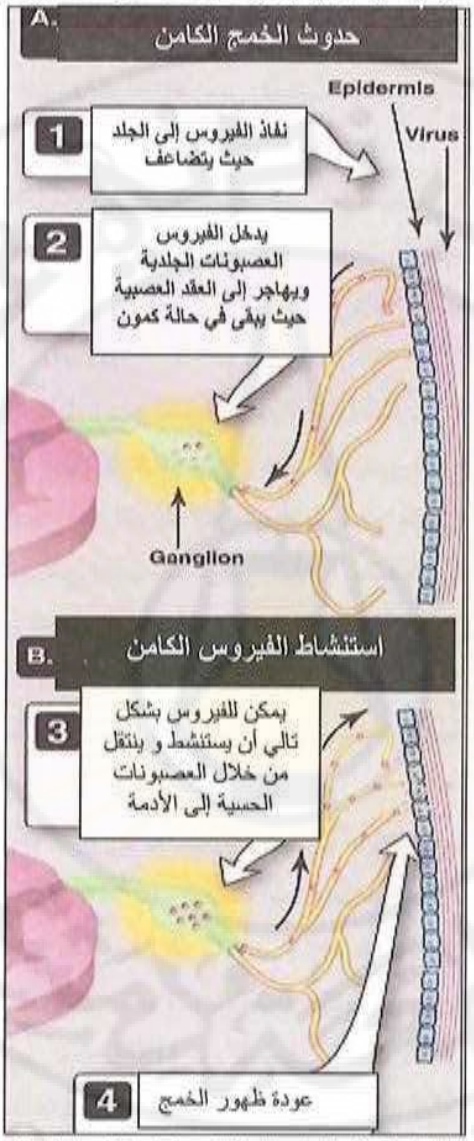
الشكل 3-5: أخماج الحلأ البسيط التناسلية

3- حالة الكمون:

يتواجد في الخلايا العقدية المصابة بالخمج الكامن (في حالة HSV-1 في عقد مثلث التوائم و HSV-2 في العقد العجزية والقطنية) من واحد إلى ألف نسخة من المجين الفيروسي كجزيئات حلقية غير متكاملة من الـ DNA داخل النواة (الشكل 3-6). يتوقف ظهور جينات HSV في الخلايا المصابة بالخمج في حالة الكمون رغم وجود نسخ من RNA المميز غير المترجم في بعض الخلايا والتي لم يتم تحديد وظيفتها بشكل نهائي لكنها قد تساهم في كبح الظهور (التعبير) الجيني.

4- عودة النشاط (الاستنْشاط): من المعروف أن هناك عوامل عديدة مثل التغيرات الهرمونية والحمى والأذى الفيزيائي للعصبونات تحرض عودة نشاط وتنسخ الفيروس الكامن (الشكل3-6). يتم نقل الفيريونات المصطنعة حديثاً باتجاه أسفل المحور إلى النهايات العصبية ومنها يتحرر الفيروس ويصيب الخلايا الظهارية المجاورة. لذلك تتشكل آفات مميزة بشكل عام في

نفس المنطقة التي تشكلت فيها الآفات الأولية (ملاحظة: يحدث تنسخ الفيروس في جزء بسيط فقط من العصبونات المصابة بشكل كامن وتموت هذه الخلايا العصبية في النهاية).



الشكل 3-6: أخماج الحلأ البسيط البدئية و الناكسة

لا يمنع وجود الأضداد الجوالة من معاودة الخمج لكنه يحد من انتشار الفيروس إلى الأنسجة المحيطة. تسبق غالباً الأعراض العصبية الحسية مثل الألم والنخز أوترافق ظهور الآفات. وتكون بشكل عام شدة الأعراض الجهازية أقل من الخمج الأولي بشكل معتبر، وفي الواقع فإن العديد من حالات النكس تتميز بإطراح الفيروس المسبب للخمج مع غياب ظهور الآفات المرئية.

أ- HSV-1 : يتفاوت بشكل كبير تواتر حالات النكس العرضية في البلعوم الفموي ويتراوح بين عدم الحدوث وبين حدوثه لمرات عديدة كل عام. تحدث الآفات بشكل عناقيد من الحويصلات على حافة الشفتين (الحلأ الشفوي، " قَرْحَةُ الزُكَام "، " نَفاطَاتُ الحُمَّى") ويحدث الشفاء دون تَنَدُّب خلال 8 -10 أيام.

ب- HSV-2 : يمكن أن يحدث إعادة تنشيط الأخماج التناسلية بـ HSV-2 بتواتر أعلى بشكل معتبر(كل شهر على سبيل المثال)، ويكون ذلك غالباً دون أعراض لكنه يؤدي أيضاً إلى إطراح الفيروس. ونتيجة لذلك فإن الشريك الجنسي أو الرضع حديثي الولادة يكونون في موقع خطورة متزايدة للإصابة بالخمج بسبب النقص في اتخاذ الاحتياطات لمنع انتقال العدوى. تكون خطورة انتقال العدوى إلى حديث الولادة أقل بكثير مما هي عليه في حالة الخمج الأولي لأن كمية الفيروس المطروحة تكون أقل بشكل معتبر وهناك أضداد والدية مضادة لـ HSV لدى الرضيع. وتقلل هذه الأضداد أيضاً من شدة المرض إذا حدثت الإصابة الخمجية.

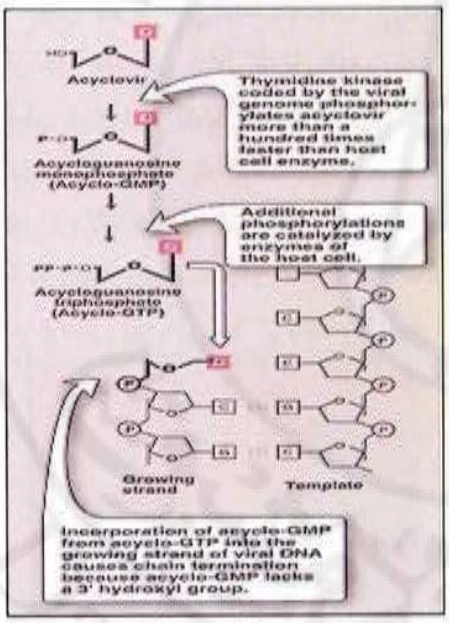
ج- التشخيص المخبري:

لا يكون التشخيص المخبري ضرورياً لتشخيص آفات HSV المميزة لدى الأشخاص الطبيعيين. لكن يكون التشخيص هاماً لمنع حدوث إصابة خمجية عند حديث الولادة، أو في حالة التهاب الدماغ أو التهاب الملتحمة والقرنية بـ HSV حيث يكون البدء بالمعالجة الباكرة أمراً أساسياً مع عدم وجود الآفات المميزة. وبالإضافة لذلك ومن أجل العلاج عند المرضى منقوصي المناعة يجب تمييز خمج HSV عن فيروس VZV. كما ويجب أيضاً أن يتم تمييزه عن الآفات المشابهة (الاندفاعات الجلدية) التي تسببها الفيروسات الأخرى أو الجراثيم في بعض الحالات أو التفاعلات غير الاخماجية التي تحدث بسبب الأرجية. إن إظهار فيروس HSV عن طريق تطعيم الزرع النسيجي الخلوي البشري بعينة من كشاطة الحويصلة أو

السائل أو المسحة التناسلية هو الطريقة المؤكدة لإيضاح الخمج. قد تحتاج التغيرات الإمراضية الخلوية الكبيرة لأيام عديدة لتظهر، ولكن يمكن كشف الخلايا المصابة بالخمج خلال 24 ساعة باستخدام التألق المناعي أو تلوين البيروكسيداز المناعي مع الأضداد الموجهة ضد البروتينات الباكرة للفيروس. وباستخدام هذه التقنيات نفسها يمكن أيضاً إظهار الخلايا المصابة بالخمج مباشرة في العينات السريرية رغم أن هذه الطريقة تكون بشكل عام أقل حساسية من عزل الفيروس في الزرع النسيجي . يعتبر الكشف المباشر لـ DNA الفيروس بواسطة التهجين السائل أو في الموقع، وبعد تضخيم DNA بواسطة تفاعل البُوليميراز السلسلي أكثر حساسية بشكل معتبر. على سبيل المثال، لدى المرضى المصابين بالتهاب الدماغ يمكن تأكيد HSV كسبب للإصابة عن طريق إظهار DNA الفيروس في CSF بدلاً من خزعة الدماغ.

د- المعالجة:

يكون مُضاهئ الغوانين وهو (acyclovir) acycloguanosine فعال بشكل انتقائي ضد HSV لأنه يصبح مثبطاً لاصطناع DNA فقط بعد فسفرته بواسطة التيميدين كيناز في HSV (الشكل3-7). وهو الدواء المفضل في أي خمج أولي لـ HSV، لكنه هام بشكل خاص في معالجة التهاب الدماغ الحلئي والحلأ لدى حديثي الولادة والأخماج المنتشرة لدى المرضى المصابين بنقص مناعي. تتضمن الأدوية الأخرى الفعالة في معالجة أخماج الحلأ البسيط famciclovir و penciclovir الموضعي (الشكل3-8).



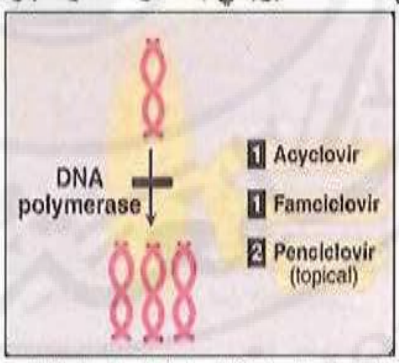
الشكل 3-7: آلية عمل الأسيكلوفير

إن Famciclovir هو دواء طليعي يستقلب إلى الـ penciclovir الفعال. وهو يقدم جرعة ملائمة أكثر وتوافر حيوي أفضل من الـ acyclovir الفموي. إن penciclovir فعال ضد النمطين 1 و 2 من فيروس الحلأ البسيط وضد الفَيْروس النُطَاقي الحُماقي. لا يمكن لأي من

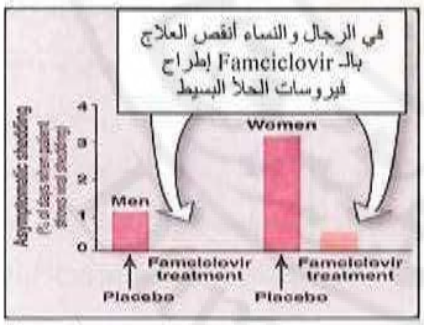
هذه الأدوية أن تشفي خمجاً كاملاً لكن يمكنها أن تخفف إلى الحد الأدنى من حالة إطراح الفيروس اللاعرضي ومن معاودة الأعراض (الشكل3-9). يمتص penciclovir بشكل لا يذكر عند التطبيق الموضعي ويتم تحمله بشكل جيد. يحدث تقصير مدة الالْتِئام والألم لمدة نصف يوم تقريباً مقارنة مع الأشخاص الذين تناولوا دواءً موهماً (ملاحظة: تمت ملاحظة مقاومة HSV لهذه الأدوية بسبب طفرات في التيميدين كيناز في HSV وجينات DNA بُوليميراز. ولكن تم تطوير مثبطات ذات طرائق مختلفة في التأثير، على سبيل المثال يمكن استخدام مُضاهِئات ثُنائيُّة الفُسفات (foscarnet) و مُضاهِئات الفُسفُونات (cidofovir) لمعالجة ذراري HSV المقاومة للأدوية الاعْتِياديّة).

هـ- الوقاية:

يمكن تعزيز منع انتقال عدوى HSV من خلال تجنب التماس مع الآفات التي يحتمل إطراحها للفيروس وعن طريق الممارسة الجنسية الآمنة. إن الوقاية من أخماج HSV لدى حديثي الولادة له أهمية بالغة لكن الإصابة التناسلية لدى الأم يصعب كشفها لأنها تكون غالباً لاعرضية . عندما يتم كشف آفات واضحة في الجهاز التناسلي في وقت الولادة ينصح عادة بإجراء ولادة قيصرية. يمكن استخدام معالجة وقائية للأم وحديث الولادة بواسطة acyclovir إذا تم كشف وجود HSV مباشرة قبل الولادة أو خلالها ويكون من الهام أيضاً اتباع وسائل منع الانتقال الفيزيائي بعد الولادة. ولا يتوفر لقاح حالياً.



الشكل3-8: المعالجة الدوائية لأخماج الحلأ البسيط



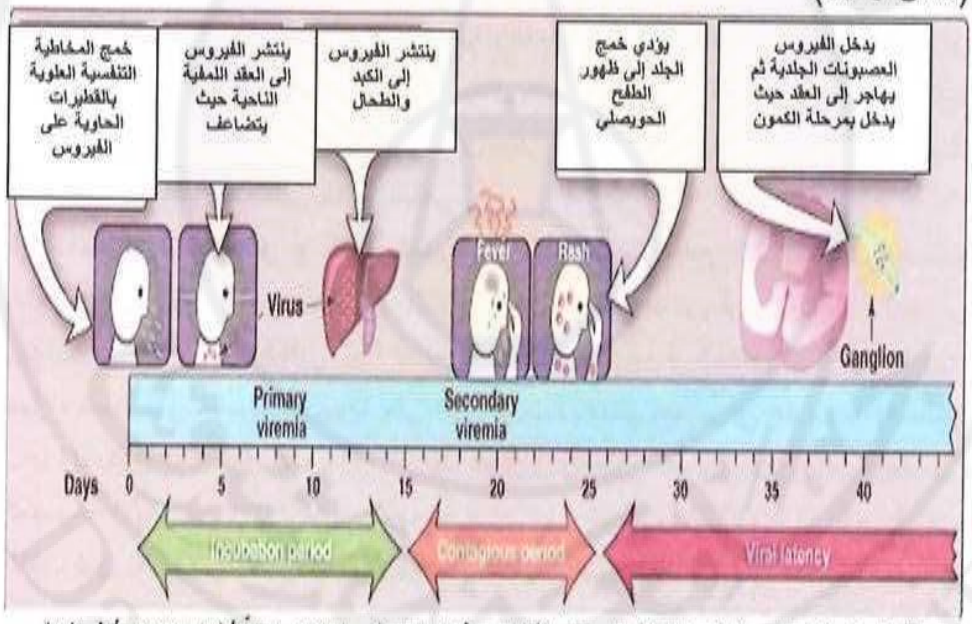
الشكل 3-9: تخفض المعالجة الفيروسية الكابتة الطويلة من تواتر إطراح فيروس الحلأ البسيط اللاعرضي

IV- الفَيْروسُ النُّطَاقِيُّ الحُماقِيّ:

يتشابه فيروس VZV من الناحية البيولوجية والجينية مع HSV ويتم تصنيفه مع HSVs في فُصيلة الفيروسات الحلئية α . ومن بين الأمور المتشابهة بيولوجياً بين VZV و HSV هي حدوث حالة الكمون في العقد الحسية وأن الأخماج تكون قاتلة للخلايا بشكل سريع. تسبب الأخماج الأولية بـ VZV الحُماق Varicella (Chickenpox)، بينما عودة نشاط الفيروس الكامنة تسبب الهِرْبِسّ النُطاقِيّ.

أ- الوبائيات والإمراضيات:

يحدث انتقال الفَيْروس النُطَاقِي الحُماقِي عادة من خلال القطيرات التنفسية مما يؤدي لإصابة خمجية بدئية في المخاطية التنفسية ويلي ذلك الانتشار إلى العقد اللمفية في المنطقة (الشكل 3-10).



الشكل 3-10: الدورة الزمنية للحُماق عند الأطفال، يأخذ الداء في البالغين زمناً أطول ويكون أكثر شدة

يدخل نسل الفيروس إلى جريان الدم ويخضع إلى دورة أخرى من التكاثر في خلايا الكبد والطحال وينتشر في الجسم عن طريق الكريات البيض وحيدة النوى المصابة. وفي النهاية تصاب الخلايا الشبكية البطانية للأوعية الشعرية والخلايا الظهارية للجلد مما يؤدي إلى ظهور

الحويصلات المميزة للحُماق الحاوية على الفيروس والتي تظهر بعد 14 – 21 يوم من التعرض للعدوى. يكون الشخص المصاب معدياً قبل يوم أو يومين من ظهور الطفح الجلدي مما يعني أن الفيروسات تصيب من جديد خلايا المخاطية التنفسية قرب نهاية فترة الحضانة. يبدو أن التماس مع السائل الحويصلي ليس طريقة شائعة لانتقال العدوى. تعتبر الاستجابة الخلطية ذات أهمية أولية في تأمين المناعة مدى الحياة تجاه عودة الخمج، ولدى الأشخاص الذين يفتقدون الاستجابة المناعية الخلوية يحدث انتشار وتنسخ الفيروس في مواقع ثانوية (خاصة الرئتين والكبد والـ CNS) بشكل لا يمكن ضبطه ويمكن أن يحدث أذى شديد لهذه الأعضاء (ملاحظة: بينما تكون معظم الأخماج الأولية لـ VZV عرضية يمكن أن تحدث نادراً أخماج لا عرضية).

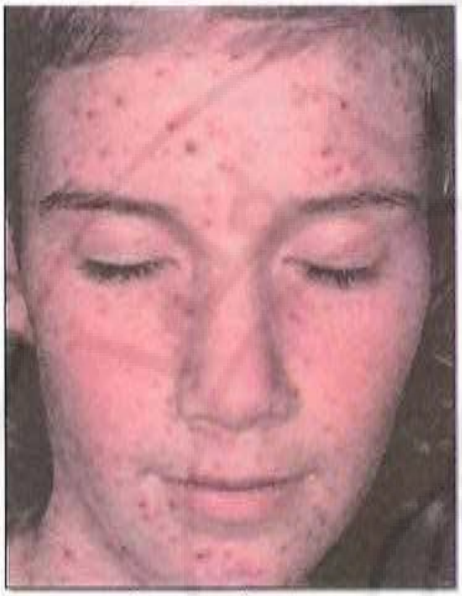
ب- الأهمية السريرية:

بعكس أخماج HSV فإن الأمراض الأولية والمعاودة (الحماق والحلأ النطاقي) التي تعزى إلى VZV تكون مميزة عن بعضها البعض بشكل كامل، وفي الحالة الطبيعية لا يكون أي منها عادة مهدداً للحياة عند الأشخاص الأصحاء لكن يمكن لهذين المرضين أن يكون لهما مضاعفات شديدة لدى المرضى المصابين بنقص مناعي.

1- الخمج الأولي (الحماق أو جدري الماء): تكون فترة الحضانة لدى الطفل الطبيعي السليم عادة من 14 – 16 يوماً، وأول ظهور للطفح الجلدي يسبقه غالباً يوم أو يومان من الحمى والدعث والصداع والألم البطني. يبدأ الطفح على الفروة والوجه أو الجذع بشكل حطاطات حمراء تتطور إلى حويصلات حاوية على الفيروس تبدأ بالتقشر بعد حوالي 48 ساعة (الشكل 3-11). يكون الحك أكثر شدة خلال المرحلة الباكرة من تطور الحويصل. وبينما تتطور المجموعة الأولى من الآفات تظهر مجموعة جديدة على الجذع والأطراف. وقد تظهر أيضاً الآفات لدى الأشخاص الأكبر سناً والأشخاص المصابين بنقص مناعي على الأغشية المخاطية مثل البُلْعوم الفَمَوِيّ والملتحمة والمهبل. تستمر آفات جديدة بالظهور خلال فترة تصل حتى 6 -7 أيام. ويحدث الشفاء دون تندب (ملاحظة: تعد متلازمة Reye وهي اعتلال دماغي حاد يترافق مع تشحم الكبد إحدى مضاعفات VZV وأخماج الانفلونزا A و B لدى الأطفال وتوجد علاقة محتملة بين استخدام الاسبرين لضبط الألم والحمى لدى الطفل وبين ظهور متلازمة

Reye). يكون الحماق مرضاً أشد خطورة لدى البالغين الأصحاء ولدى المرضى المصابين بنقص مناعي.

تعتبر ذات الرئة الحماقية الاختلاط الأكثر شيوعاً بين المضاعفات الخطيرة ولكن قد يحدث أيضاً قصور كبدي خاطف والتهاب دماغ حماقي. الإصابة الخمجية الأولية للمرأة الحامل قد يجعلها تصاب بالشكل الأشد الذي يصيب البالغين من الحماق وقد يصيب الجنين أو حديث الولادة أيضاً. تكون إصابة الجنين الباكرة خلال الحمل غير شائعة لكنها قد تؤدي لشذوذات تطورية متعددة. وبشكل أكثر شيوعاً يمكن للجنين الذي يصاب قرب وقت الولادة أن يبدي مظهر الحماق النموذجي عند الولادة أو بعد ذلك بفترة قصيرة. تعتمد شدة المرض على إذا ما كانت الأم قد بدأت بإنتاج أضداد IgG المضادة للفيروس النُطَاقي الحُماقيّ VZV عند وقت الولادة.



الشكل 3-11: مظهر آفات الحماق في كل مراحل تطورها

2- الخمج المعاود (الحلأ النطاقي):

بسبب الطبيعة المنتشرة للخمج الأولي يحدث الكمون في العقد العصبية الحسية المتعددة وأكثرها شيوعاً عقد مثلث التوائم والجذر الظهري. وبعكس معظم فيروسات الحلأ فإن إطراح الفيروس بشكل لا عرضي يكون نادراً. ينتج الحلأ النطاقي عن عودة نشاط الفيروس الكامن وليس عن التعرض الجديد خارجي المنشأ. وتحدث عودة نشاط الفيروس لدى حوالي 15% من الأشخاص المصابين. والعلامة المميزة الأكثر إثارة للدهشة في الحلأ النطاقي هي أن توزع الآفات الحويصلية المتجمعة يكون بشكل قطاع جلدي (تصيب منطقة الجلد التي تغذيها الفروع الجلدية

من عصب نخاعي واحد الشكل 3-12). تصيب حوالي نصف حالات النكس تقريباً القطاعات الجلدية الصدرية ، لكن من الشائع أيضاً إصابة توزعات جلدية قطنية عجزية وعصبية قحفية.



الشكل 3-12: المظاهر السريرية الجلدية لداء الهربس النطاقي الحاد

رغم أن ظهور آفات جديدة ينتهي خلال 3-7 أيام لكن الآفات قد تصبح مُتَمادية وتحتاج لعدة أسابيع كي تشفى بشكل كامل. توجد علامة مميزة أخرى للهربس النطاقي وهي أنه يحدث أحياناً ألم عصبي منهك تالٍ للهربس وظواهر حسية غير طبيعية وقد تستمر لشهور عديدة. يزداد احتمال حدوث عودة نشاط الفيروس مع تقدم العمر ومع تثبط القدرة المناعية الخلوية وربما يعزى ذلك إلى نفاذ خلايا T السامة للخلايا النوعية لـ VZV. لدى المرضى المصابين بنقص مناعي هنالك خطورة الإصابة بالتهاب الكبد الحماقي وذات الرئة الحماقية والتهاب الدماغ الحماقي وكذلك امتداد الآفات الجلدية خارج القطاع الجلدي البدئي.

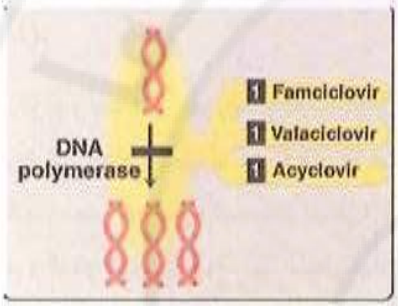
ج- التشخيص المخبري:

لا يكون ضرورياً بشكل عام التشخيص المخبري للحماق أو الحلأ النطاقي غير المختلطين ولا يجرى عادة بسبب المظهر السريري النموذجي والتوزع النموذجي للآفات. عندما تتوجب المعالجة لدى المرضى المصابين بنقص مناعي من المهم أن نميز خمج VZV عن الاندفاعات الجلدية الأخرى المشابهة. تبدي الزروع الخلوية النسيجية الملقحة بعينة من سائل الحويصل تغيرات خلوية مرضية عيانية خلال عدة أيام ، يمكن كشف الخلايا المصابة الفَرْديّة خلال 24 ساعة باستخدام التألق المناعي أو تلوين البيروكسيداز المناعي مع أضداد ضد البروتينات الفيروسية الباكرة. يمكن إجراء تشخيص أسرع باستخدام الخلايا الظهارية المكشوطة من قاعدة

الحوبصلات وتفاعلها مع التلوين المذكور أعلاه أو بإجراء تهجين في الموقع مع مسابر DNA النوعية لـ VZV .

د- المعالجة:

يوصى بإجراء معالجة للحُماق الأولي للمرضى المصابين بنقص في المناعة ولدى البالغين وحديثي الولادة بسبب شدة المرض (الشكل 3-13). يُعد الـ Acyclovir الدواء المفضل لدى مثل هؤلاء المرضى لكنه يحتاج للإعطاء داخل الوريد كي يحقق عيارات مصلية فعالة. ينقص الـ Acyclovir الفموي مدة سير المرض ويخفف الألم الحاد للحلأ النطاقي لكن تأثيره قليل أو معدوم على الألم العصبي اللاحق التالي للحلأ.



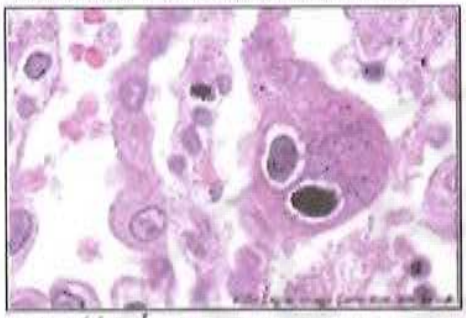
الشكل 3-13: المعالجة الدوائية لفيروس الحماق

يملك الـ Famciclovir و Valacyclovir (وهما مضاهئان شبيهان بـ Acyclovir) فعالية أكبر تجاه الفَيْروس النُطَاقي الحُماقيّ . وإذا تم إعطاؤهما باكراً خلال الطور الحاد من الحلأ النطاقي يحدث نقص في الألم الحاد وفي زمن شفاء الآفات كما أنهما ينقصان من خطورة ومدة الألم التالي للحلأ.

هـ- الوقاية:

تمت في عام 1995 الموافقة على لقاح حي مضعف لاستخدامه في U.S للأطفال بعمر سنة أو أكبر ويوصى به حالياً كأحد اللقاحات الروتينية للأطفال، كما يوصى به أيضاً للبالغين غير الممنعين تحت خطر التعرض إلى الأشخاص المسببين للعدوى. يمكن وقاية الأشخاص المؤهبين (مثل حديثي الولادة والبالغين الأصحاء غير الممنعين والأطفال المصابين بنقص مناعي الذين تعرضوا إلى سائل من آفات الحماق أو الحلأ النطاقي) بإعطاء الغلوبولين المناعي لـ Varicella-Zoster (VZIG). إن إعطاء VZIG ليس له تأثير على حدوث الحلأ النطاقي.

V – الفَيروسُ المُضَخِّمُ للخَلايا البَشَرِيَّة Human Cytomegalovirus



الشكل 3-14: خمج الفيروس المُضَخِّمُ للخَلايا. مقطع رئوي يظهر مشتملات نموذجية شبيهة بعين البومة

الفيروس المضخم للخلايا البشرية (HCMV) هو أحد أفراد فُصَيلة الفيروسات الحلئية β وهي تختلف عن HSV و VZV في عدد من الأمور. إن دورة تنسخها أطول بشكل ملحوظ، والخلايا المصابة تتضخم بشكل كبير ونموذجي وتصبح متعددة النوى ومن هنا أتى اسم المُضَخِّمُ للخَلايا Cytomegalo (الشكل 3-14).

هناك نوع واحد فقط معروف يصيب الإنسان من HCMV ولكن هناك العديد من الذراري المُمَيَّزة التي يمكن تمييزها من خلال الاختلافات المستضدية وكذلك تحليل شدف الاقتطاع من مجيناتها. يعتبر الفيروس المضخم للخلايا البشرية في U.S السبب الأكثر شيوعاً لأخماج داخل الرَّحِم والشذوذات الولادية. كما تشكل تهديداً خطيراً للمرضى المصابين بعوز مناعي أو كبت مناعي.

أ- الوبائيات والإمراضية:

يحدث عادة الخمج البدئي بالفيروس المضخم للخلايا البشرية خلال الطفولة، وحسب المنطقة الجغرافية والوضع الاقتصادي الاجتماعي فإن 35 إلى 90% من الناس يكون لديهم أضداد عند البلوغ .

1- انتقال العدوى: يكون عادة الخمج عند الأطفال لا عرضياً ويستمر مثل هؤلاء الأطفال بطرح الفيروس لعدة أشهر في كل سوائل الجسم بما في ذلك الدموع والبول واللعاب. وتكون العدوى عن طريق التماس الحميم مع هذه السوائل رغم أن اللعاب قد يكون المصدر الأكثر شيوعا. أما لدى البالغين فيمكن للفيروس أيضاً أن ينتقل: 1) بالطرق الجنسية لأن الفيروس موجود في السائل المنوي والإفرازات المهبلية. 2) عن طريق زرع الأعضاء. 3) عن طريق نقل الدم. وبشكل مشابه يوجد الفيروس في حليب الأم وهكذا يمكن لحديث الولادة أن يصاب بهذه الطريقة . يمكن للفيروس المضخم للخلايا البشرية أيضاً أن يعبر المشيمة ويصيب

الجنين داخل الرحم . إن التنسخ البدئي للفيروس في الخلايا الظهارية للسبيل التنفسي والهضمي يليه تَفَيْرُسُ الدَّمّ والإصابة الخمجية لكافة أعضاء الجسم. في الحالات العرضية غالباً ما تصاب ظهارة نبيبات الكلية والكبد و CNS بالإضافة إلى السبيل الهضمي والتنفسي.

2- الكمون وعودة النشاط: هناك علامة مميزة في كمون الفيروس المضخم للخلايا البشرية وهي ظاهرة النُوَب المتكررة من الإطراح اللاعرضي للفيروس خلال فترات طويلة من الزمن. يحدث الكمون على الأرجح في الوحيدات والبالعات لكن تساهم أيضاً أنماط خلوية أخرى مثل خلايا الكلية.

ب- الأهمية السريرية:

يكون الخمج الأولي بالفيروس المضخم للخلايا البشرية لدى الأشخاص الأصحاء غير ظاهر عادة، وبينما تحدث معظم الأخماج خلال الطفولة فإن الخمج الأولي لدى شخص بالغ قد يؤدي لمتلازمة كَثْرَة الوَحيدات المماثلة سريرياً للإصابة بفيروس إيبشتاين- بار . ويقدر أن حوالي 8% من حالات داء كَثْرَةُ الوَحيدات الخمجي (IM) تعزى إلى الفيروس المضخم للخلايا البشرية. إن أعراض IM مميزة وهي الحمى المستمرة والألم العضلي وتَضَخُمُ العُقَدِ اللِّمْفِيَّة وكذلك ارتفاع عيار اللمفاويات الشاذة والأنزيمات الكبدية. إن العلامة المميزة الرئيسية لـ HCMV IM هي غياب الأضداد المتغايرة التي تميز IM التي يسببها فيروس إيبشتاين- بار. هناك حالتان نوعيتان لهما أهمية سريرية أكبر وهما الأخماج الخلقية وأخماج المرضى المصابين بنقص مناعي.

