

أمراض العدوى الجرثومية Pathogenesis of bacterial Infection

يكون الكائن ممرضاً pathogen عندما يكون قادراً على إحداث مرض. إن بعض الجراثيم ممرضة جداً وغالباً ما تسبب المرض، بينما بعضها الآخر نادراً ما يسبب المرض. أما الكائنات الممرضة الانتهازية opportunistic فهي لا تسبب إلا ما ندر مرضاً عند الأسوياء مناعياً لكن يمكن أن تسبب مرضاً خطيراً عند المضعفين مناعياً. وهذه العناصر الانتهازية عادة ما تكون من النبيت الطبيعي للجسم وتنتهز الفرصة عندما تنقص مناعة المضيف وتنقص مقاومته فتتكاثر وتسبب له المرض.

يعبر مصطلح *الفوعة virulence* عن قياس كمي للأمراض ويقاس بعدد الكائنات اللازمة لإحداث المرض. كما يطلق تعبير الجرعة القاتلة 50% أو 50% lethal dose (LD₅₀) على عدد الكائنات اللازمة لقتل نصف الأتوياء أما الجرعة العدوائية 50% (ID₅₀) 50% infectious dose فهي الجرعة اللازمة لإحداث العدوى عند نصف الأتوياء وتختلف الجرعة العدوائية بشكل كبير بين الجراثيم، فعلى سبيل المثال: تسبب كل من الشغيلة و السلمونيلة إسهالاً عن طريق إصابة السبيل الهضمي ولكن الجرعة العدوائية للشغيلة هي أقل من 100 جرثومة، أما الجرعة العدوائية للسلمونيلة فهي تقارب 10⁵ جرثومة. تعتمد الجرعة العدوائية للجرثوم بشكل أساسي على عوامل فوعته مثل امتلاكه لأشعار قادرة على الالتصاق على الأغشية المخاطية وقدرته على إنتاج ذيفانات خارجية أو داخلية و امتلاكه لمحفظة تحميه من البلعمة وقدرته على الحياة وتجنب وسائل الدفاع غير النوعية لدى المضيف كحموضة المعدة. هنالك استعمالان مختلفان لكلمة طفيلي ولكن في هذا البحث يشير هذا المصطلح إلى علاقة الجراثيم بخلايا الثوي أي وجود الجراثيم المؤذية لخلايا الثوي لذلك يمكن اعتبار الجراثيم الممرضة للإنسان عناصر طفيلية. بعض العناصر الجرثومية الممرضة تكون طفيليات داخل خلوية مجبرة مثال المتدثرات والريكتسية ذلك أنها قادرة على النمو داخل خلايا المضيف فقط. إن الكثير من الجراثيم هي طفيليات مخيرة

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

لماذا يصاب الناس بالأمراض العدوائية infectious ؟

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

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

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

أنماط العدوى الجرثومية:

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

تسبب الجراثيم المرض باليتين رئيسيتين: (1) إنتاج اليفان . (2) الاجتياح والالتهاب . وتصنف اليفانات في زمريتين هامتين : اليفانات الداخلية واليفانات الخارجية . وإن اليفانات الخارجية هي عديدات ببئد تتحرر من الخلية أما اليفانات الداخلية فهي عديدات سكريد شحمية تشكل جزءاً صميمياً من جدار الخلية . تلاحظ اليفانات الداخلية في المكورات والعصيات سلبية الغرام فقط، ولا تتحرر بشكل فاعل من الخلية الحية، تسبب هذه اليفانات الداخلية حرارة، صدمة ، وأعراض عامة أخرى . تسبب كل من اليفانات الداخلية والخارجية أعراضاً بذاتها ، أي لا ضرورة لوجود الجرثوم لظهور هذه الأعراض ، بعد تحرر اليفانات . ومن جهة أخرى تستطيع الجراثيم الغازية النمو والتكاثر بأعداد كبيرة موضعياً وبالتالي تحريض استجابة التهابية على شكل حمامي، وذمة، ألم، حرارة موضعية . إن الكثير من العدوى وليس كلها قابلة للانتشار أي أنها قادرة على الانتقال من مصيف إلى آخر . مثال ذلك السل يعتبر قابلاً للانتشار ذلك أنه ينتقل من شخص لآخر عن طريق القطيرات المحمولة بالهواء والنااتجة عن السعال ، بينما لا يكون الانسمام الوشقي قابلاً للانتشار لأن اليفان الذي تنتجه المتعضيات المسببة في الطعام الملوث يؤثر فقط على الأشخاص الذين تناولوا هذا الطعام . وعندما يكون المرض ذو قابلية عالية للانتشار يستعمل عندها مصطلح "معدي contagious" . تكون العدوى وباء epidemic عندما تحدث بتواتر أعلى بكثير من التواتر المعتاد، وتسمى جائحة pandemic عندما تكون ذات انتشار عالمي.

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

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

مراحل الإمراضية الجرثومية:

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

- (1) الانتقال من المصدر الخارجي إلى مكان الدخول.
- (2) تجاوز الوسائل الدفاعية الأولية للمريض كالجلد أو حموضة المعدة.
- (3) الالتصاق على الأغشية المخاطية عن طريق الأهداب عادة .
- (4) استعمار المنطقة من خلال النمو والتكاثر في مكان الالتصاق .

(5) ظهور الأعراض التي تنتج عن إنتاج الذيفان أو الاجتياح المترافق بحدوث الالتهاب.

(6) استجابة المضيف النوعية وغير النوعية (المناعة) خلال المراحل 3-4-5 .

(7) ترقى الحالة العدوائية أو تراجعها .

محددات الأمراض الجرثومية:

(1) الانتقال Transmission

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

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

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

كما يمكن للجراثيم والأحياء الدقيقة الأخرى أن تنتقل من الأم لوليدها بعملية تدعى الانتقال

العمودي vertical transmission وهناك ثلاثة طرق لهذا الانتقال هي أ- عبر المشيمة

ب- عبر قناة الولادة أثناء المخاض ج- عبر حليب الأم . ويبين الجدول 2-6 بعض

المتعضيات الهامة طبيياً والتي تنتقل انتقال عمودي ، وعلى العكس يعبر الانتقال الأفقي

horizontal عن انتقال الكائن من شخص إلى آخر وليس من الأم لابنها . توجد أربعة

أماكن أساسية لدخول الكائن وهي السبيل التنفسي ، السبيل الهضمي ، السبيل التناسلي والجلد .

الفصل السادس

أمراض العدوى الجرثومية

جدول 6-1 أمثلة من طرق الانتقال الهامة

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

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

الفصل السادس

امراض العدوى الجرثومية

جدول 6-2 . الانتقال العمودي لبعض العوامل الممرضة الهامة

طريقة الانتقال	العامل الممرض	نوع الكائن الممرض عند الرضيع أو حديث الولادة
غير المشيمة		
اللولبيات الشاحبة	جرثيم	الزهري الخلقي
الليسترية ¹ L. monocytogenes	جرثيم	إنتان دم لدى حديث الولادة والتهاب سحايا
الفيروس المضخم للخلايا CMV	فيروسات	تشوهات خلقية
فيروسات parvovirus B19	فيروسات	استسقاء جنيني
المقوسات الفوندية	طفيليات	داء المقوسات ² Toxoplasmosis
غير أثناء الولادة		
العقديات زمرة B أو S. agalactiae	جرثيم	إنتان دم لدى حديث الولادة والتهاب سحايا
الإشريكية كولي	جرثيم	إنتان دم لدى حديث الولادة والتهاب سحايا
الكلاميديا التراخومية	جرثيم	التهاب ملتحمه - ذات رنة
النييسيريات البنية	جرثيم	التهاب ملتحمه
فيروس الحلا البسيط نمط HSV-2	فيروسات	عدوى جلدية، الجملة العصبية، أو معممة
فيروس التهاب الكبد B	فيروسات	التهاب كبد ياني
فيروس عوز المناعة HIV ²	فيروسات	عدوى لا عرضية
المبيضات البيض	فطور	سلاق thrush
عبر الحليب الأم		
العنقوديات المذهبة	جرثيم	عدوى فموية
الفيروس-المضخم للخلايا CMV	فيروسات	عدوى لا عرضية
فيروس الالبيضاى بالخلايا التائية ³	فيروسات	عدوى لا عرضية
* human T-cell leukemia virus		

(1) يمكن أن تنتقل الليسترية أثناء الولادة أيضاً .

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

2- الالتصاق على السطوح الخلوية :

طورت أنماط معينة من الجرثيم تراكيب متخصصة كالأسعار و المحفظة و الكنان السكري

تسمح لها بالالتصاق على سطح الخلايا البشرية وبالتالي تغرز قدرتها على إحداث عدوى .

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

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

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

3- الاجتياح، التهاب ، والبقاء داخل الخلايا :

أحد آليات الأمراض الجرثومية الرئيسة هي اجتياح الجراثيم للنسيج يلي ذلك حصول الالتهاب و تلعب عدة أنزيمات تفرزها الجراثيم الغازية دوراً في الأمراض أهمها:

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

■ **المخثرات coagulase** التي تنتجها العقوديات المذهبة حيث تسرع عملية تشكيل العلكة اللبينية بتحويل مولد الليفين إلى ليفين . (هذه العلكة قد تساهم بحماية الجرثوم من البلعمة عن طريق تغليف منطقة العدوى وإحاطة الجرثوم بطبقة من الليفين)

الفصل السادس

أمراض العدوى الجرثومية

جدول 6-3 . أماكن دخول بعض العوامل الممرضة الشائعة

مكان الدخول	العوامل الممرضة	نمط	المرضى
السبيل التنفسي	العقديات الرئوية	جراثيم	ذات الرئة
	التيسيريات السحائية	جراثيم	التهاب السحايا
	المستدميات النزلية	جراثيم	التهاب سحايا
	المتقطرات السلية	جراثيم	داء سلي
	فيروس الانفلونزا	فيروسات	الانفلونزا
	فيروس Rhinovirus "الحمة الأنفية"	فيروسات	الرشح
	فيروس ابشتاين بار	فيروسات	كثرة الوحيدات العدوانية
	الفطور الكروانية coccidioides immitis	فطور	داء الفطار الكرواتي
	التوسجات المقعدة histoplasma	فطور	داء التوسجات
السبيل الهضمي	الشيغيلا الزحارية	جراثيم	الزحار
	السالمونيللا التيفية	جراثيم	الحمى التيفية
	ضمات الهيضة	جراثيم	الكوليرا
	فيروس التهاب الكبد A	فيروسات	التهاب الكبد العدواني
	فيروس شلل الأطفال poliovirus	فيروسات	شلل الأطفال
	الشعيرينات الحلزونية trichinella spiralis	طفيليات	داء الشعيرينات
الجلد	المطثيات الكزازية	جراثيم	الكزاز
	الريكتسيات الريكتسية	جراثيم	حمى الجبال الصخرية
	فيروس الكلب	فيروسات	داء الكلب
	الفطور الشعروية Trichophyton rubrum	فطور	سفعة القدم "قدم الرياضيين"
	المتصورات النشيطة	طفيليات	الملاريا
السبيل التناسلي	التيسيريات البنية	جراثيم	السيلان البني
	اللولبيات الشاحبة	جراثيم	الإفريقي
	الكلاميديا التراخومية	جراثيم	التهاب إحليل
	فيروس الورم الحليمي البشري HPV	فيروسات	الثآليل التناسلية
	المبيضات البيض	فطور	التهاب مهبل

■ بروتيناز الغلوبولينات المناعية من نوع IgA التي تخرب الـ IgA وتسمح للجرثوم بالالتصاق على الأغشية المخاطية ، وتنتجها بشكل أساسي النيسيريات البنية و المستدميات النزلية و العقديات الرئوية .

■ مبيدات الكريات البيض Leukocidins وهي أنزيمات تخرب الكريات البيض العذلة والبالغة . وبالإضافة لهذه الأنزيمات تساهم عدة عوامل فوعة أخرى في الغزو الجرثومي عن طريق إضعاف القدرة الدفاعية للمضيف وخاصة عملية البلعمة .

1. إن أحد أهم هذه العوامل المضادة للبلعمة هو المحفظة عند عدد من الجراثيم الممرضة الهامة مثل العقديات الرئوية والنيسيريات السحائية . تمنع هذه المحفظة من عبء السكريد البالعات من الالتصاق إلى الجرثومة ، إن وجود أضداد للمحفظة يساعد بشكل أكبر على حدوث البلعمة بعملية تدعى الطهاية (opsonization) . إن اللقاحات الممنعة ضد العقديات الرئوية المستدميات النزلية والنيسيريات السحائية تحتوي على عديد سكريد محفظي يحرض على تشكل أضداد ممنعة ضد المحفظة .

2. أما المجموعة الثانية من العوامل المضادة للبلعمة فهي بروتينات الجدار الخلوي للمكورات إيجابية الغرام ، مثل البروتين M المضاد للبلعمة في عقديات الزمرة A أو العقديات المقيحة S. pyogenes و البروتين A في العنقوديات المذهبة الذي يرتبط مع الـ IgG ويثبط تفعيل المتممة . يلخص الجدول 6-7 عوامل الفوعة المختلفة . تسبب الجراثيم نمطين من الالتهاب هما القيحي و الورمي الحبيبي . ففي الالتهاب القيحي (الذي يسبب إنتاج القيح) تكون العدلات هي الخلايا المسيطرة أما في الالتهاب الورمي الحبيبي فتسيطر فيه البلاعم والخلايا التائية (الجدول 6-7) ، وأهم الجراثيم التي تسببه هي المتفطرات السلية . لم يتم عزل أنزيم أو ذيفان جرثومي يحرض على تشكيل الورم الحبيبي . وعلى العكس يبدو بأن المستضدات الجرثومية تحرض المناعة المتواسطة بالخلايا وتنتج بالتالي لمفاويات تائية محبسة ونشاطاً في البلاعم .

