



الوجيز
في البكتريا الطبية

كل الحقوق
محفوظة



الموضوع: أحياء مجهرية

العنوان: الوجيه في البكتريا الطبية

المؤلف: الأستاذ المساعد أسامة ناظم نجرس

القياس: 24 × 17

عدد الصفحات:

رقم الإيداع: 1756



الطبعة الأولى

(1438 هـ = 2017 م)



للطباعة والنشر والتوزيع

العراق - سامراء

E-mail: alaahsn5@gmail.com

@facebook: [alresalah.samarra](https://www.facebook.com/alresalah.samarra)

هـ +9647709758923 - +9647702673885

الوجيز في البكتريا الطبية

تأليف

أ.م.د. أسامة ناظم نجرس

أستاذ مساعد أحياء المجهرية في جامعة سامراء



للطباعة والنشر والتوزيع

العراق - سامراء

E-mail: alaahsn5@gmail.com

@facebook: [alresalah.samarra](https://www.facebook.com/alresalah.samarra)

هـ - +9647702673885 - +9647709758923



الاهداء

بسم الله الخالق البارئ المصور الذي اضاء الكون بنوره البهي افاق السماوات والارض
شاكرًا لنعمته وفضله علي في اتمام هذا الجهد

الى ... صاحب الكوثر منهل العلم ومنقذ العالمين الرحمة الامين والشفيع البشير محمد
(صلى الله عليه وسلم) فخرا واعتزازا

الى ... صديقي الدائم..... من ظل سندي الموالي ... وحمل همي غير مبالي
ملهمي الدائم... والدي الحبيب

الى ... حبيبتي من اثقلت الجفون سهرًا ... وحملت الفؤاد هما ... وشغلت البال فكرا ...
ورفعت الايادي دعاء ... امي العزيزة الغالية

الى ... رفيقة دربي ونصفي الجميل من تحملتني في كل شيء وانا أنفق الوقت
والجهد في كتاباتي ودراساتي ولم تقصر..... زوجتي

ورود المحبة ... وينابيع الوفاء ... الى من رافقوني في السراء والضراء ولم ينسوني
بالدعاء

الى اصدق الاصحاب ... اخواتي

الى اولادي الاحباء فخرا وحمدا

الى ... القلاع الحصينة التي الجأ اليها عند شدتي اصدقائي الاعزاء

دكتور اسامة

المقدمة

تمثل البكتيريا مجموعة الكائنات بدائية النوى التي تعامل معها الإنسان دون أن يراها فقد عرف أنها تسبب المرض واستعمل بعضها في عمليات تخمر مختلفة. ولقد كان لاكتشاف المجهر الأثر الكبير في التعرف عليها . وكان أول من اكتشف وجود البكتيريا العالم الكيميائي الفرنسي- «باستير» حيث اكتشف البكتيريا الهوائية واللاهوائية من خلال تجاربه على التخمر وارتبط اسمه بعملية البسترة لقتل الكائنات الحية المجهرية التي يمكن ان توجد بالسوائل وخاصة الحليب. أما العالم الألماني روبرت كوخ فقد أسهم في اكتشاف علاقة البكتيريا بالمرض وأول من عمل مزارع نقية للبكتيريا.

ولقد ارتبط اسم البكتيريا كثيراً بالأمراض التي تسببها للإنسان، وهي عبارة عن أجسام متناهية الصغر وحيدة الخلية، لا ترى بالعين المجردة، موجودة حولنا وداخل أجسامنا، تتكاثر بسرعة وتنضج بسرعة، والخلية الواحدة يلزمها فقط 20 دقيقة (كمعدل) لا أكثر لبلوغ حجمها النهائي، حيث تتركب من جدار وغشاء خلويين يحيطان بالسيتوبلازم الذي يحوي كروموسوماً حلقياً واحد DNA يقتصر على منطقة من السيتوبلازم تسمى nucleoid هو على النقيض من حقيقة النواة ولا يحتوي على بروتين هستون وقد يحتوي على واحد أو أكثر من جزيئات DNA على شكل دوائر صغيرة تسمى البلازميدات وتتكاثر بصورة مستقلة عن الكروموسوم، والرايبوسومات وبعض الأجسام التخزينية، كما انها لا تمتلك عضيات غشائية مثل جها كولجي والميتوكوندريا ومع ذلك ، فإن الهيكل الذي تم العثور عليه في بدائيات النوى ولا توجد في الخلايا الحيوانية حقيقة النواة هو جدار الخلية والذي يسمح للبكتيريا مقاومة الضغط التناضحي. وتخل هذه الجدران الخلوية في التعقيد وتنقسم البكتيريا عادة إلى مجموعتين رئيسيتين، إلى إيجابية وسلبية لكرام، تبعاً لتعقيد الجدار الخلوي الخاص بها. وتختلف في مقاومتها للمضادات الحيوية كما وتختلف بدائيات النوى عن حقيقة النوى في بعض المسارات الأيضية الهامة، وخاصة في ايض الطاقة كما وتعتمد بعض الأنواع البكتيرية على الظروف اللاهوائية.

وفي كتابنا هذا سنتطرق الى كل المعلومات اعلاه من تركيب الخلية البكتيرية النموذجي وطرق انتاجها للطاقة والتمثيل الغذائي ومتطلبات نموها الذي تستند عليه عملية تصنيفها، والية انتقال الصفات وراثيا وسبل تطورها حيث ان معدل التطفير والتطور بها كثيرة وسريعة. ودور العاثي البكتيري في مراحل نمو وبقاء البكتريا، وكيفية اصابته لها ومساهمتها في نقل الصفاة الوراثية لها. ومجاميع المضادات الحيوية وحساسية البكتريا لها والية عملها ومقاومتها. وأخيرا، سننظر في اغلب المجاميع البكتيرية التي تسبب الامراض للإنسان والحيوان العامة لامراضيتها، وطرق تشخيصها والامراض التي تسببها وطرق الوقاية والعلاج.

كما لا يمكن الا ان اقول انني عرضت ما رأيته انه يوفي هذا العلم حقه ولو بشكل وجيز واسأل الله عز وجل أنى وفقك في ذلك.

المؤلف

الفصل الاول

الخلية البكتيرية

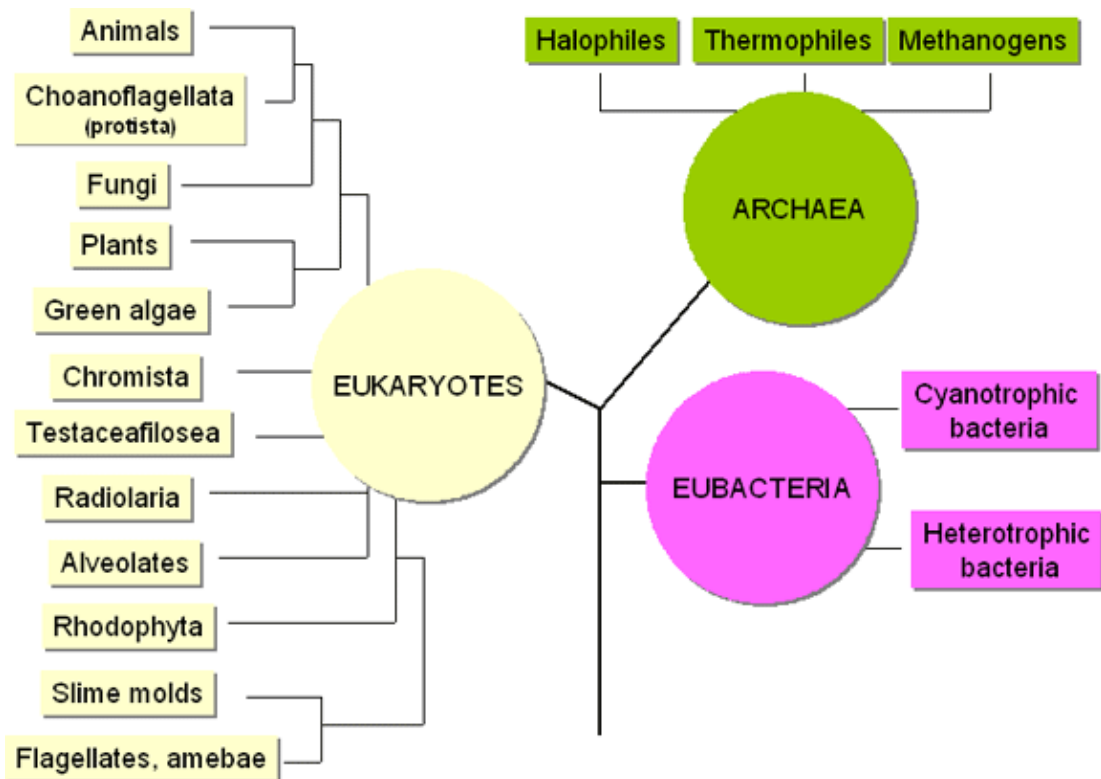
يشير مصطلح البكتيرية الى جميع انواع البكتريا التي تصيب الانسان وهن اعضاء في مملكة واحدة يطلق عليها البكتيرية الحقيقية (eubacteria)، او يمكن تعريفها على انها مجموعة الاحياء التي توجد غالبا في ظروف متطرفة قاسية وتنتمي للمملكة الثانية المسماة العتائق (archaebacteria, Archaea). ومن الناحية الشكلية فهاتين المملكتين تظهران متشابهتان، خصوصا بفقدانهما للنواة لذا يصنفان معا على انها بدائيات النواة prokaryotes. مع ذلك فأنهما يختلفان بشكل كبير في الصفات البايوكيميائية. فأغلب افراد مملكة Archaea يعيشون في ظروف بيئية متطرفة مثل ينابيع الكبريت الساخنة والتي تكون فيها درجات الحرارة عالية تصل الى 80°م والذالة الحامضية (pH) منخفضة تصل الى 2، وتدعى هذه الكائنات بالمحبة للحرارة والحموضة thermoacidophiles. وبعضها الاخر يعيش في البيئات التي تحتوي على الميثان وتدعى بمولدات الميثان methanogens، او في بيئات ملحية عالية وتدعى حينها بالمحبة للملوحة المتطرفة extreme halophiles.

استنادا على التشابه في تسلسلات الحامض النووي DNA يظهر ان archaea والكائنات حقيقية النواة eukaryotes (وتشمل الاشكال الاخرى للحياة من النبات والحيوان والفطريات) قد تفرعتا من البكتريا الحقيقية eubacteria قبل ان تتفرعان من بعضهما البعض. من ناحية اخرى وبالاكتفاء على الصفات البايوكيميائية فأن Archaea تكون أقرب للكائنات حقيقية النواة أكثر من كونها بكتريا حقيقية. على سبيل المثال، ان انزيم بلمرة الرنا RNA polymerase يكون معقدا (مكون من عدد من الوحدات) في Archaea مثل ما هو موجود في حقيقية النواة وهناك العديد من الاحماض الامينية المتناظرة مع بعض الوحدات في حقيقية النواة. كما ان تركيب الجين المحفز promoter في Archaea هو كذلك مشابه كثيرا لما هو موجود في حقيقية النواة مقارنة مع البكتريا الحقيقية مع انها تشبهها في الاوبيرونات operons ونسخها الى الرنا الرسولي متعدد السسترونات polycistronic mRNA (المناطق المسئولة عن تسلسل الاحماض الامينية). والتشابه موجود ايضا بين Archaea وحقيقية النواة في عوامل صناعة

البروتينات التي تشير ان جميع خطوات الية تصنيع البروتينات قد تكون متشابهة بينهما على الرغم من ان تسلسلات الوحدة 16S في الرنا الريبوزي rRNA مختلف الى حد كبير بينهما.

كما تمتلك البكتريا الحقيقية (بأستثناء اجناس المايكوبلازما *Mycoplasma* والكلاميديا *Chlamydia*) على الببتيدوكلايكان، ويطلق عليه ايضا الميورين murein والببتيد المخاطي mucopeptide وهيكل الجدار الخلوي، والذي يحتوي على سكر فريد من نوعه وهو حامض الميورامك muramic acid الذي لايمكن مشاهدته في اي مكان اخر من الطبيعة. في حين تمتلك archaeobacteria على الميورين الكاذب pseudomurein والذي يختلف في تركيبه عن ميورين البكتريا الحقيقية.

ونظرا لتزايد نقاط التشابه بين *Archaea* والكائنات حقيقية النواة فلم يعد يستخدم مصطلح archaeobacteria مؤخراً. وان ما يهمننا هنا ان نعرف ان جميع اعضاء *Archaea* هي كائنات غير ممرضة للانسان.



المخطط 1-1 يوضح تقسيم الاحياء على الأرض

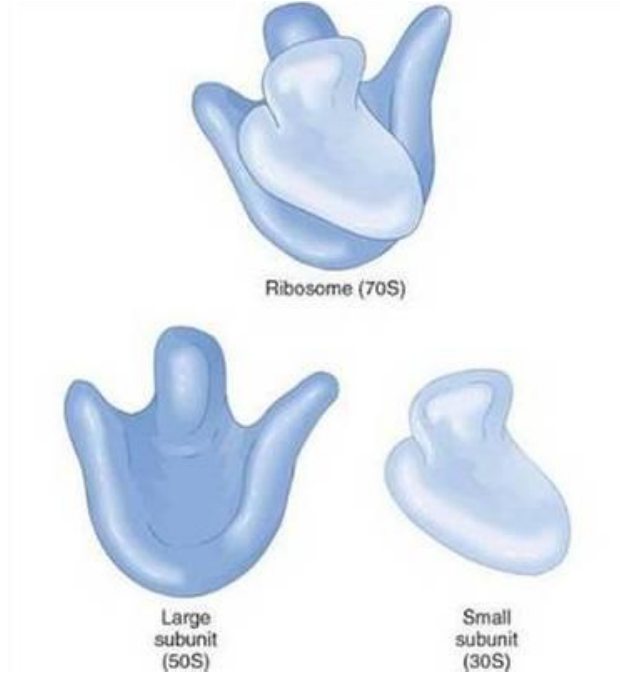
جدول 1-1 اوجه التشابه والاختلاف بين حقيقية النواة والعتائق والبكتريا الحقيقية

الصفات	حقيقية النواة	العتائق	البكتريا الحقيقية
نواة حقيقية محاطة بغشاء	نعم	كلا	كلا
العضيات الخلوية	نعم	كلا	كلا
كروموسومات	أكثر من واحد	واحد دائري	واحد دائري
انزيم بلمرة RNA	أكثر من واحد	أكثر من واحد	واحد
الحامض الاميني البادئ للصناعة البروتين	Methionine	Methionine	N-formyl methionine
الببتيدوكلايكان	No	No	Yes
Nucleosomes/histones	نعم	نعم	كلا
Operons/polycistronic mRNAs	كلا	نعم	نعم
Introns	نعم	كلا	كلا
TATA binding protein (TBP)	نعم	نعم	كلا

الاختلافات بين حقيقية النواة Eukaryotes وبدائية النواة Prokaryotes

ان الخلايا بدائية النواة على النقيض من الخلايا حقيقية النواة فهي غير مجزئة ولا تحتوي على كل من الغشاء النووي والميتوكوندريا والشبكة الاندوبلازمية وجهاز كولجي وجسيمات بلعمية وجسيمات حالة (كل العضيات الغشائية). فهي تتكون بشكل عام من كروموسوم حلقي مفرد واحد، يرتبط الى موقعاً متميزاً على الغشاء الخلوي يسمى الميزوزوم mesosome وذلك لان بدائية النواة لا تحتوي على غشاء نووي. اما رايبوسومات بدائية النواة فهي من نوع 70S (يشير الحرف S الى وحدة سفيدبرك Svedberg unit لقياس الحجم)، في حين ان رايبوسومات الحقيقية النواة تكون أكبر (80S). وتحت وحدات رايبوسومات البدائية النواة هما 30S و50S، في حين حقيقية النواة 60S و40S. ويحتوي تحت الوحدة الصغير (30S) على 16S RNA في حين تحت الوحدة الكبير (50S) يحتوي على 23S RNA و5S RNA. بينما في

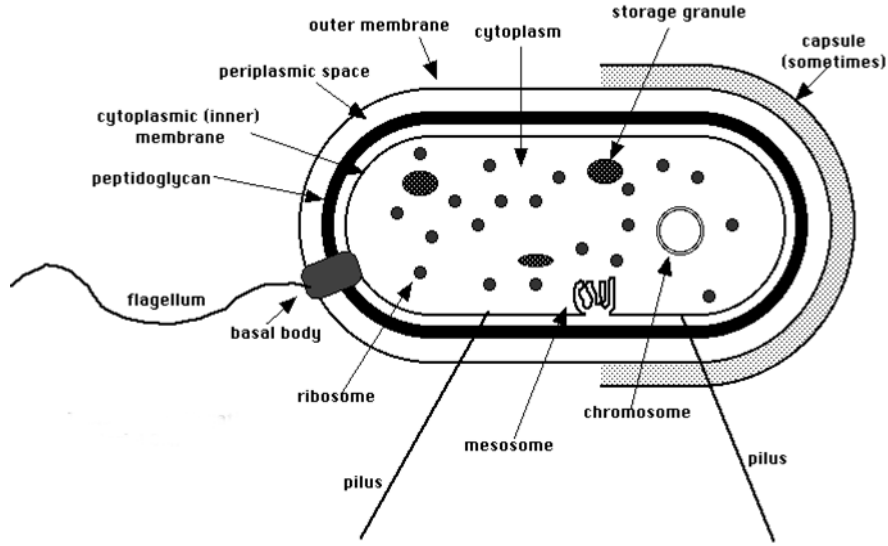
حقيقية النواة يكون الرنا الرايبوسومي Ribosomal RNA أكبر (على سبيل المثال 18S مقابل 16S rRNA في بدائية النواة). وبشكل عام فإن البكتيريا لا تحتوي ستيرولات sterols مثل الكوليسترول cholesterol.



الشكل 1-1 الرايبوسوم البكتيري

الهيكال التركيبي للبكتيريا

على الرغم من ان البكتيريا لا تملك التعقيد الموجود في حقيقية النواة الا اننا نستطيع تمييز عدد من الخصائص التركيبية التي تتميز بها البكتيريا، ولكن يجب ان نعرف انه لا يشترط ان تحتوي كل الانواع البكتيرية على كل تلك التراكيب.



الشكل 1-2 يوضح رسميا تخطيطيا للهيكل التركيبي للبكتريا

البلازميدات Plasmids

وهي عبارة عن كروموسومات DNA اضافية وعادة تتواجد بنسخ متعددة، وتشفر في الغالب للعوامل الامراضية للبكتريا او لعوامل مقاومة المضادات الحيوية. كما ان بعض اشكالها قد تشترك في تضاعف البكتريا.

الاسواط Flagella

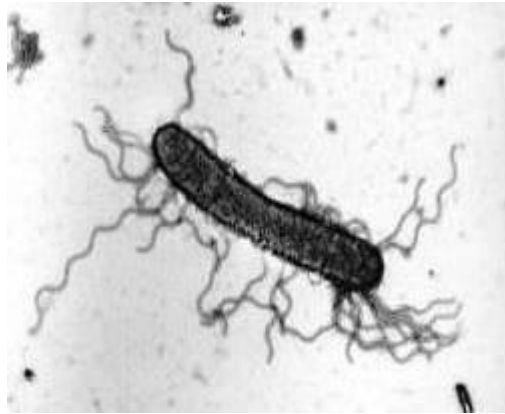
بعض الانواع البكتيرية تكون متحركة وتحتوي عضيات متحركة تسمى الاسواط flagella. وتستطيع البكتريا من خلال هذه الاسواط ان تذوق بيئتها وتستجيب لمواد كيميائية غذائية معينة او تهرب بعيدا عن مواد كيميائية سامة (الانجذاب الكيميائي chemotaxis). كما تمتلك الخيوط المحورية axial filaments في اللولبيات spirochetes وظيفة مماثلة للاسواط. تنغرس الاسواط في الغشاء الخلوي وتمتد خلال الغلاف الخلوي لتظهر كشريط طويل.

تتكون الاسواط من عدد من البروتينات ومنها الفلاجلين flagellin. وتحرك الخلية بدورانها الذي يشبه عمل المروحة. ان ارتباط البروتينات تلك في المنطقة البريلازمية او الغشاء الخلوي يجعلها ترتبط بمصادر الغذاء (مثل السكريات والاحماض الامينية) والذي يسبب امثلة methylation لبروتينات الغشاء الخلوي الاخرى والتي بدورها تؤثر على حركة الخلية بواسطة الاسواط. كما ان انزيمات Permeases هي عبارة عن بروتينات مسئولة عن نقل المواد الغذائية عبر الغشاء الخلوي. كما يمكن تخزين

الطاقة ومصادر الكربون في حبيبات تخزين storage granules في السايروبلازم cytoplasmic عندما يكون ذلك ضرورياً، والتي تتكون من كلايوجين glycogen وفوسفات متعدد polyphosphate او polyhydroxybutyrate.



A

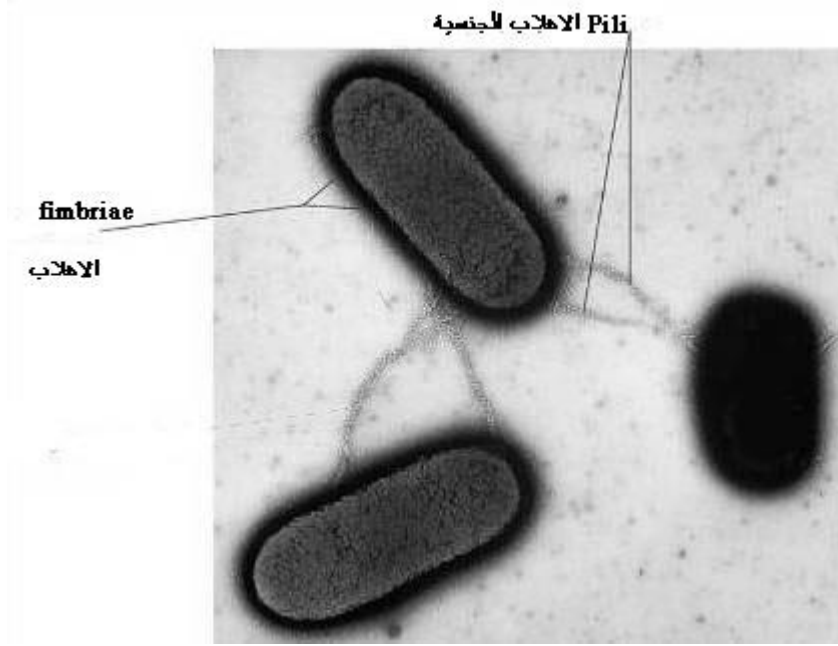


B

الشكل 1-3 صور حقيقية للاسواط البكتيرية

الاهلاب Pili

وتسمى ايضا بالاخمال fimbriae وهي تشبه الشعرة hair-like من حيث الشكل. وللاهاب انواع متعددة (في الانواع البكتيرية المنتجة لها)، فمنها من يشترك بالاقتران الجنسي sexual conjugation ومنها من يساعد على الالتصاق الى الانسجة الطلائية للمضيف عند الإصابة.



الشكل 1-4 صورة حقيقية للاهلاب البكتيرية

المحفظة Capsules

وهذه تراكيب تحيط بالغلاف الخارجي للخلية، ويشار اليها بشكل محدد بالمحفظة capsule او بشكل غير محدد بالطبقات اللزجة slime layers او الكنان السكري glyocalyx. ويتكونون بشكل عام من سكريات متعددة polysaccharide، لكن في بعض العصيات bacilli تتكون من بيتيد متعدد (polyglutamic acid). والمحفظة على العموم ليست ضرورية لحياة الخلية فبعض السلالات البكتيرية تنتجها واخرى لا تنتجها. كما يمكن ان يفقد اثناء زراعة البكتيريا في المختبر. وتحول المحفظة في البكتيريا الممرضة دون ابتلاعها وقتلها من قبل الخلايا البلعية phagocytes.

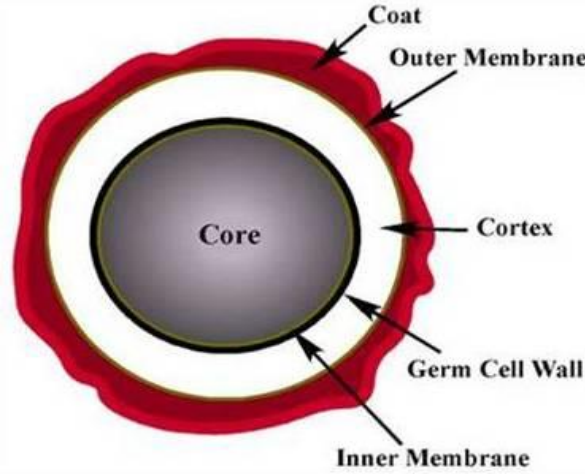
الابواغ الداخلية البكتيرية (السبورات) Endospores

ان الشكل النامي النشط للخلية البكتيرية يسمى بالطور الخضري vegetative في حين ان الشكل الاخر هو الشكل الساكن dormant form والذي ينتج من قبل انواع بكتيرية معينة عندما تخضع لظروف قاسية (مثل التجويع).

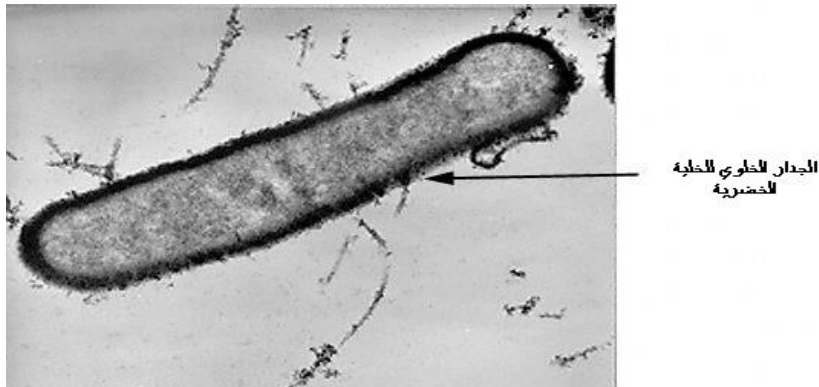
يعتبر السبور البكتيري مقاوم للظروف المتطرفة مثل ارتفاع درجة الحرارة والمذيبات العضوية. وسيتوبلازم السبور منزوع الماء dehydrated ويحتوي على دايبكلونات الكالسيوم calcium

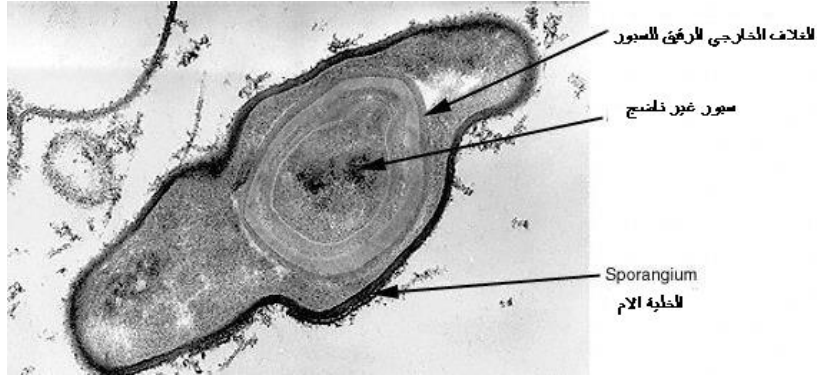
dipicolinate (حامض ديبكلونك dipicolinic acid) الذي يشترك في مقاومة السبور للحرارة. وبشكل عام تكون السبورات البكتيرية شائعة في اجناس البكتريا العصوية *Bacillus* والمطثيات *Clostridium*.

كما يمكن تعريف السبورات الداخلية البكتيرية Endospores على انها عبارة عن محور لخلايا البكتريا الموجبة لكرام حيث تحتوي على غلاف خلوي غير الاعتيادي والذي يتكون من الغشاء الخلوي والغشاء الخارجي. وتكون فيه الارتباطات التصالبية لطبقات الببتيدوكلايكان اقل مما هو موجود في اغلب الخلايا البكتيرية ومكوناته عبارة عن حامض الميورامك muramic acid منزوع الماء. والببتيدوكلايكان السبوري يكون عبارة عن قشرة موجودة بين الغشائين. اما غلاف السبور فيتألف من كيراتين keratin ذو ترابط تصالبي عالي يحيط بالخلية من الخارج. وتعود مقاومة السبور البكتيري العالية ضد العوامل الكيميائية الى وجود هذا الغلاف.



شكل 1-5 مكونات السبور البكتيري





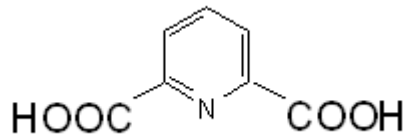
B



C

الشكل 1-6 صور حقيقية لمرحلة تكوين السبور البكتيري

وطبيعيا عندما تتضاعف البكتيريا نتيجة انقسام الخلية فإن هنالك حاجز يتكون ليقسم الخلية الام الى خليتين بنويتين متساويتين بالحجم تقريبا. ولكن عند حدوث عملية تكوين السبور البكتيري sporulation فإن الانقسام الخلوي لن يكون متساوي، وعندها ستغلف الخلية الكبيرة المسماة بالخلية الام "mother cell" الخلية البنيوية daughter cell. وسيؤلف الغشاء الخلوي للخلية البنيوية الغلاف الداخلي للسبور البكتيري في حين سيؤلف الغشاء الخلوي للخلية الام الغشاء الخارجي له.



الشكل 1-7 حامض ديكولونك dipicolinic acid

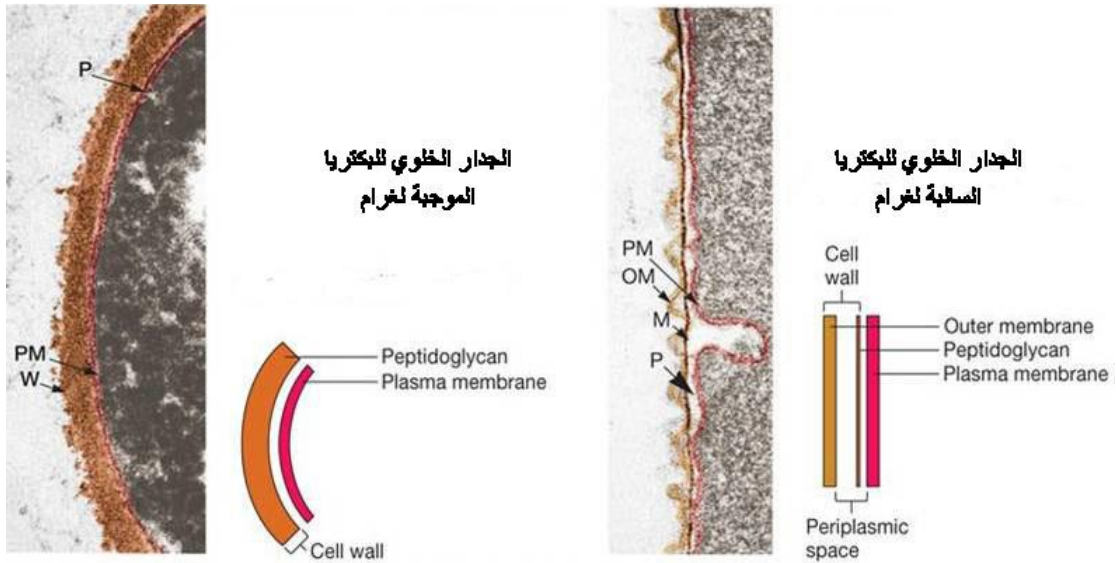
الغلاف الخلوي The cell envelope

يمكن تعريف الغلاف الخلوي على انه الغشاء الخلوي والجدار الخلوي زائدا الغشاء الخارجي في الانواع التي يظهر فيها. يتكون الجدار الخلوي من طبقة الببتيدوكلايكان peptidoglycan بشكل اساسي وبعض التراكيب الاخرى المرافقه. تنقسم اغلب اغلفة الخلايا البكتيرية الى نودجين رئيسيين: الموجب والسالب لكرام. واعتمد هذا التقسيم على خصائص صبغة كرام والتي عكست اختلافات تركيبية كبيرة بين المجموعتين. اما النوع الاخر من الجدران الخلوية موجود في عدد قليل من الانواع البكتيرية (لانتمى للانواع السالبة او الموجبة لكرام). وكما ذكرنا سابقا انه يمكن تقسيم البكتريا الى قسمين بالاستناد الى تصبيغها بصبغة كرام Gram stain حيث ان الموجبة لصبغة كرام تبقى محتفظة بصبغة البنفسج البلوري crystal violet بعد الغسل، بينما السالبة لصبغة كرام لا تحتفظ بها. تحتوي كل الانواع البكتيرية على الغشاء الخلوي الذي تظهر فيه عمليات الفسفرة التأكسدية oxidative phosphorylation (وذلك لكونها لا تحتوي على المايكوكوندريا)، وللخارج من الغشاء الخلوي هنالك الجدار الخلوي وهو صلد ويحمي الخلية البكتيرية من الظروف الخارجية ومن التحلل الازموزي. تكون طبقة الببتيدوكلايكان peptidoglycan في جدار البكتريا الموجبة لصبغة كرام اسمك منه من البكتريا السالبة لصبغة كرام. كما تحتوي البكتريا السالبة لصبغة كرام على غشاء خارجي اضافي والذي يعتبر حاجز النفاذية الاكبر فيها، والمسافة بين الغشاء الخارجي والداخلي تسمى بالمسافة البريلازمية periplasmic space (أي المحيطة بسايتوبلازم الخلية)، حيث تخزن البكتريا السالبة لصبغة كرام الانزيمات الهادمة degradative في هذه المنطقة. في حين ان البكتريا الموجبة لصبغة كرام تفتقد للمسافة البريلازمية وبدلا من ذلك فأنها تفرز انزيمات خارجية exoenzymes لتقوم بعمليات الهضم خارج الخلية. والهضم الخارجي مطلوب خصيصا إذا كانت الجزيئات المطلوبة كبيرة الحجم ولا تستطيع ان تمر بسهولة عبر الاغشية الخلوية.

ومن الملاحظ عند معاملة البكتريا بالانزيمات الحالة لجدار الخلية او بالمضادات الحيوية التي تتداخل مع عمليات صناعة الجدار الخلوي وخصوصا الببتيدوكلايكان سيتكون لدينا الشكل البكتيري الغير محتوي على الجدار الخلوي. وغالبا ما تنتج هذه المعاملات كائنات غير قادرة على الحياة. حيث لا تستطيع البكتريا الفاقدة للجدار ان تتضاعف ويشار اليها على انها spheroplasts (في الانواع التي تمتلك غشاء خارجي)

او protoplasts (في الانواع التي لا تملك غشاء خارجي). وفي بعض الاحيان تستطيع البكتريا الفاقدة للجدار ان تتضاعف بعد هذه المعاملات مكونة شكل L (L forms).

ويشبه الببتيدوكلايكان (المكون الرئيسي للجدار البكتيري) الحقيبة المفردة شكلا، ويتكون من جزيئات كبيرة مترابطة تصالبا تحيط بالغشاء الخلوي للبكتريا وتوفر الصلابة للخلية. وهو ضخ من حيث الوزن الجزيئي الذي يصل الى الملايين في حين ان البروتينات المعروفة يكون وزنها الجزيئي بالالاف. ويتكون الببتيدوكلايكان من كلايكان glycan (عبارة عن سكريات متعددة) تعمل كعمود فقري للمركب ويتكون بدوره من نوعين من السكريات هما N-acetyl muramic acid و N-acetyl glucosamine مع سلاسل ببتيدية جانبية تحتوي على احماض امينية من نوع D- and L- amino acids وفي بعض الحالات حامض diaminopimelic acid. وهذه السلاسل الجانبية ترتبط تصالبا بواسطة جسور ببتيدية، وتختلف الجسور الببتيدية في التركيب بين الانواع البكتيرية. وما يميز هذا التركيب ايضا هو وجود حامض الميورامك Muramic acid والاحماض الامينية من نوع D-amino acids وحامض diaminopimelic acid اللذين لا يمكن تصنيعهم من قبل الالبائن mammals. وهنا يجب ان نعرف ان الببتيدوكلايكان يوجد في جميع انواع البكتريا الحقيقية eubacteria باستثناء الكلاميديا *Chlamydia* والمايكوبلازما *Mycoplasma*.



الشكل 1-8 تركيب الجدار البكتيري

الغلاف الخلوي للبكتريا الموجبة لكرام

ويكون فيه اما حامض التيكويك teichoic acid مرتبطا تساهميا الى الببتيدوكلايكان السميك (والعامود الفقري لهما هو عادة الفسفور الذي يحتوي على وحدات متعدد من الريبيتول ribitol او الكلاسيرول glycerol)، او حامض التيكورونك teichuronic acid (وهو حامض كلوكورونك glucuronic acid ويحتوي على سكريات متعددة مرافقة). ويعتقد ان الجزيئات السالبة الشحنة تشترك في تركيز الايونات المعدنية من محيطها. كما يمكن ايضا لحامض التيكويك ان يوجه الانزيمات المحللة الى مواقع هضم الببتيدوكلايكان (عند التحلل الذاتي autolysis)، كأحد خطوات تصنيع الجدار الخلوي. وفي بعض الحالات يمكن ان توجد السكريات المتعددة المتعادلة. وعموما يرتبط حامض التيكويك الدهني Lipoteichoic acid في العديد من الانواع البكتيرية بالغشاء الخلوي. وفي حالات اخرى يمكن ان يظهر في الاهلاب fimbriae على الجانب الخارجي للخلية. وعندما يعبر عنه على الجانب الخارجي للخلية فإنه يشترك في الالتصاق الى الانسجة الطلائية مما يسمح بتكوين المستعمرات على سبيل المثال على البلعوم للمجموعة A العائدة لجنس *Streptococcus*.

الغلاف الخلوي للبكتريا السالبة لكرام

ويرتبط فيه البروتين الدهني براون Braun lipoprotein تساهميا الى الببتيدوكلايكان الرقيق والذي ربط بدوره الغشاء الخلوي الخارجي الى الجدار الخلوي. وكما في الاغشية الخلوية الاخرى فإن الغشاء الخلوي الخارجي يتكون من البروتينات والدهون المفسفرة phospholipids، وبما لا يشابه الاغشية الخلوية الاخرى فإنه يحتوي على جزيئة سكريات دهنية متعددة lipopolysaccharide اضافية. وهذه الجزيئة الاضافية مهمة للخلية البكتيرية طالما انها تساعد على توفير حاجز نفاذية للمواد الكارهة للماء. وتتألف جزيئة lipopolysaccharide هذه من ثلاث مناطق: مستضد "O" للخارج ومنطقة الدهن "lipid A" للداخل ويتوسطها منطقة اللب core التي تحتوي على العديد من السكريات سباعية ذرات الكربون heptoses وحامض ketodeoxyoctonic acid والتي لا يمكن ايجادها في اي مكان اخر في الطبيعة، وتحتوي كذلك على lipid A الذي يتكون من احماض دهنية من نوع β hydroxyfatty acids (وهذه الدهون ايضا من المركبات الغير مألوفة في الطبيعة). وهذه الجزيئة تبدي نشاطا سميا من نوع

السموم الداخلية endotoxin. كما تسهم مركبات Porins الموجودة في الغشاء الخارجي في تكوين القناة التي تسمح للمواد الغذائية الصغيرة المحبة للماء بالعبور من خلال هذا الغشاء.

الغلاف الخلوي لبكتريا acid fast

تشمل هذه مجموعة من الاجناس البكتيريا وهي المتفطرة *Mycobacteria* والنوكارديا *Nocardia* والوتديات *Corynebacteria*. وان الغلاف الخلوي لهذه المجموعة يعتبر أكثر تعقيدا من المجاميع البكتيرية الاخرى، حيث يرتبط حامض المايكولك Mycolic acid (وهو عبارة عن احماض دهنية ذات سلاسل طويلة ومتفرعة) تساهميا عبر سكريات متعددة الى الببتيدوكلايكان. وتحتوي ايضا على دهون معقدة اخرى مكونة طبقة غشائية سميكة شمعية الى الخارج من طبقة الببتيدوكلايكان.

التصنيع البايولوجي لجزيئات الغلاف الخلوي الكبيرة الببتيدوكلايكان Peptidoglycan

تتكون الوحدات الاساسية للببتيدوكلايكان من مركب muramyl pentapeptide المرتبط بمركب (UDP) uridine diphosphate وهذه الوحدة تصنع في السايكوبلازم ومن ثم تنقل الى الغشاء الخلوي. وتتحرك هذه الوحدة انزيميا من النيوكليوتايد nucleotide الى الناقل الدهني (undecaprenol / bactoprenol) ويتم اضافتها الى الوحدات المكتملة (وهي عبارة عن disaccharide pentapeptide مع جسور ببتيدية مرتبطة بها). ومن ثم تصدر الوحدات المكتملة الى الجدار الخلوي. بعد إطلاق الوحدات المنفردة monomer من قبل الناقل الدهني (undecaprenol/bactoprenol) يتم تدويره في الغشاء الخلوي ليعاد استخدامه من جديد.

كما ويتحطم الكيلايكان glycan (المركب الاساسي للببتيدوكلايكان) المكون للجدار الخلوي انزيميا (انزيمات التحلل الذاتي) ليسمح بأدراج وحدات مصنعة جديدة لغرض تجديده. ولكن في حال كان هذا النشاط الانزيمي التحليلي عالي سوف يؤدي الى تحلل الجدار الخلوي وعندها سيفجر الضغط الازموزي العالي للخلية الغشاء السايكوبلازمي مما ينتهي بموت الخلية (تحلل ذاتي "autolysis"). وتظهر مواقع البروتينات المرتبطة بالبنسيلين (PBP) penicillin binding proteins انزيميا عندما ترتبط السلاسل الببتيدية الجانبية العائد للوحدات التركيبية المدرجة تصالبا الى السلسلة الموجودة مسبقا في الجدار الخلوي.

كما وتصنع الوحدة المكملة من حامض التيكويك teichoic acid وحامض التيكورونك teichuronic acid ايضا في الغشاء الخلوي (على النواقل الدهنية) قبل ان تنقل وتضاف الى مكونات الجدار الخلوي الموجودة مسبقا.

السكريات المتعددة الدهنية Lipopolysaccharide

يتم تجميع lipid A في الغشاء الخلوي وترتبط به سكريات اللب core sugars بالتعاقب. كما يتم تصنيع وحدة المستضد O (O-antigen) بشكل مستقل (على النواقل الدهنية كما في تصنيع البيتييدوكلايكان). وعندها المستضد O الكامل التصنيع يرتبط الى lipid A اللبي لتكوين السكريات المتعددة الدهنية lipopolysaccharide في الغشاء الخلوي قبل عبوره وادراجه في الغشاء الخلوي الخارجي.



الفصل الثاني

تشخيص عوامل الاصابة

ان عزل وتشخيص البكتريا من المرضى يساعد في علاجهم من الاصابات المرضية التي تسببها الانواع البكتيرية المختلفة. كما ان فحص الحساسية susceptibility testing للعزلات (اي تحديد التركيز المثبط الادنى للمضادات الحيوية) يساعد في اختيار المضاد الحيوي الامثل للعلاج. وان تشخيص الانواع (او السلالات) التي تم عزلها في حالة مرضية معينة مجهولة تجعلنا نستنتج نوع المرض الحاصل، وهي مفيدة كذلك عند التحري عن نوع التلوث في الادوات المستخدمة في المستشفيات او مرافقها او عند التحري عن جودة وسائل واليات التعقيم المستخدمة من قبل العاملين فيها.

عند الاشتباه في مريض بأنه مصاب بأصابة بكتيرية محددة فمن الطبيعي اننا نستطيع ان نعزل مستعمرات مرئية لهذه البكتريا على اوساط زرعية نقية (على اطباق الاكار)، وعندها يمكن تحديد جنسه ونوعه. ويعتمد التشخيص عادة على اسس تصنيفية يمكن تطبيقها على الحالات السريرية للاصابة بالكائن الحي المجهرى. ففي مختبرات التشخيص هنالك العديد من النماذج التي يتم تشخيصها يوميا والتي تستوجب ان تستحصل نتائجها بأسرع وقت ممكن. والفحوصات الجيدة يجب ان تكون سهلة التطبيق وقليلة الكلفة وسريعة الانجاز، وقد اعتمدت الطرق التقليدية في تشخيص الانواع البكتيرية على الخصائص الشكلية والايضية، وقد تم اختيار العديد من الاختبارات التشخيصية على اسس اثبتت انها تجريبيا توفر معلومات مميزة ودقيقة، وهنالك العديد من الاختبارات المختلفة لكل كائن حي مجهرى ممرض. هذا بالاضافة الى تقنيات البايولوجي الجزيئي الحديثة (لتشخيص جين معين او قطعة جينية) اصبحت في الوقت الحاضر شائعة في التشخيصات المختبرية.

وقد وظفت وسائل التصنيف الحديث تقنيات أكثر تعقيدا من الناحية الفنية والمنهجية المستندة على تنميط المكونات التركيبية للبكتريا، وهذه غالبا تشترك المناهج المستندة على البايولوجي الجزيئي او الكيمياء التحليلية. وقد تم التأكد في الوقت الحاضر ان العديد من المخططات التقليدية للتمييز بين الانواع البكتيرية والتي قد اعتمدت بشكل قليل الى الترابط الوراثي بينها غير صحيحة علميا. وقد أدت معلومات جديدة

إلى إعادة تسمية أنواع بكتيرية معينة وفي بعض الحالات قد تطلب إعادة تنظيم العلاقات داخل وبين عائلات بكتيرية عديدة.

مصطلحات علم التصنيف

العائلة Family: مجموعة من الاجناس ذات الصلة فيما بينها.

الجنس Genus: مجموعة من الانواع ذات الصلة فيما بينها.

الانواع Species: مجموعة من السلالات ذات الصلة فيما بينها.

النوع Type: مجموعة من سلالة ضمن نوع معين (مثل الانماط المصلية serotypes)

السلالة Strain: هي عزلة واحدة من نوع معين (متميزة بصفة واحدة على الاقل)

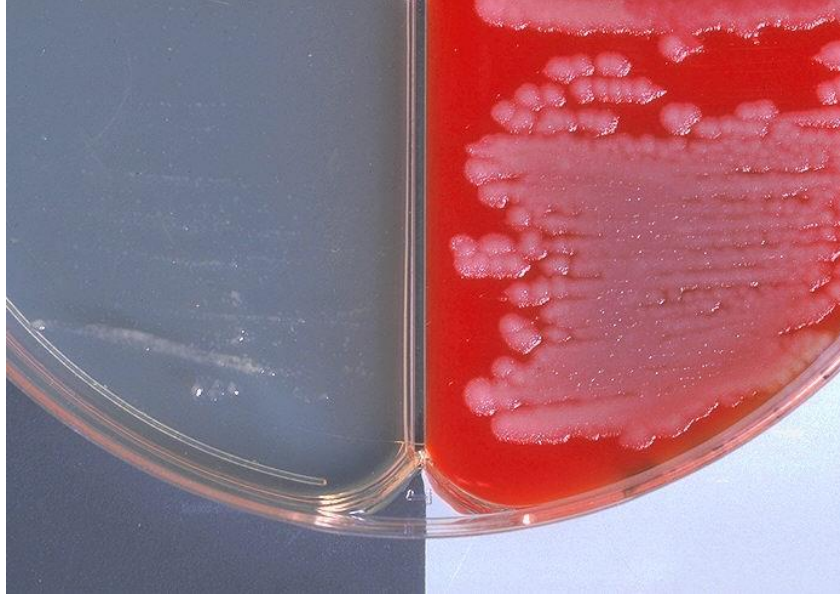
واكثرها استعمالا هو اسم النوع مثل المكورات المسببة القيحية *Streptococcus pyogenes* (وللاختصار تكتب *S. pyogenes*). هنالك دائما قسمان الاسم النوع البكتيري الاول معروف بأسم الجنس genus وفي حالة البكتيريا السابقة هو (*Streptococcus*) والآخر معروف بأسم النوع species وفي هذه الحالة هو (*pyogenes*). واسم الجنس يبدأ دائما بحرف كبير في حين اسم النوع تكتب جميع حروفه بشكل صغير، ويجب كتابة كلا من اسم النوع والجنس بشكل مائل (*italics*) او تحتها خط.

خطوات العزل والتشخيص لتحديد النوع البكتيري

- **الخطوة الاولى:** تبدأ بنشر نماذج السوائل الجسمية (مثل الدم والادرار وسائل النخاع الشوكي) على اطباق زرعية ومن ثم عزل مستعمرات البكتيريا الظاهرة للعين المجردة بعد حضنها ليوم او لعدة ايام (تبعاً لنوع البكتيريا). ويجب ان نعرف ان كل مستعمرة نامية تتكون من ملايين الخلايا البكتيرية، وان ملاحظة تلك المستعمرات من حيث الحجم والشكل والقوام واللون وتحليلها للدم (إذا تم تنميتها على وسط اكار الدم)، فضلا عن حاجة الكائن الحي المجهرى للاوكسجين من اجل النمو تعتبر مهمة جدا كخطوة اولى لتحديد النوع البكتيري او التفريق بين الانواع المختلفة.

- **الخطوة الثانية:** يتم تصيغ المستعمرات بصبغة كرام Gram stain ومن ثم رؤية الخلايا البكتيرية المفردة تحت المجهر الضوئي.

- **الخطوة الثالثة:** تحديد النوع البكتيري بأستخدام هذه المستعمرات بالاعتماد على تقنيات اخرى مثل الفحوصات البايوكيميائية. وهذا غالبا يتطلب 24 ساعة نمو اضافية.

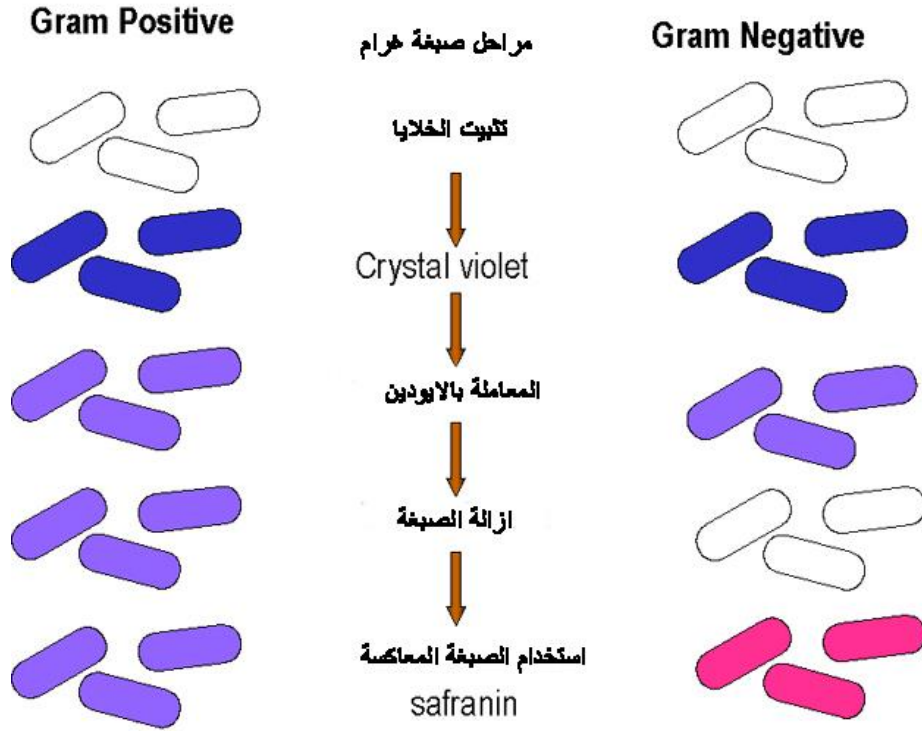


الشكل 1-2 يوضح زراعة بكتريا *Bacillus anthracis* على وسطي Bicarbonate (اليسر) و blood agar (الايمن) حيث تظهر المستعمرات ناعمة على الاول وخشنة على الثاني

صبغة كرام The Gram Stain

تنشر المستعمرات وتجفف على أسطح شرائح زجاجية معدة لهذا الغرض ومن ثم معاملتها وفقا للخطوات التالية:

- **الخطوة الاولى:** تصبغ الشريحة بصبغة البنفسج البلوري crystal violet.
- **الخطوة الثانية:** يتم تثبيت استقرارية صبغة البنفسج البلوري بأستخدام الايودين iodine وستغدو جميع الخلايا البكتيرية ارجوانية او زرقاء.
- **الخطوة الثالثة:** استخلاص الصبغة بالكحول او اي مذيبات اخرى. فستفقد بعض الانواع البكتيرية الصبغة بفعل هذه الخطوة (البكتريا السالبة لكرام)، واخرى لا تفقدها (البكتريا الموجبة لكرام).
- **الخطوة الرابعة:** معاملة الشريحة بصبغة معاكسة وهي السفرانين safranin. وهنا ستكون البكتريا الموجبة لكرام ارجوانية لانها مصبوغة فعليا بالبنفسج البلوري. اما السالبة لكرام فستصطبغ باللون الوردي العائد لصبغة السفرانين.



الشكل 2-2 مراحل التصيغ بصبغة كرام

ويمكن الاستفادة من صبغة كرام في تحديد فيما إذا كانت البكتيريا المعزولة موجبة ام سالبة لكرام، وتحديد شكلها (عصوي rod ام كروية coccus ام حلزونية spiral ام متعددة الاشكال pleomorphic او غيره، اضافة الى ملاحظة الخلايا هل تظهر بشكل منفرد ام مزدوجة ام بهيئة سلاسل ام عنقودية او غيره من التجمعات البكتيرية، كما يمكن تحديد كبر وحجم الخلايا.

وهناك بجانب صبغة كرام صبغات اقل شيوعا لاستخداماتها المحدودة مثل صبغة المحفظة capsule وصبغة السبور البكتيري spore.

ومن ثم تخضع المستعمرات المتشابهة في العزل الاولي على الاطباق لاختبارات اخرى لمعرفة خصائصها البايوكيميائية مثل معرفة تخمير البكتيريا لسكر معين مثل اللاكتوز lactose وبعض الاحيان تكون كافية لمعرفة النوع البكتيري، كما يمكن معرفة النوع البكتيري من خلال معاملة المستعمرات البكتيرية بالاجسام المضادة المعدة مسبقاً لهذا الغرض (الخاصة بمستضد معين عائد للنوع البكتيري المتحرى عنه) وحصول حالة التكتل بينهما والدالة على النوع البكتيري، وهناك نماذج عديدة لاليات تشخيصية تستخدم نفس الاسس اصبحت تتبع بشكل واسع في الوقت الحالي.

الخصائص التصنيفية للبكتريا

يجب ان نعرف ان هنالك تنوع كبير حتى داخل النوع البكتيري الواحد، وهكذا فالمقارنة بين الانواع ممكن ان تكون حتى بين السلالات العديدة العائدة لكل النوع. وتستند المقارنة بشكل اولي على التحليل الكيميائي والجزئي.

التحليل الكيميائي

هنالك ادوات متطورة لدراسة المكونات التركيبية للبكتريا اكثرها شيوعا الاحماض الدهنية fatty acid والكاربوهيدرات carbohydrate او البروتينات. كذلك يعتبر تشخيص المنتجات الايضية المفردة مثل الكحولات المتطايرة او الاحماض الدهنية ذات السلاسل القصير مفيد في تحديد الانواع البكتيرية.

التحليل الجزيئي

قد تم بنجاح منذ سنوات قليلة ماضية دراسة التسلسلات للمجمع الجيني genome لبعض السلالات البكتريا، وقد شمل ذلك استغلال ازمان طويلة من العمل من قبل مجموعات بحثية كبيرة مخصصة لهذه المهمة، وانه سيكون مثليا في حالة التشخيص للنوع البكتيري لوقورن التسلسل الداخلي للدنا DNA المكون للكروموسوم البكتيري ولكن هذا غير متاح بشكل كامل في وقتنا الراهن، فعلينا ان نعرف تسلسلات ملايين النيوكليوتيدات لكل سلالة، بدلا من ذلك لقد تم الاعتماد في تحديد التشابه الجيني بين الافراد على محتوى مجمع الجينات genome من الكوانين (G) guanine والسايروسين (C) cytosine والتي يعبر عنها في العادة بنسبة مئوية (GC %). وهذه تم الاستعاضة عنها ببديلين هما التهجين ودراسة التسلسلات (اكثرها شيوعا للجين المشفر للرنا الرايوسومي 16S rRNA).

وقد استخدم تناظر DNA-DNA (او كيف يمكن لشريطين من DNA من انواع بكتيرية مختلفة ان ترتبط "تهجن" معا) لمقارنة الصلة الوراثية بين السلالات او الانواع البكتيرية. فأذا ابدى الحامض النووي DNA من سلالتين بكتيريتين درجات عالية من التناظر homology (اي ان ارتباطها وثيق) فعندها يمكن اعتبار السلالتين تنتميان لنفس النوع، وهنا يجب ان نعرف انه لا يوجد ارتباط وثيق بين الاحماض النووية DNA العائدة لانواع مختلفة من البكتريا ولا يبدو ان اي تناظر بينهم.

في السنين الاخيرة الماضية اصبحت جزيئة 16S من الرنا الرايبوزي (16S rRNA) تعرف "بالشريط الذهبي gold standard" في علم تصنيف البكتريا، حيث تتكون هذه الجزيئة من 1600 نيوكليوتيدة طولا. ويوفر تسلسل جزيئة 16S rRNA مقياسا للتشابه الجيني فوق مستوى الانواع مما يتيح اجراء مقارنات لمعرفة الصلات بين افراد مملكة البكتريا كلها. فالانواع البكتيرية ذات الصلات الوثيقة غالبا ما يكون لها تسلسل 16S rRNA متماثل. وبالتالي هذه التقنية وفرت المعلومات المتمة لتقنية تهجين DNA-DNA. وقد استخدمت تقنية تحديد جينات 16S rRNA ومناطق جينية اخرى في التشخيص المختبري للاصابات السريرية بالاحياء المجهرية وخصوصا البكتريا.

مناهج التشخيص السريع

بعض المسببات المرضية البشرية (مثل مسببات السل tuberculosis او الزهري syphilis) اما لا يمكن عزلها مختبريا او ان نموها يكون ضعيفا جدا، والعزل الناجح لها يكون بطيئا وبعض الاحيان مستحيل او يتطلب زمنا طويلا نسبيا، كما ان في بعض الحالات يمكن التشخيص المباشر للبكتريا بدون الحاجة الى الزرع المسبق.

وهناك بعض المناهج البسيطة للتشخيص السريع (على سبيل المثال التحري عن المستضدات) بدئت تستخدم في اغلب العيادات الطبية ومنها التحري عن المجموعة A من بكتريا المكورات المسبحية *Streptococcus*، ويتم ذلك بأخذ مسحة من بلعوم throat المريض ويتم استخلاص مستضدات بكتريا المكورات المسبحية بشكل مباشر من المسحة دون الحاجة الى زرع اولي للبكتريا. ويتم التحري عن مستضدات هذه البكتريا عن بطريقة التكتل (التلازن agglutination) مع الاجسام المضادة النوعية المغلفة لكريات اللاتكس latex. ويعتمد التشخيص المصلي Serologic identification نفس المبدأ في التحري عن المستضدات الخاصة بالمرضى او عن الاجسام المضادة (التي تكونت ضد مستضدات ذلك المرض) في مصل المريض، وتعتبر هذه الطريقة الاكثر نجاحا في التحري عن العوامل المرضية بعد عدة اسابيع من ظهور المرض.

كما يمكن تضخيم تسلسلات الدنا البكتيري (Bacterial DNA) المأخوذ من سوائل جسم الانسان بشكل مباشر بتقنية التفاعل التسلسلي لانزيم البلمرة (polymerase chain reaction, PCR) وفي هذا التصميم يتم الحصول على كمية كبيرة من جينات محددة او اجزاء من جينات والتحري عنها بصورة سريعة، وحقت هذه الطريقة نجاحا كبيرا في الكشف السريع عن مسببات مرض السل tuberculosis.

كما يمكن للكشف المجهرى المباشر لنماذج سريرية معينة ان يساعد في الكشف السريع عن النوع البكتري كما يستخدم في التحري عن بكتريا السل *Mycobacterium tuberculosis* في القشع sputum.



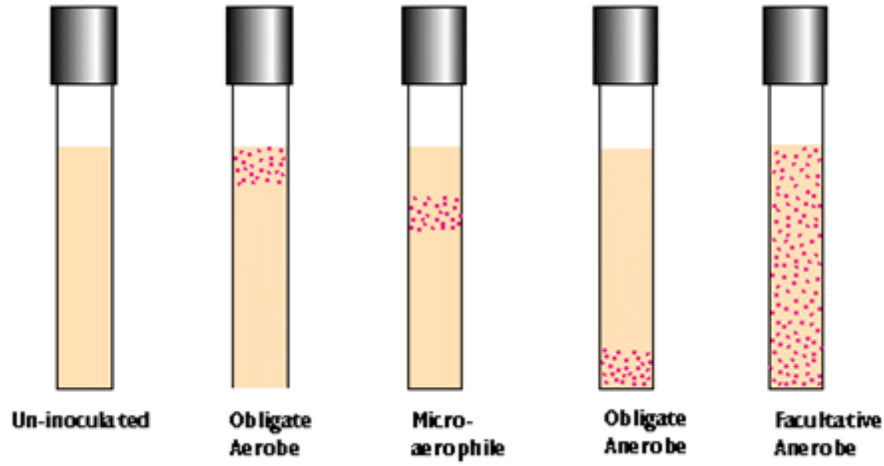
الفصل الثالث

التغذية والنمو وأيض الطاقة

تشمل احتياجات البكتيريا من أجل النمو مصادر الطاقة والمصدر العضوي للكربون (مثل السكريات والاحماض الدهنية) والايونات المعدنية (مثل الحديد)، ولا تقل أهمية عن ذلك درجات الحرارة المثلى والدالة الحامضية pH المثلى ونسبة الاوكسجين المثلى (في حال كانت هوائية) وفيما تلا ستطرق الى هذه الاحتياجات بنوع من التفصيل.

المتطلب الاوكسجيني

تقسم البكتريا الى مجاميع تبعا لاحتياجها للاوكسجين، فالهوائية الاجبارية obligate aerobes لا تنمو الا بوجود الاوكسجين وذلك لكونها لا تستطيع ان تجري عمليات تخمر fermentation، في حين ان اللاهوائية الاجبارية Obligate anaerobes لا تستطيع ان تجري عمليات فسفرة تأكسدية، علاوة على ذلك فأنها تقتل بالاوكسجين، فهي لا تمتلك انزيمات معينة مثل انزيم الكatalase الذي يحطم مركب بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 الى اوكسجين وماء، وانزيم البيروكسيداز peroxidase المسئول عن تحويل $H_2O_2 + NADH$ الى NAD واوكسجين، وانزيم سوبراوكسيد دسميوتاز superoxide dismutase المسئول عن تحويل السوبراوكسيد superoxide " O_2 " الى بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 ، وهذه الانزيمات مسئولة عن ازالة سمية البيروكسيد والجذور الحرة للاوكسجين التي تنتج اثناء الايض الخلوي بوجود الاوكسجين. في حين ان البكتريا اللاهوائية المتحملة للهواء هي بكتريا تتنفس لاهوائيا ولكنها تستطيع العيش بوجود الاوكسجين. اما البكتريا اللاهوائية الاختيارية facultative anaerobes فلها القدرة على القيام بكلا العمليتين التنفس الهوائي والتخمير، فبوجود الاوكسجين تعمل هذه البكتريا على اطفاء للتنفس اللاهوائي وتنفس هوائيا. ويشير مصطلح البكتريا الهوائية الدقيقة microaerophilic الى البكتريا التي تنمو جيدا في تراكيز قليلة من الاوكسجين وتقتل في التراكيز العالية منه.



الشكل 1-3 يوضح أماكن تواجد البكتيريا في الوسط الزرع حسب المتطلب الأوكسجيني

المتطلب الغذائي

ويشمل مصدر الكربون العضوي والنايتروجين والفسفور والكبريت والأيونات المعدنية مثل الحديد. وهذه المتطلبات دور رئيسي في نمو وتضاعف البكتيريا لذا يجب أن تمتلك الخلية البكتيرية على أدوات التقاط هذه المركبات من المحيط أو تصنيع بعضها داخلياً، فعلى سبيل المثال البكتيريا تفرز جزيئات صغيرة لها القدرة على الارتباط بالحديد (مركبات siderophores مثل enterobactin و mycobactin)، وتعمل مركبات Siderophores المرتبطة بالحديد بأدخاله بواسطة مستقبلات على جدار الخلية. كما يحتوي جسم الإنسان المضيف على بروتينات ناقلة للحديد (transferrin)، وهكذا فالبكتيريا التي تنافس مع المضيف على الحديد بصورة غير مجدية تعتبر ممرضات فقيرة وضعيفة.

درجة الحرارة

تستطيع البكتيريا النمو في مدىات متنوعة من درجات الحرارة، من الدرجات القريبة من التجمد إلى القريبة من غليان الماء، فالتى تنمو بشكل أفضل في الدرجات المتوسطة لهذا المعدل يشار إليها بالمحبة لدرجات الحرارة المتوسطة mesophiles والتي تعيش بمدى حراري بين (10-45 درجة مئوية) والتي تضم جميع الأنواع البكتيرية الانتهازية الممرضة للإنسان. أما الأنواع التي تكون درجات الحرارة المثلى لها هي الوائنة منها فتسمى المحبة للحرارة الوائنة psychrophiles والتي تعيش بمدى حراري بين

(0- 15 درجة مئوية) اما المحبة لدرجات الحرارة العليا فتسمى thermophiles والتي عيش بمدى حراري بين (40- 65 درجة مئوية).

الدالة الحامضية pH

اغلب الانواع البكتيرية تنمو بشكل أفضل في مستويات الدالة الحامضية pH المعتدلة، مع ذلك هنالك بعض الانواع البكتيرية التي تستطيع العيش في مدىات حرجة من القاعدية او الحامضية.

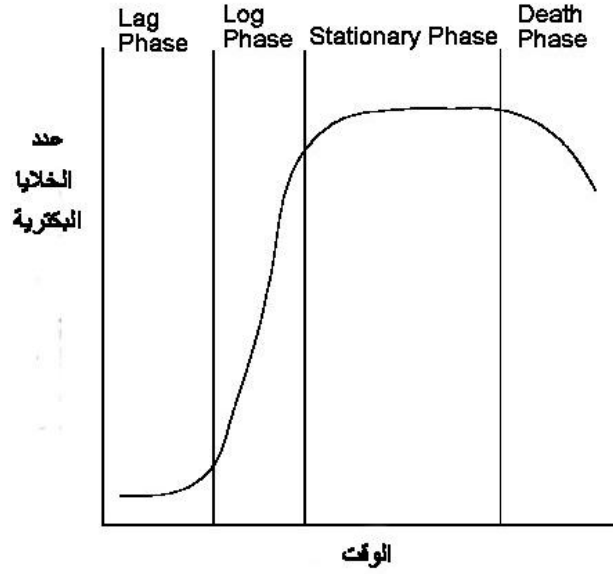
قياس الكتلة البكتيرية في المزارع البكتيرية السائلة

تتضمن الطرق العامة الاتية:

أ- **العكورة:** وتعني التضبب الحاصل في المزارع البكتيرية السائلة، ويقاس بها العدد الكلي للبكتريا (الحية والميتة)، وتعتبر هذه من الطرق الكمية للقياس يتم بها استخدام جهاز المطياف الضوئي spectrophotometer.

ب- **عدد البكتيريا الحية في الاوساط الزرعية:** وتعتمد على حساب عدد المستعمرات النامية بعد تخطيط حجم معلوم من البكتريا على طبق زرعي (تسمى اطباق العد للوحدات لمكونة للمستعمرات colony "CFU" forming units).

وفي كلا الحالتين يعتمد اما المخطط اللوغارتمي للعكورة او العدد الحي للخلايا في مقابل الوقت الذي يشار اليه بمنحني النمو growth curve. كما ويعرف زمن الجيل generation time على انه الوقت اللازم لمضاعفة الكتلة البكتيرية.

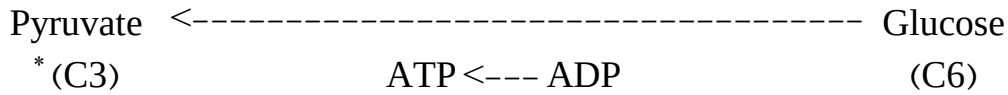
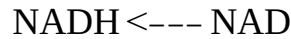


المخطط 1-3 يمثل منحنى النمو في البكتريا

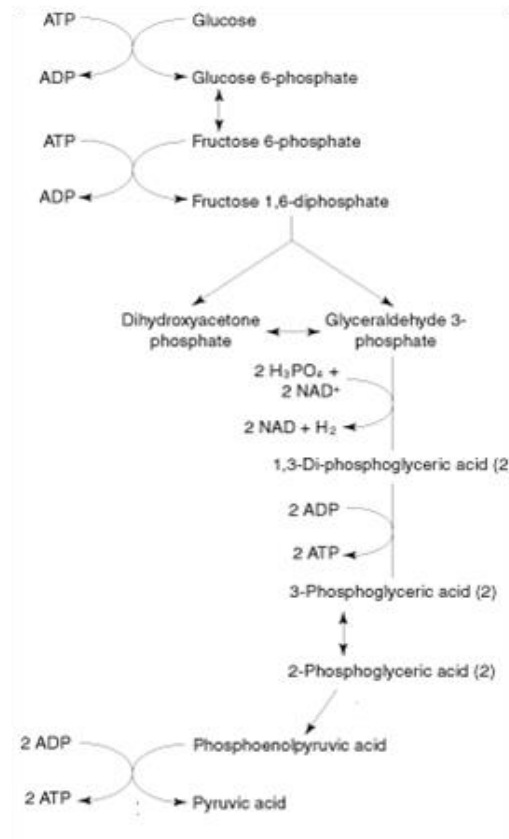
ايض السكريات (كمثال على المسالك الايضية)

Glycolysis التحلل السكري

ويسمى ايضا بمسلك امبدن مايرهوف وبارناز (Embden, Meyerhof and Parnas) [EMP] Pathway، ويعتبر المسلك الاكثر شيوعا لايض (هدم) السكريات في البكتريا (وهو موجودة ايضا في اغلب الحيوانات والنباتات). وهو سلسلة من العمليات الانزيمية تقوم بتحويل السكريات الى البيروفايت pyruvate، ومولدة ايضا ATP (adenosine triphosphate) وNADH (nicotinamide adenine dinucleotide). حيث تخزن الطاقة الكيميائية اللازمة لاجراض الصناعات البايولوجية في الخلية في المركبات المتكونة حديثا في السلسلة وهي ATP وNADH.

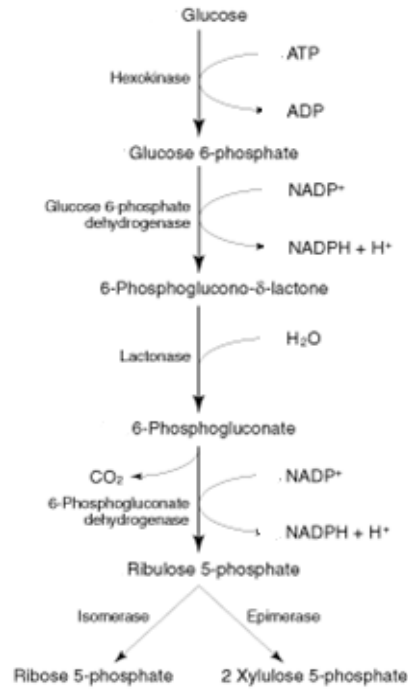


* تشير الى عدد ذرات الكربون في الجزيئة



المخطط 2-3 مسلك امبدن مايرهوف Embden, Meyerhof

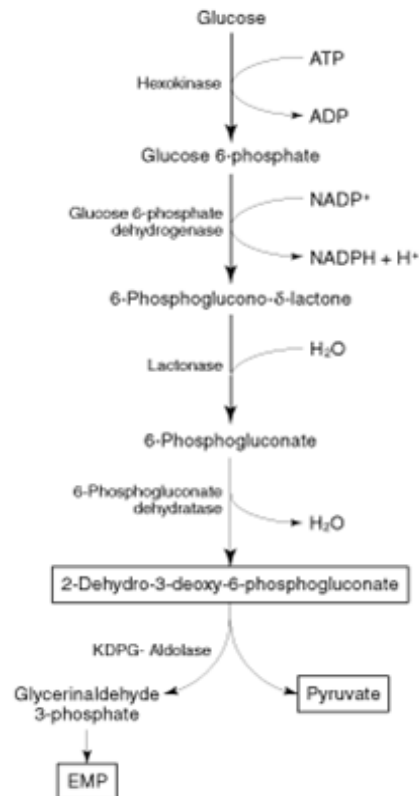
وهناك مسالك بديلة لهذا المسلك تعمل على هدم السكريات لإنتاج طاقة مخزنة في مركب ATP. وتشمل مسلك فوسفات السكر الخماسي pentose phosphate pathway (التي تقوم بتحويل السكر السداسي احادي الفوسفات) وهو موجود ايضا في اغلب الخلايا الحيوانية والنباتية. ويستخدم هذا المسلك لإنتاج مركب NADPH.