1- الأخماج الولادية:

يعد الخمج بالفيروس المضخم للخلايا البشرية الخمج الفيروسي داخلَ الرَّحِم الأكثر شيوعاً. لكن هناك تفاوتاً كبيراً في معدل حدوث الخمج الجنيني وشدة الخمج الناتج حسب كون الأم قد تعرضت لخمج أولي أو نكس للخمج. عند النساء اللواتي يعانين من الخمج الأولي بالفيروس المضخم للخلايا البشرية لأول مرة خلال الحمل (وبالتالي لم يحدث لديهن بعد انتاج لأضداد ضد الفيروس المضخم للخلايا البشرية) يصاب 35 – 50% من الأجنة بالخمج و 10% من هؤلاء الأجنة تظهر لديهم أعراض (الشكل 3-15).



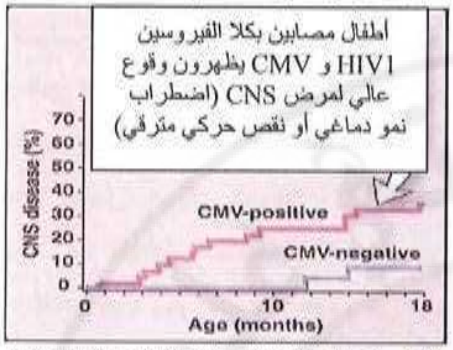
الشكل 3-15: حديث ولادة مصاب بداء الفيروس المُضَخِّمُ للخَلايا الخلقي، يظهرلديه ضخامة كبدية طحالية مع طفح

تكون الأعراض أكثر شدة عندما تحدث الإصابة الخمجية خلال الثلث الأول من الحمل. يحدث بسبب الخمج داء يسمى الداء المُضَخِّم للخَلايا الاشْتِمالِيَّة ، يتراوح بين موت الجنين إلى درجات مختلفة من تأذي الكبد والطحال والأعضاء المشكلة للدم ومكونات الجملة العصبية. وهذا الأخير هو سبب شائع لفقدان السمع و التَخَلُّف العَقْلِيّ.

وحتى عند الرضع الذين يكونون لا عرضيين عند الولادة فقد يظهر لديهم فيما بعد خلل في السمع أو تأذي عيني مثل الْتِهابُ المَشيمِيَّةِ والشَّبَكِيَّة ويتطور خلال السنوات القليلة الأولى من الحياة. وسواء كان الرضع المصابين ولادياً أو حول الولادة عرضيين أو لا عرضيين سوف يستمرون في إطراح الفيروس لعدة سنوات بعد الولادة وبالتالي فهم يشكلون مستودعاً هاماً للفيروس. تترافق عودة نشاط إطراح الفيروس لدى إمرأة لديها أضداد مضادة للفيروس المضخم للخلايا البشرية مع معدل قليل جداً للخمج الجنيني، ونادراً ما تحدث أعراض أو عقابيل.

2- أخماج المرضى الذين لديهم عوز مناعي أو تثبيط مناعي: يكون الأشخاص المثبطين مناعياً والمتلقين للطعوم في وضع أكثر خطورة لـ: 1) وجود الفيروس المضخم للخلايا البشرية في النسيج المراد زرعه 2) حمل الفيروس في الكريات البيض في نقل الدم المرافق. 3) عودة نشاط الفيروس الكامن الموجود لديهم ذي المنشأ الداخلي. يمكن لتثبيط المناعة من أجل الزرع أن يلغي أي فائدة وقائية للمتلقي إيجابي المصل. من الشائع حدوث تخرب أنسجة السبيل الهضمي، والتهاب الكبد، والالتهاب الرئوي، وهذه الحالة الأخيرة هي سبب رئيسي للوفاة لدى المتلقين لطعوم نقي العظام. يترافق أيضاً خمج الفيروس المضخم للخلايا البشرية مع تناقص مدة حياة طعوم النسج الصلبة (القلب، الكبد، الكلية). من الشائع جداً حدوث الخمج المرافق بالفيروس المضخم للخلايا البشرية عند المرضى المصابين بالـ HIV، وربما يعود ذلك إلى تشابه طرق انتقال العدوى. وبما أن أخماج الفيروس المضخم للخلايا البشرية الغازية

هي من الأخماج الانتهازية الشائعة لدى مرضى الايدز والتي تنتج عن عودة نشاط الفيروس الكامن فإن أهميتها تزداد مع تناقص تعداد لمفاويات +CD4 والقدرة المناعية.



الشكل 3-16: وقوع داء الجملة العصبية المركزية (CNS) في أطفال مصابين بالـ HIV-1 مع أو بدون خمج الفيروس المضخم للخلايا

يمكن أن يصاب أي جهاز عضوي لكن الالتهاب الرئوي والعمى الذي يعزى إلى التهاب الشبكية بالفيروس المضخم للخلايا البشرية شائعان بشكل خاص. من المشاكل الهامة الأخرى التهاب الدماغ والخرف والتهاب المري والتهاب الأمعاء والكولون والتهاب المعدة. بالإضافة لذلك فإن الخمج المرافق بالفيروس المضخم للخلايا البشرية قد يسرع من تطور الآلية الامراضية للايدز (الشكل 3-16).

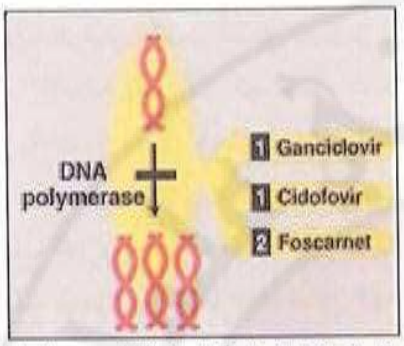
ج- التشخيص المخبري:

بما أن معدل حدوث خمج الفيروس المضخم للخلايا البشرية بين الناس مرتفع جداً وحدوث الأخماج المعاودة المُستَتِرَة على فترات متقطعة يكون شائعاً فإن الكشف البسيط عن الفيروس أو عن أضداد مضادة لـ HCMV لا يكون مفيداً عادة. ولا يجري عادة استرداد الفيروس. يمكن للتشخيص المصلي باستخدام تقنيات الاليزا أن يميز بين الخمج الأولي والمعاود إما بإظهار انقلاب تفاعلية المصل لـ IgG أو من خلال وجود أضداد IgM النوعية للفيروس المضخم للخلايا البشرية .

أدى استخدام مستضدات الفيروس المضخم للخلايا البشرية المنقاة والمنتجة بواسطة طرق تأشيب DNA لتحسين موثوقية طرق تحديد الـ IgG و IgM . يفيد التحديد المباشر لوجود ومقدار DNA الفيروس أو بروتينات الفيروس في كريات الدم البيضاء كمشعر لوجود المرض الحاد بينما يمكن أن يعزى وجود الفيروس خارج الخلايا في البول أو اللعاب ببساطة إلى النكس اللاعرضي. يمكن استعمال أي من هذه التقنيات لإجراء مسح للأشخاص المعطين للطعوم والمتلقين لها لتحديد حالة الفيروس المضخم للخلايا البشرية لديهم.

د- المعالجة والوقاية:

يوصى بإجراء المعالجة لأخماج الفيروس المضخم للخلايا البشرية بشكل رئيسي لدى الأشخاص المصابين بنقص مناعي (الشكل 3-17).



الشكل 3-17: المعالجة الدوائية للفيروس المضخم للخلايا

إن الـ Acyclovir غير فعال لأن الفيروس المضخم للخلايا البشرية يفتقد إلى التيميدين كيناز الخاص به. لكن يتوفر نوعان من مثبطات DNA بوليميراز للفيروس : Ganciclovir وهو مضاهئ للغوانين تتم فسفرته بواسطة بروتين كيناز مرمز بالفيروس، و تم مؤخراً استخدام Cidofovir وهو مضاهئ للديوكسيسيتيدين.

يستخدم Ganciclovir في الأخماج الغازية لدى متلقي الطعوم ومرضى الأيدز ولكن له سمية معتبرة. في حالة التهاب الشبكية لدى مرضى الإيدز يمكن تجنب التأثيرات السامة الجانبية عن طريق الإعطاء المباشر داخل العين. ولسوء الحظ يحدث نكس الخمج بعد سحب هذه الأدوية مما يتطلب إعطاء معالجة محافظة مستمرة مؤدية في النهاية إلى اختيار الطفرات المقاومة. وبسبب الاختلافات في طرق التأثير فإن معظم الطفرات المقاومة للـ ganciclovir ليست مقاومة للـ cidofovir وبالتالي يمكن استبداله به. لكن تنشأ بعد أشهر عديدة طفرات مقاومة للدواء الجديد. يوجد مثبط ثالث للـ DNA بوليميراز مختلف عن النوعين المذكورين سابقاً وهو phosphonoformic acid (foscarnet) ورغم أنه انتقائي نسبياً بالنسبة لأنزيم الفيروس لكنه يبدي سمية كلوية معتبرة. يمكن استخدامه بالمشاركة مع ganciclovir أو كبديل عند ظهور الطفرات المقاومة. قد تظهر بعد فترة من المعالجة المحافظة طفرات مقاومة للـ foscarnet . هذا وتوجد مجموعة أخرى من المضاهئات التي تثبط الفيروس المضخم للخلايا البشرية وهي قيد التقييم السريري حالياً. أدت معالجة الأشخاص المصابين بالـ HIV باستخدام معالجة مضادة للفيروسات ذات فعالية مختلفة (HAART أو دواء cocktail) مع أدوية نوعية مضادة للفيروس المضخم للخلايا البشرية (HCMV) إلى التقليل بشكل جوهري

من معدل حدوث خمج HCMV وتحسين نتيجة هذه الأخماج لدى هؤلاء المرضى. أدى تحسن الحالة المناعية في بعض الحالات إلى السماح بإيقاف المعالجة المضادة للفيروس المضخم للخلايا البشرية . لقد تم استعمال الغلوبولين المناعي البشري في محاولة لمنع أو إنقاص شدة خمج الفيروس المضخم للخلايا البشرية الغازي عند متلقي الطعوم لكن لم يثبت بعد فعالية هذه الطريقة. ولا يتوفر لقاح من أجل التمنيع الفعال.

VI- فيروسات الحلأ البشرية النمطين 6 و 7 :

تصنف فيروسات الحلأ البشرية من النمط 6 (HHV-6) و 7 (HHV-7) كأفراد من فُصَيلة الفيروسات الحلئية β . وقد أبدى النمطان تشابهاً في الخصائص البيولوجية والمجينية للفيروس المضخم للخلايا البشريةHCMV. إن كلا النمطين HHV-6 و HHV-7 هما عوامل مسببة للوَرْديَّة الطِّفْلِيَّة (طَفَحٌ ظَاهِرٌ فُجائِيٌ)، رغم أن الإصابة الخمجية بـ HHV-7 تكون لا عرضية غالباً.

أ- الوبائيات والإمراضية:

تحدث معظم أخماج HHV-6 وHHV-7 خلال السنوات الثلاث الأولى من الحياة ويقترب معدل وجود الأضداد إلى 90% لدى الإنسان بعمر ثلاث سنوات. يعتقد أن انتقال الفيروس يحدث من خلال الإفرازات الفموية لأن الفيروسات تنتسخ في الغدد اللعابية وتفرز إلى اللعاب. تم بشكل خاص استرداد HHV-7 بتواتر كبير من لعاب الأشخاص الأصحاء. تصيب هذه الفيروسات أيضاً اللمفاويات في الدم المحيطي وخلايا الأعضاء الصلبة المختلفة بما في ذلك الجملة العصبية المركزية. يحرض خمج HHV-6 للخَلايا اللِّمْفَانِيَّة عدداً من الاستجابات الخلوية الهامة بما في ذلك اصطناع البروتين السكري CD4، والانترفيرون- α ، عامل النَخَر الوَرَمي α ، والانترلوكين- 1- β . إن قدرة HHV-6 على تحريض إظهار CD4 في الخلايا التي لا تظهره عادة يؤدي إلى توسع مجال الخلايا القابلة للإصابة بخمج HIV . بالإضافة لذلك فإن HHV-6 يحرض بطريقه انتساخ HIV مما يسرع معدل موت الخلايا في الخلايا المصابة بالخمجين معاً. توجد الخلايا المصابة بشكل كامن بين لمفاويات الدم المحيطي.

ب- الأهمية السريرية:

تكون أخماج HHV-6 التي تؤدي إلى أمراض شائعة أكثر لدى الرضع ولدى ناقصي المناعة.

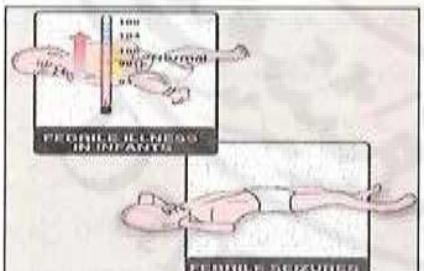
1- الأخماج الأولية: تحدث الوَرْدِيَّةُ الطِّفْلِيَّة (طَفَحٌ ظَاهِرٌ فُجَائِيٌ) مع أعراض عند حوالي ثلث إلى نصف الرضع الذين لديهم خمج أولي بـ HHV-6 (الشكل 3-18).



الشكل 3-18: الوَرْدِيَّةُ الطِّفْلِيَّة

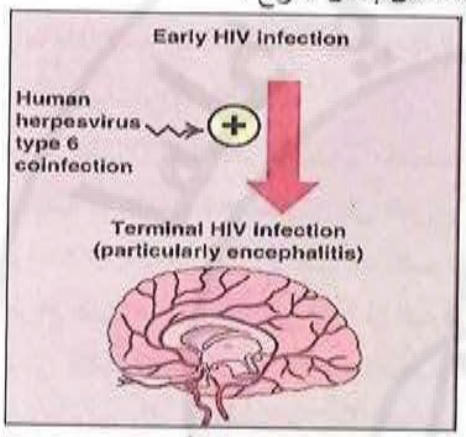
وتتميز بحمى مرتفعة 3 - 5 أيام وبعدها يظهر الطفح الحُمَامَوِيّ البقعي المميز على الرقبة والجذع ويزول بعد عدة أيام أخرى دون عقابيل. لقد تبين أن خمج HHV-7 عند الرضع هو سبب لعديد من حالات الأمراض الحُمَّوِيَّة الحادة وحالات النَوب الحُمَّوِيَّة في غياب ظهور الطفح المميز (الشكل 3-19).

تبين في بعض هذه الحالات أن HHV-7 هو العامل المسبب وفي حالات أخرى كان المريض مصاباً بخمج مشترك بين HHV-6 و HHV-7 . وفي الواقع فإن أكثر من 20% من حالات زيارة غرفة الإسعاف بسبب المرض الحُمَّوِيّ لدى الرضع وثلث حالات النَوبَ الحُمَّوِيَّة تعزى إلى الخمج الأولي بـ HHV-6 و/أو HHV-7 . وفي حالات نادرة نسبياً من الخمج الأولي لدى البالغين قد يحدث تَضَخُمُ العُقَدِ اللِّمْفِيَّة المديد (وهو متلازمة شبيهة بداء كثرة الوحيدات)، أو التهاب كبد، أو الأمراض التَكاثُرِيَّة اللِّمْفِيَّة الأخرى.



الشكل 3-19: بعض العلامات السريرية لخمج فيروس الهربس البشري 6 بدون وجود الطفح المميز

2- الأخماج المعاودة: قد يحدث بعد التثبيط المناعي من أجل زرع الأعضاء أو القصور المناعي بسبب خمج HIV إعادة تنشيط للفيروس HHV-6 الكامن وغالباً مع HCMV ويترافق ذلك أحياناً مع التهاب رئة خلالي مميت وحمى والتهاب كبد والتهاب دماغ وكذلك رفض الطعم. لم يتم بعد إيضاح العلاقة بين HHV-6 والإيدز بشكل كامل لكن الحقائق المعروفة هي: 1) يوسع HHV-6 مجال الأنماط الخلوية القابلة للإصابة بـ HIV عن طريق تحريض CD4 . 2) الخلايا المصابة بالخمجين معاً تقتل بشكل أسرع .



الشكل 3-20: عدوى مرافقة بفيروس الهربس البشري 6 والمسرع لترقي أعراض الـ HIV

3) يحدث خمج HHV-6 منتشر بشكل واسع غالباً في المرحلة الانتهائية لدى مرضى الإيدز. كل هذا يقترح أن يكون HHV-6 عامل هام في تسارع ترقي خمج الإيدز من المراحل الباكرة إلى المراحل الانتهائية. المتلازمة السريرية الأكثر شيوعاً المترافقة مع HHV-6 لدى مرضى الإيدز هي التهاب الدماغ (الشكل 3-20).

ج- التشخيص المخبري:

لا يتوفر اختبار تشخيصي بسيط للخمج الأولي بـ HHV-6 . لقد تم استخدام تضخيم PCR لإظهار HHV-6 DNA في CSF المرضى المصابين بمرض عصبي وفي مصل المرضى الذين يعانون من عودة نشاط خمج كامن بعد زرع الطعوم. يوجد من الناحية المصلية تفاعل متصالب هام بين HHV-6 و HHV-7 ويجب تضمين الاختبار خطوات امتصاص متصالب لكي نسمح بإجراء تحديد نوعي لأضداد HHV-6 أو HHV-7 . كما يحدث أيضاً تفاعل متصالب مع مستضدات HCMV معينة، ويجب استبعاد ذلك.

د- المعالجة والوقاية:

بسبب العلاقة الجينية مع HCMV فإن HHV-6 تتثبط بشكل عام بنفس الأدوية ، لكن لم تجر بعد اختبارات سريرية موسعة. لدى مرضى الإيدز يبدو أن معالجة خمج HIV ينقص من

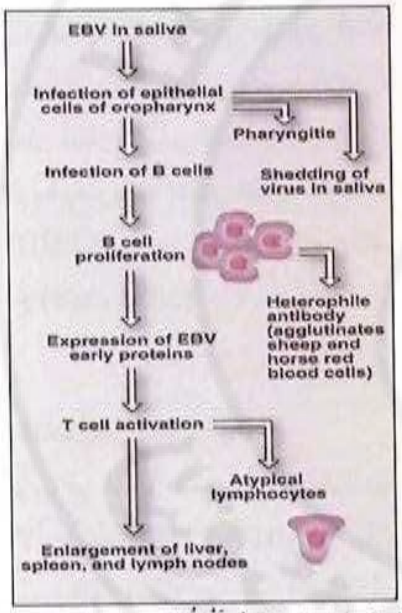
HHV-6 كذلك . لا يتوفر حالياً لقاح لهذه الفيروسات. ورغم وجود تماثل معتبر بين HHV-6 و HHV-7 ولكن يبدو أنه لا يوجد مناعة متصالبة بينهما.

VII- فيروس ايبشتاين- بار EPSTEIN-BARR VIRUS :

يعرف فيروس ايبشتاين- بار (EBV) بشكل شائع بأنه العامل المسبب لكَثْرَة الوَحيدات الخمجي لدى البالغين الشباب، لكن اكتشافه البدئي وارتباطه مع داء لِمفُومة بيركيت لدى الأطفال أدى إلى معرفته كأول فيروس بشري مرتبط بشكل واضح مع الخباثة. و تم مؤخراً ربط EBV مع عدد من الأمراض الوَرَميّة البشرية الأخرى.

أ- الوبائيات والإمراضات:

يحدث انتقال EBV غالباً من خلال مُخالَطَة صَميمِيَّة مع اللعاب الذي يحتوي على الفيروس سواء خلال الخمج الأولي أو فترات تكرار إطراح الفيروس اللاعرضي. يبدو أن الموقع البدئي لانتساخ الفيروس هو ظهارة البُلْعوم الفَموِيّ وبعد ذلك يقوم قسم من نَسْل الفيروس بإصابة اللمفاويات B (الشكل 3-21). إن مُستَقبل الخلية B لـ EBV هو مُستَقبل مكون المتممة C3b . يكون خمج الخلية B خمجاً مجهضاً حيث يتم فقط اصطناع عدد محدود من البروتينات الباكرة. يسبب الخمج أيضاً تحريض عدد من اللمفوكينات الخلوية بما في ذلك عوامل نمو الخلية B .



الشكل 3-21: إمراضية كَثْرَةُ الوَحيدات الخمجي الناجم عن فيروس ايبشتاين- بار (EBV)

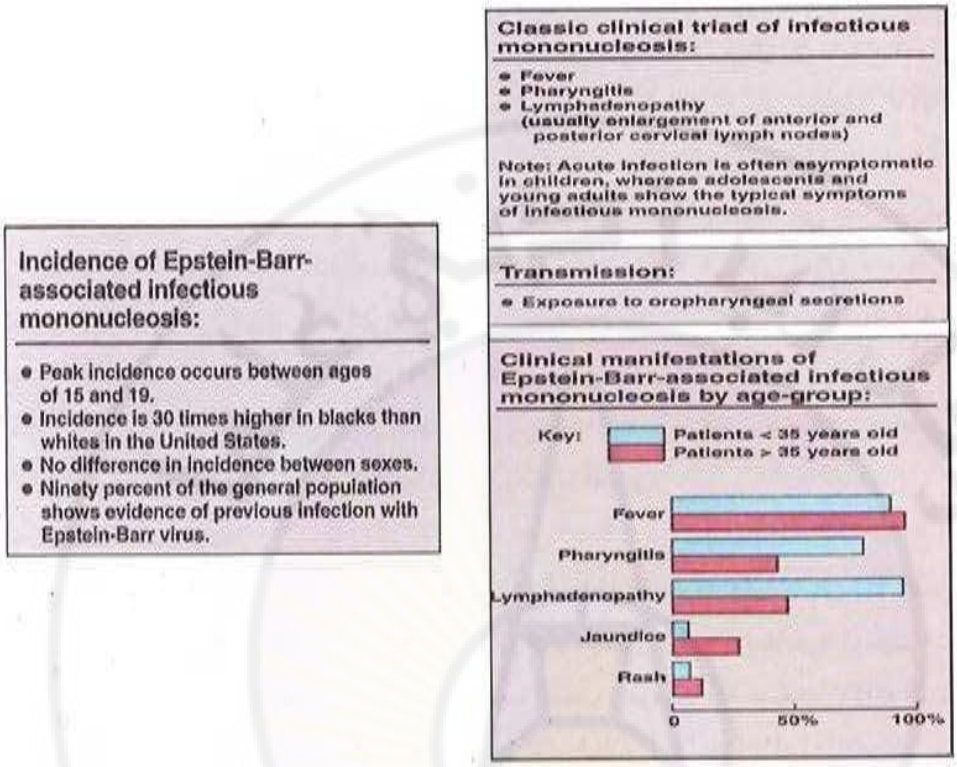
وبعكس فيروسات الحلأ الأخرى تحرض المورثات الباكرة لـ EBV التضاعف والتَّخَلُّد الخلوي أكثر من موت الخلية. وبذلك يحرض الخمج تكاثر الخلية B مُتَعَدِّد النَّسائل ويحرض زيادة مرافقة غير نوعية في مجموع IgM و IgG و IgA . يحتوي صنف IgM " أضداداً

غَيْرُوِيَّة " ترص كريات الدم الحمراء للخروف والحصان. هذه الأضداد هي أساس الاختبار التشخيصي الكلاسيكي لداء كثرة الوحيدات الخمجي المرافق لـ EBV. خلال الأسبوع الأول من الخمج الأولي تحتوي نسبة مرتفعة(10 – 20%) من خلايا B الجوالة على مجينات EBV التي تُعَبِّر عن البروتينات الباكرة.تستجيب الخلايا T النشطة السامة للخلايا (CTL) خلال أسابيع تجاه مستضدات EBV التي تظهرها الخلايا B المصابة بالخمج مؤدية إلى نقص سريع في الخلايا B الحاوية على EBV لما دون 1%. إن استجابة CTL هي التي تشكل "داء كثرة اللمفاويات اللانموذجي" المميز لداء كثرة الوحيدات الخمجي. يمكن لـ EBV أن يبقى كامناً في الخلايا B مع وجود جزيئات عديدة من DNA الحلقي في الهَيولَى وكذلك نسخ من مجينه متكاملة مع DNA الثوي. تؤدي عودة النشاط إلى بدء حلقة الانحلال الفيروسية ويقوم نسل EBV بإصابة الخلايا الظهارية المتاحة مثل خلايا البلعوم الفموي.

ب- الأهمية السريرية:

كما ذكر سابقاً فإن الخمج الأولي خلال الرضاعة أو الطفولة يكون عادة لا عرضياً لكن نسبة تصل حتى 50% من المصابين فيما بعد خلال الحياة يتطور لديهم داء كثرة الوحيدات الخمجي. رغم أن خلايا B هي الهدف الأولي للخمج بسبب وجود جزيئة مستقبل EBV فقد وجد مؤخراً أن EBV تترافق مع عدد قليل من خباثات الخلية T أيضاً . لدى المرضى المصابين بعوز مناعي أو لديهم تثبيط مناعي يؤدي فقدان الضبط المناعي الذي تتواسطه الخلايا إلى زيادة احتمال حدوث اضطرابات تَكاثُرِيَّة لِمْفِيَّة من أنواع مختلفة . وخلال الحياة فإن الحملة الأصحاء لـ EBV يستمرون في المرور بفترات من إطراح الفيروس اللاعرضي. يكون مصدر هذا الفيروس غالباً من خلايا البلعوم الفموي المصابة والمنتجة للفيروس والتي اكتسبت الفيروس من الخلايا B المصابة بشكل كامن التي حدث فيها تفعيل للحلقة الحالة.

1- داء كَثْرَةُ الوَحيدات الخمجي (IM): تتفاوت تظاهرات وشدة خمج EBV الأولي بشكل كبير، لكن متلازمة IM النموذجية تظهر بعد فترة حضانة 4 – 7 أسابيع وتتضمن التهاب بلعوم وتضخم عقد لمفية والحمى وعبارات مرتفعة من أنزيمات الكبد في الدم (الشكل 3-22). يسبق غالباً الصداع والدَعَث ويرافق المرض و قد يستمر أسابيع عديدة. قد يستغرق الشفاء الكامل فترة طويلة.



الشكل 3-22: بعض الصفات المميزة لداء كثرة الوحيدات الخمجي

2- فيروس ايبشتاين- بار والخباثات: منذ الاكتشاف البدئي لفيروس ايبشتاين- بار وعلاقته بلمفُومة بيركيت (BL) فقد تبين أنه يترافق مع عدد من الأمراض الورمية البشرية الأخرى.

أ- لمفُومة بيركيت (BL): تم وصف لمفُومةُ بيركيت لأول مرة عام 1958 كحالة خباثة فريدة في الفك تم إيجادها بتواتر مرتفع بشكل غير اعتيادي لدى أطفال في مناطق من افريقيا الاستوائية. تحتوي خلايا لمفُومة بيركيت كلها على واحد من ثلاثة تقاطعات(تبدلات في المواقع) صبغية مميزة. تكون نقاط هذه التقاطعات كما في طَليعَةُ الجينِ الوَرَميّ C-myc على الصبغي 8 مفعلة بنيوياً.

يعد خمج الملاريا وخمج HIV عوامل خطورة معروفة لتطور لمفُومة بيركيت . وجدت أيضاً الأورام ذات الخصائص النسيجية والوراثية الخلوية المميزة المشابهة للمفُومة بيركيت بتواتر أقل بكثير (فُرَاديّة) في أنحاء العالم، ولكن تختلف عن الشكل الإفريقي الأصلي في أن: 1) فقط

15 -25% تحتوي مجين EBV . 2) تتضمن بشكل أكثر شيوعاً نقي العظام أو البطن بالإضافة للفك. 3) تحدث في عمر أكبر. وهي ما زالت تعتبر لمُقُومة بيركيت بحقيقة أنها متشابهة من الناحية النسيجية وكلها تحتوي واحداً من التقاطعات (تبدلات في المواقع) الصبغية الثلاثة المميزة.

ب- ***سرطانة البلعوم الأنفي المرافقة لـ EBV (NPC):*** سرطانة البلعوم الأنفي هي واحدة من السرطانات الأكثر شيوعاً في جنوب شرق آسيا وشمال أفريقيا وبين شعوب الأسكيمو لكنها أقل شيوعاً في باقي الأماكن. تختلف سرطانة البلعوم الأنفي عن لمُقُومة بيركيت في عدم وجود تبدل صبغي مميز وأن الخلايا المصابة هي ظهارية بالأصل. يشار إلى دور فيروس ايبشتاين-بار من خلال حقيقة أن كافة خلايا الورم تحتوي على جزيئات DNA الفيروسية الهيولية.

ج- ***أخماج EBV لدى المرضى المصابين بنقص مناعي أو لديهم تثبيط مناعي:*** في لمُقُومة بيركيت و سرطانة البلعوم الأنفي يبدو أن خمج EBV هو خطوة فقط ضمن عملية متعددة الخطوات مسببة للمرض وهذه الخطوة لم يتم تحديد دورها النوعي بشكل كامل بعد. وبالعكس يبدو أن فيروس ايبشتاين- بار وحده كافي لتحريض لمفومات الخلايا B لدى المرضى المصابين بنقص مناعي مثل متلقي الطعوم والأشخاص المصابين بالايدز الذين لا يستطيعون ضبط التكاثر الخلوي الذي تحرضه البروتينات الباكرة. يتطور على سبيل المثال لدى العديد من مرضى الايدز خباثة في الخلية B من أحد الأنواع: تحدث لمُقُومة بيركيت من النمط الافرادي بتواتر عال في المراحل الباكرة من تطور الايدز بينما تكون الأورام اللمفية للأرُوْمَاتِ اللِّمْفَاوِيَّة من نمط غير لمُقُومة بيركيت مميزة أكثر في المراحل المتأخرة من مرضى الايدز. ليست كل حالات لمُقُومةُ بيركيت المترافقة مع HIV حاوية على مجين EBV. (ملاحظة: قد يبدي مرضى الايدز المصابين بـ EBV آفات بيضاء رمادية غير خبيثة على اللسان "اللوبحة البيضاء المشعرة hairy leukoplakia" الشكل 3-23).

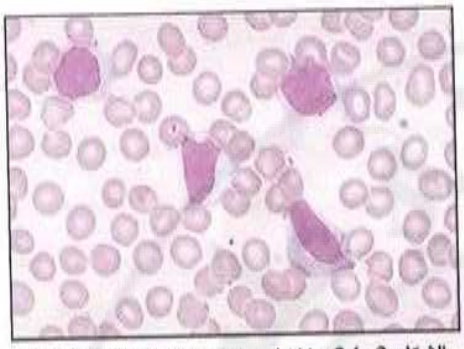
ج- التشخيص المخبري:

يمكن ملاحظة اللمفاويات غير النموذجية (خلايا T السامة للخلايا) في اللطاخة الدموية لمريض مصاب بداء كَثْرَةُ الوَحيدات الخمجي (الشكل3-24). إن كشف DNA أو RNA لفيروس إيبشتاين بار بواسطة التهجين أو كشف مستضدات الفيروس باستخدام تقنيات مناعية

نسيجية كيميائية يمكن إجراؤه بواسطة التجانس الخلوي أو بواسطة طرق إظهار الخلايا المصابة المستقلة "في موقعها".