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

الفصل السادس

أمراض العدوى الجرثومية

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

جدول 4-6 الجراثيم الممرضة المنتقلة عن طريق الغذاء

المرض	نوع الطعام	المستودع الرئيسي
1. أمراض مسببة للإسهال		
مكورات إيجابية الغرام		
العنقوديات المذهبة	الببيض، سلطة سمك التونا	الإنسان
المعجنات المحشوة بالكسترد، البطاطا		تسمم غذائي وخاصة إقياء
عصيات إيجابية الغرام		
العصيات الشمعية B. cereus	الأرز المعاد تسخينه	التربة
المطثبات الخاطمة	اللحم المطبوخ و مرق اللحم	التربة، الحيوانات، الإنسان
الليسترية	مشققات الحليب غير المبستر	التربة، الحيوانات - النبات
عصيات سلبية الغرام		
الإشريكية كولي	أطعمة متعددة، الماء	الإنسان
O157:H7 E. coli	اللحم سيء الطهي	الماشية
السلمونية المعوية	الدجاج، اللحوم، البيض	الحيوانات المدجنة
S. enteritidis		وخاصة الدجاج
أنواع الشيفيلة	أطعمة متعددة، الماء	الإنسان
ضمات الهيضة	الأطعمة البحرية وغيرها و الماء	الإنسان
الضمات نظيرة الحالة للدم	الأطعمة البحرية	المياه المالحة الدافئة
العطيفات الصانمية	أطعمة متعددة	الحيوانات المدجنة
البرسنية المعوية القولونية	أطعمة متعددة	الحيوانات المدجنة
2. أمراض لا تسبب الإسهال		
عصيات إيجابية الغرام		
المطثبات الوشيكية	الخضروات سبنة التعليل السمك المدخن	التربة
الليسترية	مشققات الحليب غير المبستر	الأبقار
عصيات سلبية الغرام		
ضمات الجروح	الأطعمة البحرية	المياه المالحة الدافئة
Vibrio vulnificus		إنسان معمم
أنواع البروسيلة	مشققات الحليب، اللحم	الحيوانات المدجنة
Francisella tularensis	اللحم	الأرانب
المتفطرات البقرية	الحليب	الأبقار
		السل المعوي

الفصل السادس

أمراض العدوى الجرثومية

وهذه الكائنات ليست داخل خلية مجبرة ، الأمر الذي يميزها عن المتدثرات و الريكتسيات . حيث إنها قادرة على النمو في الأوساط الزرعية المخبرية خارج الخلايا ، ولكنها تفضل النمو داخل الخلايا ربما بهدف الحماية من تأثير الأضداد والعدلات التي تعمل خارج الخلية.

وتستعمل هذه الجراثيم عدة آليات تمكنها من البقاء والنمو داخل الخلايا وتشمل :

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

(2) تثبيط عملية التحميص في اليبلوع مما يقلل من فعالية الأنزيمات الحالة .

(3) التملص من فجوة البلعمة والانتقال إلى الهيولى حيث لا وجود لأنزيمات مخربة . تستعمل أنواع المتفطرات والفيلقيات النمط الأول والثاني من هذه الآليات بينما تقوم الليستيرية بالنمط الثالث .

جدول 5-6 . الجراثيم الممرضة التي تنقلها الحشرات .

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

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

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

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

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

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

وبعد استعمار الجراثيم وتكاثرها في مكان الدخول ، يمكن لها أن تدخل إلى الدوران الدموي وتنتشر إلى أعضاء أخرى في الجسم . إن مستقبلات الجراثيم الموجودة على سطح الخلايا تحدد إلى حد كبير الأعضاء التي تستهدفها العدوى فتصيب بعض الجراثيم أو الفيروسات الدماغ نتيجة وجود مستقبلات لها على سطح العصبونات الدماغية . إن الحاجز الدموي الدماغي "blood brain barrier" الذي يحد من قدرة بعض الأدوية على الوصول للدماغ ليس له دور حاسم في تحديد العدوى التي تصيب الدماغ كما يعتقد . إن المفهوم الأساسي للحاجز الدموي الدماغي يشير إلى عدم قدرة الأدوية أليفة الماء (المشحونة- المتشردة) على دخول النسيج الدماغي الغني بالدهن ، بينما تستطيع تلك الأدوية أليفة الدهن lipophilic . يتميز كل من الخناق (الدفتريا) والتهاب القولون الغشائي الكاذب بتشكيل آفات التهابية تدعى الأغشية الكاذبة ، وتتميز هذه الأغشية بأنها سميكة ، ملتصقة ، صفراء أو رمادية اللون على سطح الأغشية المخاطية للحلق في الخناق وعلى القولون في التهاب القولون الغشائي الكاذب : وإن كلمة (كاذب pseudo) تشير إلى الطبيعة الشاذة لهذه الأغشية الأمر الذي يعاكس حالة الأغشية التشريحية الطبيعية في الجسم كغشاء الطبل والغشاء الأمنيوسي .

4 - إنتاج الذيفان :

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

الفصل السادس

أمراض العدوى الجرثومية

جدول 6-6 . الأمراض حيوانية المصدر التي تسببها الجراثيم

المرض	نمط الانتقال	المستودع الأساسي	الجرثوم
الجمرة إنتان معمم عند الأم أو حديث الولادة داء شبيه الحمرة erysipeloid	تماس مباشر تناول الحليب غير المبستر و مشتقاته تماس مباشر	الحيوانات الأليفة الحيوانات الأليفة السماك	عصيات إيجابية الغرام ■ عصيات الجمرة ■ الليستيرية ■ الشعيرية الحمراء
داء خدش القطاة الحمى المالطية إسهال التهاب قولون نزفي داء التولاريميا التهاب نسيج خلوي إسهال إسهال إنتان معمم	تخدش جلدي الحليب غير المبستر ومشتقاته، تماس مع أنسجة الحيوانات المصابة أكل اللحوم الملوثة برازي- فموي عضة القراد، تماس مباشر وخاصة الأرناب عضة القطاة برازي فموي برازي فموي عضة برغوث الجرذان	القطط الحيوانات الأليفة الحيوانات الأليفة الماشية كثير من الحيوانات القطط الحيوانات الأليفة دجاج، بيض، ماشية الزواحف، الجرذان كلب المروج	عصيات سلبية الغرام ■ البرتونيلة Bartonella ■ أنواع البروسيلة ■ العطيفات الصائمية ■ الإشريكية كولي نمط O157:H7 ■ الفرانسييلة Francisella tularensis ■ الباستوريلا P. multocida ■ البرسنية المعوية القولونية ■ السلمونيلة المعوية ■ البرسنية Y. pestis
السل المعوي	منتجات الحليب غير المبستر	البقر	■ المتقطرة البقرية
داء لاجم داء اليريمات	عضة القراد "اللدود" تول الحيوانات المصابة	القران الجرذان، الكلاب	المتنويات ■ بورلية بورغدورفري ■ اليريمات الاستفهامية
داء البيغاء psittacosis	استنشاق الضبوب	طيور البيغاء	psittaci الكلاميديا الريكتسية
حمى الجبال الصخرية الحمى Q	عضة القراد استنشاق الضبوب المائي للسائل الأمنيوسي	الجرذان، الكلاب الخراف	■ الريكتسية ريكتسي Coxiella burnetii
داء ehrlichiosis	عضة القراد	الكلاب	Ehrlichia chafeensis

الذيفانات الخارجية

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

الفصل السادس

امراض العدوى الجرثومية

جدول 6-7 . عوامل الفوعة السطحية الهامة للأمراضية الجرثومية

الكائن	عوامل الفوعة	استعماله في العلاج	ملاحظات
مكورات إيجابية الغرام			
■ العقديات الرئوية	المحفظة من عديد السكريد	نعم	يحدد الأنماط المصلية
■ العقديات المقيحة	البروتين M	لا	يحدد الأنماط المصلية ¹
■ العقديات المذهبة	البروتين A	لا	يرتبط مع القطعة Fc من IgG الأمر الذي يمنع تفعيل المتممة
مكورات سلبية الغرام			
■ النيسيريات السحائية	المحفظة من عديد السكريد	نعم	يحدد الأنماط المصلية
عصيات إيجابية الغرام			
■ عصيات الجمرة	المحفظة عديدة ببتييد	لا	
عصيات سلبية الغرام			
■ المستدميات النزلية	المحفظة من عديد السكريد	نعم	يحدد النمط المصلي
■ الكلبسيلا الرئوية	المحفظة من عديد السكريد	لا	
■ الإشريكية كولي	بروتين الأهداب	لا	يسبب الالتصاق
■ السلمونيلا التيفية	المحفظة من عديد السكريد	لا	غير هامة للسلمونيلا الأخرى
■ البرسنية pestis	بروتين W, V	لا	

سلبية الغرام . إن الذايفان الخارجي هو عديد ببتييد تتوضع جيناته في البلازميد أو العاثيات (bacteriophage) . إن بعض الذايفانات الخارجية الهامة ترمز لها جينات في عاثيات تكون على شكل طلائع عاثيات مندمجة في الخلية الجرثومية (مستديية) مثل ذيفانات الخناق والكوليرا و الذايفان الوشيقي.

تعتبر الذايفانات الخارجية من أشد المواد المعروفة سمية ، فعلى سبيل المثال فإن الجرعة القاتلة من ذيفان الكزاز تقدر بأقل من 1 ميكروغرام وبما أن بعض الذايفانات المنقاة يمكن أن تسبب لوحدها كل مظاهر المرض نستنتج أن تلك الجراثيم لا تقوم بأي دور مرضي سوى إنتاجها لهذا الذايفان الخارجي . كما أن الذايفانات الخارجية هي عديدات ببتييد مستمعة

الفصل السادس

أمراض العدوى الجرثومية

تعرض على تشكيل أضداد ممنعة " أضداد الذيفان antitoxin "، وتفيد بعض هذه الأضداد في الوقاية أو في علاج بعض الأمراض كالتسمم الوشيقي و الكزاز .
يتحول الذيفان الخارجي (عديد الببتيد) عند معالجته بالفورم ألدهيد (أو الحمض أو الحرارة) إلى ذوفان Toxoid يستعمل في اللقاحات الممنعة ذلك أنه يحتفظ بقدرة المستضدية ويفقد خواصه السمية .

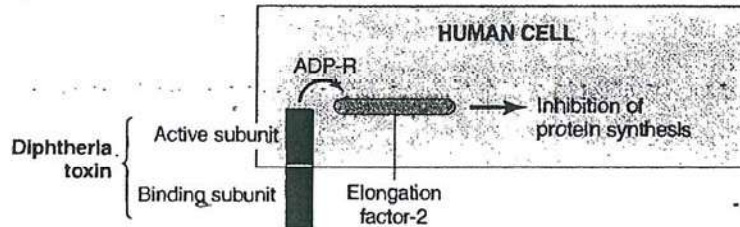
الجدول 7-8 - خصائص الذيفانات الخارجية والداخلية

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

تمتلك الكثير من الذيفانات الخارجية بنية مكونة من وحدات A و B . حيث تمثل الوحدة A أو الوحدة الفعالة النشاط السمي للذيفان بينما تكون الوحدة B أو وحدة الارتباط

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

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



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

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

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

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

- الجراثيم إيجابية الغرام

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

1- **ليفان الخناق أو الدفتريا** الذي تنتجه الوديات الخناقية¹ يثبط عملية اصطناع البروتين عن طريق إضافة الريبوز ADP إلى عامل الإطالة EF2 ، الشكل 7-1 .
وإن نتائج عملية موت الخلايا تقود إلى التأثيرين الهامين الملاحظين كأعراض مسيطرة في الخناق وهما : تشكل الأغشية الكاذبة في الحلق والتهاب العضلة القلبية .

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

¹ الليفان الداخلي للزائفة الزنجارية له نفس طريقة التأثير

الفصل السادس

أمراض العدوى الجرثومية

الجدول 6-9 الذيفانات الخارجية الهامة

الجرثوم	المرض	النية العمل	لقاح الدوفان
عصيات إيجابية الغرام			
الوتديات الخناقية	الخناق	تثبيط عامل الإطالة EF2 عن طريق إضافة الريبوز ADP	نعم
المطثيات الكزازية	الكزاز	منع تحرر الناقل العصبي المثبط الغليسين عن طريق تفكيك بروتينات التحرر	نعم
المطثيات الوشيقيّة	التسمم الوشيقي	تثبيط تحرر الأسيتيل كولين عن طريق تفكيك بروتينات التحرر	نعم
المطثيات الصعبة	التهاب القولون الغشائي الكاذب	الذيفان الخارجي B هو سام للخلايا المعوية عن طريق إزالة تكس ألياف الأكتين	لا
المطثيات الحاطمة	الغنغرينة الغازية	الذيفان ألفا هو أنزيم حال lecithinase	لا
عصيات الجمرة	الجمرة	الذيفان المعوي هو مستضد فائق عامل الولّمة هو أدنيلات سيكلاز العامل القاتل هو بروتياز تخرب الـ MAP كيناز الضرورية للانقسام الخلوي	لا
مكورات إيجابية الغرام			
المكورات العنقودية 1- متلازمة المذهبة	الصدمة السمية	هو مستضد فائق، يرتبط مع بروتينات MHC II ومستقبلات الخلايا الثانية، يحرض IL1 و IL2	لا
2- تسمم غذائي		هو مستضد فائق يعمل موضعياً في السبيل الهضمي	لا
3- متلازمة الجلد المسموط		يلعب دور بروتياز يشطر desmoglein في الجسيمات الرابطة	لا
المكورات الحصى القرمزية		هو مستضد فائق عمله يشبه عمل ذيفان الصدمة السمية للمكورات العنقودية	لا
عصيات سلبية الغرام			
الإشريكية كولي 1- إسهال مائي		الذيفان غير الثابت يحرض الأنتيتل سيكلاز عن طريق إضافة الريبوز ADP	لا
2- إسهال دموي		الذيفان الثابت يحرض الغوائل سيكلاز	لا
		ذيفان Verotoxin سام للخلايا المعوية عن طريق تخريب الرزف الريتاسي "28S"	لا
صمات الكوليرا	الكوليرا	تخريص الأنتيتل سيكلاز عن طريق إضافة ريبوز ADP	لا
البورديتيلة الشاهوقي	الشاهوقي	تخريص الأنتيتل سيكلاز عن طريق إضافة ريبوز ADP وتثبيط مستقبلات الوسائط الكيميائية chemokine	نعم

(1) اللقاح للأشخاص ذوي الخطورة العالية .