المخطط 3-3 مسلك فوسفات السكر الخماسي pentose phosphate pathway

وهناك مسالك أخرى مثل مسلك انتنير دودوروف Entner Doudoroff pathway والتي

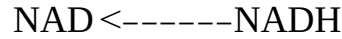
لا يمكن رؤيتها إلا في أنواع بكتيرية معينة.



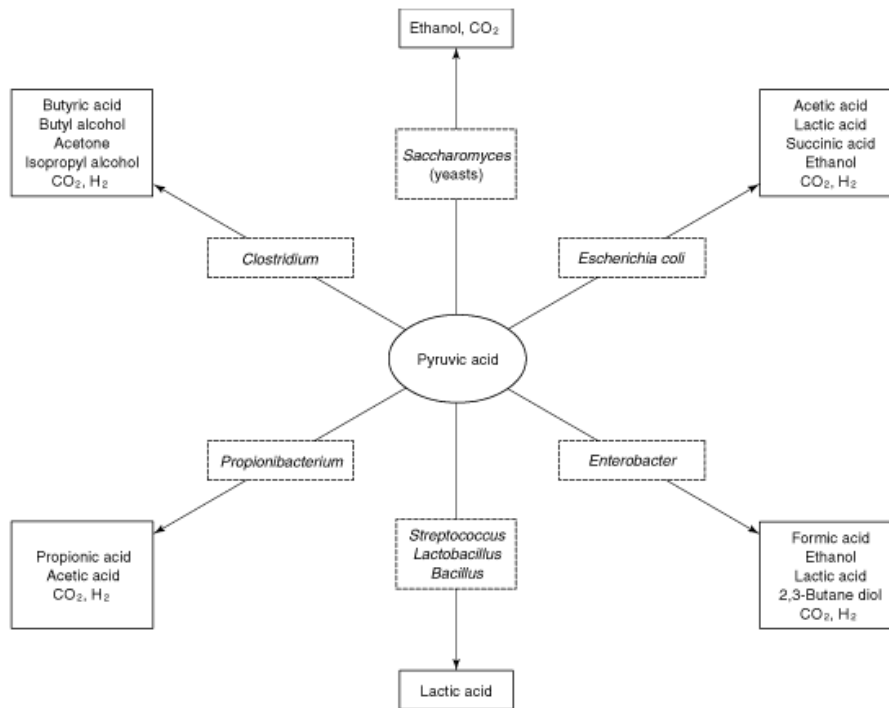
المخطط 4-3 مسلك انتنير دودوروف Entner Doudoroff pathway

التنفس اللاهوائي

ويشمل التحلل السكري glycolysis والتخمير fermentation. فخلال اخر مرحلة من التحلل السكري يتم تحويل مركب NADH (المنتج خلالها) الى مركب NAD محررا الهيدروجين. وهنا يضاف الهيدروجين المتحرر الى البايروفات pyruvate، وتبعا للنوع البكتيري، هنالك انواع متعددة من النواتج الايضية النهائية سوف تنتج.



Pyruvate <----- كحولات قصيرة السلسلة او حامض
اللاكتيك (C3) lactic acid
او الايثانول ethanol



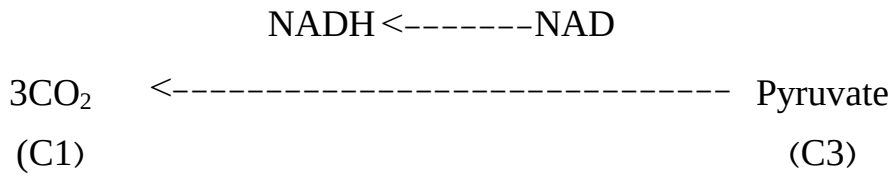
المخطط 3-5 نواتج التخمر المختلفة تبعاً لنوع البكتريا

التنفس الهوائي

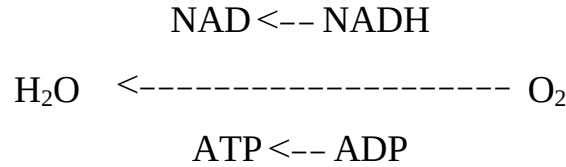
وتشمل التحلل السكري glycolysis ودورة الحامض ثلاثي ذرات الكربون tricarboxylic acid cycle (دورة كريبس Krebs cycle). وفيها يتحطم البايروفات بشكل كامل الى ثاني أوكسيد الكربون (C1) carbon dioxide ويتم خلالها ايضا تحويل NADH الى NAD.

وهكذا فبواسطة التخمر الهوائي يتولد NADH من مصدرين أحدهما من التحلل السكري والآخر من دورة كربس. كما وتقوم الفسفرة التأكسدية oxidative phosphorylation بتحويل الفائض من NADH الى NAD ويتم خلال هذه العملية انتاج ATP (طاقة مخزونة) اضافي. وتشارك مركبات ابيكوينونات ubiquinones والسايكروومات cytochromes (وهن من مكونات سلسلة نقل الالكترونات) في هذه العملية الاخيرة. ويعتبر تحويل الاوكسجين الى ماء الخطوة الأخيرة في هذه العملية. تحتوي دورة كربس على مركبات وسطية تتألف من 4-6 ذرات كاربون. ويستطيع البايروفات (C3) ان يغذي دورة كربس بطريقة تبقي فيها المركبات الوسطية محتوية على ذرات كاربون بين C4-C6 او تزيد.

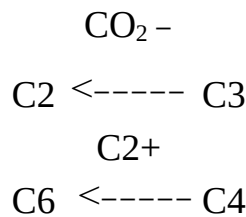
دورة كربس: المركبات المتواسطة في هذه الدورة ذات ذرات كاربون من C4-C6



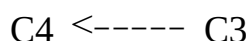
الفسفرة التأكسدية



يفقد البايروفات ذرة كاربون واحدة (CO₂) ويكون مركب acetyl coA. ومن ثم ينضاف الى مركب رباعي ذرات الكاربون ("C4" oxaloacetate) في دورة كربس منتجا مركب سداسي ذرات الكاربون ("C6" citric acid). وهكذا فأن عدد الجزيئات السداسية ذرات الكاربون المنتجة مساوية لعدد الجزيئات الرباعية ذرات الكاربون التي ظهرت في بداية الدورة.



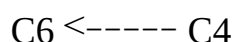
وعند اضافة ثاني اوكسيد الكربون (CO_2) الى البايروفات فأن مركب رباعي ذرات الكربون (C_4) سوف ينتج، وفي هذه الحالة سيتم تكوين جزيئة رباعية ذرات الكربون (احدى مركبات الدورة) اضافية.



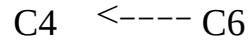
وهكذا فاذا فقد أحد مركبات الدورة (وذلك لاستخدامه في مسالك صناعات بايولوجية اخرى) نستطيع ان نسد نقصه من خلال هذا التفاعل.

ايض الاحماض الدهنية

تتحطم الاحماض الدهنية fatty acids الى مجموعة من الاسيتيلات (C_2) acetyl التي تغذي دورة كريس بإضافتها الى المركب الوسطي رباعي ذرات الكربون (C_4) لإنتاج مركب سداسي ذرات الكربون (C_6). ومن ثم خلال الدورة سيتم فقدان ذرتين من الكربون (C_2) على هيئة ثاني اوكسيد الكربون (CO_2) وبالتالي سيعود انتاج المركب رباعي ذرات الكربون (C_4) من جديد. وبشكل عام لن تكون هنالك زيادة في اعداد الجزيئات المتوسطة في هذه الدورة. وهكذا فإذا كانت الاحماض الدهنية هي مصدر الكربون الوحيد فلن يكون هنالك اي ازالة للمركبات الوسيطة في دورة كريس ما لم يتم اغلاقها:



وبدلا من ذلك، فأن البكتريا تستخدم دورة الكلايوزايليت glyoxylate cycle (دورة كريس محورة) بخطوات انزيمية تعمل على ازالة جزيئتين من ثاني اوكسيد الكربون (CO_2) وتحريرها من المركب الوسطي السداسي ذرات الكربون (C_6). وبهذا فأن المركب الوسطي السداسي ذرات الكربون (C_6) سيتم تحويله الى الى جزيئتين رباعيتين ذرات الكربون (C_4) (اثنتين من مكونات الدورة). وهكذا فكل مجموعة اسيتيل acetyl (من الاحماض الدهنية) يمكن انتاج مركبات الدورة الوسيطة اضافية. وبشكل عام لا يمكن ان نجد دور الكلايوزايليت glyoxylate cycle في خلايا الحيوانات طالما انها تخلق الاحماض الدهنية وتستخدم الموجود منها في الغذاء.



وباختصار فأن وظيفة دورة كربس تتلخص في صناعة مركبات بايولوجية تطلبها الخلية الاضافة الى انتاج الطاقة. ومع ذلك فأن المركبات الوسطية في هذه الدورة التي تستخدم في مسالك ايضية اخرى يجب ان يتم تعويضها، وهنا يجب ان نعرف ان طرق تعويض السكريات والاحماض الدهنية مختلفة عن بعضها.



الفصل الرابع

الإمراضية البكتيرية

ونعني بالإمراضية pathogenesis العمليات المتعددة العوامل والتي تعتمد على الحالة المناعية للمضيف وطبيعة نوع او سلالة الممرض (اي عوامل الضراوة virulence factors) وعدد افراد الممرض عند التعرض الاولي له.

وهناك عدد محدد من الانواع البكتيرية المسؤولة عن معظم الاصابات المرضية في الافراد الاصحاء. ونظرا لنجاح التلقيح، والمضادات الحيوية، واتخاذ تدابير فعالة للصحة العامة حتى وقت قريب كان من الممكن ان تكون الأوبئة شيئا من الماضي. لكن نتيجة لتطور مقاومة الكائنات الحية المجهرية للمضادات الحيوية فإن هذا الوضع أخذ في التغير بسرعة.

يمكن اعتبار ان كل البشر مصابون بالبكتريا وذلك من خلال النبيت الطبيعي normal flora الذي يعيش على سطوحه الخارجية والتي تشمل الامعاء والرئتين والجلد وغيرها. كما اننا نتعرض بشكل دائم للبكتريا من خلال الهواء والماء والتربة والطعام. وبشكل اعتيادي ونظرا لوجود دفاعات الجسم فأن اغلب هذه البكتريا لا تشكل ضررا عليه. اما في المرضى الذين يعانون من ضعف في المناعة فأن هذه الدفاعات تعتبر ضعيفة وهذه البكتريا في الغالب ممكن ان تسبب امراض انتهازية عندما تدخل الى مجرى الدم (بعد عملية جراحية او اجراء قسطرة او غيرها من الطرق العلاجية). وعندما تظهر هذه الاصابات المرضية في المستشفيات يشار اليها بمصطلح امراض المستشفيات nosocomial (اي الامراض التي تكتسب في المستشفيات). كما يمكننا ان نجد بعض انواع البكتريا الشائعة في النبيت الطبيعي مثل بكتريا العنقوديات الذهبية *Staphylococcus aureus* والعنقوديات الجلدية *S. epidermidis* وبكتريا *Propionibacterium acnes* اللاتي يستوطن الجلد وكذلك بكتريا *Bacteroides* والعائلة المعوية *Enterobacteriaceae* التي يمكن ان نجدها بأعداد قليلة جدا في الامعاء.

مسلمات كوخ Koch

1. يمكن ان نجد البكتريا دائما في الانسان المصاب ولا يمكن ان نجدها في الشخص السليم.
2. يجب ان نستطيع عزل الكائن الممرض من الانسان المصاب بالمرض وتنميته على اوساط زرعية.
3. ان يكون للكائن الممرض المعزول في مزارع نقية القدرة على احداث المرض إذا ما تم تلقيحه في حيوان حساس للاصابة به.

4. ان يكون لنا القدرة على اعادة عزله مرة اخرى من الحيوانات المصابة مختبريا.

ان المسلمات الثلاثة والرابعة مهمة الى حد كبير في اثبات دور العامل الممرض في الامراض التي تصيب البشر. مع ذلك هذا يعتمد على تطوير نماذج اصابات حيوانية تشبه الامراض التي تصيب البشر. وفي حالات كثيرة مثل هذه النماذج لا وجود لها.

الانتقال

تبدأ انواع البكتيرية معينة (او سلالات ضمن انواع) الاصابة بعد ان تكون قد انتقلت بطرق مختلفة الى مواقع خاصة في جسم الانسان. على سبيل المثال البكتيريا التي تنتقل عبر القطرات المحمولة جوا إلى الجهاز التنفسي، او بسبب تناول طعام أو ماء ملوث أو عن طريق الاتصال الجنسي.

الالتصاق

تبدأ الاصابة البكتيرية عادة بالتصاق المكروب الى سطوح انسجة طلائية خاصة في جسم المضيف والا يتم ازالته من الامعاء بواسطة تغوط او تمعج الاهداب، وكذلك من الجهاز التنفسي عن طريق السعال والعطاس او ازلتها من الجهاز البولي التناسلي عن طريق التبول. وهنا يجب ان نعرف ان الالتصاق هو ليس تدبق غير متخصص بل هو تفاعل بين مكونات او تراكيب خارجية على سطح الخلية البكتيرية (التصاقية) ومستقبلات على خلايا المضيف ينتج عنه ارتباط وثيق بينهما.

تحتوي بكتريا المسبقيات القيحية *S. pyogenes* على اهلاب fimbriae سطحية تحتوي على مكونين رئيسيين وهما البروتين M وحامض lipoteichoic. بحيث يرتبط بروتين الفايرينوكتين

fibronectin الى الخلايا الطلائية وجزء الاحماض الدهنية من حامض lipoteichoic يتفاعل بدوره ايضا مع الفايرينوكتين fibronectin.

كما ان هنالك سلالات من البكتريا الاشيريشيا القولونية *E. coli* بخصائص سطحية مختلفة تسبب اصابات مرضية مميزة. ومن بين أكثر الدراسات دقة وجد ان اهلاب pili بكتريا *E. coli* هي العامل المساعد الرئيسي في اصاباتها للجهاز البولي، بحيث ان أطراف الاهلاب العائدة لبكتريا *E. coli* تسهل عملية الالتصاق الى الخلايا الطلائية السطحية.

الجدول 1-4 بعض الامثلة على البكتريا الممرضة للانسان

مكورات موجبة لكرام ولاهوائية اختيارية <i>Streptococcus, Staphylococcus</i>	مكورات سالبة لكرام هوائية <i>Neisseria</i>
مكورات موجبة لكرام لاهوائية <i>Peptococcus, Peptostreptococcus</i>	ملتويات <i>Treponema, Borrelia, Leptospira</i>
عصيات موجبة لكرام مكونة للسبورات (هوائية) <i>Bacillus</i> (لاهوائية) <i>Clostridium</i>	حلزونية سالبة لكرام <i>Campylobacter, Helicobacter</i>
عصوية موجبة لكرام هوائية غير مكونة للسبورات <i>Listeria, Erysipelothrix</i>	عصوية سالبة لكرام هوائية <i>Pseudomonas, Bordetella, Francisella</i>
الاكتينومايسيتات والانواع القريبة منها <i>Corynebacterium, Mycobacterium, Nocardia, Actinomyces</i>	عصوية سالبة لكرام لاهوائية اختيارية a) <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Escherichia, Salmonella, Shigella, Yersinia, Enterobacter, Proteus, Serratia, Edwardsiella</i> b) Others <i>Vibrio, Haemophilus, Pasteurella</i> c) <i>Legionellaceae</i> <i>Legionella, Tatlockia</i>
السالبة لكرام ذات المتطلبات الغذائية (شرهة) <i>Brucella, Rochalimeae/Bartonella, Chlamydia, Rickettsia, Mycoplasma</i>	عصيات سالبة لكرام لاهوائية <i>Bacteroides</i>

فالاهلاب من النوع الاول ترتبط الى المستقبلات التي تحتوي على سكر المانوز. بينما في الاهلاب من نوع P تسمح بالارتباط الى الدهون السكرية glycolipids (مثل cerebrosides) وكذلك الى البروتينات السكرية glycoproteins التي تحتوي على الكالكتوز والموجودة على أسطح الخلايا الاطلائية. وسميت بالاهلاب P لانها تستطيع الارتباط الى مجموعة مستضدات الدم من نوع P على كريات الدم الحمراء في الانسان.

الاختراق والانتشار

بعض الانواع البكتيرية تبقى على أسطح الانسجة الطلائية مثل بكتريا الكوليرا *Vibrio cholera* في حين ان انواع اخرى لها القدرة على اختراق هذه الحواجز ولكنها تبقى موضعية غير منتشرة، اما الانواع الاخرى فتعبر الى مجرى الدم او منه الى مواقع جهازية اخرى. وهذا غالبا ما يحدث في الامعاء والمسالك البولية والقناة التنفسية وبشكل عام اقل بكثير من خلال الجلد. على سبيل المثال فأن بكتريا *Shigella* تخترق عن طريق تنشيط الخلايا الطلائية للامعاء ليصبح داخل خلوي endocytic، ومن غير الشائع عن الشكيلة انها تعبر الى مجرى الدم. في حين ان بكتريا مثل السالمونيلا التيفوئيدية *Salmonella typhi* تعبر من خلال الخلايا الطلائية الى مجرى الدم. وهكذا فأن الغزو يمكن ان يشير الى قدرة الكائن الحي المجهرى على دخول الخلية. على الرغم من ان في بعض حالات يمكن ان تعني العبور الى ابعد من ذلك الى الجهاز الوعائي. كما يمكن لبكتريا مثل *Borrelia burgdorferi* ان تنتقل الى مجرى الدم بواسطة عضه القراد. وهناك بعض الانواع البكتيرية التي تفرز سموم خارجية محللة لمواد معينة مثل hyaluronidase و collagenase والتي يمكن ان تفقد روابط النسيج الضام مما يزيد من سهولة عبور البكتريا من خلال تلك المواقع.

ديمومة البقاء في جسم المضيف

معظم الانواع البكتريا الممرضة لها القدرة على مقاومة الفعاليات السامة للخلايا الموجودة في البلازما وسوائل الجسم الاخرى وتشمل الاجسام المضادة وعناصر المتمم واللايسوزايم lysozyme. وان أحد أكبر العاملين على قتل الممرضات الخارج خلوية هي الخلايا البلعية. وتعتبر عملية التحايل على عملية البلعمة من قبل الممرضات الخارج خلوية أحد اهم اليات البقاء في جسم المضيف. كما تلعب نفس الدور كل من المحفظة الموجودة في العديد من الممرضات وبروتين A (من المكونات الاساسية السطحية في بكتريا *Staphylococcus aureus*) وبروتين M (في بكتريا *Streptococcus pyogenes*).

يرتبط بروتين A (المكون السطحي لبكتريا *S. aureus*) والعديد من المنتجات البكتيرية المفترزة الى موقع Fc في جزيئة الغلوبولين المناعي (الجسم المضاد) والذي يكون في اغلب الاحيان IgG. والمعدد المناعي من البكتريا والجسم المضاد ينشط المسلك التقليدي للجهاز المتمم والذي ينتج عن ارتباطه بقطع C3 للمتمم. وفي العادة تبدأ عملية البلعمة Phagocytosis التي تنشأ بعد جذب الخلايا البلعية للتخلص من المعقدات المناعية (البكتريا او أحد منتجاتها مع الجسم المضاد) لان وجودها يشكل ضررا للجسم. وهنا يعتبر البروتين A مضاد للمتمم (طالما ان ارتباطه الى الجسم المضاد IgG ينشط الجهاز المتمم ويؤدي الى انخفاض مستويات العامل المتمم). وهكذا وبوجود البروتين A فأن تفاعل البكتريا (عبر تقييد المتمم) مع مستقبلات C3 سوف يثبط. وان بروتين A الحر يرتبط الى الجزء Fc للغلوبولين المناعي IgG وهكذا فأن عملية البلعمة عبر مستقبلات Fc يمكن ان لا تحدث بسبب الاعاقة الفراغية.

كما ان الببتيدوكلايكان peptidoglycan يشابه قدرة متعدد السكريات الدهني في تنشيطه مسلك جهاز المتمم البديل. ففي بكتريا المسبقيات القيحية *S. pyogenes* يظهر الببتيدوكلايكان قدرته على الارتباط الى عوامل الجهاز المتمم. ويعتبر بروتين M العائد للمجموعة A من بكتريا المسبقيات Streptococci كمكون مضاد للبلعمة anti-phagocytic وهو من ضمن مكونات الالهلاب. بحيث يعمل بروتين M على الارتباط الى الفايبرينوجين fibrinogen من البلازما والذي يعمل على منع ارتباط عوامل الجهاز المتمم بطبقة الببتيدوكلايكان التحتية. وهكذا فأن بكتريا المسبقيات في المصل الغير ممنع لا يمكن بلعمتها.

اما بالنسبة للممرضات الداخلة خلوية (كالا اجبارية او الاختيارية) يجب ان تكون قادرة على تفادي القتل بواسطة الجسيمات الحالة البلعمية phagolysosomes. وهذا يمكن ان يحدث من خلال تجاوز هذه الجسيمات او تحليلها وعندها تقيم بشكل حر في السايكوبلازم. بدلا من ذلك فبعض الممرضات تستطيع ان تعيش داخل الجسيمات البلعمية phagosomes من خلال تثبيطها لعملية التحلل داخل هذه الجسيمات او ان الممرض مقاوم للانزيمات الحالة في حال حدوث عملية التحلل في الجسم الحال.

الضرر النسيجي

تسبب البكتريا الضرر للانسجة بشكل اولى من خلال عدة اليات مميزة تشمل:

- الذيفانات الخارجية Exotoxins
- الذيفانات الداخلية Endotoxins واليات المناعة الغير متخصصة.
- المناعة المتخصصة بنوعها الخلطي humoral والمتواسط بالخلايا cell mediated.

الذيفانات الخارجية Exotoxins

تنتج العديد من الانواع البكتيرية بروتينات (ذيفان خارجية exotoxins) والتي تعمل على اما تحويرات انزيمية او تدمير للتراكيب الخلوية. وان تأثيرات الذيفانات الخارجية غالبا ما تشاهد بشكل حاد، وذلك لانها قوية بما فيه الكفاية لاحداث تأثيرات خطيرة والتي غالبا ما تؤدي الى الموت. ومن هذه الذيفانات على سبيل المثال ذيفان التسمم الغذائي مثل botulism وذيفان الجمرة الخبيثة anthrax والكوليرا cholera والحناق diphtheria. وإذا بقى الجسم المضيف على قيد الحياة فهذا يعني انه طور اجسام مضادة لهذه الذيفانات مما يؤدي الى معادلتها وبالتالي تقليل ضررها وازالته. وتضم اصناف الذيفانات الخارجية الانواع الاتية:

ذيفانات نوع AB

وهي ذيفانات تحوي على مكون B الذي يرتبط بالخلايا ومكون A ذو فعالية الانزيمية ومنها الذيفانات ذات فعالية ADP-ribosylating مثل ذيفان الكوليرا والذيفانات الحساسة للحرارة في بكتريا *E. coli* وكذلك ذيفانات بكتريا *Pseudomonas aeruginosa* والحناق diphtheria والذيفانات

ذات الفعالية التحليلية على وحدة الرنا الرايبوزي 28S rRNA مثل ذيفان shiga. والذيفانات التي تمتلك مميزات خاصة لمواقع عملها مثل ذيفانات botulinum و tetanu و anthrax.

الذيفانات المدمرة للاغشية

مثل الذيفان دلتا delta toxin في بكتريا *Staphylococcus aureus*.

ذيفانات تعمل خارج الخلايا

وهذه تشمل انزيمات proteases و collagenases و hyaluronidases. حيث ان collagenases ينتج من قبل بكتريا *Clostridium perfringens* في حين hyaluronidase ينتج من قبل بكتريا *Staphylococcus aureus*. والضرر الذي يلحق بهيكلية الانسجة الرابطة بواسطة انزيمي hyaluronidase و collagenase يمكن ان يحرر (يفك) الالياف النسيجية وبالتالي يسمح للكائن الممرض ان ينتشر من خلال الانسجة بشكل أسرع. كما تتضمن هذه المجموعة ذيفان exfoliatin العائد لبكتريا *Staphylococcus aureus* الذي يسبب انفصال طبقات الجلد ويعتبر العامل المسبب الرئيسي لمتلازمة الجلد السمطي scalded skin syndrome عند حديثي الولادة.

الجدول 2-4 بعض الامثلة على الذيفانات الخارجية

النوع البكتيري	الذيفان	المرض	معلومات اضافية
<i>Bacillus anthracis</i>	Edema toxin	الجمرة الخبيثة	عامل الودمة
<i>Clostridium botulinum</i>	Botulism toxin	تسمم وشيقي Botulism	يمنع إطلاق acetylcholine
<i>Clostridium difficile</i>	Enterotoxin	اغشية كاذبة، التهاب القولون colitis	—
<i>Clostridium perfringens</i>	Alpha toxin Hyaluronidase	الغرغرينة الغازية	Phospholipase, (lecithinase)
—	Enterotoxin	تسمم غذائي	—

ايقاف عمل مثبطات العصبونات neurones	الكزاز	Tetanospasmin	<i>Clostridium tetani</i>
تثبيط EF2	الحناق	Diphtheria toxin	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
تنشيط adenyl cyclase	الاسهال (ETEC)	Heat labile toxin	<i>Escherichia coli</i>
تنشيط adenyl cyclase	—	Heat stable toxins	—
—	التهاب قولون دموي	Vero toxin	—
تثبيط EF2	امراض عند الضعيفين مناعيا	Exotoxin A	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
—	تقشر الجلد	Exfoliatin	<i>Staphylococcus aureus</i>
—	صدمة سمية	Toxic shock toxin	—
—	تسمم غذائي	Enterotoxin	—
—	حمى قرمزية وصدمة سمية	Erythrogenic/p yrogenic toxin	<i>Streptococcus pyogenes</i>
تثبيط تصنيع البروتين من خلال تحليل 28S rRNA	الديزنتري	Shiga toxin	<i>Shigella dysenteriae</i>
تنشيط adenyl cyclase	الكوليرا	Choleraegen	<i>Vibrio cholerae</i>

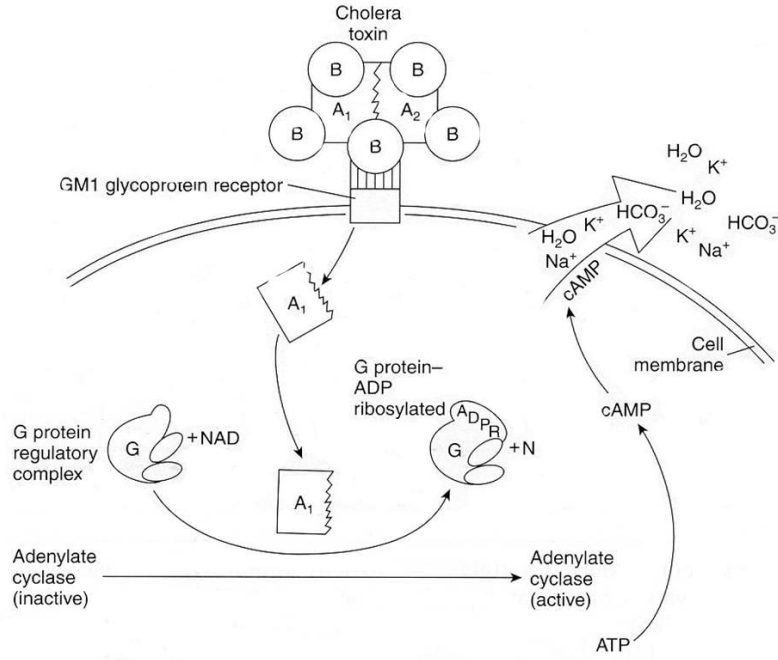
الذيفانات من نوع AB

وهذه تشمل الذيفانات التي تتألف من مكونين. واحد يرتبط الى سطح الخلية والاخر يعبر الى الغشاء الخلوي او الى الساييتوبلازم (الى المكان الذي يعمل عليه). المثال التقليدي الذي يوضح ها النوع من الذيفانات هي ذيفانات الكوليرا والحناق.

• ADP-ribosylating exotoxins

ان ذيفان الخناق diphtheria toxin الذي ينتج من قبل بكتريا *Corynebacterium diphtheria* يشفر له من قبل جين العائي tox (phage tox gene). ينتج هذا ذيفان كسلسلة ببتيدية متعددة وينكسر بسهولة الى سلسلتين محمولتان بواسطة اصرة كبريتية. القطعة B وظيفتها الارتباط الى الخلية والقطعة A هي التي تكون حاملة للفعالية الانزيمية. ووتلتقم القطعة A خلويا وتكون جسيم داخلي endosome يعبر الى العصارة الخلوية. فذيفان الخناق عبارة ADP-ribosylates لعامل الاستطالة (EF2) في الرايوسوم. وبذلك يتعطل تصنيع البروتين. كما يملك ذيفان بكتريا *Pseudomonas* نفس طريقة عمل ذيفان الخناق.

يملك ذيفان الكوليرا عدد من الوحدات اللاتي يكون حلقة (المكون B) مع وحدة A واحدة مندرجة في المركز. يرتبط المكون B الى gangliosides على سطح الخلية ويبدو انها توفر قناة من خلاله يمكن ان تعبر القطعة A. وتتكون القطعة A1 بأنشطار القطعة A بفاعلية انزيمات الحالة للبروتينات proteolytic enzymes والتي هي عبارة عن ADP-ribosylates التي تعمل بعد دخولها على المعقد التنظيمي للغشاء الخلوي (مستخدمة NADH كمادة اساس) مما يؤدي الى تنشيط انزيم adenylate cyclase الذي يسبب زيادة في انتاج الادين احادي الفوسفات الحلقي وهذا يؤدي الى انخفاض في مستويات امتصاص كلوريد الصوديوم في التجويف المعوي والايونات النشطة وافراز الماء وبالتالي ينتج عنه اسهال مائي، كما يشبه الذيفان الحساس للحرارة المنتج من بكتريا *E. coli* الية عمل ذيفان الكوليرا.



المخطط 1-4 عمل ذيفان الكوليرا

• الذيفانات التي تعمل على وحدة الرنا الرايبوزي 28S rRNA

يعتبر ذيفان Shiga المثال التقليدي لهذا النوع من لذيفانات (يشفر كروموسوميا) والذي يشترك في امراضية داء shigellosis، في حين ان ذيفان shiga-like (عائي التشفير phage encoded) ينتج بشكل اولي من قبل الايشريشيا القولونية الداخلية النزفية *E. coli* enterohemorrhagic. كما يمتلك الاثنان الية عمل واحدة والتي تتميز بأن القطعة A تعبر الى الرايبوسوم حيث ان لها نشاط انزيم N-glycosidase على بقايا الادينوسين المفردة، اي الرابط بين القواعد وعندها يتحلل الرايبوز. وهنا لا ينتج الاسهال من النشاط الايوني وافراز الماء، ولكن امتصاص الماء الضعيف يؤدي الى موت الخلايا الطلائية من خلال تثبيط تصنيع البروتينات.

• الذيفانات ذات مواقع العمل المميزة

وتتضمن الذيفان العصبي الوشيقي botulinum neurotoxin وذيفان tetanospasmin والذيفان القاتل العائد لبكتريا *B. anthracis*. ويبدو ان هذه السموم هي من السموم الخارجية نوع AB. حيث يعمل الذيفان الوشيقي على تثبيط تحرر اسيتايل كولين acetylcholine عند التقاطع العضلي العصبي neuromuscular junction. كما يمتص ذيفان الكزاز عند التقاطع العضلي العصبي وينقل في

المحاور العصبية axons الى المشابك العصبية synapses. وفيها يعمل على تعطيل الخلايا العصبية المثبطة. ويبدو ان كلا من الذيفانين الكزاز والوشقي يمتلكان المكون B ولكن نوع الية العمل للمكون A غير معروفة. كما يعتبر المكون B للذيفان القاتل العائد لبكتريا *B. anthracis* مستضد الحماية للذيفان، ومن المثير للاهتمام انه يعمل بشكل مشابه للوحدة B لذيفان الوذمة edema toxin.

الذيفانات المدمرة للاغشية

وهذه الذيفانات تهضم المكونات البروتينية او الدهون المفسفرة للغشاء الخلوي انزيميا. وفي كلا الحالتين ستتكون ثقبوب في الغشاء الخلوي وعندها ستتسرب مكونات الساييتوبلازم. كما ان ذيفان بكتريا *C. perfringens* (وهو من نوع phospholipase) يعتبر أحد الامثلة على السموم التي تسبب ضررا للاغشية الخلوية، فهو يدمر الاوعية الدموية ويوقف تدفق الخلايا الالتهابية. وهذا يخدم في إنشائه لبيئة لاهوائية المهمة لنمو هذا النوع من البكتريا اللاهوائية الاجبارية. ويعتبر الذيفان دلتا العائد لبكتريا *S. aureus* بروتين شديد الكراهية للماء والذي يعتقد إذا ما انغرس في الغشاء الخلوي أن يكون له نفس الآلية.

السموم الداخلية Endotoxins

أحد امثلتها هي السموم المسببة للصدمة الحمجية septic shock التي تسبب انخفاض ضغط الدم (بسبب تجمع السوائل في الانسجة) وتختثر الدم داخل الأوعية والحمى وغالبا ما تكون قاتلة بسبب الفشل الواسع النطاق لنظام الجسم. وهذا يشمل عدم توفر الأوكسجين الفعال للأنسجة الحساسة مثل الدماغ. كما لا يوجد علاج فعال لعكس النشاط السام للدهن A (lipid A) أو الببتيدوكلايكان peptidoglycan في المرضى.

وتعتبر الذيفانات الداخلية endotoxins من المكونات السامة لغلاف الخلية البكتيرية، ويعتبر متعدد السكريات الدهني lipopolysaccharide المثل التقليدي للذيفانات الداخلية القوية. مع ذلك فللببتيدوكلايكان خصائص كثيرة مشابهة للذيفانات الداخلية. فبعض انواع الببتيدوكلايكان لها قابلية ضعيفة على ان تتحلل بايولوجيا ويمكن ان تسبب اصابات نسيجية مزمنة وحادة.

تعتبر الديقانات الداخلية من المواد التي تحث على الالتهاب بشكل غير متخصص من خلال حثها لخلايا الجهاز المناعي لإفراز الساييتوكينات cytokines والتي تشمل انتريوكين 1 (IL-1) والعامل المنخر للاورام (TNF) والتي لها علاقة بالعملية الالتهابية، كما وتنشط الديقانات الداخلية المسلك البديل للمتمم. وإفراز هذه الساييتوكينات ينتج عن تفاعل الخلايا متعددة اشكال النوى polymorphonuclear cells مع الانسجة المصابة. كما يعمل كل من البتيدوكلايكان ومتعدد السكريات الدهني ومكونات الجدار الخلوي الاخرى (مثل حامض التيكويك للمكورات الرئوية pneumococcal teichoic acid) على تنشيط المسلك البديل للمتمم. وهكذا فالعديد من الخلايا البكتيرية التي ترتبط بالمتمم ستشجع على امتصاصها وقتلها من قبل الخلايا البلعمية في غياب الاجسام المضادة. كما ان منتجات معينة للعامل المتمم تعمل كجاذبات كيميائية للخلايا العدلة neutrophils. كما يعتبر الديقان الداخلي عامل يحث على انقسام الخلايا البائية بشكل قوي ومنشط لتناسل الخلايا البائية وعامل مساعد لكلا المناعتين المتواسطة بالخلايا او المنتجة للاجسام المضادة وهذه تلعب دور في تطوير استجابة مناعية مزمنة مناسبة في التعامل مع المكروبات إذا لم يتم القضاء عليها بشكل فوري، ولكن في الاصابة الاولى اثناء الطور الحاد ستكون المناعة الغير متخصصة ذات أهمية قصوى في القضاء على الاصابة. وإذا ما ظهر العامل الممرض مرة اخرى او عاود الاصابة في وقت لاحق ستكون للمناعة المتخصصة اليد الطولى في خفض نمو او القضاء على الممرض. وهذا مهم جدا في الاصابات المزمنة مثل مرض السل tuberculosis والجذام leprosy والزهري syphilis.

الامراضية المناعية Immunopathology

ان التحفيز على انتاج الساييتوكينات وتنشيط المتمم الفائقين الذي تقوم به الديقانات الداخلية يمكن ان يسبب اضرارا نسيجية حتى في غياب الاستجابة المناعية. كما ان نتيجة لتوليد المستضدات المفرزة وبشكل مستمر من المكروب الذي عاود الظهور سيحفز كلا المناعتين الخلطية والمتواسطة بالخلايا مما ينتج عنه امراضية مناعية مزمنة chronic immunopathology. كما ان بعض المستضدات القابلة للتحلل

الضعيفة مثل متعدد السكريات في المكورات الرئوية والجدار الخلوي من نوع A في المكورات المسببة يمكن ان يساعد على استمرار الامراضية المناعية حتى في غياب معاودة العوامل الحية. كما ان لمستضدات بكتيرية اخرى يمكن ان تتفاعل تصالبا مع مستضدات الجسم المضيف مما يتسبب عنه امراض المناعة الذاتية autoimmunity (مثل بروتين M في بكتريا *S. pyogenes* الذي يتفاعل تصالبا مع مايوسن اللبائن mammalian myosin). وهكذا فالامراضية المناعية يمكن ان تعاود الظهور حتى بعد الاصابة وازالة مستضدات العامل الممرض.

امثلة على مقاومة الجهاز المناعي للاصابات المرضية

1. الطفيليات الخارج خلوية – تعمل الاجسام المضادة على تحليل الكائن الحي او ويتعرض للطهاية opsonization من قبل الخلايا البلعمية.
2. الطفيليات الداخلة خلوية – بشكل اولي تقتل بواسطة المناعة المتواسطة بالخلايا.
3. يمكن معادلة الديدانات الخارجية بالاجسام المضادة للديدانات antitoxins. وهذه يمكن حثها بأستخدام اللقاحات بالديدانات المضعفة toxoid vaccines مثل ما يستخدم مع ذيفان الخناق diphtheria.
4. بعض الانواع البكتيرية تنتج انزيمات من نوع IgA proteases وتشمل بكتريا *H. influenza* و *S. pneumonia* و *N. gonorrhoeae* و *N. meningitides* وهذا يساعدها على البقاء على السطوح الخارجية.



الفصل الخامس

وراثة البكتريا

تبادل المعلومات الوراثية واليات التنظيم الوراثي

تنشأ الطفرات في المجاميع البكتيرية باستمرار لأسباب تعود الى اخطاء ترتكب اثناء التضاعف. فأذا اعطت طفرة معينة اي فائدة استثنائية (مثل مقاومة المضادات الحيوية) فإن البكتريا المطفرة سرعان ما تصبح المكون الرئيسي للمجموعة البكتيرية وذلك يعود الى معدل التكاثر السريع للبكتريا. بالاضافة الى ذلك فطالما ان البكتريا من الكائنات وحيدة المجموعة الكروموسومية haploid (تحتوي كروموسوم واحد) فإن اي طفرة حتى وان كانت متنحية سوف يتم التعبير عنها. وهكذا فإن طفرة في المجاميع البكتيرية يمكن ان تشكل مشكلة في علاج الاصابات البكتيرية. وليس الطفرات فقط ممكن ان تشكل مشكلة بل حتى الاليات التي تمتلكها البكتريا والتي يمكن للجينات المسؤولة عنها ان تنتقل من بكتريا لاخرى. ولذلك فالطفرة التي تنشأ في خلية بكتيرية معينة يمكن ان تنتقل الى خلية اخرى.

يعتبر انتقال الجينات في البكتريا احادي الاتجاه من الخلية المانحة الى الخلية المستلمة، وعادتا تعطي الخلية المانحة جزء صغير من الدنا DNA خاصتها الى الخلية المستلمة. ولهذا فاللاقحة الكاملة complete zygotes لا يمكن ان تتكون، وتكون بدل منها اللاقحة الجزئية partial zygotes (تدعى merozygotes). كما تنتقل الجينات البكتيرية الى افراد من نفس النوع ولكن في بعض الاحيان يمكن ان تنتقل الى الانواع الاخرى.

اليات انتقال الجينات في البكتريا

1. التحويل Transformation

التحويل عبارة عن نقل الجينات الناتج عن التقاط (امتصاص) الخلية المستلمة قطعة دنا DNA عارية من الخلية المانحة. على سبيل المثال تستطيع انواع بكتيرية معينة مثل البكتريا العصوية *Bacillus* او المستديمة *Haemophilus* او النيسيريا *Neisseria* او المكورات الرئوية *Pneumococcus* من التقاط الدنا من البيئة المحيطة وان هذا الدنا الملتقط يمكن ان يندمج في كروموسوم الخلية المستلمة.

العوامل المؤثرة على عملية التحويل

• حجم قطعة الدنا

يمكن لقطعة الدنا المزدوجة الشريط بما لا يقل عن $10^5 \times 5$ دالتن ان يتم تحويلها بشكل أفضل. وهنا يجب ان نذكر ان عملية التحويل تكون متحسنة من وجود انزيم nucleases (الذي يعمل على هضم الدنا) في البيئة المحيطة.

• كفاءة الخلية المستلمة

بعض انواع البكتريا لها القدرة على التقاط الدنا بشكل طبيعي. مع ذلك فهذه البكتريا تستطيع ان تلتقط الدنا في اوقات معينة اثناء دورة نموها عندما تنتج بروتين خاص يدعى عامل الكفاءة competence factor. عند هذه المرحلة نستطيع القول ان البكتريا تستطيع ان تتنافس على التقاط قطعة الدنا. وهناك انواع بكتيرية اخرى لا تستطيع ان تلتقط الدنا بصورة طبيعية، وهذا البكتريا يمكن ان تستحث كفاءتها في المختبر بمعاملتها بمواد كيميائية معينة مثل كلوريد الكالسيوم (CaCl_2).

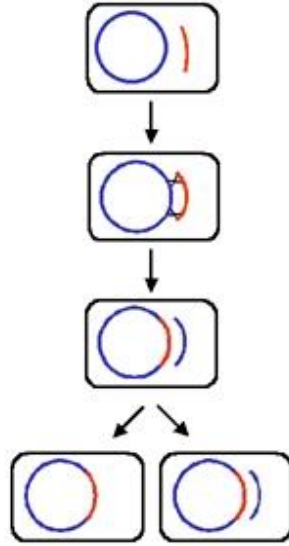
مراحل عملية التحويل

أ- التقاط الدنا

يتم التقاط الدنا من قبل الانواع البكتيرية السالبة والموجبة لكرام على حد سواء. ففي البكتريا الموجبة لكرام يلتقط الدنا كشریط مفرد ويتم تصنيع الشريط المتم له في الخلية المستلمة. على العكس من ذلك، ففي البكتريا السالبة لكرام يتم التقاط شريطي الدنا المزدوجين.

ب- شرعنة/تماثل/اتحادات جديدة

بعد التقاط الدنا الممنوح تبدأ احداث الاتحادات الجديدة المتبادلة بين الكروموسوم والقطعة الممنوحة بالظهور. وتتطلب هذه الاتحادات الجديدة الى تماثل بين القطعة الممنوحة والكروموسوم وينتج عنه تبادل الدنا DNA بين المستلم والمأنح.



الشكل 5-1 نموذج الاتحادات الجديدة العام

وتحتاج الاتحادات الجديدة الى جينات الاتحادات الجديدة من نوع *recA* و *recB* و *recC* وبالإضافة الى ذلك تحتاج الى تماثل *homology* بين اشرطة الدنا من المانح والمستلم. وهذا النوع من الاتحادات الجديدة يدعى بالمرعرع *legitimate* او التماثلي *homologous* او العام *general recombination*. ولان هذا النوع من الاتحادات الجديدة تحتاج الى تماثل بين دنا المانح والمستلم، لذا يتطلب دنا DNA من انواع بكتيرية وثيقة الصلة بالنوع المستلم والتي من المتوقع انها ستحقق عملية تحويل ناجحة، مع ذلك ففي حالات نادرة يمكن ان تحدث عملية التحويل بين نوعين بكتيرين بعيدي الصلة عن بعضهما.

وتكمن اهميته في كون ان عمليات التحويل (التي تظهر في الطبيعة) تؤدي الى زيادة ضراوة الانواع البكتيرية التي تظهر فيها. بالإضافة الى ذلك فان عملية التحويل تستخدم بشكل واسع في تكنولوجيا اتحادات الدنا الجديدة *recombinant DNA technology*.

2. التنبيغ Transduction

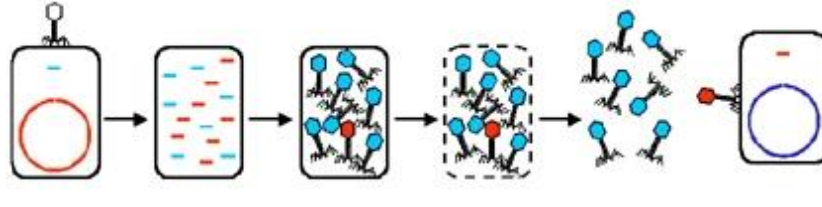
التنبيغ هو انتقال المعلومات الوراثية من المانح الى المستلم عبر العاثيات الكثرية (سنأتي عليها في فصل لاحق). وكما يحمي غلاف العاثي الدنا الخاص به من البيئة المحيطة فكذلك يفعل مع الدنا من المانح، وبذلك فهو على عكس عملية التحويل *transformation*، فدنا DNA المانح لا يتأثر بأنزيم *nucleases* الذي قد يكون متواجد في البيئة المحيطة. وهنا يجب ان نعرف ان ليس كل انواع العاثيات

يمكن ان تتواسط عملية التنبيغ. وفي اغلب الحالات فأن عملية نقل الجينات تتم بين افراد ضمن نفس النوع، مع ذلك فنقل الجينات بين الانواع يمكن ان يظهر أذا كان معدل مضاييف العاثي واسعة. كما ان قدرة العاثي على التواسط في عملية التنبيغ تعتمد على دورة حياته.

انواع التنبيغ

أ- التنبيغ العام

ويعني به التنبيغ الذي من المحتمل ان يتم به نقل اي جين من البكتريا المانحة الى المستلمة. والية التنبيغ العام موضحة في الشكل (2-5).



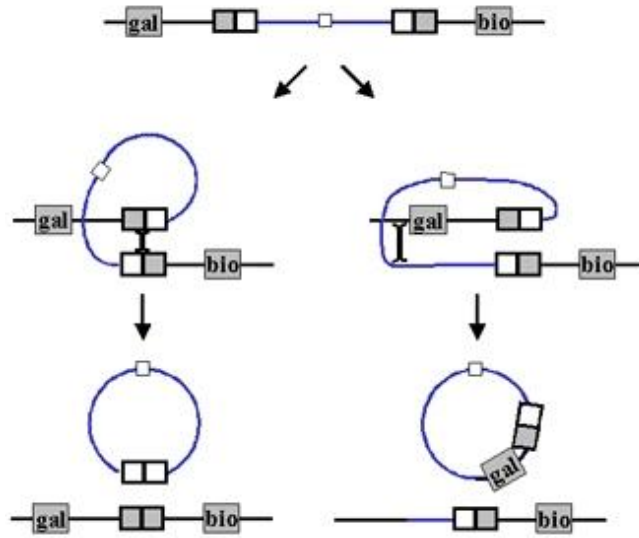
الشكل 2-5 آلية التنبيغ العام

وبشكل عام يحطم العاثي الذي يتواسط عملية التنبيغ العام دنا المضيف الى قطع صغيرة ثم يعبئ الدنا خاصته في غلاف العاثي بالية "ملئ الرأس head-full". وأحيانا أحد قطع دنا المضيف وبشكل عشوائي تعبئ في غلاف العاثي. وهكذا فأن اي جين ممنوح من المحتمل ان ينتقل، ولكن فقط قطعة الدنا الكافية لملئ الرأس هي التي يمكن ان تنتقل. وعندما تصاب الخلية المستلمة بالعاثي الحاوي على الدنا الممنوح، سوف يدخل الدنا الممنوح الى الخلية المستلمة. وفي الخلية المستلمة يمكن ان تتولد احداث الاتحادات الجديدة والتي تستبدل الدنا الممنوح بالدنا المستلم.

ب- التنبيغ الخاص

ويعني به التنبيغ الذي يتم به نقل جينات محددة من الخلية المانحة الى الخلية المستلمة. ومن المعروف ان العاثيات المختلفة يمكن ان تنقل جينات مختلفة ولكن هنالك عثيات بعينها مسئولة عن نقل جينات محددة. ويتواسط التنبيغ الخاص عاثيات من النوع المستذيب lysogenic او المعتدل temperate وتعتمد الجينات التي ستنقل على المكان الذي سيندرج فيه العاثي الاولي prophage في الكروموسوم.

أحيانا وأثناء استئصال العاثي الاولي يمكن ان يظهر خطأ بحيث جزء من دنا المضيف يمكن ان يستأصل مع دنا العاثي. وهنا فقط يمكن نقل دنا المضيف الموجود على اي من جهتي المكان الذي اندرج فيه العاثي الاولي (هذا ما يسمى بالتنبيغ الخاص). وبعد تضاعف وتحرر العاثي واصابته للخلية المستلمة وحصول عملية الاستذابة lysogenization في الخلية المستلمة يمكننا القول انه قد حدثت عملية نقل مستقرة للجينات الممنوحة، والخلية المستلمة هنا قد حصلت على نسختين من الجينات التي تم نقلها. وهنا ايضا يمكن ان تحدث اتحادات جديدة مشرعة بين الجينات الممنوحة والمستلمة.



الشكل 3-5 آلية التنبيغ الخاص

وتكمن اهميته في انه يمكن ان يتم تحويل العاثي المستذيب في الطبيعة ويعتبر هو مصدر ضراوة السلالات البكتيرية.

3. الاقتران Conjugation

هو انتقال الدنا DNA من المانح الى المستلم عبر اتصال فيزيائي مباشر بين الخلايا. وفي البكتريا هنالك نوعان من الازواج المانح (الذكر male) والمستلم (الانثى female) ويتم نقل المادة الوراثية باتجاه واحد من المانح الى المستلم.

انواع الازواج في البكتريا

أ- المانح Donor

ان قدرة البكتيريا على ان تصبح مانحة هو نتيجة لوجود قطعة اضافية من الدنا تدعى العامل F (F factor) او عامل الخصوبة (fertility factor) او عامل الجنس (sex factor)، وهو عبارة عن قطعة دائرية من الدنا تستطيع ان تتضاعف بشكل مستقل (بمعزل عن الكروموسوم) في الخلية. واعطي لقطعة الدنا الخارج الكروموسوم هذه اسم البلازميدات plasmids. ويحتوي العامل F على جينات يحتاجها في عملية تضاعفه وكذلك لاعطائه الاليات التي تمكنه من الانتقال الى الخلية المستلمة. وواحد من الامور التي يشفر لها العامل F هو انتاجه للهربل الجنسي (F pilus) sex pilus على سطح الخلية البكتيرية. وهذا الهربل ضروري في عملية الاقتران. كما يجب ان نعرف ان العامل F ليس البلازميد الوحيد الذي يواسط عملية الاقتران بل انه يستخدم بشكل عام كنموذج.

ب- المستلم Recipient

ان قدرة الخلية على ان تلعب دور المستلم هو نتيجة لعدم احتوائها على العامل F.

الحالة الفسلجية للعامل F

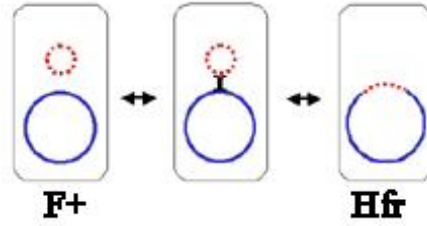
• الاستقلالية (F⁺) Autonomous

وهي حالة خاصة بالعامل F الذي يحمل الجينات الضرورية لتضاعفه ولانتقال الدنا. كما يجب ان نعرف ان ليس هنالك اي جينات كروموسومية ترتبط مع العامل F في السلالة F⁺. ان اقتران النوع F⁺ مع F⁻ يجعل الخلية F⁻ تصبح F⁺ بينما الخلية F⁺ تبقى F⁺. لذلك فالعامل F يعتبر معدي. بالاضافة الى ذلك فان مستوى واطى فقط من الجينات الكروموسومية يمكن ان ينتقل.

• اندماج (Hfr)

في هذه الحالة يندمج العامل F في الكروموسوم البكتيري عبر احداث الاتحادات الجديدة المعروفة وكما موضح في الشكل (4-5).

وان اقتران النوع Hfr مع F⁻ فان الخلية F⁻ نادرا ما تصبح Hfr في حين ان الخلية Hfr تبقى Hfr. بالاضافة الى ذلك ففي هذه الحالة هنالك تردد عالي لانتقال الجينات الكروموسومية للخلية المانحة.

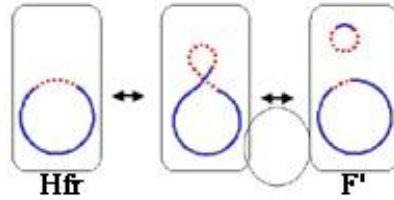


الشكل 4-5 اندماج Hfr

• العامل F'

وهو ببساطة عبارة عن العامل F مع بعض الجينات الكروموسومية. وفي هذه الحالة يكون العامل F مستقل ايضا ولكنه يحمل بعض الجينات الكروموسومية معه. وينتج العامل F' عند استئصال العامل F من الخلية Hfr كما موضح في الشكل (5-5)، ولكن احيانا عندما يستأصل العامل F من الكروموسوم Hfr يمكن لبعض الجينات الممنوحة على جهتي العامل F ان تستأصل معه مولدة العامل F'، وان اسم هذا العامل يعتمد على الجينات الكروموسومية التي يحملها.

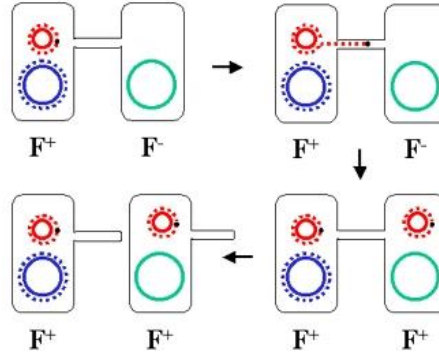
وعند حدوث اقتران بين خلية F' واخرى F⁻ فإن الخلية F⁻ تصبح F' كما تبقى الخلية F' على حالها (F')، بالاضافة الى ذلك، فأن هنالك تردد عالي لانتقال هذه الجينات الكروموسومية في العامل F' في حين ان تردد انتقال الجينات الكروموسومية للخلية المانحة واطئة.



الشكل 5-5 تكوين العامل F'

آلية الاقتران

1. اقتران $F^+ \times F^-$



الشكل 5-6 آلية اقتران $F^+ \times F^-$

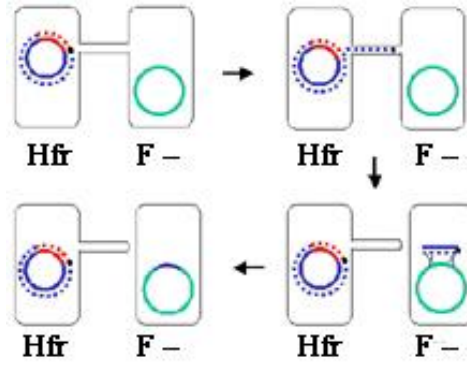
• تكوين الأزواج

اول خطوة تتم بتقديم طرف الهلب الجنسي ليتصل بالخلية المستلمة، وهنا نستطيع القول ان جسر الاقتران قد تكون بين الخليتين. وخلال هذا الجسر سيتم انتقال الدنا من المانح للمستلم. وهكذا سيحمى الدنا المنتقل من انزيم nucleases الذي قد يكون موجود في البيئة المحيطة. ان الأزواج المقترنة يمكن ان تنفصل بفعل بعض القوى القاصة لهذا الارتباط وبذلك يمكن ان يتقطع ويفشل الاقتران. وبالتالي الأزواج المقترنة تكون قد ارتبطت لوقت قصير فقط.

• انتقال الدنا

وهنا يتم كسر الدنا البلازميدي في موقع مخصص يدعى منشأ الانتقال origin of transfer ومن ثم يتضاعف بواسطة آلية الدائرة المتدرجة rolling circle. ومن ثم ينتقل شريط منفرد من الدنا من خلال جسر الاقتران ويدخل الخلية المستلمة وهناك يتم استنساخ الشريط الثاني.

هذه العملية تشرح خصائص اقتران $F^+ \times F^-$. في النهاية ستصبح الخلية المستلمة F^+ كما تبقى الخلية المانحة كذلك، وهنا يجب ان نذكر ان تردد انتقال الجينات الكروموسومية للخلية المانحة واطىء في هذه العملية وبمستويات منخفضة.

2. اقتران $Hfr \times F^-$ الشكل 5-7 اقتران $Hfr \times F^-$

- تكوين الأزواج (كما في العملية السابقة)

- انتقال الدنا

وهنا يتم كسر الدنا البلازميدي أيضا في الموقع المخصص الذي يدعى منشأ الانتقال origin of transfer ومن ثم يتضاعف بواسطة الية الدائرة المتدحرجة rolling circle. ولكن الدنا الذي سينتقل أولا هو الدنا الكروموسومي. واعتمادا على المكان الذي يندمج فيه العامل F في الكروموسوم وفي أي اتجاه سيتم انتقال العديد من الجينات الكروموسومية المختلفة وفي أوقات مختلفة. مع ذلك، فإن الترتيب النسبي ومسافة هذه الجينات ستبقى هي نفسها كل مرة. وفقط عندما تنتقل كل الجينات الكروموسومية سينتقل حينها العامل F. وطالما عملت دائما قوى القص على فصل الأزواج المقترنة لذلك نادرا ما يتم انتقال كل القطعة الكروموسومية. وهكذا فإن الخلية المستلمة لا تتلقى العامل F في عملية الاقتران بين Hfr و F^- .

الاتحادات الجديدة

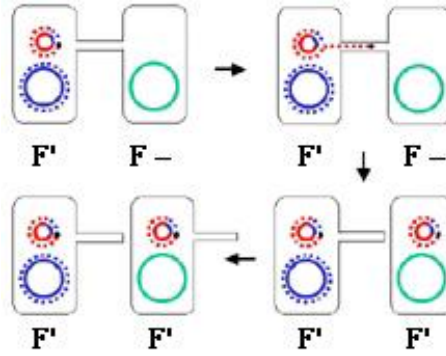
تنتج الاتحادات الجديدة بين الدنا المنتقل وكروموسوم الخلية المستلمة من عملية تبادل المادة الوراثية بين المانح والمستلم.

وملاحظة المهمة هنا ان الخلية المستلمة تبقى F^- كما تبقى الخلية المانحة Hfr وهنالك تردد عالي

لانتقال الجينات الكروموسومية للخلية المانحة.

3. اقتران $F' X F^-$

- تكوين الأزواج (كما في العمليات السابقة).
 - انتقال الدنا
- وهذه العملية تشبه ما يحصل عند اقتران $F^+ X F^-$. مع ذلك فطالما احتوى العامل F' على بعض الجينات الكروموسومية فسوف تنتقل معه.
- الاتحادات الجديدة المتماثلة ليست ضرورية ولكنها يمكن ان تظهر.
- وهنا الخلية F^- ستصبح F' ، والخلية F' ستبقى F' وهناك تردد عالي لانتقال جينات المانح المحمولة على F' في نفس الوقت يكون تردد انتقال الجينات الكروموسومية الاخرى للمانح واطئ.



الشكل 5-8 اقتران $F' X F^-$

اهمية الاقتران

تعتبر هذه الآلية الرئيسية لانتقال الجينات البكتيرية في مجموعة البكتيريا سالبة لكرام. كما ان الانتقال يمكن ان يظهر بين انواع بكتيرية مختلفة. كما ان انتقال صفة المقاومة المتعددة للمضادات الحيوية بواسطة الاقتران البكتيري أصبح المشكلة الرئيسية في علاج امراض بكتيرية معينة.

وطالما ستصبح الخلية المستلمة مانحة بعد ان ينتقل اليها البلازميد سيصبح من السهل تفسير لماذا جينات المقاومة للمضادات الحيوية المحمولة على ذلك البلازميد تستطيع وبسرعة ان تحول مجموعة من البكتيريا الحساسة الى مقاومة.

كما وتحوي البكتيريا الموجبة لكرام كذلك على البلازميدات التي تحمل جينات المقاومة المتعددة للمضادات الحيوية، وفي بعض الحالات يتم انتقال البلازميدات تلك عبر الاقتران البكتيري وفي حالات

أخرى تنتقل عبر آلية التنبيع transduction. كما يجب ان نعرف ان آلية الاقتران في البكتريا الموجبة لكرام تختلف عنها في السالبة لكرام. ففي الموجبة لكرام الخلية المانحة تصنع مواد لاصقة تسبب تكتلها مع الخلية المستلمة وبذلك ينتقل الدنا DNA.

العناصر الوراثية المتنقلة

وهي عبارة عن قطعة من الدنا لديها القدرة على الانتقال من موقع الى اخر (جينات قافزة jumping genes).

خصائص العناصر الوراثية المتنقلة

1. الانتقال العشوائي

العناصر الوراثية المتنقلة تستطيع ان تنتقل من اي جزيئة دنا الى اي جزيئة دنا اخرى حتى الى مواقع اخرى على نفس جزيئة الدنا.

2. عدم القدرة على التضاعف الذاتي

لا يمكن للعناصر الوراثية المتنقلة ان توجد بشكل مستقل (باستثناء بعض عناصر العاثيات المتنقلة) وهكذا لكي تتضاعف يجب ان تكون جزء من جزيئة متضاعفة (replicon) اخرى.

3. يتواسط الانتقال اتحادات جديدة ذات مواقع خاصة

يحتاج الانتقال الى تماثل قليل (وأحيانا لا يحتاج) بين الموقع الحالي والموقع الجديد. واحداث الانتقال هذه يتواسطها انزيم ترانسبوزيز transposase الذي يشفر لها بواسطة العنصر الوراثي المتنقل. وان الاتحادات الجديدة التي لا تحتاج الى التماثل بين الجزيئات الداخلة فيها تدعى الاتحادات الجديدة ذات الموقع الخاص site-specific recombination او الاتحادات الجديدة الغير شرعية illegitimate recombination او الاتحادات الجديدة الغير متماثلة nonhomologous recombination.

4. ترافق الانتقال مع التضاعف

في العديد من حالات ينتج انتقال العناصر الوراثية المتنقلة من ازالة العنصر من الموقع الاصيل وإنغراسه في الموقع الجديد. مع ذلك في بعض الحالات يحدث الانتقال مترافقا مع تضاعف العنصر الوراثي المتنقل. وتبقى نسخة منه في الموقع الاصيل في حين تنتقل الاخرى الى الموقع الجديد.

انواع العناصر الوراثية المتنقلة

1. التسلسلات المنغرس (IS) Insertion sequences

التسلسلات المنغرس عبارة عن عناصر وراثية لا تحمل اي جينات معروفة سوى تلك التي تحتاجها لغرض التنقل. وتسمى التسلسلات المنغرس ببساطة IS يعقبها رقم (مثل IS1). ومن الناحية التركيبية فإن التسلسلات المنغرس عبارة عن دنا ممتد صغير يحتوي على تسلسلات متوالية في نهايته، والتي تشترك في عملية الانتقال. وبين هاتين النهايتين ذات التسلسلات المتوالية هنالك جينات تشترك في عملية الانتقال وبعض التسلسلات التي تستطيع السيطرة على التعبير الجيني لتلك الجينات، كما لا نجد اي جينات غير ضرورية اخرى.

ABCDEFG **Transposase** GFEDCBA

الشكل 5-9 تركيب التسلسلات المنغرس

اهميتها

• الطففرات

ان ادخال التسلسلات المنغرس في الجينات البكتيرية ينتج عنه تعطيل لنشاط تلك الجينات.

• انغراس البلازميد في الكروموسوم

ان الموقع الذي ينغرس فيه البلازميد في الكروموسوم البكتيري يقع عند او بالقرب من التسلسلات المنغرس في الكروموسوم.

• تباين الاطوار

ان مستضدات الاسواط البكتيرية هي المستضدات الرئيسية التي تحفز الاستجابة المناعية كمحاولة منا لمواجهة الاصابات البكتيرية. تمتلك بكتريا السالمونيلا جينين يشفران لنوعين مختلفين من المستضدات السوطية. وان التعبير عن هذين الجينين ينظم بواسطة جينات منغرس. ويكون أحد الجينات نشط في أحد الاتجاهات في حين ان الجين الاخر يكون نشط في الاتجاه الاخر. وهكذا فلسالمونيلا تستطيع ان تغير سوطها كأستجابة لمهاجمة الجهاز المناعي. ويجب ان نعرف ان تباين الاطوار ليس خاصا بالمستضدات السوطية

للسالمونيلا، فيمكن رؤيته في مستضدات سطحية بكتيرية أخرى. كما يمكن ان تختلف الية تباين الاطوار باختلاف الانواع البكتيرية (مثل التحويل في النيسيريا Neisseria).

2. الترنسبوزونات (Tn) Transposons

وهي عبارة عن عناصر وراثية متنقلة تحمل واحد او أكثر من الجينات الاخرى اضافة الى الجينات الاساسية التي يحتاجها في عملية الانتقال. وتسمى الترانسبوزونات ببادة Tn يعقبها رقم. تتشابه الترانسبوزونات من الناحية التركيبية مع التسلسلات المنغرسه. وان الجينات الاضافية تقع بين التسلسلات المتوالية عند نهايته. وفي بعض الحالات (الترانسبوزونات المركبة) التسلسلات المتوالية عند النهايتين هي في الحقيقة عبارة عن تسلسلات منغرسه.



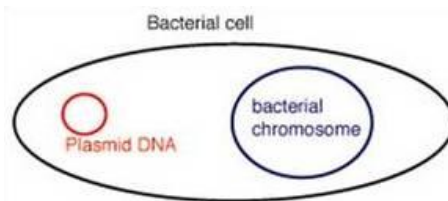
الشكل 5-10 تركيب الترانسبوزونات

اهميته

العديد من جينات المقاومة للمضادات الحيوية تقع على الترانسبوزونات. ما كان الترانسبوزون قادرا على القفز من جزيئة دنا DNA الى اخرى، فهذه الترانسبوزونات الحاملة لجينات المقاومة للمضادات الحيوية تعتبر العامل الرئيسي لتطوير البلازميدات التي تستطيع ان تمنح المقاومة المتعددة للمضادات الحيوية للبكتريا الحاملة لنفس البلازميد، لتصبح بلازميدات المقاومة المتعددة للمضادات الحيوية المشكلة الطبية الرئيسية لعلاج الاصابات بهذه الانواع البكتيرية.

3. البلازميدات Plasmids

وهي عبارة عن عناصر وراثية اضافة خارج الكروموسوم لها القدرة على التضاعف المستقل. ويطلق مصطلح ايسوم episome على البلازميد القادر على الاندماج في الكروموسوم البكتيري.



الشكل 5-11 يوضح موقع البلازميدات ضمن الخلية البكتيرية

تصنيف البلازميدات

1. بالاعتماد على خصائص الانتقال

أ- البلازميدات المقترنة **Conjugative plasmids**

وهي البلازميدات التي تتوسط عملية الاقتران البكتيري، وهذه البلازميدات عادة كبيرة وتحتوي الجينات الضرورية للتضاعف المستقل ولانتقال الدنا الى الخلية المستلمة (مثل جينات الاهلاب الجنسية).

ب- البلازميدات الغير مقترنة **Non-conjugative plasmids**

وهي البلازميدات التي لا تستطيع ان تتوسط عملية الاقتران، وهي عادة اصغر من البلازميدات الاقترانية وتفتقر لواحد او اكثر من الجينات التي تحتاجها لنقل الدنا. وتستطيع البلازميدات الغير مقترنة ان تنتقل بواسطة بواسطة عملية الاقتران اذا كانت الخلية تحوي على بلازميدات مقترنة ايضا.

2. التأثيرات المظهرية

أ- بلازميدات الخصوبة **Fertility plasmid (F factor)**

وقد تحدثنا عنه في موضوع سابق.

ب- البلازميدات المولدة لمبيدات البكتريا **Bacteriocinogenic plasmids**

وهذه البلازميدات تحوي جينات تشفر لمواد تقتل البكتريا الاخرى. وهذه المواد تدعى بالبكتريوسينات bacteriocins.

ج- بلازميدات المقاومة **Resistance plasmids (R factor)**

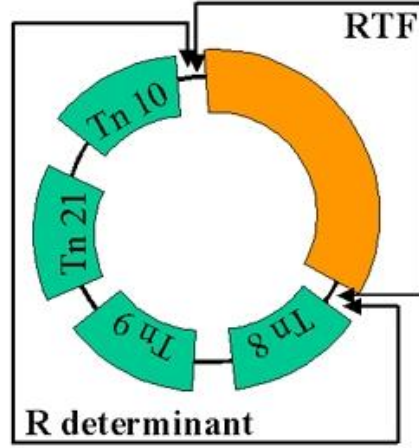
وهذه البلازميدات تحوي جينات المقاومة للمضادات الحيوية.

- منشأها – ان منشأ العامل R غير معروف فمن المحتمل أنها تطورت لأغراض أخرى وعند ظهور عصر المضادات الحيوية وفرت ميزة انتقائية لنشرها على نطاق وانتشارها.
- تركيبها – عبارة عن بلازميدات مقترنة حيث تقع جينات التضاعف والانتقال على أحد اجزاء العامل R وتقع جينات المقاومة على الجزء الاخر.

العامل الناقل للمقاومة **RTF (Resistance Transfer Factor)** – يحمل الجينات المسؤولة

عن الانتقال.

محدد المقاومة R determinant – يحمل جينات المقاومة. وفي الغالب تكون جينات المقاومة جزء من ترانسبوزونات transposons.



الشكل 5-12 تركيب بلازميد المقاومة R

طريقة عمل جينات المقاومة

- تحوير (ازالة سمية) المضادات الحيوية (مثل انتاج انزيم β -lactamase).
- تغيير موقع الهدف (مثل مقاومة الستربتومايسين Streptomycin).
- تغيير في طريقة الامتصاص (مثل مقاومة التتراسايكلين).
- تبديل المسلك الحساس (مثل مسلك تخليق حامض الفوليك في مقاومتها لمركبات السلفا).

اليات التنظيم الوراثي

تنظيم التعبير الجيني

ان البكتريا لا تصنع كل البروتينات التي تستطيع تصنيعها طوال الوقت. بدلا من ذلك فأنها تتكيف الى البيئة المحيطة بها وتصنع فقط نواتج الجينات الاساسية لها لغرض الاستمرار بالعيش في ظروف معينة. على سبيل المثال فالبكتريا لا تصنع الانزيمات التي تحتاجها لصناعة الحامض الاميني التربتوفان tryptophan عندما يكون هنالك مصدر غني بالتربتوفان في البيئة التي تعيش بها. مع ذلك فعند غياب التربتوفان من البيئة المحيطة فأنها تصنع تلك الانزيمات. وبشكل مشابه فلا يعني أن البكتريا التي تحوي

جينات المقاومة لمضاد حيوي معين انه ستم التعبير عنه، فلا يتم التعبير عنه الا في حالة ظهور المضاد الحيوي الذي يعمل عليه في البيئة المحيطة لها.

فالبكتريا عادة تسيطر على عملية التعبير الجيني من خلال تنظيمها لمستوى ترجمة الرنا الرسول mRNA. كما نجد في البكتريا بشكل عام ان الجينات التي توجد بينها علاقة وظيفية تقع متجاورة الى بعضها البعض ويتم تنظيمهما بشكل متناسق (أي عندما يتم التعبير عن أحدها يتم التعبير عن الكل). التنظيم المتناسق لمجموعة من الجينات العنقودية ينجز بواسطة تنظيم انتاج الرنا الرسول متعدد السسترونات polycistronic mRNA (رنا رسولي يحتوي على معلومات لجينات متعددة). وهكذا فالبكتريا قادرة على ان تتحسس بيئتها وان تعبر عن المجموعة المناسبة من الجينات التي تحتاجها للعيش في بيئتها بواسطة تنظيم ترجمة هذه الجينات.

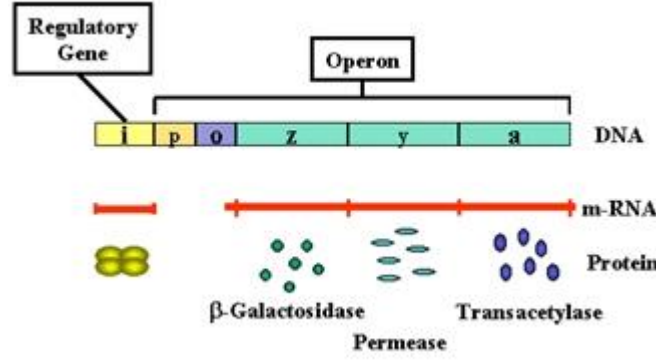
الجينات المحفز – نموذج الاوبرون The operon model

الجين المحفز هو الجين الذي يتم التعبير عنه في حالة ظهور المادة (المحفزة) في البيئة المحيطة. وهذه المادة قادرة على السيطرة على التعبير الجيني لواحد او أكثر من الجينات (جينات تركيبية) التي تشترك في ايض هذه المادة. على سبيل المثال يحفز سكر اللاكتوز lactose التعبير الجيني لجينات *lac* (*lac genes*) التي تشترك في ايض اللاكتوز. وبعض المضادات الحيوية يمكن ان تحفز التعبير عن أحد الجينات التي تقود الى ظهور مقاومة لهذا المضاد. والتحفيز شائع في المسالك الايضية التي تؤدي الى هدم مادة معينة والمحفز هنا تعتبر المادة الاساس لذلك المسار الايضي.