الشكل 3-23: اللويحة البيضاء المشعرة الناجمة عن الخمج بفيروس إبيشتاين بار



الشكل 3-24: خلايا وحيدات النوى الشاذة شائعة المشاهدة في داء كثرة الوحيدات الخمجي

الفيروس	الفُصيلة	التظاهرات السريرية للخمج البدئي	التظاهرات السريرية للخمج المعاود	موقع الخمج البدئي	موقع الكمون
الهربس البسيط-1	α	التهاب ملتحمة وقرنية، التهاب الفم واللثة، التهاب بلعوم والتهاب لوزات	هربسُ الشفة	ظهارة مخاطية	العقدة الحسية لمثلث التوائم
الهربس البسيط-2	α	الهربس التناسلي، مرض ما حول الولادة المنتشر	هربس تناسلي	ظهارة مخاطية	العقدة الحسية القطنية و العجزية
الهربس النطاقي	α	الحماق (جدري الماء)	الهربس النطاقي	ظهارة مخاطية	عُقَدُ الجِذْرِ الظَّهْرِيِّ
المضخم للخلايا	β	خمج خلقي (في الرحم)، متلازمة شبيهة بكثرة الوحيدات الخمجي	إطراح لاعرضي للفيروس	الوحيدات، اللمفاويات، الخلايا الظهارية	الوحيدات، اللمفاويات
ابيشتاين- بار	γ	كثرة الوحيدات الخمجي، لمُفومة بوركيت	إطراح لاعرضي للفيروس	الظهارة المخاطية، لمفاويات B	لمفاويات B

الشكل 3-25: خصائص أخماج فيروس الهربس(الحلأ) الشائعة

يعتمد الاختبار الكلاسيكي لداء كثرة الوحيدات الخمجي وهو اختبار بول بونيل دافيدسون على حقيقة أن التحريض مُتَعَدِّد النَّسائل لخلايا B بواسطة خمج EBV يؤدي إلى ارتفاع غير نوعي لكافة الغلوبوليينات المناعية ومن بينها مجموعة الأضداد المتغايرة التي ترص بشكل نوعي كريات دم الخروف والحصان. هذه الأضداد هي تشخيصية بالنسبة لداء كَثْرَةُ الوَحيدات الخمجي المرتبط بـ EBV رغم أنها لا توجد في كل الحالات (ملاحظة : حوالي 90% من البالغين المصابين بداء كَثْرَةُ الوَحيدات الخمجي تكون الأضداد لديهم إيجابية بينما يكون التواتر أقل بشكل معتبر لدى الأصغر سناً).

د- المعالجة والوقاية:

رغم أن الـ acyclovir يثبط انتساخ EBV لكن أيا من الأدوية المضادة للحلأ لم تثبت فعاليته في تعديل سير أو شدة داء كَثْرَةُ الوَحيدات الخمجي الذي يعزى إلى EBV أو في منع تطور خباثات الخلية B المرتبطة بـ EBV . لقد تم استخدام Acyclovir بنجاح في معالجة اللويحة البيضاء المشعرة في الفم حيث يتكاثر الفيروس بشكل فعال في الخلايا الظهارية للسان. لا يتوفر حالياً لقاح للوقاية من أخماج EBV . يلخص الشكل 3-25 بعض خصائص الأخماج الشائعة لفيروسات الحلأ.

VIII- فيروس الحلأ البشري النمط 8:

يبدو أن خمج HHV-8 لا يحدث بنفس تواتر أخماج فيروسات الحلأ البشرية الأخرى لدى مجموعات الناس الطبيعيين الأصحاء. لكن تم كشف مجين الفيروس و/أو البروتينات الفيروسية في أكثر من 90% من مرضى ساركومة كابُوزي (KS) وفي أقل من 1% من أنسجة غير مصابة بـ KS . إن العلامة المميزة لإمراضية فيروس الحلأ البشري النمط 8 هي ملاحظة أن مجين الفيروس يرمز إلى عدد من الجينات المشتقة من الخلية المرتبطة بتنظيم النمو. ويتضمن ذلك جينات للعديد من السيتوكينات، ومستقبلات السيتوكين، وعوامل النمو التي تحرض تَوَلُّد الأوعِيَة angiogenesis، والعامل الذي يثبط التموت الخلوي. إن الطريقة الأولية لكشف HHV-8 هي تهجين DNA بعد تضخيم PCR . يتم تقييم حالة الأضداد بواسطة تفاعل التألق المناعي مع نواة من خط خلوي من ورم لمفي مصاب بشكل كامن بـ HHV-8 أو بالـ ELISA باستخدام واحد أو أكثر من ببتيدات الفيريون كمستضد. توجد أضداد

مستضدات HHV-8 بتواتر مرتفع في نفس المجموعات التي تكون موضع خطورة للإصابة بخمج HIV مما يؤدي لاستنتاج أن الطريقة الأولية لانتقال العدوى هي جنسية رغم عدم استبعاد طرق الانتقال الأخرى. لذلك فإن نفس طرق الوقاية من الأمراض المنتقلة جنسياً وخمج HIV بشكل خاص يجب تطبيقها على HHV-8 كذلك.

IX – فَصيلة الفَيرُوسَات الجُدَرِيَّة POXVIRIDAE :

فَصيلة الفَيرُوسَات الجُدَرِيَّة هي فَصيلة من الفيروسات الكبيرة المعقدة جينياً دون وجود تناظر واضح. تتوزع أفراد هذه الفَصيلة بشكل واسع في الطبيعة.يعد فيروس الجُدَرِيّ variola virus العامل ذو الأهمية الطبية السابقة للإنسان وهو سبب مرض الجُدَرِيّ smallpox وهو أول مرض خمجي تم التصريح باجتثاثه من الأرض. ومن بين العوامل التي أدت إلى هذا النجاح هي 1) توفر لقاح مضعف ناجح جداً. 2) حقيقة أن فيروس الجُدَرِيّ ثابت مستضدياً وله نمط مستضدي موجود وحيد فقط. 3) غياب الحالات اللاعرضية أو الحملة المستمرين 4) عدم وجود مستودع حيواني. و 5) التأثير العاطفي لهذا المرض المميت بدرجة عالية مما ساعد على كسب التعاون من الناس بشكل عام في جهود اجتثاث المرض. وحالياً يستخدم لقاح الفَيرُوسَة الجُدَرِيَّة ذو الفعالية العالية(فَيروس الوَقْس vaccinia virus) في محاولات لانشاء نواقل تحمل جينات ممنعة من عوامل إخماجية أخرى. وأخيراً فإن الفَيرُوسَة الجُدَرِيَّة(فيروس المُلَيساء المُعْدِيَة molluscum contagiosum virus (MCV) تسبب أوراماً صغيرة تشبه الثآليل (لا يجب خلطها مع الثآليل الحقيقية التي تسببها فَيروسُ الوَرَم الحُلَيمِيّ).

أ- بنية وتصنيف هذه الفَصيلَة :

المجين هو جزيئة خطية مفردة ذات DNA ثنائي الطاق مع قدرة ترميز لأكثر من 200 عديدات ببتيد. يحتوي الفيريون على أنزيمات تساهم في الخطوات الباكرة للتنسخ. تتشابه الفَيرُوسَة الجُدَرِيَّة عند الفقاريات في مستضد بروتيني نَوَوِيّ مشترك لكنها فيما عدا ذلك فهي متميزة عن بعضها تماماً. البشر هم الثوي الطبيعي للجُدَرِيّ و فيروسُ المُلَيساء المُعْدِيَة لكن جُدَرِيُّ النَّسناس monkeypox و الوَقْس (جُدَرِيُّ البَقَر) cowpox وعدد من الفَيرُوسَات الجُدَرِيَّة الحيوانية الأخرى يمكن أيضاً أن تسبب مرضاً بشرياً.

ب- تَنَسُّخ الفَيرُوسَات الجُدَرِيَّة :

تتبع الفَيرُوسَات الجُدَرِيَّة نفس نموذج التنسخ الأساسي لفيروساتDNA مع وجود استثناءات ملاحظة قليلة. والأكثر إدهاشاً منها هي حقيقة أن دورة التنسخ الكلي تحدث في الهيولى ويؤمن الفيروس كافة الأنزيمات (بما في ذلك بُوليميراز RNA المعتمدة على DNA) الضرورية لتنسخ DNA وتعبير الجين. يحدث النضج النهائي عن طريق اكتساب غلاف بروتيني شَحْمِيّ عندما يتبرعم الفيروس من الخلية. تكون دورة التنسخ سريعة وتؤدي لايقاف باكر لكامل الاصطناع الخلوي للجزيئات الكبيرة مما يسبب موت الخلية.

ج- الوبائيات والأهمية السريرية:

تتوضح مراحل مرض الجُدَرِيّ في الشكل3-27. وبينما لم يعد يوجد تهديد بالإصابة بالجُدَرِيّ التي تحدث بشكل طبيعي فإن الاهتمام مستمر بالطفرات التي قد تحدث لأحد أنواع الفَيرُوسَات الجُدَرِيَّة الحيوانية وتحولها إلى شكل أكثر فوعة للإنسان. إن الأخماج البشرية بجُدَرِيُّ النَّسْناس مشابهة سريرياً للجُدَرِيّ ورغم أنها أقل شدة نوعاً ما لكن يبقى لها معدل وفيات حوالي 11% . لوحظت مثل هذه الأخماج فقط في الأماكن التي يكون فيها تماس وثيق بين مجموعات الإنسان وبين القردة المصابة. إن جُدَرِيُّ النَّسْناس في حالته الطبيعية لا يكون قابلاً للعدوى مباشرة بين البشر. يحدث خمج المُلَيساء المُعْدِيَة molluscum contagiosum لدى البشر فقط ويسبب أوراماً سليمة تشبه الثآليل على سطوح الجسم المختلفة. وهو ينتشر عادة عن طريق التماس المباشر ويُعرف حالياً كمرض منتقل جنسياً.

د- التشخيص المخبري:

مكّن الموقع الخلوي الفريد لتنسخ الفَيرُوسَةُ الجُدَرِيَّة من التشخيص السريع عن طريق ملاحظة الأجسام الاشتمالية الحاوية على DNA داخل الهيولى في الخلايا المكشوطة من الأفات الجلدية.

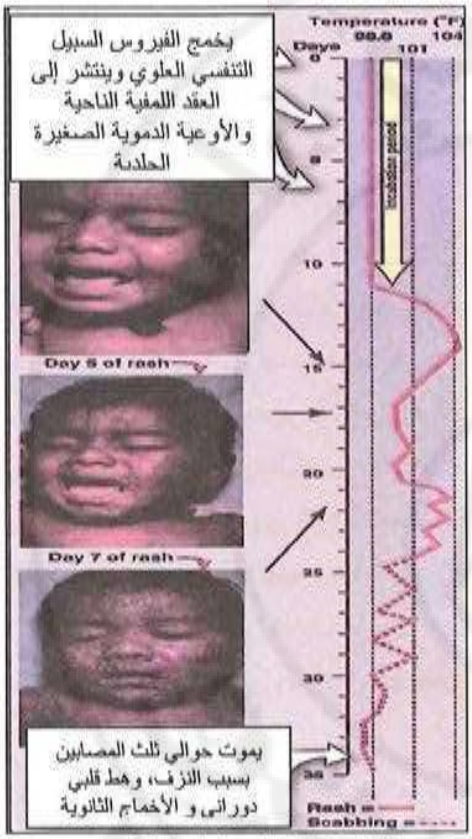
هـ- المعالجة والوقاية:

بينما لا يتم التمنيع بالوَقْس حالياً بشكل روتيني لكن لا يزال يجرى في مجموعات معينة مثل المجموعات العسكرية وعاملي المخابر. ورغم أنه واحد من أسلم اللقاحات لدى المتلقين الأصحاء فإن الأشخاص المصابون بإكْزيمَة قد يتطور لديهم طفح معمم من اللقاح يغطي سطح

الجسم، أما المرضى المصابين بنقص مناعي فيتطور لديهم داء الوَقْس المترق والذي له معدل وفيات مرتفع. وهناك التهاب الدماغ بعد اللقاح الذي له معدل وفيات 40% وهو الخطر الثاني المرافق للتلقيح.

و- الجدري كسلاح بيولوجي:

رغم أن منظمة الصحة العالمية أعلنت اجتثاث الجُدَرِيّ عام 1980 لكن ما تزال هناك مخزونات من الفيروس في U.S وروسيا. وهناك خوف من وجود مخزونات سرية من الفيروس. إن الجدري هو سلاح بيولوجي مخرب محتمل لأنه شديد العدوى وله معدل وفيات مرتفع أكثر من 30% بين الأشخاص غير الملقحين . عام 1972 أوقفت U.S التلقيح الروتيني للمدنيين ضد الجدري. ونتيجة لذلك فإن أكثر من 40% من الناس حالياً عرضة لخمج الجُدَري وتزداد هذه النسبة كل عام. إن المخزون من اللقاح والغلوبولين المناعي للوقس غير كاف حالياً لمواجهة جائحة كبيرة لهذا المرض.



الشكل 3-27: الدورة الزمنية للجدري

الفصل الرابع:

فيروسات التهاب الكبد Hepatitis Viruses

هي مجموعة من الفيروسات تصيب الكبد بشكل أساسي، وقد عرف منها حتى الآن سبعة فيروسات، ورمز لها بالأحرف A-B-C-D-E-F-G وهي تنتمي إلى عائلات وأجناس فيروسية مختلفة.

فيروس التهاب الكبد A: Hepatitis A virus (HAV):

ينتمي فيروس التهاب الكبد A (HAV) إلى فصيلة فيروسات البيكورنا Picornaviridae جنس الفيروسات الكبدية Hepatoviruses وهو العضو الوحيد الممثل لهذا الجنس، وفي السابق كان يعرف بالفيروس المعوي 72 (Enterovirus 72) نظراً لوجود اختلافات واضحة بينه وبين الفيروسات المعوية فقط ألحق لوحده بجنس الفيروسات الكبدية، ويسمى أيضاً فيروس التهاب الكبد الوبائي، والإنسان هو الثوي الوحيد للأنماط البشرية.

1- صفات الفيروس:

هو فيروس مؤلف من شريط مفرد الطاق من الحمض الريبي النووي RNA تحيط به قفيصه Capsid بروتينية متعددة الوجوه، ويبلغ قطره حوالي 30 نانو متر والفيروس غير معلف. يقاوم الفيروس التسخين لدرجة 60 درجة مئوية مدة 5 دقائق. يقاوم تراكيز الكلور المستخدمة لتعقيم مياه الشرب أو مياه السباحة، وتركيز الكلور الضروري للقضاء عليه هو أعلى من ذلك بـ 10 مرات.

يمكنه البقاء في المياه العذبة والسوائل الأخرى كالحليب لأسابيع، ويقاوم التجميد إذ يحتفظ بقدرته على الإخماج إذا كانت الفواكه والخضار المجمدة ملوثة به.

2 – الوبائيات والعدوى:

ينتقل الفيروس بالطريق الفموي البرازي كنتيجة لطرحه مع البراز، حيث تكون العدوى بتناول الطعام والشراب الملوث بالمفرغات. يرتبط وجود التهاب الكبد A بشكل كبير بتدني الوعي الصحي بين المجتمعات الفقيرة، حيث يظهر بسن الطفولة، أما في الدول المتقدمة فتصاب الأعمار الأكبر سناً.

من طرق انتقاله تناول أصداف البحر النيئة الموجودة في مياه ملوثة، أما انتقاله بنقل الدم فهو غير شائع نظراً لقصر طور حموية الدم، والكمية الضئيلة للفيروس في الدم بالمقارنة مع البراز.

غالباً ما تظهر الإصابات على شكل تفشيات صغيرة خاصة في دور الحضانة والمدارس والتجمعات البشرية الأخرى التي تعتمد على مصادر مشتركة للماء أو الغذاء.

3– الإمراضية:

يدخل الفيروس الجسم بالطريق الفموي البرازي حيث يجتاز حموضة المعدة ليصل إلى الأمعاء ثم ينتقل إلى الكبد بالطريق الدموي ليتجمع في الخلايا الكبدية، وبعد تضاعفه داخلها يطرح بكميات كبيرة من خلال الطرق الصفراوية إلى الأمعاء حيث يطرح مع البراز خارج الجسم.

يؤدي تضاعف الفيروس ضمن الخلايا الكبدية إلى تبدلات خلوية مرضية (CPE) Cytopathic Effect، ولكن الارتكاسات المناعية تساهم أيضاً في حل الخلايا وحدوث الأذية الكبدية، وبفضل الآليات المناعية يتخلص الجسم من الفيروس خلال أسابيع حيث لم تسجل حالات إزمان.

4- التظاهرات السريرية:

تتراوح فترة الحضانة بعد الإصابة بين 2-6 أسابيع ويكون الخمج لا عرضياً في معظم الحالات أو خفيف الأعراض وخاصة عند الأطفال أما في الحالات الوصفية فتظهر بعد فترة الحضانة مرحلة البوادر حيث يشكو المريض من حمى متوسطة وأعراض هضمية كالقهم والغثيان والإقياء والألم البطني ويستمر ذلك حوالي أسبوع، ثم يظهر اليرقان ويتراوح بين الخفيف

والشديد ويستمر من 2-4 أسابيع. تتراجع الأعراض الهضمية بعد ظهور اليرقان بعدة أيام. تنتهي معظم حالات الإصابة بالشفاء التام، ولكن في حالات نادرة وخاصة عند المرضى الذين تجاوزوا الـ 50 عاماً قد يحدث عندهم التهاب كبد صاعق يؤدي للوفاة، أو تحدث حالة نكس للإصابة. إلا أنه لا يتطور نحو الإزمان ولا يوجد حملة للفيروس مزمنين، وتعطى الإصابة مناعة دائمة.

5- التشخيص:

- ترتفع الخمائر الكبدية ناقلات الأمين AST, ALT بعد ظهور الأعراض.

كما يرتفع بيلروبين المصل عند وجود اليرقان، ويتطاول زمن البروتروبين.

- **التشخيص المباشر:** يتم إما بتحري تواجد الفيروس في البراز باستخدام المجهر الإلكتروني إذ يستمر طرحه حتى عدة أسابيع بعد ظهور الأعراض، أو باستخدام التألق المناعي لكشف الفيروس في خزعة الكبد.

- **التشخيص المصلي:** وذلك بكشف أضداد الفيروس من نوع Ab IgM (antiHAV)التي تستمر لمدة 2-6 أشهر، أما الأضداد من نوعIgG فهي تدل على المناعة التي تشكلت نتيجة دخول الفيروس للجسم وتبقى بشكل دائم، وتستخدم تقنية الإليزا (ELISA) لكشفها.

6- المعالجة:

عرضية إذ لا توجد معالجة نوعية للفيروس، حيث ينصح المريض بالراحة، وتجنب الدسم والإكثار من السكريات، والامتناع عن تناول الكحول.

7- الوقاية:

- تكون باتباع شروط النظافة الشخصية والعامة.

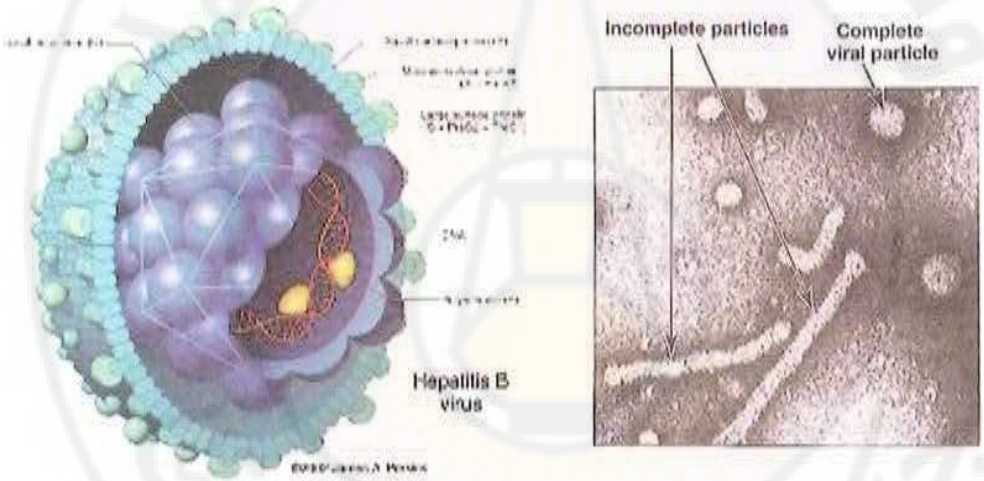
- خلال أسبوعين من التعرض للفيروس يعطى الغاماغلوبولين المناعي النوعي (مناعة منفعلة)، إذ يقي من حدوث المرض ولا يؤدي إلى المناعة الدائمة.

– يوجد لقاح معطل بالفورم ألدهيد يعطى للمسافرين لمناطق موبوءة أو للأشخاص الذين هم بتماس مع المرضى. ويجري الآن تطوير لقاح باستخدام الهندسة الوراثية.

فيروس التهاب الكبد B: Hepatitis B Virus (HBV):

يعد التهاب الكبد B السبب الأول لأمراض الكبد المزمنة في العالم. حيث يبلغ عدد الحاملين المزمنين 400 مليون شخص، وأكثر من ملياري شخص تعرضوا للفيروس، ويموت سنوياً مليون شخص بسبب اختلاطاته.

1- صفات الفيروس:



الشكل رقم (4-1): أشكال الفيروسB بالمجهر الإلكتروني. الشكل رقم (4-2): شكل ترسيمي للفيروس B.

يعد فيروس التهاب الكبد B (HBV) العضو الوحيد في فصيلة فيروسات DNA الكبدية Hepadnaviridae الذي يصيب الإنسان.

يبدو تحت المجهر الإلكتروني مؤلف من غلاف شحمي بروتيني بقطر 42 نانومتر يحمل المستضد السطحي **HBsAg** (Hepatitis B surface Antigen) الذي كان يدعى سابقاً العامل الاسترالي، ويحيط بالقفيصة النووية عشيرينية الوجوه الحاملة للمستضد اللبي (Hepatitis B

HBcAg (Corn Antigen) ولمستضد الغلاف HBeAg (Hepatitis B (envelope Antigen)، والتي تحوي جينوم DNA حلقي ثنائي الطاق مع أنظيمات DNA بوليميراز وبروتين كيناز. وهذا الشكل يدعى جزئية دان وهو الشكل المعدي.

وتوجد في المصل أشكال أخرى للفيروس كروية وأنبوبية تمثل الغلاف الفيروسي الليبوبروتيني دون قفيصة ولا جينوم وتحمل المستضد السطحي (HBsAg) وهي غير معدية.

ويبقى الفيروس معدياً خارج الجسم حتى 7 أيام وهو مقاوم للعديد من المطهرات والمعقمات، ولكنه يبقى حساساً لماء جافيل والغلوتار ألدهيد، كما أنه يقاوم التسخين لـ 60 درجة مئوية مدة 4 ساعات والتجميد 20- درجة مئوية لعدة سنوات.

2- الوبائيات:

إن حوالي 400 مليون شخص يحملون المستضد السطحي (HBsAg) موزعين حسب ثلاث مناطق:

- مناطق عالية الانتشار: تشمل جنوب شرق آسيا وشمال أفريقيا حيث تبلغ نسبة الإصابة 5-10%.
- مناطق متوسطة الانتشار: تشمل اليابان وأوروبا الشرقية وسوريا نسبة الإصابة 2%.
- مناطق قليلة الانتشار: تشمل أوروبا الغربية وأمريكا نسبة الإصابة أقل من 1%.

3- طرق الانتقال (السراية):

طرق انتقال رئيسية:

1- الانتقال الدموي (نقل الدم أو أحد مشتقاته).
2- الانتقال الجنسي.
3- الانتقال من الأم إلى الجنين (يحدث أثناء الولادة أو أثناء الحياة الجنينية داخل الرحم).

- طرق انتقال ثانوية.

- وخز الإبر وهذا يشاهد لدى العاملين في المجال الطبي ــ إدمان المخدرات الوريدية.
- الوشم ــ ثقب الأذن ــ الحجامة ــ وسائل التنظير ــ أدوات الحلاقة ــ فرشاة الأسنان ــ المعالجة السنية ــ المعالجة بوخز الإبر ــ مرضى التحال الدموي.

المجموعات الخطرة المعرضة للإصابة:

- أفراد تلقوا دم أو أحد مشتقاته (كمرضى الناعور).
- مرضى غسيل الكلية.
- مدمني المخدرات الوريدية.
- أشخاص يمارسون علاقات جنسية شاذة مع تعدد الشركاء.
- أفراد العائلة لحامل مزمن.
- مولود من أم حامل لفيروس HBV.
- العاملين في المجال الطبي (أطباء ــ مخبريين ــ أطباء أسنان ــ قابلات...).

4- الإمراضية:

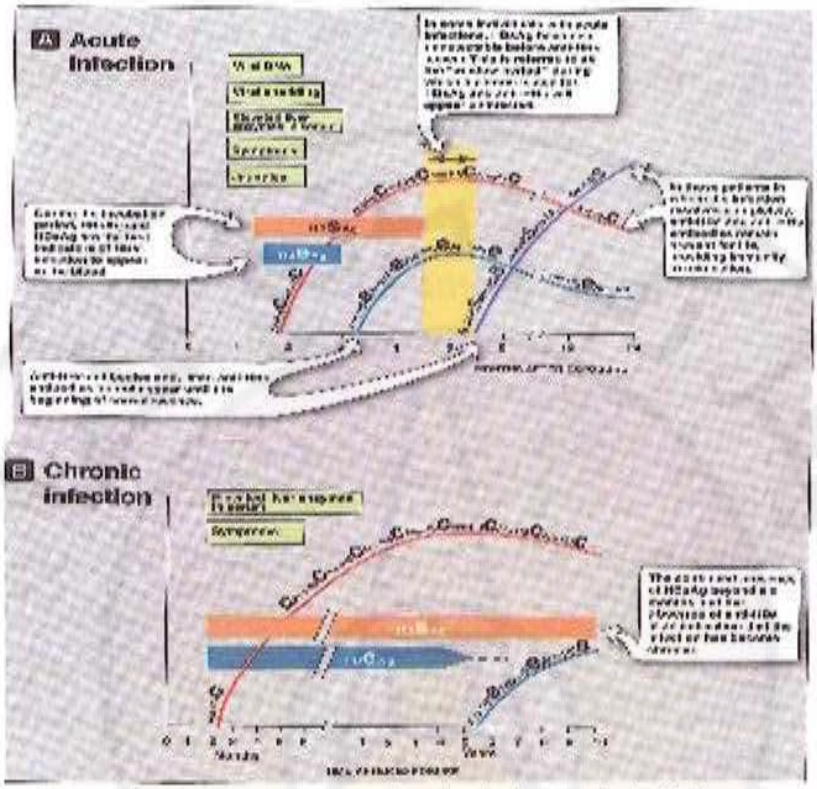
يصل الفيروس (HBV) إلى الجسم بطرق مختلفة حيث ينحاز بسرعة نحو الخلايا الكبدية. هناك يتم تناسخ الفيروس حيث يمكن كشف المستضد اللبي (HBcAg) في النواة، ثم في الشبكة الهيولية، وهناك تتم إحاطته بالمستضد السطحي (HBsAg) المصنع في الهيولى، وأخيراً يفرز الفيروس إلى خارج الخلية الكبدية.

لا تبدي الخلية الكبدية تأثراً مباشراً من استضافة الفيروس، مما يفسر عدم حدوث تخرب كبدي واسع إلا بعد فترة طويلة من حدوث الخمج، كما يفسر فترة الحضانة الطويلة للمرض.

لكن الجواب المناعي للمضيف تجاه المستضدات الفيروسية الموجودة في الخلايا الكبدية المخموجة يتمثل بالخلايا السامة T وحدوث الأذية الكبدية.

أماالإنترفيرون فإفرازه يحد من تضاعف الفيروس.

والتظاهرات خارج الكبدية والتي هي عبارة عن آلام مفصلية، فرفرية رثيانية، التهاب أعصاب، التهاب كبب وكلية فناجمة عن المعقدات المناعية (HBsAg-antiHBsAb) التي تحفز تأثير المتممة.



الشكل 4-3: سير التهاب الكبد الفيروسي B الحاد والمزمن.

5- التظاهرات السريرية:

الشكل الحاد العرضي: بعد فترة حضانة تتراوح بين 6 أسابيع و6 أشهر تبدأ الاضطرابات الهضمية مع يرقان وألم في المراق الأيمن وصداع وآلام مفصلية واليرقان يتظاهر في 10% من الحالات وفي 90% من الحالات يحدث التهاب كبد حاد لا يرقاني. إن 90% من التهابات الكبد الحادة تنتهي بالشفاء و10% تتحول للشكل المزمن.

الشكل المزمن: وهو استمرار وجود المستضد السطحي (HBsAg) أكثر من ستة أشهر، مع ارتفاع الخمائر الكبدية من 1-5 أضعاف، و إيجابية أضداد المستضد اللبي (anti HBc Ab). ونميزهنا 3 حالات:

1- حامل سليم: الفيروس موجود في الكبد، ولكن لا يوجد أذية كبدية وهنا نجد (HBsAg) إيجابي و(anti HBcAb) من نوع IgG إيجابي وخمائر الكبد طبيعية بعد إجرائها 2-3 مرات.

2- مزمن فعال: الفيروس في الكبد، مع وجود أذية كبدية، وهنا نجد (HBeAg) إيجابي و(anti HBe Ab) سلبي وخمائر الكبد مرتفعة 1-5 أضعاف.

3- مزمن مستمر: الفيروس في الكبد مع (HBe Ag) سلبي و(anti HBe Ab) من نوع IgG إيجابي وخمائر الكبد مرتفعة 1-5 أضعاف.

تكمن خطورة التهاب الكبد المزمن بأن 2% من الحملة المزمنين الفعالين يحدث لديهم تشمع كبد، و6% من المصابين بتشمع كبد يحدث لديهم سرطانة خلية كبدية.

6- التشخيص:

الفحوص الكيميائية: - ارتفاع خمائر الكبد ناقلات الأمين AST, ALT إلى عدة أضعاف في الشكل الحاد والشكل المزمن الفعال.

- ارتفاع البيلروبين في الأشكال اليرقانية.

- عوامل التخثر تتأثر لأنها تعكس القدرة التصنيعية للكبد، فزمن الـ PT ينخفض.

الفحوص المصلية: وهي تجرى على المصل لكشف المستضدات الفيروسية والأضداد الموجهة لها.

HBsAg (Hepatitis B surface Antigen) وهو المستضد السطحي للفيروس يظهر أثناء فترة الحضانة وقبل ارتفاع الخمائر الكبدية ALT وAST ليختفي تدريجياً في مرحلة النقاهة، وقد يستمر لأكثر من 6 أشهر في 10% من الحالات، وهنا يتحول التهاب الكبد الحاد إلى التهاب كبد مزمن، والطرق المتبعة للكشف عنه هي الإليزا (ELISA).

HBe Ag (Hepatitis B envelope Antigen) وهو مستضد موجود بالجزئيات الفيروسية الكاملة، ووجوده يفسر بتضاعف فيروسي عالي، واستمراره لفترة تزيد عن الشهرين يشير إلى أن التهاب الكبد سيدخل في مرحلة الإزمان، ويكشف أيضاً بطريقة الإليزا ELISA. عند وجود طفرة تمنع تصنيع هذا المستضد أي (HBe Ag سلبي وanti HBe Ab إيجابي) يكون

التضاعف الفيروسي إيجابياً أي أن الـ DNA الفيروسي إيجابي ويكشف عنه باستخدام الـ PCR.

HBcAg: لا يتواجد أبداً في المصل، يتواجد ضمن الخلية الكبدية ويؤدي إلى تصنيع أضداد.

anti HBsAb: وهو يظهر بعد عدة أسابيع من اختفاء المستضد السطحي (HBsAg)، وهو يشير إلى حدوث الشفاء من الإصابة بالفيروس، أو إلى حدوث مناعة بعد اللقاح.

anti HBcAb (IgM): يظهر بعد ظهور HBsAg، وفي نفس الوقت الذي ترتفع فيه الخمائر الكبدية، وقبل ظهور الأعراض السريرية (بعد 6 أسابيع من العدوى) وهو يشير إلى انتان حديث، ويبدأ بالتناقص بعد اختفاء المستضد (HBsAg) ليتوضع مكانه الضد anti (IgG) HBcAb.