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

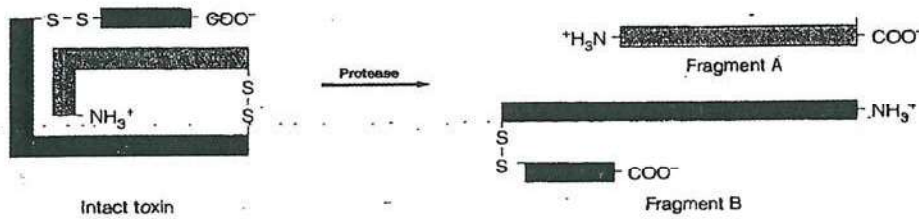
الفصل السادس

امراض العدوى الجرثومية

جدول 6-10 . آليات التأثير الهامة للذيفانات الخارجية

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

لأن الموقع الفعال للأنزيم يكون مغطى masked (شكل 6-2) .



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

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

الفصل السادس

امراض العدوى الجرثومية

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

إن جين tox المرمز لذيفان الخناق تحمله عاثية معتدلة bacteriophage . وكننتيجة لذلك لا تسبب الخناق أو الدفتريا إلا ذراري الوندبات الخناقية المستندية بهذه العاثية أما الذراري غير المستندية فيمكن أن تتواجد في الحلق عند بعض الأشخاص الأصحاء . ويتم ضبط اصطناع الذيفان الخارجي بالتفاعل بين الحديد في الوسط و كاظم جين tox الذي تنتشؤه الجراثيم. فعندما يزداد تركيز الحديد يثبط مركب الحديد-الكاظم استنساخ جين الذيفان. 2- ذيفان الكزاز الذي تفرزه المطثيات إلكرازية هو ذيفان عصبي يمنع إطلاق الناقل العصبي المثبط " الغليسين" . فعندما تشل العصبونات المثبطة تصبح العصبونات المحرصة في حالة من النشاط غير المعاكس مما يؤدي إلى تشنجات عضلية وشلل تشنجي .

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

الفصل السادس

أمراض العدوى الجرثومية

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

مكان الأعراض	الكائن	طريقة عمل الالتهاب
السبيل الهضمي		
مكورات إيجابية الغرام	المكورات العنقودية	مستضد فائق Superantigen
عصيات إيجابية الغرام	المطثيات الصعبة	تفكيك ألياف الأكتين
	المطثيات الحاطمة	مستضد فائق
	العصيات الشمعية	مستضد فائق
عصيات سلبية الغرام	ضماط الهيضة	تحريض الأذنيل سيكلاز
	الإشريكية كولي المذيفة	تحريض الأذنيل سيكلاز
	الإشريكية كولي O157	تنشيط اصطناع البروتين
الجهاز العصبي المركزي		
عصيات إيجابية الغرام	المطثيات الكزازية	تنشيط تحرر الأستيل كولين
	المطثيات الوشيكية	تنشيط تحرر الغليسين
السبيل التنفسي		
عصيات إيجابية الغرام	الوتديات الخناقية	تنشيط اصطناع البروتين
عصيات سلبية الغرام	البورديتيلا الشاهوقية	تحريض الأذنيل سيكلاز، تنشيط مستقبلات الوسائط الكيماوية
الجلد الأنسجة الرخوة ، العضلات		
مكورات إيجابية الغرام	العنقودية المذهبة	بروتينات تشطر الجسيمات
	(الجلد المسموط)	الواصل في الجلد
	العقديات المقيحة (الحمى القرمزية)	الذيغان النحمر هو مستضد فائق
عصيات إيجابية الغرام	المطثيات الحاطمة	الليستيناز تحلل الأغشية الخلوية
	عصيات الجمرة	عامل الوذمة هو أذنيل سيكلاز و العامل القاتل هو بروتياز
جهازية		
مكورات إيجابية الغرام	العنقودية المذهبة	تلفان متلازمة الصدمة السمية هو مستضد فائق

3- **الذيغان الوشيقي** وتفرزه المطثيات الوشيكية هو ذيغان عصبي يثبط تحرر الأستيل كولين في المشبك مما يؤدي إلى حدوث شلل رخو. وإن هذا الذيغان هو من أشد المواد سمية حيث إن الجرعة القاتلة للإنسان تقدر بـ 1 ميكروغرام يتألف الذيغان من وحيدتين من عديد الببتيد ترتبطان مع بعضهما بروابط ثنائية الكبريت . أحد هاتين الوحيدتين ترتبط بمستقبلات على العصبون بينما تقوم الأخرى بشطر البروتينات المسؤولة عن تحرر الأستيل كولين وتعطيلها. توجد 6 أنماط مصلية من الذيغان الوشيقي (F-A)، بعض هذه الأنماط ترمز لها بلازميدات وبعضها الآخر عاثيات معتدلة وأخرى عن طريق صبغي الجرثوم .

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

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

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

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

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

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

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

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

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

B - الجراثيم سلبية الغرام

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

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

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

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

الفصل السادس

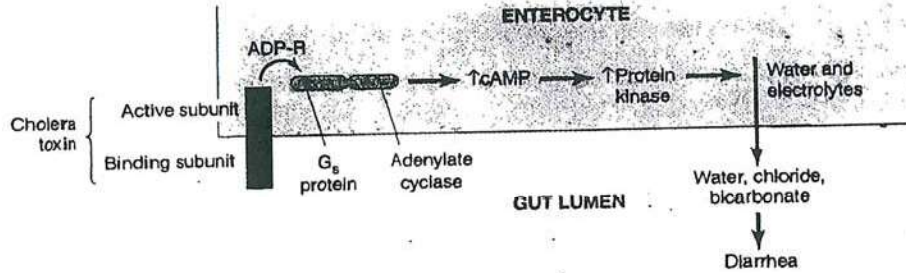
أمراض العدوى الجرثومية

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

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

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

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



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

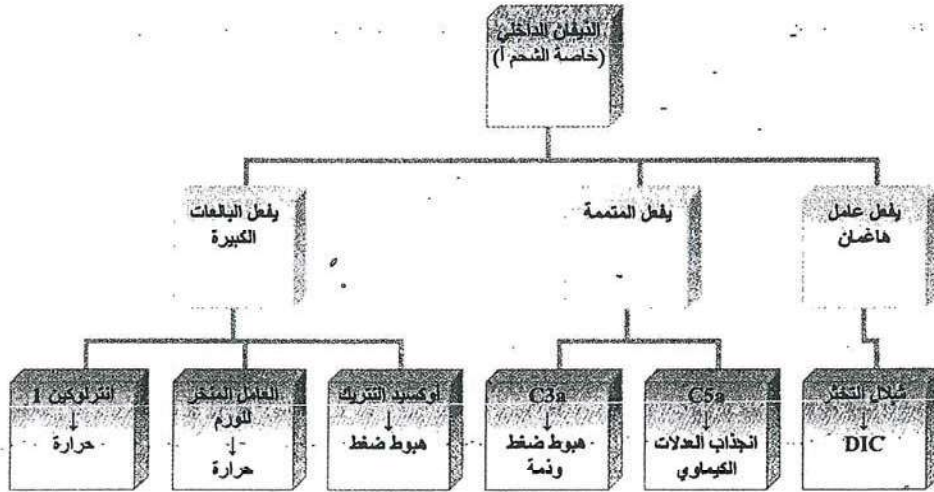
قدرة اللمفاويات على الهجرة والدخول إلى الأنسجة اللمفاوية مثل الطحال والعقد اللمفاوية. ونتيجة لذلك تزداد أعدادها في الدم . يحدث تثبيط إشارات الاتصال بين مستقبلات الوسائط الكيمائية chemokine عن طريق إضافة الريبوز -ADP إلى البروتين G المثبط .

الذيفانات الداخلية Endotoxins :

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

إن القدرة المستضدية للذيفانات الداخلية ضعيفة وبالتالي يكون تشكل الأضداد الواقية ضعيفاً بحيث يمكن أن تحدث عدة نوب من السمية . كما أن الذيفانات الداخلية لا يمكن تحويلها إلى ذيفان Toxoid ولا يمكن استخدامها كمستضدات في اللقاحات . إن الحرارة وهبوط الضغط هي مظاهر واسمة للصدمة الإنتانية . وإن الصدمة الإنتانية واحدة من أهم أسباب الوفاة في مرضى العناية المشددة ، وتقدر نسبة الوفيات المسببة بها بـ 30 - 50 % وعلى الرغم من أن الذيفانات الداخلية للجراثيم سلبية الغرام هي من أكثر الأسباب المثبتة للصدمة الإنتانية إلا أن الجزيئات السطحية للجراثيم إيجابية الغرام (التي لا تحوي على ذيفان داخلي) يمكن أيضاً أن تسبب صدمة إنتانية . وهناك مظهران مثيران للاهتمام في الصدمة الإنتانية :

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



الشكل 4-6 آلية تأثير الذيفان الداخلي

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

الفصل السادس

امراض العدوى الجرثومية

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

¹ العامل المنخر للورم يطلق كثير من هذه التفاعلات

الشكل 6-14 تأثيرات الذيفان الداخلي

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

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

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

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

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

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

الفصل السادس

أمراض العدوى الجرثومية

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

- (1) إن حقن عديد السكريد الشحمي المنقى خال من الجرثوم ، يؤدي لظهور هذه التأثيرات .
- (2) إن إعطاء الأضداد أو المصل المضاد للذيفان الداخلي يخفف أو يوقف هذه التأثيرات سريرياً ، يمكن تحري وجود DIC عند المريض بفحص الـ D-dimer مخبرياً حيث إن D-dimer هو من منتجات تدر ك الليفين (fibrin split products) التي تكشف في دم المريض المصاب بالـ DIC .

إن الذيفانات الداخلية لا تسبب التأثيرات السابقة مباشرة وإنما تعرض على إنتاج عوامل في المضيف مثل الانترلوكين 1 والعامل المنخر للورم TNF من البالعات ² . ويعتبر العامل المنخر للورم TNF الوسيط الأساسي ذلك أن استعمال TNF المنقى المأشب يؤدي لظهور التظاهرات التي يحدثها الذيفان الداخلي كما أن الأضداد النوعية له تمنع تأثيرات الذيفان الداخلي . الذيفان الداخلي يحرض أيضاً العامل المثبط لهجرة البالعات وهذا يلعب دوراً في تحريض حدوث الصدمة الإنتانية .