اوبرون اللاكتوز Lactose Operon

الجينات التركيبية

يحتوي اوبرون اللاكتوز (شكل 5-13) على ثلاث جينات تركيبية تشفر للانزيمات التي تشترك في ايض اللاكتوز.



الشكل 5-13 نموذج اوبيرون اللاكتوز

- *lac z gene*: جين يشفر لانزيم β -galactosidase المسئول عن تحطيم اللاكتوز الى كلوكوز glucose وكالكتوز galactose.
 - *lac y gene*: جين يشفر لانزيم البيرميز permease الذي يشترك في امتصاص اللاكتوز.
 - *lac a gene*: جين يشفر لانزيم galactose transacetylase.
- وهذه الجينات تستنسخ من بروموتر promoter شائع الى رنا رسولي متعدد السسترونات، الذي يترجم لانتاج هذه الانزيمات الثلاثة.

الجين المنظم Regulatory gene

ان التعبير عن الجينات التركيبية لا يتأثر فقط بظهور او اختفاء المحفز ولكن يسيطر عليه ايضا بواسطة جين منظم خاص، وهذا الجين المنظم ربما يكون بجانب او بعيدا عن الجينات التي يجري تنظيمها. ويشفر الجين المنظم لمنتج بروتيني خاص يدعى بالكابح repressor.

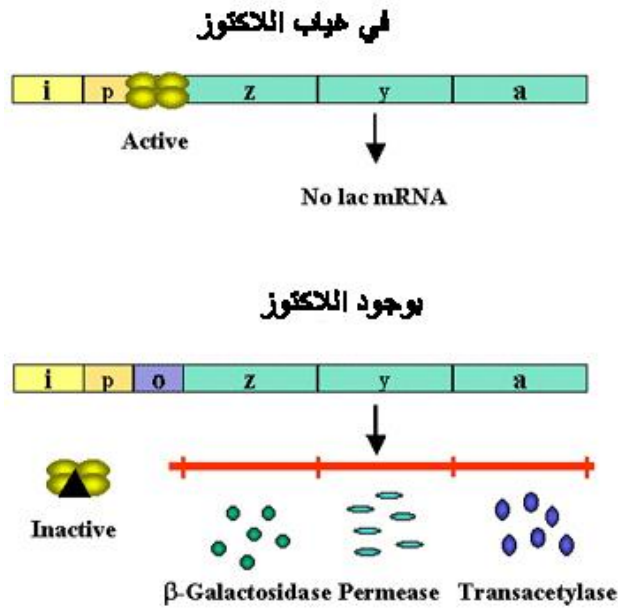
المشغل Operator

يعمل الكابح عبر الارتباط الى منطقة خاصة على الدنا DNA تدعى المشغل operator المجاورة للجينات التركيبية التي يجري تنظيمها. والجينات التركيبية مجتمعاً مع موقع ارتباط المشغل operator region مع البروموتر تدعى الاوبيرون operon. مع ذلك يمكن للمحفز inducer ان تمنع ارتباط الكابح الى المشغل كما يستطيع المحفز كذلك ان يزيل الكابح المرتبط مسبقاً الى المشغل. وهكذا فإن ظهور المحفز يجعل الكابح غير فعال ولا يستطيع الارتباط الى المشغل مما ينتج عنه استنساخ الجينات

التركيبية. على النقيض من ذلك ان اختفاء المحفز يجعل الكابح نشطا ويستطيع الارتباط الى المشغل مما ينتج عنه تعطيل لعملية استنساخ الجينات التركيبية. هذا النوع من السيطرة يشار اليه بالسيطرة السالبة negative control طالما كانت وظيفة منتج الجين المنظم (الكابح) هي ايقاف استنساخ الجينات التركيبية.

المحفز Inducer

ان استنساخ جينات lac (*lac genes*) تتأثر بظهور او اختفاء المحفز (والذي هو اللاكتوز او β -galactosides) (شكل 5-14).



الشكل 5-14 استنساخ جينات lac بظهور او اختفاء اللاكتوز

كبح عملية الهدم (تأثير الكلوكوز)

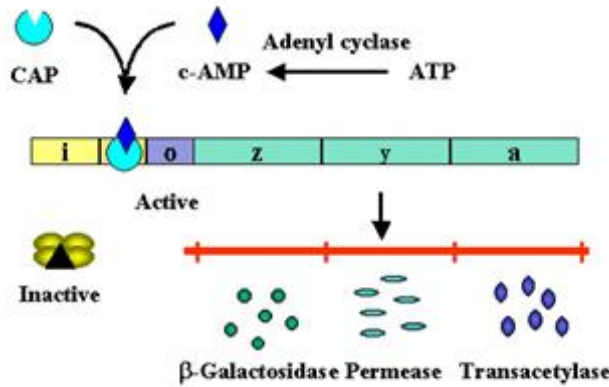
هنالك العديد من الاوبيرونات المحفزة لايسيطر عليها بواسطة محفزاتها الخاصة والجينات المنظمة لها فقط، انما يسيطر عليها ايضا بواسطة مستوى الكلوكوز في البيئة المحيطة. كما ان قدرة الكلوكوز على السيطرة على تعبير عدد من الوبيرونات المحفزة المختلفة تدعى كبح الهدم catabolite repression. كما موضح في الشكل.

وكبح الهدم بشكل عام يمكن رؤيته في تلك الاوبيرونات التي تشترك في تحليل المركبات التي تستخدم كمصادر للطاقة. وطالما كان الكلوكوز مصدر الطاقة المفضل في البكتريا، فأُن قدرة الكلوكوز على تنظيم التعبير للاوبيرونات الاخرى يضمن ان البكتريا سوف تستخدم الكلوكوز قبل اي مصدر كاربوني اخر كمصدر للطاقة.

الالية

هنالك علاقة عكسية بين مستويات الكلوكوز وبين مستويات الادين احادي مجموعة الفوسفات الدائري (cAMP) في البكتريا. اي عندما يكون تركيز الكلوكوز عالي يكون تركيز (cAMP) واطئ والعكس بالعكس. ووجدت هذه العلاقة لكون عملية نقل الكلوكوز الى الخلية يؤدي الى تثبيط انزيم adenyl cyclase المسئول عن انتاج cAMP. وفي الخلايا البكتيرية يرتبط cAMP الى البروتينات المرتبطة بالادين احادي الفوسفات الدائري (cAMP binding protein) التي تدعى CAP او CRP. وان المعقد بين cAMP و CAP (cAMP-CAP complex) يرتبط الى موقع على البروموترات promoters الخاصة بالاوبيرونات الحساسة لالية كبح الهدم (catabolite repression-sensitive operons). وينتج من هذا الارتباط بروموتر أكثر فعالية وهكذا اكثر قدرة على بدء الاستنساخ من البروموتر كما في الشكل 5-15 و 5-16.

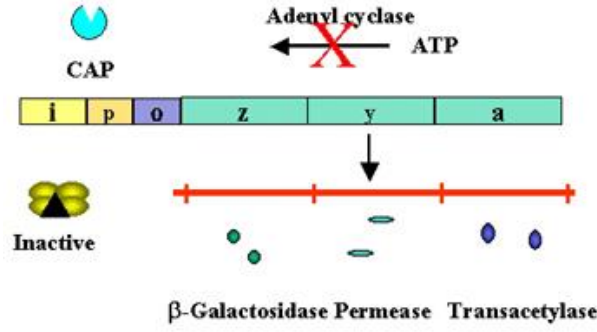
في غياب الكلوكوز



أقصى درجات التعبير

الشكل 5-15 تأثير غياب الكلوكوز على التعبير عن البروتين المشفر بواسطة اوبيرون اللاكتوز

وجود الكلوكوز



تعبير منخفض

الشكل 5-16 تأثير وجود الكلوكوز على التعبير عن البروتين المشفر بواسطة اوبرون اللاكتوز. وطالما كان دور المعقد CAP-cAMP complex هو تشغيل عملية الاستنساخ لذا يمكننا القول ان هذا النوع من السيطرة هو سيطرة ايجابية positive control. ونتيجة لهذا النوع من السيطرة هو تحقيق الحد الأقصى من التعبير عن الاوبيرونات الحساسة لالية كبح الهدم، وهنا الجلوكون يجب ان يكون مخففي من البيئة المحيطة في نفس الوقت يجب ان يكون المحفز موجودا. وإذا كان الاثنين موجودين فالاوبيرون لا يتم التعبير عنه بالحد الاقصى حتى يتأيس الكلوكوز. ومن الواضح انه لا يتم التعبير عن الاوبيرون ما لم يظهر.

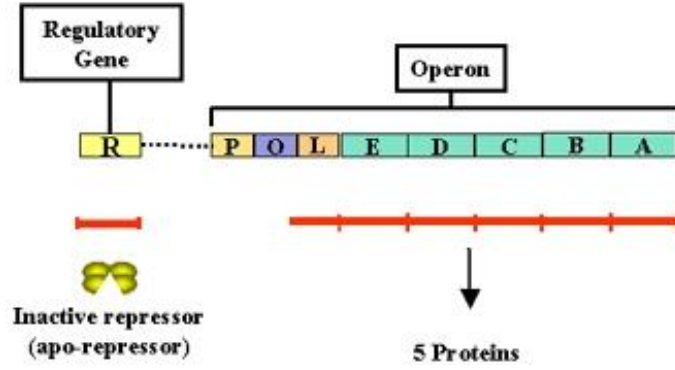
الجينات القابلة للكبح – نموذج الاوبيرون

الجينات القابلة للكبح هي تلك الجينات التي ما ان تظهر مادة (مساعدة في الكبح) في البيئة المحيطة يؤدي الى تعطيل عملية التعبير عن هذه الجينات (الجينات التركيبية) التي تشترك في ايس هذه المادة. على سبيل المثال الترتوفان Tryptophan يكبح التعبير عن جينات trp (trp genes). والكبح شائع في المسالك الايضية التي ينتج عنها صناعة حيوية لمادة معينة والمادة المساعدة في الكبح عادة تكون الناتج النهائي للمسلك الايضي الذي يجري تنظيمه.

اوپرون التربتوفان Tryptophan operon

الجينات التركيبية

يحتوي اوپرون التربتوفان على خمس جينات تركيبية تشفر لانزيما تشترك في تخليقه. وهذه الجينات تستنسخ من بروموتر شائع الى رنا رسولي متعدد السسترونات الذي يترجم لانتاج الانزيما الخمسة.



الشكل 5-17 اوپرون التربتوفان

الجينات المنظمة

لايتأثر التعبير عن الجينات التركيبية بظهور او غياب المواد المساعدة في الكبح فقط انها يسيطر عليه بواسطة جينات منظمة خاصة. وهذه الجينات المنظمة قد تكون بجانب او بعيدة عن الجينات التي يجري تنظيمها. وتشفر هذه الجينات المنظمة لانتاج بروتين خاص يدعى الكابح repressor (وأحيانا يدعى apo-repressor). وفي بداية تصنيع الكابح يكون غير نشط مع ذلك يمكن تنشيطه بواسطة تركيبه مع مواد مساعدة على الكبح (التربتوفان).

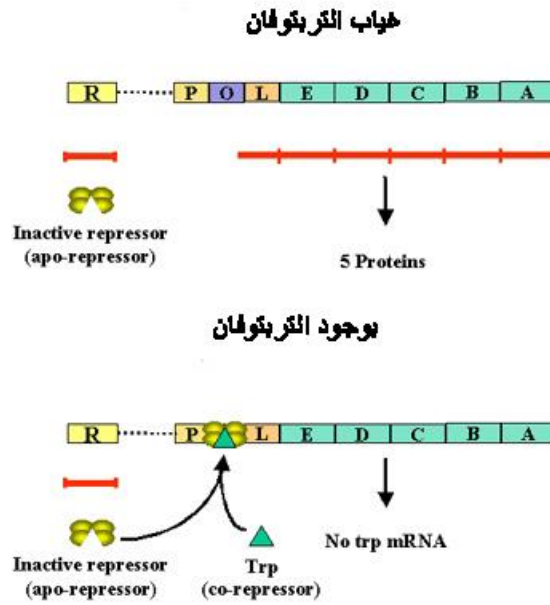
المشغل

يعمل الكابح النشط (معقد المادة المساعدة على الكبح) بواسطة ارتباطه الى منطقة خاصة على الدنا تدعى المشغل operator والتي تقع الى جوار الجينات التركيبية التي يجري تنظيمها. والجينات التركيبية مجتمعة مع منطقة المشغل مع البروموتر promoter تدعى بالاوپرون operon. وهكذا اذا ظهرت المادة المساعدة على الكبح سيؤدي الى تنشيط الكابح وارتباطه الى المشغل مما ينتج عنه كبح لعملية استنساخ الجينات التركيبية. وعلى العكس من ذلك في حالة غياب المادة المساعدة على الكبح فلن يتم تنشيط الكابح ولن يرتبط الى المشغل وبالتالي ينتج عنه استنساخ للجينات التركيبية. وهذا النوع من السيطرة يشار اليه

بالسيطرة السالبة negative control طالما كانت وظيفة منتجات الجينات التنظيمية (كوابح) تعطل عملية استنساخ الجينات التركيبية.

المواد المساعدة على الكبح Co-repressor

يتأثر استنساخ جينات الترتوفان بظهور او غياب المواد المساعدة على الكبح (وهنا يقصد الترتوفان) (شكل 5-18). أي في حال ظهور المادة المساعدة على الكبح يتعطل التعبير ولن يحصل استنساخ للجينات التركيبية والعكس بالعكس.



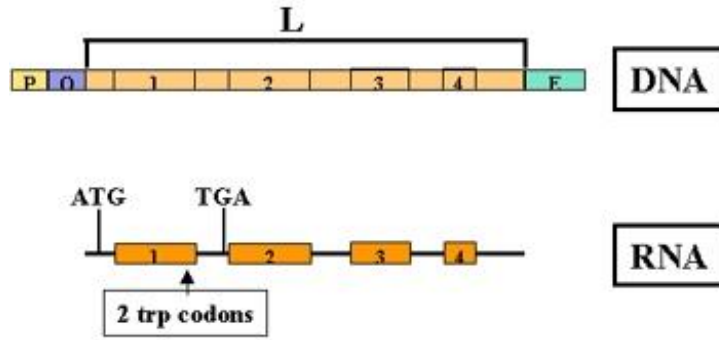
الشكل 5-18 يبين تأثير الترتوفان على الاستنساخ من خلال اوبرون الترتوفان

التوهين

في العديد من الاوبيرونات القابلة للكبح يبدأ الاستنساخ من البروموتر promoter ويمكن إنجائه قبل الاوان في منطقة دالة تسبق اول الجينات التركيبية (انزيم البلمرة polymerase ينهي الاستنساخ قبل ان يصل الى الجين الاول في الاوبيرون)، هذا الظاهرة تدعى التوهين attenuation؛ وهو الانهاء المبكر للاستنساخ. على الرغم من ان التوهين يرى في العديد من الاوبيرونات الا ان الالية التي يعمل بها يمكن فهمها بشكل افضل في تلك الاوبيرونات القابلة للكبح التي تشارك في التخليق الحيوي للاحماض الامينية. في هذه الحالات التوهين ينظم عند وجود شبيه للرنا الناقل للحامض الاميني t-aminoacylated .RNA

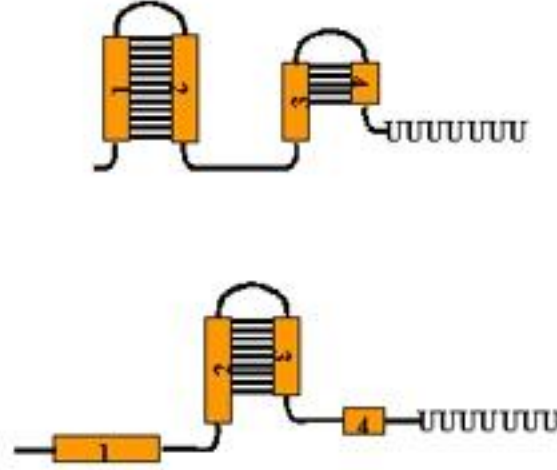
الالية (شكل 5-19)

عندما يبدأ الاستنساخ عند البروموتر فهو بالحقيقة يبدأ قبل اول جين تركيبى ويصنع النسخة الطليعية. هذه المنطقة الطليعية تحوي على اشارة البدء والتوقف لتخليق البروتين. وطالما كانت البكتريا غير حاوية على غلاف نووي فالاستنساخ والترجمة يمكن ان تحدث في وقت واحد. وهكذا فيمكن تصنيع قطعة صغيرة من الببتيد في حين ان انزيم بلمرة الرنا RNA polymerase لا يزال يستنسخ المنطقة اليرادية. ببتيدي الاختبار يحتوي على العديد من بقايا التربتوفان في وسط الببتيد. وهكذا اذا كانت هنالك كمية كافية من الرنا الناقل للتربتوفان tryptophanyl-t-RNA لترجمة ببتيدي الاختبار هذا، فأن كامل الببتيد سوف يخلق وسيصل الرايوسوم الى اشارة التوقف. من جهة اخرى، اذا لم يكن هنالك كمية كافية من الرنا الناقل للتربتوفان tryptophanyl-t-RNA لترجمة الببتيد، الرايوسوم سوف يكبح عند شفرتي تربتوفان (two tryptophan codons) قبل ان يصل الى اشارة التوقف.



الشكل 5-19 الية التوهين

ان السلسلة في الرنا الرسول الطليعي تحتوي على اربعة مناطق والتي تحتوي على تسلسلات متكاملة (شكل 5-20). وهكذا فيمكن تكوين العديد من التراكيب الساقية stem والحلقية الثانوية المختلفة. المنطقة الاولى يمكن ان تكون تزاوج قاعدي فقط مع المنطقة الثانية؛ المنطقة الثانية تستطيع ان تكون تزاوج قاعدي مع كل من المنطقة الثانية او الرابعة؛ المنطقة الثالثة تستطيع ان تكون تزاوج قاعدي فقط مع المنطقة الثالثة. وهكذا هنالك ثلاث تراكيب (ساقية وحلقية) محتملة يمكن تكوينها في الرنا RNA.



الشكل 5-20 تكوين الحلقات الساقية

region 1:region 2

region 2:region 3

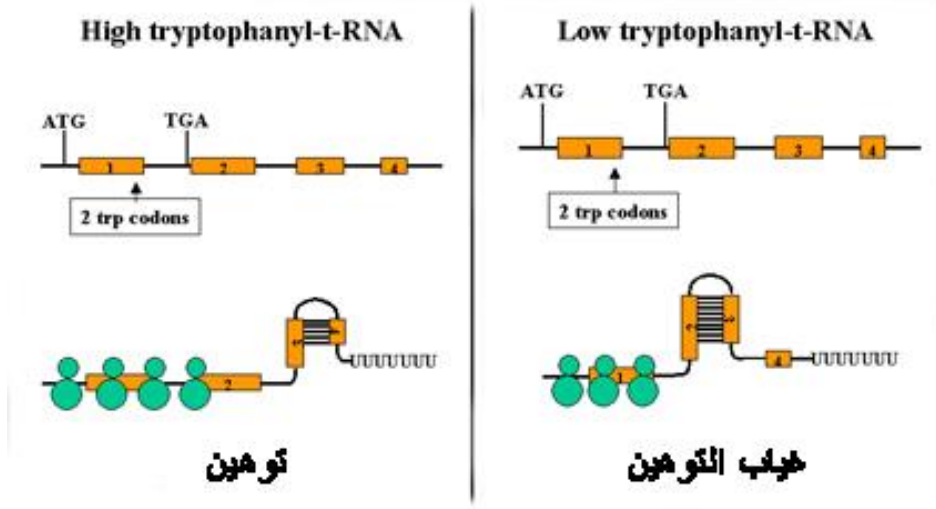
region 3:region 4

واحد من التراكيب المحتملة (المنطقة الثالثة مزدوج قاعديا مع المنطقة الرابعة) تولد اشارة لانزيم بلمرة الرنا RNA polymerase لانهاء الاستنساخ (اي لتوهين الاستنساخ). مع ذلك ان تكوين تركيب ساق وحلقة واحدة يمكن ان يحول دون تكوين الاخرى. واذا كونت المنطقة الثانية تزاوج قاعدي مع المنطقة الاولى فمن غير الممكن ان تكون تزاوج قاعدي مع المنطقة الثالثة. بشكل مشابه اذا كونت المنطقة الثالثة تزاوج قاعدي مع المنطقة الثانية فمن غير الممكن لان تكون تزاوج قاعدي مع المنطقة الرابعة.

ان قدرة الرايبوسومات على ترجمة ببتيد الاختبار سوف يؤثر على تكوين تراكيب ساقية وحلقية مختلفة (شكل 5-21). اذا وصل الرايبوسوم الى اشارة توقف الترجمة سوف يغطي المنطقة الثانية وهكذا تصبح المنطقة الثانية غير ظاهرة لتكون تزاوج قاعدي مع المناطق الاخرى. وهذا سوف يسمح بتكوين اشارة انتهاء الاستنساخ لان المنطقة الثالثة ستكون ظاهرة لتزدوج مع المنطقة الرابعة. وهكذا عندما يكون هناك كمية كافية من الرنا الناقل للترتوفان tryptophanyl-t-RNA لترجمة ببتيد الاختبار سيظهر التوهين وسوف لن تستنسخ الجينات التركيبية.

على النقيض من ذلك عندما لن تكون هنالك كمية كافية من الرنا الناقل للترتوفان tryptophanyl-t-RNA لترجمة ببتيد الاختبار سوف لن يظهر التوهين. وهذا لان الرايبوسوم سوف

يتوقف عند شفرتي تربتوفان في المنطقة الاولى مما يسمح للمنطقة الثانية لتزدوج قاعديا مع المنطقة الثالثة وبالتالي تمنع تكوين اشارة التوهين attenuation signal (أي الازدواج القاعدي بين المنطقة الثالثة والرابعة). وهكذا سوف يتم استنساخ الجينات التركيبية.



الشكل 5-21 تأثير وجود وغياب التوهين على قدرة الريبوسوم على الترجمة

تنظيم النشاط الانزيمي

تحوي البكتريا كذلك على طرق لتنظيم نشاط انزيماتها ومنها:

التثبيط بالتغذية الراجعة Feedback Inhibition

ان فعالية الانزيمات البكتيرية غالبا ما تخضع للتثبيط بالتغذية الراجعة feedback Inhibition. وعادة يكون المثبط هو المنتج النهائي للمسلك الايضي والانزيم الاول فيه هو من يجري عليه التنظيم.

التحوير الوراثي Epigenetic Modification

يمكن تنظيم نشاط الانزيمات البكتيرية كذلك بواسطة تحوير تساهمي للانزيمات. ومثل هذا التحوير يدعى epigenetic modification. ومن الامثلة على ذلك: ادنلة adenylation لانزيم glutamine synthetase وكذلك عملية فسفرة phosphorylation لانزيم glycogen synthetase. عادة هذه التحويرات عكسية مما يعني امكانية تنشيط الانزيمات او تعطيلها.



الفصل السادس

المضادات الحيوية

التعقيم Sterilization

يشير مصطلح التعقيم الى قتل او ازالة كل الخلايا البكتيرية بطريقة غير انتقائية. على سبيل المثال تعقيم السوائل او الاوساط الزرعية او الاجسام الصلبة بالمؤودة autoclaving بأستخدام الحرارة عند 121°م تحت ضغط البخار. ويستخدم المركب ethylene oxide احيانا في المستشفيات لتعقيم المعدات التي لا يمكن تعريضها للحرارة. كما تستخدم الفلاتر الغشائية (تحتوي ثقب لا تسمح للبكتريا باختراقها) في تعقيم الادوية وبعض المواد الكيميائية والبايولوجية الحساسة للتعقيم بالوسائل الاخرى. اما الاشعة فوق البنفسجية UV light فتستخدم لخفض مستويات البكتريا على السطوح مثل سطوح غرف العمليات مع ذلك فأنها طريقة ليست فعالة بشكل كامل، حيث ان استخدام الاشعة المؤينة Ionizing radiation يكون اكثر كفاءه في التعقيم ويمكن استخدامه في تعقيم الالات والمواد الغذائية.

اما المطهرات disinfectants مثل الفينولات phenols فيمكن ان تكون مفيدة في قتل البكتريا الموجودة على آلات معينة، ولكن لا يمكن استخدامه للمواد ذات الاستهلاك الداخلي او على الجلد، وبالمقابل تستخدم المطهرات antiseptics مثل الايودين iodine او 70٪ كحول موضعيا على سطح الجلد (على سبيل المثال) للتقليل من مستويات البكتريا عليه.

المضادات الحيوية Antibiotics

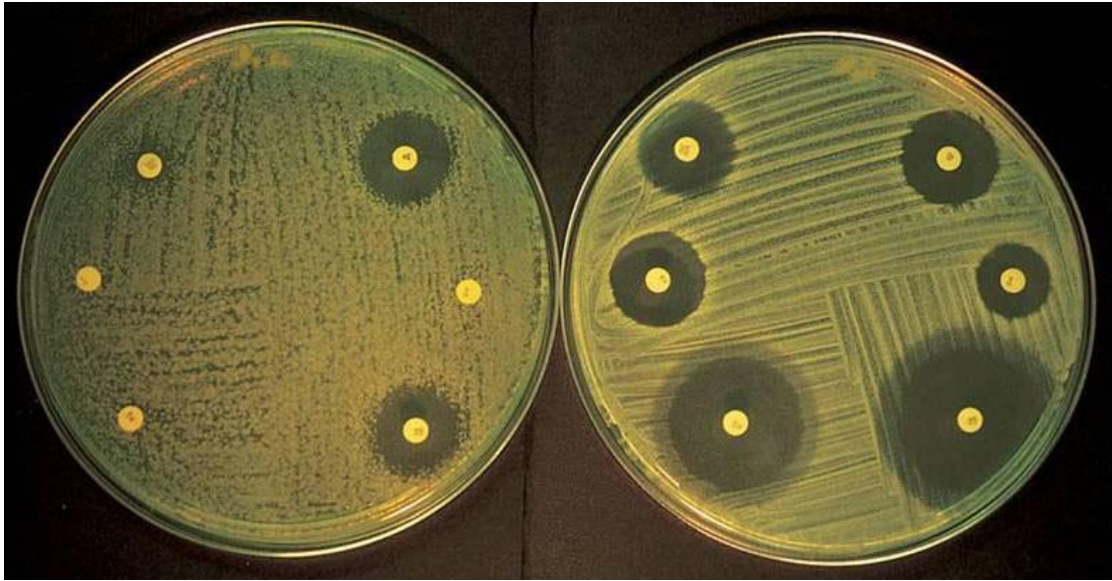
وهي عوامل سامة بشكل انتقائي للبكتريا (اما تقتلها [bactericidal] او تثبط نموها [bacteriostatic]) بدون ان تؤذي المريض، ويمكن استخدامها عن طريق البلع او الوريد او بطرق اخرى. واستنادا لهذا التعريف يجب ان تعمل المضادات على تراكيب معينة موجودة في البكتريا فقط دون المضيف. كما وتعمل المضادات بشكل أكثر كفاءة في قتل البكتريا المصبية لجسم المضيف اذا اقترنت بوجود جهاز مناعي نشط. ويمكن ان نجري فحص الحساسية لمضادات حيوية متنوعة على المستعمرات النقية المعزولة من الاصابات المرضية لتحديد أيها الاكثر كفاءة في قتل او تثبط النوع البكتيري المعزول. ويشير

مصطلح التركيز المثبط الأدنى (MIC) the minimal inhibitory concentration الى أدنى تركيز من المضاد الحيوي يستطيع ايقاف النمو الظاهر. وببساطة أكثر فأن منطقة التثبيط حول القرص المشرب بالمضاد الحيوي (طريقة Kirby-Bauer) تعطينا مقياس اخر لفعالية المضاد الحيوي الشكل (1-6).

مبادئ عمل المضادات الحيوية

الانتقائية

تبدي العوامل الفعالة السريعة الضد مايكروبية سمية انتقائية اتجاه البكتريا دون المضيف. وهذه الخاصية هي التي تميز المضادات عن المطهرات. وتعتمد هذه الانتقائية على نوعية كل مضاد حيوي، وكلما كانت هذه الانتقائية عالية كان المضاد الحيوي عديم السمية. ومع ذلك فحتى مع الانتقائية العالية ممكن ان تكون للمضاد اثار جانبية.



الشكل 1-6 طريقة Kirby-Bauer لقياس حساسية البكتريا للمضادات الحيوية

المؤشر الدوائي

يعرف المؤشر الدوائي على انه النسبة بين الجرعة السامة لجسم المضيف الى الجرعة الدوائية الفعالة. وكلما ارتفع المؤشر الدوائي للمضاد كلما اعتبر أفضل.

تصنيف المضادات الحيوية

يمكن تصنيف المضادات الحيوية على انها مركبات مبيدة للبكتريا bactericidal إذا قتلت البكتريا الحساسة لها او كابحة للبكتيرية bacteriostatic اذا ثبطت نمو الخلية البكتريا فقط. وبشكل عام يفضل استخدام المضادات القاتلة للبكتريا ولكن هناك حالات خاصة تمي علينا استخدام المضادات المثبطة لنمو البكتريا، فعند استخدام المضادات المثبطة ستسمح مدة العلاج بها للمناعة الخلطية او الخلوية باستئصال البكتريا. في حين تستخدم المضادات الحيوية القاتلة للبكتريا في حالة علاج اصابات السحايا meninges وشغاف القلب endocardium ذلك لان دفاعات المضيف تكون غير فعالة نسبيا عند تلك المواقع والمخاطر التي تفرضها هذه الأمراض تتطلب القضاء الفوري على تلك الكائنات الحية.

اختبارات الحساسية للمضادات الحيوية

ان اساس القياس الكمي لفعالية المضاد الحيوي في المختبر هو التركيز المثبط الأدنى minimum inhibitory concentration (MIC) والتركيز القاتل للبكتريا الأدنى minimum bactericidal concentration (MBC). ويعني بالتركيز المثبط الأدنى هو اقل تركيز للمضاد الحيوي ينتج عنه تثبيط للنمو الظاهر (يعني به المستعمرات النامية على الطبق او العكورة في الاوساط السائلة) في الظروف القياسية. اما التركيز القاتل للبكتريا الأدنى فيعني به اقل تركيز للمضاد الحيوي يؤدي الى قتل 99.9% من اللقاح البكتيري الاصلي في وقت معين.

ولكي يكون التركيز المثبط الأدنى او التركيز القاتل للبكتريا الأدنى للمضاد الحيوي فعال يجب ان يكون قادرا على انجازه في موقع الاصابة. كما ان للامتصاصية الدوائية وطريقة انتشار وتوزيع المضاد الحيوي دور مهم في زيادة فعالية الجرعة الدوائية ودورها في انجاز فعالية التراكيز المثبطة او القاتلة للمضاد الحيوي التي تحويها في منطقة الاصابة.

ان أكثر طرق اختبار الحساسية للمضادات الحيوية شائعة الاستخدام في المختبرات السريرية هي طريقة اختبار انتشار الاقراص disk diffusion test. في هذا الاختبار يتم تلقيح البكتريا المعزولة بصورة منتظمة على سطح طبق الاكار. وبعد تشبع الاقراص بكميات قياسية من المضاد الحيوي توضع على أسطح

الاطباق (الملقحة في الخطوة السابقة) ليسمح للمضاد الحيوي بالانتشار في وسط الاكار المجاور له. وتظهر لدينا بعد فترة حضان محددة نمو بكتيري يفترش الطبقة، ومناطق تثبيط لذلك النمو تحيط بأقراص المضاد الحيوي. ويعتمد قياس منطقة التثبيط على معدل انتشار المضاد الحيوي ودرجة حساسية الكائن الحي المجهرى له ومعدل نموه. وهنا يجب ان نعرف ان هنالك علاقة عكسية بين قطر منطقة التثبيط في طريقة اختبار انتشار الاقراص وبين التركيز المثبط الأدنى (MIC) للمضاد الحيوي.

ويتم اجراء هذا الاختبار تحت ظروف قياسية، لذا تم تحديد قطر منطقة تثبيط قياسي لكل مضاد حيوي، فإذا كان قطر منطقة التثبيط المحسوبة مساوية او اكبر من القياسية تعني ان الكائن الحي حساس للمضاد الحيوي، اما اذا كانت اقل من القياسية فتعني ان الكائن الحي مقاوم لذلك المضاد الحيوي.

العلاجات المركبة

العلاجات المركبة من اثنين او أكثر من المضادات الحيوية تستخدم في حالات خاصة وهي:

- منع ظهور وانتشار السلالات المقاومة للمضادات الحيوية.
- لعلاج الحالات الطارئة عندما يكون التشخيص مازال قيد الانجاز.
- للاستفادة من التآزر بين المضادات الحيوية antibiotic synergism.

ويمكن استخدام التآزر بين المضادات الحيوية عندما يكون تأثيره أكبر مما لو استخدمنا المضادات الحيوية المكونة له بشكل منفرد. اما التضاد بين المضادات الحيوية antibiotic antagonism فيمكن ان يظهر عندما يتداخل أحد المضادين (عادة يكون ذو الفعالية القليلة جدا) مع فعالية المضاد الحيوي الاخر.

المضادات الحيوية والعوامل العلاجية الكيميائية

يشير مصطلح المضادات الحيوية antibiotic بشكل دقيق الى المواد ذات الاصل البايولوجي في حين يشير مصطلح العوامل العلاجية الكيميائية chemotherapeutic agent الى المواد المصنعة كيميائيا. والتميز بين هذين المصطلحين أصبح غير واضح وذلك لان اغلب المضادات الحيوية الحديثة التي بين ايدينا هي في الحقيقة منتجات بايولوجية محورة كيميائيا او ممكن ان تكون منتجات بايولوجية مصنعة كيميائيا. لذا بدأ يستخدم مصطلح المضادات المايكروبية antimicrobial او العوامل الضد مايكروبية

antimicrobial agent كمصطلح عام يشير الى المضادات الحيوية او الى العوامل العلاجية الكيميائية. مع ذلك فأن مصطلح المضادات الحيوية غالبا ما يستخدم للإشارة الى كل انواع العوامل الضد مايكروبية.

المضادات الحيوية المثبطة لصناعة الجدار الخلوي

تعتبر مثبطات تصنيع الببتيدوكلايكان أحد أكبر اصناف المضادات الحيوية شيوعا، فهي تحول دون ان تتم عملية تصنيع الجدار الخلوي (بالاشتراك مع البروتينات المرتبطة بالبنسيلين (PBP)، كما يمكن ان يحدث التحلل الذاتي الانزيمي للجدار الخلوي ايضا، وبدون وجود تأثيرات كابحة للعملية حيث يعمل الضغط الازموزي العالي لداخل الخلية على تفجير الغشاء الداخلي و/ او الغشاء الخارجي للبكتريا. وهكذا فأن هذه المضادات الحيوية عموما هي قاتلة للبكتريا bactericidal. كما تشترك اليات متعددة في تثبيط تصنيع الببتيدوكلايكان كما في ادناه:

1. عادة يكون اخر حامضين امينيين طرفيين في سلسلة الببتيد الجانبية للببتيدوكلايكان حامضين امينيين غير اعتياديين وهما جزيئين من الحامض الاميني D-alanine (كمقابل لـ isomer L-alanine). ويعتبر الحامض الاميني cycloserine العائد للمضاد الحيوي مناظر للحامض الاميني D-alanine وبالتالي يتداخل مع التحول الانزيمي للحامض الاميني L-alanine الى D-alanine في السايكوبلازم. وبهذا فأن صناعة الببتيدوكلايكان سوف تتوقف.

2. كما هو معلوم فيما سبق ان وحدات الببتيدوكلايكان (والتي تحتوي على سلسلة جانبية واحدة والمرتبطة بالببتيد ليتم استخدامها في تكوين الجسور الرابطة) تعبر خلال الغشاء السايكوبلازمي مرتبطا بالناقل الدهني undecaprenol diphosphate. وبعد ان تغادر وحدات (monomer) الببتيدوكلايكان الوليدة الناقل للوصول الى الجدار الخلوي، تحصل عملية ازالة مجموعة فوسفات dephosphorylation من مركب الحامل الثنائي الفوسفات undecaprenol diphosphate ليصبح الحامل احادي الفوسفات undecaprenol monophosphate. وهنا يعمل المضاد الحيوي الباسيتراسين Bacitracin على تثبيط عملية ازالة مجموعة الفوسفات وبالتالي يختفي ظهور مركب الحامل احادي الفوسفات وبالتالي تتوقف عملية تصنيع وحدات الببتيدوكلايكان.

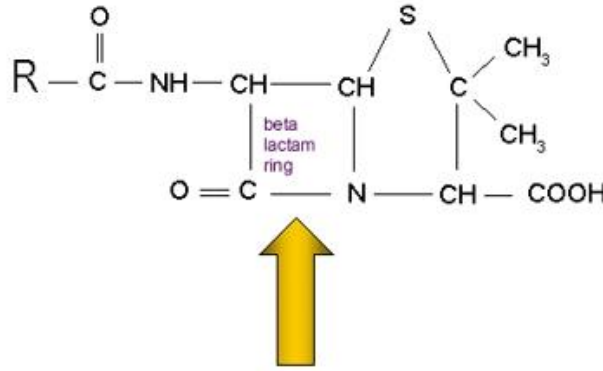
3. تتضمن الخطوة النهائية في تصنيع الببتيدوكلايكان ارتباط الاجزاء السكرية لوحداث الببتيدوكلايكان الى مركب الكلايكان glycan (العمود الفقري للببتيدوكلايكان) الموجود مسبقا كوحداث متعددة في الجدار الخلوي، وعندها سوف يظهر الارتباط التصالي للجزء الببتيدي لوحداث الببتيدوكلايكان بالببتيد الموجود في الجدار الخلوي. خلال هذه العملية يتم ازالة الحامض الاميني D-alanine انزيميا من نهاية السلسلة الببتيدية الجانبية الموجودة مسبقا ليمح للارتباط التصالي (بواسطة اصرة ببتيدية جديدة) بوحداث الببتيدوكلايكان المصنعة حديثا بالحدوث. وهنا يعمل المضاد الحيوي الفانكوميسين Vancomycin على الارتباط بالنهاية D-alanine-D-alanine ويمنع عملية الارتباط التصالي من الحدوث ونتيجة لذلك يتوقف تصنيع الببتيدوكلايكان.

4. تضم مجموعة البيتالاكتام beta lactam مجموعتي المضادات الحيوية البنسيلينات penicillins (مثل امبسيلين ampicillin) والسيفالوسبورينات cephalosporins والمونوباكتام monobactams. وتعمل هذه المضادات الحيوية على الارتباط الى مواقع البروتينات المرتبطة بالبنسيلين (PBP) وتثبيط نشاطها الانزيمي الذي يشترك في حدوث الارتباط التصالي في المرحلة الاخيرة من تصنيع الببتيدوكلايكان. وتشترك هذه المضادات الحيوية بأحتوائها على حلقة اللاكتام ذات الاضلع الاربعة، وتحتوي البنسيلينات ايضا على حلقة مرافقة (مرتبطة) لحلقة اللاكتام ذات خمسة اضلع في حين تحتوي السيفالوسبورينات على حلقة مرافقة سداسية الاضلع، بينما مجموعة المونوباكتام تتكون من حلقة اللاكتام فقط.

البنسيلينات Penicillins

ينتج البنسيلين Penicillin من قبل العفن *Penicillium chrysogenum*، حيث يكون العفن مركب 6-aminopenicillanic acid اثناء عملية التخمر، والذي يحتوي على حلقة thiazolidine وحلقة بيتا لاكتام beta-lactam مدمجتين معا. ولهذا فهي تعتبر حساسة للحامضية ومن ان تخضع للتحلل من قبل الانزيمات البكتيرية. لذا صنعت منها بايوكيميايا مشتقات اكثر استقرارا، واكثر قابلية على الامتصاص من قبل القناة الهضمية وذات طيف اوسع في قتل الانواع البكتيريا.

وقد ربطت سلاسل كيميائية جانبية مختلفة الى الحلقة التركيبية الاساسية ونتج عنه مضادات حيوية ذات خصائص مختلفة في المضيف. اغلب البنسلينات تبدي فعالية قليلة ضد البكتريا السالبة لكرام، وذلك لكونها لا تستطيع ان تخترق الغشاء الخارجي. في حين ان السيفالوسبورينات وبنسلينات اخرى حديثة تكون اكثر فاعلية ضد البكتريا السالبة لكرام وذلك لقدرتها على اختراق الغشاء الخارجي للبكتريا. وهناك بنسلينات محورة كيميائيا يكون معدل تلخص جسم المريض منها منخفض، وذلك لانخفاض معدل امتصاصها.



مواقع عمل انزيم البنسليناز حيث
تكسر حلقة البيتا لاكتام

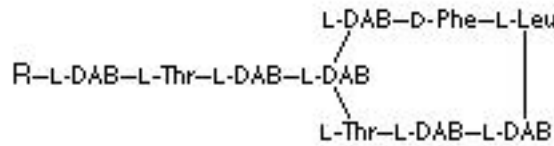
الشكل 2-6 تركيب جزيئة البنسلين مع موقع عمل انزيم البنسليناز

يمكن تحطيم البنسلينات بواسطة انزيم البيتا لاكتاماز (beta lactamase) (البنسليناز penicillinase) الذي ينتج من قبل السلالات البكتيرية المقاومة لها. ويحتوي حامض الكلافونك اسد Clavulinic acid ايضا على مكونات مركبات البيتا لاكتام ويمتاز بأنه يرتبط بقوة الى انزيمات البيتا لاكتاماز مما يؤدي الى تثبيط نشاطها. ويستخدم بشكل مقترن مع بنسلينات معينة ليتسنى استعمالها مع الانواع البكتيرية المقاومة لها.

وكوسيلة اخرى من وسائل المقاومة التي حورتها البكتريا لمقاومة مضادات البنسلينات هي احداثها لتغيير في تركيب البروتينات المرتبطة بالبنسلين (PBP) وبهذا يمنع ارتباط هذه المضادات بها بكفاءة. اما بخصوص البكتريا السالبة لكرام فإن بعض انواع البنسلينات تعبر خلال الغشاء الخارجي مستخدما مركب porins. لذا يمكن ان تطور البكتريا المقاومة لهذه المضادات من خلال طفرات وراثية تقود الى تحوير في مركبات porins.

بوليميكسين ب Polymyxin B

وترتبط هذه المضادات الحيوية الى منطقة lipid A من متعدد السكريات الدهني lipopolysaccharide، كما يمكن ان ترتبط بالدهون المفسفرة phospholipids ولكنها ترتبط بشكل تفضيلي الى lipid A. وهذا يمكن ان يعطل عمل الغشاء الخارجي للبكتريا سالبة لكرام. وطالما ان الغشاء الخارجي لا يوجد في البكتريا الموجبة لكرام والغشاء الخلوي غير متعرض للخارج ايضا، لذا فللبوليميكسين تأثير ضئيل ضد هذه البكتريا. ويجب ان نعرف ان لهذا المضاد تأثير سام على خلايا الانسان طالما انه يحلل اغشية خلايا الدم البيضاء eukaryotic membranes وهذا ما يفسر استخداماته السريرية المحدودة.



DAB = alpha, gamma diamino butyric acid

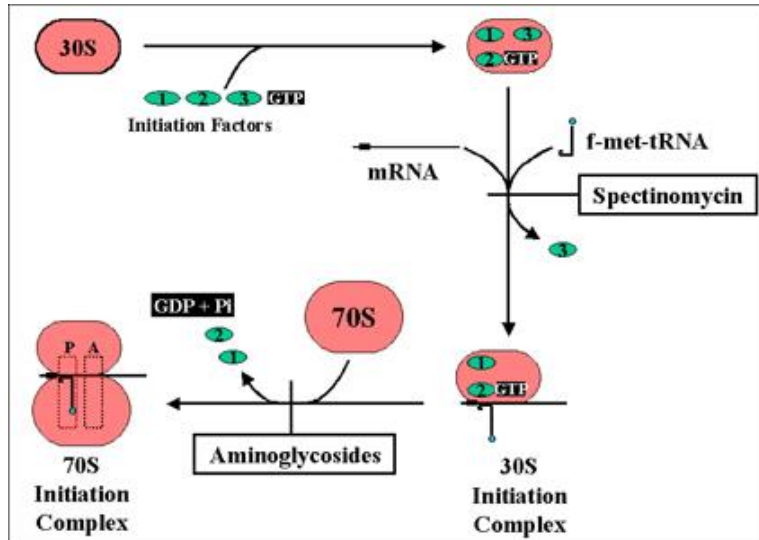
الشكل 3-6 مضاد Polymyxin

المضادات العاملة على تثبيط تصنيع البروتينات والاحماض النووية والايض الخلوي

تصنيع البروتينات ومواقع عمل المضادات الحيوية المثبطة لتصنيع البروتينات

initiation of protein synthesis المراحل الاولى لصناعة البروتين

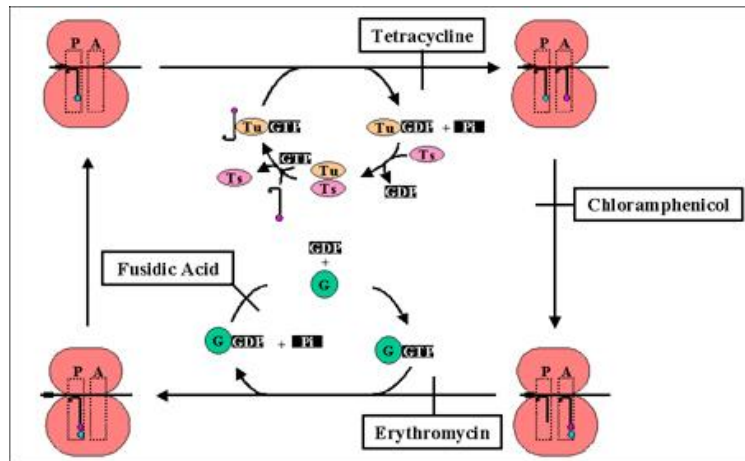
يوضح الشكل (4-6) المراحل الاولى لتصنيع البروتين ويبين مواقع عمل المضادات الحيوية المثبطة لها.



الشكل 4-6 المراحل الاولى لتصنيع البروتين ومواقع عمل المضادات الحيوية المثبطة لها.

الاستطالة Elongation

يوضح الشكل (5-6) عملية الاستطالة ويبين مواقع عمل المضادات الحيوية المثبطة لها.



الشكل 5-6 عملية الاستطالة ومواقع عمل المضادات الحيوية المثبطة لها.

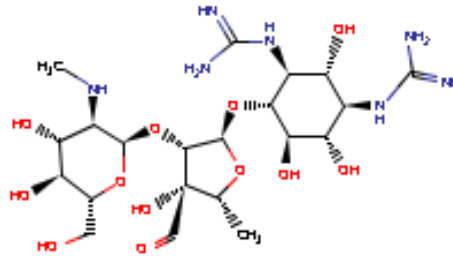
مثبطات تصنيع البروتينات

انتقائية هذه المضادات الحيوية جاءت من اختلاف رايبوسوم بدائية النواة (70S ribosome) عن رايبوسوم حقيقية النواة (80S ribosome). وطالما كان الرايبوسوم العائد للميتوكوندريا مشابه لرايبوسوم بدائية النواة لذا فهذه المضادات الايضية يمكن ان تحدث نفس التأثير السام عليهما، وعموماً فإنها تعتبر من المثبطات البكتيرية bacteriostatic.

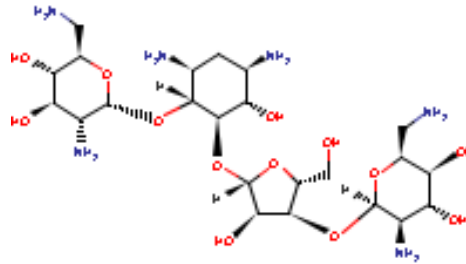
المضادات المكاروبية التي ترتبط الى الوحدة الرايبوسومية الصغيرة 30S

1. الامينوكلايكوسايدية Aminoglycosides

وتعتبر من المضادات الحيوية القاتلة للبكتيريا (bactericidal) وتشمل ستربتو ميسين streptomycin و كانا ميسين kanamycin و جيتتا ميسين gentamicin و توبرا ميسين tobramycin و اميكاسين amikacin و نيتلميسين netilmicin و نيوميسين neomycin (يستخدم موضعيا). وتتلخص طريقة عملها في انها ترتبط بالوحدة الرايبوسومية 30S ارتباطا غير عكسيا ويؤدي الى تثبيط انشاء معقد البدء (30S-mRNA-tRNA) initiation complex المتعلق بهذه الوحدة، وبهذا فلن تنشأ معقدات بدء بعد ذلك، وحتى ان مضادات الامينوكلايكوسايدية تستطيع ان تبطل من سلسلة صناعة البروتينات التي بدأت فعلا وتؤدي الى قراءة خاطئة للرسول mRNA.



الشكل 6-6 مضاد Streptomycin



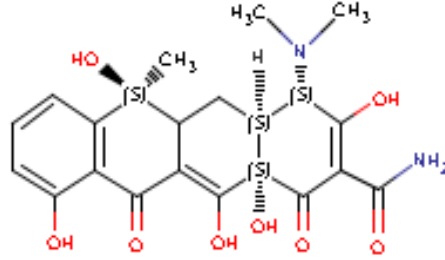
الشكل 6-7 مضاد Neomycin

ان المضادات الامينوكلايكوسيدية فعالة ضد العديد من الانواع البكتيريا السالبة لكرام وبعض الانواع الموجبة لكرام، وهي غير مفيدة للاستخدام مع انواع البكتيريا اللاهوائية طالما كان الاوكسجين ضروريا لامتناس هذه المضادات الحيوية من قبل البكتيريا وهو غير مفيد كذلك للانواع البكتيرية الداخلة خلوية intracellular bacteria. ويمكن ان تطور اغلب الانواع البكتيرية مقاومة اتجاه هذه المضادات الحيوية.

ويمكن ان تعمل المضادات الامينوكلايكوسيدية تآزريا مع مضادات البيتالاكتام β -lactam مثل البنسيلينات penicillins، فالبنسيلينات تعمل على تثبيط صناعة الجدار الخلوي وبالتالي تؤدي الى زيادة نفاذية البكتريا للمضادات الامينوكلايكوسيدية.

2. التتراسايكليينات Tetracyclines

وتعتبر من المضادات الحيوية المثبطة للبكتريا (bacteriostatic) وتشمل التتراسايكليين tetracycline والمينوسايكليين minocycline والدوكسيسايكليين doxycycline. وتتلخص طريقة عملها في انها ترتبط بالوحدة الرايبوسومية 30S ارتباطا عكسيا ويؤدي الى تثبيط ارتباط الرنا الناقل للحامض الاميني aminoacyl-t-RNA الى موقع الاستلام على الرايبوسوم 70S ribosome. ولهذه المضادات الحيوية فعالية ذات طيف واسع من الانواع البكتيرية كما انها مفيدة لاستخدامها ضد الانواع البكتيرية الداخلة خلوية. ويمكن ان تطور اغلب الانواع البكتيرية مقاومة اتجاه هذه المضادات الحيوية. ولهذه المضادات الحيوية اثارا ضارة تتلخص في كونها تقتل الانواع البكتيرية المكونة للنبيت الطبيعي للأمعاء normal intestinal flora، كما يمكن ان تؤدي الى حدوث اصابات ثانوية. ويمكن ان يسبب استخدامها الى تصبغ وضعف بنية العظام والاسنان.

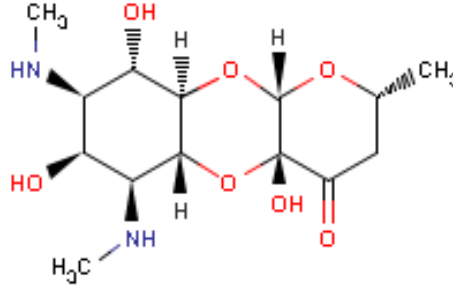


الشكل 6-8 مضاد Tetracycline

3. سبيكتينومييسين Spectinomycin

ويعتبر ايضا من المضادات الحيوية المثبطة للبكتريا (bacteriostatic). وتتلخص طريقة عملها في انها تتداخل عكسيا مع تفاعل الرنا الرسول mRNA مع وحدة الرايبوسوم 30S ribosome. وفعلها من الناحية التركيبية يشبه الى حد كبير المضادات الامينوكلايكوسيدية ولكنها لا تؤدي الى قراءة خاطئة للرنا الرسول mRNA.

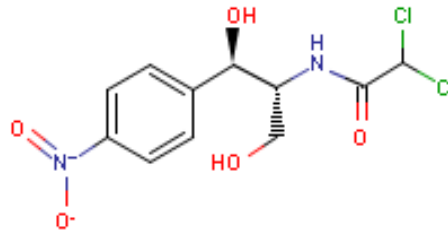
ولهذا المضاد فعالية عالية ويستخدم بشكل فعال مع الانواع البكتيرية المقاومة للبنسلين مثل بكتريا نيسيريا السيلان *Neisseria gonorrhoeae*، ونادرا ما تتطور اتجاهها مقاومة خصوصا من قبل هذه البكتريا.



الشكل 6-9 مضاد Spectinomycin

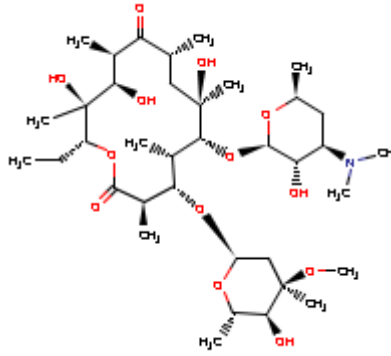
المضادات المكمروية التي ترتبط الى الوحدة الرايبوسومية الكبيرة 50S

1. المجموعة الاولى تشمل الكلورامفينيكول chloramphenicol واللينكوميسين lincomycin والكلنداميسين clindamycin وتعتبر من المضادات الحيوية المثبطة للبكتريا (bacteriostatic). وتتلخص طريقة عملها انها ترتبط الى الوحدة الرايبوسومية الكبيرة 50S وتثبط نشاط انزيم peptidyl transferase. وطيف نشاط هذه المضادات الحيوية متباين حيث يعتبر مضاد الكلورامفينيكول ذو طيف واسع في حين ان اللينكوميسين والكلنداميسين طيف فعالية ضيق. وبشكل عام فأن المقاومة البكتيرية شائعة لهذه المضادات الحيوية. كما ان لهذه المضادات الحيوية اثارا ضارة حيث يعتبر الكلورامفينيكول مركب سام حيث يؤدي الى كبح نشاط نخاع العظم ولكنه مع ذلك يستخدم في علاج بعض الحالات مثل مرض السحايا البكتيرية bacterial meningitis.



الشكل 6-10 مضاد Chloramphenicol

2. المجموعة الثانية تضم مجموعة الماكروليدز Macrolides وتشمل الارثروميسين erythromycin والازثروميسين azithromycin والكارثروميسين clarithromycin. وتعتبر ايضا من المثبطات للبكتيرية (bacteriostatic) وتتلخص طريقة عملها في انها تثبط انتقال peptidyl tRNA من الموقع A الى الموقع P على الرايبوسوم عن طريق ارتباطها بالوحدة 23S RNA من الوحدة الكبيرة 50S للرايبوسوم. وتعمل هذه المضادات الحيوية بشكل فعال ضد البكتريا الموجبة لكرام والمايكوبلازما *Mycoplasma* والفيلقية *Legionella*. وأن المقاومة البكتيرية شائعة لهذه المضادات الحيوية حيث ان معظم البكتريا السالبة لكرام مقاومة لهذه المجموعة من المضادات الحيوية.



الشكل 6-11 مضاد Erythromycin

المضادات المايكروبية التي تتداخل مع عوامل الاستطالة

حامض الفيو سيدك Fusidic acid

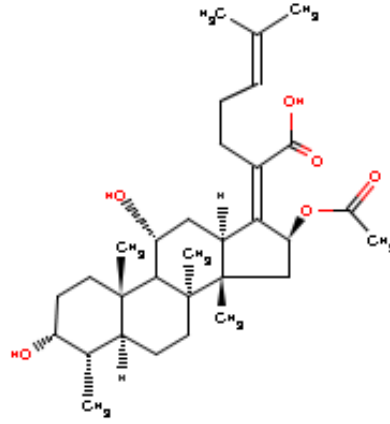
وهو من المثبطات البكتيرية (bacteriostatic). وتتلخص طريقة عمله في انه يرتبط الى عامل

الاستطالة (EF-G) ويثبط تحرير هذا العامل من المعقد EF-G/GDP complex.

تنحصر فعالية حامض الفيو سيدك في البكتريا الموجبة لكرام مثل البكتريا المسببة

Streptococcus والعنقوديات الذهبية *Staphylococcus aureus* والوتديات

Corynebacterium minutissimum.



الشكل 6-12 مضاد Fusidic acid

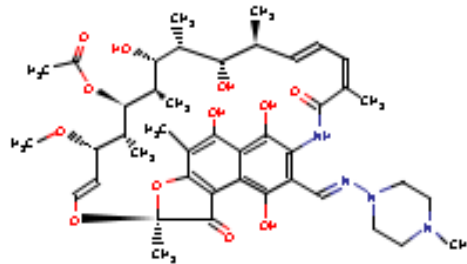
المضادات المثبطة لصناعة ووظائف الاحماض النووية

ان انتقائية هذه العوامل جاءت نتيجة لاختلاف الانزيمات المتأثرة في بدائية وحقيقية النواة بهذه العوامل ضد مايكروبية.

مثبطات صناعة الحامض النووي الرايبوزي RNA

وتظم هذه المثبطات المضادات الحيوية الريفامبيسين rifampicin والريفامايسين rifamycin والريفامبين rifampin، وتعتبر من المضادات الحيوية القاتلة للبكتريا (bactericidal). وتتلخص طريقة عملها في انها ترتبط الى انزيم البلمرة DNA-dependent RNA polymerase وبالتالي تثبط بداية تصنيع الحامض النووي الرايبوزي RNA.

وتعد هذه المضادات الحيوية واسعة الطيف ولكنها غالبا ما تستخدم في علاج مرض السل tuberculosis، وعموما فأن المقاومة البكتيرية شائعة لهذه المضادات الحيوية، لذلك تم الاعتياد على استخدام المضاد الحيوي rifampin كعلاج مركب بعد خلطه مع مضادات حيوية اخرى.

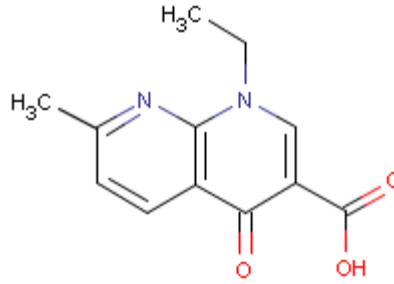


الشكل 6-13 مضاد Rifampin

مثبطات صناعة ووظائف الحامض النووي الريبوزي منقوص الاوكسجين DNA

ان المضادات الحيوية العائدة لهذه المجموعة تعد من المضادات القاتلة للبكتريا (bactericidal) وتشمل مضادات الكوينولونات Quinolones التي تضم حامض النالدكسك nalidixic acid والسبروفلوكساسين ciprofloxacin وحامض الاوكسولنك oxolinic acid. وتتلخص طريقة عملها في انها ترتبط الى وحدة A من انزيم DNA gyrase (topoisomerase) وبذلك تمنع الالتفاف الفائق supercoiling للدنا DNA ونتيجة لهذا تثبط تصنيع الدنا DNA.

ان الكوينولونات ذات فعالية جيدة ضد البكتريا الكروية الموجبة لكرام G⁺ cocci وتستخدم عادة ضد التهابات المسالك البولية urinary tract infections. وان مقاومة البكتريا شائعة اتجاه مضاد nalidixic acid في حين بدئت البكتريا بتطوير مقاومتها اتجاه مضاد ciprofloxacin.

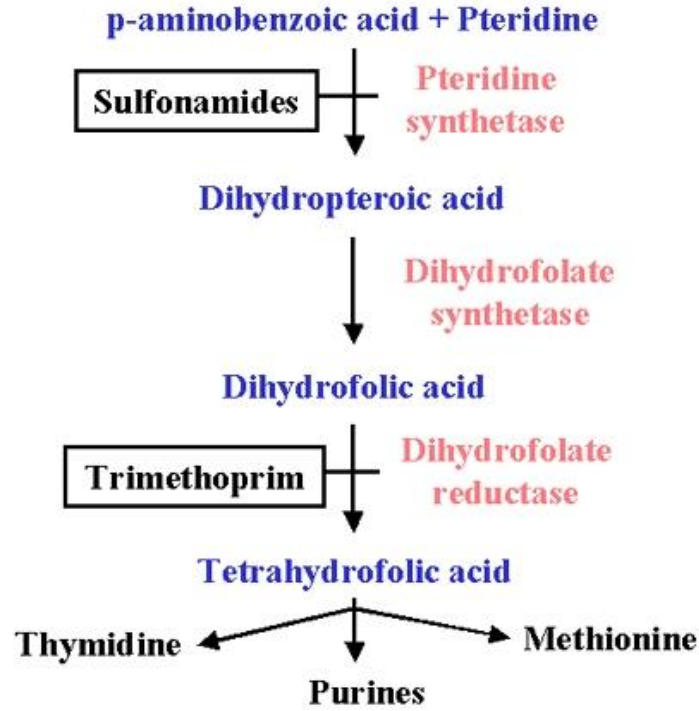


الشكل 6-14 مضاد Nalidixic acid

المضادات الميكروبية العاملة ضد الايض الخلوي

مثبطات تصنيع حامض الفوليك Folic acid

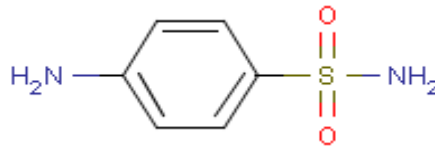
ان انتقائية هذه المضادات المايكروبية متأية من حقيقة ان البكتريا لا تستطيع استخدام حامض الفوليك المصنع مسبقا لذا يجب عليها تصنيع احتياجاتها من حامض الفوليك. على النقيض من ذلك فأن اللبائن تستخدم حامض الفوليك الذي تحصل عليه من الغذاء.



المخطط 6-1 ايض حامض الفولك اسد

1. السلفانومايدات Sulfonamides

ومنها السلفونات sulfones وتعتبر من المضادات المايكروبية المثبطة للبكتريا (bacteriostatic). وتتلخص طريقة عملها في كونها مشابهة من حيث التركيب لمركب para-aminobenzoic acid والتشيط التنافسي مع هذا المركب ينتج عنه مركب dihydropteric acid.

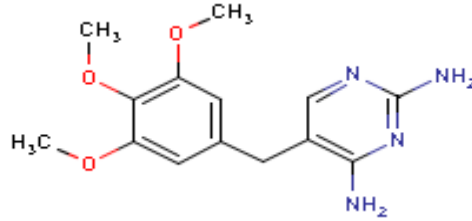


الشكل 6-15 مضاد السلفانومايد Sulfanilamide

وتتمتع هذه المضادات المايكروبية بطيف واسع من الفعالية ضد البكتريا السالبة والموجبة لكرام وتستخدم بشكل اولي مع اصابات المسالك البولية واصابات النوكارديا *Nocardia infections*. كما يمكننا القول ان المقاومة البكتيرية شائعة لهذه المجموعة من المضادات المايكروبية، لذا غالبا ما تستخدم على شكل خليط مع مركبات اخرى تعزز عملها مثل خلطها مع الترايمثوبريم trimethoprim. وهذا الخليط

يغلق خطوتين مميزتين في ايض صناعة حامض الفوليك وبالتالي يمنع ظهور حالات اصابة طارئة بالسلالات البكتيرية المقاومة.

2. المجموعة الثانية التي تضم المضادات المايكروبية مثل الترايمثوبريم trimethoprim والميثوتريكسيت methotrexate والبايريمثامين pyrimethamine وهي من المثبطات البكتيرية ايضا (bacteriostatic). وتتلخص طريقة عملها في انها ترتبط انزيم dihydrofolate reductase وبالتالي تثبط تكوين مركب tetrahydrofolic acid كأحد خطوات تصنيع حامض الفوليك.



الشكل 6-16 مضاد الترايمثوبريم Trimethoprim

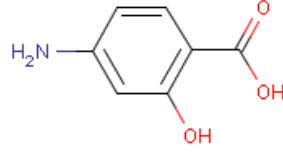
ولهذه المضادات المايكروبية طيف واسع من الفعالية اتجاه البكتريا السالبة والموجبة لكرام وتستخدم بشكل اولي مع اصابات المسالك البولية واصابات النوكارديا *Nocardia infections*. والمقاومة البكتيرية شائعة لهذه المجموعة من المضادات المايكروبية، لذا غالبا ما تستخدم على شكل خليط مع مركبات اخرى تعزز عملها مثل خلطها مع السلفانو مايد sulfonamides. وهذا الخليط يغلق خطوتين مميزتين في ايض صناعة حامض الفوليك وبالتالي يمنع ظهور حالات اصابة طارئة بالسلالات البكتيرية المقاومة.

العوامل المضادة للمتفطرات البكتيرية

غالبا ما تستخدم العوامل المضادة للمتفطرات البكتيرية anti-mycobacterial agents بشكل خليط مع مضادات مايكروبية اخرى طالما مازالت البكتريا تطور صور لمقاومة المضادات المنفردة.

1. حامض بارا امينوساليسايك (PSA) Para-aminosalicylic acid

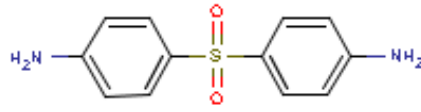
ويعتبر من المضادات المايكروبية المثبطة للبكتريا (bacteriostatic). وطريقة عمله مشابهة لطريقة عمل السلفانو مايدات. واستخداماته محدودة، ويستعمل بشكل خاص مع بكتريا السل *Mycobacterium tuberculosis*.



الشكل 6-17 حامض امينو سالييلك Amino salicylic acid

2. الدابسون Dapsone

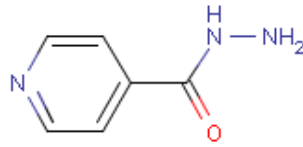
وهو من المثبطات البكتيرية (bacteriostatic). وطريقة عمله مشابهة ايضا لطريقة عمل السلفانومايدات. ويستخدم لعلاج الجذام leprosy.



الشكل 6-18 الدابسون Dapsone

3. ايسونيازايد (INH) Isoniazid

ويعتبر من المثبطات البكتيرية (bacteriostatic). وتتلخص طريقة عمله في كونه يثبط تصنيع حامض المايكولك mycolic acids. ويستخدم في علاج مرض السل tuberculosis. ويمكن للبكتيريا ان تطور مقاومة اتجاه هذه المضادات المايكروبية.



الشكل 6-19 ايسونيازايد Isoniazid

المقاومة للمضادات المايكروبية

المقاومة السريرية

تظهر المقاومة السريرية للمضادات المايكروبية عندما يكون التركيز المثبط الأدنى لها اتجاه سلالة بكتيرية معينة يتجاوز ما هو قادر على تحقيقه مع سلامة الجسم الحي. ويمكن ان تظهر المقاومة اتجاه المضادات المايكروبية بالحالات التالية:

- حدوث طفرة في الجين المحدد للمقاومة او الحساسية لذلك المضاد المايكروبي.
- عند احتواء البكتيريا على الدنا البلازميدي (extrachromosomal DNA "plasmid") الحامل لجينات المقاومة للمضادات المايكروبية.

ان المقاومة التي تظهر بعد ادخال المضاد المايكروبي للبيئة المحيطة بالبكتيريا عادة تنتج من عملية انتقائية، فتعمل المضادات المايكروبية على اختيار السلالات المسموح لها بالعيش من تلك التي تحمل جينات المقاومة. والمقاومة للمضادات المايكروبية يمكن ان تتطور من خطوة واحدة او عبر تركام عدة طفرات.

المقاومة المتصالبة

وتعني وجود الية واحدة تمنح المقاومة لمضادات مايكروبية متعددة وطالما تتضمن مقاومة متعددة فمن الممكن ان تشترك اليات متعددة فيها. والمقاومة المتصالبة غالبا ما يمكن رؤيتها في المضادات المايكروبية الوثيقة الصلة فيما بينها، مع ذلك شخصت مقاومة متعدد لمضادات مايكروبية لا توجد علاقة فيما بينها.

اليات المقاومة

1. تغيير نفاذية المضادات الميكروبية
تغيير النفاذية يمكن ان يؤدي الى عدم قدرة العوامل المضادة للمكروبات على الدخول الى الخلية البكتيرية والقيام بعمله.
2. تعطيل نشاط العوامل الضد مايكروبية
المقاومة ممكن ان تظهر ايضا من خلال انتاج انزيمات قادرة على تعطيل نشاط العوامل الضد مايكروبية.
3. تبديل المسالك الايضية الحساسة
وتنتج المقاومة ايضا من خلال حيازة البكتيريا على انزيمات جديدة لاستبدال الانزيمات الحساسة.
4. تغيير موقع الهدف
ويمكن ان تنشأ المقاومة البكتيرية اتجاه المضادات المايكروبية من خلال تطوير تحويرات في موقع الهدف الذي تعمل عليه تلك المضادات.



الفصل السابع

العاثيات البكتيرية Bacteriophages

تعتبر العاثيات البكتيرية متطفلات داخل خلوية اجبارية وتتضاعف داخلها مستخدمتا لبعض او كل الاجهزة الايضية للمضيف، فهي ببساطة عبارة عن فايروسات تصيب الخلايا البكتيرية حصرا. وهناك اوجه تشابه عديدة بين العاثيات البكتيرية والفايروسات التي تصيب الخلايا الحيوانية. ولذلك فيمكن ان نرى العاثيات البكتيرية كنموذج للفايروسات الحيوانية. بالاضافة لذلك فمن الضروري معرفة دورة حياة العاثيات البكتيرية لفهم احدى الاليات التي تستطيع بها الجينات البكتيرية من الانتقال من بكتيريا الى اخرى.

وقد بدء حاليا استخدام العاثيات البكتيرية كأحد الطرق الفعالة لعلاج الاصابات البكتيرية، ولكن سرعان ما اتضح ان القيمة السريرية لذلك قليلة بسبب اكتشاف ان سرعان ما يتم ازالة العاثي البكتيري من الجسم. مع ذلك فأن العاثي البكتيري يستخدم بشكل فعال في التشخيص المختبري للتحري عن الانواع البكتيرية الممرضة (التنميط العاثي phage typing). وعلى الرغم من ان التنميط العاثي لا يستخدم في المختبرات السريرة الروتينية الا انه يستخدم في المختبرات المرجعية والبحثية التي تستخدم للاغراض الوبائية. وفي الوقت الحالي بدء الاهتمام من جديد حول امكانية استخدام العاثيات البكتيرية لعلاج الاصابات البكتيرية او في الوقاية منها.

محتويات وتركيب العاثيات البكتيرية

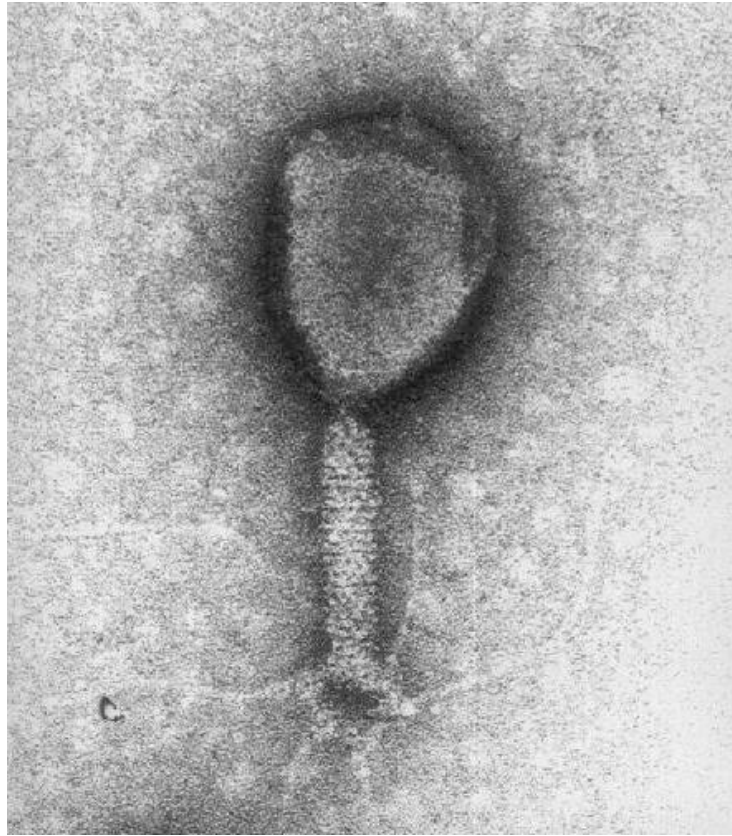
تركيب العاثي البكتيري

على الرغم من ان الاختلاف بين العاثيات البكتيرية يعني انها تحتوي مواد مختلفة الا ان جميعها تتكون بشكل اساسي من حامض نووي وبروتين.