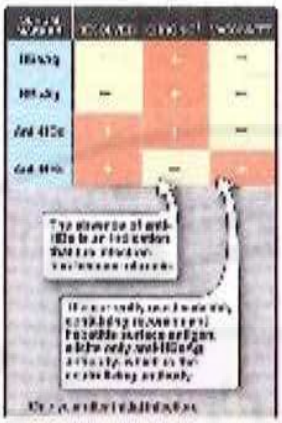
anti HBcAb (IgG): يستمر هذا الضد مدى الحياة عند الحاملين المزمنين، ولعدة سنوات بعد الشفاء، وهو علامة هامة للوبائيات، فهو يكشف مصلياً بعد اختفاء HBsAg وقبل ظهور anti HBsAb.

anti HBeAb: يظهر بعد اختفاء المستضد HBeAg (علامة الانقلاب المصلي)، وهو يلي ظهور anti HBcAb وقبل ظهور anti HBsAb.

في حالة الفيروسات الطافرة والموجودة في سورية حسب الدراسات الحديثة يبقى مشاركاً للتضاعف الفيروسي ويكشف عنه بالإليزا.

الطرق الأخرى: - الـ PCR (Polymerase Chain Reaction) التفاعل التسلسلي للبولي ميراز وهي:

- الـ PCR الكيفي وهو لتحديد وجود الـ DNA الفيروسي في المصل أو عدم وجوده.
- الـ PCR الكمي وهو لتحديد عدد النسخ من الـ DNA الفيروسي الموجودة بالمصل.
- المجهر الإلكتروني: لتحديد شكل الفيروس وهو يستخدم في المخابر المرجعية.
- الكشف عن المستضدان HBcAg وHBsAg عن طريق التشريح المرضي للكبد والمعايرة المناعية بالفلوروسئين أو بالبيروكسيداز.
- خزعة الكبد لتحديد وجود أو غياب التشمع.



الجدول رقم 4-1: المعطيات المصلية لالتهاب الكبد B.

7- المعالجة:

في السابق كانت المعالجة داعمة فقط، ولم تتوجه للقضاء على تكاثر الفيروسات، أما الآن فيستعمل الإنترفيرون ألفا وخاصة في الالتهابات المزمنة الفعالة لتقليل ولمنع التكاثر الفيروسي، ومدة المعالجة من 6 أشهر إلى سنة ونصف. وطبقت بروتوكولات علاجية خاصة بنفس الأدوية المضادة للإيدز وخاصة الـ Lamivudine، وتستعمل هذه الأدوية لوحدها لمدة عام، وإن المشاركة مع الإنترفيرون لم تعط أية فائدة إضافية، وعند حدوث مقاومة للـ Lamivudine نستخدم الـ adefovir.

8- الوقاية:

- تكون بالتوعية الصحية لكافة المواطنين بوسائل الإعلام وبالمراكز الصحية عن خطورة المرض وطرق انتقاله ووسائل الوقاية منه.

- المناعة المنفعلة بإعطاء الأمينوغلوبولين النوعي المستخلص من الأشخاص الممنعين ضد الـ HBV وذلك بعد التعرض للفيروس عن طريق وخز بإبرة أو جرح بأداة حادة ملوثة بدم إيجابي المستضد السطحي (HBsAg)، أو عند المولودين حديثاً من أم مصابة، أو بعد زرع الكبد عند شخص حامل للفيروس وهذا لا يؤمن إلا حماية مؤقتة عابرة، لذلك يجب إلحاقه بإعطاء اللقاح المحضر من المستضد السطحي (HBsAg)، وحالياً تستخدم الهندسة الوراثية لتحضير هذا اللقاح، يعطى اللقاح على ثلاث جرعات يفصل بين الأولى والثانية شهر وبين

الثانية والثالثة خمسة أشهر ويعاد اللقاح خلال 5 سنوات، ويطبق اللقاح على الأطفال منذ الولادة.

فيروس التهاب الكبد C: Hepatitis C Virus (HCV):

لقد تم الكشف عن فيروس التهاب الكبد C في عام 1989 في أثناء البحث عن التهابات الكبد المسببة عن فيروسات ليست A وليست B حيث تبين بأنه سبب 90% من هذه الالتهابات الكبدية. وله 6 أنماط جينية رئيسية وضمن كل نمط رئيسي هناك عدة أنماط فرعية، والنمط الجيني 4 هو النمط السائد في سوريا.

1- صفات الفيروس:

هو أحد أنواع جنس Hepacivirus والذي هو أحد أجناس فصيلة الفيروسات المصفرة Flaviviridae يتراوح قطره بين 40-60 نانومتر، ويتكون من غلاف Evelope ليبو بروتيني وقفيصة بروتينية عشيرينية الوجوه تحيط بجينوم عبارة عن RNA وحيد الطاق إيجابي. يمكن القضاء على الفيروس بتعقيم الأدوات بالصاد الموصد أو بغلي الأدوات لمدة 20 دقيقة بعد كل استخدام.

2- الوبائيات:

ينجم الانتشار الوبائي للمرض في البلدان النامية بشكل أساسي عن طريق نقل الدم واستخدام الأدوات الطبية غير المعقمة في الإجراءات الطبية، وبعض الممارسات الباضعة كالختان والوشم، وقد ذكرت منظمة الصحة العالمية حدوث 4.7-2.3 مليون إصابة جديدة بالـ HCV سنوياً.

3- طرق الانتقال (السراية):

ينتقل الفيروس بشكل رئيسي، مثل التهاب الكبد B عن طرق التماس المباشر مع الدم المخموج، والآن أصبح من النادر انتقال العدوى عن طريق نقل الدم وذلك بسبب إجراء الفحوص المخبرية على دم المتبرعين، ولكن حديثاً ظهر الوشم والحجامة كسبب من أسباب انتقال التهاب الكبد C.

4- الإمراضية: يحدث تكاثر الفيروس داخل الخلايا الكبدية وأيضاً في وحيدات النوى (كالخلايا اللمفاوية والبالعات الكبيرة). وتخريب الخلايا الكبدية يتم بالتأثير المباشر لتكاثر الفيروس ضمن الخلايا وبالاستجابة المناعية للمضيف.

5- التظاهرات السريرية:

فترة الحضانة تتراوح بين 6-7 أسابيع ثم يحدث:

- الالتهاب الحاد: قد تمر الإصابة الحادة دون أعراض أو أعراض خفيفة عند 60-70% من المرضى، ويشاهد اليرقان عند 20-30% من المرضى، وقد تحدث أعراض غير نوعية من نقص الشهية، الوهن، والألم البطني. والمشابهة لبقية الالتهابات الكبدية. وسير الالتهاب الحاد متغير، وتعود مستويات الـ ALT إلى حدودها الطبيعية مما يوحي بالشفاء، ولكن قد تعود للارتفاع مما يشير عندها إلى الإزمان. من النادر حدوث التهاب الكبد الصاعق.

- الالتهاب المزمن: يشفى حوالي 15-25% من المصابين بالشكل الحاد تلقائياً، حيث يمكن تأكيد ذلك بغياب HCV-RNA من المصل وكون ALT ضمن الحدود الطبيعية. يتطور الداء إلى الإزمان عند معظم المرضى (75-85%)، ويستمر ارتفاع مستويات الـ ALT عند حوالي 60-70% من المرضى المزمنين مما يشير إلى حدوث الداء الكبدي الفعال. ويحدث تشمع كبد عند 10-20% من المرضى المصابين بالتهاب الكبد المزمن خلال 20-30 سنة، وتحدث سرطانة الخلية الكبدية عند 1-5% من مرضى التشمع، وتناول الكحول يسرّع كثيراً من تطور التهاب الكبد المزمن إلى تشمع كبد أو سرطانة الخلية الكبدية.

- التظاهرات خارج الكبدية: تعزى إلى منشأ مناعي وتصادف عند 15-20% من المرضى وتعتبر استطباباً للعلاج ومن هذه المظاهر:

- التهاب الكبب والكلية ــ التهاب الغدد اللعابية ــ اعتلال أعصاب محيطي ــ تقرح القرنية ــ اللمفوما.

6- التشخيص: - إن لقيم الأنظيمات الكبدية ALT وAST قيمة سريرية محدودة فيما عدا المتابعة أثناء المعالجة، وإن ارتفاعها الذي يتجاوز عشرة أضعاف الطبيعي يشير إلى حدوث تنخر كبدي مهم.

- الكشف عن أضداد الفيروس (anti HCV Ab) باستخدام الإليزا ALISA واللطخة الغربية Western blot.

- كشف الـ RNA الفيروسي بطريقة (RT-PCR) سلسلة البوليميراز العكوسة وهي تمثل الدليل الدامغ على وجود الخمج.

- التنميط الجيني للفيروس: يصنف HCV اعتماداً على الاختلافات في تسلسل الجينوم إلى 6 أنماط جينية من 1 إلى 6 وللتعرف على النمط الجيني للفيروس أهمية كبيرة للتنبؤ بمدى الاستجابة للعلاج ومدة المعالجة.

- خزعة الكبد تفيد في تأكيد المعلومات السريرية وتحديد درجة الأذية الكبدية.

7- المعالجة:

حديثاً يستخدم الانترفيرون (Peglated IFN) بالمشاركة مع الريبافيرين في معالجة التهاب الكبد المزمن لمدة 24-28 أسبوع.

8- الوقاية:

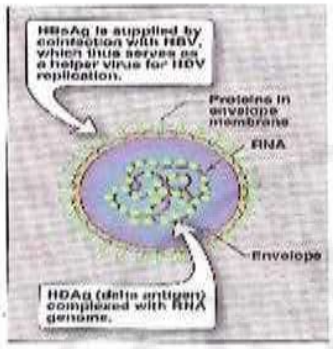
1- تثقيف المجتمع حول أهمية فيروس التهاب الكبد C وطرق انتقاله. 2- تعقيم الأدوات الجراحية والواخزة واستعمال المحاقن لمرة واحدة. 3- مراقبة الدم ومشتقاته واستبعاد الوحدات الملوثة.

وبينما قد يستغرق إنتاج لقاح فعال ضد HCV سنوات عديدة، فإن الأبحاث ما تزال قائمة لجعل هذا الحلم حقيقة.

فيروس التهاب الكبد D: Hepatitis D Virus (HDV):

فيروس التهاب الكبد D يسمى عامل دلتا (Delta Agent) ويشاهد في الطبيعة مترافقاً مع فيروس التهاب الكبد B، ووجوده يزيد شدة المرض ويسبب حدوث التهاب كبد صاعق، وعند مرضى التهاب الكبد المزمن بالفيروس B يزيد خطر حدوث التشمع وسرطانة الخلية الكبدية.

1- صفات الفيروس: لا يصنف الفيروس مع أية مجموعة من الفيروسات الطبية، فهو يحتوي على جينوم مؤلف من RNA وحيد الطاق حلقي مع قطبية سالبة، يحيط به بروتين وحيد هو عبارة عن المستضد دلتا (Delta Antigen).



الشكل رقم 4-4: بنية فيروس التهاب الكبد D

في الجزئيات الخامجة يحاط الجينوم مع البروتين دلتا بغلاف مؤلف من المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد B (HBsAg)، يتكاثر الفيروس ضمن نواة الخلية الكبدية حيث يستنسخ الجينوم معتمداً على أنظيمات الخلية الكبدية بمعزل عن فيروس التهاب الكبد B. الذي تنحصر مهمته بتأمين المستضد السطحي HBsAg للغلاف.

2- السراية والإمراضية:

لأنه يترافق مع فيروس (HBV) فله نفس طرق السراية والانتقال. يسبب نفس الأذيات الكبدية ولكن وجودهما معاً يسبب أذية أكبر وأشد للخلايا الكبدية.

3- التظاهرات السريرية: تشبه الإصابة بالفيروس D من الناحية السريرية الإصابة بالفيروس B، إلا أن الأعراض غالباً ما تكون أشد وخاصة في حالة الخمج المرافق Superinfection، حيث يزداد احتمال حدوث التهاب الكبد الصاعق، كما قد يحدث اعتلال كبدي دماغي. وإن المشاركة بين فيروس التهاب الكبد D وفيروس التهاب الكبد B عند مرضى مصابين سلفاً بالخمج المزمن بالفيروس B هو أكثر خطورة على حياة المريض.

4- التشخيص: نفس الطرق المستخدمة لتشخيص فيروس التهاب الكبد B، حيث يتم كشف المستضد دلتا والأضداد النوعية له من نمط IgM، ويشير ذلك إلى الخمج الحاد، ويكشف الـ RNA الفيروسي بواسطة التهجين أو بالـ PCR.

5- المعالجة: لا توجد معالجة نوعية لخمج HDV.

6- الوقاية: نفس الطرق الوقائية المستخدمة في حالة التهاب الكبد الفيروسي B ويستخدم لقاح التهاب الكبد B في الوقاية من الإصابة بالتهاب الكبد D.

فيروس التهاب الكبد E: Hepatitis E Virus (HEV):

1- صفات الفيروس:

فيروس التهاب الكبد E (HEV) يصنف حالياً مع فصيلة فيروسات الكالسي Calciviridae، وهو فيروس من فيروسات RNA وحيد الطاق ليس له غلاف ويقيس 27-32 نانومتر.

2- الوبائيات والسراية:

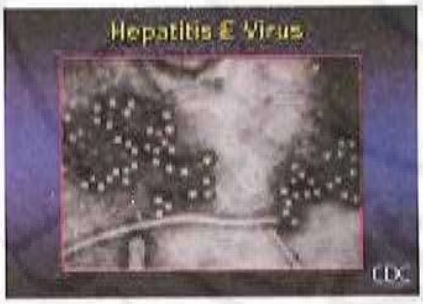
التهاب الكبد E واسع الانتشار عالمياً، ولكنه يكثر في المناطق المدارية والمناطق قليلة العناية الصحية، ويترافق انتشاره مع فصل الشتاء وحدوث الطوفانات الموسمية. تحدث العدوى بالفيروس بشكل أساسي بالطريق الفموي البرازي، ويمكن أن ينتقل عن طريق الدم.

3- التظاهرات السريرية:

يمتد دور الحضانة من 2 إلى 8 أسابيع، ولا تختلف الأعراض السريرية لهذا الخمج عن بقية الأخماج الكبدية، وهناك أشكال لا عرضية ولا برقانية ولا يحدث إزمان، حيث يزول الفيروس من الجسم خلال أسابيع أو أشهر قليلة. تشاهد الأشكال الشديدة من الخمج عند الحوامل، حيث تؤدي إلى الوفاة عند 20% من الحوامل المصابات بالفيروس.

4- التشخيص:

يكشف الفيروس في البراز بالمجهر الإلكتروني أو بكشف الـ RNA الفيروسي في البراز أو المصل باستخدام تقنيات الـ PCR وتكشف الأضداد في المصل باستخدام الإليزا ELISA.



شكل رقم 4-5: شكل الفيروس E بالمجهر الإلكتروني.

5- المعالجة:

عرضية، إذ لا يوجد علاج نوعي.

6- الوقاية:

التقيد بقواعد النظافة الشخصية والعامة وتأمين مياه الشرب النظيفة.

فيروس التهاب الكبد F: Hepatitis F Virus (HFV):

التهاب الكبد الفيروسي F هو شكل نادر جداً من التهابات الكبد، سببه خمج بفيروس تم اكتشافه في أوروبا الشرقية والولايات المتحدة الأمريكية والهند عام 1994 بواسطة المجهر الإلكتروني في براز بعض المرضى، حيث عزل جزيء شبيه بالفيروس كروي يقيس 27-37 نانومتر، ويحتوي على DNA مضاعف، له نفس أعراض التهاب الكبد A وأبرزها اليرقان ويعتقد أنه ينتقل بالطريق الفموي الغائطي، وليس له علاج نوعي، ولا يوجد لقاح له.

لا يتوفر حالياً فحص مصلي لكشف الحالات الحادة، إنما يمكن إجراء فحص بالمجهر الإلكتروني لبراز المرضى السلبيين للفحوصات المصلية النوعية لفيروسات الكبد الأخرى.

فيروس التهاب الكبد G: Hepatitis G Virus (HGV):

اكتشف عام 1995 وهو ينتمي إلى فصيلة الفيروسات المصفرة Flaviviridae مثل فيروس التهاب الكبد C ويحتوي على RNA خطي غير مجزأ وهو يشبه في بنيته الفيروس C (HCV).

يعتبر مسؤولاً عن 0.3% من التهابات الكبد الحادة.

طرق انتقاله هي نفس طرق انتقال فيروسات التهابات الكبد C و B، الإصابة به لوحده أقل شدة من الإصابة بفيروس C (HCV). يمكن أن يصادف تشارك بين الإصابة بـ HGV و HCV وذلك بسبب الاشتراك بعوامل الخطورة وطرق الانتقال وعندها تكون الإصابة أشد.

التشخيص يكون باستخدام (RT-PCR) وقد طورت اختبارات إليزا للكشف عن أضداد HGV. المعالجة هي نفسها المستخدمة في التهاب الكبد C (HCV).

الفصل الخامس

فيروسات RNA إيجابية الطاق

Positive-Strand RNA Viruses

مقدمة: إن هذه الفيروسات يحوي جينومها على RNA إيجابي الطاق أي يلعب الجينوم الخاص بها كـ RNA رسول (mRNA) في الخلايا المصابة، وتضم عدد من الفصائل.

- فصيلة الفيروسات البيكورناوية **Picornaviridae**
- فصيلة الفيروسات الطّخائيّة **Togaviridae**
- فصيلة الفيروسات المصفّرة **Flaviviridae**
- فصيلة الفيروسات الكالسي **Caliciviridae**
- فصيلة الفيروسات المكلّلة **Coronaviridae**

تسبب الفيروسات العائدة لهذه العائلات طيفاً واسعاً من الأمراض، ولكن تشترك بعدد من الصفات هي:

- تتكاثر داخل الهيولى.
- الجينوم الخاص بها يلعب دور RNA رسول ويكون معدي.
- الـ RNA لا يكون مجزأ.
- الفيريون لا يحوي أنظيمات.
- البروتينات الخاصة بالفيروس هي بروتينات تركيبية.

بعض هذه الفيروسات مغلف والبعض الآخر غير مغلف.

- فصيلة الفيروسات البيكورناويه: Picornaviridae:

تتصف الفيروسات العائدة لها بأنها صغيرة، غير مغلفة متناظرة، يحوي الجينوم على RNA وحيد الطاق غير مجزأ، وأربعة بروتينيات بنيوية.

تقسم فصيلة الفيروسات البيكورناوية إلى خمسة أجناس:

- الفيروسات المعوية Entero Viruses
- الفيروسات الأنفية Rhino Viruses
- الفيروسات القلبية Cardio Viruses
- الفيروسات القلاعية Aphtho Viruses
- الفيروسات الكبدية Hepato Viruses

- الفيروسات المعوية Entero Viruses

الخواص العامة:

تضم هذه الفيروسات أكثر من 70 نوعاً وهي فيروسات صغيرة يبلغ قطرها 20-30 نانومتر، وذات حمض نووي RNA وحيد السلسلة، وهي غير مغلفة وتتكون من قفيصة عشرينية الوجوه.

تتضاعف في هيولى الخلية المضيفة، وهي مقاومة للإيتر والكحول والمنظفات وتبطل فعاليتها بالتسخين بدرجة 55 درجة مئوية لمدة نصف ساعة.

إذا وجدت شوارد الكالسيوم والمغنزيوم في السوائل الحاوية على هذه الفيروسات تصبح أكثر مقاومة عند تعرضها للحرارة. يحافظ الحليب والبوظة على قدرة الفيروس الخمجية لاحتوائها على شوارد الكالسيوم. تبطل فعالية هذه الفيروسات بالفورمول وبالبتابروبيولاكتون

وبالمؤكسدات كاليود والماء الأكسجيني وبوجود بعض الملونات كالأحمر المعتدل، وهي لا تتأثر بالحامض المعدي.

تصيب الفيروسات المعوية بشكل رئيسي السبيل المعوي ولذلك سميت بهذا الاسم لأنه الموقع الرئيسي لتضاعفها، وأول ما عزلت كان ذلك من عينات مأخوذة من السبيل الهضمي، وهي مسؤولة عن أمراض كثيرة تصيب أعضاء خارج وداخل السبيل الهضمي، وكل نوع مصلي منها له تناذرات سريرية مختلفة ومتعددة، وطبيعة وشدة الأعراض تختلف حسب العمر.

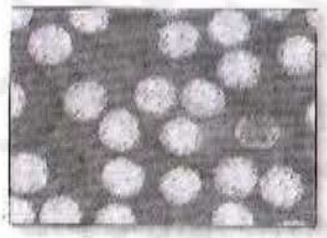
تضم الفيروسات المعوية عدة أنواع أهمها:

- فيروس السنجابيَّة: Polio Virus:

يعد فيروس السنجابية المسبب لالتهاب سنجابية النخاع (Poliomyelitis) والذي يدعى شلل الأطفال. حيث قام العالم ك. لاندشتاينر (Karl Land Steiner) بأول ربط بين العامل الممرض والشلل عام 1908، وفي عام 1949 استطاع العلماء استنباته على المزارع الخلوية، مما ساعد العالمان ج. سالك (Jonas Salk) وأ. سابين (Albert Sabin) بإنتاج اللقاحات في عامي 1956 و1961.

1- صفات الفيروس:

هو فيروس صغير قطره 20-30 نانومتر ذو حمض نووي RNA وحيد السلسلة ومحفظة مكعبة وله نفس خواص الفيروسات المعوية المذكورة سابقاً. الثوي الخاص به هو الرئيسات التي تضم الإنسان والقرود، وسبب ذلك هو ارتباط بروتين القفيصة بمستقبل لا يوجد إلا على أغشية خلايا الرئيسات. توجد ثلاثة أنماط مصلية للفيروس تعتمد على المحددات المستضدية المختلفة الموجودة على البروتينات الخارجية للقفيصة، ولا يوجد تفاعلات تصالب بين هذه الأنماط الثلاثة.



الشكل رقم 5-1: فيروس السنجابية كما يُرى بالمجهر الإلكتروني.

2- الوبائيات:

ينتقل فيروس السنجابية بالطريق البرازي الفموي ويتضاعف في البلعوم الفموي والمعي الدقيق والإنسان هو الثوي الطبيعي الوحيد. يتواجد هذا المرض في جميع أنحاء العالم وخاصة البلاد ذات المناخ المعتدل، وتحدث الوافدات في فصلي الصيف والخريف. نتيجة لنجاح اللقاح تراجعت حالات الإصابة بالتهاب سنجابية النخاع وتحدث الحالات النادرة للإصابة عند الأشخاص المعرضين للفيروسات المضعفة في اللقاح التي استعادت فوعتها وعند الأشخاص غير الممنعين المعرضين لفيروس السنجابية أثناء السفر خارج البلاد. يحدث التهاب سنجابية النخاع (شلل الأطفال) في جميع أنحاء العالم بتواتر مختلف، ففي البلدان النامية وخصوصاً المناطق التي فيها العناية الصحية الشخصية والعامة ضعيفة يتعرض الأطفال بعمر صغير للخمج، ويعانون غالباً من أخماج لا عرضية. أما في البلدان المتقدمة فإن التعرض للفيروس يكون متأخراً عادةً مع زيادة تواتر الخمج العرضي بين غير الممنعين.

3- الإمراضية والمناعة:

يتضاعف الفيروس في البلعوم الفموي والمعي الدقيق وخاصة في النسيج اللمفاوي،و ينتشر الفيروس عبر الدم إلى الجملة العصبية المركزية كما يمكن أن ينتشر بشكل راجع على طول المحاور الأسطوانية للأعصاب.

وفي الجملة العصبية المركزية يتضاعف الفيروس في العصبونات الحركية المتوضعة في القرن الأمامي للنخاع الشوكي، ويؤدي موت هذه العصبونات إلى شلل العضلات المعصبة بها. كما يصيب الفيروس جذع الدماغ مؤدياً إلى التهاب سنجابية النخاع البصلي مع شلل تنفسي، ولكنه نادراً ما يؤذي القشر الدماغي.

تلعب المناعة الخلطية الدور الأكبر في إحداث المناعة عند المصابين، وتكون الأضداد من نوع IgA المعوي الموضعي و IgG الخلطي تجاه النمط المصلي النوعي، وتؤدي الإصابة إلى مناعة نوعية للنمط مدى الحياة.

4- التظاهرات السريرية:

تتراوح فترة الحضانة بين 10-14 يوماً وتختلف التظاهرات السريرية للإصابة بفيروس شلل الأطفال فهي تأخذ أشكالاً عديدة:

1- الخمج اللاعرضي **Asymptomatic infection**: حيث يمثل 90-95% من الحالات.

2- الخمج المجهض **Abortive infection**: وهو أشيع شكل سريري وهو مرض حموي خفيف يتميز بالصداع وتقرح البلعوم والغثيان والإقياء، ويشفى معظم المرضى عفوياً، ولا توجد فيه علامات عصبية ويكون السائل الدماغي الشوكي طبيعياً.

3- الخمج اللاشللي **Nonparalytic infection**: الأعراض هي نفسها المذكورة في الخمج المجهض عدا أن الصداع والغثيان والإقياء هنا أكثر شدة ويضاف وجود ألم وصلابة في العضلات الخلفية للعنق والجذع والأطراف. وتعد صلابة النقرة والعمود الفقري علامة تشخيصية أساسية.

4- التهاب سنجابية النخاع الشللي **Paralytic poliomyelitis**: الأعراض هي نفسها في الخمج اللاشللي يضاف إليها ضعف في مجموعة أو أكثر من المجموعات العضلية الهيكلية أو القحفية، ولكن قد يكون الشلل هو العلامة الأولى للمرض في بعض الحالات، ويسبق حدوث الشلل صلابة العنق والظهر، كما أن الألم في الأطراف وفرط الحساسية يبدأ بحدوث الشلل الذي يكون رخواً غير متناظر ويصيب الأطراف السفلية أكثر من العلوية والعضلات الكبيرة أكثر من الصغيرة بدون فقدان للحس، وتدل عسرة التنفس على ضعف عضلة الحجاب الحاجز والعضلات الوربية.

5- متلازمة ما بعد التهاب سنجابية النخاع الشللي: حوالي 20-30% من المرضى الذين يتعافون من التهاب سنجابية النخاع الشللي يعانون من جديد من ضعف عضلي وألم وضمور بعد 25-35 سنة من الإصابة الحادة.

5- الإنذار:

يحصل ضعف دائم في حوالي 2/3 المرضى المصابين بالتهاب سنجابية النخاع الشللي، الشفاء التام ضعيف الاحتمال عندما يكون الشلل الحاد شديداً. والمرضى الذين طبق لهم التهوية الاصطناعية لإصابتهم بالشلل التنفسي نادراً ما يشفون بدون ترك بعض العجز الدائم.

6- التشخيص:

- **التشخيص المباشر:** تؤخذ عينة من البلعوم خلال الأيام العشرة الأولى من بداية المرض، وتؤخذ من البراز خلال 2-3 أسابيع من بداية المرض، ويمكن أن تؤخذ أحياناً من الدم أو من السائل الدماغي الشوكي، وتزرع العينة على خلايا الزرع المناسبة، ويتصف التأثير الممرض للخلايا (CPE) بأنه سريع الظهور (بعد 24-48 ساعة) من الزراعة. ويتم تمييز الفيروس بإجراء اختبار التعديل Neutratization Test (NT) باستعمال مصول حاوية على الأجسام الضدية للأنماط المصلية الثلاثة (III, II, I) للفيروس.

- **التشخيص غير المباشر:** ويبحث عن الأجسام الضدية في مصل المريض بإجراء الاختبارات المصلية كاختبار التعديل، واختبار تثبيت المتممة، ويجب أن يعاد الاختبار بعد 15 يوماً، وتستعمل أيضاً الإليزا (ELISA) لهذا الغرض.

7- المعالجة:

لا توجد معالجة مضادة لفيروس التهاب السنجابية، وتعد المعالجة الداعمة أساسية وتتضمن الراحة التامة والمسكنات والكمادات الحارة والوضعية المناسبة لتجنب التشوهات الهيكلية، مع علاج فيزيائي مناسب، وتطبق الحركات الفاعلة والمنفعلة حالما يزول الألم، والحفاظ على الطريق الهوائي مفتوح ومص المفرزات وإعطاء الأكسجين والتهوية الآلية عند الضرورة.

8- الوقاية:

تتم بإعطاء اللقاحات وهي نوعان: اللقاح المقتول (سالك) واللقاح الحي المضعف (سابين). كلا اللقاحين يحرضان الأضداد الخليطة التي تعدل الفيروس الداخل إلى الدم، وبالتالي تمنع إصابة

الجملة العصبية المركزية وحدوث المرض. ويفضل حالياً اللقاح الحي لأنه يقطع الانتقال البرازي الفموي بتحريضه الـ IgA الإفرازي في السبيل المعدي المعوي ويتحرض الـ IgA بالفيروس الحي المضعف لأنه يتضاعف في السبيل المعدي المعوي بينما لا يفعل اللقاح المقتول ذلك. ولأن إعطاءه أسهل بشكل نقط عن طريق الفم وللقاح الحي أربعة مساوئ:

1- قد يستعيد الفيروس المضعف فوعته ويحدث المرض في حالات نادرة جداً.

2- يمكن أن يسبب المرض عند معوزي المناعة.

3- يمكن أن تحد إصابة السبيل المعدي المعوي بفيروسات معوية أخرى من تضاعف فيروس اللقاح فتنقص المناعة.

4- يجب أن يحفظ مبرداً لأن الحرارة تعمل على تعطيل الفيروس الحي.

يعتقد بأن مدة المناعة الحاصلة بعد التلقيح باللقاح الحي المضعف أطول من تلك الحاصلة بعد التلقيح باللقاح المقتول، ولكن ينصح بجرعات داعمة لكليهما. يستخدم اللقاح المقتول للتلقيح البدئي للكهول غير الممنعين، لأن خطورة المرض من اللقاح الحي أعلى عند الكهول منها عند الأطفال، ولتلقيح معوزي المناعة. يحوي كلا اللقاحين الأنماط المصلية الثلاثة، ويجب أن يعطى اللقاح الحي بعمر 2-4-6-18 شهراً مع جرعة داعمة عند دخول المدرسة أي بعمر 5 سنوات.

- فيروسات كوكساكي: Coxsackie Viruses:

أحد أنواع الفيروسات المعوية، وتعود تسميتها بهذا الاسم نسبة إلى بلدة كوكساكي قرب نيويورك، حيث عزل الفيروس لأول مرة. تقسم فيروسات الكوكساكي إلى زمرتين A و B، حيث تضم الزمرة A 24 نوع مصلي، والزمرة B 6 أنواع مصلية.

1- الوبائيات والعدوى:

تنتقل فيروسات الكوكساكي بشكل رئيسي بالطريق البرازي الفموي، إلا أن الرذاذ التنفسي يلعب دوراً بالعدوى، وهذه الفيروسات تتضاعف في البلعوم والسبيل المعوي، والإنسان هو الثوي

الطبيعي الوحيد، وتحدث أخماج فيروسات الكوكساكي في جميع أنحاء العالم وخاصة في الصيف.