التأثيرات المفيدة والضارة للعامل المنخر للورم TNF

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

إن عملية تفعيل الصفائح التي تؤدي إلى تشكل الخثرات لعمل جدار يحيط بالعدوى هي نفس العملية التي تسبب الـ DIC وتخر الورم في الكميات الكبيرة من الـ TNF . كما أن الأعراض السريرية لبعض الأمراض المناعية الذاتية كالتهاب المفاصل الروماتويدي يتوسطها الـ TNF لكن تلك الأعراض لا تتعرض بالذيفان الداخلي بل بآليات أخرى .
الذيفان الداخلي لا يتعطل بالحرارة فقد تحتوي السوائل الوريدية كميات من هذا الذيفان بالرغم من تعقيمها بالموضدة و ذلك نتيجة وجود بقايا الجدار الخلوي للجراثيم سلبية الغرام

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

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

- الإمرضية المناعية Immunopathogenesis :

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

المراحل النموذجية لمرض إنتاني :

للمرض الإنتاني الحاد النموذجي أربع مراحل :

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

- 2- فترة البوادر Prodrôme period و تحدث خلالها أعراض غير نوعية كالحمى و الدعث و نقص الشهية .
- 3- فترة المرض النوعية و تحدث خلالها الأعراض و العلامات المميزة للمرض .
- 4 - فترة الشفاء Recovery و أثناءها يتراجع المرض ويرجع المريض إلى حالة الصحة. بعد فترة الشفاء يصبح بعض الأشخاص حملة مزمنين chronic carriers للمتعضيات ويمكن أن يطرحوا هذه الكائنات بينما يبقون أصحاء سريريًا و قد يتطور البعض إلى حالة العدوى الكامنة latent الذي يمكن أن ينكس بنفس الشكل العدواني البدني أو يتظاهر بأعراض و علامات مختلفة و على الرغم من أن العديد من العدوى تسبب أعراضاً إلا أن العديد منها أيضاً هو تحت سريري subclinical أي لا عرضي بالرغم من وجود العدوى

هل الكائنات المعزولة هي السبب في المرض فعلاً؟

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

- 1- يجب عزل الكائن من كل مريض مصاب بهذا المرض .
 - 2- يجب عزل كائن خال من أي كائن آخر و ينمو في الزجاج على شكل مزروع نقي .
 - 3- يجب أن يسبب الكائن النقي المرض عند حيوان سليم مؤهب.
 - 4- يجب عزل الكائن من الحيوان المحقون به.
- وتتعلق الحالة الثانية بالمشكلة اليومية العملية التي تتعلق بالتشخيص النوعي لمرض ذلك المريض . في هذه الحالة توحى أعراض و علامات المرض عادة بمجموعة محتملة من العوامل المسببة . و يكفي عادة عزل عامل بعدد مناسب من العينة المناسبة لتشخيص السبب

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

الوسائل الدفاعية للثوي Host Defenses

تتكون دفاعات الثوي من نظامين متكاملين و غالباً متداخلان هما :

1 - دفاعات طبيعية (سليقية) Innate غير نوعية: وتساهم في الدفاع ضد الأحياء الدقيقة

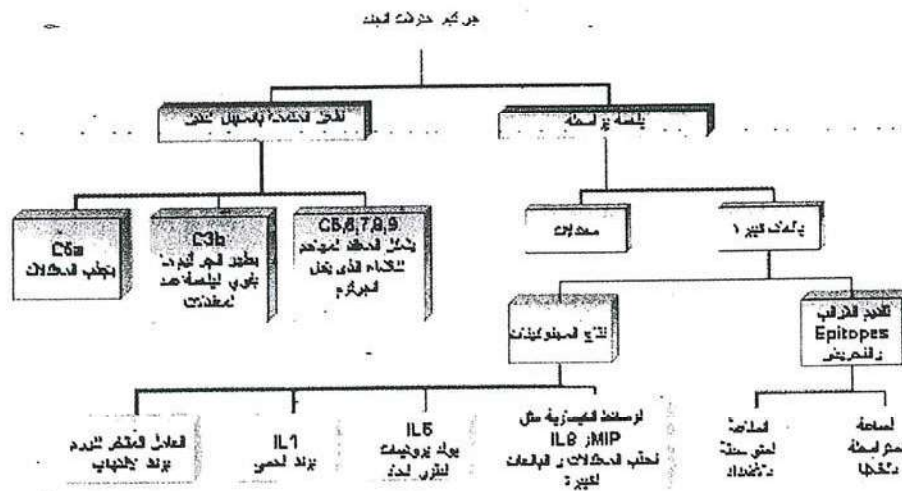
بشكل عام. 2- المناعة المكتسبة acquired أو النوعية التي تكون موجهة ضد كائن ما

بشكل خاص ونوعي. يمكن تصنيف وسائل الدفاع الطبيعية إلى ثلاثة مجموعات أساسية:

(1) الحواجز الفيزيائية كالجلد السليم والأغشية المخاطية .

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

(3) البروتينات كالمتمة والأنزيمات الحالة والإنترفيرون، ويظهر الشكل 7-1 دور العوامل



الشكل 7-1 الاستجابة المبكرة للثوي عند حدوث إثنان جرثومي

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

يوجد نوعان أساسيان لدفاعات الثوي ضد الجراثيم: هما الاستجابة الفورية والاستجابة الورمية

الحبيبية (الحبيبية). حيث يكون الدفاع ضد بعض الجراثيم كالعنقوديات الذهبية و العقديات

الفصل السابع

الوسائل الدفاعية للثوي

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

المناعة الطبيعية " غير النوعية "

الجلد والأغشية المخاطية :

يعتبر الجلد السليم Intact skin خط الدفاع الأول ضد الكثير من الكائنات ، بالإضافة إلى دور الحاجز الفيزيائي الذي يلعبه فإن الحموض الدسمة المفرزة من الغدد الدهنية لها فعالية مضادة للجراثيم والفطور أيضاً. هذا وإن زيادة إنتاج هذه الحموض الدسمة عند البلوغ قد تفسر زيادة المقاومة للعدوى الفطرية (السعفات) التي تحدث في هذا العمر. كما أن PH الجلد المنخفض الذي يتراوح بين 3-5 والذي تسببه هذه الحموض الدسمة، له دور مضاد للجراثيم . وعلى الرغم أن الكثير من الكائنات تعيش على أو ضمن الجلد كعناصر من النبيت الطبيعي فإنها تكون غير ضارة ما لم تدخل الجسم . أما خط الدفاع الثاني فهو الغشاء المخاطي للسبيل التنفسي المكسو بأهداب والمغطى بالمخاط. إن الحركة المتناسقة للأهداب تدفع بالمخاط باتجاه الفم والأنف حيث يمكن طرح الجراثيم المحتجزة ضمنه خارجاً. وقد تحدث أذية في الجهاز المخاطي الهدبي أو ما يعرف بالمصعد الهدبي Ciliary elevator نتيجة لتعاطي الكحول والتدخين و الفيروسات الأمر الذي يؤهب للإصابة بالعدوى الجرثومية. كما توجد وسائل دفاعية أخرى في السبيل التنفسي تشمل البلاعم السنخية والأنزيمات الحالة في الدمع والمخاط والأشعار في الأنف و منعكس السعال الذي يمنع حدوث استنشاق إلى داخل الرئة. إن فقدان الحواجز الفيزيائية التي يزودها الجلد والأغشية المخاطية يعد من العوامل المؤهبة للعدوى. ويبين الجدول 1-7 الكائنات التي تسبب عدوى مرافقة لفقدان هذه الحواجز الوقائية .

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

الفصل السابع

الوسائل الدفاعية للشوى

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

العدوى الموضعية	مكان العدوى	الجراثيم المسببة الشائعة عادة للعوامل الممرضة
القناطر الوريدية	الجلد	العنقوديات الجلدية ، العنقوديات الذهبية
السكري	الجلد	العنقوديات الذهبية
الحروق	الجلد	الزوائف الزنجارية
التليف الكيسي ¹	الجهاز التنفسي	الزوائف الزنجارية
الرض على اللثة	عنق اللثة	الشعبة <i>Actinomyces israelii</i>
قلع الأسنان	البلعوم الفموي	العقديات المخضرة
التهاب مخاطية الفم ² تالي للعلاج الكيميائي للسرطان	الفم لكن أيضاً كامل السبيل الهضمي	العقديات المخضرة و <i>capnocytophaga gingivalis</i>

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

² العقديات المخضرة لا تسبب عدوى موضعية بل دموية معممة و التهاب شغاف عدواني المعدة ، وأنزيمات التدرك المتعددة والبلعوم في الأمعاء الدقيقة . أما في المهبل عند النساء البالغات فتساهم درجة الـ PH المنخفضة والتي تولدها العصيات اللبنية وهي جزء من النبيت الطبيعي بدور وقائي ضد حدوث العدوى ، كما توجد وسائل حماية إضافية في السبيل الهضمي والسبيل التنفسي السفلي تزودها مجموعة دفاعات *defensins* وهي ببتيدات ذات شحنة إيجابية عالية (هائضية cationic) تحدث تقوياً في أغشية الجرثيم ما يؤدي لقتلها. وتحتوي العدلات وخلايا باثيت paneth في الخبيئات المعوية على نمط واحد من defensins وهو (α -defensins) بينما ينتج السبيل التنفسي نمط مختلف وهو (β -defensins). أما الآلية التي تقوم بها الدفاعات "defensins" بالتمييز بين أغشية الجراثيم وأغشية الخلايا البشرية فما تزال مجهولة .

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

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

الاستجابة الالتهابية و البلعمة

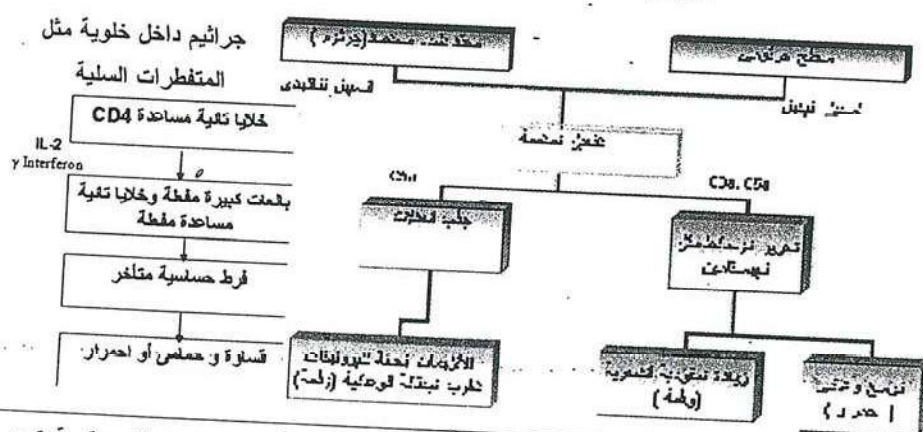
إن وجود أجسام أجنبية كالجراثيم ضمن الخلايا في الجسم يحرض استجابة التهابية وقائية (شكل 7-2) وتتميز هذه الاستجابة الالتهابية بعدة موجودات سريرية كالأحمرار و التورم و الحرارة الموضعية والألم في مكان العدوى . وتحدث هذه العلامات نتيجة زيادة الجريان الدموي وزيادة نفوذية الشعرية وخروج السائل والخلايا إلى النسج . وتعود زيادة النفوذية الوعائية إلى عدة وسائط كيميائية أهمها: الهستامين *Histamine* و البروستاغلاندينات *Prostaglandins* ، و اللوكوترينات *Leucotrienes* كما تساهم عناصر المتممة، *C3a* ، *C5a* ، بزيادة النفوذية الوعائية. كما يعد البراديكينين *Bradykinin* وسيط هام للألم . من الخلايا التي تظهر باكراً في موقع الالتهاب البلاعم و العدلات والتي تقوم بوظائف البلعمة، حيث تسيطر العدلات في العدوى الفحجية الحادة بينما تلاحظ البلاعم بشكل أكثر انتشاراً في العدوى المزمنة أو الحبيبية. تقوم البلاعم بوظيفتين: الأولى هي البلعمة و الثانية هي إنتاج اثنين من السيبتوكينات الهامة قبل الالتهابية هما الإنترلوكين 1 و العامل المنخر للورم . وتظهر أهمية الاستجابة الالتهابية في الحد من العدوى في قدرة العوامل المضادة للالتهاب كالكورتيكوستيرويدات على إنقاص المقاومة للعدوى . بعض البروتينات التي ينتجها الكبد بشكل رئيسي في الطور الباكر للالتهاب تعرف بمجموعها باستجابة الطور الحاد، وأكثر هذه البروتينات معرفة هو البروتين الارتكاسي *C* ، *C Reactive Protein* أو *CRP* والبروتين الرابط للمانوز *Mannose Binding Protein* والذان يرتبطان إلى سطح الجرثوم ويعززان تفعيل السبيل البديل للمتممة. وقد أخذ البروتين الارتكاسي *C* اسمه من قدرته على الارتباط مع الكربوهيدرات في الجدار الخلوي للعقديات الرئوية . كما يعتبر البروتين الرابط لعديد السكريد الشحمي (الذيفان الداخلي) أيضاً من بروتينات الطور الحاد التي تنتج بسبب العدوى سلبية الغرام . الإنترلوكين-6 (*IL6*) هو المحرض الرئيس لاستجابة الطور الحاد ، كما أن الخلايا التائية المساعدة المفعلة *activated helper - T cell*

الفصل السابع

الوسائل الدفاعية للثدي

تعتبر المصدر الأساسي للإنترلوكين-6 مع أن أنماطاً خلوية أخرى كثيرة يمكن أن تنتجها. تتجذب العدلات والبلاعم إلى مكان العدوى بواسطة عديدات ببتيد صغيرة تدعى وسائط كيميائية Chemokines (اسمها مشتق من chemotactic cytokines أو سيتوكينات الجذب الكيميائي). وتنتج من خلايا الأنسجة والخلايا البطانية في منطقة العدوى بالإضافة إلى البلاعم و العدلات المقيمة في المنطقة. ويقوم الإنترلوكين-8 وهو من المنشطات الكيميائية بجذب العدلات بشكل أساسي بينما تلعب مواد MCP-1، MIP، و RANTES دور جذب البلاعم والخلايا. وكجزء من الاستجابة الالتهابية تحدث عملية ابتلاع للجراثيم (بلعمة) عن طريق العدلات (PMN) والبلاعم. وتشكل العدلات حوالي 60% من الكريات البيض في الدم، كما أن عددها يزداد بشكل كبير خلال العدوى (leukocytosis). علماً أنه في بعض العدوى الجرثومية كالحُمى التيفية يشاهد نقص في عدد الكريات البيضاء (leucopenia). تحدث الزيادة في العدلات (PMNs) بسبب العوامل المحرصة للخلايا المحببة (GM-CSF و G-CSF) التي تنتجها البلاعم مباشرة بعد حدوث العدوى. وعلى الرغم من أن كلاً من البلاعم و العدلات تقوم ببلعمة الجراثيم إلا أن العدلات لا تقوم بعملية تقديم المستضد إلى الخلايا للمفاوية. النافذة المساعدة T4. في حين تقوم البلاعم والخلايا المتغصنة (Dendritic) بذلك. وهذه الأخيرة هي الخلايا المقدمة للمستضد الأكثر أهمية، تتعزز قدرتها البلعية بوجود مستقبلات للبروتين الرابط للمانوز. يمكن تقسيم عملية البلعمة إلى ثلاث خطوات هي: الهجرة، الابتلاع، القتل. تحدث هجرة العدلات إلى مكان الكائنات نتيجة لعمل الوسائط الكيميائية كالإنترلوكين-8 وجزء المتممة C5a والكاليكرين الذي بالإضافة إلى دوره في عملية الجذب يلعب دور أنزيم يحفز تشكيل البراديكينين. وإن التصاق العدلات إلى البطانة في منطقة العدوى يتوسطه بداية عملية تفاعل العدلات مع البروتينات الانتقائية Selectin على البطانة الداخلية ثم تفاعل البروتينات الاندمجية integrin والتي تدعى بروتينات LFA (Lymphocyte Function Antigen) و تتوضع على سطح العدلات مع بروتينات ICAM (Intracellular adhesion molecule) على سطح الخلايا البطانية. وترداد بروتينات ICAM على البطانة نتيجة للوسائط الالتهابية كالإنترلوكين 1 و العامل