وبالاعتماد على نوع العاثي البكتيري فالحامض النووي يمكن ان يكون اما DNA او RNA ولكن ليس الثنين معاً، وأنها يمكن ان توجد بأشكال مختلفة. قد يحتوي الحامض النووي للعاثي اما على قواعد نايتروجينية غير اعتيادية او محورة. وهذه القواعد المتحورة تحمي الحامض النووي للعاثي من تأثير انزيم

nucleases الذي يعمل على تحطيم الأحماض النووية للمضيف اثناء الإصابة بالعائى. كما ان احجام الحامض النووي مختلفة تبعاً لنوع العائى البكتيرى، وبسط انواع العائيات البكتيرية يحتوي فقط على حامض نووي يشفر لمعدل احجام منتجات جينية من 3-5 في حين ان العائيات الاكثر تعقيداً ممكن ان تشفر لآكثر من 100 من المنتجات الجينية.

كما يعتمد بشكل كبير المحتوى من اعداد الانواع المختلفة من البروتينات وكميات كل منها على نوع العائى البكتيرى. فأبسط انواع العائيات يحتوي على العديد من النسخ لواحد او اثنين فقط من البروتينات المختلفة في حين ان العائيات البكتيرية الاكثر تعقيداً يمكن ان تحتوي على العديد من البروتينات المتنوعة. وتسهم هذه البروتينات وظيفياً في الإصابة وفي حماية الحامض النووي من تأثير انزيم nucleases الموجود في محيطها.



الشكل 1-7 يمثل العائى البكتيرى بواسطة المجهر الالىكترونى

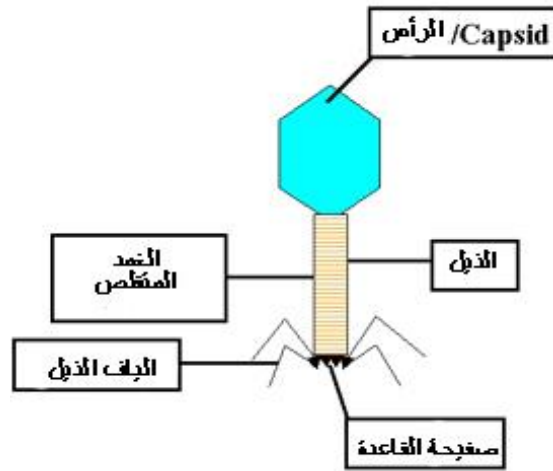
تركيب العاثيات البكتيرية

للعاثيات البكتيرية العديد من الانواع والاحجام المختلفة. ويمكن توضيح التركيب الاساسي للعائي البكتيري في الشكل رقم (2-7) والذي يصور العائي المسمى T4.

1. من حيث الحجم - العائي T4 يعتبر من بين أكبر العاثيات فهو تقديريا بطول 200 نانومتر طولا وبين 80-100 نانومتر عرضا. وتعتبر باقي العاثيات أصغر منه، بحيث ان معظمها يتراوح معدل حجمها بين 24-200 نانومتر طولا.

2. الرأس او المحفظة Capsid - وتسمى ايضا القفيصة. تحتوي جميع انواع العاثيات على تركيب للرأس مختلف من حيث الشكل والحجم، فبعضها متعدد السطوح icosahedral (20 جانبا) بينما الاخر يكون خيطياً filamentous. ويتكون الرأس او المحفظة من العديد من النسخ لواحد او اكثر من البروتينات. كما ونجد الحامض النووي في داخل الرأس. ويعمل الرأس كغطاء حماية للحامض النووي.

3. الذيل Tail - اغلب ولكن ليس كل العاثيات تحتوي على ذيل مرتبط الى رأس العائي. والذيل عبارة عن انبوب فارغ يمر من خلاله الحامض النووي اثناء الاصابة. وتختلف احجام الذيل تبعا لنوع العائي في حين ان بعضها لا يحتوي عليه. وفي اكثر العاثيات تعقيدا مثل العائي T4 يحتوي على صفيحة القاعدة وواحد او اكثر من الياف الذيل مرتبط اليها، وتسهم صفيحة القاعدة والياف الذيل في ارتباط العائي الى الخلية البكتيرية الهدف. وهنا يجب ان نعرف ليس كل العاثيات تحتوي على صفيحة القاعدة والياف الذيل، وفي هذه الحالة تشترك تراكيب اخرى في ارتباط جسيمة العائي الى الخلية البكتيرية.



الشكل 2-7 تركيب العائي البكتيري

مراحل إصابة خلايا المضيف

• الامتزاز

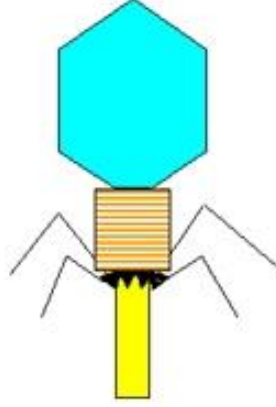
يعتبر امتزاز العائلي الى الخلية البكتيرية اول خطوة في عملية الاصابة، وتتوسط هذه الخطوة الياف الذيل (او تراكيب اخرى مناظرة في العائيات التي تفتقد الياف الذيل) وهي خطوة عكسية حيث يعتبر هذا الارتباط ضعيفا. ترتبط الياف الذيل الى مستقبلات خاصة على سطح الخلية البكتيرية (وهنا المضيف متخصص للعائلي اي قابل للاصابة به وهي صفة تشخيصية تحددتها الياف الذيل للعائلي). وطبيعة هذه المستقبلات مختلفة باختلاف الانواع البكتيرية، وتشمل على سبيل المثال بعض البروتينات الموجودة على السطح الخارجي للبكتيريا ومتعدد السكريات الدهني LPS والاهلاب pili والبروتينات الدهنية lipoprotein. ووجود هذه المستقبلات على الخلية البكتيرية لاغراض اخرى غير ان تكون مستقبلات للعائيات البكتيرية ولكن هذه العائيات تطورت لتستخدم هذه المستقبلات لتمكينها من اصابة الخلية البكتيرية.

• الارتباط الغير عكسي

كما ذكرنا سابقا ان ارتباط العائلي بالخلية البكتيرية عبر الياف الذيل يعتبر ارتباط ضعيفا وعكسيا. وان الارتباط الغير عكسي للعائلي بالخلية البكتيرية يتوسطه مكون او اكثر من مكونات صفيحة القاعدة للعائلي. اما العائيات الغير حاوية على صفيحة القاعدة فلديها طرق اخرى لتحقيق الارتباط القوي الى الخلية البكتيرية.

• تقلص الغمد

ان الارتباط الغير عكسي الى الخلية البكتيرية ينتج عن تقلص الغمد (هذا بالنسبة للعائيات الحاوية على الغمد) وتندفع الياف الذيل المجوفة خلال الغلاف البكتيري. اما بالنسبة للعائيات الغير حاوية على غمد متقلص فتستخدم اليات اخرى لتمكن جسيمة العائلي من الدخول خلال الغلاف البكتيري، فبعض انواع العائيات تمتلك انزيمات تعمل على هضم مكونات مختلفة من الغلاف البكتيري.



الشكل 3-7 يمثل تقلص الغمد في العاثي البكتيري

• حقن الحامض النووي

عندما يدخل العاثي خلال الغلاف البكتيري يمر الحامض النووي من الرأس عبر الذنب المجوف ليدخل الخلية البكتيرية. في الواقع فإن المكون الوحيد الذي يدخل الخلية البكتيرية هو الحامض النووي وبقايا العاثي تبقى على الجانب الخارجي من البكتيريا، وهناك بعض الاستثناءات لهذه القاعدة. وبهذا فهي تختلف عن الفايروسات الحيوانية حيث ان معظم جسيمة الاخيرة تدخل الى داخل الخلية الهدف. وهذا الاختلاف قد يعود الى عدم قدرة البكتيريا على ابتلاع هذه المواد.

دورة تضاعف العاثي البكتيري

أ- العاثي التحلي او الضاري

العاثيات التحليلية او الضارية هي العاثيات التي لا تستطيع ان تتضاعف الا بداخل الخلية البكتيرية وتقتل الخلية بعد تحليلها كخطوة نهائية لدورة حياتها.

دورة الحياة

1. فترة التفوق

خلال هذه الفترة لا يمكن ان نجد اي جسيمة عاثي داخل او خارج الخلية البكتيرية. والحامض النووي للعاثي يسيطر على اليات التصنيع الحيوية للمضيف ليتم صناعة الرنا الرسول mRNA والبروتينات الخاصة بالعاثي. وهناك اوامر للتعبير الجيني للعاثي توجه عملية تصنيع الجزيئات الكبيرة،

وهذا تماما ما نراه في حالة إصابة الفايروسات الحيوانية. وتعتبر الشفرات الاولى للـ RNA الرسول عن البروتينات الاولى التي يحتاج اليها لتصنيع DNA العائلي ولتقطيع DNA المضيف، وكذلك لاغراض التصنيع الحيوي للـ RNA والبروتينات التي يحتاجها العائلي. وفي الواقع في بعض الحالات البروتينات الاولى تعمل على تخطيط كروموسوم المضيف. وبعد تصنيع DNA العائلي يتم تصنيع الـ RNA الرسول النهائي وبالتالي البروتينات النهائية. والبروتينات النهائية هي عبارة عن بروتينات تركيبية تشمل البروتينات التي تشكل العائلي ومنها البروتينات المطلوبة لتحليل الخلية البكتيرية.

2. الطور التراكمي الداخل خلوي

وفي هذه المرحلة يتم تجميع الاحماض النووية والبروتينات التركيبية المصنعة ومن ثم يتم تراكم جسيمات العائلي داخل الخلية البكتيرية.

3. طور التحلل والتحرر

بعد فترة من تراكم جسيمات العائلي يبدأ تحلل البكتريا بسبب تركزم بروتينات التحلل العائدة للعائلي ومن ثم تتحرر العائيات التي كانت داخل الخلية البكتيرية الى الوسط. وقد يصل عدد جسيمات العائلي المتحررة لكل إصابة الى الالف.

اختبار عد العائيات التحليلية

يتم عد العائيات التحليلية من خلال فحص اللويحة plaque assay. واللويحة عبارة عن منطقة خالية (نظيفة من اي جسيمات) تنتج من تحلل الخلايا البكتيرية. وكل لويحة تنشأ من إصابة مفردة بالعائلي. والجسيمة التي تسببت بالاصابة وتكون اللويحة تدعى الوحدة المكونة للويحة (plaque forming unit) pfu.

ب- العائلي المستذيب او المعتدل

العائيات المستديبة او المعتدلة Lysogenic or Temperate Phages هي تلك العائيات التي تستطيع اما ان تتضاعف عبر دورة التحلل lytic cycle او تدخل في وضع السكون في الخلية. وفي وضع السكون هذا اغلب جينات العائلي لا تخضع للترجمة. وان مجمع الجينات للعائلي موجودة في وضع مكبوت repressed state. والدنا DNA العائلي في حالة الكبت هذه يدعى عائلي اولي prophage لانه ليس

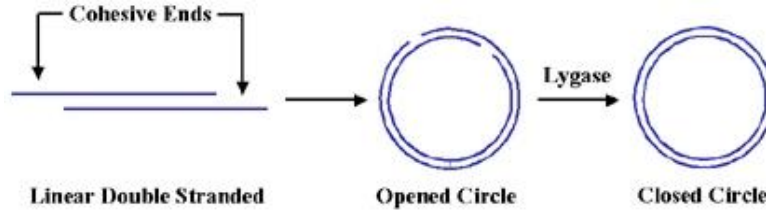
عائى ولكن لديه القدرة على انتاج العائيات. وفي اغلب الحالات نجد الدنا العائى مندمج في كروموسوم المضيف ويتم تضاعفه بمعىة كروموسوم المضيف وينتقل معه الى الخلايا الوليدة. والخلية التي تأوى العائى الاولي لا تتأثر من وجوده وطور العائى المستذيب lysogenic state هذا يمكن ان يستمر الى اجل غير مسمى. كما ويصطلح على الخلية التي تأوى العائى الاولي باللايسوجين lysogen.

الاحداث التي تؤدى الى الحالة الاستذابية

العائى لامبدا Lambda كنموذج

• تدوير كروموسوم العائى

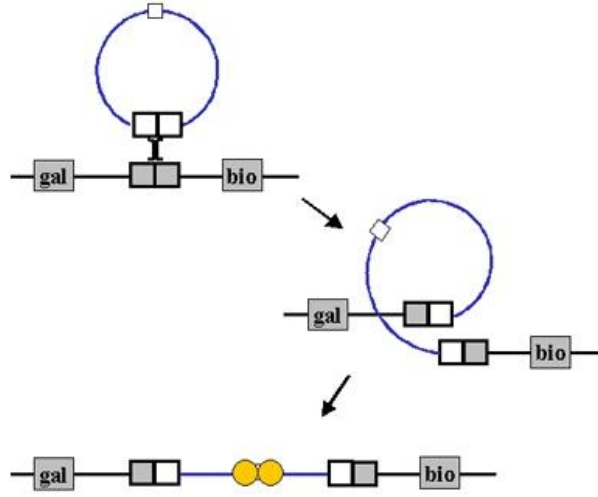
يتكون دنا العائى لامبدا شريطين مزدوجين مستقيمين مع شريط مفرد صغير عند النهاية '5. ونهايات الاشرطة المفردة هذه تعتبر متكاملة (نهايات متلاصقة cohesive ends) ولهذا يمكن ان تزوج قواعدهما وتنتج جزيئة مستديرة. ويمكن ان ترتبط النهايات الحرة للدائرة داخل الخلايا لتكوين دائرة مغلقة تساهميا.



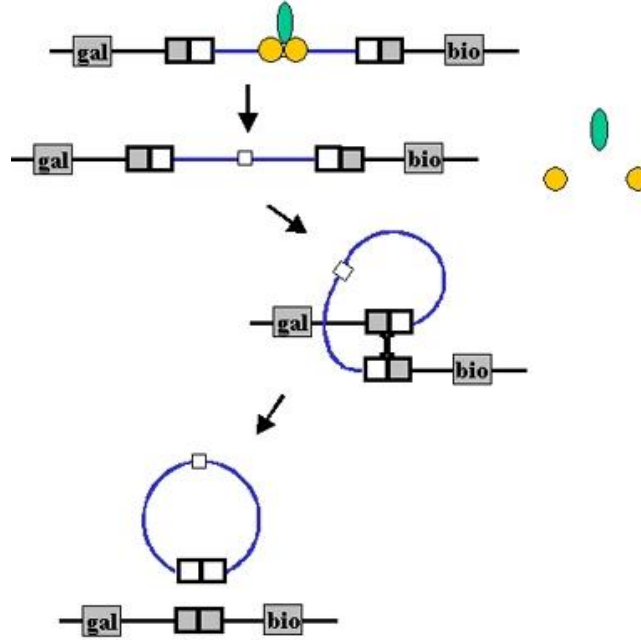
الشكل 4-7 يمثل تدوير كروموسوم العائى

• اتحادات جديدة لمناطق محددة Site-specific recombination

تظهر الاحداث التي تؤدى الى الاتحادات الجديدة (والمستحثة بواسطة انزيمات مشفرة من قبل العائيات) بين مواقع معينة على دنا العائى المستدير ومواقع على كروموسوم المضيف. ينتج عنها اندماج الدنا العائى في كروموسوم المضيف.



الشكل 5-7 يمثل الاتحادات الجديدة لمناطق محددة



الشكل 6-7 يمثل نهاية الحالة الاستدائية

• كبح المجمع الجيني للعائى Repression of the phage genome

هناك بروتينات تشفر من قبل العائى تدعى الكوابح repressor تعمل على الارتباط الى مواقع معينة على الدنا العائى تدعى المشغلة operator وتؤدي الى ايقاف عملية الترجمة لاغلب جينات العائى ما عدا الجينات الكابحة repressor gene، مما ينتج عنه مجمع جيني عائى مكبوح ومستقر ومندمج في كروموسوم المضيف. وكل عائى معتدل يستطيع ان يكبح الدنا DNA خاصته فقط، لذلك فعملية الكبح متخصصة جدا (كمناعة من الاصابة المتكررة بنفس العائى).

الاحداث التي تؤدي الى نهاية حالة الاستذابة

في اي وقت تتعرض له البكتريا المستذابة الى ظروف غير ملائمة يمكن ان تنهي حالة الاستذابة. وهذه العملية تدعى بالحث induction. وتشمل الظروف التي تؤدي الى انتهاء هذه الحالة: الجفاف desiccation او التعرض للاشعة فوق البنفسجية او المؤينة او التعرض للمطفرات الكيميائية وغيرها من المؤثرات. وهذه الظروف الغير ملائمة تقود الى انتاج انزيم البروتيز (rec A protein) proteases الذي يحطم البروتينات الكابحة، وهذا بدوره يقود الى التعبير عن جينات العاثي ويحصل انعكاسا لعملية الاندماج ومن ثم تبدأ عملية التضاعف التحليلي.

الدورة التحليلية بمقابل الدورة المستذبية

ان ما يحدد القرار الذي يتخذه العاثي لامبدا لدخول دورة التحلل او الاستذابة عند اول دخوله للخلية الهدف هو تركيز البروتينات الكابحة او بروتينات اخرى عائدة للعاثي (تدعى *cro*) في الخلية الهدف. وتعمل بروتينات *cro* ايقاف عملية صناعة البروتينات الكابحة وبالتالي تمنع انشاء حالة الاستذابة. والظروف المحيطة التي تفضل انتاج بروتينات *cro* ستقود للدورة التحليلية في حين ان الظروف التي تفضل انتاج البروتينات الكابحة ستقود الى الدورة المستذبية.

اهمية الاستذابة Lysogeny

- نموذج لعملية تحول الفايروس الحيواني
- تعتبر عملية الاستذابة نموذج لعملية التحول الفايروسية virus transformation في الخلايا الحيوانية.
- التحول المستذيب

احيانا عندما تصبح الخلية مستذابة تجري عملية تعبير لبعض الجينات الاضافية المحمولة بواسطة العاثي، وهذه الجينات تستطيع ان تغير خصائص الخلية البكتيرية، وهذه العملية تدعى التحول المستذيب lysogenic conversion او تحول العاثي phage conversion. وهذه الحالة تعتبر مهمة من الناحية السريرية. على سبيل المثال، اظهرت العاثيات المستذابة Lysogenic phages قابلية على حمل جينات

تستطيع ان تجري تحويرا للمستضد O العائد لبكتريا السالمونيلا Salmonella O antigen، كأحد أكبر المستضدات التي توجه الاستجابة المناعية، وكذلك انتاج الـ toxin من قبل بكتريا الخناق الوتدية *Corynebacterium diphtheria* والتي يتواسطه جين محمول على عاثي، وتعتبر السلالات المحولة بواسطة العاثيات المستدابة هي فقط المرضية.



الفصل الثامن

ممرضات القناة الهضمية

العائلة المعوية Enterobacteriaceae

تشمل هذه المجموعة من الكائنات الحية المجهرية العديد من مسببات الاصابات الاولية للقناة المعوية gastrointestinal tract في الانسان، ولهذا السبب يشار اليها على انها معوية enterics (بصرف النظر اذا ما كانت تسبب اضطرابات معوية ام لا).

وافراد هذه العائلة تعتبر المسبب الرئيسي للاصابات الانتهازية opportunistic infection والتي تشمل التسمم الدموي septicemia والالتهاب الرئوي pneumonia والتهاب السحايا meningitis واصابات المسالك البولية urinary tract infections. وكمثال على الاجناس المسببة للاصابات الانتهازية بكتريا *Citrobacter* و *Enterobacter* و *Escherichia* و *Hafnia* و *Morganella* و *Providencia* و *Serratia*. كما ان من الصعوبة اختيار المضاد الحيوي المناسب نظرا لتنوع هذه الكائنات الحية.

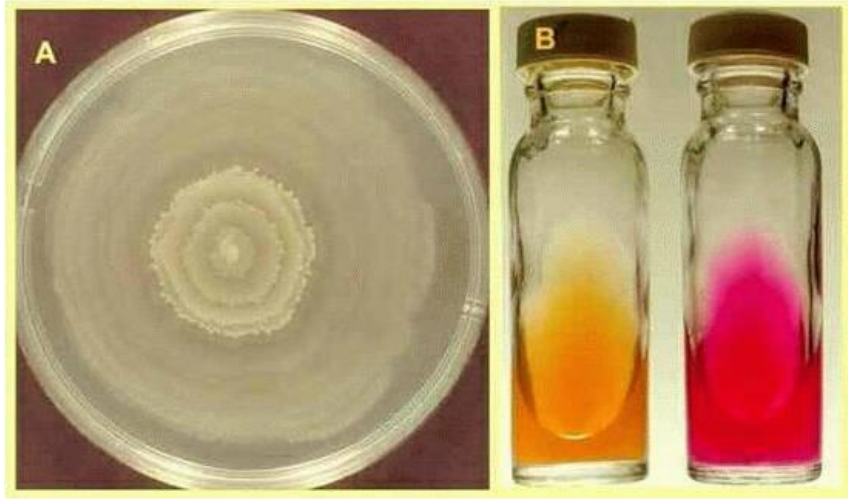
بالاضافة الى ذلك فأن بعض هذه الاجناس تسبب الامراض المكتسبة من المجتمع (العدوى) في الاشخاص الاصحاء، مثل بكتريا *Klebsiella pneumoniae* التي تشترك في الاصابات التنفسية، والتي تحتوي على محفظة مميزة تساعد في امراضيتها. كما ان اصابة المسالك البولية (الصاعد ascending) المكتسبة الشائعة تسببها بكتريا *E. coli* العائدة لهذه العائلة، وغالبا ما يكون مصدر العدوى (الاصابة) هو التلوث بالبراز. ومن الاجناس الاخرى الشائعة لاصابات المسالك البولية هي بكتريا *Proteus*، والتي تتميز بظاهرة العج Swarming على الوسط الزرعي الصلب وشبه الصلب وذلك لكونها بكتريا سريعة الحركة، كما تنتج انزيم اليوريز urease الذي يحلل اليوريا urea منتجة بول قاعدي.

اما الانواع البكتيرية التي تؤثر على القناة المعوية تشمل سلالات معينة من بكتريا *E. coli* و *Salmonella* والانواع الاربعة لبكتريا *Shigella* كلها وبكتريا *Yersinia enterocolitica*. فمتلازمة رايتز Reiter's syndrome (وهي مرض روماتيزمي مرتبط بمعقدات التوافق النسيجي الكبرى نوع HLA-B27) يمكن ان تنتج من التعرض المسبق لبكتريا *Salmonella* و *Shigella*.

و *Yersinia*، كما ان هناك انواع بكتيرية غير منتمية للعائلة المعوية مثل *Campylobacter* و *Chlamydia* يمكن ان تسبب نفس المتلازمة. ويهتم الباحثون ببكتريا *Yersina pestis* (المسببة للطاعون plague) بشكل منفصل لكونها من الانواع البكتيرية المشتركة الاصابة بين الانسان والحيوان (zoonotic).

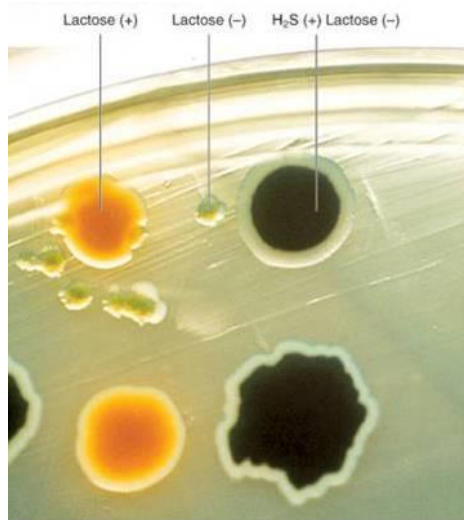
عزل وتشخيص العائلة المعوية

خلايا افراد هذه العائلة شكلها عصوية rods موجبة لكرام واختيارية لاهوائية facultative anerobic، وتفتقر لانزيم cytochrome oxidase لذا هي تعبر سالبة لفحص انزيم oxidase. وغالبا ما يتم عزلها من البراز على وسط الاكار الحاوي على سكر اللاكتوز lactose وكاشف للدالة الحامضية pH. فالمستعمرات التي تخمر اللاكتوز سوف تنتج كمية كافية من الحامض لتغيير لون الكاشف كما في شكل (1-8). وتعتبر ببكتريا *E. coli* من مخمرات اللاكتوز في حين ان ببكتريا *Shigella* و *Salmonella* و *Yersinia* غير مخمرة له. كما يمكن للسلاطات الغير مرضية لبكتريا *E. coli* (والمعويات الاخرى المخمرة لللاكتوز) ان تظهر في البراز بصورة طبيعية (العائد للشخص الغير مريض). وطالما كان التفريق بين سلالات ببكتريا *E. coli* الممرضة وغير الممرضة صعبا، لذا كانت الانواع الغير مخمرة لللاكتوز هي الوحيدة الممكن تشخيصها في البراز على انها ممرضات حقيقية. كما يمكن عزل افراد العائلة المعوية من مواقع اخرى غير البراز مثل البول او الدم والتي يتم تشخيصها بايوكيائيا (على سبيل المثال باستخدام نظام API 20E). كما يمكن استخدام نظام التمييز المصلي لتفريق بعضها عن بعض باستخدام اعداد نوعية للمستضدات O لمتعدد السكريات الدهني (lipopolysaccharide) و H للاسواط و K للمحفظة.

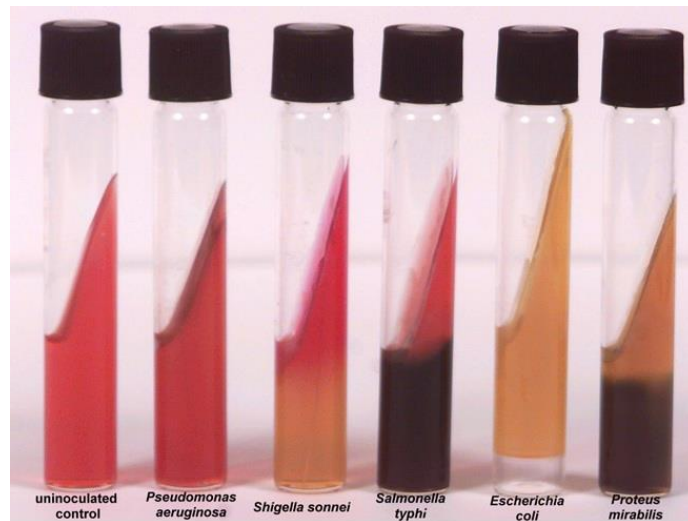


الشكل 8-1 A - ظاهرة العج Swarming لبكتريا *Proteus* على الوسط الصلب

B- فحص اليورينز



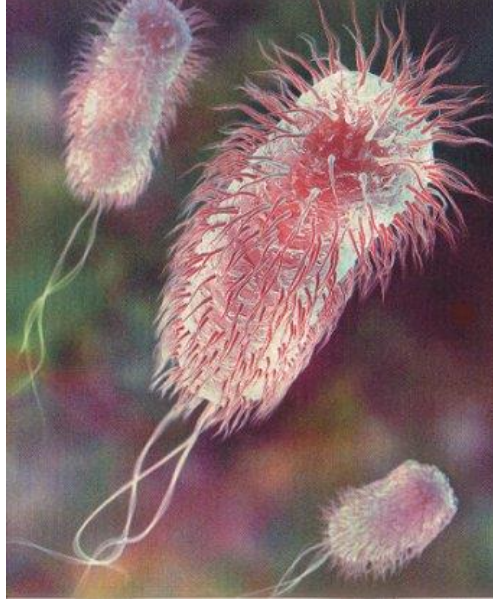
الشكل 8-2 نمو افراد العائلة المعوية على وسط المكونكي



الشكل 8-3 نمو افراد العائلة المعوية على وسط اكار الحديد ثلاثي السكريات TSI agar

الايشيريشيا القولونية *Escherichia coli*

ليس من السهولة التمييز عند مستوى الانواع بين بكتريا *E. coli* (شكل 4-8) و *Shigella*. ولكن لتفادي هذا الاشكال ولاسباب عملية فأنا نقول انها لاينتميان لنفس الجنس، وفي نفس الوقت نقول انه ليس من المستغرب ان هنالك الكثير من التداخل بين الامراض التي يسببها هذين الكائنين.



الشكل 4-8 الايشيريشيا القولونية *E. coli*

1. الايشيريشيا القولونية المرضية المعوية (EPEC) *Enteropathogenic E. coli*

لقد وجدت انماط مصلية معينة لهذه البكتريا في اسهال الاطفال وبأستخدام اليات التحليل الجينية وجد ان هذه السلالات مختلفة عن تلكم الانواع المدرجة ادناه. فهناك آفات مميزة شكليا بتدمير الزغابات microvilli دون غزو العامل الممرض والذي يتضح ان التصاقه هو المهم في امراضه. والعلامات السريرية تتمثل بالحمى fever والاسهال diarrhea والتقيؤ vomiting والغثيان nausea مع غائط غير دموي.

2. الايشيريشيا القولونية السمية المعوية (ETEC) *Enterotoxigenic E. coli*

وهذه تسبب اسهال شبيه بالكوليرا ولكنه بدرجة أخف، وتسبب ايضا ما يسمى "باسهال المسافرين travellers diarrhea". كما تنتج نوعين من الذايفانات المشفرة بلازميديا.

- الـذيفان الغير مستقرة حراريا Heat labile toxins والمـشابهة لسم الكوليرا cholera toxin، الذي يمتلك لنشاط انزيمي من نوع Adenyl cyclase وانتاج الـاذنين احادي الفوسفات AMP مع زيادة في افراز الماء والايونات.
- الـذيفان المستقرة حراريا Heat stable toxins ذات نشاط انزيمي من نوع Guanylate cyclase مع تثبيط لامتصاص الـايونات في امعاء الانسان ويرافق الـذيفانين اعلاه من حيث النتائج اسهال مائي وحمى وغثيان.

3. الـايشيريشيا القولونية المعوية الغازية (EIEC) *Enteroinvasive E. coli*

وهذه تنتج الـدزنتري (من الصعوبة تمييزها سريريا عن مرض shigellosis).

4. الـايشيريشيا القولونية المعوية النزفية (EHEC) *Enterohemorrhagic E. coli*

وهذه نمطها المصلي هو O157:H7. وهناك انماط اخرى ولكن معروفة بشكل اقل منها تسمى "non-O157 EHEC" كما وتسبب امراضا اقل حدة من النوع O157:H7 ولكن القليل جدا منها يمكن ان يسبب اعراضا اشد. وتعتبر الانماط المصلية O26 و O111 و O103 هي الاكثر شيوعا لهذا النوع المرضي في اوربا والولايات المتحدة الامريكية.

تستطيع هذه الكائنات ان تنتج التهابا قولونيا نزفيا hemorrhagic colitis والذي يتميز بأسهال دموي غزير مع بعض كريات الدم البيضاء القليلة ويكون المريض بلا حمى afebrile patients. كما يمكن لهذه الكائنات ان تنتشر الى مجرى الدم منتجة متلازمة انحلال الدم البولي الجهازية systemic hemolytic-uremic syndrome (يتميز بفقر الدم الانحلالي hemolytic anemia، وقلة الصفيحات thrombocytopenia والفشل الكلوي kidney failure). وان انتاج ذيفان فيرو Vero toxin (وهو مشابه لـذيفان shiga لذا فهو معروف بـذيفان shiga-like) مرتبط كثيرا بهذه المجموعة من الكائنات الحية، وهذا الـذيفان يشفر له بواسطة عاثي مستذيب lysogenic phage. وفي نفس الوقت فإن الـذيفان الحال للدم hemolysins والذي يشفر له بلازميديا يعتبر من الـذيفانات المهمة في امراضيتها.

وطالما انها تنتج ذيفان shiga-like لذا فهي غالبا تدعى الاشيريشيا القولونية المنتجة لذيفان الشيكافا
Shiga toxin-producing E. coli وللاختصار STEC، وتدعى كذلك verocytotoxic
E. coli (VTEC).

كما ملاحظ من اعلاه ان هنالك على الاقل اربع امراض مميزة، مع ذلك فأن هذه المجموعات عموما
 ليست متميزة في التشخيص المختبري والاعلاج يعتمد على الاعراض التي تظهر على المريض حيث تعطى
 عادة السوائل المعوضة كعلاج اولي ولا تعطى المضادات الحيوية الا في الحالات الشديدة او الامراض التي
 تقدمت الى مرحلة الاصابات الجهازية (مثل متلازمة الانحلال الدموي البولية
 (hemolytic-uremia syndrome).

كما ان هنالك صنفان رئيسيان من الالهلاب pili التي تنتجها بكتريا *E. coli* وهما الالهلاب
 الحساسة لسكر المانوز والالهلاب المقاومة لسكر المانوز. حيث ترتبط المقاومة للمانوز الى البروتينات السكرية
 المحتوية على المانوز وترتبط الحساسية له الى الجانب النخاعي cerebrosides من النسيج الطلي للمضيف،
 وهذا الاتصال يسمح لها بالاقامة وتكوين المستعمرات.

الشيكافا *Shigella*

ينتمي لجنس بكتريا الشيكافا *Shigella* اربعة انواع وهي: *S. flexneri* و *S. boydii* و
S. sonnei و *S. dysenteriae* وجميعها تسبب الدزنتري (الزحار) العصوي bacillary dysentery
 او shigellosis الذي يتميز بالبراز الدموي المرتبط بالآلام معوية. وتغزو هذه البكتريا طبقات لانسجة
 الطلائية المبطنة دون ان تحرقها، وعادة ينتج الزحار في غضون 2-3 ايام عندما تدمر هذه البكتريا طبقات
 الانسجة الطلائية المبطنة للامعاء وغالبا يكون البراز مصحوبا بمخاط ودم وجذب لكريات الدم البيضاء
 الى منطقة الاصابة لذا يمكن رؤيته في البراز ايضا كقيح. مع ذلك فأن الاسهال المائي يلاحظ دائما مع عدم
 وجود ادلة على الاصابة بالزحار.

يشفر ذيفان الشيكافا shiga toxin كروموسوميا ويلعب دورا كذيفان معوي enterotoxin
 وعصبي neurotoxin وسام خلوي cytotoxic. فهو كذيفان معوي يمكن ان يحدث مرضا سريريا

كألسهال. ويثبط هذا الديدان تصنيع البروتين بعمله على الرايوسوم 70S ribosome ويحلل تحت الوحدة الرايوزية 28S rRNA. وفي المقام الاول يصيب هذا المرض الاطفال عن طريق الاتصال بين البراز والفم fecal-oral (أي عن طريق مواد ملوثة بالغائط تصل الى الفم او باليد الملوثة وغيرها)، ويمكن للبالغين ان يلتقطوه من الاطفال او من الطعام الملوث المصنع يدويا والمصدر بالحالتين هو اليد الغير مغسولة (الملوثة) وهنا يكون البالغين مستودع للمرض فقط.

ومن الامور التي يُهتم بها بشكل استثنائي هو متابعة حالة الجفاف المصاحبة لهذا المرض. وبشكل قطعي لا يمكن ان يشخص الاسهال المعتدل على انه مرض الزحار shigellosis. ويعالج المرضى بالزحار الشديد بالمضادات الحيوية مثل الامبسيلين ampicillin. وعلى العكس من الاصابة بالسالمونيلا salmonellosis فأن المرضى يستجيبون للعلاج مما يؤدي الى تقلص مدة المرض.

السالمونيلا *Salmonella*

استنادا على الدراسات الوراثية فهناك نوعا واحدا لجنس السالمونيلا *Salmonella* وهو *Salmonella enteric*. وعلى الطرف الاخر وبأستخدام اجسام مضادة مناسبة تم تشخيص أكثر من 200 نوع مستضدي لهذه البكتريا. ولكن هنالك انواعا قليلة شائعة مرتبطة ببعض الامراض التي تصيب الانسان وهي *S. enteritidis* و *S. cholerae-suis* و *S. typhi*.

ويعتبر مرض salmonellosis هو الاصابة الشائعة لبكتريا السالمونيلا والذي تسببه انماط مصلية متنوعة (اكثرها شيوعا النوع *S. enteritidis*) والتي تنتقل عبر الغذاء الملوث مثل الدواجن والبيض. وهذه البكتريا لا تحتوي على مستودع بشري وتظهر اعراض المرض عادة كألتهاب معويا gastroenteritis مصحوبا بالغثيان والتقيؤ واسهال غير دموي ويستمر عادة بين 2-5 ايام. وهذه البكتريا تشبه الشيكلا حيث تغزو النسيج الطلائي البطن للامعاء لكنها لا تسبب اصابات جهازية. وهنا يجب ان نذكر ان العلاج بالمضادات الحيوية في الحالات salmonellosis الغير مصحوبة بمضاعفات (وهي الغالبة) غير مفيد. كما ان النوع *S. cholerae-suis* (وهو الاقل شيوعا) يمكن ان يسبب تسهما دمويا septicemia بعد الغزو لذا في مثل هذه الحالة العلاج بالمضادات الحيوية يكون مطلوبا.

ان اشد حالات الاصابة بالسالمونيلا هي التيفؤيد typhoid (وهو حمى معوية enteric fever) تسببها بكتريا *Salmonella typhi* والتي تعتبر واحدة من أكثر المسببات المرضية الوبائية انتشارا عبر التاريخ وما زالت موجودة في دول العالم الثالث. ممكن ان تنتقل هذه البكتريا من المستودع البشري او من مصدر مائي (اذا كانت الظروف الصحية سيئة) او عبر الغذاء الملوث. وتغزو بشكل اولي البطانة المعوية الطلائية (خلال هذا الطور الحاد يمكن ملاحظة اعراض الالتهاب المعوي)، وبعد ذلك تخترقه البكتريا في غضون الاسبوع الاول وتعبر الى مجرى الدم حيث ينتشر في خلايا البلاعم الكبيرة، ويرافقه عادة تسمم دموي مؤقت لتستقر البكتريا اخيرا في المرارة gall bladder، ولتطرح البكتريا بعد ذلك في الامعاء في غضون اسابيع. في هذا الوقت يمكن ملاحظة الالتهاب المعوي المصحوب بالاسهال مرة اخرى. ويلعب مستضد Vi (مستضد المحفظة) دورا في امراضية التيفؤيد. وتعتبر حالة الناقلين للمرض شائعة، لذا انسان واحد (يتعامل مع الطعام) يمكن ان يسبب انتشار واسعا لهذه البكتريا. العلاج بالمضادات الحيوية ضروري، في حين ان التلقيح غير مؤثر ولا يستخدم في الغالب.

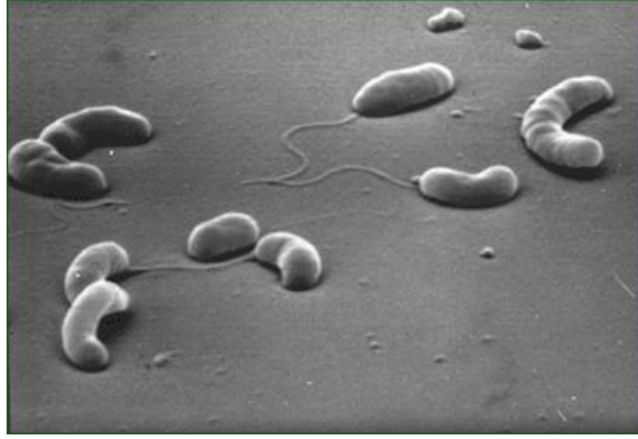
اليرسينيا *Yersinia*

تعتبر بكتريا *Yersinia enterocolitica* المسبب الرئيسي للالتهابات المعوية (المتلازمة السريرية الرئيسية) في الدول الاسكندنافية ودول اخرى مثل الولايات المتحدة الامريكية. وتغزو البكتريا البطانة المعوية عادة بدون انتشار جهازى (اي الى مجرى الدم). وتتميز الاصابة بالاسهال والحمى وآلام في البطن. مع ذلك يمكن رؤية اعراض جهازية بعد التجرثم الدموي bacteremia. وتنتقل هذه البكتريا عبر الحليب او الماء الملوث بالبراز بواسطة الحيوانات الاليفة او تناول منتجات اللحوم. وتعزل بشكل جيد في وسط اغنائي مبرد حيث ان هذه البكتريا تستطيع العيش عند تثليجها في حين بقية الانواع البكتيرية لا تستطيع. وهنالك انواع اخرى مشابهه ولكن تسبب مرض اقل شدة منها مثل بكتريا *Y. pseudotuberculosis*. وهنا يجب ان نذكر انه يوصى العلاج بالمضادات الحيوية.

انواع بكتريا الضمة *Vibrio species*

وهي عصيات سالبة لكرام ذات شكل يشبه الضمة (comma shaped) وهي اختيارية لاهوائية ولكنها موجبة لفحص انزيم الاوكسيداز oxidase positive وذات مستعمرات كبيرة صفراء على وسط Thiosulfate-Citrate-Bile salts-Sucrose. واهم الانواع التابعة لها هي *Vibrio cholera* المسبب لمرض الكوليرا، وهي ذات متطلب غذائي بسيط بحيث يمكن تنميتها بسهولة. يمكن ان نجد *Vibrio cholera* في براز الشخص المصاب الذي ينتهي به الى مصادر المياه إذا لم تعالج مياه الصرف الصحي، وهكذا سوف تنتقل البكتريا عبر شرب الماء الملوث او تناول الطعام بعد تلوثه بالمياه. تستطيع هذه البكتريا العيش في المياه العذبة، وكذلك في المياه المالحة مثل باقي الانواع التابعة لهذه المجموعة. لذا يعتبر مرض الكوليرا من الامراض الرئيسية في دول العالم الثالث. وفي بعض الاحيان يلاحظ في اوربا والولايات المتحدة الامريكية في المسافرين الدوليين، على الرغم من انه احيانا يلاحظ بعد تناول طعام البحر. وفي حال وجود هذه البكتريا في الامعاء تلتصق الى البطانة المعوية الطلائية دون ان تخترقها، وان التصاقها الى الزغابات مهم في امراضيتها. وعندها سيتم افراز ذيفان الكوليرا cholera toxin.

ويشفر ذيفان الكوليرا المدعو "Cholera toxin" كروموسوميا ويتكون من نوعين من الوحدات (A و B). ترتبط الوحدة B الى الجانب العقدي gangliosides على سطح الخلايا الطلائية والذي يسمح بعد ذلك لدخول القطعة A الى داخل الخلية من خلال قناة كارهة للماء تجهزها الوحدة B خلال الجدار الخلوي. وتحفز القطعة A عملية ADP-ribosylation للمعقد التنظيمي والذي يؤدي الى ظهور نشاط لانزيم adenylate cyclase في الغشاء الخلوي للخلايا الطلائية في الامعاء مما ينتج عنه الانتاج الفائق للادين احادي الفوسفات AMP الذي يحفز بدوره على افراز هائل للايونات والماء في التجويف المعوي مما يؤدي الى الجفاف والموت (في حالة عدم علاجه) ولا يرافق هذا المرض اسهالا دمويا. ولهذا فأن العلاج الرئيسي هو بتعويضه بالسوائل. كما يمكن استخدام المضادات الحيوية مثل التتراسيكلين tetracycline كعلاج اضافي لذلك. ويعتبر التلقيح فعال جزئيا لكن لا يوصى به في العادة، لكنه يستخدم مع المسافرين الدوليين.



الشكل 5-8 بكتريا الضمة تحت المجهر الالكتروني

وتنتقل بكتريا *Vibrio parahaemolyticus* عادة عند تناول طعام البحر الخام لذلك فهي لا ترى بشكل شائع في البلاد التي لا تتناول هذا النوع من الطعام. ومن الملاحظ ان هذه البكتريا تنمو بشكل جيد في التراكيز الملحية العالية.



الشكل 6-8 نمو بكتريا الضمة على وسط Thiosulfate-Citrate-Bile salts-Sucrose (TCBS)

الكومبايلوبكتر *Campylobacter* والهليكوبكتر *Helicobacter*

هاتين المجموعتين سالتان لكرام وذات اشكال منحية curved او حلزونية spiral shaped ومرتبطتان وراثيا.



الشكل 7-8 الكمبايلوبكتر تحت المجهر الالكتروني

يعتبر النوع *Campylobacter jejuni* أكثر الانواع التابعة لجنس الكومبايلوبكتر والمسببة للاصابات البشرية شيوعا. تحتاج هذه البكتريا الى تراكيز قليلة من الهواء لذا تدعى microaerophilic وتنمو بشكل جيد عند درجة حرارة 42°م، لذا فهي تعزل بشكل مستمر تحت هذه الظروف وبأستخدام اوساط زرع انتقائية selective media. وهي تصيب القناة المعوية لانواع مختلفة من الحيوانات مثل الماشية والاعنام حيث تعتبر المسبب الرئيسي للاجهاض فيها. وتنتقل الى الانسان عبر الحليب او منتجات اللحوم. والاصابة الشائعة له هي الاسهال المائي ولكن الزحار هو الاكثر شيوعا. وتغزو هذه البكتريا البطانة المعوية ولكن بشكل اقل من الشيكيلا. وتمتاز الاصابة بهذا البكتريا بالشعور بتوعك malaise والحمى وآلام في البطن ومظاهر متعددة اخرى، كما يمكن مشاهدة تجرثم الدم bacteremia في حالات قليلة جدا. كما يمكن علاجها بأستخدام المضادات الحيوية.

اما بكتريا *Helicobacter pylori* فقد اعتمدت في السنين الاخيرة على انها المسبب الرئيسي لقرحة المعدة stomach ulcers. وتعيش هذه البكتريا بشكل مزمن في وعلى الطبقة المخاطية للمعدة stomach mucosa للانسان. ان زراعة هذه البكتريا هي الوسيلة المفضلة لتشخيصها ولكنها قد تغيب في بعض الحالات. وتتميز هذه البكتريا بأنتاجها لانزيم urease الذي يولد الامونيا وثاني اوكسيد الكربون، وتساعد هذه الصفة في كشف وتحديد هذا النوع البكتيري. ان انتاج انزيم urease بكميات كبير يمكن اكتشافه مباشرة في الغشاء المخاطي للعينات بعد التنظير. وبطريقة اخرى يمكن التحري عن ثاني

او كسيد الكربون المعلم بالكاربون (^{13}C) او (^{14}C) في النفس بعد التغذية باليوريا المعلمة labeled urea. وتعتبر الامونيا عي عامل الامراضية الاول لكونها تعادل حموضة المعدة موضعيا. ويجب الاشارة هنا الى ان استخدام المضادات الحيوية يساعد على ازالة الممرض وشفاء القرحة المعدية ويجنبها من الاصابة المتكررة.

ومن ما تقدم يجدر الاشارة الى ان اتخاذ التدابير الصحية اللازمة لمعالجة مصادر المياه تمنع تلوثها بمصادر الصرف الصحي، والتي تعتبر المسبب الاول للأوبئة بالمرضات المهددة للحياة مثل الكوليرا والتيفوئيد والتي من النادر مشاهدتها في الدول الغربية لكنها في نفس الوقت شائعة في بلدان العالم الثالث. كما ان امراض اخرى اقل حدة مثل salmonellosis و EHEC بقت شائعة بسبب تناول منتجات اللحوم الملوثة. وكذلك بكتريا الشيكيلا التي اتخذت من الانسان مضيف لها والتي من الصعب القضاء عليها. كما ان التلقيح نادرا ما يستخدم، ويعتبر في الحقيقة طريقة مكلفة مقارنة بمعالجة مياه الصرف الصحي. ويستخدم احيانا العلاج بالمضادات الحيوية في الاصابات الموضعية الشديدة ولكنه يستخدم دوما في الامراض الجهازية التي تسببها هذه الانواع البكتيرية.



الفصل التاسع

مسببات التهابات الحروق والجروح

الزائفة الزنجارية *Pseudomonads aeruginosa*

وهي بكتريا هوائية وعصوية سالبة لكرام وتمتلك سوط قطبي. كما انها موجبة لاحتبار انزيم الاوكسيداز oxidase، على النقيض من العائلة المعوية Enterobacteriaceae. وتوجد هذه الكائنات في اغلب البيئات المحيطة مثل الماء والتربة والهواء.

كما ان سمية بكتريا الزوائف متأتية من انتاجها للذيفان A وهو ADP ribosylates وelongation factor-2 (EF-2) (ويستخدم عامل الاستطالة -2 في صناعة البروتينات). وفي هذا فهو يشابه ذيفان الخناق.

وتعتبر الزوائف الزنجارية *Pseudomonads aeruginosa* من بين اهم الانواع التابعة لجنس الزوائف *Pseudomonas* المسببة للاصابات المرضية للانسان، على الرغم من وجود انواع اخرى ذات اهمية سريرية ايضا. وبشكل طبيعي فأن الاشخاص الذين يمتلكون جهاز مناعي متضرر (اي يعانون من نقص المناعة) مثل المصابين بمرض نقص المناعة المكتسب HIV والمستلمين للاعضاء المزروعة ومرضى الحروق معرضين للاصابة ببكتريا الزوائف مما يؤدي الى ارتفاع احتمالية الوفاة (قد ترتفع الى 90٪ في حالات الاصابات القلبية). وفي حالات الحروق والجروح يحصل تدمير للاوعية الدموية مما يعني محدودية وصول الخلايا البلعمية التي تعمل بشكل طبيعي على تنظيف منطقة الاصابة من الممرضات. كما ان مرضى التليف الكيسي cystic fibrosis معرضين لخطر الاصابة ايضا طالما ان حصول تحول في النسيج الطلائي المبطن للقناة التنفسية شائع مما يتيح استعماره من قبل البكتريا وتتطور الحالة الى الالتهاب الرئوي. ويمكن رؤية هذه الحالة في الاطفال ايضا الذين قد يعانون من نوبات متكررة من الالتهاب الرئوي الزائفي pseudomonad pneumonia مما يؤدي الى ارتفاع درجة الحرارة والسعال والصفير عند التنفس وانتفاخ البطن وصعوبة في التنفس والزرقة cyanosis. وغالبا ما يصاحب هذه الحالة فقدان الوزن.

تعتبر بكتريا الزوائف *Pseudomonads* من الممرضات الانتهازية. كما ان اكتساب الاصابة بهذه البكتريا في المستشفيات nosocomial infections شائعة لاسيما في وحدات العناية المركزة مع امكانية

الاصابة بالالتهاب الرئوي المميت الذي تصاحبه اعراض تشمل السعال والقشعريرة وصعوبة في التنفس والزرقة. وعلاوة على ذلك فإن الطبقة المخاطية slime layer التي يتم انتاجها على سطح هذه البكتريا، مما يعطي البكتريا صفة مقاومة عملية البلعمة anti-phagocytic مما يجعل ابتلاعها من قبل بلاعم الجهاز المناعي صعبا، علاوة على ذلك فإنه يساعد على الالتصاق بسهولة إلى خلايا أخرى. كما تتميز هذه البكتريا بآنتاجها للذيفانات المدمرة للأنسجة.

ومن الشائع ان يؤدي الاصابة بالزوائف الزنجارية الى تجرثم الدم bacteremia. كما يمكن ان تصاب الصمامات القلبية خصوصا عند استخدام المخدرات عبر الوريد. وتشمل الاعراض الشعور بالضييق العام مع حمى مع آلام في العضلات والمفاصل.

كما يمكن لبكتريا الزوائف *Pseudomonads* ان تصيب الجلد نتيجة للاستحمام في المياه الملوثة، مما يؤدي إلى طفح وحكة على خلاف الافراد الاصحاء. وهذا هو ما يسمى ب "التهاب جريبات الحوض الساخن hot tub folliculitis". أحيانا يمكن أن تكون اصابات الجلد هذه شديدة ويتبع عنها صداع والتهاب العيون والمعدة وآلام الصدر والأذن. ويمكن أن تؤدي أيضا إلى إصابة الأنسجة الرخوة والعظام والمفاصل ويمكن ان تنتشر البكتريا أيضا إلى هذه المواقع عبر تجرثم الدم. ويمكن ان ينتج عن طريق الجروح المصابة رائحة فاكهة مميزة وافرازات خضراء مزرققة (بايوسيانين pyocyanin).

من بين الاصابات الاخرى الناجمة عن بكتريا الزوائف هي التي تصيب المسالك البولية، وغالبا ما تكون نتيجة لاستخدام القسطرة أو الجراحة، كما يمكن ان تسبب خراجات الدماغ والعينين والاذنين والتهاب السحايا. وان حكة السباح هي اصابة حميدة بهذه البكتريا عبر قناة الأذن ولكن يمكن ان يعاني المرضى من كبار السن من اصابات اذنية يمكن ان تهدد حياتهم التي قد تسبب في بعض الاحيان الشلل في عضلات الوجه. كما ان حكة او اثاره القرنية يمكن أن تؤدي إلى الاصابة التي ينتج عنها تقرحات القرنية وإذا تركت دون علاج يمكن أن تسبب تضرر شديد لها وفقدان للبصر. وان بعض علاجات العين التي تتضمن استخدام العدسات اللاصقة ولفترات طويلة يمكن ان يؤدي الى تفاقم الاصابة.

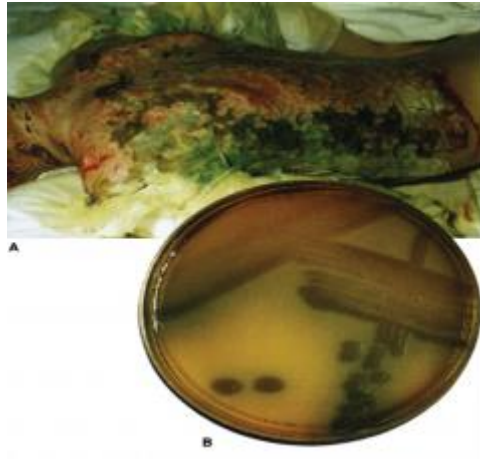
يتضمن تشخيص الاصابة بالزوائف انتاج اصباغ البايوسيانين pyocyanin (الازرق والاخضر) واصباغ الفلوريسين fluorescein (الاخضر المصفر والمضيء) وكذلك التفاعلات البايوكيميائية مثل

اختبار انتاج الاوكسيداز (oxidase test) ورائحة الفواكه المميزة المرافقة لنموها على الوسط الزرعي. وطالما كانت اصابة المستشفيات بالزوائف شائع لذا فأن وجود البكتريا ليس كافيا لاعتبارها مصدر للالصابة. كما وتستخدم تقنيات اشعة X لتقييم الانسجة العميقة واصابات العظام.

وتعتبر مقاومة بكتريا *Pseudomonads* للمضادات الحيوية المختلفة من المشاكل التي تواجه علاجها. وعادة يستخدم اثنين من هذه المضادات الحيوية بشكل تآزري لمدة تصل الى 6 أسابيع، إما عن طريق الفم أو عن طريق الوريد، وتستخدم قطرات المضادات الحيوية كذلك في علاج اصابات العين. وقد تتطلب حالات اصابات الانسجة العميقة مثلما في المخ أو المفاصل أو العظام الى اجراء جراحة لإزالة الانسجة المتضررة. وعلاوة على ذلك، قد يكون من الضروري البتر في اصابات الأطراف في مرضى الجروح.



1-9 الغرغرينة المتسببة بواسطة بكتريا *Pseudomonads aeruginosa*



الشكل 2-9 اختلاط اللون الازرق للبايوسيانين مع اللون الاصفر للنسيج والذي يمكن رويته في الاوساط الاختبارية

اللاهوائيات Anaerobes

اللاهوائيات الاجبارية obligate anaerobes هي بكتريا لا تستطيع ان تعيش بوجود جهد اكسدة واختزال عالي (redox potential) او بمعنى اخر بوجود محتوى اوكسجيني عالي. فخلال العمليات الايضية تستطيع البكتريا ان تنتج مواد سامة ثانوية من الاوكسجين (تشمل بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 وجذور السوبراوكسيد superoxide)، في نفس الوقت تفتقر البكتريا اللاهوائية الاجبارية لانزيمات معينة (تشمل انزيم superoxide dismutase وانزيم catalase) والتي تعمل على ازالة سمية تلك المواد.

الاصابات بالبكتريا اللاهوائية

لا تستطيع اللاهوائيات الاجبارية ان تنمو في الانسجة السليمة وذلك لمحتواها الاوكسجيني. وعندما تصاب الانسجة يتم تحديد تزويدها بالدم والاوكسجين، وبذلك يتم توفير ظروف ملائمة للنمو الانتهازي للبكتريا اللاهوائية الاجبارية، بحيث يمكن ان يصيب اكثر من نوع بكتيري واحد لنفس الموقع. وان حدوث اصابة متزامنة بالبكتريا اللاهوائية الاختيارية facultative anaerobes (والتي تستخدم بالفعل الامداد الاوكسجيني المتضائل) يشجع على نمو البكتريا اللاهوائية الاجبارية.

كما ان جميع انواع اللاهوائيات المتواجدة في النبات الطبيعي للانسان هي من الانواع غير المكونة للسلبورات البكتيرية وغالبا ما تحدث الاصابات اللاهوائية من هذا المصدر. مع ذلك فان تلوث الجروح يمكن ان يُحدث اصابات بالبكتريا اللاهوائية المكونة للسلبورات (مثل بكتريا *Clostridium*) وهذه الانواع البكتيرية شائعة في البيئات المحيطة مثل التربة. كما ان انتاج السموم الخارجية exotoxins في اللاهوائيات الغير مكونة للسلبورات يكون نادرا على العكس من اللاهوائيات المكونة للسلبورات.

وتظهر البكتريا اللاهوائية الاجبارية بأعداد كبيرة في الامعاء (تشكل 95-99% من مجموع الكتلة الجرثومية)، كما تتواجد ايضا في الفم وفي المسالك البولية التناسلية وخاصة للاناث، وان اغلب الاصابات الشائعة التي تنتج من العمليات الجراحية الباطنية او من خلال الاصابات المعوية الاخرى هي بواسطة العائلة المعوية *Enterobacteriaceae* (انواع بكتيرية لاهوائية اختيارية) وبكتريا

Bacteroides fragilis (لاهوائية اجبارية) وهي تشكل المكون الاقل للنبيت الطبيعي في القناة المعوية وهذا يوضح نقطة مهمة في ان هنالك كائنات معينة اكثر استعدادا لإحداث اصابات انتهازية من غيرها.

التشخيص في المختبرات السريرية

هنالك نوعان من الانظمة الشائعة الاستعمال: النظام البايوكيميائي و/ او التشخيص بواسطة كروموتوغرافيا الغاز gas chromatographic لمنتجات التخمر المتطايرة (مثل الاحماض الدهنية ذات السلاسل القصيرة والكحولات).

كما ان هنالك دائماً مشاكل ترافق عملية تشخيص الاصابات بالبكتريا اللاهوائية وذلك لانها في كثير من الاحيان تستحصل من النبيت الطبيعي (تتواجد طبيعياً فيه). لذا يجب على المرء ان يتأكد من انها ليست معزولة من الملوثات. كما يجب الانتباه الى ان لا تختلط النماذج اثناء عزلها او نقلها الى المختبرات السريرية بالهواء، فعندها يمكن ان تكون البكتريا غير قابلة للعزل. كما ان النمو البطيء للبكتريا (بسبب ضعف كفاءة عمليات التخمر) يعني ان عملية العزل يمكن ان تأخذ عدة ايام او أكثر.

الاهوائيات الغير مكونة للسبورات والمهمة سريريا

- العصويات السالبة لكرام مثل *Bacteroides* (ومنها *B. fragilis*) و *Fusobacterium*.
- العصويات الموجبة لكرام مثل *Actinomyces* و *Arachnia* و *Eubacterium* و *Bifidobacterium* و *Lactobacillus* و *Propionibacterium*.
- المكورات الموجبة لكرام مثل *Peptococcus* و *Peptostreptococcus*.
- المكورات السالبة لكرام مثل *Veillonella* و *Acidominococcus*.

بكتريا *Bacteroides fragilis*

وهي من اهم الانواع البكتيرية اللاهوائية الاجبارية الغير مكونة للسبورات التي تسبب امراضا سريرية. وتمتلك محفظة مميزة تشترك في امراضيتها طالما انها مضادة لعملية البلعمة anti-phagocytic واشترائها المباشر في تكوين الخراجات.

كما وتنتج هذه البكتريا الذايفانات الداخلية endotoxin والتي تختلف في تركيبها عن الذايفان الداخلي النموذجي ويمتاز ايضا بسمية منخفضة.

اللاهوائيات المكونة للسبورات (المطثيات *Clostridium* انموذجا)

وهي عصيات موجبة لكرام، تتواجد بصورة طبيعية في البيئة المحيطة (التربة بشكل خاص) وكذلك في امعاء الانسان والحيوان.

مطثيات الكزاز *C. tetani*

عصويات موجبة لكرام تمتاز بتكوينها للسبور الطرقي، وهي شائعة في التربة والغبار وبراز الحيوانات. ويؤدي تلوث الجروح التي توفر ظروف لاهوائية الى تنمية سبورات هذه البكتريا والاصابة بمرض الكزاز tetanus (النادر الى حد ما في الدول الغربية) الفتاك نسبيا. يحدث الموت في 11٪ من الحالات التي معظمها من المرضى المسنين (اكثر من 60 عام). ومرض الكزاز معروف كذلك "بالفك المغلق lock jaw" وذلك لعدم قدرة المريض على فتح فمه نتيجة للشلل العظلي. وندرة هذا المرض متأية من اللقاح الممتاز واكثر الحالات المشاهدة الان هي في البالغين الذين لم يأخذوا اللقاح من قبل. وحاليا حوالي 60٪ من الحالات هي في البالغين ممن اعمارهم فوق الخمسين عاما. انخفض مرض الكزاز في الفترة بين 1947-2001 من حوالي 600 حالة الى 27 حالة في عام 2001. وقد خفضت اللقاحات حالات الكزاز الولادي neonatal tetanus في دول العالم المتطورة ومن بينها في الولايات المتحدة الامريكية حيث لم يلاحظ سوى حالتين حتى عام 1989، حيث ولدت الحالتين من أمين غير ملقحتين من قبل.

وتكون حالات الكزاز في دول العالم الثالث حوالي النصف في حديثي الولادة حيث يصابون عن طريق الحبل السري الذي يقطع بواسطة سكين ملوثة. مما ينتج عنه موت العديد من المولودين حديثا (حوالي 270 الف في عام 1998). وهذا يحدث عندما لا يوجد لدى الام وقاية مناعية (تلقيح) يمكن ان تعبر الى الاطفال الرضع.



الشكل 3-9 مرض الكزاز عند الاطفال حديثي الولادة



الشكل 4-9 ظاهرة الفك المغلق عن الاطفال بسبب الاصابة بالكزاز

وتحدث الاصابة عادة عندما يدخل السبور الى الجروح والخدوش scratches حيث تنمو وتنتج ذيفان الكزاز. وهذه البكتريا ليست من الانواع الغازية بل تبقى موضعيا في الجروح. كما يمكن ان ينتقل الكزاز ايضا بواسطة العقاقير التي تؤخذ عبر الوريد. ويرتبط ذيفان التيتانوسبازمين tetanospasmin (exotoxin) الى مستقبلات كنكليوسايد ganglioside على العصبونات neurons المثبطة في الجهاز العصبي المركزي حيث يكون الكلاسين glycine هو الناقل العصبي الشائع. وهذا يوقف الانتقال الاعاز العصبي المنفذ إلى العضلات مما يؤدي إلى شلل تشنجي spastic paralysis. ويمكن ان يعمل الذيفان عند الصفائح النهائية للعصب المحيطي الحركي peripheral motor nerve end plates، او الدماغ او الحبل الشوكي او الجهاز العصبي الودي. ولأن هذا المرض يتضمن اشتراك العصبونات المثبطة لذلك ينتج عنه تقلص العضلات.

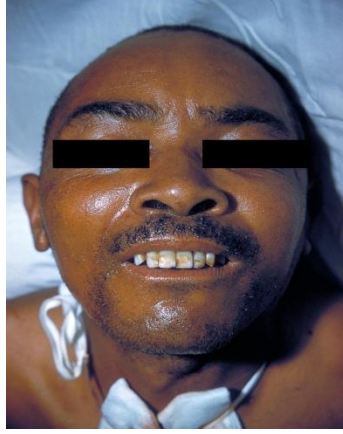
وعموما فإن الشكل الأكثر شيوعا للكزاز هو ان المريض عادة يعاني من الفك المغلق lockjaw (كزز trismus)، وهو تصلب في عضلات الفك والذي ينتج عنه عدم القدرة على فتح الفم أو الابتلاع مما

يؤدي إلى ظهور ابتسامة ساخرة (تكشيرة سر دونية risus sardonicus). وقد يتأثر الكلام نتيجة لتشنج الحبال الصوتية. وإن تقلص العضلات الشديد يمكن أن يتسبب حتى في كسر العظام وينتج عن ذلك في كثير من الأحيان تشنجات تدوم لدقائق على مدى أسابيع ويمكن أن تستمر إلى أن تحصل الوفاة. وفي الغالب يعاني المريض من الحمى (ترتفع من 2 إلى 4 درجات) مع التعرق، وارتفاع معدل ضربات القلب وضغط الدم. كما يمكن أن يعاني مريض الكزاز الراقدين في المستشفى من الإصابات البكتيرية المرتبطة بالمستشفيات nosocomial infections. وغالبا ما يكون الالتهاب الرئوي من مضاعفات المرض المتأخرة.

تظهر أعراض الكزاز في المتوسط بعد حوالي ثمانية أيام من التعرض للإصابة بالكزاز (على الرغم من أن فترة الحضانة يمكن أن تكون قصيرة بقدر ثلاثة أيام وإذا طالت تكون بعد ثلاث أسابيع). ويبدو أن فترة الحضانة تعتمد على المسافة بين موقع الإصابة من الجهاز العصبي المركزي. في حديثي الولادة متوسط فترة الكمون اسبوع تقريبا.

كما أن الكزاز الرأسي cephalic tetanus مرض نادر يشمل الأذن الوسطى. ويمكن أن تؤثر على أعصاب الجمجمة cranial nerves. وأن الكزاز المحلي هو نادر أيضا ويتجلى كتقلصات عضلية موضعية في منطقة الإصابة. والحالات القاتلة منه تكون قليلة.

كما أن تلقيح الاطفال بذييفان الكزاز المضعف tetanus toxoid يمكن ان يزيل هذا المرض من المجتمع. ويتكون لقاح الكزاز من ذييفان الكزاز المضعف (باستخدام الفورمالين) والذي له القدرة على ان يحفز انتاج اجسام مضادة للذييفان anti-toxin antibodies. ويمكن ان يأتي الذييفان في شكلين: راسب وسائل. والشكل الراسب منه يعجل التحويل المصلي بشكل أسرع ويرفع العيارية الضد سمية. وإذا تلقى الرضع نظام التلقيح بشكل كامل فيمكن ان تحقق له حماية بنسبة 100٪ تقريبا، كما ينبغي ان يأخذ الجرعة المعززة Boosters كل عشر سنوات.



الشكل 5-9 شخص مصاب بالكرزاز وتظهر عليه ظاهرة تقلص عضلات الفك والرقبة والتشخيص عادة ما يعتمد على الاعراض السريرية ويمكن ان يستحصل على البكتريا من الجروح فقط وفي حالات قليلة.



الشكل 6-9 حالة متفاقمة للاصابة بالكرزاز عند البالغين

المطثيات الحاطمة *C. perfringens*

تسبب هذه البكتريا مرض استعمار الجروح (الغرغرينا الغازية gas gangrene) بعد تلوثها بالتربة وبشكل اقل من القناة المعوية. واول ما لوحظت كان في زمن الحرب. ويشير مصطلح الغرغرينا الغازية إلى تورم الأنسجة نتيجة لإطلاق الغاز كأحد نواتج عمليات التخمر التي تقوم بها المطثيات. والغرغرينا الغازية هو من نوع الغرغرينا الرطبة وعلى النقيض من الغرغرينا الجافة التي لا تسببها اصابة بكتيرية. تنتج البكتريا انزيمات عديدة محللة للانسجة تشمل انزيم lecithinase (وهو عبارة عن alpha toxin) وكذلك انزيمات محللة للبروتينات والسكريات. وينتج عن هذا المرض تنخر وتدمير

الأوعية الدموية والأنسجة المحيطة بها، وخصوصا العضلات. يكون هذا الضرر بيئة لاهوائية في الأنسجة المجاورة وهكذا ينتشر الكائن بشكل منتظم. ويمكن ان تحدث الوفاة في غضون يومين. يستخدم في الوقت الحاضر العلاج بالاجسام المضادة للذيفانات بالاضافة الى المضادات الحيوية مع ازالة الانسجة المتضررة، ويعتبر هذا العلاج فعال الى الحد الذي جعل عملية بتر الاعضاء والموت بسببه نادر الحدوث.

إنتاج ليسيثيناز lecithinase بشكل فعال في مختبرات تشخيص هذه البكتريا. وتعتبر هذه البكتريا من المسببات المهمة للتسمم الغذائي التي تسببها سلالاتها المنتجة للذيفانات المعوية enterotoxin.



الشكل 7-9 الغرغرينة الغازية في الارجل

المطثيات الوشيكية *C. botulinum*

يعتبر التسمم الوشيقي نادر ولكنه أحد الاشكال القاتلة للتسمم الغذائي ويسببه ذيفان خارجي قوي يدعى بالذيفان الوشيقي botulinum toxin. يرتبط هذا الذيفان الى مستقبلات على الاعصاب المحيطة peripheral nerves حيث يكون acetylcholine هو الناقل العصبي. ويعمل هذا الذيفان على تثبيط اندفاع الایعاز العصبي مما ينتج عنه شلل انبساطي (رخو) flaccid paralysis وغالبا الموت الناتج من فشل الجهاز التنفسي او القلبي. لا تنو هذه البكتريا في الجهاز المعوي لذلك فهي تصنع الذيفان بشكل مسبق

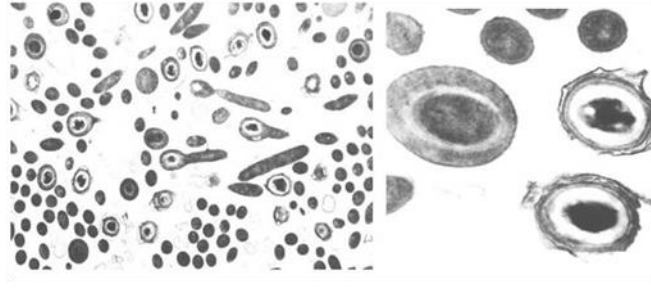
خلال فترة نمو السبور البكتيري المتواجد في علب الطعام الغير معقمة بشكل جيد (خصوصا في المنازل). كما يمكن ان تصاب الجروح بالبكتريا الوشيكية ولكنه نادر الحدوث.

لا تستطيع بكتريا المطثيات الوشيكية *C. botulinum* النمو بسهولة في القناة المعوية وذلك لتنافسها مع النبيت الطبيعي بالاضافة الى احتياجها الظروف اللاهوائية وبيئة منخفضة الحموضة. ويمكن ان يظهر الاستعمار بالمطثيات الوشيكية في الاطفال حديثي الولادة وذلك لكون النبيت الطبيعي لا يزال لم ينشأ بعد. مع ان التسمم الوشيقي في الرضع غير شائع الا انه يعتبر الان أكثر اشكاله انتشارا. ففي الولايات المتحدة الامريكية هنالك حوالي 100 حالة تسمم وشيقي في السنة بحيث ان 75٪ منهم اطفال رضع و25٪ منه متأتين من غذاء ملوث. وهنا يجب ان نعرف ان سبورات هذه البكتريا لها القدرة على البقاء لعدة سنوات.

وتظهر اعراض التسمم الوشيقي بعد تناول الغذاء الملوث بيوم او يومين ولكن احيانا تأخذ فترة اطول تمتد الى اسبوع قبل ان تظهر. وتتمثل الاعراض بتأثر الرؤية والبلع وقد يصاب المريض بالغثيان والامساك، يتبعه شلل العضلات الذي يبدأ عادة في الرأس، وعندما يصل التأثير الى عضلات الجهاز التنفسي ويكون نتيجتها الوفاة. طالما أن البكتيريا لا تنمو في الأمعاء الغليظة للناضجين، فإنه يمكن للرضع ان استيعاب سبورات هذه البكتريا الموجودة في كل مكان في البيئة مثل أكل العسل الملوث بالسبورات والذي يعتبر احد تلك المصادر. والاعراض المبكرة له هنا هي الامساك والشعور بالضيق العام، مع شلل العضلات وصعوبة البلع وشلل في عضلات الرأس بحيث يؤدي إلى ما يسمى بأعراض الطفل المرن floppy baby symptoms المميزة. كما ان ضعف عضلات الجهاز التنفسي يؤدي إلى صعوبات في التنفس وربما حتى الموت. وعندما تصاب الجروح الشديدة فأن الظروف مواتية لنمو المطثيات مما تؤدي إلى أعراض مشابهة للتسمم الغذائي بالمطثيات إلا أن الجهاز المعوي لا يشارك فيه.