2- التظاهرات السريرية للزمرة A:

1- الخناق الحلئي: يتصف بالحمى والتهاب البلعوم وعسرة البلع وألم بطني واحمرار البلعوم مع ظهور حويصلات بيضاء أو صفراء، وغالباً ما يشاهد عند الأطفال ويشفى تلقائياً.

2- متلازمة داء الفم واليد والقدم: هو طفح جلدي حويصلي شديد ينتشر على الراحتين والأخمصين، ويمكن أن ينتشر للساعدين والساقين، مع تقرحات تظهر على الفم والبلعوم.

3- التهاب ملتحمة نزفي: هو عبارة عن ألم عيني ورهاب ضوء ودماع ونزوف تحت الملتحمة.

4- تظاهرات هضمية: إسهال.

5- تظاهرات تنفسية: خمج تنفسي علوي.

6- إصابة الجهاز العصبي المركزي: يوجد 3 أشكال سريرية ــ التهاب سحايا عقيم ــ شلل عابر يشفى دون عقابيل ــ تناذرات التهاب الدماغ.

3- التظاهرات السريرية للزمرة B:

1- الألم الجنبي (داء بورن هولم): يتصف بألم جنبي شديد في الصدر وأعلى البطن يشتد أثناء السعال والتنفس بسبب إصابة العضلات الوربية بالخمج، ويترافق مع ارتفاع بالحرارة، ويمكن أن يدوم من يوم لأسبوعين.

2- إصابة الجهاز العصبي المركزي: كما هو الحال في فيروس الكوكساكي A.

3- التهاب عضلة القلب والتامور: الوفيات فيه عالية خصوصاً عند الرضع، وعند الأطفال الأكبر سناً يمكن أن يسبب قصور قلب.

4- التظاهرات التنفسية والهضمية: مشابهة لتلك المسببة بفيروس الكوكساكي A.

5- **داء سكري:** يحدث عند الفئران بالنوع (B4) بسبب تخريب جزر لانغرهانس بالبنكرياس، ويتوقع حدوث دور مشابه عند الإنسان.

وهناك إصابات صامتة تشمل الزمرتين السابقتين.

4- التشخيص:

يأخذ عينات من مفرزات البلعوم أو من البراز أو من الإصابات الجلدية المخاطية أو من السائل الدماغي الشوكي أو من مفرزات الملتحمة أو من خزعة من العضلات. تزرع الفيروسات على المستنبتات الخلوية أو تحقن إلى فأر حديث الولادة. يمكن إجراء التشخيص المصلي بالتحري عن الأضداد النوعية.

5- المعالجة والوقاية:

لا توجد معالجة مضادة للفيروس، ولا يتوفر لقاح له.

- فيروس الإيكو: Echovirus:

ينتمي فيروس الإيكو إلى الفيروسات المعوية وله أكثر من 34 نوع مصلي. وتسميه الفيروس ECHO مأخوذ من أوائل الكلمات Enteric Cytopahic Human Orphan أي الفيروس المعوي الممرض للخلايا اليتيم البشري. وسبب كلمة يتيم أن الفيروس لم يترافق مع أي مرض في البدء، أما الآن فهو يسبب مجموعة من الأمراض مثل أخماج الطرق التنفسية العلوية، والأخماج المعوية التي تتظاهر بالإسهال، والتهاب السحايا العقيم والتهاب الدماغ والتهاب العضلة القلبية.

1- التشخيص:

بعزل الفيروس على المستنبتات الخلوية الخاصة، ويمكن الاعتماد على كشف الأضداد النوعية بالاختبارات المصلية.

2- المعالجة والوقاية:

لا توجد معالجة نوعية له ولا يوجد لقاح أيضاً.

- الفيروسات الأنفية:

وهي الجنس الثاني من فصيلة الفيروسات البيكورناوية. تسبب الفيروسات الأنفية الزكام (Common cold). وهي تختلف عن الفيروسات المعوية بأنها لا تقاوم الحموضة وتتكاثر ضمن مخاطية الأنف حيث درجة الحرارة مناسبة لتكاثرها وهي أخفض من درجة حرارة الجسم. يوجد أكثر من 100 نوع مصلي لها، وهذا يجعل تحضير لقاح ضدها غير ممكن.

تنتقل بالقطيرات التنفسية وأيضاً بالأيدي الملوثة، وذروة الإصابة بها تحدث في فصلي الخريف والشتاء، ولما كانت المناعة بعد الخمج نوعية للنمط المصلي وتستمر فترة قصيرة فقط، وكان عدد الأنماط المصلية كبير، فإن إمكانية إصابة نفس الشخص أكثر من مرة خلال فترة زمنية قصيرة ممكن.



الشكل رقم 5-2: إمراضية الفيروسات التنفسية

1- التظاهرات السريرية:

بعد فترة حضانة من 2-3 أيام تبدأ الأعراض بالتهاب نزلي في الأنف والأغشية المخاطية للبلعوم مع وذمة وخروج مفرزات رائقة وصداع وألم بالبلعوم، ولا يوجد حمى عادة.

2- التشخيص:

يكشف الفيروس بفحص مفرزات الأنف، وتكون نسبة طرح الفيروس مرتفعة عندما تكون المفرزات رائقة. يوضع التشخيص سريرياً. أما استنبات الفيروسات فيجري لغايات علمية أو عند القيام بدراسات وبائية.

3- المعالجة والوقاية:

المعالجة عرضية، والوقاية تكون بتجنب التماس المباشر مع المرضى.

فصيلة الفيروسات الطّخائيّة: Togaviridae:

تتميز الفيروسات الطّخائيّة بأنها مغلفة متناظرة جينومها عبارة عن RNA وحيد الطاق إيجابي، ولها ثلاثة بروتينات بنيوية أحدها يمثل بروتين القفيصة Capsid Protein (C) التي تحيط بالجينوم بينما البروتينان الآخران E1 وE2 هما بروتينان سكريان يمثلان الأشواك (Spikes) التي تمتد من الطبقة الشحمية المضاعفة مشكلة مستضد الراصة الدموية (H) Hemagglutinin. تقسم فصيلة الفيروسات الطّخائيّة إلى جنسين فيروسات ألفا Alpha Viruses وفيروسات روبي Rubi Viruses.

فيروسات ألفا: Alpha Viruses:

هي عبارة عن 26 فيروساً منقولة بالمفصليات Arboviruses مأخوذة من (Arthropod-born Viruses) حيث تنتقل للإنسان والحيوانات الأليفة عن طريق لدغ البعوض. وبعد لدغة البعوضة تتكاثر الفيروسات ضمن الأعضاء المستهدفة وخاصة الجملة العصبية المركزية.

أغلب الحالات لا تترافق مع أعراض سريرية وتكشف فقط بالفحوص المخبرية أي بارتفاع عيار الأضداد الموافقة.

الوقاية تكون بالقضاء على أماكن تكاثر البعوض وبإعطاء لقاح فيروس التهاب الدماغ الخيلي الفنزويلي في الأماكن الموبوءة.

فيروسات الروبي: Rubiviruses:

فيروس الحصبة الألمانية (الحميراء): Rubellavirus:

فيروس الحصبة الألمانية هو العضو الوحيد في جنس فيروسات الروبي.

1- صفات الفيروس:

يحوي على جينوم من RNA مفرد الطاق إيجابي تحيط به قفيصة عديدة الوجوه يبلغ قطرها 50-75 نانومتر يغلفها غلاف ليبوبروتيني، تبرز من الغلاف أشواك تحتوي على الراصة الدموية Hemagglutinin.

يتضاعف الفيروس ضمن هيولى الخلية المضيفة وتخرج الفيروسات البنات من الخلية بطريقة البرعمة.

له نمط مستضدي واحد، والأضداد الموجهة ضد الراصة الدموية تعدل قدرته على الخمج. الإنسان هو الثوي الطبيعي له.

2- الوبائيات والسراية:

ينتقل الفيروس عبر القطيرات التنفسية ومن الأم إلى الجنين عبر المشيمة. يحدث المرض في جميع أنحاء العالم وتحدث الأوبئة في المناطق التي لا يستخدم فيها اللقاح كل 6-9 سنوات.

تناقص معدل انتشار الحصبة الألمانية منذ أن تم تطبيق اللقاح عام 1969. يكون الشخص المصاب معدي لمدة 7 أيام قبل ظهور أية أعراض ويستمر لمدة 4 أيام بعد ظهور الأعراض.

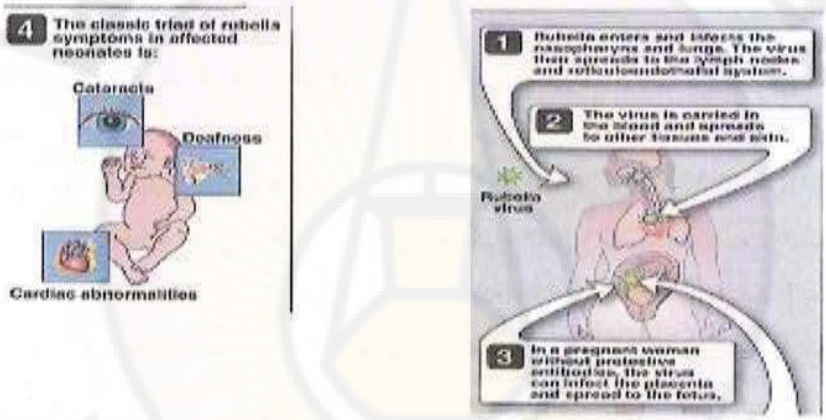
3- الإمراضية والمناعة:

يحدث التضاعف البدئي للفيروس في البلعوم الأنفي والعقد اللمفاوية الموضعية ثم ينتشر منها إلى الأعضاء الداخلية والجلد عبر الدم.

لم يتضح سبب الطفح إذ ربما يكون ناجماً عن التهاب الأوعية الشعرية المتواسط بآليات مناعية. يؤدي الخمج الطبيعي لمناعة مدى الحياة. تعبر الأضداد المشيمة وتؤدي لوقاية حديثي الولادة.

4- التظاهرات السريرية:

تدعى الحصبة الألمانية بحصبة الثلاثة أيام بعد فترة حضانة تستمر 14-23 يوماً تبدأ الأعراض البادرية وهي: دعث ــ حمى ــ قهم ــ ألم رأس ــ التهاب ملتحمة متوسط ــ سيلان أنف ثم يتطور الطفح بعد 1-5 أيام من بدء الأعراض.



الشكل رقم 5-3: إمراضية الحصبة الألمانية

يبدأ الطفح على الوجه والجبهة ويترقى باتجاه الأسفل ليشمل الأطراف. يشفى خلال 3 أيام بدون عقابيل، وإن شفاء الطفح يكون بنفس ترتيب انتشاره. يكون الطفح على شكل لطاخات وحطاطات زهرية، وتظهر ضخامة عقد لمفاوية خاصة خلف الأذن وخلف الرقبة. وقد تحدث آلام مفصلية عند 10-15% من المراهقين والبالغين ناجمة عن المعقدات المناعية. تختفي الأعراض عادة خلال 4 أيام عدا الألم المفصلي الذي يستمر لأسبوع أو أسبوعين.

- الحصبة الألمانية الولادية:

تتم العدوى من الأم الحامل عبر المشيمة للجنين، وقد يتلو الخمج داخل الرحم إسقاط عفوي أو تحدث التشوهات الولادية في:

- 50% من الحالات عند تعرض الأم غير الممنعة سابقاً لفيروس الحصبة الألمانية خلال الشهر الأول.
- 20% من الحالات عند تعرض الأم خلال الشهر الثاني للحمل.
- 10% من الحالات عند تعرض الأم خلال الشهر الثالث للحمل.

أكثر التشوهات الولادية حدوثاً هي الساد العيني، الزرق أو العمى ــ الآفات القلبية ــ التخلف العقلي وصغر الرأس والصمم. تدعى هذه الأعراض مجتمعة بمتلازمة الحصبة الألمانية الولادية Congenital Rubella Syndrome (CRS). ويحمل الوليد الفيروس في أماكن مختلفة مثل المفرزات الأنفية، البول، البراز، السائل الدماغي الشوكي، العين، النقي، الكريات البيض. يستمر الطرح الفيروسي عدة أشهر وحتى سنة بعد الولادة وبوجود إصابة عينية (ساد) يمكن عزل الفيروس من أوساط العين حتى عدة سنوات، وبالتالي يكون الوليد مصدر عدوى للأشخاص المحيطين به.

5- التشخيص:

- **الفحص السريري** ورؤية الاندفاعات المرافقة وضخامة العقد اللمفاوية الرقبية توجه نحو التشخيص ولكن لا يعتمد عليها.

- **الفحوص المخبرية:** سواءً بعزل الفيروس أو بكشف الأضداد بالمصل.

هي الوسائل الوحيدة لتأكيد التشخيص.

عزل الفيروس يتم بزرعه من المفرزات البلعومية الأنفية أو من البول أو من السائل الدماغي الشوكي وكل عضو في الجسم ويتم ذلك في مخابر اختصاصية مرجعية. أما عندما يشتبه

بالإصابة بالحصبة الألمانية عند الحامل فإن الطريقة التشخيصية الأكثر مصداقية هي المقايسة المناعية الأنظيمية الإليزا (ELISA) للأضداد IgM. أما لتأكيد إصابة الجنين فيمكن إجراء الـ PCR لكشف الـ RNA الفيروسي للحصبة الألمانية داخل السائل الأمنيوسي.

يحوي مصل الرضيع المصاب ضد من نوع IgM مكتسب بشكل فاعل وضد من نوع IgG مكتسب بشكل منفعل من الأم، وبعد الشهر السادس يفقد الرضيع الـ IgG المكتسب عبر المشيمة، وعند بلوغه السنة من العمر يكون الـ IgG المكتسب بصورة فاعلة هو ضد الحصبة الألمانية المسيطر.

عندما يصاب الإنسان بالحصبة الألمانية ينتج الجسم نوعين من الأضداد IgM و IgG، الذي يستمر مدى الحياة هو ال IgG أما الـ IgM فيتناقص عادة خلال 6 أشهر.

6- المعالجة:

لا توجد معالجة مضادة للفيروس، وتكون المعالجة عرضية، أما الأطفال المولودون ومعهم متلازمة الحصبة الألمانية الولادية (CRS) فيجب عزلهم ، وأن يقوم على العناية بهم أشخاص تعرضوا سابقاً للخمج بالحصبة الألمانية أو ممنعين ضدها. يمكن تصحيح التشوهات القلبية جراحياً.

7- الوقاية:

باستخدام اللقاح وهو فيروس حي مضعف يعطى للأطفال بعمر 15 شهراً بالمشاركة مع لقاح الحصبة والنكاف Measles Mumps Rubella (MMR) ويعطى أيضاً للشابات اللواتي لسن ممنعات ولا حوامل. ويجب عدم إعطائه للمرضى مضعفي المناعة أو للنساء الحوامل كونه فيروساً حياً ويمكن إعطاؤه أثناء الإرضاع.

الفيروسات المصفّرة: Flaviviridae

أعضاء هذه الفصيلة هي فيروسات مغلفة تحوي جينوم RNA وحيد الطاق مع ثلاثة بروتينات بنيوية، تكون القفيصة بشكل عشيريني الوجوه متناظر. وحالياً تقسم فصيلة الفيروسات المصفرة إلى ثلاثة أجناس:

- الفيروسات المصفّرة Flaviviruses
- فيروسا التهاب الكبد C وG Hepatitis C and G Viruses
- فيروسات الطاعون وهي فيروسات حيوانية Pestiviruses

الفيروسات المصفّرة: Flaviviruses:

يتألف جنس الفيروسات المصفّرة من 60 فيروساً، كثير منها لها أهمية من حيث إصابتها للإنسان مثل: فيروس الحمى الصفراء ــ فيروس النيل الغربي ــ فيروس التهاب الدماغ لسانت لويس ــ فيروس التهاب الدماغ الياباني ــ فيروس حمى الضنك كلها تنتقل عن طريق لدغ البعوض، أما فيروس التهاب الدماغ المنقول بالقراد فهو ينتقل عن طريق لدغ القراد.

1- التظاهرات السريرية:

إن الإصابة بالفيروسات العائدة لجنس الفيروسات المصفّرة تتظاهر بأشكال سريرية مختلفة:

- التهاب الدماغ تسببه:
  - فيروسات التهاب الدماغ لسانت لويس.
  - فيروسات التهاب الدماغ الياباني.
  - فيروسات التهاب الدماغ المنقول بالقراد.
- الحمى النزفية يسببها فيروس الحمى الصفراء Yellow Fever Virus.
- حمى، ألم عضلي، طفح يسببه فيروس حمى الضنك Dengue Fever Virus.

- حمى، دعث، اعتلال عقدي لمفي، طفح، التهاب سحايا عقيم، التهاب سحايا ودماغ يسببه فيروس حمى النيل الغربي.

2- التشخيص:

يكون بالكشف عن الأضداد الموافقة لهذه الفيروسات ومراقبة ارتفاعها لأربعة أضعاف لدى أخذ عينتين من المصل أثناء الإصابة الحادة وفي مرحلة النقاهة. أو عزل الفيروس, أو الكشف عن المستضدات الفيروسية.

3- الوقاية:

تكون بإعطاء اللقاح الحي المضعف للوقاية من الإصابة بفيروس الحمى الصفراء، وفي الصين واليابان يستعمل حالياً لقاح مقتول للوقاية من فيروس التهاب الدماغ الياباني، وفي أوروبا يستخدم لقاح مقتول للوقاية من فيروس التهاب الدماغ المنقول بالقراد. إن القضاء على أماكن تكاثر البعوض يسهم بشكل كبير في إنقاص معدل الإصابة بهذه الأمراض.

- فيروسات الكالسي: Calciviridae:

فصيلة فيروسات الكالسي هي فيروسات صغيرة. قطرها 27 نانومتر، غير مغلفة لها شكل كروي والجينوم عبارة عن RNA مفرد الطاق غير مجزأ. ولها جنسان:

- فيروسات الكالسي Calciviruses

- فيروس التهاب الكبد E Hepatitis E Virus

فيروسات الكالسي: Calciviruses:

النوع الوحيد الإنساني الذي يمثلها هو فيروس نورولك Norwalkvirus وهو يتكاثر في الجهاز المعدي المعوي ويطرح مع البراز. الخمج بهذا الفيروس هو خمج فموي برازي ينتقل عن طريق الماء والطعام الملوث به. وهو المسؤول عن التهاب المعدة والأمعاء الحاد الوبائي الذي

يحدث بالمدارس وبالمخيمات وبالثكنات العسكرية وبالسجون. وهي تصيب البالغين والأطفال في سن المدرسة، ولكن لا تصيب الرضع.

1- التظاهرات السريرية:

تبدأ بغثيان وإقياء وإسهال وهذه الأعراض تستمر 24-48 ساعة و المرض محدد لذاته.

2- التشخيص:

بكشف الأضداد باستخدام الإليزا (ELISA).

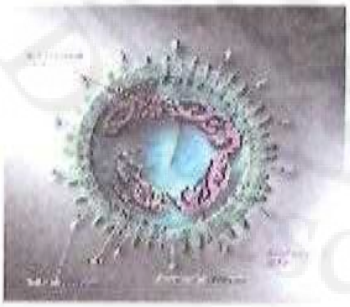
3- المعالجة:

لا توجد معالجة نوعية مضادة للفيروسات تعطى في مثل هذه الحالات. غسل الأيدي جيداً والعناية بالنظافة الشخصية تسهم بالحد من الإصابة بهذا الخمج.

الفيروسات المكلّلة: Coronaviridae:

فصيلة الفيروسات المكلّلة تظهر بالمجهر الإلكتروني وكأن لها تاجاً أو إكليلاً حول الغلاف وهذا النوع من الفيروسات من المسببات الشائعة لأمراض الجهاز التنفسي العلوي الخفيفة والمتوسطة الحدّة عند الإنسان، وقد أمكن عزلها أيضاً عند الرضع المصابين بالتهاب في المعدة والأمعاء. والفيروسات التاجية تصيب العديد من الثدييات والطيور.

1- صفات الفيروس:



الشكل رقم 5-3: شكل ترسيمي للفيروسات المكللة.

هو من الفيروسات المغلفة يبلغ قطره حوالي 60-130nm ويحتوي على RNA مفرد الطاق إيجابي القطبية يحيط به قفيصة Capsid، ويشير مصطلح التاج Corona إلى الهالة الظاهرة من الأشواك الناتئة من الغلاف عند فحص الفيروس بالمجهر الإلكتروني.

2- التظاهرات السريرية:

مرض السارس (متلازمة الالتهاب التنفسي الحاد) SARS

Severe Acute Respiratory Syndrome، حيث تم في تشرين الثاني من عام 2002 عزل فيروس من فئة الفيروسات المكللة Coronaviruses في جنوب الصين كان سبب للإصابة بمرض السارس (SARS)، ولكن تعاقب أجزاء الـ RNA فيه مغاير لبقية الفيروسات التاجية المعروفة سابقاً، وهذا ما دعى للقول بأنه فيروس تاجي جديد. هو يصيب جميع الأعمار، أعلى نسبة وفيات سجلت بين المرضى الذين كانوا يعانون من أمراض صدرية مزمنة. يسبب الفيروس التهاب رئوي لا نمطي. أما الأعراض والعلامات الدالة على الإصابة فهي الحمى التي تزيد عن 38 درجة مئوية وهي تظهر بعد فترة حضانة تمتد من 2-10 أيام، وتترافق مع قشعريرة وصداع وألم عضلي وسعال جاف وتتطور الأعراض إلى ضيق تنفس حاد وعندها يحتاج المريض إلى وضعة على جهاز التهوية الآلية. يطرح الفيروس عن طريق الطرق التنفسية خلال الـ 10 أيام التالية لظهور الأعراض، وعن طريق البراز خلال 13 يوماً من ظهور الأعراض.

3- الانتقال:

الطريق الرئيسي لانتشار المرض عن طريق الرذاذ التنفسي عندما يعطس أو يسعل مريض مصاب بالسارس، أو بالتماس المباشر مع أشياء ملوثة بالفيروس كمقابض الأبواب، المناشف...

يستطيع الفيروس أن يبقى حياً يومين في درجة حرارة الغرفة وبحدود أربعة أيام في البراز، ومن جهة أخرى فإنه يمكن أن يقتل بسهولة بالحرارة وبالعديد من المطهرات الشائعة.

4- التشخيص:

- بكشف الأضداد الموجهة للفيروس المسبب للسارس وهي من نوع الـ IgM وتكشف باكراً أما الأضداد من نوع الـ IgG فلا تظهر إلا بعد حوالي 10 أيام من العدوى وذلك باستخدام التألق المناعي (IF) أو المقايسة المناعية الخمائرية (الإليزا) ELISA.

- باستخدام تقنية Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR).

لاكتشاف الـ RNA الفيروس النوعي للسارس في المفرزات البلعومية الأنفية لدى المرضى خلال الأيام الثلاثة الأولى للعدوى.

- استخدام المزارع الفيروسية لاستنبات الفيروس المسبب.

- فحوص مخبرية أخرى: كنقص تعداد الكريات البيض واللمفاويات والصفيحات ارتفاع عيار الخمائر الكبدية الناقلة للأمين. صورة الصدر الشعاعية البسيطة تشير إلى وجود التهاب رئوي لا نمطي.

5- المعالجة:

لا يوجد حتى الآن لقاح أو دواء نوعي لهذا النوع من الفيروسات ويبلغ معدل الوفيات 4% ويقوم الأطباء الآن بإعطاء المصابين غلوبولينات مناعية مأخوذة من مصل مرضى تماثلوا للشفاء. ويعطى المرضى أدوية مضادة للفيروسات كالريبافيرين بالمشاركة مع الستيروئيدات القشرية. وتتم معالجة المرضى في المشفى مع الإقلال قدر الإمكان من حركة المريض، وقد أظهرت الرعاية الصحية الداعمة الجيدة والعناية المشددة تحسناً في الإنذار.

6- الوقاية:

تتم في الأماكن الموبوءة أو عند التعامل مع حالات مشتبه بإصابتها وذلك بوضع أقنعة واقية وارتداء القفازات الطبية وواقيات العيون و استخدام أدوات تستخدم لمرة واحدة قدر الإمكان، معالجة النفايات الطبية حسب المعايير الوقائية للأمراض السارية.

الفصل السادس

الفيروسات القهقرية Retroviridae

تضم فصيلة الفيروسات القهقرية عدداً كبيراً من الفيروسات الممرضة للحيوان، وتبين بأن بعضها يشكل أهمية بالنسبة للإنسان، وهي تتميز عن بقية الفيروسات من نوع الـ RNA باحتوائها على أنظيم الناسخة العكسية (reverse transcriptase) الذي يحول الـ RNA في جينوم الفيروس الوحيد الطاق إلى DNA ثنائي الطاق.

وتقسم فصيلة الفيروسات القهقرية إلى 7 أجناس، والمهم بالنسبة للإنسان جنسان:

- **جنس الفيروسات العدسية Lenti Viruses** الذي يضم فيروس العوز المناعي البشري المكتسب1 و2 (HIV-1 and -2) Human Immunodeficiency Virus.

- **جنس الفيروسات الورمية Onco Viruses** الذي يضم فيروسا ابيضاض الدم البشري 1 و2 (Human T-cell Leukemia Viruses 1 and 2) .

فيروس العوز المناعي البشري (HIV):

Human Immunodeficiency Virus:

هو سبب متلازمة العوز المناعي المكتسب (الإيدز) (AIDS) Aquired Immune Deficiency Syndrome.

1- الوبائيات:

سجلت في الولايات المتحدة الأمريكية لأول مرة في عام 1981 مجموعة من الأعراض عند مرضى من الشبان المثليين هي عبارة عن ـ ذات رئة بالمتكيس الرئوي جيروفيسي Pneumocystis jiroveci ـ ساركوما كابوزي ـ فقدان وزن مفاجئ ـ ضخامة عقد لمفاوية ـ

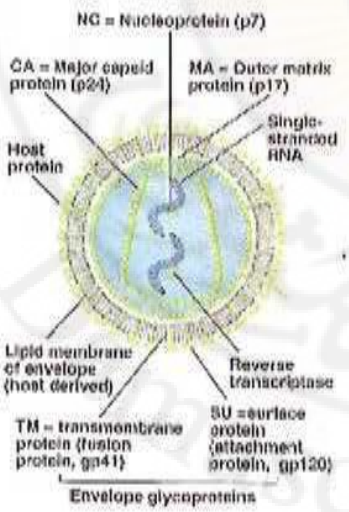
تعرق ليلي ــ تثبيط عام بالوظيفة المناعية، وهذه الأعراض مجتمعة دعيت بالإيدز (AIDS) أو بمتلازمة العوز المناعي المكتسب.

وفي عام 1984 اعتبر الإيدز مرضاً خمجياً سببه فيروس العوز المناعي البشري (HIV). وبعد ذلك توزعت الإصابات بين النساء والرجال العاديين غير المثليين، وينتشر النمط HIV-1 في جميع أنحاء العام أما النمط HIV-2 فانتشاره مقتصر على افريقيا تقريباً. بالرغم من توفر أدوية أدت إلى إبطاء سير المرض في الدول المتقدمة، إلاّ أن الدول النامية، والتي تشكل إصابات الإيدز فيها 95% من مجمل الإصابات العالمية لم تنل حصتها من هذه الأدوية بسبب أوضاعها الاقتصادية المتدنيّة.

في بداية عام 2000 كان عدد المخموجين أكثر من 43 مليون شخص في جميع أنحاء العالم وفي عام 2005 سجل 5 ملايين إصابة جديدة وبلغ عدد الوفيات 3.100.000.

2- صفات الفيروس:

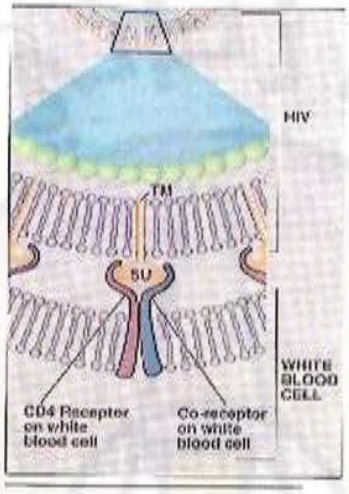
هو من الفيروسات المغلفة ويحصل على الغلاف من غشاء الخلية المضيفة، ويحوي الغلاف على أشواك Spikes ذات طبيعة غليكوبروتينية تسمى **gp41** و**gp120** الذي يرتبط بالمستقبلات **CD4** الموجودة على سطح الخلية المضيفة، يحيط الغلاف بقفيصة Capsid تأخذ شكلاً هرمياً تركيبها بروتيني تدعى **P24**، بين الغلاف والقفيصة يوجد بروتين يدعى **P17**. أما الجينوم فيتألف من سلسلتين من RNA أحادي الطاق إيجابي القطبية، مرتبط بشكل وثيق مع البروتين P7 ومع عدد من الأنظيمات وهي الناسخة العكسية Reverse Transcriptase والـ Integrase والبروتياز Protease.



الشكل رقم 6-1: بنية فيروس الإيدز.

3- تنسخ الفيروس:

يبدأ تنسخ الفيروس بالتصاق الأشواك Pg120 على مستقبلات خاصة تدعى CD4 موجودة على سطح الخلايا التائية المساعدة والخلايا اللفمية ووحيدات النوى والخلايا المتغصنة.



الشكل رقم 6-2: ارتباط الفيروس بسطح الخلايا اللمفية.

أما الدخول لداخل الخلية المضيفة فيحتاج لوجود مستقبل مساعد آخر هو أحد الكينات الكيميائية، وهذا ينتج من قبل الخلايا اللمفية والبالعات الكبيرة والخلايا التائية. والارتباط مع المستقبلات المساعدة يفعّل gp41 فيحدث التحام بين الغلاف الفيروسي وغشاء الخلية. بعد دخول اللب الفيروسي لداخل الخلية المضيفة يقوم أنظيم الناسخة العكسية reverse transcriptase باستخدام الـ RNA الناقل (tRNA) التابع للخلية المضيفة من أجل اصطناع DNA متممة للـ RNA الفيروسي، تدعى الـ DNA المكملة (C DNA) بطليعة الفيروس Provirus.

تتصف الـ reverse transcriptase الخاصة بفيروس الإيدز بكونها كثيرة الأخطاء، أي أنها أثناء تصنيعها الـ DNA المكملة (C DNA) تقع في الكثير من الأخطاء التي تؤدي إلى حدوث تبدلات في أزواج الأسس، وهذا يؤدي إلى عدم الثبات الوراثي للفيروس وإنتاج أنسال وذرار فيروسية جديدة مختلفة مستضدياً أثناء تضاعف الفيروس ضمن الخلايا المخموجة، وبالتالي

يساهم في تغيير سير الإمراضية، ووقاية الذراري الفيروسية الجديدة من المناعة المتكونة تجاه أسلافها.

بعد تكون الـ (C DNA) يتجه إلى نواة الخلية المصابة ويندمج مع الصبغي الخلوي بمساعدة أنظيم الـ Integrase الفيروسي، ثم يتم ترجمته ونسخه وكأنه صبغي خلوي، حيث تتكون بعد ذلك نسخ من الـ RNA الفيروسية بواسطة RNA بوليميراز خلية الثوي ويترجم إلى العديد من عديدات البروتين، ويتم ذلك خارج النواة. يقوم بعدها أنظيم البروتياز Protease الفيروسي بقطع الأجزاء الفيروسية من عديدات البروتين الناتجة ليشكل العناصر البنيوية للفيروس.