در تہذیب و تمدن ہندوستان



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

ICAM يضمن الالتصاق الانتقائي للعدلات في مكان العدوى. كما أن زيادة نفوذية الأوعية الشعرية نتيجة للهيستامين والكينينات والبروستاغلاندينات² يسمح بهجرة العدلات عبر جدار الشعيرات للوصول إلى الجراثيم، وتدعى هذه الهجرة بالانسلال diapedesis و يستغرق حدوثها عدة دقائق . تتم عملية ابتلاع الجراثيم بإحاطة غشاء الخلية العدة بالجرثوم لتشكل فجوة بلعمية أو يبلوع phagosome . و يتعزز هذا الانغلاف بارتباط أضداد الـ IgG (opsonins الطاهيات) بسطح الخلية الجرثومية بعملية تدعى **الطهاية Opsonization** (شكل 7-3) , كما أن مكون المتممة C3b يعزز عملية الطهاية هذه . (تحتوي الأغشية الخارجية للخلايا العدة والبلاعم على مستقبلات للقطعة Fc من الـ IgG وللمكون C3b من المتممة .) حتى في غياب الأضداد . يستطيع المكون C3b من المتممة الذي ينتجه السبيل البديل للمتممة أن يقوم بعملية الطهي . وهذا مهم وخاصة في حالة الجراثيم والفطور التي يفعل عديد السكريد فيها السبيل البديل للمتممة.

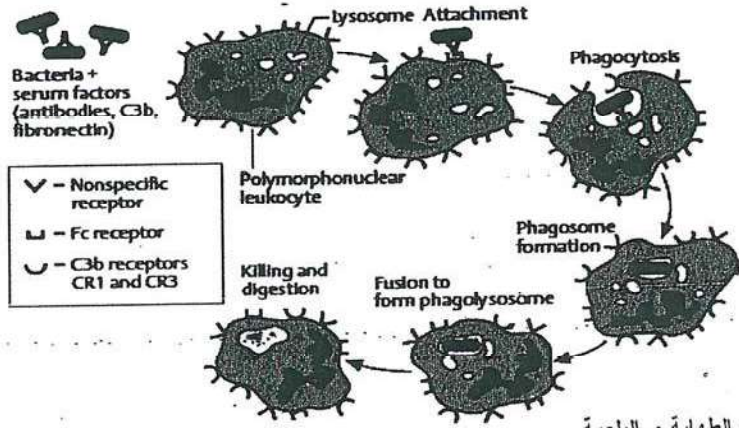
1- بروتينات LFA و ICAM تتوسط الالتصاق بين عدة أنواع من الخلايا
2- التأثير المضاد للالتهاب للأسبرين هو ناجم عن قدرته على تثبيط الأكسجيناز الحلقية مما يقلل من إنشاء البروستاغلاندينات

الفصل السابع

الوسائل الدفاعية للنوي

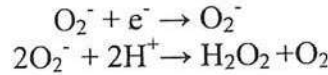
جزيوم ذو محفظة + غشاء الضد و السداة + عدلة <= بلعمة ضعيفة

جزيوم ذو محفظة + الضد و/ أو السادة C3b + عدلة <= بلعمة قوية



الشكل 3-7 : الطهارة و البلعمة

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



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

تعرض البلعمة البلاغم والعدلات على إنتاج أنزيم يدعى NO synthase استجابة لعوامل محرضة مثل الالتهاب الداخلي، يقوم هذا الأنزيم بإنتاج أكسيد النيتريك Nitric oxide NO وهو وسيط نيتروجيني تفاعلي يحتوي على جذر حر يساهم في القتل بالأكسدة للجراثيم

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

- 1- الحبيبات الكبيرة التي تشكل 15% من مجموع الحبيبات، تحتوي على أنزيم هام هو الميلوبيروكسيداز Myeloperoxidase بالإضافة إلى الأنزيمات الحالة أو أنزيمات التدرك الأخرى والميلوبيروكسيداز ذي اللون الأخضر يساهم بدرجة كبيرة في اللون الأخضر للقيح.
 - 2- تحتوي الحبيبات الصغيرة والتي تشكل 85% من مجموع الحبيبات على اللاكتوفيرين وأنزيمات تدرك أخرى مثل البروتياز ، النوكلياز ، الليياز . ويمكن للحبيبات الحالة أن تفرغ محتواها في الخيز خارج الخلوي أو ضمن اليلوع . يمكن لأنزيمات التدرك مهاجمة عناصر كبيرة خارج الخلية لا يمكن بلعمتها كالخيوط الفطرية والجراثيم خارج الخلية.
- إن قتل الأحياء الدقيقة يتم بعدة آليات تصنف ضمن صنفين: الآليات المعتمدة على الأكسجين والآليات غير المعتمدة على الأكسجين . إن أهم الآليات المعتمدة على الأكسجين هي إنتاج جزيئات قاتلة للجراثيم هي شوارد الهيبوكلوريت حسب التفاعل التالي : $Cl^- + H_2O_2 \rightarrow ClO^- + H_2O$ حيث يتوسط الميلوبيروكسيداز في حال وجوده التفاعل بين شاردة الكلور و بيروكسيد الهيدروجين الذي تم إنتاجه عن طريق الهبة التنفسية وحصيلة ذلك إنتاج شاردة الهيبوكلوريت التي يمكنها أن تسبب أذية في جدار الخلية الجرثومية كما يمكن أن تتفاعل مع بيروكسيد الهيدروجين لتعطي جذراً فوق أكسيد الذي يؤدي الخلايا عن طريق التفاعل مع الروابط الثنائية الموجودة في الحموض الدسمة من دسم الغشاء .
- في حالات نادرة يكون هناك عوز وراثي في أنزيم الميلوبيروكسيداز ، ولكن ومع ذلك تكون الوسائل الدفاعية قادرة على قتل الجراثيم وإنما بشكل أبطأ ويبدو أن الهبة التنفسية

الفصل السابع

الوسائل الدفاعية للثوى

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

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

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

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

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

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

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

الفصل السابع

الوسائل الدفاعية للثدي

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

نمط الخلل	السبب	الجراثيم المتسببة لعدوى مشتركة لهذا الخلل عادة
نقصان عدد العدلات	العلاج الكيماوي للسرطان	العنقوديات الذهبية ، الزوائف الزنجارية
تدني وظائف العدلات	الداء الحبيبيومي المزمن	العنقوديات الذهبية
تدني وظيفة الطحال	استئصال الطحال و	العقديات الرئوية - النيسيريات
	فقر الدم المنجلي	السحائية- المستدميات النزلية

جدول 7-2 : النقص في وظائف البلعمة يوجب للإصابة بعدوى جراثيم معينة

(3). إن استئصال الطحال يؤدي إلى زوال مصدر هام لكل من البلاعم و الغلوبولينات

المناعية الأمر الذي يوجب لحدوث عدوى مهمة بالجراثيم المقيحة ذات المحفظة التالية وهي :
العقديات الرئوية والنيسيريات السحائية والمستدميات النزلية. حيث تسبب العقديات الرئوية

50% من حالات العدوى المعممة عند المرضى المستأصلين للطحال .

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

(4) عند السكرين وخاصة المرضى الذين يكون ضبط السكر لديهم ضعيفاً أو مرضى

الحماض الخلوني تزداد لديهم العدوى وشدة مقارنة بالأشخاص السليمين . وإن الغوز

المناعي الأهم لدى هؤلاء هو نقصان وظيفة العدلات وخاصة عند حدوث الحماض .

يترافق مرضان نوعيان بشكل وثيق مع الداء السكري هما التهاب الأذن الخارجية الخبيث

الذي تسببه الزوائف الزنجارية والفطار المخاطي الذي يسببه العفن molds من جنس العفنة

mucor و الرازية rhizopus . بالإضافة لذلك تحدث زيادة معدل وقوع وشدة ذات الرئة

المكتسبة من المجتمع التي تسببها العقديات الرئوية و العنقوديات الذهبية مع زيادة في

العدوى البولية بكائنات مثل الإشريكية كولي والمبيضات البيض كما يلاحظ التهاب المهبل

والفرج بالمبيضات بشكل أكثر شيوعاً عند السكريات . كما تحدث الكثير من عدوى القدم

لدى السكرين ذلك أن التصلب الشرياني ينقص من الجريان الدموي للقدم الأمر الذي يؤدي

إلى تنخر وتموت نسيجي . كما تكون العدوى الجلدية كالنقرحات والتهاب النسيج الخلوي

الفصل السابع

الوسائل الدفاعية للثدي

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

الحمى : Fever

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

المناعة المكتسبة (النوعية) (Acquired (Specific) Immunity :

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

المناعة المكتسبة المنفعلة Passive Acquired Immunity : هي وقاية مؤقتة ضد

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

المناعة المكتسبة الفاعلة Active Acquired Immunity : وهي وقاية تعتمد على

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

تقوم الأضداد بدورها الوقائي من خلال آليات عدة تشمل: تعديل الظيفانات، حل الجراثيم
بوجود المتممة، طهي الجراثيم لتسهيل عملية البلعمة ومنع التصاق الجراثيم والفيروسات
على السطوح الخلوية . كما يلاحظ زيادة خطر حدوث العدوى الجرثومية القححية
بالعنقوديات مثلاً وذلك عند انخفاض مستوى IgG إلى قيم دون 400 ملغ / دل (القيم
الطبيعية هي 1000-1500 ملغ / دل) . ويسبب كون الأضداد IgG قابلة للكشف بدءاً من
عدة أيام و حتى عدة أسابيع بعد العدوى ، فيعتقد أنها لا تلعب دوراً هاماً في مقاومة العدوى
البدئية في مكان دخول الكائن (وهو الجلد والأغشية المخاطية عادة) ، وإنما يكون دورها
في منع ومقاومة الانتشار الدموي للانتان إلى أماكن أخرى في الجسم ، بالإضافة إلى دورها
في مقاومة العدوى الثانوية عند دخول هذه الكائن مرة أخرى للجسم في المستقبل .
تقوم الخلايا التائية بتوسط العديد من التفاعلات تشمل تدمير الخلايا المخموجة بالفيروسات
والجراثيم بالانسمام الخلوي، وتفعيل كل من البلاعم وفرط الحساسية الأجل . كما تقوم
الخلايا التائية بمساعدة الخلايا البائية على إنتاج الأضداد الموجهة ضد العديد من
المستضدات وليس كلها . ويبين الجدول 3-7 الوسائل الدفاعية الأساسية لدى الثوي ضد
الجراثيم، وتتضمن هذه الوسائل المناعة الخلطية ضد الجراثيم المقيحة وضد الظيفانات
الخارجية والمناعة المتوسطة بالخلايا ضد العوامل الجرثومية داخل الخلوية . فشل الوسائل
الدفاعية لدى الثوي يؤهب لحدوث العدوى : إن تواتر أو شدة العدوى تزداد عند وجود
عوامل مؤهبة معينة . و تندرج هذه العوامل المؤهبة تحت زمريتين : المرضي المضعفين
مناعياً و المرضي الذين لديهم أجسام أجنبية كالقناطر و المواد الصناعية . تؤهب الأجسام

الفصل السابع

الوسائل الدفاعية للتوي

الأجنبية للعدوى نتيجة لعجز وسائل الدفاع عن العمل بشكل فعال عند وجودها ويبين الجدول 4-7 العوامل المؤهبة و الكائنات الشائعة كأسباب لحدوث العدوى عند وجود كل من هذه العوامل المختلفة .

وسيلة الدفاع الأساسية	نمط الجرح أو الدفاع	أمثلة عامة
مناعة متواسطة بالأضداد	الجراثيم المقيحة ذات المحفظة	العقديات الرئوية، العقديات المقيحة
" مناعية خلطية "		العنقوديات الذهبية، النيسيريات السحائية
		المستدميات النزلية، الزوائف الزنجارية
مناعة متواسطة بالأضداد	الذيفانات الخارجية	الوتديات الخناقية، المطثيات الكزازية،
		المطثيات الوشيكية
مناعة متواسطة بالخلايا	الجراثيم داخل الخلوية	المتفطرات السلية، المتفطرات غير
		النموذجية، الفيلقية الرئوية، الليستيرية

جدول 3-7 . وسائل الدفاع الأساسية لدى التوي ضد الجراثيم

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

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

الفصل السابع

الوسائل الدفاعية للشوى

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

الجدول 4-7 . العوامل المؤهبة و الكائنات الشائعة

مبادئ التعقيم والتطهير Disinfection & Sterilization

تعريف:

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

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

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

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

معدل قتل الميكروبات Rate of Killing of Microorganisms

إن معدل موت الكائنات يعتمد بشكل رئيسي على متغيرين هما: تركيز المادة القاتلة C Concentration و مدة تأثيرها T Time و نحصل على معدل القتل بالعلاقة:

$Na1/CT$ حيث يتناسب عدد الجراثيم المتبقية N عكسا مع تركيز المادة المستخدمة C و زمن تطبيقها T أو بعبارة أخرى عدد الجراثيم المقتولة يتناسب طرذاً مع CT ومن الناحية العملية أسهل عد الجراثيم المتبقية عن طريق عد المستعمرات.