وتستخدم الحقنة الشرجية في علاج البالغين لتنظيف القناة المعوية من الديدان وحقن الجسم بالاجسام المضادة للديدان (التي تنتج في الخيول). ومن المهم أن تعطى الاجسام المضادة للديدان في وقت مبكر لتحجيده وحماية النهايات العصبية من الضرر. ولا تستخدم الاجسام المضادة للديدان المستمدة من الخيول مع الرضع الذين اصابو به، ويستخدم بدلا من ذلك الغلوبولين المناعي البشري المضاد للديدان الوشيقي. ولا تستخدم المضادات الحيوية لعلاج التسمم الغذائي، على الرغم من أنها قد تستخدم لعلاج

الاصابات الثانوية، وذلك بسبب احتمال حدوث مزيد من الالتهابات المتحررة نتيجة لتحلل البكتيريا. ويستند علاج الاطفال الرضع في مساعدتهم على التنفس ومن خلال أنبوب التغذية. ويمكن ان يتطلب علاج البالغين أيضا جهاز للتنفس الصناعي وربما وضع قصبه هوائية من خلال شق الرغامى tracheotomy. وعادة ما يحدث الشفاء التام من التسمم الغذائي خلال أشهر وهي الفترة التي تحتاجها لاستبدال النهايات العصبية التالفة.



الشكل 8-9 سبورات بكتريا *C. botulinum* الداخلية والحرية

المطثيات العنيدة *C. difficile*

تتواجد هذه البكتيريا في الجهاز المعوي للعديد من الاطفال لذا يمكن ان تنمو فيه وتستعمره خصوصا عندما يستبدل النبيت الطبيعي للأمعاء عند استخدام العلاج بالمضادات الحيوية. وتعتبر المطثيات العنيدة *C. difficile* منتج للالتهاب المعوي لذا يمكن ان يؤدي الى التهاب القولون الغشائي الكاذب pseudomembranous colitis. وتشمل الأعراض تقلصات في البطن واسهال مائي يبدأ بعد بضعة الأيام (4-8) من بدء العلاج بالمضادات الحيوية. وفي الحالات الخفيفة من الإصابة بهذا البكتيريا لا نجد هناك دم في الإسهال، ولكن في الحالات الشديدة منه، يمكن ان يحصل اسهال دموي وانتفاخ البطن والحمى. ويشمل العلاج وقف استخدام المضادات الحيوية مثل أميسيلين ampicillin. ولكن تتطلب الحالات الشديدة العلاج بمضادات حيوية خاصة مثل الفانكوميسين vancomycin.



الفصل العاشر

المسبقيات Streptococci

المسبقيات Streptococci بكتريا موجبة لكرام ولاهوائية اختيارية ذات خلايا كروية الشكل وتظهر دائما اما بشكل سلسلة او بشكل ازواج، وهي سالبة لفحص انزيم catalase (في حين ان بكتريا العنقوديات Staphylococci موجبة له). وتنقسم المسبقيات الى مجموعات بالاعتماد على المستضدات السطحية، وكل مجموعة يمكن ان تضم واحد او أكثر من الانواع التابعة له. واهم هذه المجاميع هي A و B و D. واهم الاصابات المرضية التي تسبب عن هذه المجاميع هو مرض التهاب البلعوم pharyngitis الذي تسببه بكتريا تابعة للمجموعة A. ولا تنتمي الانواع البكتيرية مثل المسبقيات الرئوية *Streptococcus pneumonia* (المسبب الرئيسي للالتهاب الرئوي pneumonia في الانسان) وبكتريا *Streptococcus mutans* وانواع اخرى من البكتريا التي تدعى المسبقيات المخضرة viridans streptococci (مسببات تسوس الاسنان) الى اي مجموعة لعدم احتوائهم على المستضدات المعتمدة في هذا التقسيم.

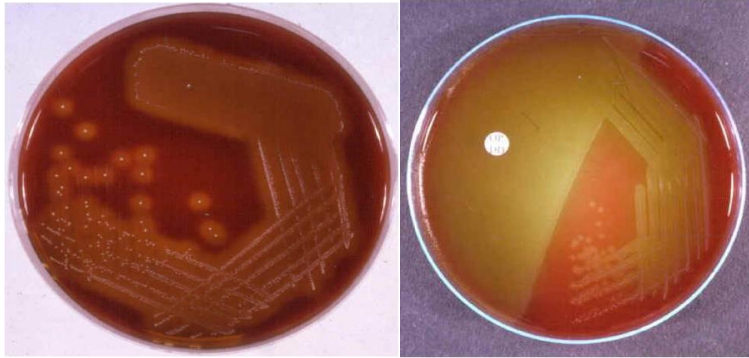
كما ان هنالك ثلاث انواع من التفاعلات المحللة للدم hemolysis reaction (الفا alpha وبيتا beta وكاما gamma) التي يمكن رؤيتها بعد تنمية بكتريا المسبقيات على وسط اكار الدم. ويشار بتفاعل الفا الى التحلل الجزئي للدم مع هالة خضراء ترى حول المستعمرات، اما بيتا فيشار بها الى التحلل التام للدم بحيث تظهر هالة خالية شفافة حول المستعمرات البكتيرية، في حين ان تفاعل كاما يعني عدم تحلل الدم او عدم قدرة البكتريا على تحليل الدم. ويعتبر افراد المجموعة A و B من الانواع البكتيرية المحللة للدم نوع بيتا beta hemolytic في حين ان المجموعة D عادة اما الفا او كاما. وتعد بكتريا *Streptococcus pneumonia* والمسبقيات المخضرة viridans من محلات الدم نوع الفا. وهكذا فأن تفاعل تحلل الدم مهم في تقسيم الانواع العائدة للمسبقيات، ويستخدم جنب الى جنب الاختبارات الكيموحيوية الاخرى في التشخيص السريري لهذه الانواع.



الشكل 10-1 بكتريا المسبقيات تحت المجهر الضوئي



الشكل 10-2 على اليمين يمثل الفحص الموجب للكاتاليز وعلى اليسار الفحص السالب



الشكل 10-3 على اليمين يمثل تحلل الدم من نوع الفا وعلى اليسار تحلل الدم نوع بيتا

مجموعة المسبقيات A (*Streptococcus pyogenes*)

تعتبر المسبقيات القيقية *Streptococcus pyogenes* المسبب التقليدي للتهيج suppurative وتسبب التهابا بلعوميا pharyngitis لا يغزى به البلعوم، كما انه اقل تكرارا من الاصابات الجلدية مثل مرض القوباء impetigo. وكان اول ظهورها في اواسط عام 1900 حيث حصلت مضاعفات خطيرة في اصابات المجموعة A من بكتريا المسبقيات ولكنها بدئت تنخفض تدريجيا وبشكل كبير حتى عام 1970، وهكذا بدء الاهتمام بهذه البكتريا يتضائل. وفي عام 1980 و1990

بدئت تتصاعد حالات الإصابة بالحمى الروماتزمية rheumatic fever (مرض غير قِيحي في القلب) واشكال جديدة من امراض المسبحيات التي تشمل الغازية منها مثل تجرثم الدم ومتلازمة الصدمة السمية toxic shock-like syndrome (مثل تلك التي في العنقوديات الذهبية *Staphylococcus aureus*) وتسمى ايضا بيكتريا اكلة اللحم flesh eating bacteria.



الشكل 10-4 التهاب البلعومي الذي تسببه المكورات القيحية



الشكل 10-5 اصابات جلدية بالمسبحيات القيحية

تصيب بكتريا المجموعة A من المسبحيات كل الاعمار سوى ان اكثر حالاتها تكرارا بين 5-15 سنة من العمر. ان المضاعفات الخطيرة والتي تشمل الحمى الروماتزمية وتجرثم الدم الغازي تصيب اولئك الذين يعانون من خللا او نقصا في جهازهم المناعي مثل حديثي الولادة وكبار السن والذين يعانون من امراض النقص المناعي. مع ذلك فإنه من الواضح الان انه حتى الاطفال الاصحاء والبالغين معرضين للإصابة بهذه المضاعفات الخطيرة.

الحمى الروماتيزمية Rheumatic fever

وهو مرض التهابي يصيب بشكل اولي القلب والمفاصل، وهو شديد ويأخذ فترة طويلة من الوقت لكي يتطور. وان آلية الامراضية المناعية المزمنة للحمى الروماتيزمية لم يتم حلها بعد. حيث يتفاعل البروتين M تصالبا مع مايوسن myosin القلب مما يؤدي الى احداث امراض المناعة الذاتية. بالاضافة الى ان الجدار الخلوي للمجموعة A من المسبقيات مقاوم جدا للتحلل في المضيف. وتجربيا وجد ان هذه المستضدات تستمر بالظهور لعدة أشهر في الجسم الحي وتكون امراضا مشابهة لالتهاب المفاصل الروماتيزمي rheumatic arthritis والتهاب القلب carditis. ولا يجب ان يتم الخلط بين التهاب المفاصل الروماتيزمي وبين مرض الروماتزم الشائع "التهاب المفاصل الروماتيدي rheumatoid arthritis". ان الانهاء المبكر لاصابة الحلق بأستعمال مضاد البنسيلين كعلاج تخفض من تطور الحالة الى ما هو أخطر مثل التهاب القلب الروماتيزمي rheumatic carditis.

تجرثم الدم والصدمة السمية Bacteremia and toxic-shock

وصف حديثا على انه مرض غازي (واحيانا قاتل) مع مرض الصدمة السمية المتميز بالطفح الجلدي والحمى وانتقال السوائل من مجرى الدم الى الانسجة المحيطة مما ينتج عنه وذمة edema و/ او التهاب العضل النخري necrotizing myositis والتهاب اللفافة fasciitis. ان انتاج الذيفان المولد للحرارة pyrogenic toxin بأنواعه A و B و C يعتبر علامة بارزة لهذه السلالات، حيث يعتبر الذيفان المولد للحرارة مستضد فائق حاث على انقسام (mitogen) الخلايا التائية T cell مسببا تنشيط غير متخصص للجهاز المناعي. وهذا يمكن ان يشترك في امراضيتها. ولا يزال هذا المرض غير شائع لكنه ينتشر بسرعة (في عدة ايام) ويعتبر مهددا للحياة.

ومن الامراض الاخرى التي تسببها هذه البكتريا هو التهاب كبيبات الكلى الحاد Acute glomerulonephritis وهو مرض مناعي معقد في الكلى، وكذلك الحمى القرمزية erythrotoxic (pyrogenic) toxins وهي عبارة عن طفح مميز يتسبب به ذيفان phage encoded الذي يشفر له من قبل عاثي.

المميزات العامة للأمراضية

ان الفائدة من مركب adhesin هو للسماح بالالتصاق الى النسيج الطلائي البطن للجهاز التنفسي (عبر الفايرينوكتين fibronectin). كما ويوجد حامض التيكويك الدهني Lipoteichoic acid في الاغشية الخلوية للعديد من البكتريا، اما في حالة بكتريا المجموعة A من المسبحيات فإنه يظهر ايضا في الاهلاب fimbriae على السطح الخارجي للبكتريا. وان الدور التقليدي لحامض التيكويك الدهني في افراد هذه المجموعة هو مساعدتها على الالتصاق بالاضافة الى بروتين F (الذي يرتبط بالفايرينوكتين fibronectin) والذي اكتشف حديثا.

كما تثبت افراد المجموعة A المسبحية المتمم الى طبقة الببتيدوكلايكان في غياب الفايرينوكتين كما لا يتم بلعمتها في غياب الاجسام المضادة. ويرتبط بروتين M (الموجود ايضا في الاهلاب) بالفايرينوكتين الذي في المصل ويمنع ارتباط المتمم الى الطبقات السفلى من الببتيدوكلايكان. وهذا يساعد على استمرار الكائن الحي بالعيش من خلال تثبيطه لعملية البلعمة phagocytosis. مع ذلك ففي الشخص الممنع يحدث تفاعل الاجسام المضادة النوعية مع بروتين M وبالتالي تنشيط العملية البلعية مما ينتج عنه قتل البكتريا. ويعتبر هذا هو الآلية المناعية الرئيسية القادرة على انهاء الاصابات المرضية بافراد هذه المجموعة. ويعتبر استعمال اللقاحات باستخدام بروتين M من المرشحات الرئيسية ضد الحمى الروماتزمية. كما ان للمحفظة capsule التي يمتلكها افراد هذه المجموعة دورا مهما في امراضيتها من خلال امتلاكها لنشاط ضد بلعمي anti-phagocytic محدود. ولسوء الحظ بعض انواع بروتين M تتفاعل تصالييا cross-react مع مستضدات القلب وقد يكون هذا هو المسئول عن الالتهاب الروماتزمي في القلب rheumatic carditis. وأدى الخوف من احتمالية تطور امراض المناعة الذاتية الى عدم استخدام لقاحات ممنعة لافراد المجموعة A من المسبحيات. مع ذلك يبدو من المرجح ان استخدام لقاحات محددة ضد الايبيتوب epitopes للمستضدات التي تتفاعل تصالييا يمكن ان تلاقي بعض النجاح. كما ويختلف بروتين M من الناحية المستضدية بين السلالات ولهذا فأن نشوء مناعة نوعية ازاء أحد انواع بروتينات M لا يعني انها ازاء كل سلالات بكتريا المسبحيات القيحية *S. pyogenes*. ولكل ما ذكر فأن بروتين M يستخدم مع غيره من المستضدات (مثل T و R) في التنميط المصلي لهذه البكتريا.

التشخيص المختبري

1. التحري المباشر - يتم استخلاص المستضدات من مسحة بلعومية throat swab. بعد ذلك تعامل المستضدات المستخلصة مع اجسام مضادة نوعية لكاربوهيدرات المجموعة A المسبحية. وهذا وبشكل تقليدي سيؤدي الى تكتل الكرات المغلفة بالاجسام المضادة النوعية. وهناك اختبارات صممت حديثة تعتمد نفس المبدأ تستطيع ان تظهر النتائج خلال دقائق.
 2. مجاميع لانسفيلد Lancefield grouping - وهي اختبارات تجرى للمستعمرات المعزولة والتي تظهر نمط تحليل الدم من نوع بيتا.
 3. معاملة المستعمرات المعزولة التي اظهرت تحليل الدم نوع بيتا مع الباسيتراسين bacitracin الذي من المفترض ان يؤدي الى تثبيطها (يعتبر تشخيصا احتماليا).
 4. من المفترض ان يوجد في مصل المريض اجسام مضادة ازاء streptolysin O او مستضدات اخرى للبكتريا المسبحية. وهذا أمر مهم إذا تأخر يمكن ان تحدث مضاعفات سريرية للمرض.
- وهنا يجب ان نذكر ان التحلل الدموي بيتا beta hemolysis يمكن ان يسببه نوعين من الذيفانات المحللة للدم hemolysins O و hemolysins S وهذا الاخير غير نشط في وجود الاوكسجين، وهكذا فأن طعن الطبقة (اكار الدم) يزيد من شدة التفاعل الحال للدم.

مجموعة المسبقيات B (*S. agalactiae*)

تسبب هذه البكتريا السحايا عن حديثي الولادة neonatal meningitis وتسمم دموي بعد انتقالها من النبيت الطبيعي لمهبل الام اثناء الولادة. وتشخيص هذه البكتريا يعتمد على تحليل الدم نوع بيتا والتحليل المائي للهيبوريث hippurate وتفاعل CAMP، وهو مختصر لاسماء اربع اشخاص وصفوا هذا الاختبار. حيث ان مجموعة المسبقيات B تنتج عامل يزيد من تحليل الدم نوع بيتا لسلاسل العنقوديات الذهبية *S. aureus* المتخذة ككاشف.

مجموعة المسبقيات D

افراد هذه المجموعة تنمو على إيسكولين - الصفراء bile-esculin وينتج منه راسب أسود مستمد من إالايسكولين. في حين ان باقي الانواع البكتيرية لا تستطيع النمو في وجود املاح الصفراء. وينقسم افراد مجموعة المسبقيات D الى قسمين؛ قسم يستطيع النمو بوجود تركيز ملحي 6.5٪ وهي مجموعة المكورات المعوية (Enterococci)، والقسم الاخر لا يستطيع وتدعى بمجموعة (non-Enterococci). وتعتبر مجموعة Enterococci الاكثر شيوعا وتسببا لامراض الانسان من المجموعة الاخرى. وتمتاز مجموعة Enterococci بمقاومتها للبنسلين، وهذه المجموعة صلة بعيدة بباقي افراد المسبقيات لذلك انتقلت الى جنس Enterococci. واغلب عزلاته شيوعا هو *E. (S.) faecalis*. والاسم يوحى بوجود هذه البكتريا في النبيت الطبيعي للامعاء لذلك فالاصابة تلي التلوث بالبراز. وتعتبر هذه البكتريا من المسببات المهمة لاصابات المسالك البولية urinary tract infections (ولكنها اقل شيوعا بكثير من بكتريا *E. coli*) كما وتسبب امراضا انتهازية داخل البطن intra-abdominal واخرى مثل التسمم الدموي والتهاب شغاف القلب endocarditis. وغالبا ما تكون مستعمراتها محللة للدم من نوع الفا او كاما.

المجاميع المحللة للدم نوع بيتا الاخرى

وهذه تنتمي الى مجاميع C و G و F وتسبب احيانا المجاميع C و G ونادرا F أمراض للانسان خاصة التهاب البلعوم pharyngitis.

وهناك انواع اخرى تابعة لهذا الجنس تكون مستعمراتها صغيرة جدا توجد في النبيت الطبيعي للانسان تنتمي لمجاميع المسبقيات A و C و F و G او المجموعة الغير موضوعة في مجاميع non-groupable حسب تقسيم المسبقيات مثل (*S. anginosus / S. milleri*)، ولكن دور هذه الانواع البكتيرية في الأمراض التي تصيب البشر غير واضح.

المسبقيات الخضراء Viridans Streptococci

وهي مجموعة متنوعة من الأنواع الشائعة الموجودة في الفم (والتي تشمل بكتريا *S. mutans*) والتي تسبب التهاب شغاف القلب بعد وصولها الى مجرى الدم عند قلع الأسنان tooth extraction.

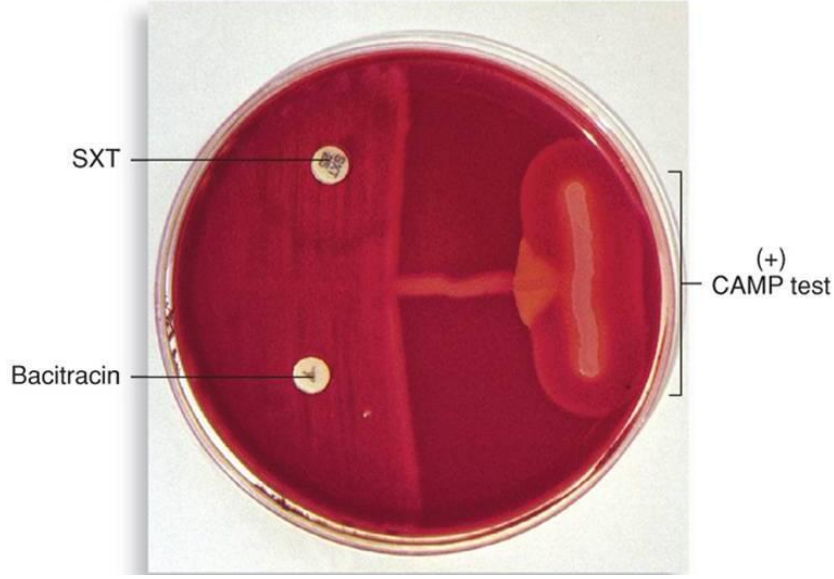
حيث تشترك أيضا في تسوس الأسنان. وتتميز هذه المجموعة بتحليلها للدم نوع الفا، وأنها سالبة لجميع الاختبارات الموصوفة أعلاه. كما أنها لم توضع في أي مجموعة من مجاميع المسببات التي تم تناولها أعلاه وذلك لعدم احتوائها على المستضدات المعتمدة في هذا التقسيم.

المسببات الرئوية *Streptococcus pneumonia*

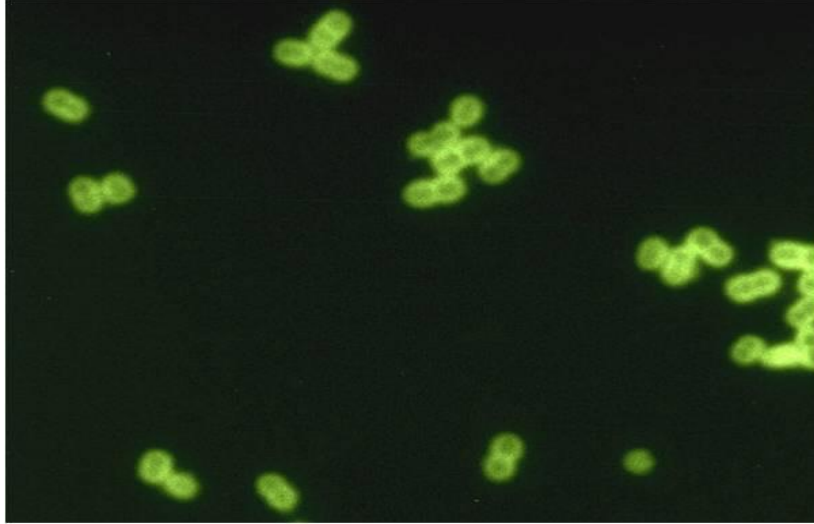
تعتبر المسببات الرئوية العامل المسبب للالتهاب الرئوي في كل الأعمار (خصوصا الشباب وكبار السن)، وغالبا بعد تضرر المسالك التنفسية العليا (مثلا بعد الإصابة بالفايروسات). كما تسبب أيضا التهاب الأذن الوسطى (otitis media). كما وتنتشر البكتيريا إلى مجرى الدم مسببة تخرثم الدم والسحايا. يعتبر نمط تحليل المسببات الرئوية *S. pneumonia* للدم من نوع الفا كما أنها تشبه المسببات الخضراء في كونها لا توضع في مجموعة من المجاميع المستضدية لتصنيف المسببات انفة الذكر.

ويمكن تشخيص هذه البكتيريا مباشرة بصبغة كرام أو التحري عن مستضدات محفظتها capsular antigen في القشع. وتنمو هذه البكتيريا بشكل جيد في وسط اكار الدم. كما وتشخص هذه البكتيريا أيضا من خلال حساسيتها للاوبتاجين (ethyl hydrocupreine) optochin.

ومن الاختبارات المهمة في تحديد المكورات الرئوية هي ذوبانها في الصفراء bile. ويفرز الاوتولايسين Autolysin (انزيم محلل للببتيدوكلايكان) بواسطة الصفراء من الغشاء الخلوي ويرتبط إلى حامض التيكويك المحتوي على الكولين choline-containing teichoic acid المرتبط بالببتيدوكلايكان. وعندها يهضم الاوتولايسين جدار الخلية البكتيرية مما ينتج عنه تحلل الخلية. لذا عند تنمية الخلية في الايثانولامين ethanolamine بدلا من الكولين، سوف يرتبط الايثانولامين إلى حامض التيكويك، وعندها سوف لن يكون باستطاعة الاوتولايسين ان يحلل الجدار الخلوي. وان فهم كيفية عمل الاوتولايسين قادت إلى اقتراح ان المضادات الحيوية (مثل البنسيلين) تعمل جنبا إلى جنب مع الاوتولايسين في قتل المكورات الرئوية في المختبر.



الشكل 6-10 اختبار الباسيتراسين ومضاد STX واختبار CAMP للمسببات القححية



7-10 المسببات الرئوية

كما ان للمحفظة Capsule والتي هي عبارة عن مستضدات كاربوهيدراتية تختلف كثيرا في تركيبها بين السلالات، كما ان وجودها مهم جدا في السلالات الضارية virulent strains. وتعتبر المحفظة مضادة لعملية البلعمة anti-phagocytic، وان اول استجابة مناعية ناشئة تكون ضد هذه المحفظة. ويمكن استخدام اللقاحات المعتمدة على المحفظة مع الاشخاص الحساسين للإصابة بهذه البكتريا كما يمكن تحصينهم بأستخدام مصل مضادة نوعية. ويتم استخدام المصل النوعية المناسبة في تثبيت المحفظة عند استخدامه مع العزلات البكتيرية وبالتالي تصبح مرئية خلال المجهر وهذا ما يسمى "تفاعل كوالنغ Quellung reaction" وهو مهم في تشخيص البكتريا.

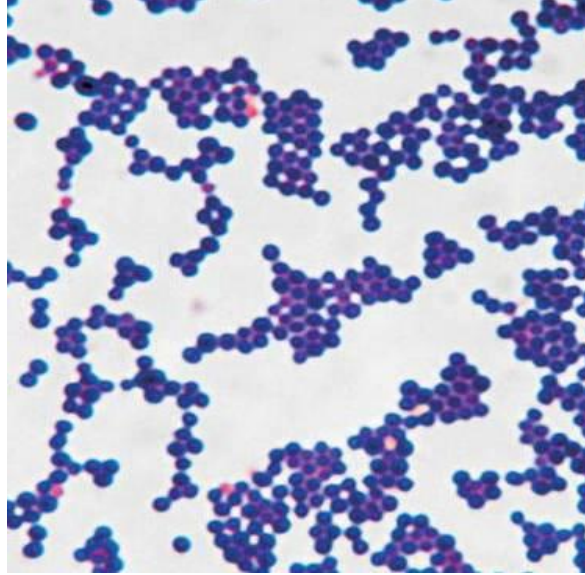
وتنتج بكتريا المكورات المسبحية الرئوية ذيفان pneumolysin الذي يعمل على تحليل كريات الدم الحمراء تحت الظروف اللاهوائية (يرى كأنه تحليل الدم نوع الفا).
وتتميز هذه البكتريا بحامض التيكويك المنشط للمتمم وهذا ما يفسر انجذاب الاعداد الكبيرة للخلايا الالتهابية الى موقع الاصابة.
وان اغلب سلالات المكورات المسبحية الرئوية حساسة للبنسلين وهذا لا يمنع وجود مقاومة شائعة له بين سلالاتها.



الفصل الحادي عشر

العنقوديات Staphylococci

وهي بكتريا موجبة لكرام ولاهوائية اختيارية وتظهر بشكل عناقيد العنب وموجبة لفحص الكاتاليز catalase. وتعتبر المكون الرئيسي للنبيت الطبيعي للجلد والانف في الانسان.



الشكل 1-11 المكورات العنقودية تحت المجهر الضوئي

العنقوديات الذهبية Staphylococcus aureus

وهي واحدة من اكثر انواع البكتريا المسببة للامراض الانتهازية شيوعا في المستشفيات والمجتمع والتي تشمل الالتهاب الرئوي pneumonia والتهاب نقي العظم osteomyelitis والتهاب المفاصل septic arthritis وتجثر الدم bacteremia والتهاب شغاف القلب endocarditis والخراجات abscesses والدمامل boils واصابات جلدية اخرى.

الامراضية

التسمم الغذائي

تنتج العنقوديات الذهبية العديد من الذيفانات المعوية enterotoxins (A و B و C و D) وهي المسببة للتسمم الغذائي بهذه البكتريا. كما ان أكثر من ثلث السلالات العائدة لهذه البكتريا منتجة لهذه الذيفانات المعوية والتي تكون مستقرة بوجود الحرارة heat stable وتستطيع ان تبقى حية اثناء الطبخ

حيث انها تتحمل الغليان لمدة 30 دقيقة. كما انها مقاومة للانزيمات المحللة للبروتينات proteases في الامعاء.

ويصبح الطعام ملوثا بالبكتريا عند ملامسة الانسان له، ومن ثم تنمو هذه البكتريا وتنتج اليفانات المعوية. كما ان البكتريا لا تصيب المريض عند هضمه للطعام الملوث ما ان تنتج هذه اليفانات من قبل، مسبباً أعراض تشمل التقيؤ والغثيان والاسهال (مائي غير دموي ويؤدي الى الجفاف) وآلام في البطن، كما ان الحمى غير ملاحظة هنا. وبسبب ان اليفان فقط الذي يشترك في امراضيتها في هذه الحالة فلذلك الاعراض تظهر خلال ساعات والشفاء يكون خلال يوم واحد فقط. ولا يوصف العلاج بالمضادات الحيوية وذلك لان البكتريا لا تشترك بصورة مباشرة في احداث الاعراض، وعلى اي حال قد تكون قد قتلت اثناء الطبخ.

ويعتبر اليفان المعوي Enterotoxin مستضد فائق يؤدي الى انتاج السايوكينات cytokines، مما يؤدي ايضا الى تنشيط الخلايا التائية وارتشاح الخلايا العدلة مع فقدان لخلايا الحواجز الزغبية للامعاء الدقيقة. كما ان افراز متواسطات العملية الالتهابية ممكن ان يسبب تقيؤ مميز مرتبط بالتسمم الغذائي بالعنقوديات الذهبية.

الالتهاب المعوي القولوني Enterocolitis

اعراض هذا المرض مشابهه لاعراض التسمم الغذائي (اسهال مائي مع آلام في البطن) ولكنها تشمل ايضا الحمى، وينتج ايضا بسبب اليفانات المعوية نوع A (enterotoxin A) وظيفان الكريات البيض leukotoxin. وهذا بسبب علاج المرضى بمضادات حيوية واسعة الطيف مما يسمح للعنقوديات الذهبية (التي تصيب الجميع تقريبا) لأن تنمو في الامعاء بشكل تفضيلي عن بكتريا النبيت الطبيعي الاخرى، لذا يمكن التحري عن هذه البكتريا في عينات البراز.

متلازمة الصدمة السمية

تُنتج متلازمة الصدمة السمية Toxic shock syndrome عن الاصابة بسلالات عائدة للعنقوديات الذهبية *S. aureus* منتجة لظيفان متلازمة الصدمة السمية toxic shock syndrome toxin (TSST)، والذي قد يكون مرتبطا بالجروح حيث تتضاعف البكتريا فيه بشكل سريع. وبدء

الاهتمام بها يتزايد خصوصا في عام 1980 بعدما شوهدت اصابة بالعنقوديات الذهبية المسببة لمتلازمة الصدمة السمية بعد استخدام حشوات قطنية tampons معينة (مثل تلك التي تستخدم في ايقاف نزيف الدورة الشهرية عند النساء). حيث وجد ان البكتريا قادرة على التضاعف بشكل سريع في هذه الحشوة ولكنها لا تنتشر وتبقى في المهبل vagina. مع ذلك فأن الذيفان يمكن ان ينتشر ويكون مسئولا عن الاعراض السريرية التي تحدث بعد ذلك والتي تشمل الحمى والطفح الدموي البقيعي macular erythematous rash وتقشر desquamation في جميع انحاء الجسم وتقيؤ واسهال.

يعتبر ذيفان متلازمة الصدمة السمية مستضد فائق superantigen ينتج عنه تحفيز لانتاج السايوتوكينات والتي تؤدي الى ارتشاح الاوعية الدموية وتسمم للخلايا، وصدمة ناتجة عن فرط حجم الدم hypervolemic shock مما يؤدي في النهاية الى الموت نتيجة للفشل الجهازى المتعدد. وفي بداية اكتشاف متلازمة الصدمة السمية كان معدل الوفيات بها عالي ولكن الان انخفض الى حوالي 5٪. كما يمكن ان يتكرر المرض ما لم تتم معالجة المريض بالمضادات الحيوية المناسبة.

وذيفان متلازمة الصدمة السمية مسئول عن اغلب اعراض الصدمة السمية المرتبطة بالحيض menstruation في حين ان الذيفان المعوي B (Enterotoxin B) يشترك في العديد من متلازمات الصدمة السمية الغير مرتبطة بالحيض.

متلازمة الجلد السمطي والقوباء الفقاعية

هنالك القليل من سلالات العنقوديات الذهبية المنتجة للذيفان المقشر exfoliative toxins (A و B) وذيفانات اخرى يمكن ان تسبب متلازمة الجلد السمطي scalded skin syndrome (مرض رايتير Ritter disease، فقاع الوليد pemphigus neonatorum) والقوباء الفقاعية bullous impetigo عند الرضع والاطفال الصغار ويشكل نادر في الكبار. وهذه الذيفانات عبارة عن انزيمات هاضمة للبروتينات من نوع serine proteases. تهضم بعض البروتينات الموجودة في الديزموسومات desmosomes (وهي عبارة عن تراكيب تربط بين الخلايا الطلائية epithelial cells)، ومن هذه البروتينات التي هضم على سبيل المثال بروتين ديزوسومي يدعى ديزموجلين desmoglein الذي يربط بين خلايا طبقات البشرة الحبيبية

stratum granulosum epidermis. ويعتبر الذيفان المقشر مستضد فائق ويمكن ان تتولد إزاءه اجسام مضادة ممكن ان تؤدي الى معادلته في النهاية.

يمكن اعتبار القوباء الفقاعية شكل خفيف من الامراض التي تسببها العنقوديات الذهبية وعادة يظهر في المواليد الجدد والاطفال الصغار. ويتميز بفقعات مترهلة كبيرة large flaccid bullae منسوبة الى سلالات العنقوديات الذهبية العائدة للتنميط العشوائي من النوع الثاني (phage group II) والقادرة على انتاج الذيفانات المقشرة نوع A و B التي تفصل طبقات الجلد القرنية stratum corneum عن بقية البشرة، ويعتبر النموذج الأكثر شيوعا من المرض ما يمثل حوالي 10٪ من جميع حالات القوباء يختلف عن القوباء غير الفقاعية والذي تكبر فيه الحويصلات لتتحول الى فقاعات مترهلة قبل ان تتمزق. وفي بدايته يكون سطح الجلد المتعرض رطبا وذو حمرة يشبه الحروق الصغيرة، ذا قشرة بنية فاتحة خفيفة وبعد ذلك يتطور. وعلى عكس حالة متلازمة الجلد السمطي scalded skin syndrome، فإنه يمكن عزل البكتريا وتنميتها من سائل الفقاعة وعندها تكون قد اختفت علامة نيكولسكي (Nikolsky's sign).



الشكل 11-2 مرض القوباء الفقاعية

والشكل الاكثر شدة من المرض والذي تشترك فيه مساحة أكبر من الجلد تتسبب به نفس سلالات العنقوديات المعروفة بعنقوديات متلازمة الجلد السمطي staphylococcal scalded skin syndrome. ويصيب هذا المرض الاطفال الصغار ايضا. ويبدأ هذا المرض بالتهاب جلدي موضعي حمامي حول الفم local peri-oral erythema ومن ثم ينتشر الى كل انحاء الجسم ويتقدم بشكل اوسع مكونا فقاعات مترهلة والتي تتمزق مسبباً تقشر الجلد الذي يشبه حروق واسعة النطاق من الدرجة الثالثة. كما اننا لا نستطيع ان نعزل وننمي البكتريا من سوائل الفقاعات، وهذا يشير الى ان هذه الفقاعات قد سببها

الذيفان وليس البكتريا نفسها. وقبل تكون الفقاعات فأن ضغط خفيف على البشرة الاعتيادية يمكن ان يفصلها من الطبقة القاعدية. ويمكن ان تزول بالحك عندما تضغط بحركة منزلقة، وهذا ما ندعوه بعلامة نيكولسكي (Nikolsky's sign).



الشكل 11-3 تأثير سموم العنقوديات على الجلد

يمكن ان يظهر هذا المرض بشكل وبائي في دور حضانة الاطفال عندها يكون معروفًا بمرض رايتز Ritter disease او فقاع الوليد pemphigus neonatorum. ومن الملاحظ اختفاء الحمى واعراض مهمة في الاشكال الاكثر موضعية من المرض، ولكنها موجودة بشكل دائم في المرضى المصابين بمتلازمة الجلد السمطي للعنقوديات. ان القوباء الفقاعية الموضعية محددة ذاتيا بسبب تكوين اجسام مضادة محيدة للذيفان، وهذا عادة ما يكون عليه الحال أيضا مع متلازمة الجلد السمطي للعنقوديات. مع ذلك فأن الاخير يحمل معدل وفيات كبير حتى 5٪ ناتج عن اصابات بكتيرية ثانوية عن طريق المناطق التي فقد فيها الجلد. ان متلازمة الجلد السمطي للعنقوديات Staphylococcal scalded skin syndrome نادرة في البالغين وعادة ما تكون مرتبطة بأمراض الكلى او حالات الكبح المناعي التي تحصل للجسم. وفي هذه الحالة فأن حالات الوفاة ترتفع لتصل لنصف عدد المرضى.

الذيفانات الخلوية Cytotoxins

كما اشير اليه اعلاه فأن العنقوديات الذهبية تسبب عددا من الامراض المختلفة المرتبطة بإنتاج ذيفانات خارجية exotoxins معينة، فبالإضافة الى هذه الامراض الخاصة بالسموم الخارجية هنالك السموم الخارجية المحللة للخلايا نوع الفا وبيتا وكاما ودلتا وكذلك الذيفان القاتل للكريات الدم البيضاء leucocidins يمكن ان تنتج، وتدعى هذه الذيفانات ايضا بالذيفانات الخلوية cytotoxins وذلك لانها

تسبب تحلل للخلايا كنتيجة لتضرر الغشاء البلازمي. وهذا يقود الى تدمير الانسجة نتيجة لتحرر انزيم الجسيمات الحالة lysosomal enzyme.

الذيفان الفا Alpha toxin

وهو عبارة عن ذيفان ينتج من معظم سلالات العنقوديات الذهبية *S. aureus* متكون من سلسلة مفردة من الببتيد المتعدد يتفاعل مباشرة مع الغشاء البلازمي للعديد من الخلايا، بحيث يطمر نفسه في الطبقة الدهنية الثنائية مكونا ثقبوب تسمح للايونات بأن تعبر الى خارج الخلايا وبشكل خاص ايونات البوتاسيوم وبالمقابل تدخل ايونات الصوديوم والكالسيوم، مما يقود الى تحلل ازموزي osmotic lysis.

الذيفان بيتا Beta toxin

وهو ايضا عبارة عن ذيفان ينتج من معظم سلالات العنقوديات الذهبية *S. aureus* ويتكون من سلسلة مفردة من الببتيد المتعدد تؤدي الى تضرر الغشاء البلازمي عن طريق تحليل دهون محددة مثل sphingomyelin و lysophosphatidyl choline، فهو عبارة عن انزيم sphingomyelase C. ومن الواضح ان درجة سميته تعتمد على تركيز تلك الدهون في الخلية، حيث ان الاثنين (الدهنين انفا الذكر) يوجدان بشكل اولي في الطبقة الخارجية للغشاء البلازمي ثنائي الطبقات.

الذيفانات كاما والذيفان القاتل للكريات البيض نوع PV

تتألف ذيفانات كاما Gamma toxins والذيفان القاتل للكريات البيض نوع PV (PV leukocidin) من سلسلتين من الببتيد المتعدد وهما سلسلة S وسلسلة F بحيث يكون الاثنين ثقبوب في الغشاء البلازمي للخلايا الحساسة. وحتى الان وجد ثلاث انواع من سلاسل S واثنين من سلاسل F يستطيعان الاشتراك في تكوين عدد مختلف من الذيفانات ذات قابلية تحليلية للخلايا العدلة والبلاعم الكبيرة. كما ان الذيفانات كاما محملة للدم ايضا في حين ان الذيفان القاتل للكريات البيض نوع PV لا يحمله. وتنتج ذيفانات كاما من اغلب العنقوديات الذهبية في حين ان الذيفان القاتل للكريات البيض

نوع PV ينتج من قبل عدد قليل من السلالات، وعادة يكون مرتبطا بالاصابات المتسببة عن السلالات الضارية للعنقوديات الذهبية المقاومة للمثيسيلين (MRSA).

الذيفان دلتا Delta toxin

وهو عبارة عن بروتين صغير ذو فعالية تحليلية للعديد من الخلايا. ويمكن أن يتصرف مثل المنظفات، ويلحق أضرارا للغشاء الخلوي الثنائي الطبقة مما يؤدي إلى الانحلال الخلوي cytolysis.

الانزيمات المفرزة الاخرى

تفرز سلالات العنقوديات الذهبية عدد من الانزيمات التي تفكك الانسجة والتي يمكن ان تؤدي الى تضرر النسيج. وهذه تشمل الانزيم المحلل للدهون lipases والمحلل للاحماض النووية nucleases والهايلورونيداز hyaluronidase وانزيم التجلط coagulase والبلازمين plasmin. واحد اشكال انزيم التجلط الذي تحويه بكتريا العنقوديات الذهبية يكون مرتبطا الى سطحها ويعمل على تحويل الفايبرينوجين fibrinogen الى فايبرين fibrin. وهذا البروتين الغير ذائب يسبب تجمع البكتريا. اما الشكل الاخر لهذا الانزيم فيفرز ويتحد مع عامل تفاعل التجلط في المصل مما ينتج عنه تكوين خثرين العنقوديات staphylothrombin الذي يشبه الخثرين thrombin الطبيعي. وهو يكون ايضا الفايبرين غير الذائب. ويعتبر انزيم التجلط coagulase من مضادات عملية البلعمة anti-phagocytic.

الحماية من عملية البلعمة

بالاضافة الى الذيفانات والانزيمات التي تسبب ضررا مباشرا للخلايا والانسجة والتي وصفت اعلاه، فإن سلالات العنقوديات الذهبية تنتج انواع اخرى من البروتينات التي تشترك في امراضيتها. على سبيل المثال تحتوي هذه البكتريا على آليتين لحمايتها من عملية البلعمة من قبل الخلايا البيضاء متعددة اشكال النوى وخلايا البلاعم الكبيرة وهو امتلاكها للمحفظة capsule والطبقات المخاطية slime layer اللذان يعملان على حمايتها من عملية البلعمة. اما بروتين A الموجود على اسطح اغلب سلالات العنقوديات

الذهبية، والذي يرتبط إلى الغلوبولين المناعي IgG والعامل المتمم مما يؤدي إلى غلق منطقة Fc ومستقبلات العامل المتمم وهكذا سيتم حمايتها من عملية البلعمة.

بعض الأمراض الأخرى التي تسببها العنقوديات الذهبية

Respiratory disease أمراض الجهاز التنفسي

يمكن أن ينتج مرض الالتهاب الرئوي pneumonia من خلال دخول افرازات الفم الحاملة للبكتيريا إلى الرئتين. وتستطيع البكتيريا عندها أن تحدث خراجات موضعية وارتشاح دموي في منطقة الإصابة. وبتنشر المرض في الصغار جدا وكبار السن والمرضى الذين يعانون من أمراض رئوية. ويمكن أيضا أن ينتشر المرض من خلال البكتيريا التي يحملها الدم إلى الرئتين لتسبب الالتهاب الرئوي الدموي hematogenous pneumonia. ويمكن أن يحدث للمصابين بالعنقوديات الذهبية المقاومة للمثيسيلين (MRSA) التهاب رئوي نخري necrotizing pneumonia ويكون معدل الوفيات لديهم مرتفع للغاية.

يمكن أن يصاحب أحيانا مرضى الالتهاب الرئوي Empyema هو تراكم القيح في التجويف الجسمية مثل الرئتين وخاصة التي تسببها العنقوديات الذهبية.

Bacteremia تجرثم الدم

تتواجد العنقوديات الذهبية على جلد معظم الناس والتي يمكن أن تدخل إلى الجسم عبر الجروح مسبباً تجرثم الدم Bacteremia، مع ذلك فإن العديد من حالات هي من الإصابات المكتسبة في المستشفيات nosocomial والتي تنتج من خلال العمليات الجراحية أو القسطرة ومنها تنتشر البكتيريا خلال الجسم.

التهاب شغاف القلب Endocarditis

وهو حصول العملية الالتهابية في الشغاف (وهو الطبقة الداخلية للقلب) ويشمل عادة الصمامات القلبية أيضا. وأن معدلات الوفيات للمصابين بالتهاب شغاف القلب المرتبط بالعنقوديات الذهبية عالية.

اصابات المسالك البولية Urinary tract infections

وتصاحبها خراجات كلوية ناتجة عن بذار دموي في القشرة الكلوية غالبا ما تكون بسبب بكتريا العنقوديات الذهبية او من اصابة صاعدة تقود الى التهاب الكلية والحويضة الحاد (الذي غالبا ما تسببه العصيات السالبة لكرام).

انتشارها في الاجزاء الاخرى من الجسم

يمكن ان تنتشر العنقوديات الذهبية *S. aureus* الى الاجزاء الاخرى من الجسم عبر مجرى الدم مسبباً امراض له. ومن هذه المواقع على سبيل المثال العظم مسببةً له التهاب نقي العظم osteomyelitis مما ينتج عنه آلام وحمى واحيانا خراج بردي Brodie abscess (وهو خراج عظمي) والتهاب المفاصل التنن septic arthritis.

امراض الجلد Skin disease

التهاب الجريبات Folliculitis

والمقصود به تقيح الجلد pyoderma والذي يشترك به الحويصلات الشعرية hair follicles والغدد الافرازية apocrine glands، ويؤثر على الجميع تقريبا في وقت واحد أو في اوقات متباعدة، ولكن عادة ما يكون محدود ذاتيا. أحيانا يتطور التهاب الجريبات الى آفات اكبر معروفة باسم الدمامل furuncles والجمرة الكبيرة carbuncles. وقد تكون الاصابة ناتجة عن استعمار مسبق للانف من قبل بكتريا العنقوديات الذهبية.

الدمامل furuncles والجمرة الكبيرة carbuncles وخراجات الجلد

يعتقد أن الدمامل furuncles المألوفة أو "الدمل" تنشأ من الجريبات folliculitis. ويشير مصطلح داء الدمامل furunculosis (دمال) إلى دمل متعددة أو جراء اصابة متكررة بها. اما الجمرات الكبيرة carbuncles فهي أكثر شمولاً ويصعب علاج آفاتهما والتي غالبا ما تتطلب تدخل جراحي. وعلى الرغم من ان الخراجات الجلدية تكون مماثلة للجمرات الكبيرة من الناحية التشريحية، ولكنها عادة ما تكون عبارة عن اصابات أعمق وغير ناشئة في الحويصلات الشعرية.

عادة ما تكون العنقوديات الذهبية هي المسبب للدمامل والجمرات الكبيرة، وايضا تعتبر الممرض السائد او الوحيد لحوالي 50٪ من الخراجات الجلدية. وتشمل العوامل المهيئة للاصابة المتكررة بالدمامل (الدمال) البدانة obesity والعلاج بالكورتيكوستيرويد corticosteroid والاضطرابات في عمل الخلايا العدلة وربما داء السكري ايضا diabetes mellitus. وعادة ما يكون مستوى الغلوبولينات المناعية طبيعيا عند المرضى بداء الدمامل (أثبت انخفاض مستويات الغلوبولين المناعي IgM لدى بعض المرضى ولكن هذه الاهمية غير مؤكدة، وعلى النقيض من نقص في الغلوبولين المناعي IgG، والعلاج البديل غير عملي).

وقد شوهد تفشي داء الدمامل في الأسر والفرق الرياضية، وسكان القرى الذين يأخذون حمامات البخار معا. كما يمكن ان تنجم خراجات الجلد عن الرضوض الصغيرة وعند تعاطي المخدرات بالحقن (ويعرف ممارسة حقن تحت الجلد والعضل باسم "تخدير الجلد skin popping") أو عند تخرثم الدم. كما يمكن في بعض الاحيان ان تظهر متلازمات نقص المناعة الخلقية congenital immunodeficiency syndromes مثل متلازمة الاصابة المتكررة بزيادة الغلوبولين المناعي IgE (متلازمة جوب Job's syndrome) في المرضى الذين يعانون من خراجات الجلد المتكررة. ونادرا ما تكون الخراجات الجلدية اصابة ذاتية (خراج مصطنع)، ففي هذه الحالة يمكن ان توحى صبغة كرام وعملية الزرع الى انها من بكتريا النبيت الطبيعي للفم.

التشخيص

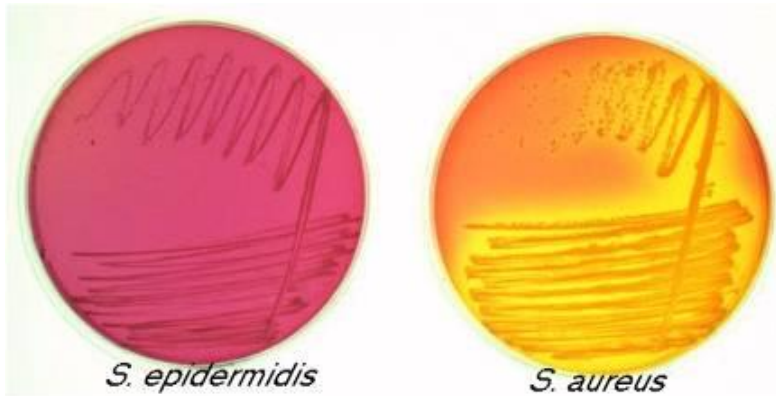
- تحلل بكتريا العنقوديات الذهبية الدم من نوع بيتا beta-hemolytic عند زراعتها على وسط اكار الدم.
- تخمر سكر المانيتول mannitol وهي موجبة له.
- غالبا ما تصطبغ باللون الذهبي (ومن هنا جاءت تسميتها بالذهبية aureus).
- موجبة لاختبار انتاج انزيم التجلط coagulase-positive.
- احتوائها على بروتين A.
- يستخدم تنميط العاثي في المختبرات المرجعية لتحديد هوية هذه البكتريا.
- تتحمل التراكيز الملحية العالية لذا فالوسط الانتقائي لها هو وسط اكار المانيتول الملحي.



الشكل 11-4 الدمامل furuncles



الشكل 11-5 الجمرات carbuncles



الشكل 11-6 نمو العنقوديات الذهبية والبشرية على وسط اكار المانيتول الملحي

بكتريا العنقوديات البشرية *Staphylococcus epidermidis*

تعتبر بكتريا العنقوديات البشرية اقل شيوعا في تسببها للاصابات الانتهازية من العنقوديات الذهبية ولكنها لا تقل اهمية عنها. كما انها من مسببات الاصابات المكتسبة في المستشفيات

nosocomial infections على سبيل المثال اثناء القسطرة او الجراحة في صمامات القلب. كما انها من تمثل المكون الرئيسي للنبيت الطبيعي للجلد ولهذا فيمكن اعتبارها من مسببات تلوث الاوساط الزراعية الشائعة.

التشخيص

- غير محللة للدم عند تنميتها على وسط اكار الدم.
- لا تخمر المانيتول.
- غير مصطبغة.
- سالبة لاختبار انزيم التجلط negative – coagulase.

بكتريا العنقوديات الرمية *Staphylococcus saprophyticus*

تکمن اهمية هذه البكتريا في كونها من المسببات المهمة للمسالك البولية خصوصا في النساء الشابات النشيطات جنسيا. وتضم الاعراض عسر البول dysuria وبيلة قيحية pyuria. كما انها سالبة لاختبار الانزيم المجلط ايضا وعادة لا تختلف سريريا عن بكتريا *S. epidermidis*.

العلاج بالمضادات الحيوية

تنتج العنقوديات (بنوعها السالبة والموجبة لاختبار انزيم التجلط) انزيم البنسيليناز penicillinase (عائي التشفير phage-coded) الذي يعمل على تحطيم مضادات البيتا لاكتام beta lactam antibiotics. ولذلك فمضادات البيتا لاكتام ومن ضمنها الميثيسيلين methicillin في الغالب غير فعالة ازاء العنقوديات.

ويعتبر الفانكوميسين vancomycin العلاج المفضل للعنقوديات خصوصا العنقوديات الذهبية المقاومة للميثيسيلين (methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)، إلا أن في الوقت الحالي قد طورت بعض سلالات العنقوديات الذهبية مقاومة لهذا المضاد الحيوي ايضا.

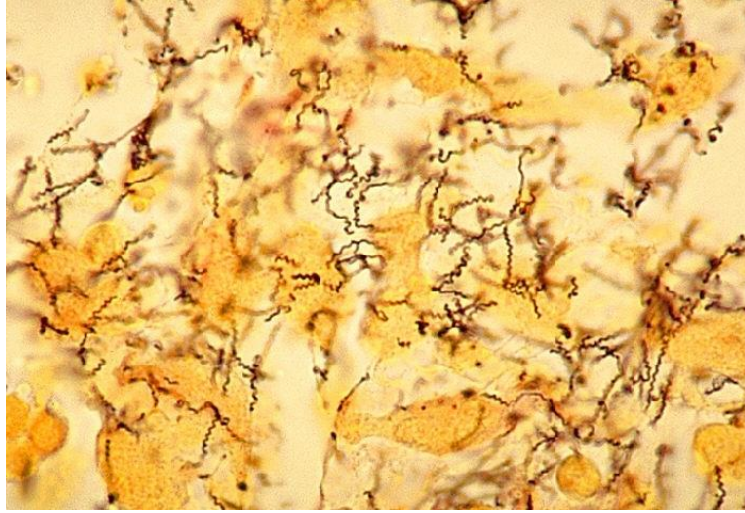


الفصل الثاني عشر

ممرضات الجهاز التناسلي

اللولبيات Spirochetes

يعتبر كل من *Treponema* و *Borrelia* و *Leptospira* اهم الاجناس التابعة للولبيات. وهي خلايا بكتيرية حلزونية طويلة ونحيفة وسالبة لكرام ومتحركة. وتتواجد الخيوط المحورية (وهي شكل من اشكال الاسواط) بين طبقة الببتيدوكلايكان والغشاء الخارجي وتجري بشكل موازي لهم، حيث انها من العضيات المتحركة.



الشكل 1-12 بكتريا اللولبيات

اللولبيات الشاحبة *Treponema pallidum*

تعتبر اللولبيات الشاحبة العامل المسبب لمرض الزهري Syphilis وهو مرض شائع بشكل واسع في العالم ينتقل عن طريق الاتصال الجنسي. وبشكل عام ينتقل عبر اتصال الاعضاء الجنسية، كما يمكن ان يحدث الانتقال ايضا في الرحم او اثناء الولادة.

الزهري مرض مزمن ويتقدم ببطء، ويعتبر ثالث أشهر مرض جنسي انتقالي. ويمكن مشاهدة القرص chancre (تقرحات او مناطق التهابية) بعد الاصابة الاولى في المناطق التناسلية او في مكان اخر في غضون 10-60 يوم. وخلال هذا الوقت تتوغل وتنتشر البكتريا بشكل منظم. ويكون المريض حامل لاعراض

مشابهه لاعراض الانفلونزا مع آفات ثانوية خاصة تلك التي تؤثر على الجلد والتي تحدث بعد 2-10 اسابيع. والمرحلة الاخيرة (إذا لم تتم معالجته) هي الزهري الثالثي والتي تحدث بعد عدة سنوات.

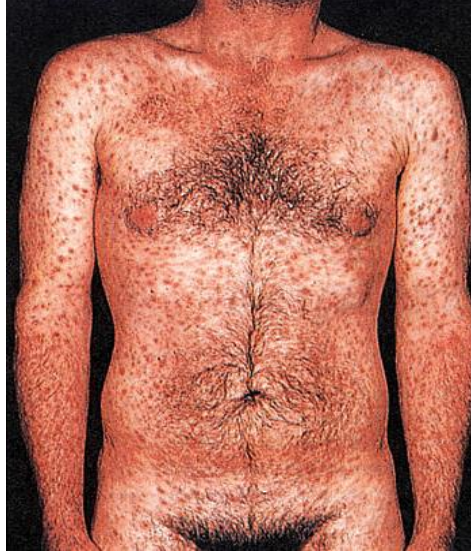
يمكن ان تظهر البكتريا في الزهري الاولي والثانوي بأعداد كبيرة، مع ذلك فمع تقدم المرض تسيطر المناعة على تضاعف البكتريا وبالتالي لا يتم مشاهدة الا اعداد قليلة منها. لذا فمن الصعوبة التحري عن اللولبيات في مرحلة الزهري الثالثي. وتوحي الافات الجهازية للجلد والجهاز العصبي المركزي واماكن اخرى بأنها تفاعل فرط حساسية المتأخر.

كما لا يمكن زراعة هذه البكتريا من العينات السريية. ولهذا فتجريبيا يدرس الزهري عادة في نماذج الحيوانات المختبرية، وان الطرق المجهرية والمصلية هي الاساليب لوحيدة للتشخيص السريي.



الشكل 12-2 المظاهر الاولية لمرض الزهري (السفلس)

تظهر البكتريا في بداية الزهري (قبل تطور الاستجابة المناعية) بأعداد كافية في الافرازات ويمكن الكشف عنها بواسطة مجهر حقل الظلام dark field microscopy، لان في المجاهر الضوئية التقليدية الضوء يشع خلال النموذج واللولبيات الرقيقة لا يمكن مشاهدتها. اما في مجاهر حقل الظلام فأن الضوء يشع في زاوية وعندما تنعكس من البكتريا سوف تدخل العدسة الهدف. وعندها تظهر الكائنات المتحركة بنشاط مضيئة على خلفية داكنة. وبدلا من ذلك يستخدم في الوقت الحالي الأجسام المضادة المعلقة بمادة ومضائية fluorescent antibody.



الشكل 12-3 مظاهر الطفح الجلدي للصابية الثانوية بالسفلس

اما في الزهري الثانوي والثالثي فتستخدم في العادة الاختبارات المصلية للتحري عن هذا المرض. وتستند طرق التقصي Screening methods على التحري عن الاجسام المضادة ضد الكارديوليبين cardiolipin في مصل المرضى (يشمل فحص VDRL). وتنتج الاجسام المضادة من تضرر الانسجة وحدوث تطور استجابة مناعية ذاتية للمكونات الذاتية. لهذا فهناك العديد من الامراض يمكن ان تنتج عنها اجسام مضادة للكارديوليبين لذا ظهور نتيجة موجبة كاذبة شائع. مع ذلك تبقى هذه فحوصات رخيصة للتقصي.



الشكل 12-4 اثار مرض الزهري (السفلس) على الاعضاء الجنسية

ويتم تحقيق تشخيص نهائي بالتحري عن الاجسام المضادة الخاصة بمستضدات اللولبيات في مصل المريض. وتعتبر هذه الفحوصات مكلفة لذا يتم استخدامها مع العينات التي اظهرت نتيجة موجبة مع الفحص الاولي للتحري عن الاجسام المضادة للكارديوليبين.

كما لا يمكن استخدام اللقاحات ولكن تستخدم عادة المضادات الحيوية وخصوصا البنسلينات (penicillin G) التي تكون فعالة للغاية.

بجل Bejel

هنالك امراض عديدة تسببها سلالات معينة من اللولبيات الشاحبة *T. pallidum* منها البجل bejel وهو مرض زهري والمرض العليقي yaws والمرض المبقع pinta.



الشكل 12-5 مرض بجل

يعرف مرض البجل كذلك بالزهري المستوطن لا ينتقل بالاتصال الجنسي ولكنه ينتقل بالاتصال اليدوي مع الجلد المصاب. ويمكن أيضا أن ينتشر المرض عن طريق تقاسم أواني الأكل. وهكذا فهو يعتبر مرض الطبقة ذات الدخل المنخفض وقلة وسائل النظافة. ويتواجد مرض البجل في منطقة الشرق الأوسط وأفريقيا وأستراليا وآسيا الوسطى. وبالاكتفاء على طريق انتشاره فإن الجلد او الاغشية المخاطية هي اول ما تصاب ومن ثم تنتشر البكتريا عميقا الى العظام. لذلك فأول ما ترى من اعراض الاصابة هي تقرحات في الفم ثم البلعوم ثم الممرات الانفية ثم يمكن ان تحترق آفات الاصابة عميقا حتى الجلد مسببتا تشوهات كبيرة في الوجه والاطراف. وهذا يؤدي إلى آلام العظام الشديدة وتورم في الغدد الليمفاوية. ويمكن العثور على بكتريا اللولبيات الشاحبة في مسحات القروح.

يمكن علاج مرض البجل بشكل تام، وهو بذلك يشبه مرض الزهري، ويشمل العلاج مجموعة البنسلين (مثل penicillin G) أو التتراسيكلين.

المرض المبقع Pinta

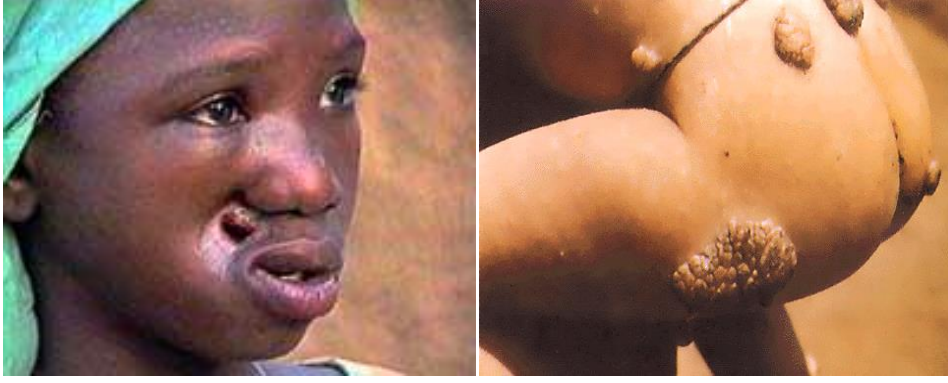
وهو مرض اخر من الامراض الغير تناسلية التي تسببها اللولبيات والذي تسببه اللولبيات البقعية *T. carateum*. وقد ظهر في دول العالم الجديد ولا سيما منطقة البحر الكاريبي وأمريكا الوسطى وشمال أميركا الجنوبية. وبيتا pinta في الاسبانية تعني "يلون painted". وهو ايضا مرض الطبقة الفقيرة من المجتمع الذي يتمتعون بوسائل تنظيف بدائية وغير قياسية وينتقل بواسطة الاتصال المباشر عبر الجروح الجلدية. وهذا يؤدي إلى آفات متقشرة حمراء (ومن هنا جاء الاسم) والتي تشكل كتلة في موقع الإصابة الأولية، كما يمكن مشاهدة مجموعة من آفات الصغيرة المرافقة حول الإصابة الأولية وتورم الغدد اللمفاوية. ويعاني المريض بعد بضع أشهر من الإصابة الأولية إلى آفات متقشرة حمراء أكثر بحيث تصبح أكثر تسطحا وتميل إلى الحكة. وهذه هي المناطق المبقة pintids التي ترى حول أو بعيدة عن منطقة الإصابة الأولية، كما يتغير لونها مع الوقت إلى الأزرق المسود ومن ثم تفقد لونها نهائيا. وبخلاف مرض البجل فإن هذا المرض لا ينتقل عميقا إلى الأنسجة والعظام. ويتم التحري عنه بواسطة الفحوصات المصلية أو بالفحص المباشر لعينات آفات تحت المجهر الضوئي. ويتم علاجها بشكل تام بأخذ حقنة واحدة من البنسلين (penicillin G).



الشكل 12-6 مرض المبقع Pinta

المرض العليقي Yaws

وهو مرض مزمن تسببه اللوبليبات الرقيقة *T. pertenue* في المجتمعات التي تعاني من سوء الخدمات الصحية. ويمكن ان يؤدي الى تشوهات كبيرة. وقد اصاب به معظم الأطفال في أفريقيا وجنوب آسيا وشمال أمريكا الجنوبية. وكما هو الحال مع البنتا والجل، فهو ينتشر عن طريق الاتصال المباشر من خلال الآفات الجلدية. وبعد حوالي شهر من الإصابة تتكون بثرات papule في موقع الإصابة والتي تتحول الى تقرحات متقشرة crusted ulcer تأخذ أشهر للشفاء. كما تظهر تورمات مؤلمة في الغدد الليمفاوية. وتظهر في وقت لاحق زوائد لينة على الأرداف buttocks والوجه والأطراف limbs. ويمكن أن تحدث أيضا في باطن القدمين مما تسبب للشخص إصابا طريقة مميزة في المشي هي التي اعطت تسمية "الداء العليقي السلطعوني crab yaws" للمرض. وتكون أيضا الأورام والقروح على الوجه يمكن أن تسبب تشوه العظام ويمكن أن تكون مشوهة. ويتم التحري عن المرض بالفحص المجهرى للعينات وخاصة من العقد الليمفاوية كما ان هناك العديد من الاختبارات المصلية المصممة لتشخيص هذا المرض. ويتم علاجها ايضا بشكل تام بأخذ حقنة واحدة من البنسيلين (penicillin G).



الشكل 12-7 مرض العليقي yaws

بكتريا *Borrelia burgdorferi*

تعتبر بكتريا *Borrelia burgdorferi* المسبب لمرض لايم Lyme disease والذي يعتبر من الامراض المكتشفة حديثا نسبيا. ويوجد على نطاق واسع في الولايات المتحدة. على الرغم من أنه وصف سريريا لأول مرة في عام 1975 الا ان دور القراد الناقل للملتوية لم يثبت حتى عام 1983. وهذه القراد يصيب مجموعة كبيرة من نظم الحياة البرية، ولا سيما الفأر الابيض القدمين. وتؤدي لدغة القراد إلى انتقال بكتريا *B. burgdorferi* مما يتسبب عنها طفح جلدي حمامي erythematous skin rash في غضون أيام قليلة جنباً إلى جنب مع تخرثم دم عابر مما يؤدي إلى (بعد أسابيع أو أشهر لاحقة) أعراض عصبية شديدة أو التهاب المفاصل. وقد تحدث مشاكل في القلب في حالات قليلة منه. وعادة ما يتم التوصل إلى علاج تام إذا بدأ العلاج بالمضادات الحيوية مبكراً. وإذا ما استخدمت المضادات الحيوية مثل البنسيلين او التتراسايكلين متأخرة فأنها تكون غير فعالة.



الشكل 12-8 البوريليا بالمجهر متباين الاطوار

التشخيص

تعتبر هذه البكتريا من الانواع الشرهة وتنمو بشكل بطيء للغاية في المزارع النسيجية (وليس البكتريولوجية). ولا تسفر الغالبية العظمى من السوائل الجسمية أو عينات من أنسجة المرضى الذين يعانون من مرض لايم عن نمو للوليبات عند زرعها على الاوساط الزرعية. عادة ما يتم تشخيص مرض لايم من خلال الكشف في دم المريض عن الأجسام المضادة النوعية لبكتريا *B. burgdorferi*. ومع ذلك، قد لا تظهر الأجسام المضادة في عيار اكتشافها detectable titer، مما يجعل من الصعب التشخيص المبكر. ولهذا فأن التشخيص قد يؤدي إلى عدم فعالية العلاج (كما مذكور اعلاه). كما ان الكثير من المرضى غير واعين الى أنهم قد كانوا قد تعرضوا للدغة القراد أو انه مجرد طفح جلدي.



الشكل 12-9 القراد *Ixodes scapularis* الناقل لمرض لايم



الشكل 12-10 الطفح الجلدي لمرض لايم

اسباب المرض Etiology

ان التهاب المفاصل المزمن يشابه سريريا التهاب المفاصل الروماتيدي. وفي الغالب لا يتم زراعة العوامل الحية من المفاصل، لأنها في العموم موجودة مع الاشكال الاخرى من التهاب المفاصل التفاعلي مثل متلازمة رايتز Reiter's syndrome والحمى الروماتزمية rheumatic fever. مع ذلك فقد أمكن اكتشاف اعداد قليلة من اللولبيات ومستضدات البوريليا في انسجة المريض. ولا يزال يتعين علينا تحديد ما إذا كانت البكتريا موجودة في أحد الاشكال الحية أم لا. وبالتالي ليس هناك تفسير واضح لتحفيز الامراضية المناعية لإصابة نسيجية مزمنة في التهاب المفاصل المرتبط بمرض ليم.

الحمى الراجعة Relapsing fever

هنالك على الاقل 100 حالة حمى راجعة في الولايات المتحدة سنويا. وترتبط الحمى الراجعة بتجرثم الدم bacteremia الذي يتسبب بواسطة انواع اخرى من البوريليا *Borrelia* التي تنتقل بواسطة لدغات القراد (المسبب بكتريا البوريليا الهرمسية *B. hermsii* والقوارض هي المضيف) ولدغات القمل (المسبب بكتريا البوريليا الراجعة *B. recurrentis* والمضيف هو الانسان). ومصطلح الحمى الراجعة "relapsing fever" مشتق من تكرار دورات المرض المتوالية. وكلما تطورت الاستجابة المناعية ينتكس المرض، حيث ان تغير المستضدات المعروضة يؤدي الى اعادة ظهور المرض. كما ان من الصعوبة زراعة هذه البكتريا، وفي نفس الوقت ليس لها اختبارات مصلية، وبشكل عام يتم التحري عنها من خلال مسحات الدم.

مرض البريميات الرقيقة Leptospirosis

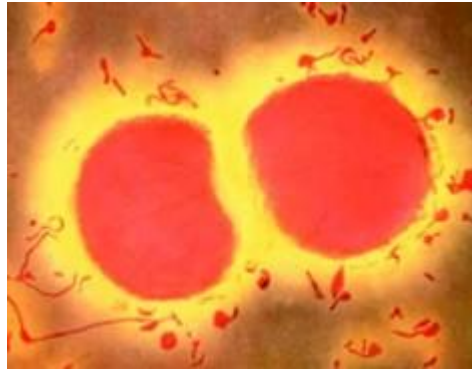
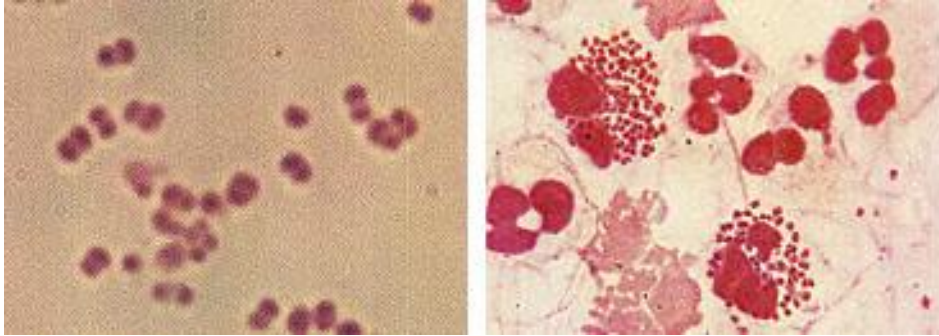
يشابه هذا المرض مرض الانفلونزا أو أي مرض جهازى شديد ويعتبر من الامراض المشتركة بين الانسان والحيوان zoonotic infection. وتنتقل البريميات *Leptospira* في الماء الملوث بالبول المصاب من الحيوانات البرية (بها فيها القوارض) او حيوانات المزرعة ويمكن أن تلتقط عن طريق الجلد الممزق (خلال الاستحمام مثلا). كما وتصيب البريميات *Leptospira* الكلى والدماغ والعين بشكل خاص. فهذه الاماكن معرضة بصورة أكثر سهولة للإصابة باللولبيات الممرضة، ولكن مع ذلك فهذه ليست الطريقة الروتينية للإصابة، وان التشخيص يتم عادة عن طريق الاختبارات المصلية.

النييسيريا *Neisseria*

تعتبر بكتريا النييسيريا من المكورات المزدوجة diplococci السالبة لكرام، وتنمو بشكل جيد على وسط اكار الشوكولا chocolate agar (وسمي بذلك لاحتوائه على دم مسخن ذو لون بني)، كما يوجد وسط ثاير مارتن Thayer Martin الانتقائي المحور الشائع الاستعمال بدل اكار الشوكولا. وتتميز مستعمراتها بأنها موجبة بفحص الاوكسيديز oxidase positive (أي انها منتجة لانزيم cytochrome oxidase) والذي يتضح من خلال اغراق الشريحة بالصبغة الكاشفة التي يتغير لونها بعد مزج المستعمرة المنتجة لهذا الانزيم بها.



الشكل 11-12 المستعمرات البيضاء الصغيرة لبكتريا النييسيريا على وسط اكار الشوكولا



الشكل 12-12 بكتريا النييسيريا

نيسيريا السيلان *N. gonorrhoeae*

وتسمى أيضاً المكورات البنية gonococcus وتتواجد فقط في الانسان حيث تعتبر العامل المسبب لمرض السيلان، ثاني أكثر الامراض الجنسية شيوعاً. كما تسبب البكتريا أيضاً انبجاس الخلايا متعددة اشكال النوى. كما يمكن ان تُظهر المسحات تواجد المكورات السالبة لكرام في الخلايا. مع ذلك فإن زراعة البكتريا ضروري للتشخيص النهائي لها. وثمة سمة مشتركة لمرض السيلان المنتشر الا وهو التهاب المفاصل. على الرغم من انها في العموم تعتبر شكل من أشكال التهاب المفاصل الانتاني septic arthritis، وفي كثير من الحالات لا يمكن عزل المكورات البنية من المفاصل. كما من الشائع ان يرفقه التهاباً جلدياً dermatitis. وعادة يكون العلاج بالبنسيلين فعالاً مع هذه البكتريا، مع ذلك فوجود السلالات المنتجة للبيتا لاكتاميز beta lactamases جعل من المهم ايجاد بدائل لعلاج الاصابات بالمكورات البنية، وهذا يشمل سيفترياكسون ceftriaxone (وهو من السيفالوسبورينات المقاومة لانزيم البيتا لاكتاميز). كما لا يوجد لقاح طالما اختلفت السلالات اختلافاً كبيراً في المستضدات الخارجية الخاصة بها (كلا من الغشاء الخارجي والاهلاب). وكلاهما يشارك في التصاق الأولي للبكتريا إلى الانسجة الطلائية التناسلية.