بعد انتهاء تجميع الفيروسات تخرج من الخلية المخموجة، ويصبح الفيروس قادراً على إخماج خلايا أخرى بنفس الخطوات.

4- الانتقال والسراية:

يتم انتقال فيروس الإيدز بأحد الطرق الآتية:

1- **المقاربات الجنسية:** حيث يوجد الفيروس في المني ومفرزات المهبل، وإن وجود إصابة بالأغشية المخاطية التناسلية بأحد الأمراض المنتقلة بالجنس الأخرى كالسيفلس (الإفرنجي) تسهل كثيراً الخمج بـ (HIV-1).

2- **نقل الدم:** إما بالكامل أو البلازما أو عوامل التخثر أو مشتقاته.

3- **الإبر الملوثة:** تحدث الإصابة عند استعمال إبرة واحدة عند مدمني المخدرات الوريدية، أو وخز بإبرة ملوثة بدم شخص مصاب من غير قصد، أو أدوات جراحية ملوثة أو أي أداة جارحة أو واخزة كشفرات الحلاقة أو أدوات الوشم والحجامة وغيرها...

4- **انتقال من الأم المصابة إلى الوليد:** هناك احتمال يتراوح بين 30-40% لانتقال الخمج إلى الوليد، إما عبر المشيمة أو عند الولادة أو بالإرضاع.

5- الإمراضية والتظاهرات السريرية:

التغيرات المرضية الناتجة عن الخمج بفيروس الإيدز ناتجة إما عن تخريب الأنسجة بواسطة الفيروس، أو نتيجة رد فعل المضيف على الخلايا المخموجة بالفيروس.

بالإضافة إلى أن فيروس الإيدز يحدث بالجسم حالة من نقص المناعة تؤدي إلى حدوث أخماج انتهازية لا توجد في الحالة الطبيعية.

يتطور المرض عند 50% من المخموجين خلال 10 سنوات من الإصابة.

وتظهر أعراض متلازمة العوز المناعي المكتسب (AIDS) وتؤدي إلى الوفاة خلال سنتين من ظهور الأعراض عند الأشخاص غير المعالجين.

هناك 10% من المصابين لا يتطور عندهم المرض حتى بعد 20 سنة من العدوى بفيروس الإيدز.

إن تطور الخمج بفيروس الإيدز يمر بعدة مراحل حتى يصل إلى المرحلة النهائية.

1- **المرحلة الباكرة:** تبدأ بعد 2-4 أسابيع من حدوث الخمج، وتشبه سريرياً داء وحيدات النوى الخمجي (حمى ــ دعث ــ التهاب بلعوم ــ ضخامة عقد لمفية معمم ــ طفح بقعي حطاطي على الجذع والساقين والذراعين يعف عن الراحتين والأخمصين. يحدث نقص في الكريات البيض لكن عدد خلايا T4 يبقى طبيعي.

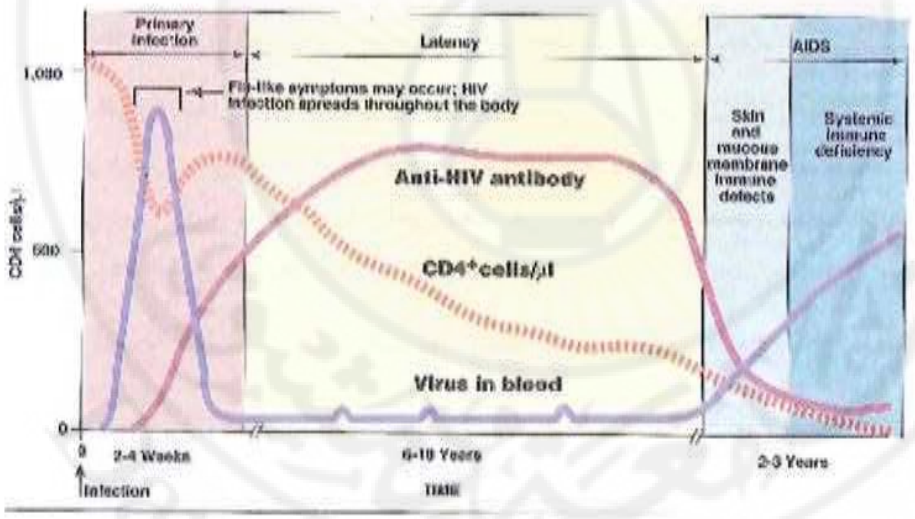
تزول المرحلة الحادة في غضون أسبوعين وتظهر أضداد فيروس الإيدز بشكل نموذجي بعد 3-4 أسابيع.

2- **المرحلة المتوسطة:** وتسمى مرحلة الكمون، تكون طويلة عادة تقاس بالسنوات. يكون المريض فيها غير عرضي، ويكون تفير س الدم غائباً أو منخفضاً، إلا أن تناسخ الفيروس مستمر في العقد اللمفية، وقد تحدث في هذه المرحلة أعراض من حمى مستمرة، تعب، نقص وزن، ضخامة عقد لمفية، إسهالات متكررة.

3- **المرحلة المتأخرة:** هي مرحلة الأعراض الوصفية لنقص المناعة المكتسب (الإيدز) حيث تنقص الـ T4 تحت 400/ ميكروليتر. وتحدث الأخماج الانتهازية:

- كالأخماج الفيروسية: الحلأ البسيط المنتشر ــ الحلأ النطاقي ــ أخماج الفيروس المضخم للخلايا (CMV).
- الأخماج الفطرية: مثل السلاق بالمبيضات البيض ــ التهاب السحايا والدماغ بالمستخفيات ــ داء النوسجات المنتشر.
- الأخماج بالأوالي: كداء المقوسات ــ الجيارديا.
- الأخماج الجرثومية المنتشرة كالسل.

كما يحدث عند كثير من المرضى اضطرابات عصبية مثل العته واعتلال الأعصاب إلا أن أكثر التظاهرات المميزة هي: ذات الرئة بالمتكيس الرئوي جيروفيسي وساركوما كابوزي.



الشكل رقم 6-3: مراحل تطور المرض داخل الجسم.

6- التشخيص:

1- **كشف الفيروس أو مكوناته:** وذلك بطريقة تضخيم RNA الفيروسي أو DNA الفيروسي بطريقة الـ PCR. وهي الطريقة الأكثر حساسية للكشف المبكر عن الفيروس في الدم أو في خزعة الأنسجة. والآن طورت طريقة للتحديد الكمي للحمل الفيروسي (أي كمية الـ RNA الفيروسي في مل من البلاسما) وهذه الطريقة تحدد مرحلة المرض ومدى استجابة المريض للعلاج وإنذاره. ويمكن أن تستخدم الإليزا (ELISA) لكشف المستضد (P24) وهو بروتين القفيصة في المرحلة المبكرة من الخمج.

2- **كشف الاستجابة المناعية:** وذلك بإجراء الاختبارات المصلية الإليزا لكشف الأضداد من نوع IgG الموجهة ضد المستضدات الفيروسية في المصل (P24, gp120, gp41). في حال كون الاختبار إيجابياً يؤكد بطريقة اللطخة الغربية (Western blot). لوضع التشخيص النهائي خلال فترة النافذة , أي بين الإصابة وظهور الأضداد (حوالي 25 يوم) يكون بطرق الكشف المبكر للـ RNA الفيروسي السابقة.

7- المعالجة:

إن المعالجة الدوائية المضادة للإيدز تعمل على ثلاثة مستويات:

1- أدوية تبطل عمل الناسخة العكسية Reverse transcriptase وبالتالي تثبط اصطناع الـ DNA وأهمها Lamivudine و Zidovudine.

2- أدوية تبطل عمل البروتياز الفيروسية وبالتالي تثبط إنتاج الفيريونات الخامجة، لكنها لا تؤثر على الـ DNA الفيروسي الأصلي، ولذلك لا تؤدي إلى الشفاء من الخمج، إنما تساهم في خفض الحمل الفيروسي وإطالة العمر وأهمها Lopinovir.

3- أدوية تمنع التحام الفيروس مع الخلايا المضيفة وهي الـ Enfuvirtide الذي يتحد مع الـ gp41 وبالتالي يمنع الفيروس من الالتحام مع الخلية المضيفة.

إن استعمال الأدوية الثلاثة مع بعضها في بداية الخمج بالإيدز يمكن أن ينقص الحمل الفيروسي إلى مستويات لا يمكن كشفها.

8- الوقاية:

نظراً لعدم توفر الأدوية المضادة للفيروس بشكل كافٍ في الدول النامية ولغلاء ثمنها أيضاً، ولعدم وجود لقاح فعال حتى الآن نظراً لأن فيروس الإيدز له قدرة عالية على إحداث طفرات وبالتالي ظهور ذرار معندة، فإن نشر الوعي الصحي حول سبل انتقال هذا الفيروس بين الناس يساهم كثيراً في الوقاية من الإصابة والحد من انتشار العدوى.

كما أن فحص جميع وحدات الدم المتبرع بها، واستبعاد الإيجابية منها حدّ من انتشار المرض عن هذا الطريق، والحث على سلوك الحياة الجنسية السليمة وعدم تعاطي المخدرات، ومعالجة المدمنين، والتقيد الصارم بقواعد التعقيم والتطهير، والتعامل مع الأدوات الجارحة والواخزة بحذر.

أما عند الأمهات الحوامل المصابات بالإيدز فإن إعطاء الـ Zidovudine في الثلث الثاني والثالث من الحمل مع استمرار إعطائه للوليد في الأسابيع الستة الأولى بعد الولادة ينقص معدل انتقال الفيروس من 23% إلى 8% وأيضاً ينصح بإجراء العملية القيصرية، وعدم الإرضاع الوالدي.

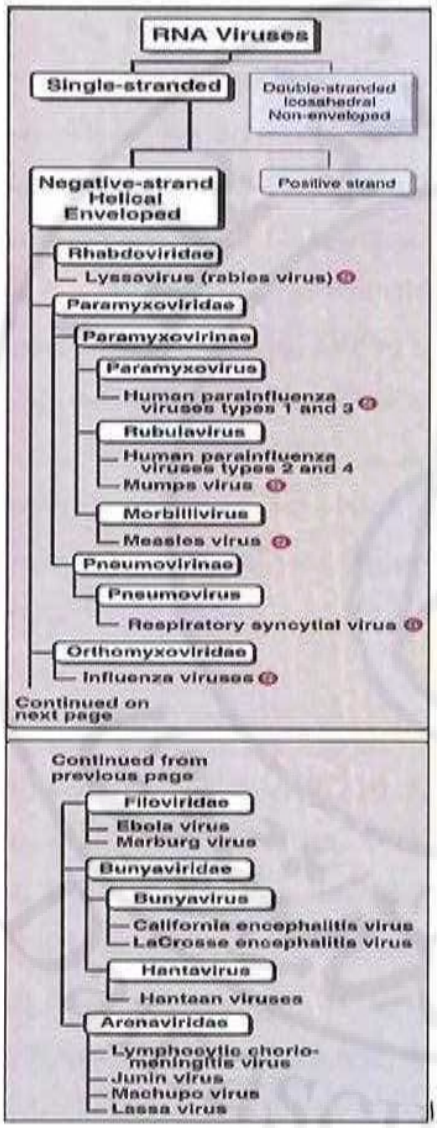
الفصل السابع

فيروسات الـ RNA سلبية الطاق

I- نظرة عامة:

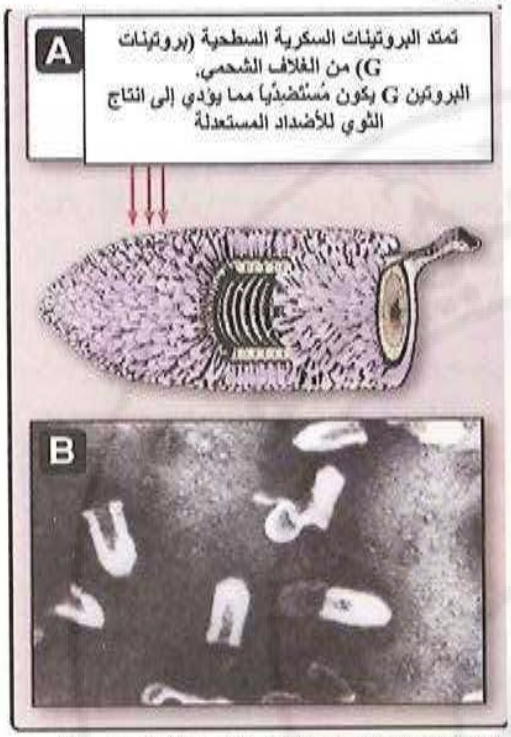
يُظهر الشكل 7-1 فيروسات الـ RNA سلبية الطاق الهامة طبياً. وهي تشترك في العديد من الأمور: 1) كلها مغلفة. 2) تحتوي فيريوناتها على المُنْتَسِخَة RNA المعتمدة على RNA والتي تقوم باصطناع mRNA الفيروسي باستخدام الـ RNA المجيني سلبي الطاق كمرصاف (قالب). 3) يكون RNAs الفيروسي المجيني سلبي الطاق غير قادراً على الإخماج بعكس RNAs المجيني للفيروسات إيجابية الطاق. 4) تكون الخطوة الأولى في تنسخ فيروسات الـ RNA سلبية الطاق، بعد الدخول والنفاذ، هي اصطناع mRNA بينما في فيروسات RNA إيجابية الطاق تكون الخطوة الأولى في التَنَسُخ هي ترجمة RNA المجيني الداخل.

إن بعض فيروسات RNA سلبية الطاق لها مجينات مجزأة بينما البعض الآخر له مجينات غير مجزأة، ورغم أن معظم هذه الفيروسات تتنسخ في العصارة الخلوية cystol فإن تَنَسُخ RNA فيروس الإنفلونزا (وهي الفَيروسَةُ المُخاطِيَّةُ القَوِيمَة Orthomyxovirus) يحدث في النواة.



الشكل 7-1: تصنيف فيروسات RNA سلبية الطاق

II- فَصيلة الفَيْرُوْسَات الرَّبْدِيَّة Rhabdoviridae:



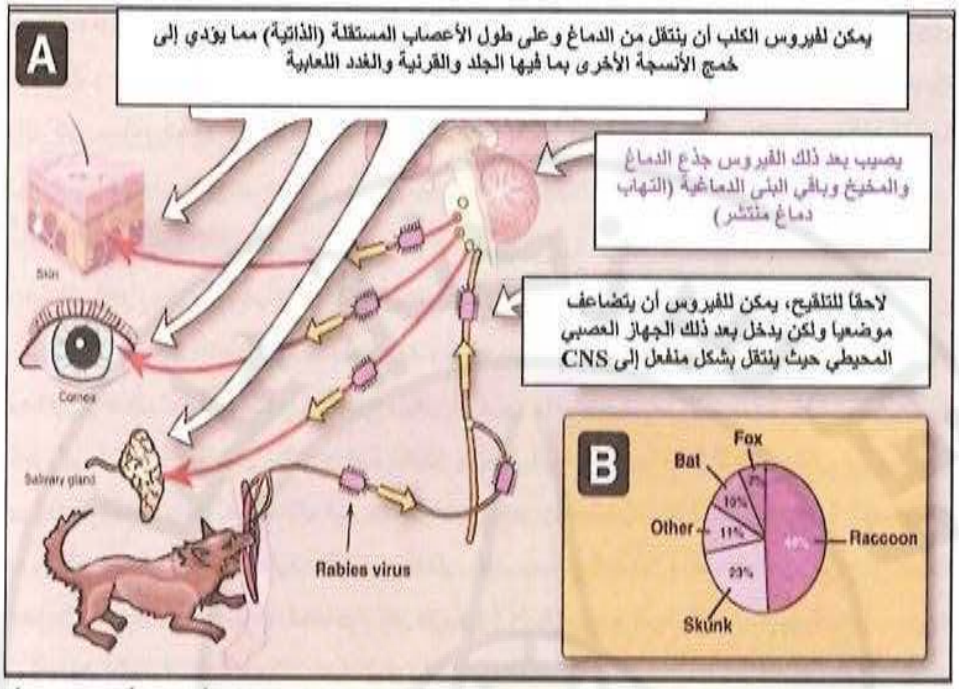
الشكل 7-2: فيروس الكلب A: مخطط ترسيمي B: صورة مجهرية إلكترونية

إن الفَيْرُوْسَات الرَّبْدِيَّة هي فيروسات مغلفة بشكل الرصاصة (الشكل 7-2)، كل منها يحتوي على قُفَيْصَةٌ مُنَوَّاة حلزونية. من المعروف أن فيروسات هذه الفَصيلة والتي تصيب الثدييات تقسم إلى جنسين: الفَيْرُوسَة الكَلَبِيَّة (فيروسُ داء الكَلَب وهو فَيْرُوْسَة رَبْدِيَّة ذات أهمية طبية كبيرة لدى الإنسان) والفيرُوسة الحويصلية vesiculovirus [فيروسُ الْتِهابِ الفَمِ الحُوَيصِليّ (VSV) وهو فيروس يصيب الأحصنة وقطيع الماشية وهو الفيروس المدروس بالشكل الأفضل في هذه الفَصيلة]، في حين تصيب الفَيْرُوْسَات الرَّبْدِيَّة الأخرى اللافقاريات أو النباتات أو الفقاريات الأخرى.

أ ــ الوبائيات:

يشكل مجالاً واسعاً متنوعاً من الحيوانات البرية مثل الراكون والسناجب والثعالب والخفافيش مستودعاً لفيروس داء الكلب (الشكل 7-3). هذا وتشكل القطط والكلاب المنزلية في بلدان العالم الثالث مستودعاً هاماً أيضاً لداء الكلب.

على الرغم من ندرة حالات داء الكلب في الـ USA إلا أنه تُسجل في الدول النامية (أفريقيا و آسيا) 55 ألف وفاة سنوياً ناجمة فقط عن داء الكلب. يُخمَج البشر عادة من خلال عضة حيوان لكن في بعض الحالات يحدث الخمج من خلال استنشاق حلالة (ضبوب) هوائية (الملوثة بفضلات خفافيش مصابة مثلاً).



الشكل 7-3: A: شكل ترسيمي لإمراضية خمج داء الكلب B: توزع الحيوانات الضارية المسببة لداء الكلب في الـ USA

ب ــ تَنَسُّخ الفيروس:

يكون RNA المجيني سلبي الطاق غير مجزأ. ويحتوي الفيريون على خمسة بروتينات أحدها البروتين الغلافي G (من-glyco سابقة بمعنى السُكَّر) الذي يشمل على أشواك الفيروس (انظر الشكل 7-2). يرتكز فيريون داء الكلب على مستقبلات سطح الخلية بواسطة أشواك البروتين السكري. ثم يحدث الدخول إلى داخل الخلية من خلال الالتقام المتواسط بالمستقبل والذي يتبعه التحام غلاف الفيروس مع غشاء الحويصلات الالْتِقاميّة تتحرر بعده القُفيصة المنواة الفيروسية إلى العصارة الخلوية حيث يحدث التَنَسُّخ. يتم انتساخ خمسة أنواع مختلفة لـ mRNAs من قالب RNA المجيني بواسطة إنزيم بوليميراز RNA المعتمد على RNA الموجود في الفيريون (وظيفة المُنْتَسِخَة transcriptase) وكل منها يرمز لواحد من البروتينات الخمسة الفيروسية [ملاحظة: يَصطَنِع البوليميراز إضافة لـ mRNA نسخاً موجبة الطاق من قالب RNA الفيروسي (وظيفة تَنَسُّخ) ومنها يمكن نسخ جزيئات جديدة من الـRNA المجيني سلبي

الطاق]. تعتبر هذه العملية مثالاً على النمط II من تَنَسُّخ مجين الفيروس المشروح سابقاً. تشكل البروتينات البنيوية الفيروسية مع RNA الفيروسي سلبي الطاق قفيصات منواة حلزونية جديدة تنتقل إلى سطح الخلية. وهناك تكتسب كل قُفيصة منواة غلافها من خلال التبرعم من منطقة من الغشاء الهيولي المعدل من قبل الفيروس.

جـ ـ الإمراضية:

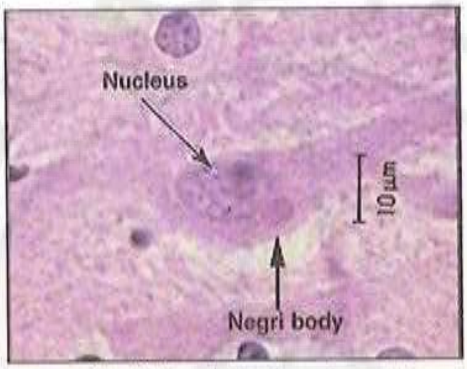
قد ينتسخ الفيروس موضعياً بعد التطعيم inoculation لكنه ينتقل بعد ذلك إلى الدماغ من خلال جِبِلَّةُ المِحْوار axoplasm للعصبونات المحيطية حيث ينتسخ بشكل رئيسي في المادة الرمادية (الشكل A3-7). ومن الدماغ ينتقل فيروس داء الكلب عبر الأعصاب المستقلة مما يؤدي إلى إخماج الرئتين والكلية و لُبُّ الكُظْر والغدد اللعابية [إن تلوث اللعاب يمكن أن يؤدي إلى انتقال العدوى كما هو الحال من خلال عضة حيوان مصاب مثلاً]. تتفاوت فترة الحضانة بشكل كبير اعتماداً على مقاومة الثوي ومقدار الفيروسات المنتقلة والمسافة بين موقع الإصابة الخمجية الأولية وبين الجملة العصبية المركزية (CNS). تدوم فترة الحضانة بشكل عام بين 1 و 8 أسابيع لكنها قد تصل حتى عدة أشهر أو في حالات غير اعتيادية إلى عدة سنوات بعد التعرض للعدوى. قد يبدأ المرض السريري بإحساس غير عادي في موقع العضة ويتطور ذلك إلى التهاب دماغ مميت وتنكس عصبوني في الدماغ والحبل الشوكي. تتضمن الأعراض هلوسات ونوب وضعف وخَلَل وَظيفي نَفْسيّ، شلل وسبات وأخيراً الموت. يبدي العديد من المرضى ولكن ليس كلهم العلامة الكلاسيكية لداء الكلب وهي رهاب الماء (في هذه الحالة تشير كلمة رهاب الماء hydrophobia إلى عدم القدرة المؤلم للمريض على ابتلاع السوائل مما يؤدي لتجنبها). عندما تبدأ الأعراض يصبح الموت حَتْميّاً.

د ـ التشخيص المخبري:

يعتمد التشخيص من الناحية السريرية على قصة التعرض والعلامات والأعراض المميزة لداء الكلب لكن لا يمكن في كثير من الأحيان الحصول على قصة موثوقة عن التعرض لحيوان مصاب كما قد لا تكون المظاهر السريرية مميزة وخاصة في المراحل الأولية ، مما يجعل التشخيص السريري أمراً صعباً. يمكن بعد الوفاة، في 80% تقريباً من الحالات، تشخيص

وجود مُشْتَمِلات هيولية محبة للحمضات ومميزة (أجْسامُ نيغري Negri) في مناطق معينة من الدماغ مثل الحُصَيْنُ ، وتعتبر هذه الأجسام الاشتمالية مشخصة لداء الكلب (الشكل7-4).

يمكن إجراء التشخيص قبل الوفاة من خلال كشف وجود المستضدات الفيروسية في خزعات من جلد خلف الرقبة أو من خلايا القرنية أو عبر إظهار الحمض النووي الفيروسي بواسطة RT-PCR.



الشكل 7-4: جسم نيغري بيضوي في خلية دماغية لحالة من داء الكلب البشري

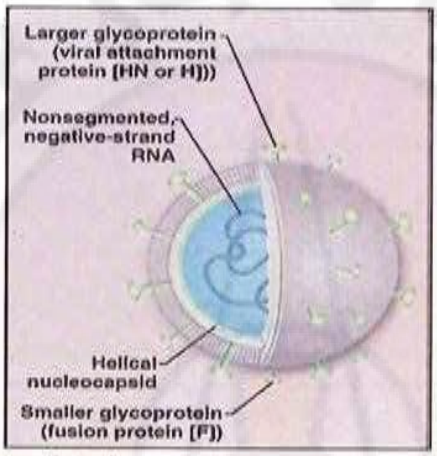
هـ ـ المعالجة والوقاية:

ليس هناك معالجة فعالة بعد ظهور الأعراض السريرية لداء الكلب عند المصاب. لكن يتوفر بهدف إجراءات الوقاية لقاح مقتول لفيروس داء الكلب، الشكل المطبق بشكل عام في USA هو لقاح الخلية الضعفانية البشري (HDCV). يوصى بإجراء الوقاية "قبل التعرض" عند الأشخاص تحت الخطر العالي للإصابة وفقاً لمهنتهم (مثل الأطباء البيطريين). تشير الوقاية بعد التعرض إلى بدء المعالجة بعد عضة حيوان أو التعرض إلى حيوان (أو إنسان) يشك بكونه مصاباً بداء الكلب. تتألف هذه المعالجة من التنظيف العميق للجرح، والتمنيع المنفعل بالغلوبولينّ المَناعيّ المضاد لداء الكلب، والتمنيع الفعال بلقاح داء الكلب (HDCV). لكن الوقاية من التعرض الأولي هي حتماً الآلية الأكثر أهمية لضبط داء الكلب لدى البشر.

III- فَصيلَة الفَيروساتُ المُخاطانيَّة Paramyxoviridae:

لقد تم مؤخراً تصنيف أفراد هذه الفَصيلة إلى فُصَيْلَتين (انظر الشكل 7-1). أولا فُصَيْلَة الفَيروسَة المُخاطانيَّة و تضم أجناسها: 1) الفَيروسَة المُخاطانيَّة (فيروسات نظيرة النزلة الوافدة التي تسبب أخماجاً في السبيل التنفسي العلوي). 2) Rubulavirus (فيروس النكاف). و 3)

الفَيرُوسَةُ الحَصَبِيَّة (فيروس الحصبة). وثانياً فُصَيْلَة الفيروسة الرئوية التي تضم الفَيْروس المِخْلَوِيُّ التَّنَفُّسِيّ وهو عامل إمراضي رئيسي للجهاز التنفسي في جمهرة الأطفال. إن فُصَيْلَة الفيروسات الرئوية هي جسيمات مغلفة كروية تحتوي على مجين RNA سلبي الطاق غير مجزأ (الشكل 7-5).



الشكل 7-5: شكل الفيروسات المُخاطانِيَّة

تتكون فَصيلَة الفَيروساتُ المُخاطانِيَّة نموذجياً من قفيصة منواة حلزونية محاطة بغلاف يحتوي على نمطين من بروتينات الغشاء المتكامل أو الغلاف. الأول بروتين HN (H تشير إلى راصَّةٌ دَمَوِيَّة و N إلى نورأمينيداز) يساهم في ارتباط الفيروس على الخلية. هذا ويفتقد فيروس الحصبة إلى فعالية النورأمينيداز. والثاني هو بروتين F (F أي التحام Fusion) يعمل على التحام أغشية الفيروس مع الأغشية الخلوية مما يسهل دخول الفيروس إلى الهيولى حيث يحدث تَنَسُّخ الفيروس (انظر الشكل 1-10). تشابه ترجمة mRNA وتَنَسُّخ وتجمع وتحرر الفَيروسَة المُخاطانِيَّة تلك المشاهدة في الفَيْرُوسَة الرِّبْدِيَّة.

أ ــ جنس الفَيروسَةُ المُخاطانِيَّة:

إن الفيروسات الهامة سريرياً في هذا الجنس هي النمط 1 و3 من فيروسات نظيرة النزلة الوافدة البشرية (hPIV). وهي تسبب خانوق والتهاب رئوي و الْتِهاب القُصَيْبات ، بشكل

رئيسي لدى الرضع والأطفال. لقد تم استخدام تعبير "نظيرة النزلة الوافدة" لأن الأشخاص المصابين تظهر لديهم أعراض شبيهة بالنزلة الوافدة وكما في فيروسات النزلة الوافدة فإن هذه الفيروسات تمتلك فعاليات كلاً من الراصة الدموية والنورأمينيداز.

ب ــ جنس Rubulavirus:

يحتوي هذا الجنس على النمط 2 و 4 من hPIV وفيروس النكاف.

1- الفيروسات نظيرة النزلة الوافدة البشرية من النمط 2 و4: تشابه العلامات السريرية للإصابة الخمجية بالنمط 2 من فيروس نظيرة النزلة الوافدة تلك المشاهدة في فيروسات النمطين 1 و 3. تم ربط النمط 4 من hPIV فقط مع مرض معتدل في السبيل التنفسي العلوي يصيب الأطفال والكبار على حد سواء.

2 ــ فيروس النكاف: اعتبر النكاف واحداً من الأخماج الشائعة المكتسبة في الطفولة ولكن يمكن أن تحدث الإصابة عند البالغين الذين لم يصابوا به خلال الطفولة. كان النكاف في فترة ما قبل اللقاح السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب الدماغ الفيروسي لكن القاعدة في معظم الأحوال كانت الشفاء الكامل.

ينتشر الفيروس عن طريق القطيرات التنفسية. ورغم أن حوالي ثلث الإصابات تكون تحت سريرية لكن يعتمد الشكل (التجلي) السريري الكلاسيكي والتشخيص على الإصابة الخمجية وتورم الغدد اللعابية وخاصة الغدد النكفية (الشكل 7-6)، هذا و قد ينتشر الخمج في الجسم مصيباً ليس فقط الغدد اللعابية ولكن البانكرياس و الجملة العصبية المركزية والخصيتين أيضاً.



الشكل 7-6: طفل لديه نكاف يظهر تورم الغدة النكفية

قد يسبب التهاب الخصية Orchitis (التهاب في الخصيتين) الناجم عن فيروس النكاف العقم في بعض الحالات. لقد توفر منذ سنوات عديدة لقاح حي مضعف وأدى ذلك إلى هبوط

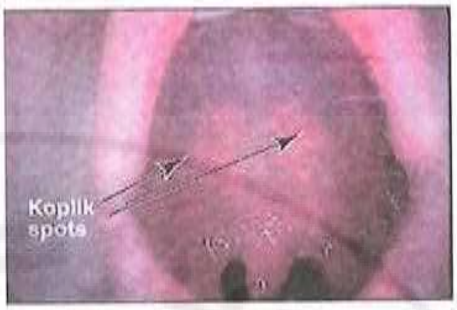
دراماتيكي في عدد حالات النكاف [ملاحظة: يتطور لدى الأشخاص الذين أصيبوا بالمرض مناعة تدوم مدى الحياة].

جـ ـ جنس الفَيرُوسَةُ الحَصَبِيَّة Morbillivirus:

فيروس الحصبة (MV) هو الفيروس الوحيد في هذا الجنس الذي يسبب المرض لدى البشر. وتكون الفيروسات الأخرى في هذا الجنس مسؤولة عن الأمراض لدى الحيوانات (مثلاً فيروس مُراضُ الكِلاَب). هذا ويختلف فيروس الحصبة من عدة جوانب عن بقية الفيروسات في فصيلة الفَيرُوسات المخاطانية.

1ـ تَنَسُّخ الفيروس: إن المُستَقبل الخلوي لفيروس الحصبة هو الجزيئة CD46، وهي بروتين وظيفته الطبيعية ربط بعض مكونات المتممة. ورغم امتلاك بروتين الارتكاز الفيروسي فعالية راصة للدم إلا أنه يفتقد لفعالية النورأمينيداز لذلك يسمى بروتين H بدلاً من HN. هذا ويسهل بروتين الالتحام (F) عملية التقام الفيريون. يتميز تَنَسُّخ فيروس الحصبة في كل من المَزْرَعَة النَسيجيَّة وأعضاء معينة من الكائن الحي بتشكل خلايا عملاقة متعددة النوى (تشكل المَخْلَى Syncytium) ناتجة عن تأثير البروتين F في أشواك الفيروس.