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

الحرارة Heat: وهي أهم الطرق وأكثرها شيوعاً، ولضمان القضاء على كل الأحياء الدقيقة يجب الأخذ بعين الاعتبار نوع و مدة تطبيق الحرارة ، تعتبر أبواغ الجراثيم أكثر أشكال الخلايا مقاومة للحرارة، لذا فإن القضاء عليها يتضمن حصول التعقيم و للحرارة عدة أشكال: **1- الحرارة الجافة** مثل :

الفصل الثامن

التعقيم والتطهير

أ- **التلبيب** $Incineration > 500^{\circ}C$: حرق الكائنات وتدميرها فيزيائياً ويستعمل في تعقيم أبر الزرع و الأدوات الزجاجية وغيرها من الأدوات التي تتحمل هذا النوع من الحرارة.

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

2- **الحرارة الرطبة**: مثل بخار الماء المشبع تحت الضغط في الموصدة Autoclave

$121^{\circ}C$ لمدة 15 دقيقة تحت ضغط 202 kPa أو $134^{\circ}C$ لمدة ثلاث دقائق تحت ضغط 303 kPa. إن قدرة الحرارة الرطبة تبدو أكبر بكثير من الحرارة الجافة على قتل الميكروبات ذلك أن تيار البخار يحتوي قدرة أو طاقة حرارية كبيرة تنتقل إلى مواد التعقيم الأبرد عندما يتكاثف عليها و تقتل الجراثيم إضافة إلى أن البروتينات تكون عرضة للتخرب و المسخ في البيئة الرطبة أكثر من البيئة الجافة .

التشعيع Radiation :

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

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

الفصل الثامن

مبادئ التعقيم و التطهير

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

- الإشعاع المؤين : Ionizing radiation

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

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

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

قتل البريونات Prions و العتائق البقية الحرارة Thermophilic archaea :

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

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

الفصل الثامن

مبادئ التعقيم و التطهير

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

- التسخين لدرجة 150°C لمدة 2.5 ثانية في أوعية مضغوطة باستخدام حقن البخار .

الطرق الكيماوية في التعقيم و التطهير

1- أكسيد الإيثيلين Ethylene oxide : وهو غاز شديد التفاعل سام و قابل للاشتعال لذلك يجب مزجه مع غاز CO_2 وهو مخرش شديد للأغشية المخاطية . يمكن استخدامه من أجل التعقيم بدرجة حرارة منخفضة ($20-60^{\circ}\text{C}$) في المشافي للأجهزة (مثل أجهزة القلب و الرئة الصناعية وغيرها) والأدوات الجراحية التي لا تتحمل الحرارة و المواد البلاستيكية (البولي إيثيلين) كالفقار و المحاقن البلاستيكية. وهو يقتل عن طريق ألكلة البروتينات والحموض النووية وهو فعال ضد كل الجراثيم بما فيها الأبواغ وعصيات السل و الفيروسات . لهذا الغاز قدرة اختراق كبيرة ويمكنه اختراق حتى الأغلفة البلاستيكية . لكنه لا يستطيع قتل الأحياء الدقيقة الجافة و يحتاج نسبة رطوبة تتراوح بين 40-90% في غرفة التعقيم وهو يتحول إلى سائل في المواد البلاستيكية و المطاطية ومثيلاتها لذلك يجب تهوية المواد المعقمة به والسماح لها بالبقاء لفترة طويلة نسبياً لضمان تبخره وخروجه .

2- الفورم ألدهيد و الغلوتار ألدهيد Formaldehyde & Glutaraldehyde :

يمكن استخدام الفورم ألدهيد بواسطة أجهزة خاصة للتعقيم بالغاز أو البخار (في الماضي شاع استخدامه لتعقيم الهواء داخل الغرف وغيرها بتركيز 5 g/m^3) . على أية حال يبقى استخدامه الرئيس في التطهير وهو غاز ينحل بالماء بنسبة 37% فيعطينا (الفورمالين) . الفورم ألدهيد يخرش المخاطيات و التماس مع الجلد يمكن أن يسبب التهابات وحالات أكزيما تحسسية وله طيف واسع من فعالية قاتلة للجراثيم و الفطور و الفيروسات و بتراكيز عالية الأبواغ الجرثومية . تستخدم هذه المادة لتطهير السطوح و الأشياء بمحاليل ذات تركيز 0.5-5% . إن آلية تأثيره تعتمد على مسخ البروتينات و الحموض النووية التي تحوي زمر OH NH_2 و هي الأماكن التي تؤكلها زمرة الهيدروكسي ميثيل من الفورم ألدهيد أما

الفصل الثامن

مبادئ التعقيم والتطهير

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

3- الكحولات Alcohols : أنواع الكحولات المستخدمة في التطهير هي الإيتانول (80%) و البروبانول (60%) Propanol و الإيزوبروبانول (70%) Isopropanol وهي فعالة تماماً ضد الجراثيم و الفطور و أقل فعالية اتجاه الفيروسات ولا تقتل الأبواغ الجرثومية .
ونظراً لتأثيرها السريع و نفوذيتها الجيدة في الجلد فإن استخداماتها الرئيسية هي في التطهير الجراحي و الصحي للجلد و الأيدي , لكن تأثيرها المطهر لا يدوم طويلاً . يستخدم الإيتانول بشكل واسع لتنظيف الجلد قبل الحقن وخزع الوريد و آلية تأثيره الرئيسية هي تغيير التركيب الشحمي للأغشية لكنه يمسح البروتينات أيضاً و يتطلب الإيتانول وجود الماء للحصول على الفعالية العظمى أي أنه أقل فعالية بكثير في تركيز 100% منه في تركيز 70% .

4- الفينولات Phenols :

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

5- الهالوجينات Halogens :

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

الفصل الثامن

مبادئ التعقيم والتطهير

في الهيبوكلوريت (HOCl , كلوروكس) الذي ينتج في محاليل مائية ثم يتفكك إلى HCl و O_2 1/2 و هي مؤكسدات قوية. يستخدم كمطهر في المنازل و المشافي و غيرها. الكلورامينات هي مركبات كلور عضوية تطلق الكلور في المحاليل المائية وتستخدم في تنظيف و غسل المنتجات و تطهير المفرغات .

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

6- المؤكسدات Oxidants :

تضم هذه المجموعة الأوزون O_3 و بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 (محلول 3%) و برمنغات البوتاسيوم و حمض بيرأسيتيك Peracetic acid . الفعالية الكيماوية المهمة لهذه المركبات تتركز على إطلاق جذر الأكسجين الفعال. معظمها تستخدم كمضادات إثنان معتدلة لتطهير الأغشية المخاطية والجلد والجروح ولتطهير بعض الأدوات الجراحية و العدسات العينية اللاصقة .

7- خافضات التوتر السطحي Surfactants :

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

الفصل الثامن

مبادئ التعقيم و التطهير

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

8- مطهرات متفرقة :

- الكلور هكسدين Chlorhexidine:

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

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

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

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

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

- الملونات :

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

- مشتقات الأكردين *Acridine* وأهمها هيدروكلوريد الأميناكرين *Aminacrine* تثبط هذه الملونات الصفراء تصنع الحموض النووية و البروتينات وهي مبيدة للجراثيم إيجابية و سلبية الغرام و الفطور و المشعرة المهبلية لذلك تستخدم على شكل مراهم و تحاميل مهبلية بتركيز 0.2% وعلى شكل مراهم جلدية بتركيز 2% .
- النيتروفورازون: *Nitrofurazone (Furacin)* وهو فعال في العديد من الجراثيم إيجابية و سلبية الغرام و آلية تأثيره غير معروفة تماماً و يستخدم موضعياً على شكل مراهم و مساحيق بتركيز 0.2 % في معالجة الأخماج الجلدية والجروح السطحية و الحروق خاصة , سميته قليلة و لا يمتص من المخاطيات أو من الحروق .
- الأسيتون *Acetone* : مبيد للجراثيم و الفيروسات لكنه غير فعال ضد الأبواغ . إن فعاليته على الجلد أقل من الكحول 70% بسبب تبخره السريع لكن مزيجه مع الكحول يعطي فعالية عالية .

التطهير العملي *Practical Disinfection*

- تطهير الأيدي الجراحي *surgical hand disinfection* ويهدف لجعل أيدي الجراحين خالية بقدر الإمكان من المكروبات و يطبق هذا الإجراء بعد غسل الأيدي جيداً . أكثر ما يناسب هذه الغاية هي المستحضرات الكحولية بالرغم من كونها غير قاتلة للأبواغ الجرثومية ولها مدة تأثير قصيرة ; لذلك تشارك مع مطهرات أخرى مثل مركبات الأمونيوم الرباعية . كما تستخدم حاملات اليود *Iodophors* لهذه الغاية أيضاً .
- تطهير الأيدي الصحي *hygienic hand disinfection* ويهدف لتطهير الأيدي الملوثة بالعوامل الممرضة خاصة عند الكادر الطبي سواء بعد التماس مع الأشخاص المصابين أو الأشياء والعينات المرضية الحاوية على عوامل ممرضة و يطبق هذا الإجراء قبل غسل الأيدي و الكحول هنا هو المطهر الأفضل .
- تطهير المفرغات مثل البراز و القشع و البول الخ .. تستخدم المطهرات ذات الروائح القوية مثل المستحضرات الفينولية .
- تطهير السطوح وهو جزء مهم من الإجراءات الصحية في المشافي . إن مشاركة مادة مطهرة مع مادة منظفة تكون فعالة جداً . المفضل هنا الأدهيدات و الفينولات مع المنظفات .

الصادات وآليات التأثير Antimicrobial Drugs & Mechanisms of Action

بدأت المعالجة الكيميائية chemotherapy كعلم في العقد الأول من القرن العشرين مع معرفة وفهم مبدأ السمية الانتقائية Selective toxicity (أي السمية-التي تصيب الكائنات الدقيقة دون إلحاق الأذى بخلايا المريض) والعلاقات الكيميائية النوعية بين الجراثيم الممرضة والأدوية و تطور المقاومة للأدوية و دور المعالجة المشاركة . بدأت الحقبة الحالية من المعالجة الكيميائية المضادة للميكروبات في عام 1935 مع اكتشاف السلفاناميدات و في عام 1940 تبين أن البنسلين المكتشف سنة 1928 من قبل العالم فليمنغ Fleming يمكن أن يكون مادة علاجية فعالة . في الـ 25 سنة التي تلت ذلك تركز البحث عن عوامل المعالجة الكيميائية بشكل واسع على مواد من منشأ ميكروبي دعيت مضادات حيوية Antibiotics . فقد تلا العزل والتركيز و التنقية و الإنتاج الكمي الكبير للبنسلين تطوير الستربتومايسين و التتراسيكلينات و الكلورامفينيكول و كثير من العوامل الأخرى . هذه المواد كانت قد عزلت من رشاحات الأوساط التي نمت عليها الفطور العفوية المنتجة لها على الترتيب . ثم أجريت تعديلات تركيبية على تلك المضادات الطبيعية سيطرت على تطور العوامل المضادة للميكروبات الجديدة .

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

الفصل التاسع

الصادات الحيوية

يتوفر الآن أدوية مضادة للجراثيم أكثر من الأدوية المضادة للفيروسات نظراً لصعوبة تركيب دواء يثبط عمل الفيروس و تضاعفه بشكل انتقائي دون إلحاق الأذى بالخلية البشرية الحاوية عليه حيث إن الفيروسات تستخدم الكثير من الوظائف الطبيعية لخلية الثدي المصابة . يختلف طيف تأثير (الأنواع الجرثومية التي تؤثر بها) الصادات الحيوية باختلاف أنواعها فمنها ما هو واسع الطيف يؤثر في إيجابيات و سلبيات الغرام و غيرها . التتراسيكلين على سبيل المثال هو فعال ضد كثير من العصيات سلبية الغرام والمتفثرات (الكلاميديا) و المفطورات و الريكتسية . ومنها ما هو ضيق الطيف يؤثر في واحد أو عدد قليل من الأنواع الجرثومية مثل الفانكوميسين Vancomycin الفعال بشكل رئيسي ضد أنواع معينة من المكورات. إيجابي الغرام وهي العقديات و العنقوديات

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

آليات تأثير الصادات الحيوية :

1- تثبيط تركيب الجدار الخلوي :

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

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

الصادات القاتلة للجراثيم عمومها	الصادات المثبطة للنمو عمومها
Aminoglycosides Beta-lactams Vancomycin Quinolones(e.g. ciprofloxacin, levofloxacin) Rifampin Metronidazole	Chloramphenicol Erythromycin and other macrolides Clindamycin Sulfonamides Trimethoprim Tetracyclines Linezolid Quinupristin/dalfopristin
إن التأثير القاتل أو المثبط لصاد ما يتعلق إلى حد كبير بتركيزه و نوع الجرثوم المستهدف	

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

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

الفصل التاسع

الصادات الحيوية

الجدول (9-2) آلية تأثير بعض الصادات

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

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

تدعى البنسلينات والسيفالوسبورينات صادات البيتا لانتام β -lactam بسبب أهمية حلقة البيتا لانتام الضرورية للفعالية ضد الجراثيم (الشكل 1-9 A), فقطع هذه الحلقة بالبنسلينازات (البيتا لانتامازات) يعطل هذه الصادات. إن أهم مركب موجود بشكل طبيعي هو البنزويل بنسلين (بنسلين G) الذي يتكون من نواة حمض 6 أمينوبنسيلانيك المشتركة في جميع البنسلينات + سلسلة جانبية بنزلية (الشكل 1-9 B).