الشكل 12-13 اصابة بكتريا السيلان لعيون الأطفال الشكل 12-14 التسمم الدموي بالنيسيريا

ويشارك انزيم IgA proteases (المحلل للبروتينات والخاص بالغلوبولين المناعي IgA) والمنتج أيضاً من قبل النيسيريا السحائية في انجاح استيطان البكتريا وتكوين المستعمرات. وكما هو الحال مع الكثير من الاصابات البكتيرية فإن هنالك دور متوقع لكلا من متعدد السكريات lipopolysaccharide الدهني والبيتيدوكلايكان peptidoglycan في تضرر الانسجة. كما لا يعتقد ان هنالك دور مهم للذيفانات الخارجية exotoxins في امراضية هذه البكتريا.

النييسيريا السحائية *N. meningitides*

تصيب هذه البكتريا الانسان فقط. ومعظم حالات الإصابة بها هي حالات متفرقة واكثرها شيوعا يشاهد بين الأطفال الصغار. وتنفشي المرض عادة ما يحدث بين البالغين الذين يعيشون في ظروف مقتصرة ومزدحمة (مثل ثكنة للجيش). تكون الإصابة الأولية في الجزء العلوي من الجهاز التنفسي (ويشارك فيها الارتباط بواسطة الاهلاب) ومن ثم يؤدي إلى غزو مجرى الدم ومن هناك إلى الدماغ. في الواقع، هو ثاني اكثر مسببات التهابات السحايا شيوعا (المكورة الرئوية pneumococcus هي الأكثر شيوعا). وانها عادة ما يكون الإصابة به قاتلا إذا لم يعالج وهو يستجيب بشكل جيدا للعلاج بالمضادات الحيوية، وهكذا فإن التشخيص السريع للمرض مهم. وغالبا ما يتم الكشف عن البكتريا في السائل الشوكي spinal fluid حيث تبدو كمكورات مزدوجة diplococci وسالبة لكرام مع خلايا متعددة اشكال النوى مرافق لها أو يتم الكشف عن مستضداتها. على وسط اكار ثاير مارتن Thayer Martin (أو اوساط مشابهة) أمر ضروري للتشخيص النهائي. ويمكن اعتبار ان البنسلين هو العلاج المفضل لهذا المرض.

المكورات السحائية متنوعة مستضديا ويمكن تنميطها مصليا مع اجسام مضادة للمحفظة. وان الكبسولة هي اهم عوامل امراضية هذه البكتريا حيث انها تعمل على تثبيط عملية البلعمة. كما ان هناك لقاح متاح ضد مستضدات هذه المحفظة.

وهناك انواعا غير ممرضة مشابهة شكليا لبكتريا النييسيريا وجدت في النبيت الطبيعي للبلعوم الفموي oropharynx ولكن لا يمكن تمييزها بسهولة عن انواع النييسيريا الممرضة. وهذه احيانا يمكن ان تسبب امراض انتهازية للانسان والتي تشمل الالتهاب الرئوي.



الفصل الثالث عشر

ممرضات الجهاز التنفسي

مايكوباكترىا *Mycobacteria*

في عام 1980، رأى العديد من الخبراء أن اليوم الذي كان يشكل فيه مرض السل تهديدا لسكان الولايات المتحدة قد مر وعدد الحالات الجديدة منه التي كانت حوالي 20 ألف حالة في السنة أخذ في التناقص ببطء، على الرغم من أنه ما يزال العامل المسبب الرئيسي للموت للعالم وعلى نطاق واسع. ولكن في 1990 تغير الوضع بشكل جذري حيث اخذ مرض السل يزيادة بشكل طفيف وهذا يرجع أساسا إلى وباء الإيدز. وفي نفس الوقت تم ظهور سلالات من بكتريا السل *Mycobacterium tuberculosis* تمتلك مقاومة متعددة للمضادات الحيوية وبشكل منتظم. كما ان ظهور مجموعة من الانواع التابعة للمايكوباكترىا تعمل بشكل مجاميع مثل *M. avium - M. intracellulare complex* التي طالما اعتبرت من الانواع البكتيرية التي نادرا ما تصيب الإنسان، ولكن من المسلم به الآن اعتبارهن كأحد الانواع البكتيرية الانتهازية المرتبطة بالإيدز. بالاضافة الى النوع *M. leprae* وهو العامل المسبب لمرض الجذام والذي لا يزال مرضا رئيسيا في العالم الثالث. اما بالنسبة للنوع *M. bovis* (يسبب السل للإنسان والحيوان) فمن النادر رؤيته في دول العالم المتقدم وذلك بسبب القضاء على الماشية المصابة وبسترة الحليب. وتعتبر بكتريا المايكوبكتريا *Mycobacteria* عصيات متحملة للحمض acid-fast كم انها من الانواع البكتيرية الهوائية الاجبارية obligate aerobic.

بكتريا السل *Mycobacterium tuberculosis*

امراضية السل

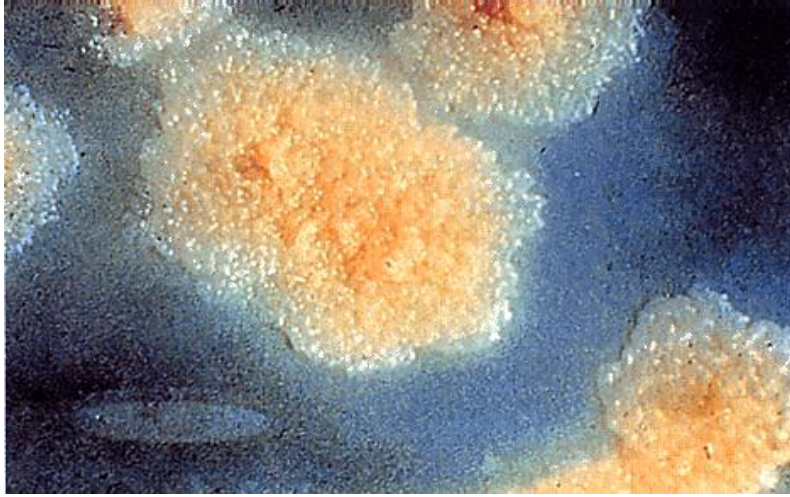
تصيب بكتريا السل الرئة وتنتشر جهازيا داخل خلايا البلاعم الكبيرة macrophages وتعيش داخل الخلايا. وتلعب قدرتها على تثبيطها للتحلل بواسطة الجسيمات البلعمية والحالة phagosome-lysosome fusion ومقاومتها للانزيمات الحالة دورا مهما في انتشارها وامراضيتها. ويحفز السل المناعة المتواسطة بالخلايا مما يؤدي الى ارتشاح خلايا البلاعم الكبيرة واللمفاوية مما ينتج عنها

تكون اورام حبيبية granulomas (درنات tubercles). ويمكن تشخيص المرض عن طريق اختبار الجلد لفرط الحساسية المتأخر delayed hypersensitivity باستخدام السلين tuberculin (وهو معروف كبروتين منقى من بكتريا *Mycobacterium tuberculosis*) ويسمى أيضاً اختبار مشتق البروتين النقي (Puified Protein Derivative PPD). وان الفحص الموجب لايعني ان هنالك مرض نشط حديث بل لمجرد التعرض للبكتريا.

وهناك عوامل امراضية اخرى (اقل اهمية من اختبار فرط الحساسية المتأخر) تشمل المايكوبكتين mycobactin (حامل للحديد siderophore) والعامل الوتري cord factor والذي يؤدي الى تضرر المايكوكوندريا mitochondria.

التشخيص والمعالجة

يعتبر ظهور البكتريا المتحملة للحامض acid fast bacteria في القشع أسرع الاختبارات الافتراضية لمرض السل tuberculosis. ونتيجة لذلك عندما يزرع القشع ستنمو بكتريا السل *M. Tuberculosis* بشكل بطيء مكونة مستعمرات مميزة غير ملونة بعد عدة اسابيع.

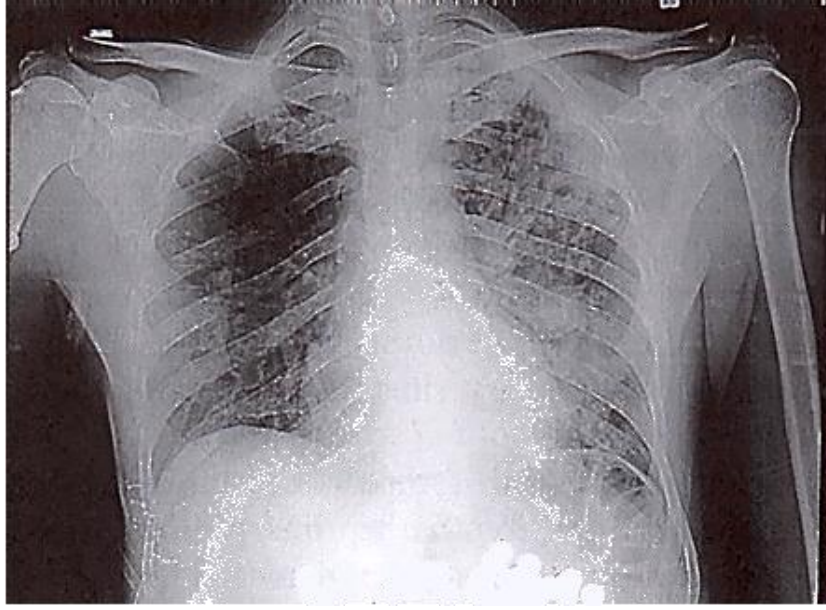


الشكل 1-13 نمو بكتريا *M. tuberculosis* على وسط Lowenstein-Jensen Agar بعد ثنائي

اسبوع

ويمكن تمييز بكتريا *M. tuberculosis* من بين الانواع الاخرى التابعة لجنس *Mycobacteria* من خلال انتاجها للنياسين niacin. اما الطريقة البديلة والاسرع عن عملية الزرع هي باستخدام تضخيم سلسلة البلمرة polymerase chain amplification (PCR).

عادة يأخذ علاج السل فترات زمنية طويلة (9 أشهر أو أكثر) وذلك يعود للنمو البطيء للبكتريا بحيث يمكن أن تصبح خاملة. ويتم العلاج باستخدام اثنين أو أكثر من المضادات الحيوية (بما في ذلك ريفامبين rifampin وأيزونيازيد isoniazid) وذلك لتقليل الوقت اللازم للعلاج لكي لا تتطور مقاومة ازاء المضادات الحيوية نتيجة هذه الفترة الطويلة. وتتسبب بكتريا السل المرض في الاشخاص الاصحاء من خلال انتقالها من انسان لاخر في القطرات المحمولة جوا.



الشكل 13-2 صورة الاشعة السينية لشخص مصاب بالسل

التلقيح

في الوقت الحاضر لم يعد لقاح BCG (سلالة مضعفة من النوع *M. bovis*) فعالاً. ففي الولايات المتحدة الامريكية حيث معدلات الاصابة بالسل منخفضة، لم يعد يأخذ هذا اللقاح على نطاق واسع فيها. وفي الواقع ان التمنيع باستخدام لقاح BCG يؤدي الى ايجابية اختبار PPD مما يعني تداخله مع تشخيص المرض.

الاصابة الشاذة او غير القياسية Atypicals

الاصابة الشاذة بشكل عام هي اصابة لمضيف يعاني من تضرر جهازه المناعي وهكذا فهي لا تنتقل من انسان لاخر. وتاخذ الاصابة الشاذة بالسل اهمية مع مرض الايدز الوبائي من خلال اكتشاف ان المعقد البكتيري *M. avium complex* (MAC) ينتج في اغلب الاصابات البكتيرية الجهازية المرتبطة

الشائعة. ويمكن ان يسبب مرض السل الشاذ اعراض مشابهه لمرض السل المعروف او مشابهه لمرض الجذام كما انه غير حساس لنفس المضادات الحيوية الشائعة الاستعمال مع مرض السل.

معقد بكتريا *M. avium* ومرض الايدز

تصيب بكتريا *M. avium* مرضى الايدز الذين تنخفض لديهم اعداد الخلايا التائية المساعدة CD4+ cell بشكل كبير (اقل من 100/ملم³). وتصيب هذه البكتريا مرضى الايدز في مراحل مبكرة من المرض وهذا يبين بشكل واضح مدى عظم ضراوة هذه البكتريا. وان انتشار أمراض جهازية (بمقابل الالتهاب الرئوي الاولي) هو أكبر بكثير في حالة السل المرتبطة بالايديز مما لو غابت هذه البكتريا. وعلاوة على ذلك، فغالبا ما تظهر آفات تشريحية مثل اورام جذامية lepromatous (غير حبيبية non-granulomatous)، مع وجود العديد من الخلايا البكتيرية. فمن النادر أن تجد حالة اصابة ببكتريا *M. avium* مالم تكن مرتبطة بمرض الايدز. ومع ذلك فتعتبر بكتريا *M. tuberculosis* هي البكتريا الأكثر ضراوة من بين الانواع التابعة لجنس Mycobacteria. وتقريبا فأن حوالي 20٪ من كل حالات الاصابة بالسل في الولايات المتحدة الامريكية تكون بسبب مرض الايدز. وهذا يساعد على تفسير لماذا لم يعد السل ينخفض. كما اقترح ان زيادة حالات التشرد أن تكون أحد العوامل المسببة في ظهور مرض السل.

وياخذ علاج بكتريا *M. avium* فترات طويلة ايضا بأستخدام مجموعة متعددة من المضادات الحيوية المتأخرة. مع ذلك فهذه البكتريا لا تستجيب دائما لنظام العلاج المستخدم مع بكتريا *M. tuberculosis*. وطالما كانت بكتريا *M. tuberculosis* هي الاكثر ضراوة لذا فأن نظام العلاج ونوعه يتم اختياره اولا ضد هذه البكتريا.

اصابات السل الشاذة الاخرى

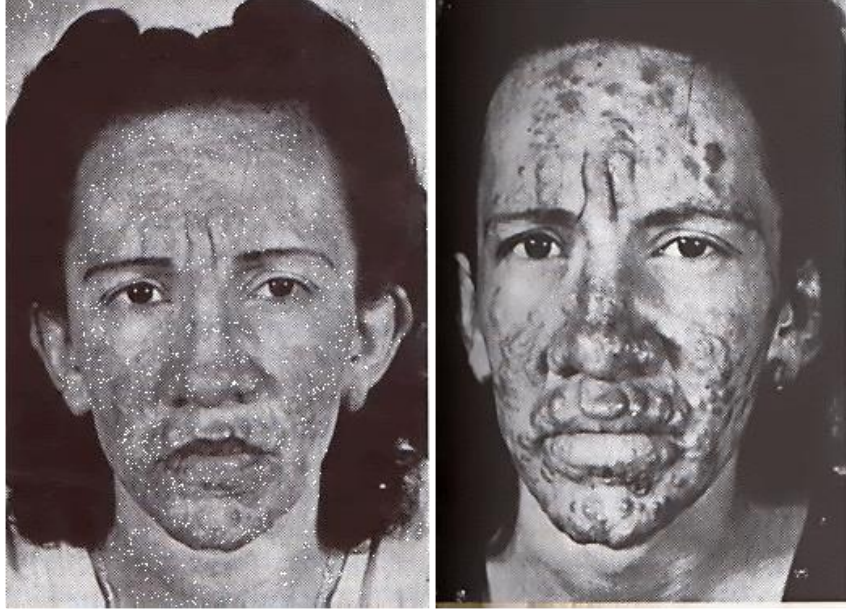
ان وجود أو غياب التصبغ (واعتماده على النمو في ضوء)، ومعدلات النمو السريعة أو البطيئة لانواع بكتريا المايكوبكتريا الشاذة atypical mycobacteria سمح ببعض صفات التمايز الاخرى" مثل مجموعات رونيون Runyon Groups". وقد سمحت mycolic acid التقنيات الحديثة بأجراء تنوع speciation سريع للمايكوبكتريا على اساس المحتوى الخلوي من الأحماض الدهنية و / أو ملامح

حامض المايكولك mycolic acid. ويتم تنفيذ هذه التقنيات في المختبرات المرجعية فقط. ويتكون حامض المايكولك من مجموعة متنوعة من الدهون لا توجد إلا في النوكارديا *Nocardia* والمايكوبكتريا *Mycobacteria* والكورنيباكتيريا *Corynebacteria*. واطول سلسلة لحامض المايكولك هي في المايكوبكتيريا ومتوسطها في النوكارديا وأقصرها في الكورنيباكتريا. وهذا يفسر اعتبار المايكوبكتيريا هي اشد هذه الانواع الثلاث تحملا للحامض acid fast والنوكارديا اقل منها تحملا للحامض less acid fast في حين ان الكورنيباكتيريا غير متحملة للحامض non-acid fast.

بكتريا الجذام *Mycobacterium leprae*

تعتبر بكتريا *M. leprae* العامل المسبب لمرض الجذام (داء هانسن Hansen's Disease)، وهو مرض مزمن غالبا ما يؤدي الى تشوهات disfigurement. نادر الوجود في البلدان الغربية المتقدمة لكنه شائع في بلدان العالم الثالث. تصيب البكتريا الجلد لانها تنمو في درجات حرارة منخفضة. كما ان لديها الفة عالية اتجاه الاعصاب. ويمكن ملاحظة ان اعداد البكتريا في مرض الجذام السلي tuberculoid leprosy يكون قليلا وذلك يعود لسيطرة المناعة المتواسطة بالخلايا النشطة. وفي المقابل توجد حالة الجذام الورمي lepromatous leprosy الناتج من الكبح المناعي بواسطة البكتريا.

وتمثل العلاج في البداية باستخدام الدابسون dapson والآن يستخدم مجموعة من المضادات المتآزرة بشكل فعال مما ادى الى انخفاض حالات المرض في جميع انحاء العالم. كما لا يمكن تنمية البكتريا في الاوساط الزرعية، مع ذلك فأنها تنمو بشكل جيد في الارمديلو armadillo (التي لها درجة حرارة جسم منخفضة)، مما سمح بأجراء دراسات على امراضية ومستضدات بكتريا الجذام *M. leprae*. كما ان التشخيص التقليدي لهذه البكتريا اعتمد على سلاطاتها المتحملة للحموضة acid-fast stains على الخزعات الجلدية وعلى الأعراض السريرية كذلك. ويستخدم ايضا تفاعل الجذامين Lepromin في الاختبارات الجلدية.

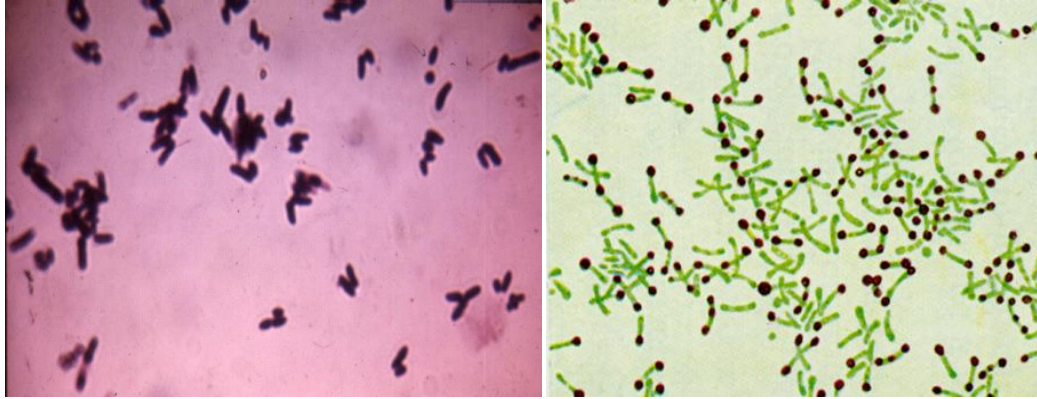


الشكل 13-3 على اليمين فتاة مصابة بالجذام وعلى اليسار بعد شفائها باستخدام العلاج

الوتدييات CORYNEBACTERIA

وتدييات الخناق *Corynebacterium diphtheria*

وهي بكتريا موجبة لكرام متعددة الاشكال pleomorphic غير متحركة ولا تحتوي على المحفظة وتنتج السبورات وتنمو بشكل جيد تحت الظروف الهوائية التامة.



الشكل 13-4 بكتريا وتدييات الخناق

وان استعمار الجزء العلوي للجهاز التنفسي (البلعوم والانف) وبشكل اقل على الجلد ببكتريا *C. diphtheriae* يمكن ان يسبب مرض الخناق diphtheria. كما لا تسبب هذه البكتريا اي اصابات جهازية. مع ذلك فبالإضافة الى الأغشية الكاذبة التي تُكون موضعيا (التي يمكن ان تسبب الاختناق) فأن الاصابات الجهازية والقاتلة تنتج بشكل اولي من خلال دوران الذيفان الخارجي القوي (ذيفان الخناق

(diphtheria toxin) في الدم والتي تبدأ خلال فترة اسبوع من الإصابة. لذلك يجب الاسراع بعلاج الإصابة بالاجسام المضادة لذيفان هذه البكتريا. ويشفر جين تصنيع هذا ذيفان من قبل عاثي بكتيري (tox gene)، لذلك فالبكتريا الوتدية *Corynebacteria* التي لم تصاب بالعاثي البكتيري لا يمكن ان تسبب الخناق.



الشكل 13-5 التهاب البلعوم ببكتريا الخناق

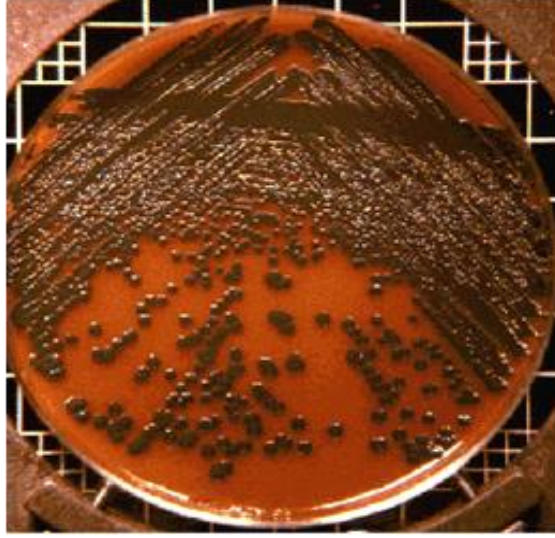
ويعتبر الخناق الان ذا اهمية تاريخية في العالم بسبب تمنيعه الفعال للاطفال (عند اقترانه ببكتريا السعال الديكي pertussis والكزاز tetanus "DPT") بأستخدام الذوفان toxoid (ذيفان خامل) والذي يعمل على تحفيز انتاج اجسام مضادة له في الجسم. مع ذلك فإنه لا يمنع استعمار البكتريا وهكذا يمكن لبكتريا الخناق *C. diphtheria* ان تبقى متواجدة ضمن النبيت الطبيعي (اي وجود حالة الشخص الحامل). ويستخدم العلاج بالاجسام المضادة للذيفان بشكل اولي مع الاشخاص الغير ممنعين اضافة الى المضادات الحيوية.



الشكل 13-6 طفل عمره عشر سنوات مصاب إصابة شديدة بالحناء

يتكون الذيفان من نوعين من الببتيدات المتعددة، واحدة ترتبط الى المضيف والاخرى تدخل لتثبط تصنيع البروتينات. كما يحفز الذيفان الخارجي الارتباط التساهمي لمركب ADP-ribose المنشطر من NADH الى حامض اميني نادر وهو diphthamide الذي يتمثل في عامل الاستطالة 2-(EF2). كما لا يتم انتاج الذيفان بوجود الحديد في تركيبة معقد الكابح - الحديد والذي يعطل التعبير عن جين الذيفان (tox gene).

كما يتم تشخيص بكتريا الحنقاء *C. diphtheria* بتنميتها على وسط لوفلر Loeffler's medium متبوعا بتصبيغ الاجسام المختلفة الالوان metachromatic bodies (حببيات متعددة الفوسفات polyphosphate granules، تسمى ايضا اجسام Babes-Ernst). ويشير مصطلح metachromatic الى الاختلاف اللوني للحبيبات المتعددة الفوسفات الداخلة خلوية (الوردية) بالمقارنة مع باقي الخلية (الازرق). كما يمكن مشاهدة المستعمرات السوداء المميزة عند زراعتها على وسط اكار التيلورايت tellurite agar نتيجة ترسب التيليريوم tellurium بواسطة البكتريا. بالاضافة الى امكانية تحديد انتاج الذيفان داخل الجسم الحي وفي المختبر.



الشكل 7-13 مستعمرات وتديات الخناق على وسط التيلورايت

وهناك انواع بكتيرية مشابهه من حيث الشكل لبكتريا الخناق المدعوة " diphtheroids " والتي تضم انواع اخرى من الوتديات *Corynebacteria* بالإضافة الى مجموعة *Propionibacteria* توجد ضمن النبيت الطبيعي، لذا يجب ان لا نخلط بين بكتريا الخناق *C. diphtheria* وبين هذه الانواع عند التشخيص.



الفصل الرابع عشر

الامراض المشتركة بين الحيوان والانسان ZOONOSES

يشير مصطلح Zoonoses الى الامراض التي تنشأ بشكل اولي في الحيوانات ويمكن ان تنتقل الى الانسان عن طريق الاتصال المباشر او غير المباشر مع مجاميع الحيوانات المصابة.

البروسيلة *Brucella* وحمى مالطا *Brucellosis*

البروسيلة *Brucella* مكورات عصوية coccobacilli سالبة لكرام، غير متحركة، وهوائية اجبارية وتنمو بشكل بطيء جدا (شرهه fastidious) على وسط اكار الدم. وتعيش في جسم المضيف كممرضات داخل خلوية اختيارية.



الشكل 1-14 مستعمرات البروسيلة على وسط اكار الدم

الوبائية والانتقال والاعراض

تعتبر حمى مالطا *Brucellosis* بشكل اولي مرض يصيب الحيوانات ويصيب الاعضاء الغنية بسكر الاريثريتول erythritol (مثل الثدي breast والرحم uterus والبربخ epididymis). وتتموضع البكتريا في اعضاء الحيوانات هذه وتسبب له العقم infertility والتهاب الضرع mastitis والاجهاض abortion او يبقى حاملا لها. ان البشر الذين في اتصال مباشر مع الحيوانات المصابة (مثل العاملين في المجازر، والأطباء البيطريين والمزارعين والعاملين في صناعة الألبان) معرضون لخطر تنامي ما يسمى الحمى المتوجة undulant fever وان تقديراتها قد تصل الى 500 ألف حالة في مختلف أنحاء العالم. وهناك اربعة انواع مختلفة معروفة بأصابتها للانسان وتشمل: البروسيلة المجهضة *B. abortus* (مصدر الاصابة

الماشية) والبروسيلة الخنزيرية *B. suis* (الخنزير) والبروسيلة المالطية *B. melitensis* (الماعز/ الاغنام) والبروسيلة الكلبية *B. canis* (الكلاب). على الرغم من أنه تم القضاء على الحمى المتموجة في معظم البلدان المتقدمة من خلال تلقيح الحيوانات، فإنه لا يزال مستمرا في العديد من البلدان النامية والمتخلفة. تسبب كل من البروسيلة المجهضة *B. abortus* والكلبية *B. canis* اصابات بالحمى القيحية suppurative febrile خفيفة في حين تسبب البروسيلة الخنزيرية *B. suis* حمى قيحية شديدة والتي يمكن أن تؤدي إلى تدمير اعضاء الشبكة اللمفاوية والكلية. كما وتسبب البروسيلة المالطية *B. melitensis* امراض متكررة شديدة ولمدة طويلة أكثر من غيرها. تدخل البكتيريا جسم المضيف (الإنسان) عن طريق الأغشية المخاطية للبلعوم الفمي oropharynx (عن طريق الاستنشاق او الابتلاع) او من خلال الجلد المتكشط abraded skin أو من خلال الملتهمة conjunctiva. كما تحدث الإصابة عادة عن طريق الاتصال المباشر مع المواد المصابة، على الرغم من أنه قد يحدث أيضا بسبب تناول الحليب أو أحد منتجات الألبان. وتُبتلع هذه البكتيريا بواسطة الخلايا العدلة neutrophils وحيدات النوى monocytes وتتموضع في العقد اللمفاوية حيث تتكاثر داخل الخلايا. وإذا لم يتم القضاء على البروسيلة أو تكبح في العقد اللمفاوية فسوف تتحرر البكتيريا من العقد الليمفاوية مما يؤدي إلى تسمم الدم septicemia. كما ان هجرة البكتيريا عبر اعضاء الشبكة اللمفاوية الاخرى مثل الطحال ونخاع العظام والكبد والخصيتين تسبب اورام حبيبية granulomas و/أو خراجات صغيرة. وتشمل اعراض المرض الحمى والقشعريرة والتعرق والتعب fatigue وألم عضلي myalgia وضعف العضلات العميق وفقدان الشهية anorexia. وكثيرا ما تشترك المفاصل في الإصابة. كما وقد تكون حمى مالطى حادة أو مزمنة. ونسبة الوفيات تصل عادة من (0-3%) بسبب التهاب شغاف القلب endocarditis.

الامراضية

تعود اعراض حمى مالطا لتواجد البكتيريا والتي تظهر بين 2-4 اسابيع (احيانا قد تصل الى شهرين) بعد التعرض للبكتيريا. وبينما البكتيريا في الجسيمات الحالة البلعمية phago-lysosome تحرر 5'-guanosine والادينين adenine والتي لها القدرة على تثبيط زوال تحبب الحبيبات التي تحتوي على البريروكسيداز peroxidase وهكذا تثبط نظام myeloperoxidase-peroxide-halide لقتل

البكتريا. ان استمرار تواجد البكتريا داخل الخلايا يؤدي الى تكوين اورام حبيبية في اعضاء نظام البطانة الشبكية reticuloendothelial وتلف الانسجة نتيجة لتفاعلات فرط الحساسية ومعظمها من النوع الرابع.

التشخيص

يستند التشخيص على طول وجود (على الاقل اسبوع) الحمى المتوجة وآلام عضلية وآلام مفصلية arthralgia وتاريخ التعرض للبكتريا (الاتصال مع الحيوان او استهلاك المواد الغير مصنعة من الحيوانات المصابة). والتشخيص النهائي يمكن ان يتم بزراعة نماذج الدم على اوساط غنية بالدم. وكما ذكرنا سابقا ان هذه البكتريا شرهه وتنمو ببطء (4-6 اسابيع في مزارع الدم). كما تنمو بكتريا *B. abortus* (وليس غيرها من البروسيلا) بشكل أفضل بظروف بيئية تحتوي على 5٪ ثاني اوكسيد الكربون CO₂. وتنتج مستعمرات بيضاء لماعة على وسط اكار الدم. كما يمكن استخدام الفحوصات المصلية كأحد الطرق التأكيدية في التشخيص.

الوقاية والعلاج

يتمثل علاج حالات الاصابة البشرية بالبروسيلا باستخدام الريفامبين rifampin ولفترات طويلة، الذي يستطيع اختراق الخلايا مع الستربتومايسين streptomycin او التتراسايكلين tetracycline. وتشمل التدابير الوقائية تلقيح الحيوانات وتجنب استهلاك المواد المصابة.

اليرسينية الطاعونية *Yersinia pestis*

يتسبب الطاعون Plague بواسطة بكتريا اليرسينية الطاعونية *Yersinia pestis* والمرض معروف في العصور الوسطى باسم الموت الأسود. وذلك لأنه كثيرا ما يؤدي إلى غرغرينا gangrene واسوداد أجزاء مختلفة من الجسم. وينتج عن هشاشة الشعيرات الدموية Capillary fragility نزيف في الجلد الذي يؤدي أيضا إلى بقع سوداء.

وتعتبر بكتريا *Yersinia pestis* متعددة الاشكال pleomorphic، سالبة لكرام، تصيبها ثنائي القطب bipolar staining، لاهوائية اختيارية، غير متحركة، عصوية، درجة الحرارة المثلى لنموها هي 28 درجة مئوية، كما وتعتبر من المتطفلات الداخل خلوية الاختيارية.



الشكل 14-2 مستعمرات بكتريا الطاعون كما تظهر على معظم الاوساط الزرعية شبيه بالبيض المقلي

الوبائية والانتقال والاعراض

هنالك ثلاث جوائح موثقة للطاعون (الموت الأسود) كانت مسؤولة عن وفاة مئات الملايين من الناس واليوم ما زالت هنالك اصابات متفرقة تحدث. وظهر الطاعون ايضا في الحيوانات في عدد من الولايات الغربية في الولايات المتحدة وكان في مجموعة من القوارض الصغيرة والحيوانات آكلة اللحوم التي تتغذى على هذه القوارض.

يصاب البشر عن طريق براغيث القوارض الناقلة أو عن طريق الاتصال مع الحيوانات المصابة. يكتسب البرغوث بكتريا *Y. pestis* خلال وجبة الدم من القوارض المصابة. وتفقد هذه البكتريا محفظتها وتتكاثر في الأمعاء وتغلق بصورة جزئية مقدمة المعدة proventriculus. واثناء ما تتغذى البراغيث على الانسان المضيف تقذف بعض الخلايا البكتيرية في الجرح الناشأ. هنا سوف تتبلع وتدمر الخلايا البكتيرية الغير مغلفة بالمحفظة من قبل الخلايا العدلة. مع ذلك سوف تمتص مجموعة صغيرة من هذه الخلايا البكتيرية من قبل الخلايا النسيجية histiocytes الغير قادرة على قتلها وبالتالي ستسمح لها بإعادة تصنيع محفظتها والتضاعف. عندما تتحرر الخلايا البكتيرية المغلفة بالمحفظة من الخلايا النسيجية تكون مقاومة لعملية البلعمة والقتل من قبل الخلايا العدلة. وينتج عن هذه الحالة انتشار الاصابة الى قنوات العقد اللمفاوية

draining lymph nodes والتي ستصبح ساخنة ومتورمة وطرية وحساسة ونازفة تعطي فرصة لنشوء ادبال buboes سوداء ومن هنا اشتق اسم مرض الطاعون الدبالي bubonic plague. وتنتشر البكتريا في غضون ساعات الى الكبد والطحال والرئتين مما يؤدي إلى حصول الالتهاب الرئوي.



الشكل 14-3 ذكر البرغوث *Xenopsylla cheopsis* الناقل للطاعون

بينما في جهاز الدوران تسبب هذه البكتريا تخثر منتشر داخل الأوعية الدموية مما يؤدي إلى تكون جلطات داخل الأوعية الدموية وآفات ارجوانية في جميع أنحاء الجسم. وإذا لم يعالج المريض من الإصابة سيكون معدل الوفاة لديه مرتفع جدا حتى 90٪. وتزفر البكتريا في قطرات السعال لتصيب بشر اخرين على مقربة من المريض وتسبب لهم الطاعون الرئوي pneumonic plague، والذي من الصعب السيطرة عليه ويصل معدل الوفيات به حتى 100٪.



الشكل 14-4 اصابات العقد اللمفاوية بالطاعون



الشكل 14-5 الغرغرينة المتسببة بواسطة بكتريا الطاعون

الامراضية

هنالك عوامل عديدة تلعب دورا مباشرا وغير مباشر في امراضية بكتريا *Y. pestis* منها الاستجابة المنخفضة للكالسيوم (*lcr*) Low calcium response وهذه مسئلة عنها جين بلازميدي يُمكن البكتريا من النمو في بيئة (داخل خلوية) منخفضة ايونات الكالسيوم Ca^{++} . كما تنسق انتاج عوامل ضراوة عديدة اخرى مثل *V* و *W* و *yops* (وهن بروتينات بكتريا اليرسينيا الخارجية). حيث ان بروتينات *V* و *W* يشفر لها من قبل جينات بلازميدية مرتبطة بعملية التكاث السري والتسمم الدموي، بينما *Yops* هي مجموعة من 11 بروتين يشفر لها ايضا من قبل جين بلازميدي مهمة في امراضية القوارض ومسئولة عن سمية الخلايا *cytotoxicity* وتثبط هجرة الخلايا البلعمية والتعلم وتكتل الصفائح الدموية. ومستضد الغلاف (F-1) وهو عبارة عن معقد بروتيني - متعدد السكريات مضاد لعملية البلعمة والذي يعبر عنه بدرجة عالية حتى $37^{\circ}C$ في اللبائن المضيفة ولكن ليس في البراغيث. وهنالك ايضا انزيم التجلط ومنشط مولد البلازمين وكلا من هذه البروتينات يشفر لها من قبل جينات بلازميدية. حيث ان انزيم التجلط *Coagulase* مسئلة عن تكوين الجلطة الدموية الصغرى في حين ان منشط مولد البلازمين *plasminogen activator* يعزز انتشار البكتريا، بل ايضا تدمر العامل المتم *C3b* على سطح الخلية البكتيرية وبالتالي تضعف عملية البلعمة.

التشخيص

يستند التشخيص على مظهر الدبال *buboes*. ويتم تأكيد التشخيص بزراعة رشقات العقد للمفاوية. وهنا يجب التنبيه على التعامل بحذر مع العينات لانها شديدة العدوى.

الوقاية والعلاج

الاساس في العلاج هي تواجد المريض في المستشفى مع العزلة التامة، مع العلاج بالمضادات الحيوية الفعالة جدا مثل الستربتومايسين *Streptomycin* والتتراسايكلين *tetracycline*. كما ان اللقاح الفعال للخلايا المقتولة بالفورمالين متاح وينصح به فقط مع الاشخاص الاكثر عرضة لمخاطر الاصابة. ويستوجب هذا المرض الحجر الصحي والابلاغ عن الحالات إلزاميا. وتعتمد السيطرة على مرض الطاعون في المدينة اساسا على السيطرة على البرغوث والقوارض.

عصيات الجمرة الخبيثة *Bacillus anthracis*

تعد عصيات الجمرة الخبيثة *Bacillus anthracis* العامل المسبب لمرض الجمرة الخبيثة anthrax. وهي بكتريا موجبة لكرام، هوائية، مكونة للسبورات، عصيات كبيرة. ويمكن ان يتكون السبور البكتيري في الوسط الزراعي وفي التربة وفي الانسجة وفي افرازات الحيوانات الميتة ولكن ليس في دم او انسجة الحيوانات الحية. ويبقى السبور حيا في التربة لعدة عقود.

الوبائية والانتقال والاعراض

تشكل الجمرة الخبيثة تهديدا رئيسيا للحيوانات العشبية herbivorous animals (مثل الابقار والاعنام والى حد اقل الخيول والخنازير والماعز). ويصاب الناس بهذا المرض عن طريق الجلد (بالاتصال المباشر مع الحيوانات المصابة والاعمال الصناعية مع الجلود والصوف والفرش او وجبات العظام) وعن طريق التنفس (داء وولسوتر Woolsorter's) او بسبب تناول لحوم الحيوانات المريضة.

تشكل الجمرة الخبيثة الجلدية Cutaneous anthrax أكثر من 95٪ من حالات الاصابة البشرية. حيث يدخل السبور البكتيري من خلال جرح صغير في الجلد وينبت الى خلية خضرية والتي تتكاثر بسرعة في منطقة دخولها. وتنشأ في غضون بضعة أيام بثرة صغيرة لتصبح بعد ذلك حويصلة، والتي تملأ بسائل الودمة الاسود المزرق. وتمزق هذه الآفة سوف يكشف عن ندبة eschar سوداء تحاط قاعدتها بمنطقة قاسية induration. وتدعى هذه الآفة بالبثرة الخبيثة malignant pustule مع ذلك لا تبدي هذه البثرات أي تقيحات أو ألم. وتوجد هذه آفات بصورة تقليدية في الساعدين او اليدين او الرأس. كما ان غزو مجرى الدم سوف يؤدي إلى انتشار البكتيريا جهازيا.





الشكل 14-6 مراحل تطور الجمرة الخبيثة الجلدية

تنتج الجمرة الخبيثة الرئوية Pulmonary anthrax عن طريق استنشاق سبورات بكتريا عصيات الجمرة الخبيثة *B. anthracis* والتي تبتلع من قبل البلاعم الكبيرة السنخية alveolar macrophages حيث تنبت وتتضاعف. كما تصيب البكتريا العقد اللمفاوية النخيرية حيث يلاحظ ظهور تنخر دموي. ويبدو على المريض ظهور الحمى والشعور بالضيق والالام العضلي وسعال غير منتج. وطالما تكون الاصابة في العقد اللمفاوية النخيرية يمكن ان تنتشر منها الى مجرى الدم. ويعبر ضيق التنفس والزرقة عن مظاهر التسمم الدم toxemia. ويمكن ان تنتج الوفاة في غضون 24 ساعة. ولهذا النوع من الجمرة الخبيثة أهمية كبيرة في الحرب البيولوجية.

تنتج الجمرة الخبيثة المعوية Gastrointestinal anthrax عن طريق تناول لحوم مشتقة من حيوانات مصابة تؤدي الى تكاثر البكتريا في القناة الهضمية وغزو للانسجة الطلائية وتكون القرحة في الطبقة المخاطية. وينتشر الغزو البكتيري إلى العقد اللمفاوية المساريقية ثم إلى مجرى الدم. في البداية يكون هناك تقيء واسهال يليها وجود الدم في البراز. يرتبط غزو مجرى الدم بظهور اعياء عميق ثم الصدمة والموت.

وبسبب التدابير الرقابية الصارمة فهذا الشكل من الجمرة الخبيثة لا يمكن رؤيته في الدول المتقدمة على الأقل.

الامراضية

تسهم عدة عوامل ضراوة لبكتريا الجمرة الخبيثة مثل عدد من السموم الخارجية بالإضافة الى المحفظة في امراضيتها وهي كالآتي:

السموم الخارجية Exotoxin

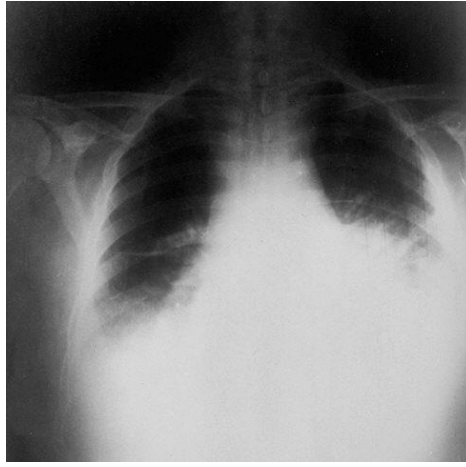
عبارة عن بروتين غير متجانس معقد غير مستقر بوجود الحرارة heat-labile يشفر من قبل جين بلازميدي يتألف من ثلاث مكونات هي عامل الوذمة (EF) وEdema Factor والعامل القاتل (LF) Lethal Factor والمستضد الواقي (PA) Protective Antigen، حيث تعمل هذه العوامل الثلاث بصورة تآزرية في داخل الجسم الحي (لآثارها السمية). حيث يرتبط المستضد الواقي الى مستقبلات سطحية على الخلايا الحقيقية النواة ليُشطر بعد ذلك بواسطة انزيم البروتيز الخلوي cellular protease. والقطعة ذات النهاية الكربونية الكبرى للمستضد الواقي تبقى مرتبطة الى المستقبلات وعندها ترتبط اما لعامل الوذمة (EF) او للعامل القاتل (LF) والذي سيدخل الخلية بواسطة عملية الالتقام الخلوية endocytosis. وعندما يكون عامل الوذمة داخل الخلية ترتبط بالكالموديولين الغير مستقل binds calmodulin-dependent حيث يعمل كأنزيم adenylate cyclase. اما آلية عمل العامل القاتل فتتضمن تنشيط البلاعم الكبيرة ونتاج الساييتوكينات التي تسبب التنخر والحمى والصدمة والموت. وبشكل فردي فالبروتينات الثلاثة لا تمتلك اي نشاط سمي. كما ان الاجسام المضادة للمستضد الواقي تمنع ارتباطه الى الخلية وبالتالي عدم دخول عامل الوذمة والعامل القاتل.

المحفظة

تتكون المحفظة من بيتيد متعدد من الحامض الاميني D-glutamic acid والذي يشفر لها من قبل جين بلازميدي وتعتبر مضادة لعملية البلعمة. كما انها لا تعبر عامل ممتع immunogen جيد، وحتى لو تم انتاج الاجسام المضادة فليس لها دور في مقاومة المرض.

التشخيص

يمكن تأكيد التشخيص السريري للجمرة الخبيثة بواسطة الفحص المباشر أو تنمية البكتريا على الاوساط الزرعية. وتستخدم مسحة جديدة من السائل الحويصلي او السائل من تحت الندبة او عينة دم أو رشفات aspirates من الطحال أو الغدد اللمفاوية وتصبغ بالميثيلين متعددة الألوان الازرق polychrome methylene blue ويتم فحصها لملاحظة النهايات الغير حادة والعصيات الزرقاء المسودة مع محفظة وردية. وفي حالة العثور على نتائج سلبية يمكن أن تزرع العينة على اطباق أكار الدم. وتصبغ البكتريا المزروعة لتظهر انها عصيات طويلة نحيفة وموجبة لكرام.



الشكل 14-7 التصوير الاشعاعي للمصابين بالجمرة الخبيثة

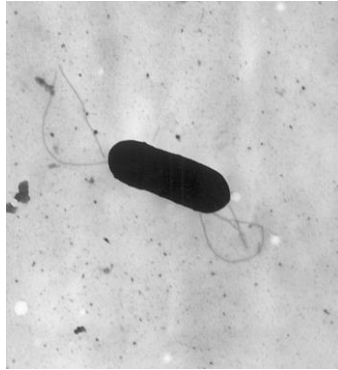
الوقاية والعلاج

تعتبر مضادات البنسيلين وكوينولونات الجيل الرابع (السبروفلوكساسين Ciprofloxacin) هي العلاج الامثل لهذه البكتريا. كما ان استخدام الاجسام المضادة للمعقد اليفاني يعمل على معادلته والوقاية منه. وهناك نوعان من اللقاحات متاحة، الاول يستخدم لتمنيع الابقار والحيوانات العشبية الاخرى والاخر يستخدم لتمنيع الانسان.

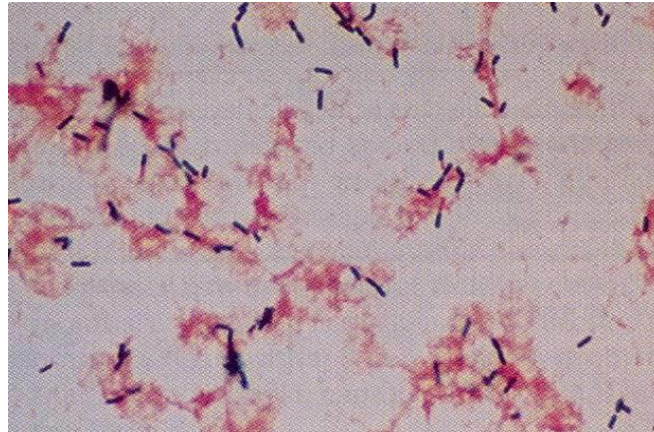
بكتريا الليسترية المستوحدة *Listeria monocytogenes*

تعتبر بكتريا *L.monocytogenes* موجبة لكرام، لاهوائية اختيارية او قليلة الاحتياج للهواء microaerophilic، كما انها عصيات كروية تنمو غالبا بصورة سلاسل قصيرة ومتحركة. وتختلف عن باقي الانواع الموجبة لكرام بأنها تمتلك جزيئات تشبه من حيث الصفات الكيميائية والبايولوجية لمركب

المتعدد السكريات الدهني lipopolysaccharide التقليدي والذي يدعى "متعدد السكريات الدهني الليستيري LPS". تُكون البكتريا تحلل دموي من نوع بيتا على وسط اكار الدم ومستعمرات خضراء مزرقة شفافة على الوسط الصلب العديم اللون colorless solid media. وخلال اصابة الخلية (خلايا البلاعم الكبيرة والخلايا الحشوية parenchymal cells) تهرب البكتريا من فجوات المضيف او الجسيمات البلعمية phagosome وتخضع لانقسام سريع في سايتوبلازم الخلية المضيفة قبل ان تصبح مغلفة بواسطة خيوط الاكتين actin القصيرة. هذه الخيوط يعاد تنظيمها الى ذيل طويل يمتد من أحد أطراف البكتريا. ويتوسط هذا الذيل حركة البكتريا خلال السايتوبلازم الى سطح الخلية المضيفة. وعلى محيط الخلية تتكون نتوءات يمكن ان تخترق الخلايا المجاورة وبالتالي تسمح للبكتريا بالدخول. واعتمادا على النمط من الانتقال بين خلية واخرى فإن البكتريا لا يمكن ان تكون خارج خلوية ولا تتعرض لعوامل المناعة الخلطية الضد بكتيرية (مثل الاجسام المضادة وعوامل المتمم). كما وتُقتل بكتريا *L. monocytogenes* بصورة بسهولة بواسطة خلايا البلاعم الكبيرة النشطة.



الشكل 14-8 الليستيريا تحت المجهر الالكتروني



الشكل 14-9 شكل بكتريا *L. monocytogenes* بصبغة كرام

الوبائية والاعراض

يمكن ان تتواجد بكتريا *L. monocytogenes* في كل الاماكن في التربة والماء وفي الغطاء النباتي وفي القناة الهضمية للحيوانات. ان التعرض لهذه البكتريا يمكن ان يسبب اجهاض عديم الاعراض asymptomatic miscarriage او الامراض للإنسان. الأكثر عرضة للخطر بهذا المرض هو الجنين وحديثي الولادة ومرضى السرطان والاشخاص ذوي النقص المناعي. وفي الآونة الأخيرة، في الولايات المتحدة تم تفشي - عدد الاصابات الحديثة والتي عزيت إلى الجبن وسلطة الكرنب كول cole slaw (الملفوف cabbage) والحليب واللحوم. تستطيع هذه البكتريا من النمو عند 4 درجة مئوية وهو ما يعني أن تضاعف البكتريا يستمر في الأطعمة المثلجة. والعزل المختبري يوظف التقنية الاغنائية الباردة cold enrichment technique.

وتم تصنيف مرض الليستيرية Listeriosis الى شكلين الاول مرض حديثي الولادة Neonatal Disease والآخر مرض يصيب كبار السن Adult Disease. كما يمكن أن يحدث المرض عند حديثي الولادة في شكلين أيضاً مرض الهجوم مبكر وهو مرض مكتسب من خلال المشيمة في الرحم والآخر مرض الهجوم المتأخر وهو مرض مكتسب عند الولادة أو بعد الولادة مباشرة. والاصابة المكتسبة في الرحم اورام حبيبية طفولية نتنة granulomatosis infantiseptica تسبب خراجات واورام حبيبية في اعضاء عدة وكثيرا ما تؤدي الى الاجهاض. اما التعرض لها اثناء النزول عبر المهبل يؤدي الى الهجوم المتأخر للمرض والذي ينتج عنه التهاب السحايا أو التهاب الدماغ السحائي meningo-encephalitis مع الإنتانات sepsis في حدود من 2 إلى 3 أسابيع. اما مرض البالغين Adult Disease فتنتج الاصابة به في البالغين عن اعراض مشابهه للانفلونزا و/ او اضطرابات خفيفة في الجهاز الهضمي، بالاضافة الى القشعريرة والحمى الناتجة عن تجرثم الدم. كما يمكن ان تنتج امراض خطيرة في الافراد المكبوحين مناعياً ممكن ان تؤدي الى التهاب السحايا. وهي أحد الأسباب الرئيسية لالتهاب السحايا الجرثومي في المرضى الذين يعانون من السرطان والمستلمين للكلية المزروعة. اما في كبار السن قد لا تلاحظ الاعراض المبكرة والاصابة يمكن أن تؤدي إلى مظاهر حادة للإنتان sepsis (ارتفاع درجة الحرارة، وهبوط الضغط)، كما ان من مضاعفات تجرثم الدم هو التهاب شغاف القلب.

الامراضية

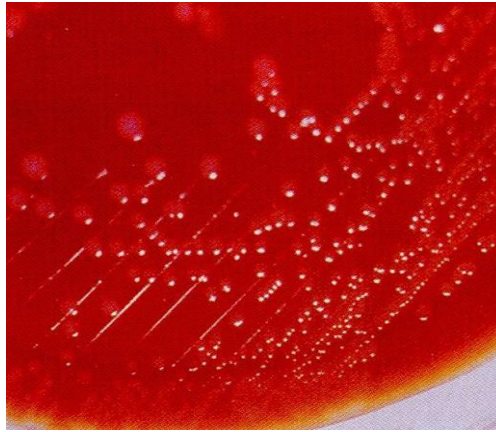
من عوامل السلالات الضارية لهذه البكتريا كل من الذايفان Listeriolysin O و pneumolysin و β -hemolysin. وهي تعطل الفجوات البلعية وتلعب دورا محوريا في آلية انتقال البكتريا من خلية لآخري في جسم المضيف. وذايفان هذه البكتريا من النوع الذي يعطل بوجود الاوكسجين oxygen labile كما يعتبر ممنع جيد.

التشخيص

يمكن تشخيص مرض Listeriosis عند ملاحظة خلايا الوحيدات monocytosis في سائل النخاع الشوكي CSF والدم. كما ويمكن عزل هذه البكتريا على معظم الاوساط الزرعية المختبرية مثل وسط (CBA) Clindamycin Blood Agar حيث تعطي تحليل دموي من نوع بيتا وتكون مستعمرات شبيهة بالمسبقيات القلحية.

العلاج والوقاية

يعتبر العلاج بالبنسيلين (او الامبيسيلين ampicillin) لوحده او مع الجيتتاميسين gentamycin فعال في علاج امراض هذه البكتريا. ومن المهم ان نعرف ان هذه البكتريا تحفز الاستجابة المناعية التي تتواسطها الخلايا.



الشكل 10-14 نمو بكتريا الليستيريا على وسط CBA

الفرنسيسيلة التولارية *Francisella tularensis*

تعتبر بكتريا *Francisella tularensis* المسبب الرئيسي لمرض التولاريميا Tularemia (وتسمى أيضاً حمى الارنب) وهي عبارة عن عصيات كروية صغيرة متعددة الاشكال (عصيات قصيرة)، سالبة لكرام، مغلفة بالمحفظة، غير متحركة. كما انها من المتطفلات الداخل خلوية الاختيارية، والتي تنمو بصور ضعيفة او لا تنمو على معظم الاوساط الزرعية المختبرية ويتطلب عزلها وسط اكار الدم الخاص والمدعم بالسيستين والكلوكوز special glucose cysteine blood agar. ويجب توخي الحذر في التعامل مع العينة لكون جرعة صغيرة منه ممكن ان تكون معدية.

الوبائية والاعراض

كما ذكر سابقاً فإن بكتريا *Francisella tularensis* تعتبر العامل المسبب لمرض التولاريميا (حمى الارنب tularemia). وتعتبر الأرانب والأرانب البرية والقراد المستودعات الابتدائية لهذا المرض. ويكتسب الانسان مرض التولاريميا بصور شائعة عن طريق لدغات الحشرات (القراد في المقام الأول وأيضاً ذباب الغزلان والعث والذباب الاسود والبعوض) أو عن طريق التعامل الغير حذر مع أنسجة الحيوانات المصابة. يتميز المرض في الانسان (المسمى حمى الارنب او حمى ذبابة الغزال) بتكون قرحة بؤرية في مكان دخول البكتريا ويتوسع الى الغدد الليمفاوية في المنطقة.

ان كمية قليلة من البكتريا العصبية (10 – 50) ممكن ان تسبب المرض في الانسان اذا تم استنشاقها او ادخلت عبر الادمه، في حين يحتاج الى كمية كبيرة منها (10^8 خلية بكتيرية) اذا ما ادخلت عن طريق الفم لكي تحقق اصابة. كما ان فترة حضانتها بين 3 – 10 ايام. وتشمل اعراضها على تكون بثرات جلدية صغيرة في موضع دخولها. وحدوث تقرح يرافقه حمى وقشعريرة والشعور بالضيق والتعب واعتلال العقد اللمفاوية lymphadenopathy.



الشكل 14-11 آفة التولاريميا



الشكل 14-12 تقرح الجلد بسبب التولاريميا

ويحدث عادة تجرثم للدم وتنمو الخلايا العصبية داخل خلايا النظام البطاني الشبكي reticuloendothelial system. وان انتشار البكتريا عبر مجرى الدم يسمح بتكوين آفات بؤرية في العديد من الاجهزة. ويتعرض المريض عادة للعديد من المتلازمات السريرية. وان تقرحات غدية ulceroglandular شائع في اغلب الحالات (70%-85%) وهي عبارة عن بثرات تقرحية مؤلمة تمتلك مركزا متنخرا ومحيط مرتفع والتي تتكون في منطقة الاصابة. كما وتتكون اشكال اخرى من الغدد (مثل اعتلال العقد اللمفاوية ولكن بدون تقرحات) الرئوية وتولاريمية عينية ونادرا ما يتكون التهاب البلعوم واللوزتين pharyngotonsillitis مع اعتلال العقد اللمفاوية.

الامراضية

امتلاك البكتريا للكبسولة يجعلها مقاومة لعملية البلعمة. كما ان البكتريا داخل الخلية تقاوم القتل بواسطة الجسيمات البلعمية وتتكاثر فيها. وان معظم الأعراض تعود لتفاعلات فرط الحساسية التي تتوسطها الخلايا المناعية cell-mediated hypersensitivity.

التشخيص

من الصعوبة رؤية بكتريا *F. tularensis* في المسحات المباشرة. ويمكن عزل البكتريا عن طريق زرع عينات القشع او رشقات العقد اللمفاوية على وسط اكار الدم الشوكولا chocolate blood agar. كما ان غالبا ما تُظهر زراعة عينة الدم نتيجة سلبية. ويجب ان نعرف ان البكتريا تنمو ببطء شديد لذا يستوجب حضنها لعدة ايام. كما يمكن ان نجري تشخيصا تأكيديا بواسطة امصال نوعية لمستضدات هذه البكتريا.

الوقاية والعلاج

الستربتوميسين هو العلاج المفضل لجميع أشكال التولاريميا. ومعدل الوفيات في الحالات الغير معالجة قد يصل بين 5 - 15 %. واللقاحات الحية المضعفة متوافرة لكن ثمة قيود تحد من استخدامها الا مع أولئك الأشخاص الذين يتعرضون لخطر الاصابة. وتحفز هذه البكتريا استجابة مناعية متوسطة بالخلايا. ومن التدابير الوقائية هي تجنب التعامل مع الحيوانات المصابة والاحتراس من القراد واستعمال إمدادات المياه النظيفة فقط.

البكتريا الشعرية الحمرانية المختلة *Erysipelothrix rhusiopathiae*

بكتريا موجبة لكرام، لاهوائية اختيارية او قليلة الاحتياج للهواء microaerophilic، عصيات كروية تنمو غالبا بصورة سلاسل قصيرة وهي ذات صلة وراثية ببكتريا الليستيريا لكنها غير متحركة. تسبب هذه البكتريا مرض الحمرانية Erysipeloid وهو مرض مهني يصيب الجزارين، والذين يعملون في تصنيع اللحوم والمزارعين وعمال الدواجن والأسماك وأكثر المعرضين لخطورة الاصابة هم الذين يتعاملون مع الخنازير والأسماك.

وهذه بكتريا عصبوية موجبة لكرام، لاهوائية والتي تصيب الاشخاص من خلال كشط الجلد أثناء التعامل مع المنتجات الحيوانية الملوثة أو التربة. وعموما تنتج البكتريا آفات الجلدية الالتهابية على الأصابع او اليد والتي تكون بنفسجية اللون violaceous ولها حافات مرتفعة، تنتشر - محيطيا مع ذبول في المنطقة المركزية يرافقه تلاشي لوني. وتسبب آفات المؤلمة الحكة والحرقان او الخفقان، كما انها تفتقر الى التقيح وبالتالي فهي مميزة عن حمرة العنقوديات staphylococcal erysipelas. وتتميز ايضا بانتشار الاصابة

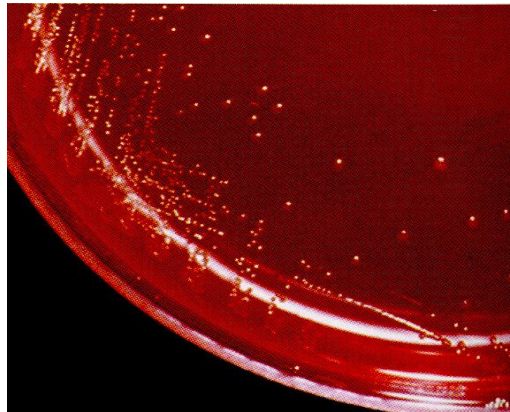
الجلدية ولكن التسمم الدموي نادرة فيها. كما يمكن ان تنمى البكتريا بسهولة على معظم الاوساط الزرعية المختبرية ومنها وسط Clindamycin Blood Agar (CBA) حيث تعطي تحليل دموي من نوع الفا. كما ويمكن علاجها بسهولة بالبنسيلين.



الشكل 13-14 بكتريا *Erysipelothrix rhusiopathiae*



الشكل 14-14 مرض الحممرانية Erysipeloid



الشكل 14-15 نمو بكتريا *Erysipelothrix rhusiopathiae* على وسط CBA



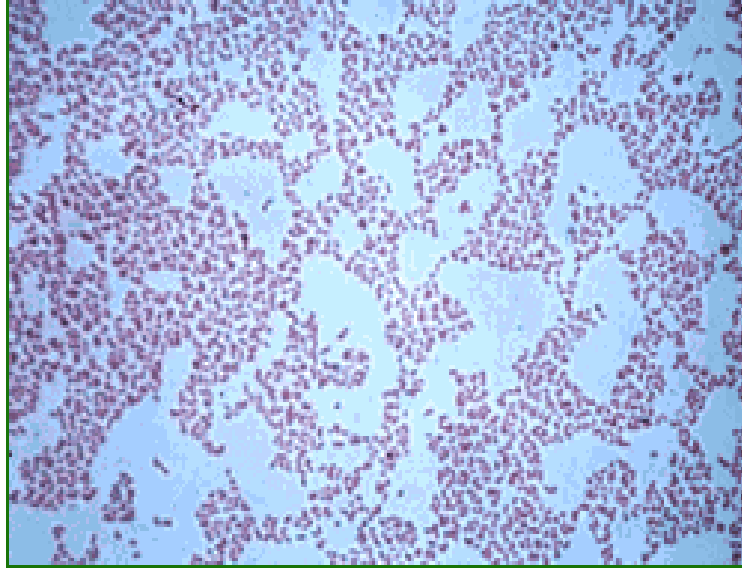
الفصل الخامس عشر

البورديتيلا BORDETELLA

يعتبر *Bordetella pertussis* (بكتريا السعال الديكي) هو النوع الوحيد ذو الأهمية السريرية الكبيرة لجنس البورديتيلا *Bordetella*، فهو يسبب السعال الديكي whooping cough عند الرضع والأطفال الصغار. ومع ذلك فهناك أنواع ترتبط ارتباطا وثيقا بها مثل بكتريا *B. parapertussis* التي تسبب شكل أخف من التهاب الشعب الهوائية bronchitis. وهناك النوع *B. bronchosepticus* وهو عضو اخر ضمن جنس البورديتيلا والذي يعتبر أحد العوامل المسببة لأمراض الجهاز التنفسي في الخنازير والقطط ولكن يمكن ان يسبب ايضا اعراض الالتهاب الرئوي القصبي broncho-pulmonary في الأفراد الذين يعانون من كبح مناعي immunosuppressed شديد.

بكتريا السعال الديكي *Bordetella pertussis*

وهي بكتريا صغيرة للدغاية، هوائية اجبارية، سالبة لكرام، غير متحركة، عصيات كروية cocobacillus (عصيات قصيرة short rod). وبالمقارنة مع الأنواع الأخرى لجنس البورديتيلا *Bordetella*، فإن بكتريا السعال الديكي لا تنمو على الاوساط الزرعية المختبرية الشائعة، ويمكن تمييزها عن بكتريا *B. parapertussis* في كون بكتريا السعال الديكي *B. pertussis* موجبة لاختبار انزيم الأوكسيديز لكنها سالبة لاختبار انزيم اليوريز (urease negative)، في حين *B. parapertussis* تكون سالبة للأوكسيديز وموجبة لليوريز، وان بكتريا *B. bronchosepticus* موجبة للانزيمين.



الشكل 15-1 بكتيريا السعال الديكي السالبة لكرام

الوبائية والاعراض

معظم المرضى الذين يعانون من السعال الديكي هم أقل من سنة من العمر على الرغم من أن الأطفال الأكبر سناً قد يصابون أيضاً بهذا المرض. وإن شدة المرض مرتبطة أيضاً بالسن. وتنتقل البكتيريا في القطرات المنقولة بالهواء، وتصل إلى المضيف الهدف عن طريق الاستنشاق وتستعمر خلايا الشعب الهوائية الطلائية المهدبة. وبعد فترة حضانة أسبوع إلى 10 أيام تظهر أعراض خفيفة من التهاب الأنف rhinitis والسعال المعتدل mild cough والعطس sneezing (وتدعى "مرحلة النزلة catarrhal stage" وهي التهاب غشائي مخاطي) والتي تستمر 1-2 أسابيع. إضافة لتكاثر البكتيريا فإنها تعطل وظيفه الاهداب المصاحب لزيادة تواتر وشدة الأعراض. وهذا يقود إلى المرحلة الاشتدادية paroxysmal stage، التي تتميز بنوبة من السعال الشديد تليها فترات طويلة ومؤلمة من الشهيق اللاهائي inspiratory gasp (نعيق whoop). ويتكرر السعال في فترات متغيرة وغالبا كل بضع دقائق، ربما يستمر لمدة 2-3 أسابيع. ويتداخل السعال مع طريق التناول عبر الفم، وإن ابتلاع المخاط يمكن أن يحث أعلى التقيؤ، مما يؤدي إلى الجفاف الشديد وفقدان الوزن. كما أن نقص الأوكسجيني hypoxia خلال الفترات الطويلة من الإصابة قد يؤدي إلى نوبة صرع seizure، ونقص الأوكسجين الدماغى أو الغيبوبة. ثم تنخفض نوبات السعال ببطء ويحصل انتعاش تدريجي خلال 3-16 اسبوع (مرحلة النقاهة convalescent stage). ومن بين المضاعفات المرضية له هي الالتهاب الرئوي (بسبب بكتيريا السعال الديكي *B. pertussis* نفسها أو الممرضات البكتيرية

الأخرى)، والتهاب الأذن الوسطى، وتدل المستقيم rectal prolapse والسحايا (التهاب الدماغ السحائي meningo-encephalitis).



الشكل 15-2 افرازات القصبات الهوائية للأطفال المصابين بالسعال الديكي

الامراضية

ان الاعراض التي تتبع الاصابة تكون نتيجة لعوامل كثيرة. فبالإضافة الى الارتباط والنمو على الخلايا الهدبية فإن البكتريا تنتج عدد من السموم الخارجية exotoxins التي تسهم في ظهور هذه الأعراض.

ذيفان السعال الديكي (Pertussis toxin (pertussigen)

يعتبر ذيفان السعال الديكي ذيفان خارجي قليل الببتيد من نوع AB (AB-type exotoxin) وهو المسبب الرئيسي للسعال الغير طبيعي (السعال الديكي). ويسبب أيضا كثرة الخلايا اللمفاوية التائية T cell lymphocytosis وله صفات العامل المساعد adjuvant. ويسبب أيضا نقص السكر في الدم hypoglycemia وزيادة في الغلوبولين المناعي IgE، وزيادة الهستامين والتحسس من الذيفانات الداخلية endotoxin. وتثبط البكتريا العديد من وظائف كريات الدم البيض ومنها الانجذاب الكيميائي chemotaxis والبلعمة ويضعف قدرة قتل الخلايا القاتلة الطبيعية NK cell. كما أنه يسهم في ارتباط البكتيريا إلى الخلايا الطلائية المهذبة. وهو يمارس العديد من آثاره بواسطة الإضافة التساهمية لرابيوز الادنين ثنائي الفوسفات ADP-ribose إلى البروتين Gi المرتبط بالجوانين ثلاثي الفوسفات وبالتالي يمنع تعطيل

انزيم محلق الادينيل adenylate cyclase. وهذا يؤدي إلى تراكم كميات كبيرة من الادنين احادي الفوسفات الحلقي الذي يؤدي إلى زيادة إفراز المخاط والذي يتداخل مع وظائف خلوية عديدة.

ذيفان محلق الادينيل Adenylate cyclase toxin

ينشط اختراق هذا الذيفان الخارجي للخلايا المضيفة من خلال الكالمودولين calmodulin ويحفز تحول الادنين ثلاثي الفوسفات ATP إلى الادنين احادي الفوسفات الحلقي CAMP. وهو مشابه لذيفان pertussigen في كونه يعطل وظائف الخلايا البلعمية والخلايا القاتلة الطبيعية. ومع ذلك، فهي تتناقض مع pertussigen في كونها تؤدي إلى زيادة مؤقتة للادنين أحادي فوسفات الحلقي.

ذيفان الرغامي الخلوي Tracheal cytotoxin

وهو جزيئة مشابهه للبيتيدوكلايكان (يتكون من وحدة مفردة monomer) والذي يرتبط إلى الخلايا الطلائية المهذبة، بالتالي فهو يتداخل مع الحركة الهدبية. ويسبب بتراكيزه ألعالية قذف وتدمير الخلايا الطلائية المهذبة. وان تدمير هذه الخلايا يساهم في حدوث السعال الديكي.

ذيفان التنخر الجلدي Dermonecrotic toxin

يعتبر ذيفان التنخر الجلدي ذيفان مضيق للاوعية vaso-constrictor قوي جدا، ويسبب فقر دموي احتباسي ischemia وتسرب دموي للكريات البيض ويسبب بالتعاون مع ذيفان الرغامي الخلوي تنخر نسيج الرغامي.

مولد التراص الدموي الخيطي Filamentous haemagglutinins (agglutinogens)

وهذه ليست من الذيفانات الخارجية ولكنها خيوط مرتبطة بقليل السكريات الدهني lipo-oligo-saccharides التي تسهم في ارتباط البكتريا إلى الخلايا الطلائية المهذبة. والاجسام المضادة التي تتولد ضد هذه الجزيئات من الممكن ان تحمي الجسم من هذه البكتريا خصوصا إذا عرفنا انها ستمنع ارتباط البكتريا.

متعدد السكريات الدهني (LPS) Lipopolysaccharide

وهو كغيره من السكريات المتعددة الدهنية العائدة للأنواع البكتيرية السالبة لكرام، فهو يعتبر من السموم الداخلية endotoxins يسبب عددا من التأثيرات الفسلجية المرضية. ويتحرر بكميات كبيرة بعد تحلل الخلية البكتيرية مسببا صدمة غير عكسية وانهيار الاوعية القلبية. وبكميات أصغر يمكن ان ينشط متواسطات التهابية متنوعة مثل العامل المنخر للاورام TNF والانتريوكين 1 و 6 (IL1 و IL6) والبروستاغلاندين prostaglandins وغيرها. كما ويولد النواتج المنشطة للعامل المتمم.

التشخيص

اعراضه مميزة ويتم التشخيص المختبري عن طريق الحصول على رشافات البلعوم الانفي ويزرع بشكل اولي على وسط بورديه - جينغو Bordet-Gengou medium (اكار الدم المدعم بالبطاطس والجلسرين potato-glycerol-blood agar). ويثبط النمو بواسطة الببتونات peptones والأحماض الدهنية غير المشبعة والكبريتيدات sulphides. كما ووجدت نامية في الاوساط الزرعية العادية. تنمو البكتيريا في مستعمرات شفافة انحلالية صغيرة. كما ويمكن اجراء فحوصات تشخيصية مصلية لكل من *B. bronchosepticus* و *B. parapertussis*.



الشكل 15-3 مستعمرات بكتريا السعال الديكي نامية على وسط Bordet-Gengou medium

الوقاية والعلاج

يستخدم لقاح البكتيريا المقتولة كليا عادة في تركيبة اللقاح الثلاثي DPT. وهناك لقاح لا خلوي يتألف من مولد التراص الدموي الخيطي وذيغان pertussigen (مزال السمية) يستخدم للجرع الداعمة booster dose. ويعتبر الاريثرومايسين هو العلاج المفضل الحالي.

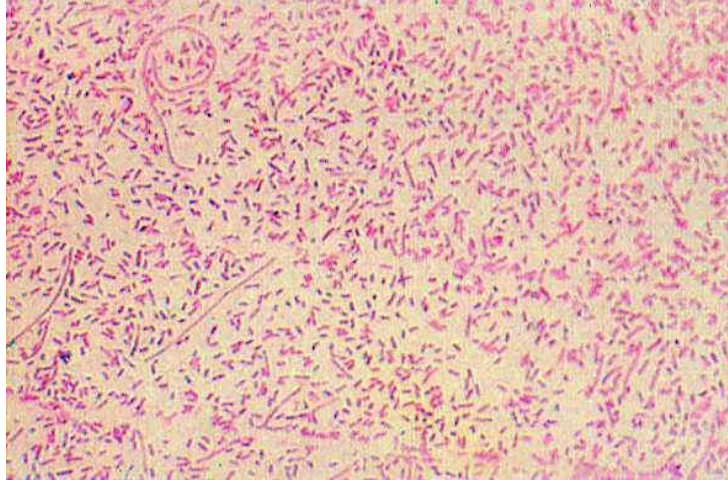
المستديمة *Haemophilus*

يملك جنس البكتيريا المستديمة *Haemophilus* العديد من الانواع ولكن يعتبر النوع *H. influenza* الممرض الاكثر شيوعا ضمن هذا الجنس. من الأنواع الأخرى لبكتيريا المستديمة *Haemophilus* ذات الأهمية السريرية للانسان هي بكتيريا *H. ducreyi* (تسبب القريح chancroid: وهو من الأمراض المنتقلة جنسيا)، وبكتيريا *H. influenzae aegyptius* (المرتبطة بالملتحمة وحى الارجوانية البرازيلي) وبكتيريا *H. parainfluenzae* (من المسببات النادرة للالتهاب الرئوي والتهاب الشغاف القلبي). وهناك عدة أنواع من *Haemophilus* التي تتواجد كنبيت طبيعي، ولكنها قد تكون خطيرة كونها ممكن ان تصيب الاشخاص الذين يعانون من ضعف الجهاز المناعي. وتعتبر سلالات *H. influenza* (type b) التي تحتوي على المحفظة هي الاكثر ضراوة من بين اقربائها، على الرغم من أن بعض السلالات غير المغلفة (non typable) هي أيضا من المسببات المرضية ضمن هذا النوع.