2ـ الإمراضية: ينتقل فيروس الحصبة عن طريق القطيرات التنفسية الناتجة عن السعال والعطاس.يمتلك الفيروس قدرة إخماجية كبيرة و يتطور المرض السريري لدى كافة الأشخاص المصابين تقريباً. ينتسخ فيروس الحصبة بشكل أولي في الظهارة التنفسية ثم في العديد من الأعضاء اللِّمفَاوِيَّة. تبدأ الحصبة (والمشار إليها سابقاً بـ Rubeola) كلاسيكياً بالدَّورُ البادِرِيّ من الحمى وأعراض السبيل التنفسي العلوي والتهاب الملتحمة. تتطور بعد 2-3 أيام أعراض تشخيصية نوعية: أولاً بقع كوبليك (بقع بيضاء صغيرة على الأغشية المخاطية الحمراء اللامعة للفم و الحَلْق) (الشكل 7-7) ثم طفح بُقَعِيّ معمم يبدأ في الرأس وينتقل ببطء إلى الأطراف السفلية (الشكل 7-8).

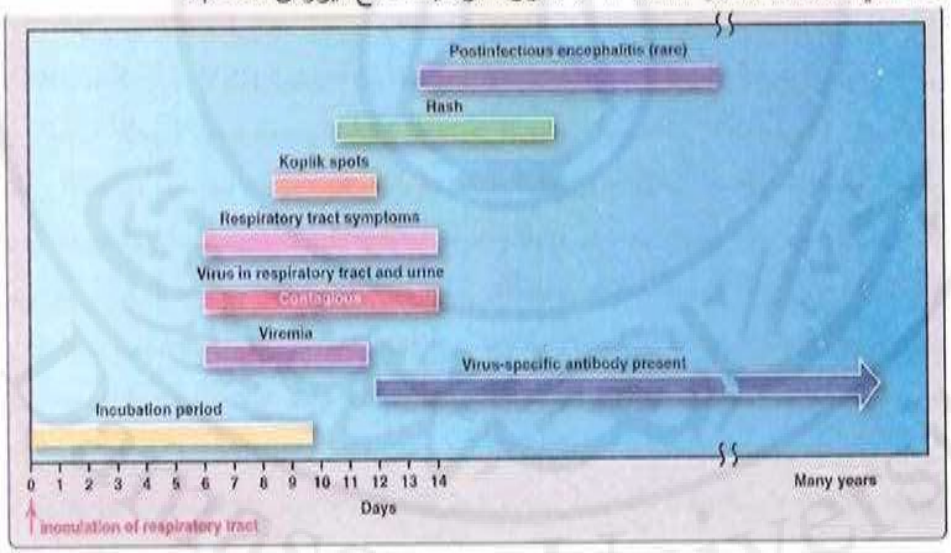


الشكل 7-7: بقع كوبليك داخل الفم ناجمة عن فيروس الحصبة



الشكل 7-8: يتألف الطفح الحصبوي من آفات مرتفعة سطحية كبيرة بقعية حطاطية، تجتمع مع بعضها لتشكل لطخات غير منتظمة

بعد ظهور الطفح مباشرة لا يعود المريض قادراً على نقل الخمج. ترتبط الحالات الكبيرة من المراضة والوفيات الناجمة عن الحصبة مع مضاعفات مختلفة للإصابة الخمجية وخاصة تلك التي تصيب السبيل التنفسي السفلي و CNS. أكثر هذه المضاعفات أهميةً هو التهابُ الدِّماغ و النُّخاعِ التَّالي للعَدْوَى والذي يقدر أنه يصيب 1 من كل 1000 حالة حصبة ويحدث عادة خلال أسبوعين من بدء الطفح، وهو مرض مناعي ذاتي يرتبط بالاستجابة المناعية تجاه البروتين الأساسي للمَيَالين. يظهر الشكل 7-9 الدورة الزمنية لخمج فيروس الحصبة.



الشكل 7-9: الدورة الزمنية لخمج فيروس الحصبة

يُعتبر الأطفال بالخاصة مُستَعِدّين للإصابة بالحصبة ولاسيما الأطفال المُضعفين بأمراض أخرى أو بسبب سوءُ التَّغْذِيَة، وبالتالي تعتبر الحصبة سبباً هاماً لوفيات الطفولة في الدول النامية.

3ـ التشخيص: في معظم الحالات هناك صعوبة لا تذكر في وضع تشخيص الحصبة على أساس سريري وخاصة في حالات الأوبئة. يعطي وجود بقع كوبليك تشخيصاً نهائياً مؤكداً وفي حال وجود حاجة لتشخيص مخبري فإنه يتم عادة بإظهار وجود زيادة في عيار الأضداد المضادة للفيروس.

4ـ الوقاية: الحصبة عادة مرض من أمراض الطفولة ويتبعها مناعة تستمر مدى الحياة. ولقد أنقص لقاح الحصبة الحي المضعف والذي أصبح متوفراً منذ عدة سنوات من معدل حدوث المرض وبشكل كبير. لكن ما زالت تحدث أحياناً جائحات من الحصبة وخاصة لدى الأطفال الأكبر سناً والبالغين الشباب وربما يعزى ذلك إلى تناقص المناعة. لذلك يوصى الآن بإعطاء جرعتين من اللقاح بشكل لقاح (MMR): الحصبة ـ النكاف ـ الحصبة الألمانية حيث تعطى الجرعة الأولى بين الشهر 12 و 18 والثانية بين عمر 4-12 سنة.

د ـ جنس الفيروسة الرئوية pneumovirus:

إن الفيروس الوحيد في هذا الجنس والذي له أهمية طبية هو الفَيْروسُ المِخْلَوِيُّ التَّنَفُّسِيّ (RSV). يشكل الـ RSV العامل الإمراضي الأهم بين فيروسات السبيل التنفسي لدى الأطفال وهو السبب الأهم لالتهاب القصيبات عند الرضع. قد يسبب أيضاً الـ RSV الْتِهاباً رِئَوِيّاً لدى صغار الأطفال، متلازمة شبيهة بالنزلة الوافدة لدى البالغين، والتهاب قصبات شديد مع الْتِهاب رِئَوِيّ لدى الكهول ومتلقي طعوم الأعضاء. تختلف الفيروسات في فُصَيْلَة الفيروسة الرئوية، جنس الفيروسة الرئوية، عن الأنواع الأخرى في الأجناس الثلاثة لفَصيلة الفَيروسَة المُخاطانِيَّة في أن لديها مجيناً معقداً إلى حد ما وعدداً أكبر من البروتينات النوعية للفيروس. لكن الاستراتيجية الرئيسية للتَنَسُّخ تشابه ما ذكر في الفيروسات الأخرى من هذه الفَصيلة. تملك الـ RSV بروتين غلافي يعمل كبروتين ارتكاز وبروتين غلافي آخر يعمل كبروتين التحام. لكن كما في فيروس الحصبة فإن الـ RSV تفتقد لفعالية النورأمينيداز. تنتقل الـ RSV عن طريق القطيرات التنفسية أو بواسطة الأيدي الملوثة الحاملة للفيروس إلى الأنف أو الفم. تشكل الأخماج المتكررة أمراً شائع الحدوث. يمكن فقط إجراء تشخيص مؤكد لخمج الـ RSV على

أساس الموجودات المخبرية مثل ارتفاع في عيار الأضداد المصلية أو إظهار المستضدات الفيروسية في المفرزات التنفسية. إن المعالجة النوعية الوحيدة هي الريبافيرين و الذي يطبق على شكل ضبُوب ولكن فائدته محدودة. يعتبر غسل الأيدي وتجنب الآخرين المصابين بالخمج من التدابير الوقائية الهامة الرئيسية.

IV- فَصيلَة الفَيروسَات المُخاطيَّةُ القَويمَة:

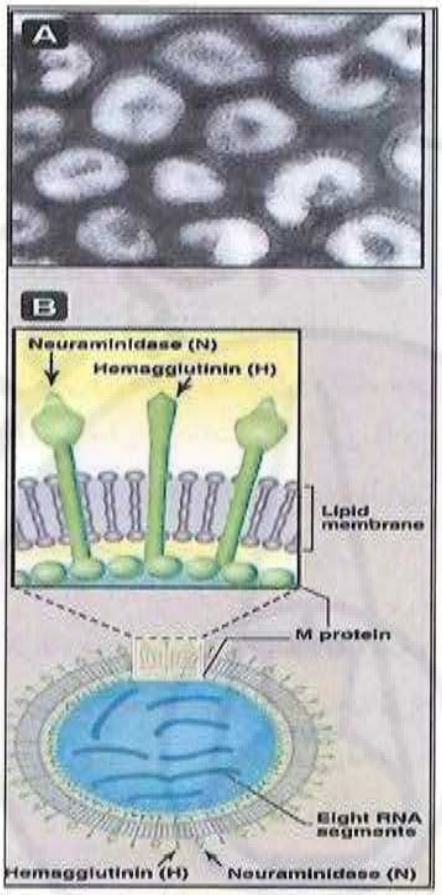
وهي فيروسات مغلفة كروية تحتوي على مجين RNA سلبي الطاق مجزأ. تصيب الفيروسات في هذه الفَصيلَة البشر والأحصنة والخنازير وكذلك طيور الماء غير الأليفة مسببة النزلة الوافدة. تقسم هذه الفيروسات إلى 3 أنماط: النمط A و B و C من النَّزْلَة الوافِدَة. إن النمطين A و B فقط لهما أهمية طبية ويختلف النمط A عن B في أن له مستودعاً حيوانياً وأنه ينقسم إلى نُمَيْطات (أنماط فرعية).

أ ــ البنية:

تكون فيريونات النزلة الوافدة على شكل جسيمات كروية مغلفة متعددة الأشكال (الشكل 7-10) ويبرز من السطح نمطان من الأشواك: إحداها مكون من الراصة الدموية (بروتين H) والثاني من النورأمينيداز (بروتين N). [ملاحظة: هذا الأمر معاكس لما هو الحال في الفَيروسَة المُخاطانيَّة حيث توجد فعاليات H و N في نفس البروتين الشوكي].

إن كلاً من بروتينات فيروس النزلة الوافدة H و N هي بروتينات غشائية متكاملة. تبطن البروتينات M (الأساسية/المَطْرِسيّة) الغشاء الشحمي للفيروس. يتكون مجين RNA المتوضع في القفيصة المنواة الحلزونية من ثمانية أجزاء (شدف) منفصلة من الـ RNA يُرمز ستة منها لبروتين واحد.

يحتوي كل جزء من القفيصة المنواة بالإضافة إلى RNA الفيروسي على أربع بروتينات (NP وهو البروتين الرئيسي للقفيصة المنواة وثلاثة بروتينات P موجودة بكميات أقل من الـ NP وتساهم في اصطناع وتَنَسُّخ RNA الفيروسي).



الشكل 7-10: فيروس النزلة الوافدة A: صورة مجهرية إلكترونية B: رسم تخطيطي يظهر بروتينات الغلاف (تدعى أشواك H و N) التي تبرز من السطح

ب ــ تَنَسُّخ الفيروس:

هناك ميزتان غيراعتياديتين ترتبطان مع اصطناع وتَنَسُّخ RNA فيروس النزلة الوافدة وتميزان هذا الفيروس عن فيروسات الـ RNA الأخرى المذكورة حتى هذه النقطة.

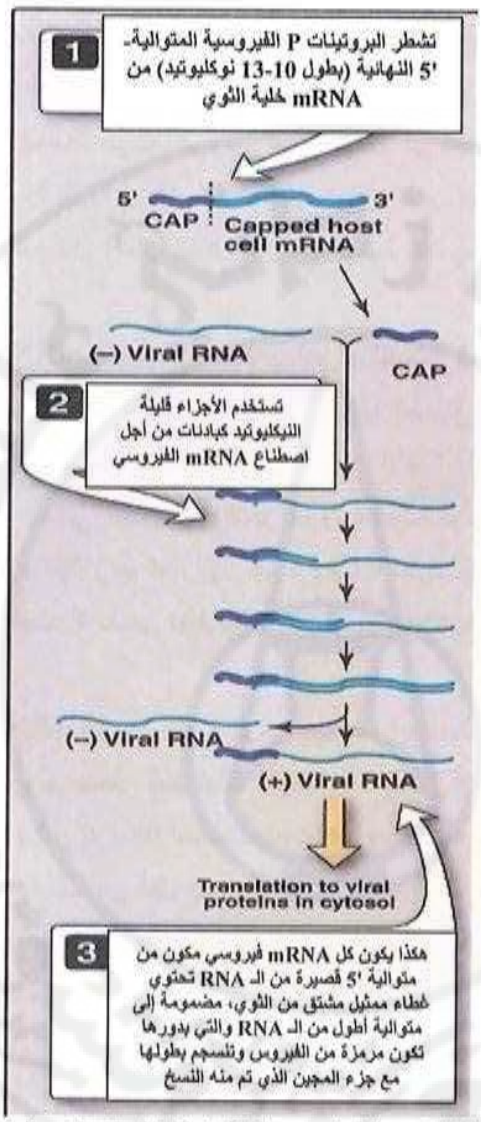
أولاً: يحدث اصطناع mRNA فيروس النزلة الوافدة وتَنَسُّخ مجين الفيروس في النواة. وهذا بعكس تَنَسُّخ فيروسات RNA الأخرى الذي يحدث بشكل كامل في الهيولى. [ملاحظة: إن الفَيْرُوْسَاتُ القَهْقَرِيَّة هي استثناء لهذه القاعدة].

ثانياً: تقوم المركبات مثل أكتينوميسين D و α أمانيتين والمثبطة لاصطناع نسخ الـ بوليميراز RNAحقيقيّة النّواة II (Pol II) (RNA المرسال) بتثبيط تَنَسُّخ فيروس النزلة الوافدة.

1ـ دخول الفيروس إلى الخلية: يرتكز فيروس النزلة الوافدة إلى ثمالات حَمْضُ السّياليك الموجودة على البروتينات السكرية أو الشَحوم السُكّرِيّة لخلية الثوي. ثم يحدث الدخول من خلال الالتقام المتواسط بالمستقبل (انظر الشكل 1-10). ترتبط كلا وظيفتي الارتكاز والالتحام بالبروتين H.

2ـ اصطناع وترجمة mRNA الفيروسي: تتحرر أجزاء القفيصة المنواة إلى العصارة الخلوية وكما هو الحال في فيروسات RNA الأخرى سلبية الطاق يعمل RNA مجين الفيروس كقالب أو مرصاف لاصطناع mRNA.إن كلاً من الأجزاء الثمانية للمجين يوجه اصطناع mRNA واحد إيجابي الطاق. لكن يتميز فيروس النزلة الوافدة عن باقي الفيروسات سلبية الطاق في كون الفيريونات رغم احتوائها على بروتينات قادرة على نسخ mRNA فإن هذه الأنزيمات تفتقد إلى القدرة على تغطية (cap) و ميثيلات (methylate) mRNA الفيروسي.

وبالتالي يبدأ اصطناع mRNA فيروس النزلة الوافدة عبر انتزاع الغطاء "Cap snatching" لتقوم بروتينات P في الفيروس بشطر المتواليات النهائية -`5 (بطول 10-13 نوكليوتيد) عن نسَخ pol II لخلية الثوي والتي تم سابقاً اصطناعها وتغليفها ومُمَثْيلها داخل النواة. ثم تستخدم الأجزاء قَليلَة النُوكليوتيد كبادئات من أجل اصطناع mRNA الفيروسي(الشكل 7-11). وبالتالي يتكون كل mRNA فيروسي من متوالية -`5 قصيرة من RNA تحتوي على غطاء مُمَثْيلي مشتق من الثوي متحداً مع متوالية أطول من RNA مرمزة من الفيروس وتتوافق في الطول مع جزء المجين الذي تم نسخها عنه.

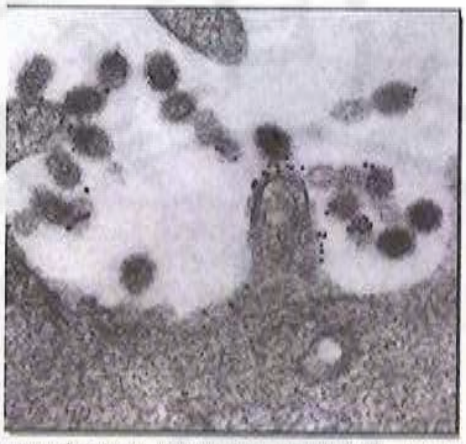


الشكل7-11: "انتزاع الغطاء" من قبل فيروس النزلة الوافدة السابق لترجمة الـ mRNA الفيروسي

3 ـ تجميع وتحرر جسيمات فيروس النزلة الوافدة:

بعد أن يتم صنع mRNA الفيروسي وترجمته تتحرك بروتينات P الثلاثة و NP إلى النواة حيث يبدأ تَنَسُّخ الأجزاء الثمانية للمجين ويتم تجميع القفيصات المنواة للنسل الناتج. تصبح خلال ذلك مناطق معينة من الغشاء الهيولي معدلة من قبل الفيروس و ذلك بسبب دخول

بروتينات H و N وإرتصاف بروتين M على الجانب الداخلي من الغشاء الهيولي. تتحرك القفيصات المنواة من النواة إلى العصارة الخلوية وأخيراً إلى المناطق التي قام الفيروس بتعديلها على الغشاء الهيولي حيث تتبرعم من خلالها ليزداد عدد الجسيمات الفيروسية خارج الخلايا (الشكل 7-12).

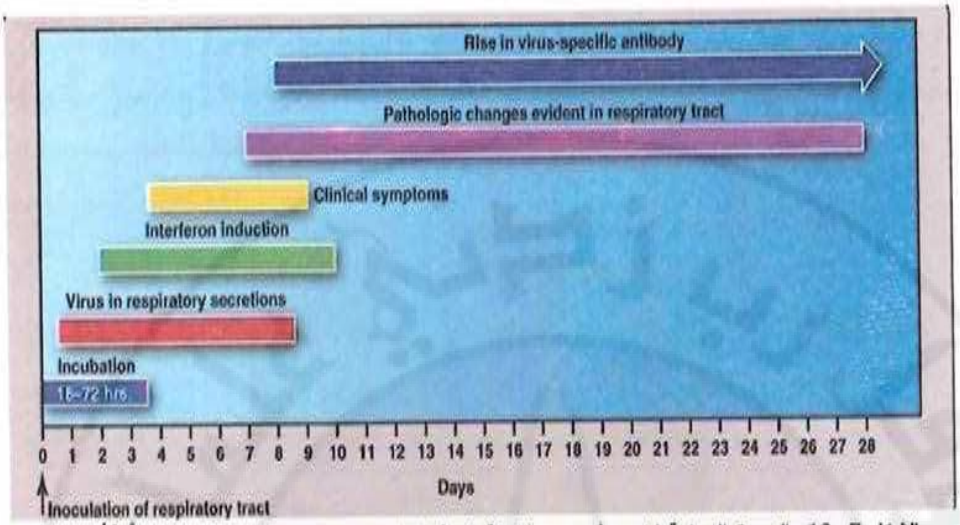


الشكل 7-12: تبرعم فيروس الانفلونزا من سطح الخلايا المخموجة (صورة مجهرية إلكترونية)

[ملاحظة: يُسهل بروتين N التحرر الفيروسي شاطراً حمض النورأمين الموجود على سطح الخلية].

جـ ـ الإمراضية والأهمية السريرية:

تنتقل النزلة الوافدة عند الإنسان عن طريق القطيرات التنفسية ليقتصر الخمج على السبيل التنفسي (الشكل 7-13)، ومن النادر مشاهدة تَفَيْرُسُ الدَّمّ Viremia أو انتشار الفيروس إلى أعضاء أخرى. يُعزى تخرب الخلايا الظهارية التنفسية إلى الاستجابة المناعية للثوي ولا سيما استجابة خلايا T السامة للخلايا. تتصف النزلة الوافدة نموذجياً ببدء حاد يتميز بنوافض يتلوها حمى ذات حرارة مرتفعة، ألم عضلي (سببه السيتوكينات الجوالة)، وحس شديد بالنعاس. يتابع المرض سيره لمدة 4 إلى 5 أيام وبعدها يحدث شفاء تدريجي. تحدث المشاكل الأكثر خطورة (كتطور الْتِهاب رِئَوِيّ) عند الصغار جداً أو الكهول أو المصابين بأمراض مزمنة قلبية أو رئوية أو لدى المصابين بعوز مناعي.



الشكل 7-13: الدورة الزمنية لخمج فيروس النزلة الوافدة A. تحدث بشكل باكر متلازمة النُزْلَةُ الوافِدَة النموذجية وبعد ذلك قد يحدث إلتهاب رئوي من خمج جرثومي إضافي

تُعتبر مُتَلازِمَةُ راي من الاختلاطات النادرة والخطيرة للأخماج عند الأطفال ولاسيما المصابين بالحُماق أو النزلة الوافدة B. بما أن للأسبرين المستخدم عادة لخفض الحمى المرتبطة بالخمج الفيروسي دوراً مشاركاً في ظهور هذه المتلازمة فإنه يوصى عادة باستخدام الأسيتامينُوفين لعلاج الحمى مجهولة السبب عند الأطفال.

د ــ مناعيات فيروسات النزلة الوافدة:

عندما يصاب الأشخاص بفيروس النزلة الوافدة يتم صنع أضداد ضد البروتينات الفيروسية المختلفة. لكن الأضداد المضادة لبروتين H هي المستَعْدِلة والأفضل كمشعر للوقاية. إن الخصائص المستضدية لبروتينات فيروس النزلة الوافدة هامة أيضاً لأنها تعمل كأساس لتصنيف فيروسات النزلة الوافدة.

1 ــ الأنماط و النُمَيْطات (الأنماط الفرعية):

تصنف فيروسات النزلة الوافدة إلى الأنماط A و B و C حسب نوع البروتينات الداخلية وخاصة بروتينات M و NP. لذلك تشترك كافة فيروسات النمط A بالمستضدات الداخلية التي تختلف تماماً عن تلك الموجودة في كافة فيروسات النمط B. إن فيروسات النمط A هي فقط

التي تنقسم إلى نُمَيْطات. يعتمد التصنيف إلى نُمَيْطات على المستضدات المرتبطة مع البروتينات الخارجية الفيروسية H و N. تم ذكر وجود 14 نُميط H و 9 نُميطات من N آخذين بعين الاعتبار فيروسات النزلة الوافدة عند الحيوانات والبشر. لكن من بين فيروسات النزلة الوافدة البشرية توجد ثلاثة نميطات من H (H1 و H2 و H3) ونميطين من N (N1 و N2). لذلك فإن فيروسات النزلة الوافدة البشرية تسمى بأنماطها الفرعية كما هو الحال مع H1N1 ـ H2N2 ـ H3N2 على سبيل المثال.

2 ـ التَغَيُّرالمستضدي لفيروسات النزلة الوافدة:

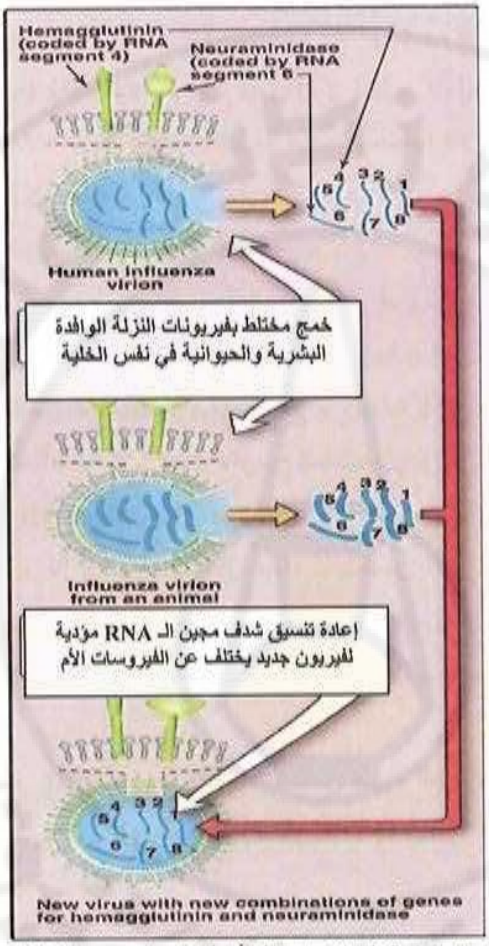
على عكس الفيروسات الأخرى (مثل الفَيْروسَةِ السُنْجابِيَّة أو فيروسُ الحَصَبَة) التي تحافظ على ثبات مستضدي منذ أن تم عزلها لأول مرة ، أظهرت فيروسات النزلة الوافدة عبر السنوات تغيراً ملحوظاً في الخصائص المستضدية وخاصة في بروتينات H و N. وتلعب ظاهرتان متميزتان دوراً في هذه الملاحظة ألا وهما: الانْزِياح المستضدي و الزَيَحان المستضدي.

أـ الانزياح المستضدي antigenic drift : ويشير هذا المصطلح إلى التغيرات المستضدية الطفيفة في بروتينات H و N والتي تحدث كل سنة. لا يتضمن الانزياح المستضدي تغيراً في النمط الفرعي للفيروس، يمكن بسهولة تفسير مثل هذه الظاهرة من خلال الطفرات العشوائية في الـRNA الفيروسي وفي واحد أو عدد قليل من الاسْتِبْدالات في الحموض الأمينية لبروتينات H و N.

ب ـ الزيحان المستضدي antigenic shift : تتضمن هذه الظاهرة تغيراً أكبر في الخصائص المستضدية لبروتينات H و/أو N (الشكل 7-14) وتغيراً في النمط الفرعي مثلاً من H1N1 إلى H3N2.

يحدث الزيحان المستضدي بتواتر منخفض فقط وربما كل 10 أو 20 سنة على سبيل المثال. قد يُعزى لمثل هذه الظاهرة ظهور الفيروس الجديد H1N1 ذي الفوعة العالية جداً و المحتمل في أن يكون السبب في ظهور جائحة عامي 1918-1919 التي أدت لوفاة ما يقارب من 20 مليون شخص في أنحاء العالم (الشكل 7-15). حدث في عام 1957 أيضاً زيحان مستضدي وحل محل فيروس H1N1 فيروس النمط الفرعي H2N2 الذي حل محله في عام 1968

الفيروس H3N2. وقد ظهرت منذ عام 1977 أنماط فرعية عديدة من فيروسات النزلة الوافدة A في أنحاء العالم.



الشكل 7-14: آلية الزيحان المُستَضِدّيّ في فيروس النزلة الوافدة

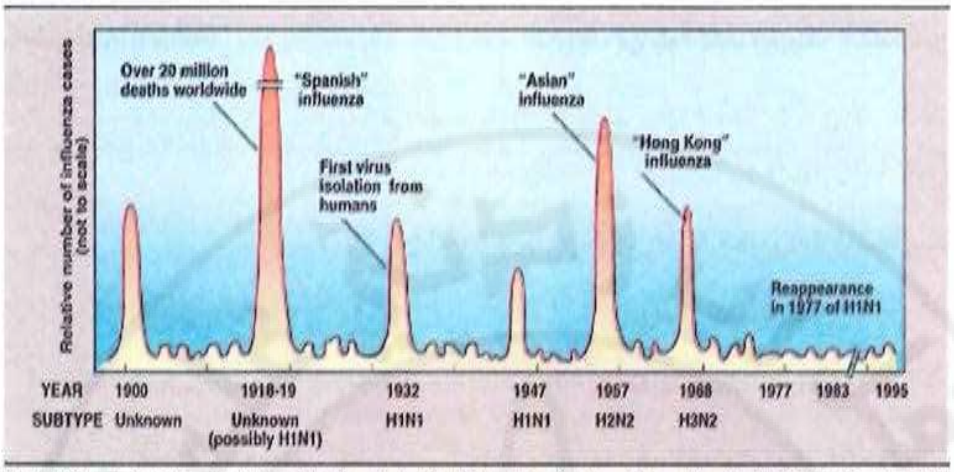
تخضع كل من فيروسات النزلة الوافدة A و B للإنزياح المستضدي ولكن الفيروسات A هي فقط التي أظهرت زيحاناً مستضدياً. [ملاحظة: تم في عام 1997عزل H5N1 (وهي سلالة فيروس إنفلونزا الطيور) من إنسان لأول مرة. يصيب هذا الفيروس الأشخاص الذين يعيشون قرب الطيور االداجنة مثل الدجاج. لم يتبين حتى الآن بأنها تنتقل من شخص لآخر، لكنها تنتقل من طير لآخر بما في ذلك الطيور المهاجرة. ظهرت الأخماج الأولية في آسيا والشرق الأوسط

و حتى نهاية آذار 2006 لم يتم التعرف على وجود الفيروس في الولايات المتحدة. إن أكثر من 50% من الحالات المُبلغ عنها كانت مميتة].

جـ ـ نتائج الاختلاف المستضدي: عندما يحدث زيحان مستضدي ويظهر نمط فيروسي فرعي جديد لم يظهر منذ عدة سنوات فإن النظام المناعي لنسبة كبيرة من الجمهرة لا يكون قد تعرف على هذا الفيروس ولذلك يفتقد هؤلاء الأفراد لأي وقاية مناعية مما يجعل الشروط مهيأة لحدوث وباء أو حتى جائحة إنفلونزا (انظر الشكل 7-15). لا يكون اللقاح المستخدم قبل ظهور الزيحان المستضدي فعالاً في الوقاية من النُمَيْط (النمط الفرعي) الجديد من الفيروس، لذلك يصبح ضرورياً تطوير لقاح جديد بالسرعة الممكنة وتَضمّينه النُمَيْط الجديد للفيروس.

دـ الأساس الجزيئي للاختلاف المستضدي: تنتج التغيرات الدراماتيكية المرتبطة بالزيحان المستضدي عن إعادة تنسيق شدف (أجزاء) RNA الفيروسي وهي عملية تُلاحظ في كافة فيروسات الـ RNA ذات المجين المجزأ. تحدث عملية إعادة التنسيق عندما تصاب خلية ما بنوعين من فيروسات الإنفلونزا مختلفين من الناحية الجينية ، يحدث تَنَسُّخ لـ RNA المجين لكلا الفيروسات الأم ليتلوه تجميع نسل الفيروسات لتحتوي الواحدة منها على أجزاء من RNA المجيني لأحد نوعي الفيروسات الأم وأجزاء مجينة أخرى من النوع الثاني للفيروسات الأم (انظر الشكل 7-14) و يمكن بهذه الطريقة أن تتولد فيروسات جديدة تختلف عن نوعي الفيروسات الأصلية الأم. تخضع عادة كافة الأجزاء الثمانية لمجين RNA فيروس النزلة الوافدة لإعادة تنسيق، ولكن كي يحدث الزيحان المستضدي فإن إعادة تنسيق أجزاء الـ RNA التي تحدد mRNAs لبروتينات H و N (وهي البروتينات التي تحدد الأنماط الفرعية المستضدية) هو الموضوع الأكثر أهمية.