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

الفصل التاسع

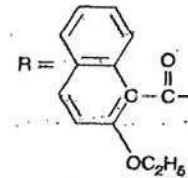
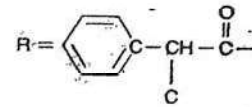
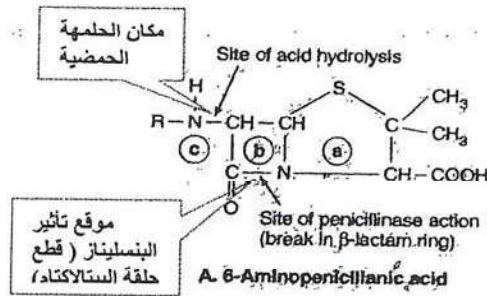
الصادات الحيوية

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

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

لقد أمكن زيادة فعالية البنسلينات ضد العصيات سلبية الغرام بسلسلة من التغيرات الكيماوية في السلسلة الجانبية. من الملاحظ أن الأمبسلين و الأموكسيسلين يملكان فعالية ضد العصيات سلبية الغرام أكثر من سابقتها من البنسلينات إلا أن هذه الأدوية ليست فعالة ضد الزوائف و الكلبسيلا الرئوية لذلك تم تطوير بنسلينات أخرى . وعموماً عندما تزداد الفعالية المضادة لسلبات الغرام تنقص الفعالية المضادة لإيجابيات الغرام . كما أمكن تجاوز العقبة الثانية (الحلمة الحمضية في المعدة عن طريق تعديل السلسلة الجانبية , إن مكان الحلمة الحمضية هو الرابطة الأميدية بين السلسلة الجانبية و نواة حمض البنسيلانك (الشكل 9-1A). إن إجراء تعديلات طفيفة على السلسلة الجانبية في تلك المنطقة مثل إضافة الأكسجين لإنتاج البنسلين V أو زمرة أمين لإنتاج الأمبسلين مكنت من منع الحلمة الحمضية وسمحت بتناول الدواء فمويًا. هناك مشكلة أخرى هامة خاصة في معالجة العنقوديات الذهبية وهي تعطيل البنسلين G بالبيتا لاكتاماز أمكن تجاوزها عن طريق منع وصول البيتا لاكتاماز إلى حلقة البيتا لاكتام. بتعديل السلسلة الجانبية بإضافة حلقات عطرية كبيرة تحوي زمر ميثيل أو إيثيل ضخمة (ميثيسيلين , أوكساسيلين , نافيسيلين إلخ) .

البنسلينات هي عادة غير سامة بالتراكيز العلاجية و السيئة الرئيسة فيها هي فرط الحساسية اتجاهها لدى بعض المرضى تقدر بـ 1-10% و تتضمن تفاعلات فرط الحساسية التأق و



الشكل 9-1 البنسلينات : A - نواة حمض 6 أمينوبنسلانيك تتألف من حلقة التيازوليدين (a) وحلقة البيتاكتام (b) وزمرة أمين (c). B - زمرة البنزيل التي تشكل البنزيل بنسلين (البنسلين G) عندما تتصل عند R. C - الحلقة العطرية الكبيرة البديلة التي تشكل النافسيلين (وهو بنسلين مقاوم للبيتاكتاماز) عندما تتصل عند R. الحلقة الكبيرة تمنع وصول البيتاكتاماز إلى حلقة البيتاكتام. الطفح الجلدي وفقر الدم الانحلالي والتهاب الكلية والحمى الدوائية يحدث التأق وهو المضاعفة الأكثر خطورة عند 0.5% من المرضى والوفاة بسببه عند 0.002% من المرضى.

السيفالوسبورينات Cephalosporins :

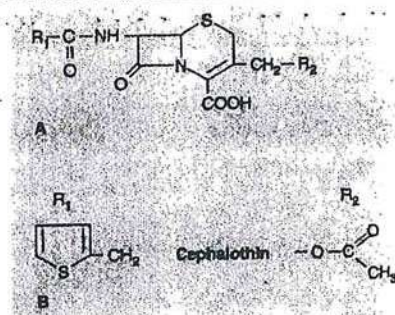
وهي من صادات البيتاكتام ولها نفس طريقة تأثير البنسلين أي أنها قاتلة للجراثيم ، ترتبط بمستقبلات مثل الـ PBP وتنشط الربط المتصالب لسلاسل المورين وتعمل الأنزيمات الحالة الذاتية Autolytic Enzymes . لكن تركيبها مختلف قليلاً فهي تحوي حلقة سداسية بجوار حلقة البيتاكتام فيها مكانين للاستبدال (نواة حمض 7- أمينو سيفالوسبورانيك) (الشكل 9-2) ، بينما البنسلينات تحوي حلقة خماسية وفيها مكان واحد للاستبدال . الجيل الأول من السيفالوسبورينات هو فعال بشكل رئيسي ضد المكورات إيجابية الغرام ماعدا المكورات المعوية enterococci والعنقديات المقاومة للنافسيلين وفعالية متوسطة

الفصل التاسع

الصادات الحيوية

الجدول 3-9 بعض فعالية عدد من البنسلينات

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



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

الجدول 4-9 : المجموعات الكبرى للسيفالوسبورينات

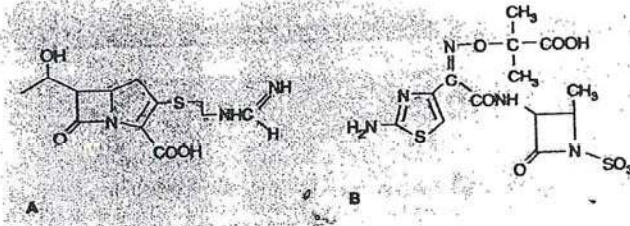
الجيل الأول	الجيل الثاني	الجيل الثالث	الجيل الرابع
Cephalothin Cephapirin Cefazolin Cephalexin ¹ Cephadrin ¹ Cefadroxil	Cefamandol Cefuroxime Cefonicid Ceforanide Cefaclor ¹ Cefoxitin Cefotetan Cefprozil ¹ Cefuroximeaxetil ¹ Cefmetazole	Cefotaxime Cetizoxime Ceftriaxone Ceftazidime Cefoperazone Cefixime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

التراكيز الأعلى (90-120 µg/ml) كل 8 ساعات .
 بشكل مشابه للبنسلينات طورت سيفالوسبورينات جديدة كالجيل الثاني و الثالث و الرابع
 بهدف توسيع فعاليتها المضادة للعصيات سلبية الغرام (الجدول 4-9) . مع كل جيل كانت
 التغطية ضد أنواع معينة من العصيات سلبية الغرام تزداد , إن السيفالوسبورينات فعالة ضد
 طيف واسع من الجراثيم و تحملها جيداً و تفاعلات فرط الحساسية اتجاهها أقل من
 البنسلينات وعلى الرغم من التشابه البنوي فإن احتمال أن يكون الشخص المتحسس للبنسلين
 عنده فرط تحسس للسيفالوسبورينات هو 10% فقط . إن السيفالوسبورينات تنتج بواسطة
 فطر رأسية الأبواغ Cephalosporium ما عدا السيفوكسيتين الذي تنتجه جراثيم المتسلسلة
 Streptomyces .

الكاربابينيمات Carbapenems :

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

تعطل الالمبيبينيم). الالمبيبينيم مقاوم لمعظم البيتالاکتامازات.



A: Imipenem. B: Aztreonam.

الشكل (3-9) A - الالمبيبينيم B - آزتريونام

المونوباکتامات Monobactams :

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

الفانكوميسين Vancomycin :

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

جزئياً أو كلياً للفانكوميسين من عينات مرضية .

السيكلوسيرين و الباستراسين Cycloserine & Bacitracin :

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

تثبيط إنشاء البروتين Inhibition of Protein Synthesis

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

الأدوية التي تؤثر على الوحدة 30 S

الأمينوغليكوزيدات :

هي صادات قاتلة للعديد من الجراثيم خاصة الكثير العصيات سلبية الغرام , يستخدم إحداها وهو الستربتوميسين في المعالجة الدوائية المتعددة للسل, كما يستخدم الجنتاميسين بالمشاركة مع البنسلين G ضد المكورات المعوية .
إن الطريقتين الهامتين لتأثير الأمينوغليكوزيدات وقد تم توثيقهما جيداً للستربتوميسين (ويحتمل أن بقية الأمينوغليكوزيدات تؤثر بشكل مشابه) , هما تثبيط مركب الابتدء و قراءة خاطئة للرنا المرسال mRNA و الأولى هي الأهم في الفعالية القاتلة للجراثيم . فمركب الابتدء المكون من كل من الوحدة 30S المعالجة بالستربتوميسين و الوحدة 50S و الـ mRNA لن يعمل أي أنه لن تتشكل روابط ببتيديّة و لا عديد ريباسات بل ينتج " مونوزوم ستربتوميسين " مجمد. كما يحدث خطأ قراءة الرمازات الثلاثية في الـ mRNA بحيث تدخل حموض أمينية خطأ في بروتين

الفصل التاسع

الصادات الحيوية

الجرثوم المعالج بالستربتوميسين . إن مكان التأثير على الوحدة 30S يتضمن البروتين الريباسي و الرنا الريباسي (rRNA) و كنتيجة لتثبيط الابتداء و لخطأ قراءة تحدث أذية غشائية وتموت الجراثيم (الجدول 3-9) .

الصاد	الوحدة	طريقة التأثير	الآثار و مخطط التأثير
الأمينوغليكوزيدات Aminoglycosides	30S	توقف عمل مركب البدء تسبب خطأ قراءة mRNA	قاتلة للجراثيم
التتراسيكلينات Tetracyclines	30S	تمنع ارتباط tRNA بالريباسة	مثبطة للنمو
الكلورامفينيكول Chloramphenicol	50S	يحصر الببتيديل ترانسفيراز	كلاهما حسب الجرثوم
الإريثروميسين Erythromycin	50S	يحصر تبادل المواضع	مثبط بشكل رئيس
الكلينداميسين Clindamycin	50S	يحصر تشكيل الرابطة الببتيدية	مثبط بشكل رئيس
اللينزوليد Linezolid	50S	يحصر الخطوة الأولى في تشكيل الريباسة	كلاهما حسب الجرثوم

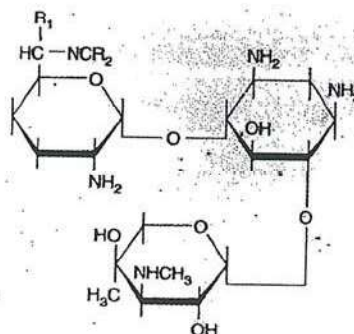
الجدول 3-9 طرق تأثير الصادات التي تثبط تركيب البروتين

1- ترمز الـ S لوحدة Svedberg وهي تقيس سرعة التثقل وفقاً لتدرج الكثافة ، فسرعة التثقل تتناسب مع كتلة الجزيء .