بكتيريا *Haemophilus influenza*

وهي عصيات قصيرة سالبة لكرام تستطيع النمو بشكل جيد على وسط اكار الشوكولا chocolate agar (يحتوي على دم مسخن) كما تحتاج الى الهيمين hemin (العامل X) وعلى المركب nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) (العامل V) لغرض نموها الذي يعزز بالتركيز العالي لثاني اوكسيد الكربون CO₂ (5%). كما ان هذه البكتيريا لا تنمو على وسط اكار الدم العادي. ويمكن ان يستخدم الاحتياج للعاملين V و X للتمييز بين النوع *H. influenza* الذي يحتاج للعاملين والنوع *H. parainfluenzae* الذي يحتاج الى النوع V فقط، في حين ان النوع *H. ducreyi* يحتاج للعامل X

فقط. ينقسم النوع *H. influenza* الى عدة سلالات استنادا على المحفظة المتكونة من السكريات المتعددة الدهنية (af) او عدم احتوائها على المحفظة.



الشكل 15-4 بكتريا *H. influenza*

الوبائية والاعراض

تسبب بكتريا *H. influenza* اعراض سريرية متنوعة قد يعتمد بعضها على وجود المحفظة البكتيرية. وحتى ظهور لقاح Hib فأن بكتريا *H. influenza type-b* كانت المسبب الرئيسي للسحايا عند الاطفال بين ستة أشهر وخمس سنوات، وكذلك يمكن ان تصيب الاطفال الاكبر سنا والمراهقين والبالغين. بشكل اولي يسبب المرض سيلان الأنف والحمى بدرجة منخفضة والصداع (لمدة من 1-3 أيام). ونظرا لطبيعة البكتريا الغازية تدخل الدورة الدموية وتعبر حاجز الدم في الدماغ، مما يؤدي إلى التهاب السحايا المتسارع (تصلب الرقبة stiff neck) والتشنجات convulsions والغيبوبة والموت. وان العلاج في الوقت المناسب قد يمنع الغيبوبة والموت، ولكن المرضى قد لا يزالون يعانون من الصمم deafness والتخلف العقلي mental retardation. كما قد يسبب النوع b (*H. influenza type-b*) ايضا التهاب المفاصل التن septic arthritis، والتهاب الملتحمة conjunctivitis، والتهاب النسيج الضام cellulitis، والتهاب لسان المزمار epiglottitis، وينتج عن الأخيرة عرقلة مجرى الهواء العلوي والاختناق suffocation. ونادرا ما تسبب الانواع الاخرى لبكتريا *H. 203nfluenza* بعض الأعراض المذكورة أعلاه. اما سلالات *H. 203nfluenza* الغير قابلة للتتبع non-typable فتعتبر المسبب الثانوي الشائع لالتهاب الأذن الوسطى otitis media عند

الأطفال الصغار (الثانية بعد المسبقيات الرئوية *Streptococcus pneumonia*). كما وتسبب هذه البكتيريا مرض الالتهاب الرئوي في البالغين، وخاصة في الأشخاص الذين يعانون التهابات رئوية أخرى. وتسبب أيضا التهاب الجيوب الأنفية الحاد أو المزمن acute or chronic sinusitis في الأفراد من جميع الأعمار.



الشكل 15-5 الإصابة بالتهاب النسيج الضام cellulitis



الشكل 15-6 الإصابة بالتهاب الملتحمة conjunctivitis

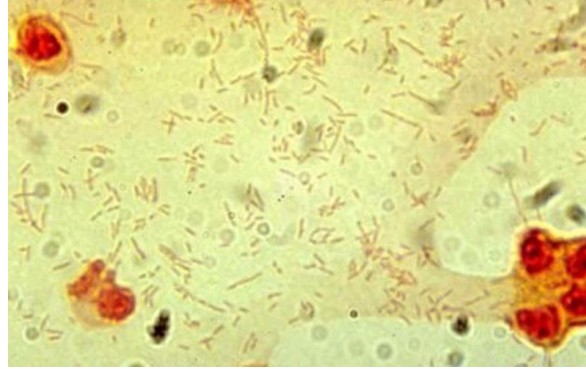
الامراضية

لم تعرف الى حد الان الالية المضبوطة لامراضية هذه البكتيريا سوى احتوائها على المحفظة المضادة لعملية البلعمة anti-phagocytic والتي تعتبر العامل الرئيسي لامراضيتها. ويعتبر النوع b من البكتيريا *H. influenza* الاكثر قابلية على الغزو والامراضية من الانواع الاخرى العائدة لسلاسل هذه البكتيريا. كما السكريات المتعددة الدهنية المكونة للمحفظة هو المسؤولة عن احداث العملية الالتهابية التي تنتج عن الإصابة ببكتيريا *H. influenzae*. كما تنتج هذه البكتيريا ايضا الانزيم المحلل للبروتينات الخاص

بالغلوبيولين المناعي IgA1 (IgA1-specific protease) الذي قد يساعد على استعمار الطبقة المخاطية.

التشخيص

يعتمد التشخيص التأكيدي على تاريخ المرض والاختبارات الفسيولوجية والاعراض. فزرع عينة الدم تعطي نتيجة موجبة تفوق نسبة 50٪ من الحالات المرضية التي تظهر عليها الاعراض انفة الذكر، باستثناء تلك الحالات المصابة بالتهاب ملتزمة العين. بالإضافة الى ظهور مركب Polyribitol phosphate (PRP) (المكون الرئيسي لمتعدد السكريات الدهني في المحفظة) في المصل وسائل النخاع الشوكي (CSF) والبول المركز في أكثر من 95٪ من حالات الاصابة بالسحايا الناتجة عن بكتريا *H. influenzae* -b. كما يمكن ايجاد العصيات الكروية السالبة لكرام في سائل النخاع الشوكي في اكثر من 80٪ من حالات السحايا. وان استخدام صبغة كرام المحضرة يمكن ان يكون مفيدا في التشخيص السريع لالتهاب المفاصل التنن وامراض الجهاز التنفسي السفلى.



الشكل 15-7 تواجد بكتريا *H. influenzae* في سائل النخاع الشوكي



الشكل 15-8 مستعمرات *H. influenzae* على وسط اغار الدم

الوقاية والعلاج

ما لم يبدأ العلاج بشكل فوري فأن حالات الإصابة بالسحايا والتهاب لسان المزمار يمكن ان تكون قاتلة في 100٪ من الحالات. وبسبب المقاومة المشتركة للأميسيلين وللكلورامفينيكول، فأن السيفالوسبورين الذي يخترق حاجز الدم في الدماغ هو المضاد الحيوي المفضل في هذه الحالات. وتعالج بعض الامراض الاخرى التي تسببها هذه البكتريا بالامبسيلين (اذا كانت حساسة) او اختيار التريامثريم سلفاميثا كسازول trimethoprim-sulphamethoxazol والتتراساكيلين والسيفاكلور cefaclor. ويستخدم القاح Hib-C المتألف من المركب PRP (المكون للمحفظة) بالاقتران مع ذوفان الكزاز (tetanus toxoid) بنجاح في توفير الحماية ضد هذا الممرض، ويشكل جزءا من جدول اللقاحات الروتيني الموصى به.

بكتريا *Haemophilus ducreyi*

تعتبر المسبب الرئيسي المهم للقرح التناسلية (قريح genital ulcers chancroid) في آسيا وأفريقيا، ولكنها أقل شيوعا في الولايات المتحدة حيث تقع الاصابات بما يقرب من 4-5 الاف حالة سنويا مع مجموعات موجودة في كاليفورنيا وفلوريدا وجورجيا ونيويورك. ولا تظهر الاعراض في النساء المصابات، ولكن بعد حوالي أسبوع من الاتصال الجنسي مع الرجل، فإنه يتسبب بظهور بثرات طرية tender papule مع قاعدة حمامية erythematous على الأعضاء التناسلية genitalia أو المنطقة المحيطة. وتتقدم الآفة لتصبح قرحة مؤلمة مع تضخم العقد اللمفية الإربية inguinal lymphadenopathy. ويمكن تمييز آفات بكتريا *H. ducreyi* من آفات الزهري chancre (قرح الزهري الاولى) بكونها آفة لينة نسبيا. وهذا النوع البكتيري أكثر شراة من النوع *H. influenza* ولكنه يستطيع ايضا النمو على وسط اكار الشوكولا، على أن تدعم بمركب Isovital X بوجود تركيز من 5٪ - 10٪ من ثاني اوكسيد الكربون ويمكن أن يكشف عن النمو بين 2-4 أيام.

البكتريا *Haemophilus influenzae aegyptius*

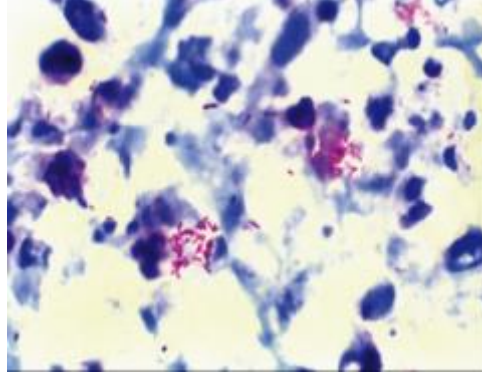
هذه البكتيريا معروفة سابقا باسم *H. aegyptius* لأنها كائنات انتهازية يمكن أن تؤدي إلى مرض يداهم الأطفال (الحمى الأرجوانية البرازيلية Brazilian purpuric fever) التي تتميز بالتهاب الملتحمة الأولية، يعقبه ظهور الحمى الحادة، يرافقه قيء وآلام في البطن. وفي وقت لاحق يطور المريض نمشات petechiae، وفرفرية purpura، والصدمة ويمكن أن يواجه الموت. وامراضية هذه الاصابات غير مفهومة بشكل مضبوط لحد الان. وان شروط النمو لهذه البكتريا هي نفس تلك التي تتطلبها بكتريا *H. influenzae*.

وان كلا من بكتريا *H. ducreyi* و *H. influenzae aegyptius* يمكن ان يعالجا بالارثرومايسين.

بكتريا الفيلقية *Legionella*

تم في عام 1976 الاعتراف ببكتريا *Legionella pneumophila* كممرض حديث بعد ظهور مرض الالتهاب الرئوي بين مجموعة من اعضاء الفيالق في تجمع لهم في فيلادلفيا. ونتيجة لذلك بدء يشار اليه بمرض الفيلقيين Legionnaires' disease. وهناك شكل اخر للمرض مشابه لمرض الانفلونزا يشار اليه بحمى بونتياك Pontiac fever. وقد اعترف ببكتريا *L. pneumophila* حديثا على انها بكتريا رمية موجودة في كل الاماكن المائية والتي تسبب الأوبئة وامراض متفرقة. وتنتشر هذه الكائنات الحية عن طريق الرذاذ ولم يتم الابلاغ عن انتقالها من شخص إلى اخر.

وتعتبر البكتريا الفيلقية *Legionellae* من الممرضات الداخلة خلوية الاختيارية والتي تصطبغ بشكل ضعيف كعصيات سالبة لكرام. ولم يتم التعرف عليها كعامل ممرض من قبل، وذلك لأنها لا تنمو على الأوساط التقليدية مثل وسط أجار الدم. وفي الوقت الحاضر بدء تنميتها على اوساط زرعية تحتوي على الحديد والسيستين L-cysteine والتي تعتبر مواد حيوية لغرض النمو (مثل وسط اكار مستخلص الخميرة والفحم charcoal yeast extract agar) ومع ذلك فأن العزل الاولي ما زال صعبا من العينات السريرية.



9-15 بكتيريا الفيلقية السالبة لكرام داخل الخلايا البلعمية



الشكل 10-15 بكتيريا *Legionella pneumophila*



الشكل 11-15 مستعمرات الفيلقيات الصغيرة اللماعة

الاهمية السريرية للبكتريا

بعد اكتشاف الاوساط الزرعية الخاصة والملائمة لهذه البكتريا تم عزل عدد كبير من الانواع البكتيرية التابعة لجنس الفيلقية *Legionella* من المحيط البيئي والنماذج السريرية. وتعتبر من المسببات العرضية لامراض الانسان والمسبب الاكبر لداء الفياقة *legionellosis* هي بكتريا *Legionella pneumophila* (اغلبها من النمط المصلي 1 و6).

وثاني اغلب الانواع شيوعا في تسببه بالالتهاب الرئوي هو النوع *Legionella micdadei*. وهذه البكتريا تصطبغ بشكل ضعيف ايضا بصبغة acid fast وخاصة في العزل الاولي، لكنه يفقد هذه الخاصية في المختبر. وهذا لايعني على اي حال بأن لها علاقة ببكتريا *Mycobacteria*.

العزل والتشخيص

تصطبغ البكتريا الفيلقية بشكل ضعيف كعصيات سالبة لكرام والتي يتم تشخيصها بتنميتها على وسط مستخلص الخميرة الفحمي المدري (BCYE buffered charcoal yeast extract)، وتحتاج كذلك الى الحديد والسيستين لنموها. هذه البكتريا بطيئة النمو الى حد ما، حيث تتطلب 3 حتى 7 أيام في 35 درجة مئوية. ومستعمراتها صغيرة ذات مظهر لماع زجاجي.

وقد وضع مركز السيطرة على الامراض (CDC) Center for Disease Control اربعة اختبارات لتحديد مرض الفيايقة وهي الزرع والمستضدات البولية والاختبارات المصلية اضافة الى الفحص المباشر بالاجسام المضادة المصطبغة بالصبغة المضيئة Direct fluorescent antibody stain. كما يستخدم اختبار PCR حديثا لتشخيص العينات السريرية لبكتريا *L. pneumophila*، مع ذلك فأن مركز السيطرة على الامراض لم يوصي بأستخدام الاليات الوراثية او PCR في تشخيص العينات السريرية.

الوبائية

تتواجد بكتريا *Legionella pneumophila* في البيئة في برك المياه الراكدة في جميع أنحاء العالم. ومن المسلم به ان مرض الفيايقة Legionnaires' disease كمرض يسبب اصابات متفرقة sporadic infection، غالبا ما يرتبط بالسفر، وكممرض وبائي كلالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع والمستشفيات. كما انها غالبا ما تصيب أبراج المياه الساخنة ونظم تكييف الهواء. لذا عندما توجد في المباني ويوصى بالعلاج بالمضادات البكتيرية لمصادر المياه. وقد وجدت ذات مرة في مخزن المياه المستخدمة في غسيل الزجاج الامامي للسيارة حيث يجري تسخين هذا الخزان بواسطة محرك السيارة، لذا فأن استخدام سائل غسيل الزجاج الامامي (الذي يحتوي على الميثانول) يحل هذه المشكلة.

وينتقل الكائن الحي في الهواء الملوث ولكن لا ينتشر من شخص لآخر. وقد تم ادراج داء الفيلقيات باعتبارها واحدة من الأمراض السارية على الصعيد الوطني من قبل مراكز السيطرة على الأمراض في الولايات المتحدة الامريكية.

الوصف السريري

يظهر مرض الفيالقة بشكلين مرضين سريريين مميزين، الاول والذي هو مرض الفيالقة Legionnaires' disease المعروف بكونه التهاب رئوي نموذجي بمدة حضان من 2-10 ايام. ونسبة الوفاة به منخفضة تقريبا 20٪ في الاشخاص الاصحاء، في حين تكون مرتفعة حوالي 75٪ في الاشخاص الذين يعانون من ضعف الجهاز المناعي. وعلاجه المفضل بالارثرومايسين. اما الشكل الثاني لهذا المرض يتمثل بحمى بونتياك Pontiac Fever. ولهذا المرض مدة حضان تتراوح بين 1-2 يوم وهو محدد ذاتيا ومشابه لمرض الانفلونزا من حيث الاعراض ولم تسجل له أي حالة وفاة.

الامراضية

تتطلب امراضية انواع بكتريا الفيلقية *Legionellae species* الى ان يتم بلعمتها الى الخلايا احادية النواة monocytes عبر مستقبلات العامل المتمم، واثناء ما تكون داخل الخلايا احادية النواة فأنها تمنع تحليلها بواسطة الجسيمات البلعمية والحالة في الخلية وتشرع بالتضاعف حتى تتحلل الجسيمات البلعمية والتي تؤدي الى التحلل الذاتي للخلية احادية النواة apoptosis ومن ثم تتحرر البكتريا. وتعتبر المناعة الخلطية هنا ذات فعالية قليلة ويتطلب تصنيع الخلايا التائية المساعد (Th1) لتنشيط الخلايا المصابة، بالاضافة الى الانترفيرون كما Interferon- gamma والذي له دور مهم في ازالة الفيلقيات *Legionellae*.



الفصل السادس عشر

المفطورة *Mycoplasma* والميورة *Ureaplasma*

تحتوي عائلة Mycoplasmataceae على جنسين يصيبان البشر وهما *Mycoplasma* و *Ureaplasma*، واللذان يشار إليهما بشكل مجتمع بالمايكوبلازميات mycoplasmas. على الرغم من هنالك العديد من الانواع العائدة لمايكوبلازميات mycoplasmas الا ان هنالك اربعة فقط مشخصة كممرضات للانسان وهي *Mycoplasma pneumonia* و *Mycoplasma hominis* و *Mycoplasma genitalium* و *Ureaplasma urealyticum*. على الرغم من ان هنالك انواع اخرى عزلت من الانسان ولكن لم يوجد لها دور محدد في المرض. وقد تم ادراج الامراض التي تسببها كل من *M. pneumonia* و *M. hominis* و *M. genitalium* و *U. urealyticum* في الجدول رقم (1-16).

جدول 1-16 الامراض التي تسببها كل من المفطورة والميورة

النوع البكتيري	الامراض
<i>M. pneumoniae</i>	امراض الجهاز التنفسي العلوي، التهاب الرغامي والقصبات tracheobronchitis، التهاب رئوي غير نموذجي
<i>M. hominis</i>	التهاب الحويصلة والكلية Pyelonephritis، التهاب الحوض pelvic inflammatory، حمى نفاسية
<i>M. genitalium</i>	التهاب الاحليل الغير متعلق بالمكورات البنية
<i>U. urealyticum</i>	التهاب الاحليل الغير متعلق بالمكورات البنية

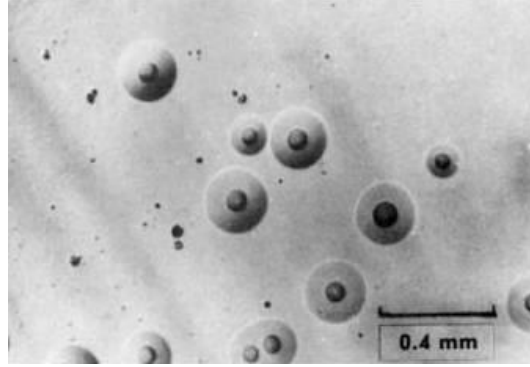
الصفات الشكلية والفسلجية

تعتبر المايكوبلازميات أصغر الانواع البكتيرية التي تعيش بصورة حرة، حيث تتراوح ابعادها من 0.2 - 0.8 مايكرومتر، وبالتالي يمكن ان تمر من خلال بعض المرشحات التي تستخدم لترشيح وازالة البكتريا. كما ان لديها أصغر حجم للجينوم، ونتيجة لذلك ينقصها العديد من المسارات الأيضية، وتتطلب اوساط زرعية معقدة لغرض عزلها. وتعتبر المايكوبلازميات لاهوائية اختيارية، باستثناء

M. pneumoniae والتي هي هوائية اجبارية. وإحدى السمات المميزة التي تميز المايكوبلازميات من الانواع البكتيرية الأخرى هو افتقارها للجدار الخلوي. وبالتالي فإنها يمكن أن تتخذ أشكالاً متعددة بما في ذلك المدور وشكل الكمثرى وحتى الخيطي.

تنمو المايكوبلازميات بصورة بطيئة بالانقسام الثنائي وتنتج مستعمرات تشبه البيض المقلي "fried egg" على اطباق الاكار، وكذلك فإن لمستعمرات النوع *M. pneumoniae* مظهراً محبباً. ونتيجة للنمو البطيء للمايكوبلازميات فإن المستعمرات تتطلب حتى ثلاث اسابيع لكي تظهر والتي تكون عادة صغيرة جداً. كما ان مستعمرات *Ureaplasma* هي الاصغر ولهذا تدعى هذه المجموعة ايضاً بسلالات T (السلالات الصغيرة tiny strains).

تحتاج جميع المايكوبلازما الى الستيروولات sterols لغرض النمو ولتصنيع الغشاء الخلوي. وهناك ثلاث انواع يمكن تمييزها بالاعتماد على قدرتها الايضية فالنوع *M. pneumoniae* يأيض الكلوكوز glucose والنوع *M. hominis* يأيض الارجنين arginine في حين يأيض النوع *U. urealyticum* اليوريا urea. اما النوع الرابع *M. genitalium* فمن الصعوبة جداً زراعته.



الشكل 1-16 يمثل *Mycoplasma* و *Ureaplasma*



الشكل 2-16 المستعمرات الكاذبة لبكتريا *M. pneumoniae* (X750)

الامراضية

1. عوامل الالتصاق

تعتبر المايكوبلازومات من الممرضات الخارج خلوية والتي تلتصق الى سطوح الخلايا الطلائية. ولهذا تعتبر بروتينات الالتصاق واحدة من عوامل الضراوة الرئيسية. ويدعى بروتين الالتصاق في النوع *M. pneumoniae* بالرمز P1 (168kD). ويتموضع P1 عند طرف الخلايا البكتيرية ويرتبط الى بقايا حامض السيكالك sialic acid residues على الخلايا الطلائية للمضيف. اما طبيعة الالتصاق في الانواع الاخرى فغير معروف لحد الان. وينتج عن استعمار المسالك التنفسية من قبل النوع *M. pneumoniae* ايقاف حركة الاهداب. وبالتالي فأن آليات التنظيف العادية للجهاز التنفسي سوف لا تعمل، مما يؤدي إلى تلوث الجهاز التنفسي وتطور سعال جاف.

2. سمية المنتجات الايضية

نتيجة للارتباط القوي بين المايكوبلازما وخلايا المضيف يوفر بيئة تتراكم فيها منتجات ايضية سامة وبالتالي تسبب تضرر انسجة المضيف. فكلا من بيروكسيد الهيدروجين hydrogen peroxide والسوبراوكسيد superoxide واللذان هما من المنتجات الايضية للمايكوبلازما ولهما دور في امراضية هذه البكتريا طالما انها يؤكسدان دهون المضيف والتي وجدت في انسجة المضيف المصابة. بالاضافة الى ذلك فقد اظهرت المايكوبلازما تثبيطا لانزيم الكاتاليز catalase العائد للخلية المضيضة، مما يعني زيادة في تركيز البيروكسيد.

الامراضية المناعية Immunopathogenesis

تستطيع المايكوبلازما من ان تنشط خلايا البلاعم الكبيرة وخلايا اللمفاوية وتحفز على انتاج السايوتوكين (يعتبر النوع *M. pneumoniae* مستضد قوي superantigen). وهكذا اقترح ان تكون لعوامل المضيف مساهمة في الامراضية، وقد دعمت هذا الاقتراح التجارب التي اجريت على الحيوانات المختبرية. فاجتثاث وظيفة الغدة الدرقية قبل الإصابة ببكتريا *M. pneumoniae* يمنع تطور الالتهاب الرئوي والحيوانات التي تستعيد وظيفة الغدة الدرقية تستعيد قدرتها على تطوير الالتهاب الرئوي بمعدل متفاقم. تشير الالبيانات الوبائية للانسان إلى أن تكرار الاصابة مطلوب قبل ان نستطيع ملاحظة المرض

السريري، مما يدل مرة أخرى على دور العوامل المرتبطة بالمضيف في الأمراض، حيث يصاب معظم الأطفال من 2 - 5 سنوات من العمر ولكنه أكثر شيوعاً في الأطفال من 5 - 15 سنة.

تلعب كلا من العامل المتمم المنشط من خلال المسلك البديل والخلايا البلعمية دوراً في مقاومة الإصابة بالميكوبلازميات. وحالما تنشأ الإصابة فسيكون للجسام المضادة دوراً في السيطرة عليها وبشكل خاص الغلوبولين المناعي IgA. ويرتبط تطور فرط المناعة المتأخر بشدة المرض مما يدعم الاقتراح القائل بأن أمراضاً هذه البكتيريا على الأقل هي جزء من الأمراض المناعية immunopathogenesis.

بكتيريا *M. pneumoniae*

الوبائية

ينتشر الالتهاب الرئوي الناتج عن بكتيريا *M. pneumoniae* في جميع أنحاء العالم ولم يشاهد له نشاط متزايد موسمياً. مع ذلك فيمكن أن تظهر الوبئة كل 4 - 8 سنوات. كما ينتشر المرض بالاتصال المباشر عبر الرذاذ ولهذا فمن السهولة انتشاره في الأماكن المكتظة (مثل العوائل والمدارس وكنائس الجيش). ويصيب هذا المرض بشكل خاص الشباب ذوي الأعمار من 5 - 15 سنة.

الأعراض السريرية

إن أغلب الأعراض المشتركة التي تتبع الإصابة ببكتيريا *M. pneumoniae* هي التهاب الرغامى tracheobronchitis والذي يمكن رؤيته من بين 70-80 % من الإصابات. حوالي ثلث الأشخاص المصابين يطورون الالتهاب الرئوي والذي يكون عادة خفيفاً ولكن لمدة طويلة. والالتهاب الرئوي الناجم عن هذه العوامل يشار إليه "بالالتهاب الرئوي الأولي الشاذ primary atypical pneumonia" و"الالتهاب الرئوي السائر walking pneumonia".

أما فترة الحضانة التي تتبع الإصابة تكون بين 2-3 أسابيع حيث يتم ملاحظة نشوء الحمى والصداع والأعراض تدريجياً. ويمكن أن يرافق هذه الأعراض سعال جاف متقطع. وتظهر أعراض الجهاز التنفسي إلى حد ما في وقت لاحق وتستمر لعدة أسابيع. ومن المثير للاهتمام أن الفحص بأشعة X للالتهاب الرئوي

الذي يتسببه *M. pneumoniae* يظهر علامات التهاب رئوي حتى قبل أن تظهر أعراض الجهاز التنفسي. بحيث يمكن زراعة البكتريا من القشع قبل ان تظهر الاعراض. ويتضح ان هذا المرض بطيء ولكنه نادرا ما يكون مميت. كما يجب تفريق هذا المرض عن باقي الالتهابات الرئوية الغير نمطية.

التشخيص المختبري

يجب ان يتم التشخيص في وقت مبكر من مراحل الإصابة وذلك لأسباب سريرية. مع ذلك فكلما تقدمت الإصابة فهناك العديد من الفحوصات المختبرية المتوفرة لهذا الغرض.

1. الفحص المجهرى: وهذه ليست مفيدة بشكل خاص بسبب عدم وجود جدار الخلية ولكنها يمكن أن تكون مفيدة في استبعاد المسببات المرضية الأخرى الممكنة.
2. الزرع: يجب ارسال القشع (عادة قليل) او غسيل الحلق الى المختبر في اوساط نقل خاصة. ويتطلب من 2 - 3 اسابيع للحصول على نتيجة تشخيص موجبة. كما ان القيام بعملية الزرع مطلوب للتشخيص النهائي.

3. الاختبارات المصلية

- اختبار تثبيت المتمم Complement fixation test - وهناك اختبارات تثبيت المتمم وذات حساسية ونوعية جيدة. ومع ذلك، فإن العيار لا يبلغ ذروته الا بعد 4 - 6 أسابيع من الإصابة. وزيادة العيار بنسبة أربعة أضعاف يدل على الإصابة حديثة. وطالما يستمر ظهور الأجسام المضادة لمدة تصل إلى عام، لذا فإن ارتفاع العيار المطرد لا يعني بالضرورة بأن الإصابة حالية.

- التلازن البارد Cold agglutinins - ما يقرب من 34 - 68 % من المرضى الذين يعانون من الإصابة ببكتريا *M. pneumoniae* تطوير ملزونات باردة cold agglutinins. والملزونات الباردة هي اجسام مضادة تلزن الكريات الحمراء للإنسان عند 4 درجة مئوية وليس عند 37 °م. والمستضد الذي يتم تصنيع الاجسام المضادة ازائه هو المستضد I. هذه الأجسام المضادة تنشأ قبل ان يتم تثبيتها بالعامل المتمم وبالتالي يتم تراجعها بشكل أسرع. الملزونات الباردة ليست محددة اتجاه الاصابات البكتيرية بالنوع *M. pneumoniae*، فإنها يمكن أن تظهر أيضا في أمراض أخرى (مثل مرض تكاثر كريات الدم البيضاء المعدية Infectious mononucleosis والاصابة بالانفلونزا ومرض الملزن البارد ومرض ابيضاض

الدم (leukemia). ومع ذلك إذا كانت موجودة في المريض مع وجود العلامات السريرية للاصابة ببكتريا *M. pneumoniae* يمكن أن تقدم تشخيصا افتراضيا.

- الايلايزا ELISA - وهناك ايلايزا جديدة للغلوبولين المناعي IgM والتي تستخدم لتشخيص الاصابة الحادة وهو فحص حساس ونوعي. ومع ذلك فإنها ليست متوفرة تجاريا.

الوقاية والعلاج

طالما كانت المايكوبلازومات فاقدة للجدار الخلوي لذا ستكون البنسلينات والسيفالوسبورينات غير فعالة في علاجها. وان المضاد الحيوي المفضل لعلاجها هو التتراسايكلين (للبالغين فقط) والارثرومايسين. وتعتبر الوقاية منه مسألة معقدة نظرا لطول مدة المرض. ومن الصعوبة عزل المرضى لفترة طويلة من الزمن لتجنب الاتصال القريب معهم. كما لا تتوفر لقاحات لهذه البكتريا في الوقت الحالي.

النوعين البكتيريين *M. hominis* و *U. urealyticum*

الاعراض السريرية

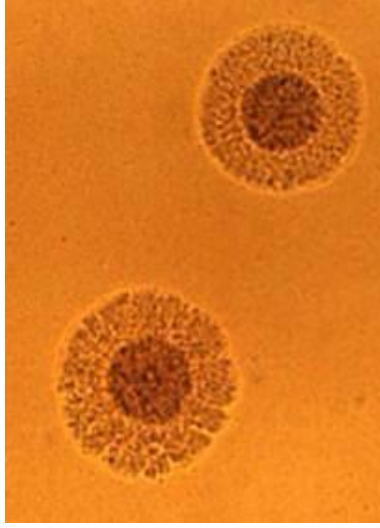
ترتبط بكتريا *M. hominis* بالتهاب الحويضة والكلية pyelonephritis ومرض التهاب الحوض pelvic inflammatory disease والحمى التي تعقب الولادة post-partum fevers. في حين ترتبط بكتريا *U. urealyticum* بالتهاب الاحليل الغير ناتج عن المكورات البنية non-gonococcal urethritis.

الوبائية

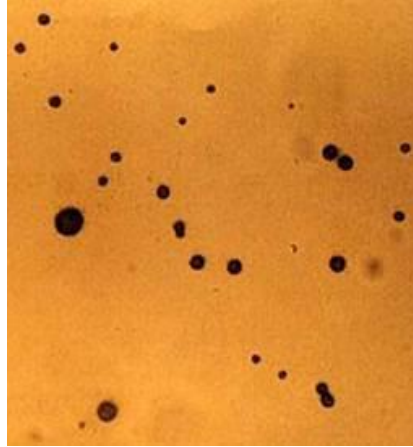
الاستعمار بالنوعين *M. hominis* و *U. urealyticum* يمكن أن يحدث خلال الولادة ولكن في معظم الحالات سيتم تنظيف الاصابة، وفي عدد صغير فقط من الحالات ستبقى المستعمرات قائمة. ومع ذلك عندما يصبح الأفراد نشيطين جنسيا تزداد معدلات الاستعمار. وحوالي 15% من الحالات تستعمر بالنوع *M. hominis* في حين 45-75% منها تستعمر بالنوع *U. urealyticum*. ومن الملاحظ عدم ظهور أي اعراض على الاشخاص الحاملين للمرض ولكن يجب ان لا ننسى ان هذه الكائنات الحية تبقى ممرضات انتهازية.

التشخيص المختبري

يتم بالتنمية على الاوساط الزرعية المختبرية الحاوية على المصل لانها تحتاج للكوليسترول .cholesterol



الشكل 3-16 مستعمرات *M. hominis* الشبيهة بالبيض المقلي fried-egg



الشكل 4-16 مستعمرات *U. urealyticum* الشبيهة بقطر البحر

الوقاية والعلاج

طالما افتقرت المايكوبلازومات للجدار الخلوي لذا سيكون من غير المجدي علاجها بالبنسلينات او السيفالوسبورينات. وان المضاد الحيوي المفضل لعلاجها هو التتراسايكلين (للبالغين فقط) والارثرومايسين. ومن وسائل الوقاية الامتناع عن ممارسة الجنس او استخدام الواقي المناسب.

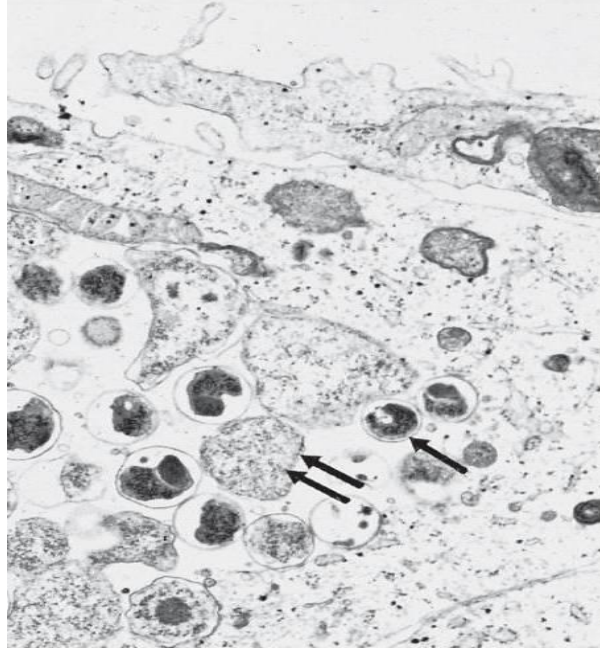


الفصل السابع عشر

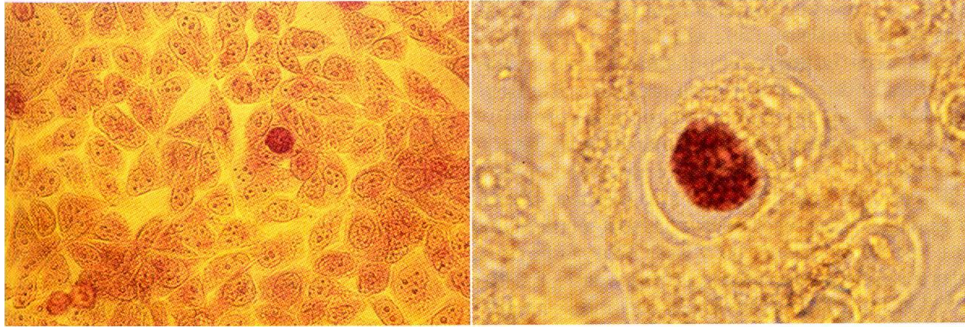
المتدثرات *Chlamydia* والكلاميدوفيليا *Chlamydophila*

تتألف عائلة المتدثرات *Chlamydiaceae* من جنسين الاول المتدثرة (الكلاميديا) والثاني الكلاميدوفيليا وهي مهمة في كونها تسبب الامراض للانسان. حيث يمكن أن تسبب المتدثرة الحشرية *Chlamydia trachomatis* اصابات المسالك البولية التناسلية، والتراخوما trachoma والتهاب الملتحمة والالتهاب الرئوي واللمفي الحبيبي (LGV) lymphogranuloma venereum. في حين تسبب الكلاميدوفيليا الرئوية *Chlamydophila pneumoniae* التهاب القصبات bronchitis والتهاب الجيوب الأنفية sinusitis والالتهاب الرئوي وربما تصلب الشرايين atherosclerosis. وتسبب الكلاميدوفيليا البيغائية *Chlamydophila psittaci* التهاب رئوي مميز (البيغائية).

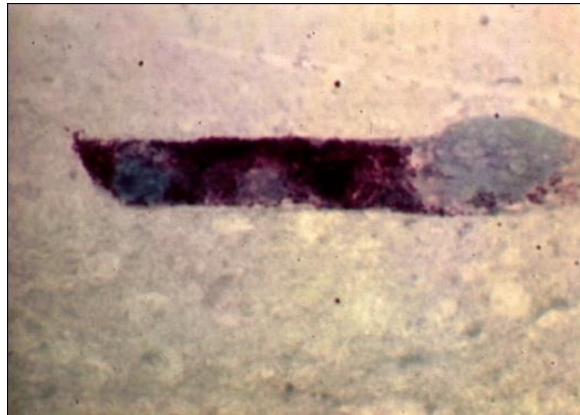
تكون الانواع البكتيرية العائدة لعائلة المتدثرات *Chlamydiaceae* صغيرة وتعتبر من المتطفلات الداخلة خلوية الاجبارية، وكانت تعتبر سابقا من الفيروسات. ومع ذلك فإنها تحتوي على الحامضين النوويين DNA و RNA ورايبوسومات وتصنع البروتينات والأحماض النووية الخاصة بها، وهي تعتبر الآن من انواع البكتيريا الحقيقية. وتحتوي على الغشاء الداخلي والخارجي على غرار البكتيريا السالبة لكرام وعلى متعدد السكريات الدهني lipopolysaccharide ولكن لا تحتوي على طبقة الببتيدوكلايكان. وعلى الرغم من انها تصنع معظم المواد التي تتوسط ايضها الا انها لا تستطيع ان تصنع مركب الطاقة ATP الخاص بها وبالتالي فهي تعتبر من متطفلات الطاقة.



الشكل 1-17 صورة بالمجهر الالكتروني: يمثل السهم المنفرد الاجسام الابتدائية والسهم المزدوج الاجسام الشبيكية



الشكل 2-17 المشتملات الكلاמידية



الشكل 3-17 المشتملات الكلاמידية داخل الخلايا البطانية

الصفات الفسلجية والتركيبية

أ- الاجسام الابتدائية (EB) Elementary bodies

وهي اجسام صغيرة (0,3 – 0,4 مايكرون) وتعتبر الشكل الخمجي infectious from من الكلاميديا. فهي تمتلك غشاء خارجي صلب يرتبط تصاليبا على نطاق واسع بأواصر كبريتيدية ثنائية disulfide bonds. وبسبب امتلاكها للغشاء الخارجي الصلب فإن هذه الاجسام الابتدائية تكون مقاومة للظروف البيئية القاسية التي يمكن ان تواجهها الكلاميديا عندما تكون خارج الخلايا الحقيقية النواة المضيفة. كما يجب ان ترتبط الاجسام الابتدائية الى مستقبلات خاصة على الخلايا المضيفة لكي تشرع بالاصابة. ومن المهم ان نعرف ان معظم الكلاميديا تصيب الخلايا الطلائية العمودية ولكن يمكن أن تصيب أيضا خلايا البلاعم الكبيرة.

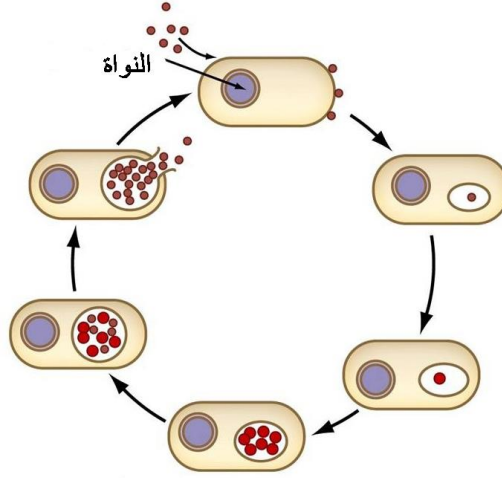
ب- الاجسام الشبكية (RB) Reticulate bodies

وهي الشكل الغير خمجي الداخل خلوي من الكلاميديا. وهي الشكل المتضاعف الانشط ايضا من الكلاميديا. كما وتملك غشاء هشا وتفتقر إلى الاواصر الكبريتيدية الثنائية الواسعة النطاق والتي هي من سمات المميزة للاجسام الابتدائية.

دورة تطور البكتريا

ترتبط الاجسام الابتدائية الى مستقبلات على الخلايا الحساسة وتدخل الى الخلية عبر آلية الادخال الخلوي endocytosis و/ او البلعمة phagocytosis وفي داخل الجسيم الداخلي endosome يتم اعادة تنظيم الجسيمات الابتدائية EB لتصبح جسيمات شبكية RB. وتثبط الكلاميديا عملية الاندماج بين الجسيمات الداخلية والجسيمات الحالة وبهذا فهي تقاوم عملية القتل الداخل خلوية. وان دورة حياة الكلاميديا الداخل خلوية تحدث داخل الجسيمات الداخلية. ثم تتضاعف الجسيمات الشبكية بالانقسام الثنائي binary fission ثم يعاد تنظيمها لتصبح جسيمات ابتدائية من جديد. وينتج عن ذلك مشتملات inclusions ممكن ان تحتوي بين 100 – 500 نسيطة progeny. وفي نهاية المطاف تتحلل الخلية

والمشتملات (*C. psittaci*) او تدفع للخارج بعملية عكسية للدخال الخلوي (*C. trachomatis*) و (*C. pneumonia*) (شكل 17-4).



الشكل 17-4 دورة تطور الكلاميديا

الكلاميديا التراخومية *Chlamydia trachomatis*

تعتبر الكلاميديا التراخومية هي العامل المسبب لمرض التراخوما *trachoma* وأمراض المسالك التناسلية والبولية والالتهاب الرئوي عند الرضع واللمفي الحبيبي *lymphogranuloma venereum (LGV)*.

الضروب البايولوجية (Biovars (biological variants)

وللكلاميديا التراخومية مجموعة محددة من المصايف وتصيب فقط الخلايا الطلائية للإنسان (أحد السلالات يستطيع ان يصيب الفئران). وينقسم النوع الى ثلاث ضروب بايولوجية: التراخوما واللمفي الحبيبي والالتهاب الرئوي للفأران.

الضروب المصلية (Serovars (serological variants)

تنقسم الضروب البشرية مرة اخرى الى عدة ضروب مصلية (والضروب المصلية مكافئة للأنماط المصلية *serotypes*) حيث تختلف في البروتينات الرئيسية للغشاء الخارجي والتي ترتبط بأمراض مختلفة (جدول 17-1).

جدول 17 - 1 يبين الضروب المصلية واماكن انتشارها والامراض المتسببة عنها

الامراض التي تسببها	اماكن انتشارها	Serovar المصلي
Trachoma التراخوما	اسيا وافريقيا	A B Ba C
امراض جنسية واصابات العيون: التهاب الملتحمة Conjunctivitis، التهاب الاحليل Urethritis، التهاب عنق الرحم Cervicitis اصابات الجهاز التنفسي : الالتهاب الرئوي للمواليد الجدد	منتشرة عالميا	D - K
ورم حبيبي لمفي منقول جنسيا Lymphogranuloma venerium	منتشرة عالميا	LGV1 LGV2 LGV3

الامراضية والمناعة

تصيب الكلاميديا التراخومية الخلايا الطلائية العمودية الغير مهدبة. ويحفز الكائن على ارتشاح الخلايا متعددة اشكال النوى والخلايا اللمفاوية مما يقود الى تكوين جريبات لمفاوية lymphoid follicle وتغيرات تليفية. والمظاهر السريرية ناجمة عن تدمير الخلايا والاستجابة الالتهابية للمضيف. لا تحفز الإصابة مناعة طويلة الأمد وبالتالي يمكن ان تحدث الإصابة مرة أخرى وتنتج عنها كذلك استجابة التهابية يتبعها تلف للأنسجة.

الوبائية

1. التهاب العين Ocular infections

وجد الضرب تراخوما العائد للكلاميديا التراخومية في جميع انحاء العالم خاصة في المناطق الفقيرة والمكتظة. ويقدر عدد المصابين بهذا المرض 500 مليون شخص في جميع انحاء العالم و7-9 مليون شخص اصابوا بالعمى نتيجة لهذا المرض. ويعتبر ضرب التراخوما متوطن في افريقيا والشرق الاوسط والهند وجنوب شرق اسيا. اما في الولايات المتحدة الامريكية فالاكثر شيوعا بالاصابة هم السكان الاصليين. وتحدث الإصابة بشكل شائع عند الاطفال. وينتقل هذا الكائن عن طريق الرذاذ واليدين والملابس الملوثة والذباب والمرور عبر قناة الولادة المصابة.

2. اصابات المسالك التناسلية Genital tract infections

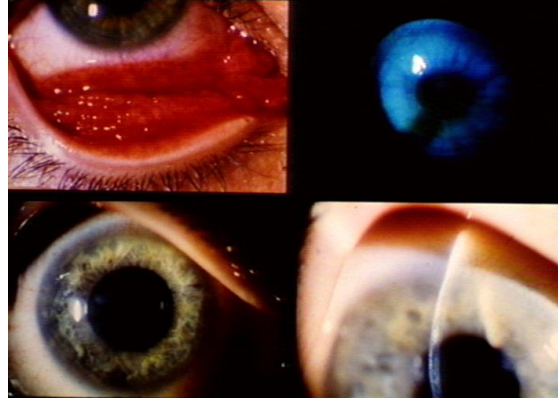
أ- تعتبر الكلاميديا التراخومية *C. trachomatis* (الضرب تراخوما trachoma) من أكثر الاصابات البكتيرية التي تنتقل جنسيا شيوعا في الولايات المتحدة الامريكية (4 ملايين حالة جديدة كل سنة) وتظهر حوالي 50 مليون حالة منه سنويا في كل انحاء العالم. واغلب الاصابات التي تحدث في الولايات المتحدة الامريكية هي عند السكان الاصليين والامريكيين من أصل افريقي حيث ترتفع نسبته لتصل إلى ذروتها في أواخر سنوات المراهقة وأوائل العشرينات.

ب- يعتبر الضرب LGV العائد لبكتريا *C. trachomatis* من الامراضية المتقلة عن طريق الاتصال الجنسي والذي يحدث بشكل متقطع في الولايات المتحدة الأمريكية ولكنه أكثر انتشارا في افريقيا واسيا وأمريكا الجنوبية. ويعتبر الانسان هو المضيف الطبيعي الوحيد لها. وتحدث الإصابة به بمعدل 300-500 حالة سنويا في الولايات المتحدة وخاصة عند المثليون جنسيا من الذكور male homosexuals كونهم مستودعا رئيسيا للمرض.

الاعراض السريرية

1. التراخوما Trachoma

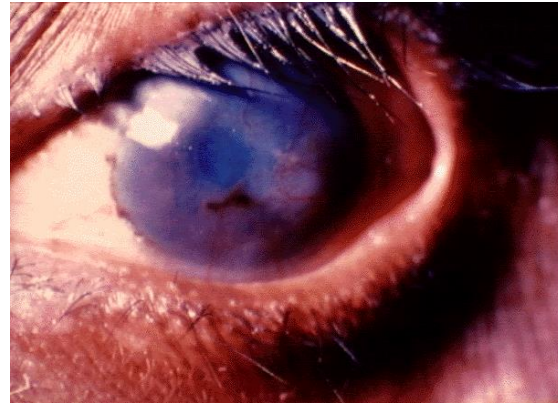
ان الاصابات المزمنة أو تكرار الإصابة ببكتريا *C. trachomatis* (biovar: trachoma) ينتج عنه الالتهاب وتكوين حويصلات منطوية داخل الملتهمة بأكملها (الشكل 17-5) وتندب الملتهمة يسبب تحول في الجفون وتندب نهائي، مع تقرح وتكوين عروق دموية في القرنية، مع انحراف للاهداب وعممة القرنية مما يؤدي إلى العمى. والتراخوما اسم يأتي من معنى 'trachus' الخشن rough الذي يميز مظهر الملتهمة. والتهاب في النسيج يتداخل أيضا مع تدفق الدموع وهو مهم كأحد آليات الدفاع المضادة للبكتيريا. وهكذا يمكن ان تحدث اصابات بكتيرية ثانوية.



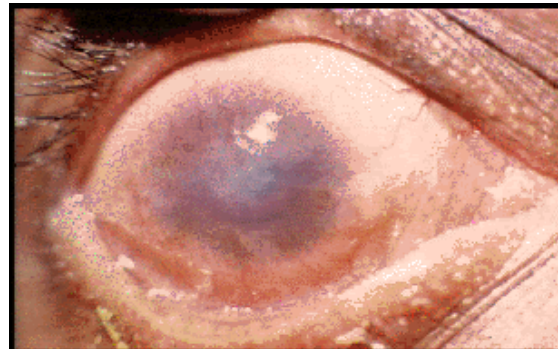
الشكل 5-17 التهاب القرنية والملتحمة keratoconjunctivitis بالكلاميديا



الشكل 6-17 الندب المرافقة للتراخوما الكلاميدية



الشكل 7-17 انحراف الاهداب trichiasis في التراخوما الكلاميدية



الشكل 8-17 عتمة القرنية المرافقة للتراخوما الكلاميدية

2. مشتملات الملتحمة Inclusion conjunctivitis

تسبب بكتريا *C. trachomatis* (biovar: trachoma) بتكوين مشتملات الملتحمة المرتبطة بالاصابات الجنسية (serovars D – K). تتميز الاصابة بخراجات مخاطية قيحية mucopurulent discharge وارتشاح القرنية وفي بعض الاحيان تعرق القرنية بالاوعية الدموية corneal vascularization. وفي الحالات المزمنة يمكن ان يحدث تندب القرنية. وتنتج الاصابة عند الاطفال الحديثي الولادة اثناء مرورهم عبر قناة الولادة المصابة والتي تصبح ظاهرة بعد 5 - 12 يوم. ويمكن ان تصاحب امراضية العين اصابة الاذن والتهاب الانف rhinitis.

3. التهاب الرئوي عند الرضع Infant pneumonia

يمكن ان يطور الرضع الذين يصابون ببكتريا الكلاميديا التراخومية (الضرب البايولوجي: trachoma والضرب المصلي: D – K) عند الولادة التهابا رئويا. حيث يطور الرضع اعراض مثل السعال والصغير بدون حمى. غالبا ما يسبق المرض التهاب الملتحمة الوليدي neonatal conjunctivitis.

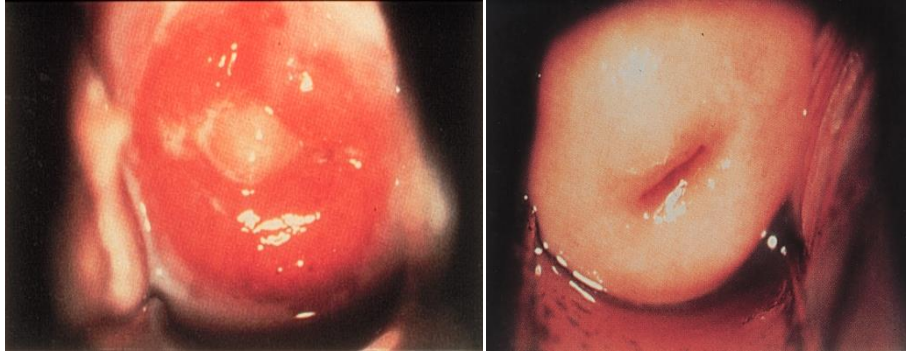
4. التهابات العينية اللمفية الحبيبية Ocular lymphogranuloma venereum

ان الاصابة بالضرب المصلي LGV العائد للبكتريا *C. trachomatis* (biovar: LGV) يمكن أن يؤدي إلى التهاب الملتحمة الغدي oculoglandular conjunctivitis. وفي اغلب الاحيان يرتبط اعتلال العقد اللمفية lymphadenopathy مع التهاب الملتحمة عند المرضى المصابين بها.

5. اصابات المسالك البولية – الجنسية Urogenital infections

عادة ما تكون 80٪ من الاصابات في الإناث عديمة الاعراض وتقتصر الاعراض على التهاب عنق الرحم cervicitis والتهاب الاحليل urethritis والتهاب البوق الرحمي salpingitis، كما ان من الشائع حدوث الحمى بعد الولادة في الأمهات المصابات. كما يمكن ان تحدث الولادة المبكرة وزيادة في نسبة الحمل خارج الرحم ectopic pregnancy نتيجة التهاب العنق الرحمي (الشكل 17-9). اما في الذكور فعادة ما ترافق 75٪ من حالات الاصابة اعراض مميزة. فبعد 3 اسابيع من فترة الحضانة يطور المرضى اعراض تتمثل بالاخراجات الاحليلية urethral discharge وعسر dysuria وبيلة قيحية pyuria. وهنا يجب ان نذكر ان حوالي 35 - 50 ٪ من

التهاب الإحليل الغير سيلاني non-gonococcal urethritis يرجع إلى بكتريا الكلاميديا التراخومية *C. trachomatis* (biovar: trachoma). والاصابة ما بعد التهاب الإحليل السيلاني Post-gonococcal urethritis يمكن ان تحدث في الرجال المصابين ببكتريا النيسيريا البنية *Neisseria gonorrhoeae* (بكتريا السيلان) وبكتريا *C. trachomatis* معا. وعادة ما تظهر اعراض الاصابة بالكلاميديا بعد علاج مرض السيلان gonorrhea وذلك لان فترة حضانة المرض تكون اطول. ويمكن ان تطور حوالي 40٪ من النساء المصابات بالكلاميديا الغير معالجة (الغير مشخصة) امراض الحوض الالتهابية pelvic inflammatory diseases وان حوالي 20٪ من هؤلاء النساء سوف يصبحن عقيمات. وكثير من الحالات غير المعالجة (18٪) يمكن ان تؤدي إلى آلام الحوض المزمنة. كما وتزيد خطر الاصابة بفيروس نقص المناعة المكتسب HIV بمقدار 3-5 اضعاف عند النساء المصابات بالكلاميديا.



الشكل 17-9 على اليمين عنق الرحم الطبيعي وعلى اليسار التهاب عنق الرحم بسبب الكلاميديا

6. متلازمة رايتز Reiter's syndrome

متلازمة رايتز هو ثالث الراض التي تشمل التهاب الملتحمة، التهاب المفاصل والتهاب الأعضاء التناسلية. وان حوالي 50 - 65٪ من المرضى بمتلازمة رايتز لديهم اصابة حادة ببكتريا الكلاميديا التراخومية في بداية الاصابة بالتهاب المفاصل وأكثر من 80٪ لديهم أدلة مصلية عن الاصابة بالكلاميديا التراخومية. وهناك اصابات اخرى مرتبطة بمتلازمة رايتز مثل مرض الشيغيلات shigellosis او اليرسينيا القولونية *Yersinia enterocolitica*.

7. الالتهاب اللمفي الحبيبي (LGV) *Lymphogranuloma venereum*

وتسببه بكتريا الكلاميديا التراخومية (biovar: LGV). ان الآفة الأولية من مرض LGV هو آفة حويصلية صغيرة غير مؤلمة وغير واضحة تظهر في موقع الإصابة، وغالبا ما يكون القضيب penis أو المهبل vagina. كما يمكن ان يعاني المريض اعراض الحمى والصداع وألام العضلي. وان المرحلة الثانية من هذا المرض يمكن ان تلاحظ بالتهاب معلم بالغدد الليمفاوية النازفة draining lymph nodes. وان تضخم العقد يصبح عبارة عن دبل buboes مؤلمة والتي يمكن أن تتمزق في نهاية المطاف وتبدء بالنزف. ويمكن أن ترافق التهاب العقد اللمفاوية الحمى والصداع وألام العضلي. وان التهاب المستقيم Proctitis شائع في الإناث، وهو عبارة عن نزح لمفي من المهبل حول الشرج perianal. وان التهاب المستقيم في الذكور ناتج من الجماع من الدبر anal intercourse أو من انتشار الاوعية اللمفاوية من الاحليل urethra (مجرى البول). ان مسار المرض متغير لكنه يمكن أن يؤدي الى تقرح الأعضاء التناسلية أو الى داء الفيل elephantiasis بسبب انسداد الأوعية اللمفاوية.

التشخيص المختبري

هنالك العديد من الاختبارات المخبرية لتشخيص الكلاميديا التراخومية *C. trachomatis* لكن حساسية هذه الاختبارات تعتمد على طبيعة المرض وموقع جمع العينات ونوعية العينات. وطالما كانت الكلاميديا من المتطفلات الداخلة خلوية لذا يجب ان تقدم المسحات من المواقع المصابة للتحليل بدلا من الافرازات. ويقدر أن ما يصل الى 30 ٪ من العينات المقدمة للتحليل تكون غير مناسبة.

1. الاختبارات الخلوية

يتضمن فحص الخلايا المكشوفة المصبغة لملاحظة الاجسام الاشتالية inclusion bodies (شكل 17-2) وقد استخدمت هذه الطريقة لأغراض التشخيص ولكنها ليست حساسة مثل اختبارات التشخيص الأخرى.

2. الزرع

يعتبر الزرع هو الأسلوب الأكثر تحديدا لتشخيص الإصابة ببكتريا الكلاميديا التراخومية *C. trachomatis*. ويتضمن إضافة العينات الى وسط زرعى يتكون من خلايا حساسة للإصابة ويتم فحص

الخلايا المصابة للبحث عن الاجسام الاشتمالية المصطبغة باليود حيث يصبغ اليود الكلايكوجين glycogen الموجود في الاجسام الاشتمالية. ويعتبر وجود هذه الاجسام الاشتمالية المصطبغة باليود مميز لبكتريا الكلاميديا التراخومية طالما كانت الاجسام الاشتمالية للانواع الاخرى التابعة للكلاميديا غير محتوية على الكلايكوجين لكي يتم تصيغه باليود.

3. التحري عن المستضدات

تستخدم لهذا الغرض اختبارات التآلق المناعي المباشر والايلايزا ELISA للكشف عن مجموعة سكريات متعددة دهنية LPS محددة أو بروتينات الاغشية الخارجية المميزة لسلاسل معينة والمتوفرة لتشخيص المرض. وهذه الطريقة جيدة مثل الزراعة على اوساط الخلايا الحساسة، وخاصة مع عينات تحتوي على اعداد قليلة من البكتريا (مثل المرضى الذين لا تظهر عليهم الأعراض).

4. الاختبارات المصلية

ان الاختبارات المصلية لتشخيص المرض هي ذات قيمة محدودة في البالغين، لأن هذا الاختبار لا يميز بين الاصابة الحالية والسابقة. وان الكشف عن العيارية العالية للغلوبولينات المناعية من نوع IgM يدل على ان الاصابة حدثت مؤخرًا. كما ان الكشف عن هذه الاجسام المضادة (IgM) مفيد في حالة إصابة الأطفال حديثي الولادة.

5. استخدام تقنيات الحامض النووي

هنالك ثلاثة اختبارات متاحة استندت على أساس تقنيات الحامض النووي، وهذه الاختبارات حساسة ومتخصصة ويمكن أن تحل محل الزراعة بوصفها الطريقة المفضلة.

الوقاية والعلاج

يتم استخدام التتراسيكلين والإريثروميسين والسلفوناميدات sulfonamides للعلاج ولكنها ذات قيمة محدودة في المناطق الموبوءة حيث تكون الإصابة المتكررة أمر شائع. كما ان ليس للقاحات قيمة تذكر لذا فأنها لا تستخدم. لذا كان العلاج المقرون بالصرف الصحي المحسن لمنع الإصابة مرة أخرى هو أفضل وسيلة للسيطرة على الإصابة. ويمكن للممارسات الجنسية الآمنة والعلاج الفوري للمرضى الذين تظهر عليهم الأعراض ولشركائهم الجنسيين ان تمنع الالتهابات التناسلية.

الكلاميدوفيليا الببغائية *Chlamydophila psittaci*

تعتبر بكتريا الكلاميدوفيليا الببغائية هي العامل المسبب لمرض الببغائية psittacosis (حمى الببغاء parrot fever). على الرغم من ان المرض انتقل اولا عن طريق الببغاء الا ان المستودع الطبيعي لبكتريا *C. psittaci* يمكن ان يكون أي نوع من الطيور. ولهذا فالمرض يدعى ايضا بالطيرية "ornithosis" وهي مشتقة من كلمة اغريقية تعني الطيور.

الامراضية

يعتبر الجهاز التنفسي هو البوابة الرئيسية للدخول. وتحصل الإصابة عن طريق الاستنشاق البكتريا من الطيور المصابة أو مخلفاتها. وان من النادر حدوث الانتقال من شخص إلى آخر. وتدخل البكتريا من الرئتين الى مجرى الدم ومنه إلى الكبد والطحال. ويتم تضاعف البكتيريا في هذه المواقع حيث تنتج مناطق تنخر بؤرية. ثم يحدث تبذر دموي في الرئتين وغيرها من الأجهزة. وتؤدي الاستجابة الالتهابية للمفاوية في الحويصلات الهوائية alveoli والمساحات المتخللة إلى تكوين وذمة edema، وارتشاح الخلايا البلعمية الكبيرة وتنخر وفي بعض الأحيان تؤدي الى النزف hemorrhage. ويمكن ان تتطور سدادات مخاطية mucus plugs في الحويصلات الهوائية مسببة الزرقة cyanosis ونقص الأكسجين anoxia.

الوبائية

تحدث حوالي 5-10 حالات من داء الببغائية سنويا في الولايات المتحدة وان معظم الإصابات تحدث في البالغين. ويمكن ان توجد البكتريا في براز وانسجة وريش الطيور المصابة التي تظهر او التي لا تظهر عليها الاعراض. وقد يكون هنالك أيضا مستودعات في غيرها من الحيوانات مثل القطط والماشية. ويتعرض كل من الأطباء البيطريين وحراس حديقة الحيوان والعاملين في محال بيع الحيوانات الأليفة وتجهيز الدواجن لتزايد خطر الإصابة بهذا المرض.

الاعراض السريرية

يتطور هذا المرض بعد فترة حضانة من 7 - 15 يوما. تشمل الأعراض الحمى والقشعريرة والصداع والسعال غير المنتج والتهاب رئوي معتدل. في الحالات غير المصحوبة بمضاعفات ينحسر المرض بين 5 - 6 أسابيع بعد الإصابة. وان الإصابة غير مصحوبة بأعراض شائعة في هذا المرض. وفي الحالات المعقدة

يمكن ان تحدث تشنجات وغيوبة وفي النهاية الوفاة (معدل الوفاة بها حوالي 5٪ من الحالات). وتشمل المضاعفات الاخرى مثل التهاب القلب وتضخم الكبد والطحال.

التشخيص المختبري

ويستند التشخيص المختبري على الاختبارات المصلية. وان ارتفاع العيار أربعة أضعاف في العينات في اختبار تثبت المتمم complement fixation يدل على حدوث الإصابة.

الوقاية والعلاج

يفضل استخدام المضادات الحيوية مثل التتراسيكلين أو إريثروميسين في علاج هذه الاصابات. كما ان العمل على السيطرة على الاصابات في الطيور من خلال إطعام الطعام المدعم بالمضادات الحيوية مفيد وفعال. كما لا يوجد اي لقاح لهذه البكتريا.

الكلاميدوفيل الرئوية *Chlamydomphila pneumonia*

ان الكلاميدوفيل الرئوية هي العامل المسبب لمرض الالتهاب الرئوى اللانمطى (الالتهاب الرئوى الماشي walking pneumonia) ومشابه لذلك الذي تسببه بكتريا *Mycoplasma pneumoniae* وبكتريا *Legionella pneumoniae*. بالإضافة الى انها يمكن أن تسبب التهاب البلعوم والتهاب القصبات والتهاب الجيوب الأنفية وربما تصلب الشرايين. كانت تسمى البكتريا في الأصل بسلالة TWAR والمشتق من اسم عزلتين أصليتين الأولى Taiwan (TW-183) وعزلة الجهاز التنفسي الحادة AR-39. وتعتبر الآن من الأنواع المنفصلة عن الكلاميديا.

الامراضية

تنتشر البكتريا من شخص إلى اخر عن طريق الرذاذ التنفسي ويسبب كل من التهاب القصبات والتهاب الجيوب الأنفية والالتهاب الرئوي.

الوبائية

والاصابات بهذا المرض شائعة حيث تسجل سنويا من 200 - 300 ألف حالة جديدة في العالم، ومعظمها في الشبان البالغين. وعلى الرغم من أن 50 ٪ من الناس لديهم أدلة مصلية على الإصابة الا ان

معظم الإصابات هي عديمة الأعراض أو خفيفة. ان هذا المرض هو الأكثر شيوعا في القواعد العسكرية والجامعات (ينتشر في المناطق المزدحمة). ولم يتم التعرف على أي مستودع حيواني لهذه البكتريا.

وتشير بعض التقارير الى وجود علاقة محتملة لهذه البكتريا بتصلب الشرايين atherosclerosis فقد تم توثيق في تقرير عائد لدورية الكلية الاميركية لامراض القلب وجود نسبة عالية من *C. pneumoniae* في شرايين المرضى الذين يعانون من تصلب الشرايين (79٪ مقارنة مع 4٪ في مجموعة السيطرة). ولكن لا تزال هذه المعلومات غير مؤكدة. ومع ذلك فان تقارير سابقة تظهر وجود صلة بين ارتفاع وجود أجسام مضادة لبكتريا *C. pneumoniae* في مصل المرضى الذين يعانون من تصلب الشرايين، فضلا عن وجودها في الشرايين التاجية coronary والشريان السباتي carotid arteries.

الاعراض السريرية

وتشمل التهاب البلعوم والتهاب الشعب الهوائية والسعال المستمر والشعور بالضغط. وان المزيد من الإصابات الشديدة يمكن أن تؤدي إلى الالتهاب الرئوي الذي عادة يكون في فص واحدة.

التشخيص المختبري

من الصعوبة زراعة هذا البكتريا لذا كانت الاختبارات المصلية هي الاختيار الامثل والاكثر شيوعا. وان ارتفاع عيار النماذج المختبرة اربعة اضعاف دلالة على حدوث الاصابة.

الوقاية والعلاج

يعتبر كل من التتراسيكلين والإريثروميسين هي المضادات الحيوية المفضلة في العلاج، كما لا يوجد أي لقاح متاح لهذه البكتريا.



الفصل الثامن عشر

الريكتسيا RICKETTSIA

لقد لعبت الإصابات الريكتسية دورا هاما في تاريخ الحضارة الغربية. وقد عرف التيفوس الوبائي منذ القرن السادس عشر وقد ارتبطت منذ فترة طويلة بالمجاعات والحروب. وقد تأثرت نتائج حروب عدة بالتيفوس الوبائي. لقد قتل التيفوس أو تسببت في معاناة كبيرة لأكثر من 100 ألف شخص في الحربين العالميتين. على الرغم من تاريخ الريكتسيا الطويل فلم يكن حتى وقت مبكر من القرن العشرين مشخصة على انه العامل المسبب للمرض. ووصف هوارد ريكتس Howard Ricketts العامل المسبب لحمى جبال روكي المبقعة Rocky Mountain Spotted Fever وكان قادرا على زراعته في الحيوانات المختبرية. ثم أدرك الآخرون أن العامل المسبب للوباء التيفوس له علاقة بالكائن الحي الذي وصفه ريكتس. وبعد اكتشاف أهمية المفصليات الناقلة في انتشار حمى التيفوس تم اتخاذ تدابير مكافحة لهذه الناقلات المفصلية للسيطرة على المرض. وقد اشار هانز زينسر Hans Zinsser الى ان التيفوس ليست مميتا.

وتعتبر كل من الريكتسية *Rickettsia* والإيرليخية *Ehrlichia* والانا بلازما *Anaplasma* والكوكسيلا *Coxiella* متطفلات صغيرة داخل خلوية. كان يعتقد ان كل منها جزءا من نفس العائلة، والآن فإن كل منها يعتبر بكتريا متميزة ليس بينها اي ارتباط. كما كان يعتقد أن هذه البكتيريا من الفيروسات (كما كان يعتقد مع الكلاميديا) بسبب صغر حجمها ودورة حياتها. ومع ذلك، فهي الان تعتبر بكتيريا حقيقية تشبه من الناحية التركيبية البكتيريا السالبة لكرام. وتوصف بانها عصيات كروية صغيرة سالبة لكرام والتي تصطبغ عادة بصبغة الغيمزا Giemsa طالما انها تصطبغ بصورة ضعيفة بصبغة كرام. على الرغم من أن هذه البكتيريا قادرة على تكوين جميع المؤيضات اللازمة للنمو ولديها كذلك نظام نقل الادين ثلاثي الفوسفات ATP التي تسمح لهم باستخدام الادينين الثلاثي الفوسفات ATP العائد للمضيف. وبالتالي، فهي تعتبر متطفلات للطاقة طالما توفر مركب ATP من المضيف.

ويحتفظ بكل من هذه الكائنات الحية في بعض انواع الحيوانات والمستودعات المفصلية، باستثناء الكوكسيلا التي تنتقل بواسطة ناقلات من المفصليات (مثل القراد، العث، القمل أو البراغيث). ويصاب البشر عن طريق الخطأ بهذه الكائنات الحية.

الريكتسيا *Rickettsia* والشرقية *Orientia*

كانت تسمى الشرقية *Orientia* في ما مضى بالريكتسيا *Rickettsia*. تصيب الريكتسية *Rickettsia* بصورة تفضيلية الخلايا الطلائية المبطنة للأوعية الدموية الصغيرة بوساطة عملية البلعمة التي تحفزها هذه البكتيريا المتطفلة. وحالما تكون البكتيريا في الخلية المضيفة تعمل على تحلل غشاء الجسيم البلعمي phagosome بواسطة انزيم فسفوليباز phospholipase لتصل الى السيتوبلازم حيث تتضاعف فيه. وطريقة الخروج من الخلية المضيفة يختلف تبعا للنوع. على سبيل المثال تخرج الريكتسيا بروفايسكية *R. prowazekii* عن طريق تحلل الخلية بينما الريكتسيا الريكتسية *R. rickettsii* تقذف من الخلية من خلال بروتات موضعية (أرجل كاذبة خيطية filopodia). فهناك مركب F actin في الخلية المضيفة الذي يرتبط مع *R. rickettsii* ثم يساعد هذا الأكتين على "دفع" البكتيريا من خلال الأرجل الخيطية الكاذبة filopodia. كما تخرج بكتيريا *O. tsutsugamushi* بواسطة تبرعم من خلال غشاء الخلية وتبقى مغلفة بغشاء الخلية المضيفة حتى تصيب خلايا أخرى.

جدول 18-1 الامراض والنواقل والمضائف للأنواع الريكتسية والإيرليخية والانا بلازما والكوكسيلا

المرض	النوع البكتيري	الناقل	المضيف
حمى جبال روكي المبقعة	<i>R. rickettsii</i>	القراد	القراد والفوارض البرية
Ehrlichiosis	<i>E. chaffeensis</i> <i>E. ewingii</i>	القراد	الغزال لبائن صغيرة
Anaplasmosis	<i>A. phagocytophilum</i>	القراد	الغزال لبائن صغيرة
الوقس الريكتسي Rickettsialpox	<i>R. akari</i>	العث	العث والقوارض البرية
التيفوس الاكالية Scrub typhus	<i>R. tsutsugamushi</i>	العث	العث والقوارض البرية
التيفوس الوبائي	<i>R. prowazekii</i>	القمل	الانسان، براغيث السناجب، والسناجب الطائرة

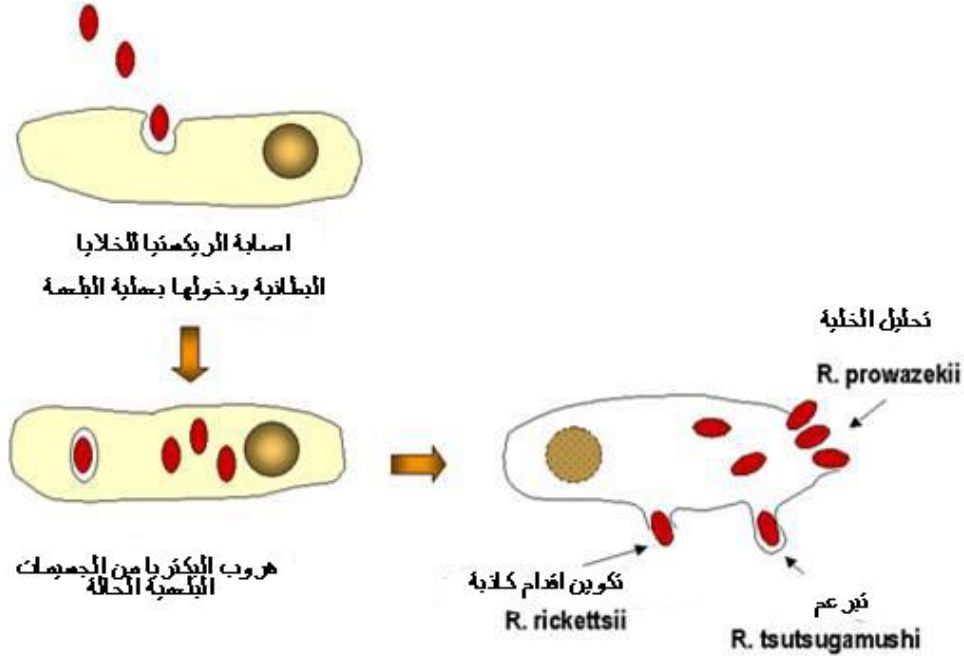
التيفوس الفأري	<i>R. typhi</i>	البرغوث	القوارض البرية
حمى كيو Q fever	<i>C. burnetii</i>	لا يوجد	الماشية، الغنم، الماعز، القطط

التركيب المستضدي

استنادا إلى التكوين المستضدي تنقسم الريكستيا الى عدة مجموعات. والجدول (18-2) يمثل الانواع البكتيرية في كل مجموعة والأمراض التي تسببها والتوزيع الجغرافي لها.