من أي تأتي الجينات للأنماط الفرعية الجديدة للفيروس؟ نحن نعرف أن فيروسات النمط A من النزلة الوافدة توجد في حيوانات مختلفة بما في ذلك الحصان والخنزير وطيور مائية برية مهاجرة. وأكثر من ذلك فقد تبين أنه يمكن لظاهرة إعادة التنسيق أن تحدث بين فيروسات النزلة الوافدة A من أنواع حيوانية مختلفة وأنواع مختلفة من الطيور بما في ذلك بين فيروسات الثدييات والطيور وعلى سبيل المثال يمكن في الحالات التي يعيش فيها البشر قريباً من حيوانات المزرعة أن تتولد أنماط فرعية فيروسية جديدة معاد تنسيقها.



الشكل 7-15: الخط الزمني الذي يظهر حدوث بعض الفاشيات الرئيسية والزبحانات المستضدية المرافقة للنزلة الوافدة A خلال القرن التاسع عشر

هـ ـ التشخيص:

يمكن لمجموعة الأعراض المشابهة للإنفلونزا والمذكورة سابقاً أن تنجم عن فيروسات أخرى (مثل الفَيْروس المِخْلَوِي التَّنَفُّسِي) لذلك لا يمكن وضع تشخيص نهائي مؤكد على أساس سريري إلا في الحالات الوبائية. في معظم الأحيان لا يكون التشخيص المخبري النوعي إجراءً عملياً ولكن في حال الحاجة إليه لأغراض الترصد على سبيل المثال، هناك اختبار نوعي يجرى على نطاق واسع يعتمد على تحديد كمية أضداد H1 (تَثْبِيطُ التَّراصِّ الدَّمَوِيّ). وهذا الاختبار له ميزة إضافية هي تحديد النمط الفرعي للفيروس. هذا ويمكن إجراء تشخيص أسرع بإظهار وجود المستضدات الفيروسية في إفرازات السبيل التنفسي.

و ـ المعالجة والوقاية:

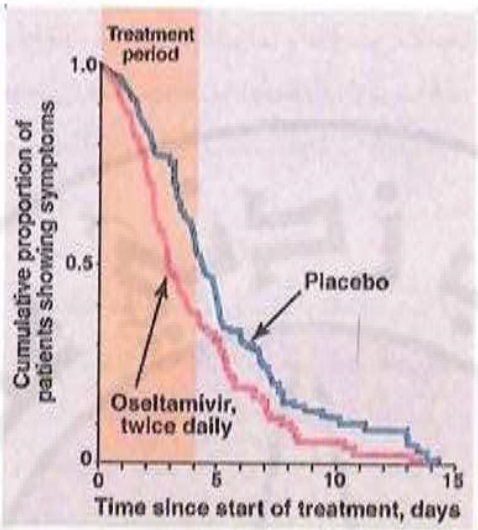
1 ـ الأمانتادين والريمانتيدين: يتضمن الجيل الأول من العوامل المضادة للفيروسات والفعالة ضد فيروس النزلة الوافدة A دوائين متشابهين هما: الأمانتادين و الريمانْتِيدين. يوقف هذان الدواءان إزالة غلاف الفيروس عبر تثبيط البروتين الغشائي M2 للفيروس. تُخفِض هذه العوامل من مدة وشدة الأعراض لكن يتحقق ذلك فقط إذا تم إعطاؤهما باكراً خلال الخمج هذا و يمكن لهذين الدوائين أن يمنعا المرض في حال تم إعطائهما قبل بدء الأعراض. يحد من فائدة هذين الدوائين عدد من المشاكل: 1) فقدان الفعالية تجاه فيروس النزلة الوافدة B .2)

النشوء السريع لأنواع من الفيروس مقاومة للدواء. و 3) تأثيرات جانبية عصبية (خاصة بالنسبة للأمانتادين). لا يوصى حالياً باستخدام الأمانتادين والريمانتيدين للمعالجة أو الوقاية من الإنفلونزا في USA إلى أن يستأنف دراسة تحسس عُزلات الإنفلونزا A الجائلة تجاه هذه الأدوية.

2 ــ الـ Zanamivir و الـ Oseltamivir:

يتضمن الجيل الثاني من العوامل المضادة للفيروسات والفعالة ضد فيروسات الإنفلونزا A و B كلاً من الـ Zanamivir والـ Oseltamivir وهي تثبط النورأمينيداز الفيروسي الموجود في كلا فيروسات الانفلونزا A و B. [ملاحظة: يشطر النوأمينيداز (وهو أنزيم أساسي للتنسُّخ الفيروسي) ثمالات حَمْضُ السِّياليك الانتهائية عن المركبات السكرية كي يسمح بتحرر الفيروس من الخلايا المصابة]. يوصى باستخدام هذه الأدوية في الحالات الحادة غير المختلطةعند البالغين والمراهقين بعمر 12 سنة والأكبر عمراً ممن ظهرت لديهم أعراض لمدة لا تزيد عن يومين. يجب أن يؤخذ الـ Zanamivir عن طريق الاستنشاق. وبالعكس فإنه يتم امتصاص الـ Oseltamivir بشكل جيد عندما يعطى عن طريق الفم وقد ثبت أنه فعال لدى المرضى العرضيين وكذلك في الوقاية (مثلاً لمنع انتشار النزلة الوافدة في دور الرعاية). ولتحقيق الفائدة العظمى يجب أن تبدأ المعالجة خلال يومين من بدء الأعراض فعلى سبيل المثال يؤدي الـ Oseltamivir المأخوذ خلال 24 ساعة من بدء الأعراض لتقصير مدة المرض لمدة يومين ليشعر المرضى بالتحسن خلال يوم من بدء المعالجة (الشكل 7-16).

3 ــ اللقاح: لا تعتبر العلاجات الحديثة مهما كانت فائدتها بديلاً عن اللقاح. لقد توفر منذ عدة سنوات لقاح مكون من فيروس النزلة الوافدة المعطل بالفورمالين ويوصى به للكهول والمجموعات ذات الخطورة العالية مثل المصابين بأمراض رئوية أو قلبية مزمنة. من الهام جداً أن يحتوي اللقاح على الأنماط الفرعية النوعية لفيروس النزلة الوافدة التي تكون جائلة في نفس الوقت. تتم موسمياً مُرَاقَبَة ذراري فيروس النزلة الوافدة الجائلة في مختلف أنحاء العالم لكي يحتوي اللقاح للعام التالي الذراري الرئيسية التي تم استردادها خلال العام السابق. يضم اللقاح عادة نمط واحد من ذراري الفيروس B و نمطين من ذراري الفيروس A.



الشكل 7-16: الفترة الزمنية لزوال الأعراض في المرض المصابين بالنزلة الوافدة

انفلونزا الطيور (فيروس H5N1):

تم اكتشاف الحالات الأولى المعروفة لانفلونزا الطيور التي تسببها H5N1 في هونغ كونغ عام 1997 ومنذ ذلك الحين حدثت جائحات على فترات منفصلة وبشكل رئيسي في جنوب شرق آسيا. إن مثل هذه الأخماج تسبقها غالباً جائحات مميتة من انفلونزا H5N1 في دجاج الماء وهو الثوي الطبيعي لهذه الفيروسات ولذلك يكون لديهم بشكل طبيعي أخماجاً لاعرضية. إن اكتساب الفيروسات للخصائص التي تزيد من فوعتها لدى البشر وامكانية انتشارها الأوسع عن طريق الطيور المهاجرة قد سبب إعادة الاهتمام بالجائحات التي تسببها. إن العوامل التي تكمن وراء الأعراض الشديدة لانفلونزا الفيروسات مازالت غير مفهومة بشكل جيد لكن يُعتقد أن التأثيرات الخلوية المرضية للفيروس بحد ذاته والسيتوكينات التي يُحرضها الخمج هي سبب التأثيرات الموضعية والجهازية المهددة للحياة.

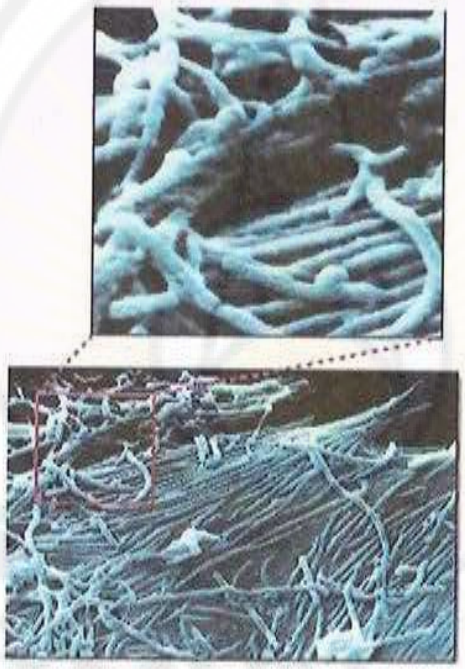
العلامات السريرية:

لقد تبين أن خمج H5N1 وتنسخها في الجهاز التنفسي يؤذي بشكل مباشر الظهارة الأنفية والرغامية القصبية وربما يُعزى ذلك إلى التموت الخلوي الذي يحرضه الفيروس والفقدان الناتج للخلايا الظهارية التنفسية. وربما يكون ذلك وراء الأعراض مثل السعال ونقص التصفية

الرغامية القصبية وتبدل الوظيفة الرئوية. يُعتقد أن فترة الحضانة بين 7-12 يوم بعد التعرض والأعراض الرئيسية هي الحمى المرتفعة الحرارة وألم الحلق والصداع والم الصدر والسعال ونزف الأنف واللثة والإسهال وقد يؤدي ذلك إلى ذات رئة والتهاب دماغ وفشل الأعضاء. إن معدل الوفاة المتوقع في انفلونزا الطيور يتراوح بين 60-90%.

الوبائيات:

في وقت كتابة هذا الكتاب كان هناك حالات إفرادية (حتى 70) بشكل رئيسي في جنوب شرق آسيا مع 14 حالة وفاة مرافقة.



الشكل 7-17: صورة مجهرية لفيروس الإيبولا

المعالجة والوقاية:

تتضمن اجراءات الوقاية اصحة الشخصية الجيدة والالتزام التام بالغسل الروتيني لليدين واتخاذ الاحتياطات التنفسية مثل ارتداء الأقنعة وتجنب الأماكن المزدحمة خلال الجائحة. إن لقاح الإنفلونزا الروتيني غير فعال تجاه انفلونزا الطيور. إن بعض الأدوية مثل Tamiflie يُنقص

من شدة الخمج إذا تم أخذه خلال يومين من بدء الأعراض. قد يحتاج المرض لجرعات أسرع وأكبر.

V- فَصيلة الفيروسات الخيطية Filoviridae:

وهي فيروسات متعددة الأشكال ذات أشكال غير عادية (الشكل 7-17). وتشاهد بشكل عام كجسيمات مغلفة خيطية طويلة قد تكون متفرعة. لقد تم عزل فيروس ماربورغ Marbug أولاً في ألمانيا ويوغسلافيا من عمال مخابر أصيبوا بمرض شديد خلال تحضير مَزارِعَ خَلَوِيَّة أولية من القرود الخضراء الأفريقية.

أما فيروس إيبولا Ebola فقد تم عزله من مرضى مصابين بحمى نزفية في زائير والسودان هذا ولا يرتبط هذين الفيروسين من الناحية المستضدية. تسبب فيروسات ماربورغ و إيبولا حمى نزفية شديدة تتصف بنزف واسع الانتشار إلى الجلد والأغشية المخاطية والأعضاء الحشوية والسبيل المَعِدِيِّ المِعَوِيّ. يكون معدل الوفيات مرتفعاً ويتجاوز غالباً الـ 50%. ورغم أن المستودع الطبيعي لهذه الفيروسات غير معروف لكن يمكنها أن تنتقل إلى البشر من قرود مصابة وربما من حيوانات أخرى أو من خلال التعرض إلى الدم أو سوائل الجسم الأخرى لمريض مصاب. تستمر جائحات الحمى النزفية الناجمة عن هذه الفيروسات بالحدوث بفواصل غير منتظمة. ويتم التشخيص المخبري بإظهار وجود الأضداد المضادة للفيروس عبر اختبارات الـ ELISA على سبيل المثال. يكون شكل الجسيمات مميزاً تماماً في حال النجاح باسترداد الفيروس. لا توجد معالجة نوعية للأخماج التي تسببها هذه الفيروسات ومن الأمور الأساسية اتخاذ الاحتياطات الصارمة عند العناية بالمرضى المصابين. وبسبب خطورة التعامل مع الفيروسات الخيطية فإنه يتم دراستها فقط في المخابر المرجعية حول العالم.

VI- فَصيلَة الفَيروساتُ البُنْياوِيَّة BUNYAVIRIDAE:

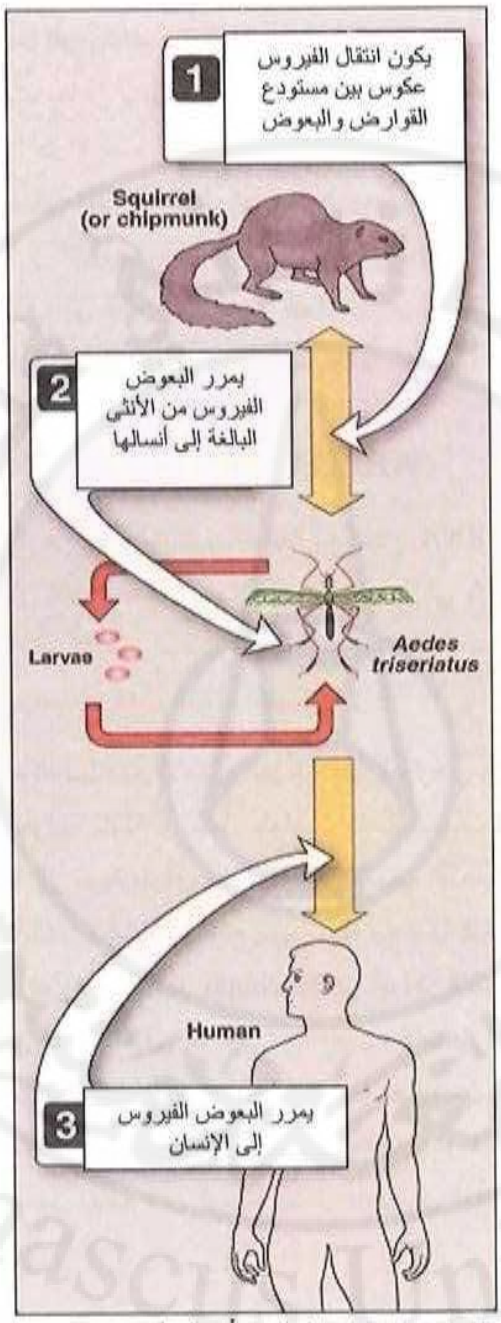
إن الفيروسات الأكثر أهمية من الناحية السريرية في هذه الفَصيلَة في الـ USA هي فيروسات LaCrosse والْتهاب الدِّماغ الكاليفورني (جنس الفَيروسَة البُنْياوِيَّة) التي تسبب التهاب السحايا والتهاب الدماغ وفيروسات الـ Hantaan (جنس الـ Hantavirus) المرتبطة مع الحمى النزفية مع أو دون متلازمة كلوية والمتلازمة الرئوية للـ hantavirus وهي حالة ترتبط مع

معدل مرتفع للوفيات. تأخذ الفيروسات في هذه الفَصيلَة شكل جسيمات مغلفة كروية مع أشواك تبرز من سطح الفيريونات. بما أن مجين RNA ينقسم إلى ثلاثة أجزاء فهناك احتمال لكي تحدث عملية إعادة تنسيق أجزاء الـRNA بين الفيروسات القريبة من بعضها. تعمل مفصليات الأرجل كنواقل بالنسبة لمعظم الفيروسات في فَصيلَة الفَيروسات البُنْياويَّة التي تنتقل إلى البشر (الشكل 7-18). لكن بما أن الفيروسات في جنس الـ Hantavirus ليس لها ناقل من مفصليات الأرجل فهي تنتقل إلى البشر عن طريق القوارض من خلال الحلالات الهوائية (الضبوب)المتشكلة من إفرازاتها الجافة. هذا ولا تتوفر حالياً عوامل فعالة مضادة لهذه الفيروسات.

VII- فَصيلَة الفَيروساتُ الرَّمْليَّة ARENAVIRIDAE:

الفَيروساتُ الرَّمْليَّة عبارة عن جسيمات كروية مغلفة مع مجين RNA ذي قِسْمَين (له جزئين) يتواجد في الفيريونات على شكل قفيصات منواة حلزونية. إن جزئي RNA لهما تنظيم ثنائي الاتجاه مما يعني أن معلومات الترميز محتواة في RNA المجيني و مضاد المجيني. تنضج الجسيمات الفيروسية بالتبرعم من خلال الغشاء الهيولي.

ترتبط الفيروسات في هذه الفَصيلة مع الأخماج المزمنة عند القوارض بينما يصاب البشر عن طريق استنشاق حلالات هوائية ملوثة أو تناول طعام ملوث بالجسيمات الفيروسية أو من خلال تعرض الجروح المفتوحة إلى تربة ملوثة. يسبب فيروسُ الْتِهاب السَّحايا و المشيميَّات اللِّمْفاويّ (LCM) التهاب السحايا بالفيروسات وهو خمج سليم نسبياً مع نسبة قليلة من الوفيات. يرتبط فيروس جونين Junin و فَيرُوسُ ماتْشوبو Machupo في أمريكا اللاتينية مع الحمى النزفية الأرجنتينية والبوليفية على الترتيب وهي أمراض ذات معدل وفيات يتراوح بين 25 و30% في أفريقيا. إن حُمَّى لاسَّا (سببها فَيرُوسُ لاسَّا Lassa virus) عبارة عن خمج شديد يترافق مع نزف ومعدل الوفيات المتوقع حوالي 50%. يبدو أن الريبافيرين ذو فائدة في حُمَّى لاسَّا والحمى النزفية. وهنا لابد من الإشارة أن الوسيلة الأكثر أهمية في الوقاية.



الشكل 7-18: انتقال فيروس التهابُ الدِّماغ الكاليفورنيّ

الفصل الثامن

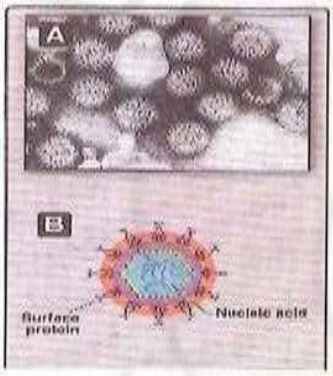
فيروسات RNA ثنائية الطاق:

الفيروسات الريوية: Reoviridae:

هي فيروسات متوسطة الحجم مع جينوم RNA ثنائي الطاق مجزأ. فصيلة الفيروسات الريوية تشمل عدة أجناس: فيروسات الأوربي Orbiviruses ، الفيروسات العجلية Rotaviruses، فيروسات الحشرات والنباتات.

الفيروسات العَجَلِيَّة: Rotaviruses

الفيروسات العجلية (الروتا) هي أشيع سبب لالتهاب المعدة والأمعاء عند الأطفال الصغار، والاسم Rotavirus مشتق من اللاتينية حيث Rota تعني الدولاب، وذلك لأنها تظهر بالمجهر الإلكتروني على شكل دولاب.



الشكل رقم 8-1: A- مظهر الفيروس بالمجهر الإلكتروني.B - شكل ترسيمي للفيروس.

1- صفات الفيروس:

يتكون جينوم الفيروس من 7 أجزاء من الـ RNA ثنائي الطاق تحيط به قفيصة Capsid عشرينية الوجوه مضاعفة الطبقة دون غلاف. يوجد على الأقل 7 أنماط مصلية.

2- السراية:

ينتقل الفيروس بالطريق البرازي الفموي ويحدث الخمج في جميع أنحاء العالم، وبعمر 6 سنوات يكوّن معظم الأطفال أضداداً لنمط مصلي واحد على الأقل.

3- الإمراضية:

يتضاعف الفيروس في خلايا مخاطية الأمعاء الدقيقة، وإن الخسارة التالية للملح والغلوكوز والماء تؤدي إلى إسهال مائي غير مدمى.

4- التظاهرات السريرية:

بعد فترة حضانة حوالي 24 ساعة أو أقل يتظاهر المرضى بغثيان وإقياء مع إسهال مائي غير مدمى. إن التهاب المعدة والأمعاء يكون شديد عند الأطفال الصغار حيث يشكل التجفاف واضطراب توازن الشوارد المشكلة الرئيسية، أما الكهول فتكون الأعراض عندهم خفيفة عادة.

5- التشخيص:

يكون التشخيص المخبري بكشف فيروس الروتا بالبراز، إما باستخدام الإليزا ALISA، أو باستخدام تقنية التراص بواسطة حبيبات اللاتكس. ويمكن أن نعتمد على ارتفاع عيار الأضداد في المصل أربعة أضعاف أو أكثر في التشخيص وذلك باستخدام الإليزا ELISA. في البداية اعتمد على المجهر الإلكتروني في كشف الفيروس في البراز ولكنها طريقة غير عملية.

6- المعالجة والوقاية:

لا توجد معالجة نوعية بمضادات الفيروسات، ولكن معالجة الأطفال المصابين بإسهال تتجه إلى تعويض السوائل والشوارد لمنع حدوث التجفاف وعادة يتم ذلك عن طريق الوريد. يوجد الآن نوعان للقاح لقاح حي مضعف يعطى عن طريق الفم وهو يقي الأطفال من الإصابات الشديدة لالتهابات المعدة والأمعاء الحادة المسببة عن فيروس الروتا، ويقي أيضاً من خطر الانغلاف المعوي المرافق. تحتاج الوقاية أيضاً إلى عناية بالنظافة الشخصية والعامة.

الفصل التاسع

عوامل إخماجية غير تقليدية

Unconventional Infectious Agents

عند ذكر عوامل إخماجية غير تقليدية نعني عوامل إخماجية سارية محددة لها بعض الصفات المشتركة مع الفيروسات، ولكن لا تناسب التصنيف المدرسي للفيروسات، وأحد هذه العوامل يدعى البريون **Prion** وقد اعتبر العامل المسبب لاعتلالات الدماغ الإسفنجية السارية Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSEs) ويطلق عليها عند الإنسان عدة أسماء مثل:

- **الكورو Kuru.**
- **داء كروتز فيلد ــ جاكوب Creutzfeldt-Jakob disease (CJD).**
- **متلازمة غرستمان ــ شتراوسلر شاينكر.**

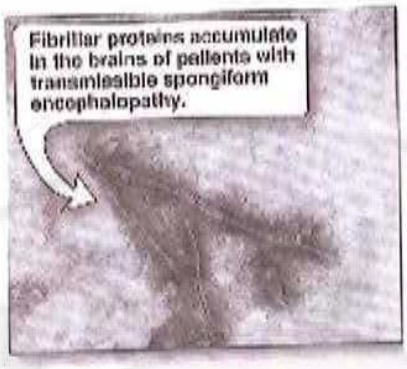
Gerstman-Straussler Sheinker Syndrome (GSS).

- **الأرق العائلي المميت Fatal Familial insomnia (FFI)**

أما التي تصيب الحيوانات فتشمل عدة أمراض أهمها التي تصيب البقر وتسمى **مرض جنون البقر Mad cow disease ومرض الكشاط Scrapie** عند المواشي. نسيجياً تتميز هذه الاعتلالات بتفجي إسفنجي للاستطالات العصبونية وللمادة الرمادية وتجمع بروتين وحيد هو بروتين البريون، وممكن أن يتجمع هذا البروتين خارج الخلايا في الدماغ على شكل لويحات شبيهة بالنشوانية.

1- خواص البريونات:

أجرى العلماء عدة أبحاث لفصل العامل المسبب للعديد من اعتلالات الدماغ الإسفنجية عند الحيوانات، وتبين لهم أن هذه الأمراض كانت مترافقة مع نوع من البروتين الوحيد بدون أن يترافق مع حموض نووية، وسمي هذا البروتين الخامج ببروتين البريون، وهو مقاوم للتخرب بحالات البروتين، وله خاصية تشكيل ألياف غير منحلة تشبه المادة النشوانية الموجودة في أمراض أخرى تصيب الدماغ.



الشكل رقم 9-1: مظهر ألياف البريون بالمجهر الإلكتروني.

لقد تبين وجود بروتين البريون بالشكل غير الخامج في أدمغة الثدييات السليمة، حيث وجد هذا البروتين على سطح العصبونات وأيضاً على سطح الخلايا الدبقية glial cells، ويرمز له **Cellular prion protein PrP^c** ووظيفة البريون غير معروفة حتى الآن، وهو موجود بالطبيعة عند جميع أنواع الثدييات. وقد أدى حدوث طفرات على بعض الحموض الأمينية إلى تحول الشكل غير الخامج لبروتين البريون (PrP^c) إلى الشكل الخارمج PrP^{sc}.

2- الإمراضية:

إن إصابة النسيج الدماغي تتجلى بتجمع البريونات بالشكل الخامج PrP^{sc} على شكل ألياف نشوانية داخل الفجوات الهيولية للعصبونات، وعلى شكل لويحات نشوانية خارج الخلايا، ويحدث أيضاً تفجي كبير داخل العصبونات مع فقدان للعصبونات، وتكاثر للخلايا الدبقية النجمية. وينتج عن هذا التخرب الكبير تبدلات تنكسية إسفنجية الشكل في المادة الرمادية للنسيج الدماغي. يمكن أن توجد البريونات بالشكل الخامج (PrP^{sc}) في أعضاء أخرى حشوية لكن التبدلات المرضية لا تحدث إلا في الدماغ.

3- التظاهرات السريرية:

يمكن أن تسبب البريونات عدد من التظاهرات المرضية عند الإنسان أهمها:

- داء كروتز فيلد جاكوب Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD)

هو أحد اعتلالات الدماغ الإسفنجية السارية. وجد أنه في 50% من حالات الإصابة بـ (CJD) كانت موروثة كطفرة في مورثة بروتين البريون PrP. أما أغلب الحالات فكانت متفرقة وغير معروفة السبب. نسبة حدوث المرض نادرة جداً حوالي 1 إلى 2 لكل مليون نسمة، أما لدى العائلات الحاملة لطفرة بروتين البريون PrP، فتتراوح نسبة الإصابة بين 50-100% ضمن أفراد الفصيلة الواحدة. وقد سجلت حالات من الإصابة نتيجة استخدام هرمون النمو كوسيلة للمعالجة حيث أخذ من أشخاص ماتوا نتيجة الإصابة بـ (CJD)، ولكن لم تسجل حالات إصابة نتيجة زراعة الأعضاء أو إعطاء مشتقات الدم والأعراض السريرية المرافقة له هي اضطرابات في التصرف مع خرف يتطور بسرعة و ينتهي بالموت خلال سنة.

- متلازمة غرستمان ـ شتراوسلر ـ شاينكر:

Gerstman-Straussler Sheinker Syndrome (GSS):

العرض البارز المرافق لها هو الرنح Ataxia وينتهي بالموت خلال 2-6 سنوات.

- الأرق العائلي المميت **Fatal Familial Insomnia (FFI**: العرض المميز له هو الأرق الذي لا يمكن السيطرة عليه وهو مميت خلال سنة.

وبالنسبة للـ (GSS) والـ (FFI) فهي أمراض تشمل وراثة طفرات خاصة لبروتين البريون (PrP). وبالرغم من أنها اضطرابات وراثية يكون نسيج الدماغ عند هؤلاء المرضى معدي.

- **الكورو Kuru**: وهو أحد أشكال اعتلالات الدماغ الإسفنجية السارية التي تنتقل من إنسان لإنسان عن طريق أكل أدمغة الإنسان، حيث وجد ذلك في غينيا الجديدة. وقد انقرض هذا المرض لانقراض هذه العادات.

- اعتلال الدماغ الإسفنجي عند البقر:

Bovine spongiform Encephalopalthy (BSE):

يدعى جنون البقر Mad Cow Disease.

ظهر ضمن الماشية في بريطانيا وعزي إلى إطعامها علف محضر من أجزاء حيوانية كانت الحيوانات المأخوذة منها مصابة بهذا المرض، وهنا برز السؤال هل يمكن انتقال المرض من الأبقار المصابة إلى الإنسان؟

في البداية أهمل هذا الاحتمال، ولكن بعد ذلك ونتيجة لظهور حالات غير نموذجية من مرض يشبه داء كروتز فيلدجاكوب (CJD) في أعمار مبكرة أقل من 45 سنة حيث كانت فترة الحضانة أقصر , تم الربط بين تناول لحوم الأبقار المصابة وظهور مرض جنون البقر عند الإنسان.

1- التشخيص:

إن التشخيص في هذه الأمراض يعتمد على الموجودات السريرية التي تتشابه مع أمراض أخرى تسبب الخرف , والفحوص الروتينية المجراة على المصل والسائل الدماغي الشوكي تكون غالباً طبيعية.

ووجود بروتين البريون الخامج (PrPsc) في الأنسجة اللمفاوية المحيطية يسمح بأخذ عينات للفحص دون الحاجة لإجراء خزعة للدماغ.

والتشخيص الأكيد لهذه الأمراض هو إجراء فحص تشريحي مرضي للدماغ بعد الوفاة.

2- المعالجة والوقاية:

إن اعتلالات الدماغ الإسفنجية (TSEs) هي أمراض مميتة ولا يوجد حتى الآن معالجة يمكن أن تغير هذه النتيجة، والمقاومة العالية للعوامل الخامجة المسؤلة عن هذه الاعتلالات ضد الوسائل التقليدية المستخدمة في القضاء على العوامل الخامجة العادية جعل هذه الوسائل غير فعالة. أما الوسائل المستخدمة حالياً لمنع التلوث بنماذج دماغ مصابة بـ (CJD) فهي بوضعها بالصاد الموصد بدرجة 132 درجة مئوية، أو غمرها بتحت كلوريد الصوديوم الغير ممدد أو بهيدروكسيد الصوديوم (1 نظامي).

أما بالنسبة لمرض جنون البقر ولمنع احتمال انتقاله للإنسان فيجب قتل جميع الحيوانات التي تُظهر علامات تشير للمرض، ومنع إطعام الحيوانات علف محضر من أجزاء حيوانية يشك بإصابتها.

المراجع

1- Baiely & Scott's. Diagnostic Microbiology. 11th Edition. 2002 Mosby.

2- Brian W J Mahy; Marc H V Van Regenmortel. Encyclopedia of Virology. This third edition 2008 Elsevier Ltd.

3- Connie R; Mahon & George Manuselis Jr. Textbook of Diagnostic Microbiology. 1995 W.B. Saunders.

4- Harvey, Richard A.; Champe, Pamela C.; Fisher, Bruce D. Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiology, 2nd Edition. 2007 Lippincott Williams & Wilkins.

5- Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, Twenty-Fourth Edition. 2007 The McGraw-Hill Companies.

6- Kayser F H, Bienz K A; Eckert J; Zinkernagel R M. Medical Microbiology. 2005 Thieme.

7- Lakshman Samaranayake. Essential Microbiology for Dentistry. Third Edition. 2007 Churchill Livingstone Elsevier.

8- Neal Nathanson. Viral Pathogenesis and Immunity. Second edition . 2007 Elsevier Ltd.

9-Warren Levinson, Review of Medical Microbiology & Immunology, Tenth Edition. 2008 The McGraw-Hill Companies.

Damascus University

اللجنة العلمية:

أ.د. عماد أبو عسلي

أ.د. وديعة الريحاوي

أ.د. محمد طاهر اسماعيل

المدقق اللغوي : الدكتور أحمد جاسم الحسين

حقوق الطبع والترجمة والنشر محفوظة لمديرية الكتب والمطبوعات