الامراضية والمناعة

ترجع الامراضية أساسا إلى تدمير الخلايا المصابة بواسطة تضاعف البكتيريا. ونتيجة لتدمير الخلايا البطانية endothelial cells يؤدي الى تسرب الدم يتبعه تلف الانسجة والاجهزة نتيجة لفقدان الدم الى فسحات الأنسجة. ولم يتم الحصول على أي دليل عن أضرار الامراضية المناعية. وان كلا من المناعة الخلطية والمتواسطة بالخلايا مهمة في التعافي من الإصابة بهذه البكتريا.



الشكل 18-1 اصابة بكتريا الريكستيا للخلايا البطانية والتضاعف فيها والخروج من الخلية

جدول 18-2 يوضح الامراض التي تسببها بكتريا الريكتسيا ومناطق انتشارها

مجموعة الحمى البقاعية		
البكتريا	المرض	الانتشار
<i>R. rickettsii</i>	حمى جبال روكي المبقعة	النصف الغربي من الكرة الارضية
<i>R. akari</i>	الوقس الريكتسي Rickettsial pox	الولايات المتحدة ودول الاتحاد السوفيتي سابقا
<i>R. conorii</i>	الحمى البرعمية Boutonneuse fever	الدول الشرق اوسطية، افريقيا، الهند، الجنوب الغربي لاسيا
<i>R. sibirica</i>	تايفوس القراد السيبيري	سيبيريا، منغولية، شمال الصين
<i>R. australis</i>	تايفوس القراد الاسترالي	استراليا
<i>R. japonica</i>	حمى الشرق البقاعية	اليابان
مجموعة التيفوس		
البكتريا	المرض	الانتشار
<i>R. prowazekii</i>	تايفوس وبائي تايفوس متكرر تايفوس متقطع	امريكا الجنوبية وافريقيا منتشر عالميا الولايات المتحدة
<i>R. typhi</i>	التايفوس الفأري	منتشرة عالميا
مجموعة التيفوس الاكالية		
البكتريا	المرض	الانتشار
<i>O. tsutsugamushi</i>	التيفوس الاكالية	اسيا، شمال استراليا، جزر المحيط الهادئ

الريكتسيا الريكتسية *R. rickettsii* (حمى جبال روكي المنقطة) الوبائية

تعتبر حمى جبال روكي المنقط المرض الريكتسي الاكثر شيوعا في الولايات المتحدة حيث تحدث بين 400-700 حالة سنويا.

على الرغم من ان المرض وصف لأول مرة في ولاية روكي ماونتن الا انه الآن الأكثر شيوعا في الولايات الجنوبية والوسطى، بما في ذلك ولاية كارولينا الجنوبية.

تنتقل البكتيريا عن طريق لدغة القراد المصاب، وان معظم الاصابات عادة تحدث من نيسان حتى ايلول بسبب تزايد احتمالية تعرض الانسان للقراد في هذا الوقت من السنة. وتكون البكتيريا الريكتسية في القراد في حالة سبات، وتُفَعَّل من خلال وجبة من الدم الحار يتناولها القراد، ثم تتحرر من خلال لعاب القراد. وبالتالي، فإنه يجب التعرض للقراد المصاب لفترة طويلة (24-48 ساعة) قبل ان تستطيع البكتيريا من اصابة الانسان المضيف. المستودع الرئيسي لبكتريا *R. rickettsii* هو قراد ixodid (اللبوديات، فصيلة من القراد) الذي يمر بمرحلة transovarian passage. كما يمكن ان تصاب القوارض البرية وتكون بمثابة مستودع للبكتيريا ولكن لا تعتبر على أي حال المستودع الرئيسي لها.

الاعراض السريرية

تبدأ حمى جبال روكي المنقطة مع بداية مفاجئة لحمى وصداع وقشعريرة والم عضلي myalgia عادة بين 2-12 يوما من عضه القراد. وقد لا يتذكر المرضى انهم لدغوا من قبل القراد. كما يمكن ان يظهر الطفح (في 90٪ من الحالات) ويستمر لمدة من 2-3 أيام. حيث يبدأ الطفح على اليدين والقدمين وينتشر نحو الجذع. ان الطفح على الراحتين palms والأخمصين soles شائع في هذا المرض. في البداية يبدو الطفح كبثرات مبقعة maculopapular ولكن في المراحل اللاحقة قد يصبح نمشي petechial ونازف.



الشكل 18-2 القراد الناقل لبكتريا *R. rickettsii*



الشكل 18-3 الطفح الجلدي لحمى جبال روكي

وتكون المضاعفات عبارة عن التهاب الاوعية الدموية وعلى نطاق واسع يمكن أن تشمل أعراض الجهاز الهضمي وفشل الجهاز التنفسي ونوبات صرع seizures والغيبوبة والفشل الكلوي الحاد. ومن الملاحظ ان المضاعفات تحدث بشكل متكرر في الحالات التي يكون فيها الطفح الجلدي غير متطور، وذلك لان في مثل هذه الحالة عادة ما يتأخر العلاج. كما ان معدل وفيات المرضى الغير معالجين هو 20٪.

التشخيص المختبري

ينبغي اجراء تشخيص اولي استنادا للاعراض السريرية ويجب ان لا يتأخر العلاج حتى يتم الحصول على التشخيص المؤكد من المختبر. يتم استخدام اختبار الأجسام المضادة المتألقة fluorescent antibody للكشف عن المستضدات في خزعات الثقوب الجلدية والتي تعتبر هي أسرع وسيلة للتشخيص التأكيدي. ومع ذلك، فأن هذا الاختبار لا يتوفر إلا في المختبرات المرجعية. كما وتستخدم الطرق التي تستند على تقنية PCR ولكن بشكل محدودة وفي المختبرات المرجعية حصرا. ويستخدم اختبار وايل فيليكس Weil-Felix، وهو عبارة عن اختبار تراص للكشف عن الأجسام المضادة التي تتفاعل تصاليبا مع بكتريا

Proteus vulgaris ولكنه لم يعد يوصى به الان. وتعتبر الفحوصات المصلية هي الأداة التشخيصية المخبرية الأولية. حيث تتوفر اختبارات الأضداد المتألقة الغير مباشر (الشكل 7) ، واختبار تراص اللاتكس للتشخيص المصلي لحمى جبال روكي المنقطة.

الوقاية والعلاج والسيطرة على المرض

ان بكتريا *R. rickettsii* حساسة للتتراسيكلين والكلورامفينيكول، وان العلاج الفوري ضروري لتفادي زيادة معدلات الاعتلال والوفيات في حال تأخر العلاج. كما لا يوجد اي لقاح متاح لها المرض. ان أفضل التدابير الوقائية للوقاية من لدغات القراد هي الملابس الواقية وطارد الحشرات والإزالة السريعة للقراد، على الرغم من انه ليس من المجدي محاولة للسيطرة على مستودع القراد.

بكتريا *Rickettsia akari* (rickettsial pox)

الوبائية

تم العثور على بكتريا *Rickettsia akari* في الولايات المتحدة الامريكية حيث تحدث الإصابات بها بشكل متفرق. والناقل هو عث الفأران mouse mite ويعتبر كل من العث والفئران هما مستودعات هذه البكتريا. ويتم الحفاظ على البكتريا في العث عن طريق الانتقال بطريق المبيض transovarian transmission. كما ويصاب الانسان بهذا المرض عن طريق الخطأ.

الاعراض السريرية

ان مرض مرض الجدري الركيستي Rickettsial pox عادة ما يكون مرض خفيف يتكون من مرحلتين. في المرحلة الأولى تتطور بثرات في موقع لدغة العث سرعان ما تتقرح وتكون ندبة eschar. وتحدث هذه المرحلة بعد اسبوع واحد من اللدغة. وبعد فترة حضانة من 7 إلى 24 يوما تبدأ المرحلة الثانية من المرض، والتي تتميز بظهور مفاجئ لحمى وقشعريرة وصداع وألم عضلي ويتبعها طفح عام بعد من 2 إلى 3 أيام. والطفح الجلدي يكون عبارة عن بثرات حويصلية وتكون مغطاة بالقشور في المرحلة النهائية. ويشفى الجدري في غضون 2-3 أسابيع دون تندب. كما ان معدل الوفيات به نادر الحصول.

التشخيص المختبري

لا يتوفر إلا في مختبرات مرجعية معينة كما اشير اليه في البكتيريا التي سبقتها.

الوقاية والعلاج والسيطرة

يمكن للتتراسيكلين والكلورامفينيكول تسريع الشفاء من هذا المرض. كما ان التدابير الرامية إلى السيطرة على مجاميع الفئران تساعد على الوقاية من المرض.

الريكتسية البروفاسيكية *Rickettsia prowazekii*

الوبائية

التيفوس الوبائي (التيفوس المحمول بالقمل) هو مرض ينتقل عن طريق قمل جسم البشري. عندما تلدغ القملة المصابة الإنسان فإنه يتبرز والبكتيريا تكون موجودة في البراز. وتسبب اللدغة تهيجا يجعل الشخص يخدش منطقة اللدغة وبالتالي تطعم البكتيريا في الجلد المكشوط. وخلافا لغيرها من الأمراض الريكتسية فإن البشر يعتبرون الخزان الاولي لبكتريا *R. prowazekii*. ويحدث التيفوس الوبائي بين الناس الذين يعيشون في ظروف غير صحية مزدحمة، مثل تلك التي توجد اثناء المجاعة والحروب والكوارث الطبيعية. ولا تحدث عملية الانتقال بطريق المبيض في القملة طالما ان القمل يموت بعد عدة أسابيع من إصابته. كما ان هذا المرض يحدث بشكل متقطع، والمستودعات الرئيسية لها في الدول الشرقية تكون السناجب الطائرة وبراغيتها. وتعتبر البراغيث هي نواقل المرض.



الشكل 18-4 القمل الناقل لبكتريا *R. prowazekii*

الاعراض السريرية

أ- يتميز التايفوس الوبائي Epidemic typhus بظهور الحمى بشكل مفاجئ وقشعريرة وصداع والم عضلي ومفصلي arthralgia بعد فترة حضانة 8 ايام. ويتطور الطفح بعد حوالي 7 ايام في معظم المرضى.

ويبدو الطفح كثرات مبقعة ولكن يمكن ان تكون نمشية او نازفة. على النقيض من ما يشاهد مع طفح حمى جبال روكي المنقطة فان الطفح في التيفوس الوبائي يتطور على الجذع trunk ومنه ينتشر الى الاطراف extremities. وتشمل المضاعفات التهاب عضلة القلب، ذهول stupor والهذيان delirium. والتيفوس اسم مشتق من اليونانية ويعني "الدخان" يسلط الضوء على حقيقة أن الذهول والهذيان يؤديان في كثير من الأحيان إلى تعقيد المرض. والشفاء يمكن ان يستغرق عدة أشهر، ومعدل الوفيات مختلف ولكن يمكن ان يكون عاليا جدا في بعض الاوبئة قد يصل الى 60-70٪.

ب- مرض بريل زينسر Brill-Zinsser - وهو التيفوس الوبائي الانتكاسي. يحدث بعد عقود من الإصابة الأولية. وفي الولايات المتحدة يشاع ظهوره في أولئك الذين تعرضوا لوباء التيفوس في الحرب العالمية الثانية. والاعراض السريرية لهذا المرض تشبه التيفوس الوبائي لكنها أخف وأسرع شفاء. ونادرا ما يرى الطفح الجلدي عند المرضى المصابين. ويعتمد التشخيص على الحمى المجهولة المنشأ مع تاريخ من التعرض السابق للتيفوس الوبائي.

التشخيص المختبري

ينبغي ان نبني تشخيصنا على المعطيات السريرية ويجب ان يبدأ العلاج قبل تأكيد المختبر. تم تصنيع اجسام مضادة من نوع وايل فيليكس Weil-Felix antibodies ولكن لا ينصح باستخدامها. وان الاختبارات المصلية هي اول ما يستخدم لتشخيص بكتريا *R. prowazekii* واختبارات الأضداد المتألقة غير المباشرة واختبارات تراص اللاتكس متاحة لاستخدامها في التشخيص. تكون استجابة المرضى الذين يعانون من وباء التيفوس في البداية بالغلوبيولين المناعي IgM تليها الغلوبيولينات المناعية IgG في حين أن المرضى الذين يعانون من مرض بريل زينسر يكون لديهم مبدئيا استجابة اذكارية بالغلوبيولين المناعي IgG anamnestic IgG response. كما ان عزل البكتريا ممكن ولكنه خطر.

الوقاية والعلاج والسيطرة

تعتبر مضادات التتراسكلين والكلورامفينيكول فعالة للغاية في علاج هذا المرض. ويمكن لتدابير الرقابة للقمع ان توفر وقاية من الاصابة. ويتوفر هناك لقاح التيفوس المقتول ويوصى باستخدامها في المجتمعات السكانية المعرضة لمخاطر الإصابة.

الريكتسية التيفية *Rickettsia typhi*

الوبائية

يظهر مرض التيفوس الجرذي (التيفوس الجرذي أو المتوطنة Murine or endemic typhus) في جميع أنحاء العالم مع حوالي 40 - 60 حالة مبلّغ عنها في الولايات المتحدة سنوياً. تعتبر الجرذان هي المستودع الرئيسي لهذا المرض والذي ينتقل بواسطة براغيث الفئران الناقلة. دورة حياتها العادية تتمثل بانتقالها من الجرذان إلى البرغوث إلى الجرذان ويصاب البشر عن طريق الصدفة. وطالما لا يوجد نقل بطريق المبيض transovarian transfer في البراغيث فأن البراغيث لا تعتبر مستودعاً للمرض. كما يمكن لبراغيث القطط أيضاً أن تكون ناقلاً لهذا المرض في الولايات المتحدة. وتوجد البكتيريا في براز البراغيث ويتم تلقيحها في الجلد المكشوط بواسطة خدش المنطقة المتهيجة عن طريق اللدغة.

الاعراض السريرية

تظهر أعراض الحمى والقشعريرة والصداع والألم العضلي فجأة بعد 1 - 2 اسبوعاً من الإصابة. والطفح الجلدي يتطور في أغلب الحالات ولكن ليس جميعها. يبدأ الطفح على الجذع وينتشر إلى الأطراف، خلافاً للطفح الذي يشاهد في حمى جبال روكي المنقطعة. هذا المرض معتدل ويتم الشفاء في غضون 3 أسابيع حتى إذا لم يعالج.

التشخيص المختبري

تتم باستخدام الفحوصات المصلية مثل استخدام اختبار الأجسام المضادة المتألقة المباشر للتحري عن الأجسام المضادة لبكتيريا *R. typhi*.

الوقاية والعلاج والسيطرة

تعتبر مضادات التتراسكلين والكلورامفينيكول فعالة في علاج المرض. والسيطرة على المستودع (القوارض) مفيد في الوقاية من الإصابة. كما أن اللقاح غير متوفر.

الشرقية (الريكتسية) التسوتسوغاموشية *Orientia (Rickettsia) tsutsugamushi*

الوبائية

يظهر التيفوس المنقول بالقراد Scrub typhus في آسيا وأستراليا وجزر المحيط الهادئ. وينتقل المرض إلى الإنسان عن طريق البراغيث chiggers، وهو الشكل اليرقي من العث mite. ويعتبر العث هو كل من المستودع والناقل ويمرر البكتريا عبر المبيض transovarially. كما يمكن أن تعمل القوارض بمثابة مستودعات للبكتريا. دورة حياتها العادية تتمثل بانتقالها من القوارض إلى العث إلى الجرذان ويصاب البشر عن طريق الصدفة.

الاعراض السريرية

يتميز هذا المرض بالظهور المفاجئ للحمى والصداع والألم العضلي والقشعريرة بعد من 1-3 أسابيع من الإصابة بالبكتريا. ويتطور طفح البثور البقي بعد 2 - 3 أيام. ويظهر الطفح الجلدي لأول مرة على الجذع ويتشتر منه إلى الأطراف. ويمكن أن يكون هنالك معدل للوفيات في حال تفشي المرض.

الشخيص المختبري

ويستخدم عادة الاختبارات المصلية للتحري عن الأجسام المضادة.

الوقاية والعلاج والسيطرة

استخدام التتراسكلين والكلورامفينيكول فعال في العلاج ويجب تجنب البراغيث للوقاية من المرض.

الارليخية والانابلازما *Ehrlichia and Anaplasma*

تصيب الإريليخية والانابلازما الكريات البيض بشكل تفضيلي. وتدخل الخلية عن طريق عملية البلعمة وحالما تكون في الخلية المضيفة تثبط عملية تحلل الجسم البلعمي. وتنمو البكتريا داخل الجسم البلعمي المرتبط بالغشاء وتحرر عن طريق تحلل الخلية. ويسمى الجسم الاشتالي الذي يحتوي على البكتريا بالتوتية morula.

الوبائية

تنقسم الايرلخية *Ehrlichia* إلى ثلاث مجموعات على أساس التماثل الجيني genetic homology. ويلخص الجدول (3-18) الأمراض البشرية التي يسببها الإيرليخية والانا بلازما والنواقل، والمستودعات وانتشارها الجغرافي.

جدول 3-18 الأمراض البشرية التي يسببها الإيرليخية والانا بلازما والنواقل، والمستودعات وانتشارها

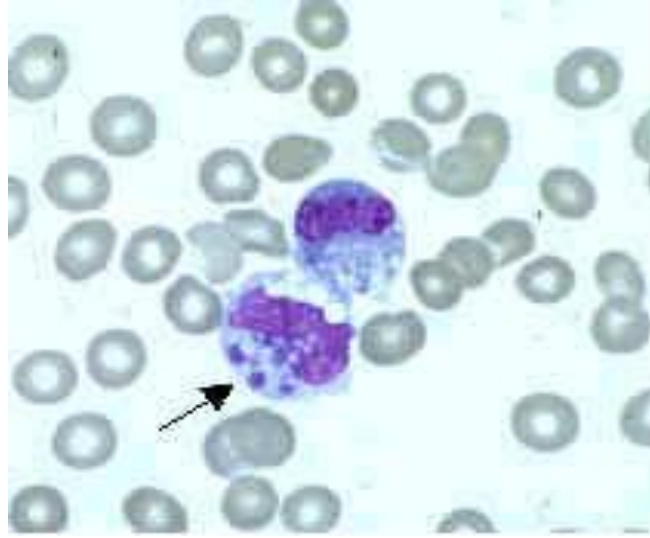
الجغرافي

النوع البكتيري	المرض	انتشارها	المضيف	الناقل
<i>E. chaffeensis</i>	داء ارليخية كريات الدم احادية النواة في الانسان	جنوب شرقي ووسط الاطلنطي، جنوب ومركز الولايات المتحدة	الغزلان ذات الذيل الابيض	قراد لون ستار (اليغموش الامريكي)
<i>E. ewingii</i>	داء الكلب، داء ارليخية كريات الدم البيض في الانسان	جنوب شرقي ووسط الاطلنطي، جنوب ومركز الولايات المتحدة	الغزلان ذات الذيل الابيض	قراد لون ستار
<i>A. phagocytophilum</i>	انا بلازما كريات الدم البيض في الانسان	ويستكونسن، مينسوتا، كونيكيتكت	اللبائن الصغيرة	الغزلان، قراد الكلاب
<i>E. sennetsu</i>	حمى سنيتسو	اليابان	غير معروف	غير معروف

بكتريا *Ehrlichia chaffeensis*

الاعراض السريرية

وتسبب هذه البكتريا مرض ارليخية وحيدات النواة في الانسان human monocytic ehrlichiosis، ويشبه هذا المرض حمى جبال روكي المنقطه، سوى أن الطفح الجلدي لا تتطور في معظم الحالات المرضية (80 %). بالإضافة إلى ذلك، لوحظ قلة الكريات البيض leukopenia بسبب تدمير الكريات البيض. كما ان نسبة الوفيات منخفضة (5 %) لهذا المرض.



الشكل 18-5 ارليخية وحيدات النواة في الانسان

التشخيص المختبري

ان الملاحظة المجهرية للتويته morula في مسحات الدم نادرة، وعلى الرغم من أن الزراعة ممكنة، ولكنها نادرا ما تجرى. ويستخدم عادة الاختبارات المصلية وهي الاكثر شيوعا. كما ان التقنيات المعتمدة على DNA متاحة ويمكن الاستعاضة بها عن الاختبارات المصلية.

الوقاية والعلاج والسيطرة

ينبغي أن يعامل المرضى بالدوكسيسيكليين doxycycline. ويجب تجنب المناطق المصابة بالقراد واتخاذ التدابير الوقائية المناسبة (الملابس الواقية والمواد الطاردة للحشرات) للوقاية من المرض.

بكتريا *Anaplasma phagocytophilum* و *Ehrlichia ewingii*

الاعراض السريرية

تسبب هذه الانواع البكتيرية مرض ارليخية الخلايا المحببة في الانسان human granulocytic ehrlichiosis، قد يكون المرض مشابهة لمرض ارليخية وحيدات النواة في الانسان إلا أن معدلات الوفيات تكون أعلى (10 %).

التشخيص المختبري

وعلى الرغم من أن الزراعة ممكنة، ولكنها نادرا ما تجرى. ويستخدم عادة الاختبارات المصلية وهي الأكثر شيوعا. كما ان التقنيات المعتمدة على DNA متاحة ويمكن الاستعاضة بها عن الاختبارات المصلية.

الوقاية والعلاج والسيطرة

يعامل المرضى بالدوكسيسيكليين doxycycline. وكذلك يجب اتخاذ التدابير الوقائية المناسبة (الملابس الواقية والمواد الطاردة للحشرات) للوقاية من المرض.

الإرليخية السينتسوية *Ehrlichia sennetsu* (الحمى السينتسوية Sennetsu fever)

الاعراض السريرية

يشابه هذا المرض مرض وحيدات النواة mononucleosis من حيث الحمى وزيادة الخمول lethargy، وتضخم العقد اللمفية في عنق الرحم cervical lymphadenopathy، وزيادة عدد الخلايا وحيدة النوى الدموية المحيطة والخلايا اللمفية الشاذة.

التشخيص المختبري

يستخدم عادة الاختبارات المصلية.

العلاج

ويتم استخدام التتراسيكلين بفاعلية، ويعتبر المرض حميدا ولا يوجد اي احتمال للوفيات أو المضاعفات الخطيرة.

الكوكسيلا *Coxiella*

الكوكسيلا البورنيتية *Coxiella burnetii*

وتسبب حمى كيو Q fever (Q مشتقة من QUERY بمعنى سؤال) وتسمى كذلك بالحمى المجهولة، تصيب بكتريا *C. burnetii* الخلايا البلعمية الكبيرة macrophages ويبقى في الجسيمات البلعمية الحالة حيث تتضاعف فيها. وتتحور البكتيريا من خلال تحلل الخلايا بالجسيمات البلعمية الحالة.

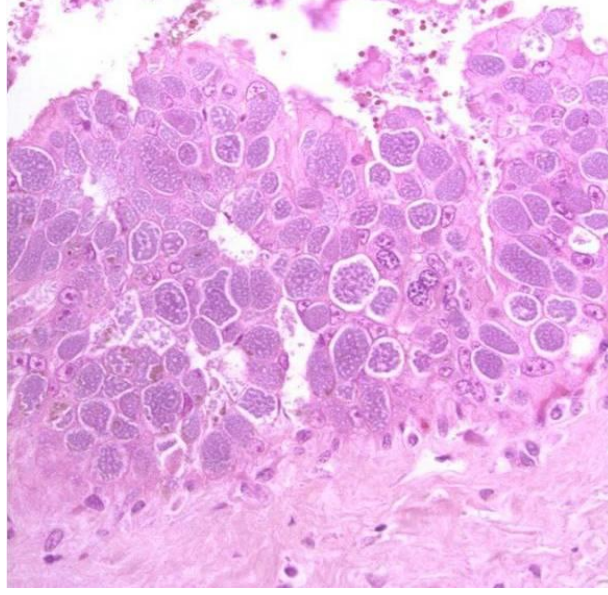
الامراضية والمناعة

تحدث العدوى عن طريق استنشاق الجسيمات المحمولة جواً، وتتكاثر البكتيريا في الرئتين ويتم انتشارها الى الأجهزة الأخرى. ويلاحظ حدوث الالتهاب الرئوي والتهاب الكبد الحبيبي granulomatous hepatitis في المرضى الذين يعانون من الالتهابات الحادة. ويمكن ان تلعب المعقدات المناعية دوراً في امراضية الامراض المزمنة. ويحدث اختلاف المراحل في متعدد السكريات الدهني LPS لبكتريا *C. burnetii*. وفي الأمراض الحادة، يتم إنتاج الأجسام المضادة ضد مستضدات المرحلة الثانية phase II antigen. اما في المرضى المصابين بالاصابة المزمنة فقد لوحظ انتاج الأجسام المضادة ضد مستضدات المرحلة الأولى والثانية على حد سواء. وللمناعة الخلوية دور مهم في الشفاء من هذا المرض.

الوبائية

الكوكسيلا البورنيتية مستقر للغاية في البيئة ولها خصائص مشابهة للسبورات البكتيرية. وتصيب هذه البكتريا طائفة واسعة من الحيوانات بما فيها الأغنام والماعز والقطط. وتم العثور على البكتريا في المشيمة وفي براز الحيوانات المصابة. وتستمر هذه الكائنات الحية بالحياة في التربة الملوثة حيث يتم تركيز الاصابة فيها. كما يمكن ان يتم تمرير *C. burnetii* في الحليب لذا يمكن ان يصاب الناس الذين يستهلكون الحليب الغير مبستر. لا تعتبر المفصليات من نواقل هذه البكتريا الى البشر ولكن اعتبر القراد هي الناقل الاولي بين الأنواع البيطرية.

تم العثور على *C. burnetii* في جميع أنحاء العالم والاصابة شائعة في أصحاب المزارع ranchers والأطباء البيطريين veterinarians والعاملين في المسالخ abattoir workers وغيرها من الاعمال المرتبطة بالأبقار والماشية.



الشكل 18-6 بكتريا *C. burnetii* في خلايا مشيمة النعجة

الاعراض السريرية

يمكن أن يكون المرض خفيفا وبدون أعراض وغالبا ما تكون غير مشخصة. ويمكن أن يكون المرض حاد أو مزمنًا. في حمى Q الحادة يظهر على المريض الحمى والصداع والقشعريرة وألم العضلي. والأعراض التنفسية عادة ما تكون خفيفة (التهاب رئوي شاذ). ويمكن ملاحظة ضخامة الكبد والطحال. ويمكن رؤية أورام حبيبية granulomas في الفروع النسيجية لمعظم المرضى الذين يعانون من حمى Q. وتظهر حمى Q المزمنة كالتهاب لشغاف القلب وعادة على صمامات القلب التالفة. والتكهن بحمى Q المزمنة ليس جيدا.

التشخيص المختبري

الاختبارات المصلية هي الأكثر شيوعا لتشخيص حمى Q. وتستخدم الأجسام المضادة لمستضدات المرحلة الثانية لتشخيص الأمراض الحادة والأجسام المضادة لكلا مستضدات المرحلتين الأولى والثانية لتشخيص الأمراض المزمنة.

العلاج والوقاية والمكافحة

يستخدم التتراسيكلين لعلاج حمى Q الحادة. كما يتم التعامل مع الأمراض المزمنة من خلال مزيج من المضادات الحيوية المتأخرة. كما يوجد هنالك لقاح متوفر في بعض البلدان، مثل استراليا، ولكن لم يتم الموافقة على استخدامه في بعض الدول من ضمنها الولايات المتحدة الأمريكية.

البرتونية *Bartonella*

بكتريا البرتونية *Bartonella* عبارة عصيات هوائية صغيرة سالبة لكرام يصعب تنميتها على الاوساط الزرعية. فهي موجودة في العديد من الحيوانات المختلفة لكنها لا تسبب أي مرض واضح فيها. ويعتقد أن تكون الحشرات هي نواقل هذا المرض للانسان. بعض الأنواع العائدة للبرتونية قادرة على إصابة كريات الدم الحمراء في حين أن أخرى تلتصق ببساطة الى الخلايا المضيئة. الجدول (4-18) يلخص الانواع البكتيرية والأمراض التي تسببها.

الجدول 4-18 الانواع البكتيرية البرتونية والأمراض التي تسببها

النوع البكتيري	المرض
<i>B. quintana</i> (رسميا الروكالمية الخمسية)	حمى الخنادق (حمى الايام الخمسة)، ورم وعائي عصوي، التهاب الشاف الفروري العصوي
<i>B. henselae</i>	مرض خدش القطه، ورم وعائي عصوي، التهاب الشاف الفروري العصوي
<i>B. bacilliformis</i>	حمى اورية Oroya fever (مرض البارتونيلا، مرض التجيف) التهاب الشغاف



الشكل 7-18 اثار حمى اورية التي تسببها بكتريا *B. bacilliformis*

برتونية كوينتانا (*Bartonella quintana*) (حمى الخندق (Trench fever)

الوبائية

حمى الخندق هو مرض مرتبطة بالحروب. والناقل هو قمل الجسم البشري، ولا يعرف مستودع آخر غير الإنسان. ولا يحدث الانتقال عبر المبيض في القملة. وتم العثور على البكتيريا في براز القمل ويطعم الإنسان بها عن طريق الخدش. دورة حياتها تتمثل بأنقلها من الإنسان إلى القملة ومنها إلى الإنسان.

الاعراض السريرية

يمكن ان تنتج الإصابة ببكتيريا *B. quintana* مرض لا تبدو أعراضه او مرض موهن شديد. وتشمل الأعراض الحمى والقشعريرة والصداع وآلام شديدة في الساق. وقد يظهر او لا يظهر الطفح البشري المبقع على الجذع. ويمكن ان تعاود الأعراض الظهور على فترات لمدة خمسة أيام، وهكذا سميت أيضا بحمى الخمسة ايام. كما ان معدل الوفيات بهذا المرض منخفضة جدا.

التشخيص المختبري

الاختبارات المصلية لهذه البكتيريا متوفرة ولكن فقط في المختبرات المرجعية. وقد تم تطوير اختبارات مستندة على تقنية PCR.

الوقاية والعلاج والسيطرة

قد استخدمت مضادات حيوية مختلفة لعلاج حمى الخندق. وان اجراءات السيطرة على قمل الجسم هي أفضل شكل من أشكال الوقاية.

البرتونيةيلة هينسلا *Bartonella henselae* (مرض خدش القط Cat-scratch disease)



الشكل 18-8 الطفح البرتونيلي المشابه للخدوش

الوبائية

يكتسب مرض خدش القط بعد التعرض للقطط (مثل الخدوش، العضات ومحتمل براغيث القطط).

الاعراض السريرية

يكون المرض في العادة حميدا، ويتميز بأعتلال العقد اللمفية المحيطة المزمن chronic regional lymphadenopathy.

التشخيص المختبري

يستخدم في العادة الاختبارات المصلية

العلاج

مرض خدش القط غير ظاهر لكي يستجيب للعلاج بمضادات الميكروبات.



المصادر

- Abuladze T, Li M, Menetrez MY, Dean T, Senecal A, Sulakvelidze A (2008). "Bacteriophages reduce experimental contamination of hard surfaces, tomato, spinach, broccoli, and ground beef by *Escherichia coli* O157:H7". *Appl. Environ. Microbiol.* 74 (20): 6230–8.
- Aldecoa-Otalora E, Langdon WB, Cunningham P, Arno MJ (2009). "Unexpected presence of mycoplasma probes on human microarrays". *Bio-Techniques* 47 (6): 1013–5.
- Alekshun MN, Levy SB (2007). "Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance". *Cell* 128 (6): 1037–50.
- Andersson DI (2006). "The biological cost of mutational antibiotic resistance: any practical conclusions?". *Curr. Opin. Microbiol.* 9 (5): 461–5.
- Atluri, V. L.; Xavier, M. N.; De Jong, M. F.; Den Hartigh, A. B.; Tsolis, R. E. M. (2011). "Interactions of the Human Pathogenic *Brucella* Species with Their Hosts". *Ann Rev of Microbiol* 65: 523–541.
- Babu, MM., Bhargavi, J., Singh Saund, R., Singh, S.K.(2001) Virulence Factors in *Bordetella pertussis*. *Current Science*. 80(12): 1512-1522.
- Belland R, Ojcius D, Byrne G (2004). "Chlamydia". *Nat Rev Microbiol* 2(7): 530–1.
- Bossi, P. A Tegnell, A Baka, F Van Loock, J Hendriks, A Werner, ,H Maidhof, G Gouvras.(2004) Bichat Guidelines for the Clinical Management of Plague and Bioterrorism-Related Plague. *Euro Surveill.* 9(12) (ePub).
- Boucher, Helen; Talbot, George; Benjamin, Daniel; Bradley, John; Guidos, Robert; Jones, Ronald; Murray, Barbara; Bonomo, Robert; Gilbert, David (2013). "10 X '20 Progress – Development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America". *Clinical Infectious Diseases* (Oxford University Press) 56 (12): 1685–1694.

- Bravata DM, Holty JE, Liu H, McDonald KM, Olshen RA, Owens DK (February 2006). "Systematic review: a century of inhalational anthrax cases from 1900 to 2005". *Ann Intern Med* 144 (4): 270–80.
- Cannon GC, Bradburne CE, Aldrich HC, Baker SH, Heinhorst S, Shively JM (2001). "Microcompartments in prokaryotes: carboxysomes and related polyhedra". *Appl. Environ. Microbiol.* 67 (12): 5351–61.
- Chanteau, Suzanne, Lila Rahalison, Lalao Ralafiarisoa, Jeanine Foulon, Mahery Ratsitorahina, Lala Ratsifasoamanana, Elisabeth Carniel and Farida Nato.(2003) Development and Testing of a Rapid Diagnostic Test for Bubonic and Pneumonic Plague. *The Lancet.* 361(9353):211-216.
- Charles RC, Ryan ET (2011). "Cholera in the 21st century". *Current Opinion in Infectious Diseases* 24 (5): 472–7.
- Cloeckaert, Axel (2006). "Introduction: emerging antimicrobial resistance mechanisms in the zoonotic foodborne pathogens *Salmonella* and *Campylobacter*". *Microbes and Infection* 8 (7): 1889–1890.
- Cohen-Poradosu, Ronit; Dennis L. Kasper (2007). "Group A *Streptococcus* Epidemiology and Vaccine Implications". *Clinical Infectious Diseases*.
- Condran, Gretchen A.; Murphy, Jennifer (2008). "Defining and Managing Infant Mortality: A Case Study of Philadelphia, 1870–1920". *Social Science History* 32 (4): 473–513.
- Cornelis, Guy R.(2002) *Yersinia* type III secretion: send in the effectors. *The Journal of Cell Biology.* 158(3):401-408.
- Cotter PA, Miller JF (2001). *Bordetella* in: *Principles of Bacterial Pathogenesis* (Groisman EA, ed.). Academic Press. pp. 619–674.
- Cowan, Clarissa, Heather Jones, Yasemin Kaya, Robert Perry, and Susan Straley.(2000) Invasion of Epithelial Cells by *Yersinia pestis*: Evidence for a *Y. pestis*-Specific Invasin. *Infect Immun.* 68(8):4523-4530.
- Dalet, K., Weber, C., Guillemot, L., Njamkepo, E., Guiso, N.(2004) Characterization of Adenylate Cyclase-Hemolysin Gene Duplication in a *Bordetella pertussis* isolate. *Infection and Immunity.* 72(8): 4874-4877.

- Daszak, P.; Cunningham, A. A.; Hyatt, A. D. (2001). "Anthropogenic environmental change and the emergence of infectious diseases in wild-life". *Acta tropica* 78 (2): 103–116.
- Decker, Janet (2003). *Deadly Diseases and Epidemics, Anthrax*. Chelesa House Publishers. pp. 27–28.
- Everett KD, Bush RM, Andersen AA (1999). "Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. nov. and Simkaniaceae fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms". *Int. J. Syst. Bacteriol.* 49 (2): 415–40.
- Facklam R (2002). "What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes". *Clin. Microbiol. Rev.* 15 (4): 613–30.
- Fiser R, Masín J, Basler M, Krusek J, Spuláková V, Konopásek I, Sebo P (2007). "Third activity of Bordetella adenylate cyclase (AC) toxin-hemolysin. Membrane translocation of AC domain polypeptide promotes calcium influx into CD11b⁺ monocytes independently of the catalytic and hemolytic activities". *J. Biol. Chem.* 282(5): 2808–20.
- Forsyth, K.D., Campins-Marti, M., Caro, J., Cherry, J.D., Greenberg, D., Guiso, N., Heininger, U., Schellenkens, J., Tan, T., von Konig, C., Plotkin, S.(2005) New Pertussis Vaccination Strategies beyond Infancy: Recommendations by the Global Pertussis Initiative. *Clinical Infectious Diseases*. 39: 1802-1809.
- Gabashvili, I.; Khan, S.; Hayes, S.; Serwer, P. (1997). "Polymorphism of bacteriophage T7". *Journal of Molecular Biology* 273 (3): 658.
- Gage, Kenneth L, and Michael Y Kosoy.(2005) Natural History of Plague: Perspectives from More than a Century of Research. *Annu. Rev. Entomo.* 50: 505-528.
- Galimand, Marc, Annie Guiyoule, Guy Gerbaud, Bruno Rasoamanana, Suzanne Chanteau, Elisabeth Carniel, and Patrice Courvalin.(1997) Multi-drug Resistance in *Yersinia pestis* Mediated by a Transferable Plasmid. *NEJM*. 337:677-681.

- Ghebremedhin B, Layer F, König W, König B (2008). "Genetic classification and distinguishing of *Staphylococcus* species based on different partial gap, 16S rRNA, *hsp60*, *rpoB*, *sodA*, and *tuf* gene sequences". *J. Clin. Microbiol.* 46 (3): 1019–1025.
- Gibson DG, Glass JI, Lartigue C, Noskov VN, Chuang R, Algire M, Benders GA, Montague MG, Ma L, Moodie M, Merryman C, Vashee S, Krishnakumar R, Assad-Garcia N, Andrews-Pfannkoch C, Denisova E, Young L, Qi ZQ, Segall-Shapiro TH, Calvey CH, Parmar PP, Hutchison C, Smith H, Venter J.(2010).Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science* 329 (5987): 52–6.
- Gillespie J.J., Beeir M.S., Rahman M.S., Ammerman N.C., Shallom J.M., Purkayastha A., Sobral B.S., Azad A.F.(2007) Plasmids and rickettsial evolution: insight from 'Rickettsia felis'. *PLoS ONE*.2:e266.
- Girard, Jessica M, David M Wagner, Amy J Vogler, Christine Keys, Christopher J Allender, Lee C Drickamer and Paul Keim.(2004) Differential plague-transmission dynamics determine *Yersinia pestis* population genetic structure on local, regional and global scales. *PNAS*. Vol. 101, no 22:8408-8413.
- Gitai Z (2005). "The new bacterial cell biology: moving parts and subcellular architecture". *Cell* 120 (5): 577–86.
- Goode, B.; O'Reilly, C. (2005). *Outbreak of Shiga toxin producing E. coli(STEC) infections associated with a petting zoo at the North Carolina State Fair – Raleigh, North Carolina, November 2004 Final Report*. North Carolina Department of Health and Human Services.
- Gorvel, J. P. (2008). "Brucella: A Mr "Hide" converted into Dr Jekyll". *Microbes and Infection* 10 (9): 1010–1013.
- Grant, Christopher C. R.; Konkel, Michael. E.; Cieplak, Witold; Tompkins, Lucy S. (1993). "Role of Flagella in Adherence, Internalization, and Translocation of *Campylobacter jejuni* in Nonpolarized and Polarized Epithelial Cell Cultures". *Infection and Immunity* 61 (5): 1764–71.
- Haigh J, Gerwing V, Erdenebaatar J, Hill J. (2008). A novel clinical syndrome and detection of *Anaplasma ovis* in Mongolian reindeer (*Rangifer tarandus*). *J Wildlife Dis* 44(3): 569-577.

- Harrington D, Sutcliffe I, Chanter N (2002). "The molecular basis of *Streptococcus equi* infection and disease". *Microbes Infect* 4 (4): 501–10.
- Harris L.G, Foster S.J, Richards S. G. (2002). "An introduction to *Staphylococcus aureus*, and techniques for identifying and quantifying *S. aureus* adhesins in relation to adhesion to biomaterials: review". *European cells and materials* 4: 39–60.
- Hudson JA, Daniel RM, Morgan HW (2006). "Acidophilic and thermophilic *Bacillus* strains from geothermally heated antarctic soil". *FEMS Microbiol Lett* 60 (3): 279–282.
- Humphrey, Tom ; O'Brien, S; Madsen, M (2007). "Campylobacters as zoonotic pathogens: A food production perspective". *International Journal of Food Microbiology* 117 (3): 237–257.
- Hutchison CA, Montague MG (2002). "Mycoplasmas and the minimal genome concept". In Razin S, Herrmann R. *Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas*. New York: Kluwer Academic/Plenum.
- Kafetzis DA, Skevaki CL, Skouteri V. (2004). "Maternal genital colonization with *Ureaplasma urealyticum* promotes preterm delivery: association of the respiratory colonization of premature infants with chronic lung disease and increased mortality". *Clin. Infect. Dis.* 39 (8): 1113–22.
- Kannangara S, DeSimone JA, Pomerantz RJ (2005). "Attenuation of HIV-1 infection by other microbial agents". *J Infect Dis* 192 (6): 1003–9.
- Keen, E. C. (2012). "Paradigms of pathogenesis: Targeting the mobile genetic elements of disease". *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2.
- Keen, E. C. (2012). "Phage Therapy: Concept to Cure". *Frontiers in Microbiology* 3.
- Keiler, Kenneth; Ramadoss, Nitya; Alumasa, John; Cheng, Lin; Wang, Yu; Li, Sharon; Chambers, Benjamin; Chang, Hoon. (2013). "Small molecule inhibitors of trans-translation have broad-spectrum antibiotic activity". *PNAS* 110 (25): 10282–7.
- Kingston W (2008). "Irish contributions to the origins of antibiotics". *Irish j. of medical sci.* 177 (2): 87–92.

- Kirkup BC (2006). "Bacteriocins as oral and gastrointestinal antibiotics: theoretical considerations, applied research, and practical applications". *Curr. Med. Chem.* 13 (27): 3335–50.
- K. Madhav Naidu(2010) "Epidemiology and Management".*Community Health Nursing*. Gyan Publishing House. p. 248.
- Köhler W (June 2007). "The present state of species within the genera *Streptococcus* and *Enterococcus*". *Intern J. of Medical Microbiol* 297(3): 133–50.
- Krupovic M, Prangishvili D, Hendrix RW, Bamford DH (December 2011). "Genomics of bacterial and archaeal viruses: dynamics within the prokaryotic virosphere". *Microbiology and Molecular Biology Reviews* : *MMBR* 75 (4): 610–35.
- Kyriacou DN, Yarnold PR, Stein AC, Schmitt BP, Soltysik RC, Nelson RR, Frerichs RR, Noskin GA, Belknap SM, Bennett CL (February 2007). "Discriminating inhalational anthrax from community-acquired pneumonia using chest radiograph findings and a clinical algorithm".*Chest* 131 (2): 489–96.
- Larson E (2007). "Community factors in the development of antibiotic resistance". *Annu Rev Public Health* 28: 435–447.
- Leonhardt RM, Lee SJ, Kavathas PB, Cresswell P (2007). "Severe Tryptophan Starvation Blocks Onset of Conventional Persistence and Reduces Reactivation of *Chlamydia trachomatis*". *Infect. Immun.* 75(11): 5105–17.
- Lopez-Goni, I; O'Callaghan, D (editor) (2012). *Brucella: Molecular Microbiology and Genomics*. Caister Academic Press.
- Lysenko E, Ratner A, Nelson A, Weiser J (2005). "The role of innate immune responses in the outcome of interspecies competition for colonization of mucosal surfaces". *PLoS Pathog* 1 (1): e1.
- Madigan M; Martinko J (editors). (2005). *Brock Biology of Microorganisms* (11th ed.). Prentice Hall.

- Maguina C, Garcia PJ, Gotuzzo E, Cordero L, Spach DH (2001). "Bartonellosis (Carrión's disease) in the modern era". *Clin. Infect. Dis.* 33 (6): 772–9.
- Maguiña C, Gotuzzo E (2000). "Bartonellosis. New and old". *Infect. Dis. Clin. North Am.* 14 (1): 1–22.
- Marquez B (2005). "Bacterial efflux systems and efflux pumps inhibitors". *Biochimie* 87 (12): 1137–1147.
- Mascio CT, Alder JD, Silverman JA (2007). "Bactericidal action of daptomycin against stationary-phase and nondividing *Staphylococcus aureus* cells". *Antimicrob. Agents Chemother.* 51 (12): 4255–60.
- Mattoo S, Cherry J (2005). "Molecular Pathogenesis, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Respiratory Infections Due to *Bordetella pertussis* and Other *Bordetella* Subspecies". *Clin Microbiol Rev* 18 (2): 326–82.
- Mattoo, S., Foreman-Wykert, A., Cotter, P., Miller, J.(2001) Mechanisms of *Bordetella* Pathogenesis. *Frontiers in Bioscience*. 6: E168-186.
- Maurin M, Birtles R, Raoult D (1997). "Current knowledge of *Bartonella* species". *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 16 (7): 487–506.
- McBride, MT, D Masquelier, BJ Hindson, AJ Makarewicz, S Brown, K Burris, Thomas Metz, RG Langlois, KW Tsang, R Bryan, DA Anderson, KS Venkateswaran, FP Milanovich and BW Colston.(2003) Autonomous Detection of Aerosolized *Bacillus anthracis* and *Yersinia pestis*. *Anal. Chem.* 75(20):5293,5299.
- Meerburg BG, Singleton GR, Kijlstra A (2009). "Rodent-borne diseases and their risks for public health". *Crit Rev Microbiol* 35 (3): 221–70.
- Michod RE, Bernstein H, Nedelcu AM (2008). Adaptive value of sex in microbial pathogens. *Infect Genet Evol* 8(3):267-285.
- Miller, ES; Kutter, E, Mosig, G, Arisaka, F, Kunisawa, T, Rüger, W (2003). "Bacteriophage T4 genome.". *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR* 67 (1): 86–156.
- Mokrousov I (2009). "*Corynebacterium diphtheriae*: genome diversity, population structure and genotyping perspectives". *Infection, Genetics*

and Evolution : Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases 9 (1): 1–15.

Moore, John E.; Corcoran, Deborah; Dooley, James S.G.; Fanning, Séamus; Lucey, Brigid; Matsuda, Motoo; McDowell, David A.; Mégraud, Francis. (2005). "Campylobacter". *Veterinary Research* 36 (3): 351–82.

Morris P, Marinelli LJ, Jacobs-Sera D, Hendrix RW, Hatfull GF (2008). "Genomic characterization of mycobacteriophage Giles: evidence for phage acquisition of host DNA by illegitimate recombination". *J. of Bacteriol.* 190 (6): 2172–82.

Motin, VL, AM Georgescu, JP Fitch, PP Gu, DO Nelson, SL Mabery, JB Garnham, BA Sokhansanj, LL Ott, MA Coleman, JM Elliott, LM Kegelmeyer, AJ Wyrobek, TR Slezak, RR Brubaker, and E Garcia.(2004) Temporal Global Changes in Gene Expression during Temperature Transition in *Yersinia pestis*. *Journal of Bacteriology.* 186(18): 6298-6305.

Naylor EJ, Bakstad D, Biffen M, Thong B, Calverley P, Scott S, Hart CA, Moots RJ, Edwards SW (2007). *Haemophilus influenzae* induces neutrophil necrosis: a role in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Cell Mol Biol* 37(2):135-143.

Nguyen, T.; Ilef, D.; Jarraud, S.; Rouil, L.; Campese, C.; Che, D.; Haeghebaert, S.; Ganiayre, F.; Marcel, F.; Etienne, J.; Desenclos, J. (2006). "A community-wide outbreak of legionnaires disease linked to industrial cooling towers—how far can contaminated aerosols spread?". *J. of Infect Dis.* 193 (1): 102–11.

Nikaido H (February 2009). "Multidrug Resistance in Bacteria". *Annu. Rev. Biochem.* 78: 119–46.

Ong S, Nakase J, Moran GJ, Karras DJ, Kuehnert MJ, Talan DA (2007). "Antibiotic use for emergency department patients with upper respiratory infections: prescribing practices, patient expectations, and patient satisfaction". *Annals of Emergency Medicine* 50 (3): 213–20.

Pankey GA, Sabath LD. (March 2004). "Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram-positive bacterial infections". *Clin Infect Dis.* 38 (6): 864–870.

- Parkes RJ (2000). "A case of bacterial immortality?". *Nature* 407 (6806): 844–5.
- Parkhill, J.; Wren, B. W.; Mungall, K.; Ketley, J. M.; Churcher, C.; Basham, D.; Chillingworth, T.; Davies, R. M. et al. (2000). "The genome sequence of the food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hypervariable sequences". *Nature* 403 (6770): 665–8.
- Patterson MJ (1996). *Streptococcus*. In: *Baron's Medical Microbiology* (Baron S et al., eds.) (4th ed.). Univ of Texas Medical Branch.
- Paul D. Mitchell, Kurt D. Reed, and Jeanie M. Hofkes (1996) "Immunoserologic Evidence of Coinfection with *Borrelia burgdorferi*, *Babesia microti*, and Human Granulocytic *Ehrlichia* Species in Residents of Wisconsin and Minnesota" // J. Of Clinic. Microbiol. p. 724–727.
- Pericone, Christopher D., Overweg, Karin, Hermans, Peter W. M., Weiser, Jeffrey N. (2000). "Inhibitory and Bactericidal Effects of Hydrogen Peroxide Production by *Streptococcus pneumoniae* on Other Inhabitants of the Upper Respiratory Tract". *Infect Immun* 68 (7): 3990–3997.
- Perlman S.J., Hunter M.S., Zchori-Fein E. (2006) The emerging diversity of 'Rickettsia'. *Proceedings of the Royal Society B-Biological Sciences*. 273:2097–2106.
- Pimental RA, Christensen KA, Krantz BA, Collier RJ (2004). "Anthrax toxin complexes: heptameric protective antigen can bind lethal factor and edema factor simultaneously". *Biochem Biophys Res Commun* 322 (1): 258–62.
- Razin, Shmuel; Hayflick, Leonard (2010). "Highlights of *Mycoplasma* research—An historical perspective". *Biologicals* 38 (2): 183–90.
- Resto-Ruiz S, Burgess A, Anderson BE (2003). "The role of the host immune response in pathogenesis of *Bartonella henselae*". *DNA Cell Biol*. 22 (6): 431–40.
- Rickelman-Apisa, J.M. (2001). *Summary of E. coli O157:H7 Outbreak Associated with the Medina County Fairgrounds 2000 Fair and 2000 Carnival of Horrors*. Medina County Health Department.

- Robbins, J.B., Schneerson, R., Trollfors, B., Sato, H., Sato, Y., Rappuoli, R., Keith, J.M. (2005) The Diphtheria and Pertussis Components of the Diphtheria-Tetanus Toxoids-Pertussis Vaccine Should Be Genetically Inactivated Mutant Toxins. *J. of Infect. Dis.* 191: 81-88.
- Ryan KJ, Ray CG (2004). *Sherris Medical Microbiology* (4th ed.). McGraw Hill. pp. 463–70.
- Samie, A.; Obi, C.L.; Barrett, L.J.; Powell, S.M.; Guerrant, R.L. (2007). "Prevalence of *Campylobacter* species, *Helicobacter pylori* and *Arco-bacter* species in stool samples from the Venda region, Limpopo, South Africa: Studies using molecular diagnostic methods". *J. of Infect.* 54 (6): 558–66.
- Sarah Edwards, Chris Carn (1998). "Oral sex and the transmission of non-viral STIs". *Sex Transm In* 74 (1): 95–100.
- Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A (2002). "Prevention of perinatal group B Streptococcal disease. Revised guidelines from CDC". *MMWR Recomm Rep* 51 (RR-11): 1–22.
- Sharma, K.K., Sangraula, H., Mediratta, P.K. (2002). "Some new concepts in antibacterial drug therapy" (PDF). *Indian Journal of Pharmacology* 34 (6): 390–396.
- Shih YL, Rothfield L (2006). "The bacterial cytoskeleton". *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 70 (3): 729–54.
- Shukla, et al.; Slack, R; George, A; Cheasty, T; Rowe, B; Scutter, J (1995). "*Escherichia coli* O157 infection associated with a farm visitor center". *Communicable Disease Report* 5 (6): R86–R90.
- Sinkovics JG (2012). "Molecular biology of oncogenic inflammatory processes. I. Non-oncogenic and oncogenic pathogens, intrinsic inflammatory reactions without pathogens, and microRNA/DNA interactions (Review)". *Internat. J. of Oncol.* 40 (2): 305–349.
- Slama TG, Amin A, Brunton SA, et al. (July 2005). "A clinician's guide to the appropriate and accurate use of antibiotics: the Council for Appropriate and Rational Antibiotic Therapy (CARAT) criteria". *Am. J. Med.* 118 Suppl 7A (7): 1S–6S.

- Splino M, et al (2005), "Anthrax vaccines", *Ann Saudi Med*; 2005 Mar-Apr;25(2):143-9.
- Srivastava, A.; Talaue, M.; Liu, S.; Degen, D.; Ebright, R. Y.; Sineva, E.; Chakraborty, A.; Druzhinin, S. Y.; Chatterjee, S.; Mukhopadhyay, J.; Ebright, Y.W.; Zozula, A.; Shen, J.; Sengupta, S.; Niedfeldt, R.R.; Xin, C.; Kaneko, T.; Irschik, H.; Jansen, R.; Donadio, S.; Connell, N.; Ebright, R.H. (2011). "New target for inhibition of bacterial RNA polymerase: "switch region"". *Curr. Opin. Microbiol.* 14 (5): 532–543.
- Steele, RW.(2004) Pertussis: Is Eradication Achievable? *Pediatric Annals.* 33(8): 525-534.
- Stephen T. Abedon (Editor) (2008). Abedon ST, ed. *Bacteriophage Ecology: Population Growth, Evolution and Impact of Bacterial Viruses*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Sternbach, G. (2002). "The History of Anthrax". *Journal of Emergency Medicine* 24 (4): 463–467.
- Swanson M, Hammer B (2000). "Legionella pneumophila pathogenesis: a fateful journey from amoebae to macrophages". *Annu Rev Microbiol* 54: 567–613.
- Sykes R (2001). "Penicillin: from discovery to product". *Bull. World Health Organ.* 79 (8): 778–9.
- Thacker, James D. (2012). "The law of unintended consequences and antibiotics". *Open Journal of Immunology (Scientific Research)* 2 (2): 59.
- Thomas S, Popov VL, Walker DH (2010) Exit Mechanisms of the Intracellular Bacterium Ehrlichia. *PLoS ONE* 5(12): e15775.
- Truper H.G., De' Clari L. (1997). "Taxonomic note: Necessary correction of specific epithets formed as substantives (nouns) 'in apposition'". *Int J Syst Bacteriol* 47 (3): 908–909.
- Unsworth NB, Stenos J, Graves SR. (2007). "Flinders Island spotted fever rickettsioses caused by "marmionii" strain of Rickettsia honei, Eastern Australia". *Emerging Infectious Diseases* 13 (4): 566–73.

- Walid MS, Ajjan M, Patel N (2007) Borreliosis And Human Granulocytic Anaplasmosis Coinfection With Positive Rheumatoid Factor And Monospot Test: Case-Report. *The Internet Journal of Infectious Diseases*. Volume 6, Number 1.
- Wiegand I, Hilpert K, Hancock REW (2008). "Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances". *Nat Protoc*. 3 (2): 163–175.
- Williams D, Churchill D (2006). "Ulcerative proctitis in men who have sex with men: an emerging outbreak". *BMJ* 332 (7533): 99–100.
- Williams, K. P.; Gillespie, J. J.; Sobral, B. W. S.; Nordberg, E. K.; Snyder, E. E.; Shallom, J. M.; Dickerman, A. W. (2010). "Phylogeny of Gammaproteobacteria". *Journal of Bacteriology* 192 (9): 2305–2314.
- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M. (2007). "Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association". *Circulation* 116 (15): 1736–54.
- Witte W (2004). "International dissemination of antibiotic resistant strains of bacterial pathogens". *Infect. Genet. Evol.* 4 (3): 187–91.
- Zeaiter Z, Liang Z, Raoult D (2002). "Genetic classification and differentiation of Bartonella species based on comparison of partial ftsZ gene sequences". *J. Clin. Microbiol.* 40 (10): 3641–7.

المحتويات

الصفحة	العنوان
9	الفصل الأول
9	المقدمة
.....	الاختلافات بين حقيقية النواة Eukaryotes وبدائية النواة Prokaryotes
.....	الهيكل التركيبي للبكتريا
.....	البلازميدات Plasmids
.....	الاسواط Flagella
.....	الاهلاب Pili
.....	المحفظة Capsules
.....	الابواغ الداخلية البكتيرية (السبورات) Endospores
.....	الغلاف الخلوي The cell envelope
.....	الغلاف الخلوي للبكتريا الموجبة لغرام
.....	الغلاف الخلوي للبكتريا السالبة لغرام
.....	الغلاف الخلوي لبكتريا acid fast
.....	التصنيع البايولوجي لجزيئات الغلاف الخلوي الكبيرة
.....	الببتيدوكلايكان Peptidoglycan
.....	السكريات المتعددة الدهنية Lipopolysaccharide
	الفصل الثاني
	الايوساط الزرعوية وتشخيص عوامل الاصابة
.....	مصطلحات علم التصنيف
.....	خطوات العزل والتشخيص لتحديد النوع البكتري
.....	صبغة غرام The Gram Stain
.....	الخصائص التصنيفية للبكتريا

التحليل الكيميائي

التحليل الجزيئي

مناهج التشخيص السريع

الفصل الثالث

التغذية والنمو وايض الطاقة

المتطلب الاوكسجيني

المتطلب الغذائي

درجة الحرارة

الدالة الحامضية pH

قياس الكتلة البكتيرية في المزارع البكتيرية السائلة

ايض السكريات (كمثال على المسالك الايضية)

التحلل السكري Glycolysis

التنفس اللاهوائي

التنفس الهوائي

الفسفرة التأكسدية

ايض الاحماض الدهنية

الفصل الرابع

الاجه العامة لامراضية البكتيريا

مسلمات كوخ Koch (المحورة)

الانتقال

الالتصاق

الاختراق والانتشار

ديمومة البقاء في جسم المضيف

الضرر النسيجي

الذيفانات الخارجية Exotoxins

الذيفانات من نوع AB

الذيفانات المدمرة للاغشية

ذيفانات تعمل خارج الخلايا

الذيفانات من نوع AB

الذيفانات المدمرة للاغشية

السموم الداخلية Endotoxins

الامراضية المناعية Immunopathology

امثلة على مقاومة الجهاز المناعي للاصابات المرضية

الفصل الخامس

تبادل المعلومات الوراثية واليات التنظيم الوراثي

اليات انتقال الجينات في البكتريا

التحويل Transformation

العوامل المؤثرة على عملية التحويل

مراحل عملية التحويل

التنبيع Transduction

انواع التنبيع

الاقتان Conjugation

انواع الاقتران في البكتريا

الحالة الفسلجية للعامل F

آلية الاقتران

اهمية الاقتران

العناصر الوراثية المتنقلة

خصائص العناصر الوراثية المتنقلة

انواع العناصر الوراثية المتنقلة

التسلسلات المنغرس (IS) Insertion sequences

الترنسبوزونات (Tn) Transposons

البلازميدات Plasmids

تصنيف البلازميدات

طريقة عمل جينات المقاومة

اليات التنظيم الوراثي

تنظيم التعبير الجيني

الجينات المحفز – نموذج الاوبرون The operon model

اوبرون اللاكتوز Lactose Operon

الجين المنظم Regulatory gene

كبح عملية الهدم (تأثير الكلوكوز)

الجينات القابلة للكبح – نموذج الاوبرون

اوبرون التريبتوفان Tryptophan operon

الجينات المنظمة

المواد المساعدة على الكبح Co-repressor

التوهين

تنظيم النشاط الانزيمي

التثبيط بالتغذية الراجعة Feedback Inhibition

التحوير الوراثي Epigenetic Modification

الفصل السادس

التعقيم Sterilization

المضادات الحيوية Antibiotics

مبادئ عمل المضادات الحيوية

تصنيف المضادات الحيوية

اختبارات الحساسية للمضادات الحيوية

العلاجات المركبة

المضادات الحيوية والعوامل العلاجية الكيميائية

المضادات الحيوية المثبطة لصناعة الجدار الخلوي

البنسيليانات Penicillins

بوليميكسين ب Polymyxin B

تصنيع البروتينات ومواقع عمل المضادات الحيوية المثبطة لتصنيع البروتينات

مثبطات تصنيع البروتينات

المضادات المكونية التي ترتبط الى الوحدة الرايوسومية الصغيرة 30S

المضادات المكونية التي ترتبط الى الوحدة الرايوسومية الكبيرة 50S

المضادات المايكروبية التي تتداخل مع عوامل الاستطالة

المضادات المثبطة لصناعة ووظائف الاحماض النووية

مثبطات صناعة ووظائف الحامض النووي الرايوزي RNA

مثبطات صناعة ووظائف الحامض النووي الرايوزي منقوص الاوكسجين DNA

المضادات المكونية العاملة ضد الايض الخلوي

مثبطات تصنيع حامض الفوليك Folic acid

العوامل المضادة للمتفطرات البكتيرية

المقاومة للمضادات المايكروبية

المقاومة السريرية

المقاومة المتصالبة

الليات المقاومة

الفصل السابع

العاثيات البكتيرية Bacteriophages

محتويات وتركيب العاثيات البكتيرية

مراحل اصابة خلايا المضيف

دورة تضاعف العاثي البكتيري

العاثي التحليلي او الضاري

اختبار عد العاثيات التحليلية

العاثي المستذيب او المعتدل

الاحداث التي تؤدي الى الحالة الاستذابية (العاثي لامبدا Lambda كنموذج)

الاحداث التي تؤدي الى نهاية حالة الاستذابة

الدورة التحليلية بمقابل الدورة المستذبية

اهمية الاستذابة Lysogeny

الفصل الثامن

Enterobacteriaceae العائلة المعوية

عزل وتشخيص العائلة المعوية

الايشيريشيا القولونية Escherichia coli

الايشيريشيا القولونية المرضية المعوية (EPEC)

الايشيريشيا القولونية السمية المعوية (ETEC)

الايشيريشيا القولونية المعوية الغازية (EIEC)

الايشيريشيا القولونية المعوية النزفية (EHEC)

الشيكيلة Shigella

السالمونيلا Salmonella

اليرسينيا Yersinia

انواع بكتريا الضمة Vibrio species

الكومبايلوبكتري Campylobacter والهيليكوبكتري Helicobacter

الفصل التاسع

الزائفة الزنجارية Pseudomonads aeruginosa

اللاهوائيات Anaerobes

الاصابات بالبكتريا اللاهوائية

التشخيص في المختبرات السريرية

اللاهوائيات الغير مكونة للسبورات والمهمة سريريا

Bacteroides fragilis بكتريا

اللاهوائيات المكونة للسابورات (المطثيات Clostridium انموذجا)

C. tetani مطثيات الكزاز

C. perfringens المطثيات الحاطمة

C. botulinum المطثيات الوشيقية

C. difficile المطثيات العنيدة

الفصل العاشر

Streptococci المسبقيات

مجموعة المسبقيات A (Streptococcus pyrogenes)

Rheumatic fever الحمى الروماتزمية

Bacteremia and toxic-shock تجرثم الدم والصدمة السمية

المميزات العامة للأمراضية

التشخيص المختبري

مجموعة المسبقيات B (S. agalactiae)

D مجموعة المسبقيات

المجاميع المحللة للدم نوع بيتا الأخرى

Viridans Streptococci المسبقيات الخضراء

Streptococcus pneumoniae المسبقيات الرئوية

الفصل الحادي عشر

Staphylococci العنقوديات

Staphylococcus aureus العنقوديات الذهبية

الأمراضية

التسمم الغذائي

Enterocolitis التهاب المعوي القولوني

متلازمة الصدمة السمية

متلازمة الجلد السمطي والقوباء الفقاعية

Cytotoxins الديدانات الخلوية

Alpha toxin الديدان الفا

Beta toxin الديدان بيتا

الديدانات كاما والديدان القاتل للكريات البيض نوع PV

Delta toxin الديدان دلتا

الانزيمات المفرزة الاخرى

الحماية من عملية البلعمة

بعض الامراض الاخرى التي تسببها العنقوديات الذهبية

Respiratory disease امراض الجهاز التنفسي

Bacteremia تجرثم الدم

Endocarditis التهاب شغاف القلب

Urinary tract infections اصابات المسالك البولية

انتشارها في الاجزاء الاخرى من الجسم

Skin disease امراض الجلد

Folliculitis التهاب الجريبات

الدمامل furuncles والجمرة الكبيرة carbuncles وخراجات الجلد

التشخيص

Staphylococcus epidermidis بكتريا العنقوديات البشرية

التشخيص

Staphylococcus saprophyticus بكتريا العنقوديات الرمية

العلاج بالمضادات الحيوية

الفصل الثاني عشر

Neisseria واللولبيات Spirochetes

Spirochetes اللولبيات

Treponema pallidum اللولبيات الشاحبة

Bejel بجل

Pinta المرض المبقع

Yaws المرض العليقي

Borrelia burgdorferi بكتريا

التشخيص

Etiology اسباب المرض

Relapsing fever الحمى الراجعة

Leptospirosis مرض البريميات الرقيقة

Neisseria النيسيريا

N. gonorrhoeae نيسيريا السيلان

N. meningitides النيسيريا السحائية

الفصل الثالث عشر

MYCOBACTERIA مايكوباكتريا

Mycobacterium tuberculosis بكتريا السل

امراضية السل امراضية السلامراضية السل

التشخيص والمعالجة التشخيص والمعالجة

التلقيح التلقيح

Atypicals الاصابة الشاذة او غير القياسية

M. avium معقد بكتريا M. avium ومرض الايدز

اصابات السل الشاذة الاخرى

Mycobacterium leprae بكتريا الجذام

CORYNEBACTERIA الوتديات

Corynebacterium diphtheria وتديات الخناق

الفصل الرابع عشر

الامراض المشتركة بين الحيوان والانسان ZOONOSSES

البروسيلة Brucella وحمى مالطا Brucellosis

الوبائية والانتقال والاعراض

الامراضية

التشخيص التشخيص

الوقاية والعلاج الوقاية والعلاج

اليرسينية الطاعونية Yersinia pestis

الوبائية والانتقال والاعراض

الامراضية

التشخيص

الوقاية والعلاج

عصيات الجمره الخبيثة Bacillus anthracis

الوبائية والانتقال والاعراض

الامراضية

السموم الخارجيه Exotoxin

المحفظة

التشخيص

الوقاية والعلاج

بكتريا الليستريه المستوحده Listeria monocytogenes

الوبائية والاعراض

الامراضية

التشخيص

العلاج والوقاية

الفرنسيسيلة التولارية Francisella tularensis

الوبائية والاعراض

الامراضية

التشخيص

الوقاية والعلاج

Erysipelothrix rhusiopathiae البكتريا الشعرية الحمرانية المخاتلة

الفصل الخامس عشر

BORDETELLA البورديتيلا

Bordetella pertussis بكتريا السعال الديكي

الوبائية والاعراض

الامراضية

Pertussis toxin (pertussigen) ذيفان السعال الديكي

Adenylate cyclase toxin ذيفان محلق الادينيل

Tracheal cytotoxin ذيفان الرغامى الخلوي

Dermonecrotic toxin ذيفان التنخر الجلدي

Filamentous haemagglutinins مولد التراص الدموي الخيطي
(agglutinogens)

Lipopolysaccharide (LPS) متعدد السكريات الدهني

التشخيص

الوقاية والعلاج

HAEMOPHILUS المستديمة

Haemophilus influenza بكتريا

الوبائية والاعراض

الامراضية

التشخيص

الوقاية والعلاج

Haemophilus ducreyi بكتريا

Haemophilus influenzae aegyptius البكتريا

بكتريا الفيلقية LEGIONELLA

الاهمية السريرية للبكتريا

العزل والتشخيص

الوبائية

الوصف السريري

الامراضية

الفصل السادس عشر

المفطورة MYCOPLASMA و الميورة UREAPLASMA

الصفات الشكلية والفسلجية

الامراضية

الامراضية المناعية Immunopathogenesis

بكتريا M. pneumonia

الوبائية

الاعراض السريرية

التشخيص المختبري

الوقاية والعلاج

النوعين البكتيريين M. hominis و U. urealyticum

الاعراض السريرية

الوبائية

التشخيص المختبري

الوقاية والعلاج

الفصل السابع عشر

المتدثرات CHLAMYDIA والكلاميدوفيليا CHLAMYDOPHILA

الصفات الفسلجية والتركيبية

دورة تطور البكتريا

Chlamydia trachomatis الكلاميديا التراخومية

Biovars (biological variants) الضروب البايولوجية

Serovars (serological variants) الضروب المصلية

الامراضية والمناعة

الوبائية

الاعراض السريرية

التشخيص المختبري

الوقاية والعلاج

Chlamydophila psittaci الكلاميدوفيليا البغائية

الامراضية

الوبائية

الاعراض السريرية

التشخيص المختبري

الوقاية والعلاج

Chlamydophila pneumonia الكلاميدوفيليا الرئوية

الامراضية

الوبائية

الاعراض السريرية

التشخيص المختبري

الوقاية والعلاج

الفصل الثامن عشر

RICKETTSIA الركتسيا

Orientia والشرقية Rickettsia الركتيسيا

التركيب المستضدي

الامراضية والمناعة

الريكتسيا الريكتسية R. rickettsii (حمى جبال روكي المنقطة)

الوبائية

الاعراض السريرية

التشخيص المختبري

الوقاية والعلاج والسيطرة على المرض

بكتريا (Rickettsia akari (rickettsial pox)

الوبائية

الاعراض السريرية

التشخيص المختبري

الوقاية والعلاج والسيطرة

الريكتسية البروفاسيكية Rickettsia prowazekii

الوبائية

الاعراض السريرية

التشخيص المختبري

الوقاية والعلاج والسيطرة

الريكتسية التيفية Rickettsia typhi

الوبائية

الاعراض السريرية

التشخيص المختبري

الوقاية والعلاج والسيطرة

الشرقية (الريكتسية) التسوتسوغاموشية (Rickettsia) Orientia

tsutsugamushi

الوبائية

الاعراض السريرية

الشخص المختبري

الوقاية والعلاج والسيطرة

الارليخية والانابلازما Ehrlichia and Anaplasma

الوبائية

بكتريا Ehrlichia chaffeensis

الاعراض السريرية

التشخيص المختبري

الوقاية والعلاج والسيطرة

بكتريا Ehrlichia ewingii و Anaplasma phagocytophilum

الاعراض السريرية

التشخيص المختبري

الوقاية والعلاج والسيطرة

الإيرليخية السينتسوية Ehrlichia sennetsu (الحمى السينتسوية Sennetsu

(fever

الاعراض السريرية

التشخيص المختبري

العلاج

الكوكسيلا COXIELLA

الكوكسيلا البورنيتية Coxiella burnetii

الامراضية والمناعة

الوبائية

الاعراض السريرية

التشخيص المختبري

العلاج والوقاية والمكافحة

البرتونيلة Bartonella

برتونيلة كوينتانا Bartonella quintana (حمى الخندق Trench fever)

الوبائية

الاعراض السريرية

التشخيص المختبري

الوقاية والعلاج والسيطرة

البرتونيلة هينسيلا *Bartonella henselae* (مرض خدش القط Cat-scratch
(disease)

الوبائية

الاعراض السريرية

التشخيص المختبري

العلاج

253

المصادر

265

المحتويات