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

الجدول 9-4 طيف فعالية الصادات التي تثبط تركيب البروتين

الصادات	الفعالية المبيدة سريريا	الملاحظات
الأمينوغليكوزيدات الستربتومايسين	السل، التولاريمية، الطاعون، داء البروسيلة	سام للأذن و الكلية
الجنتاميسين ، التوبراميسين	العديد من عدوى العصبية سلبية الغرام ومنها الزوائف الزنجارية	الأمينوغليكوزيدات الأكثر استخداماً
الأميكاسين	نفس الجنتاميسين و التوبراميسين	فعال ضد بعض الجراثيم المقاومة للجنتاميسين و التوبراميسين
النوماميسين	التحضير لجراحة الأمعاء	سام جداً بالاستخدام الجهازى يستخدم فموي لأنه لا يمتص
التتراسيكلينات	عدوى التريكسيمية والمتكثرات والمفطورات	لا تعطى للحوامل و الأطفال
الكلورامفينيكول	التهاب السحايا بالمستدمية النزلية، الحمى التيفية، اللاهوائيات (خاصة العصوانيات)	سميته لنقي العظام تحصر استخدامه بالأخماج الشديدة
الإريثروميسين	ذات الرئة بالمفطورات والفيلقيات و عدوى المكورات. إيجابية الغرام للمرضى المتحسين للبنسلين	السمية غير شائعة
الكلينداميسين	اللاهوائيات مثل المطثيات الخاطمة و العصوانيات الهشة	التهاب الكولون الغشائي الكاذب (أهم تأثير جانبي)
اللينزوليد Linezolid	المكورات المعوية المقاومة للفاנקوميسين، العنقوديات الذهبية و البشروية المقاومة للميثيسيلين، المكورات الرئوية المقاومة للبنسلين	عموماً جيد التحمل



الشكل 9-4 الأمينوغليكوزيدات (الجنتاميسين).
يتألف من سكاكر أمينية تجمعها روابط غليكوزيدية

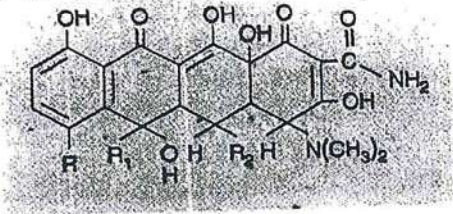
الفصل التاسع

الصادات الحيوية

التتراسيكلينات Tetracyclines :

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

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



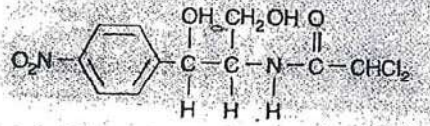
الشكل 5-9 بنية التتراسيكلين رباعية الحلقات مع أماكن الزمر R الثلاثة، فالكورتتراسيكلين مثلاً فيه $R_2 = H$, $R_1 = CH_3$, $R = Cl$

2- الأدوية التي تؤثر على الوحيدة 50S

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

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

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



الشكل 6-9 الكلورامفينيكول Chloramphenicol

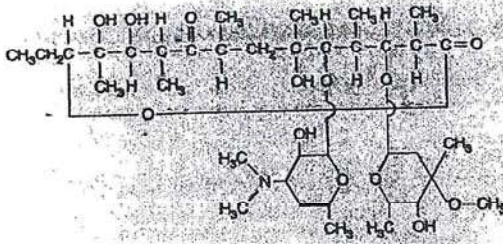
الإريثروميسين Erythromycin :

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

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

الكلينداميسين Clindamycin :

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



الشكل 7-9 الإريثروميسين
Erythromycin

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

اللينزوليد Linezolid :

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

تثبيط تركيب الحموض النووية Inhibition of Nucleic Acid Synthesis :

1- تثبيط إنشاء طلائع السلفوناميدات:

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

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

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

تتنافس السلفوناميدات مع PABA على الموقع الفعال للإنزيم مخلقة ديهيدروبنزوات dihydropteroate synthetase . يمكن تجاوز هذا التثبيط التنافسي بزيادة PABA . إن

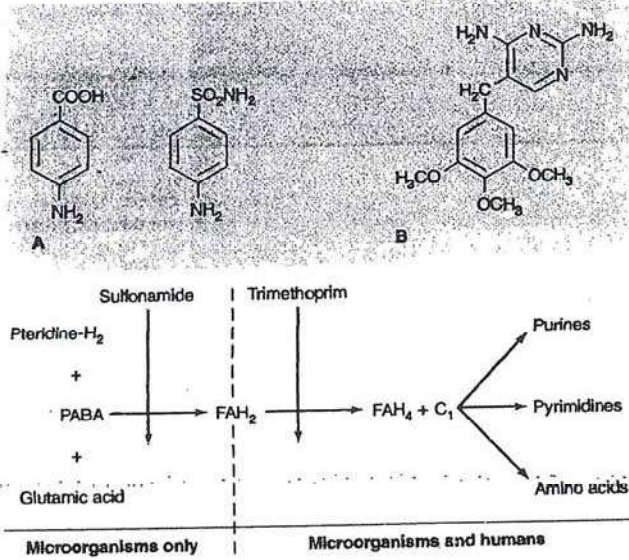
أساس التأثير الانتقائي للسلفوناميدات على الجراثيم هو أن العديد من الجراثيم تركب حمض الفوليك اللازم لها من طلائع تحتوي PABA بينما تحتاج الخلايا الإنسانية لحمض الفوليك كغذاء خارجي لأنها تفتقر إلى الأنزيمات اللازمة لإنشائه . فالخلايا الإنسانية بذلك تتجنب المرحلة التي تؤثر عليها السلفوناميدات كما أن الجراثيم التي تستطيع استخدام حمض الفوليك المصنع مسبقاً مقاومة للسلفوناميدات بشكل مشابه .

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

التريميتوبريم Trimethoprim :

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

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



الشكل (8-9) السلفوناميد و التريميتوبريم A - مقارنة بين PABA (اليسار) و الستقوناميد (اليمين)
 B - تريميتوبريم C - تثبيط سبيل حمض الفوليك بالسلفوناميد و التريميتوبريم
 (FAH₄ = تتراهيدروفولات , FAH₂ = ديهيدروفولات)

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

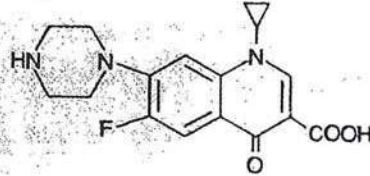
تثبيط تركيب الدنا Inhibition of DNA synthesis :

الكينولونات Quinolones :

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

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

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



الشكل 9-9 السيبروفلوكساسين Ciprofloxacin

المثلث يشير إلى زمرة السيكلوبروبيل

تنشيط إنشاء الـ mRNA

الريفامبين Rifampin :

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

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

الفصل التاسع

الصادات الحيوية

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

تغيير وظيفة غشاء الخلية الجرثومية:

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

البوليميكسينات Polymyxins :

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

آليات التأثير غير المحددة:

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

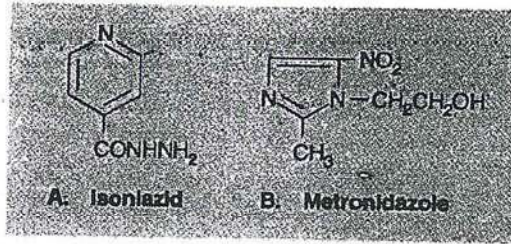
الميترونيدازول Metronidazole :

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

النيتروإيميدازول Nitroimidazoles

فعالة ضد العديد من الأولي و الجراثيم اللا هو (قاتلة للجراثيم)	Metronidazole, tinidazole, omidazole
--	---

بتقبله الإلكترونات يحرم الجرثوم من القدرة المرجعة اللازمة، إضافة لذلك فإنه عند اكتساب الإلكترونات تنشط حلقة الدواء و يتشكل وسيط سام يؤدي الدنا أما الطبيعة الدقيقة لهذا الوسيط وآلية عمله فهي غير معروفة والشكل 9-11 يبين بنية المترونيدازول والإيزونيازيد. الآلية الثانية هي قدرته على تثبيط تركيب الدنا حيث يرتبط بسلسلة الدنا و يجعلها غير صالحة لعمل البوليميراز عليها.



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

البيرازيناميد Pyrazinamide

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

الوقاية الكيميائية Chemoprophylaxis :

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

الفصل التاسع

الصادات الحيوية

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

المؤيدات الحيوية Probiotics :

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

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

الجدول 5-9 الوقاية الكيماوية بالصادات

تابع

الاستخدام	الدواء
للوقاية من ترقى الإصابة بالمتفطرات السلية عند المصابين حديثاً اللا عرضيين	Isoniasid
للوقاية من السعال الديكي عند المعرضين للبرد يتيلة الشاهوقية للوقاية من التهاب ملتحمه بالنيسيريات البنية و الكلاميديا	Erythromycin
للوقاية من الطاعون عند المعرضين لليرسنية الطاعونية	Tetracycline
للوقاية من التهاب السحايا بالمكورات الخفية عند مرضى الايدز	Fluconazole
للوقاية من الملاق عند مرضى الايدز و المرضى-مضعفي المناعة الخلوية	Clotrimazole
للوقاية من ذات الرئة بالمتكيس الرئوي عند مرضى الايدز للوقاية من العدوى البولية المتكررة عند مرضى الايدز	Trimethoprim-Sulfamethoxazole
للوقاية من ذات الرئة بالمتكيس الرئوي عند مرضى الايدز	Pentamidine

تابع الجدول 5-9 الوقاية الكيميائية بالصادات

المقاومة للصادات الحيوية

Antimicrobial Drug Resistance

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

الآلية	مثال هام	الدواء المتأثر غالباً
تعطيل الدواء	قص بواسطة البكتا لاختتام	صادات البكتا لاختتام (بنسلينات، سيفالوسبورينات)
تعديل هدف الدواء في الجرثوم	1- طفرة في البروتينات الرابطة للبنسلين 2- طفرة في بروتين في الوحدة 30 S 3- استبدال الألائين ب لكتات في المورين طفرة في جيراز الدنا طفرة في بوليميراز الرنا طفرة في بيزوكسيداز - كاتلاز	البنسلينات الأمينوغليكوزيدات كالستربتوميسين الفانكوميسين الكينولونات الريفامبين الإيزونيازيد
إنقاص نفوذية الدواء	طفرة في بروتينات البورينات	كالبنسلينات و الأمينوغليكوزيدات
تصدير الدواء من الجرثوم	مضخة المقاومة الدوائية المتعددة	النتراسيكلينات و السلفوناميدات

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

نوع الجرثوم	المقاومة الدوائية الهامة سريريًا
المكورات ايجابية الغرام العنقوديات الذهبية -العقديات الرئوية المكورات المعوية البرازية	البنسلين G , النافسيلين البنسلين G البنسلين G , الأمينوغلوكوزيدات , الفانكوميسين
المكورات سلبية الغرام النيستيريات السيلانية	البنسلين G
العصيات ايجابية الغرام	لا شيء
العصيات سلبية الغرام المستدمية النزلية الزوائف الزنجارية عائلة الإمعانيات	الأمبيسلين البيتا لاكتام و الأمينوغلوكوزيدات البيتا لاكتام و الأمينوغلوكوزيدات
المتفطرات م. السلية م. الطيرية داخل الخلوية	الإيزونيازيد , الريفامبين الإيزونيازيد , الريفامبين و غيرها

الجدول 10-2 الجراثيم المهمة التي تبدي مقاومة هامة للصادات

الأساس الوراثي للمقاومة : Genetic Basis of Resistance

المقاومة المتواسطة بالصبغي Chromosome mediated Resistance

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

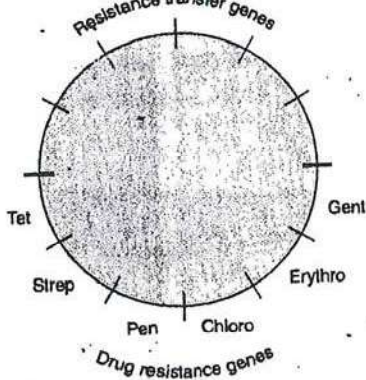
الفصل العاشر

المقاومة للصادات

للمقاومة الصبغية هي أقل منها في المقاومة المتواسطة بالبلازميد . إن علاج بعض العدوى بصنادين أو أكثر يستند إلى المبدأ التالي: إذا كان معدل حدوث الطفرة المقاومة للجراثيم على الدواء الأول هو 10^{-7} (أي 1 بالعشر ملايين) و للدواء الثاني هو 10^{-8} فإن احتمال حدوث طفرة مقاومة لكلا الدوائين هي 10^{-15} و هذا احتمال ضئيل جداً.

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

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



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

بالإضافة إلى إحداثها المقاومة للأدوية تمتلك العوامل R عدة ميزات هامة : أولاً: تتضاعف بشكل مستقل عن الصبغي الجراثيمي، بحيث يمكن للخلية أن تحوي نسخاً متعددة. ثانياً: يمكن أن تنتقل إلى الخلايا من نفس النوع ومن الأنواع والأجناس الأخرى،

الفصل العاشر

المقاومة المصادات

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

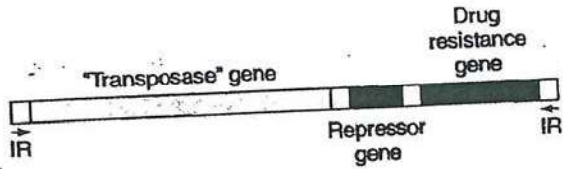
ثالثاً: مقاومتها للشوارد المعدنية مثل شوارد الزئبق ، بترميزها أنزيمياً يرجعها إلى زئبق عنصرى . رابعاً: مقاومتها لفيروسات جرثومية معينة بترميزها نوكليازات الاقتطاع الداخلية Restriction endonucleases التي تفكك DNA العائثة المهاجمة .

النوع	الآلية المقاومة
البنسلينات و السيفالوسبورينات	قطع حلقة بيتا لاكتام بواسطة البيتا لاكتاماز
الأمينوغليكوزيدات	التعديل بواسطة الأسلة أو بإضافة الأدينيل أو الفسفرة
الكلورامفينيكول	التعديل بالأسلة
الإريثروميسين	تغيير المستقبل بأمثلة (إضافة الميثيل) rRNA
التتراسيكلين	إنقاص الوارد وزيادة التصدير
السلفوناميدات	تصدير فاعل إلى خارج الخلية ، ونقص ألفة الأنزيم

الجدول 11-3 آليات المقاومة المتوسطة بالعامل R

المقاومة المتوسطة بالينقول Transposon Mediated Resistance

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



الشكل 2-10

آليات نوعية من المقاومة: - البنسلينات و السيفالوسبورينات

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

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

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

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

الأمينوغليكوزيدات Aminoglycosides :

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

التتراسيكلينات Tetracyclines

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

الكلورامفينيكول Chloramphenicol :

سبب المقاومة للكلورامفينيكول هو أستيل ترانسفيراز مرمزة بالبلازميد تؤسّل الدواء فتعطله

الإريثروميسين Erythromycin :

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

الفصل العاشر

المقاومة للصادات

السلفوناميدات Sulfonamides :

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

الريفامبين Rifampin

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

الإيزونيازيد Isoniazid

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

الأساس غير الوراثي للمقاومة

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

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

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

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

الفصل العاشر

المقاومة للصادات

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

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

اصطفاء الجراثيم المقاومة بواسطة فرط وسوء استخدام الصادات

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

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

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

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

اختبار الحساسية للصادات:

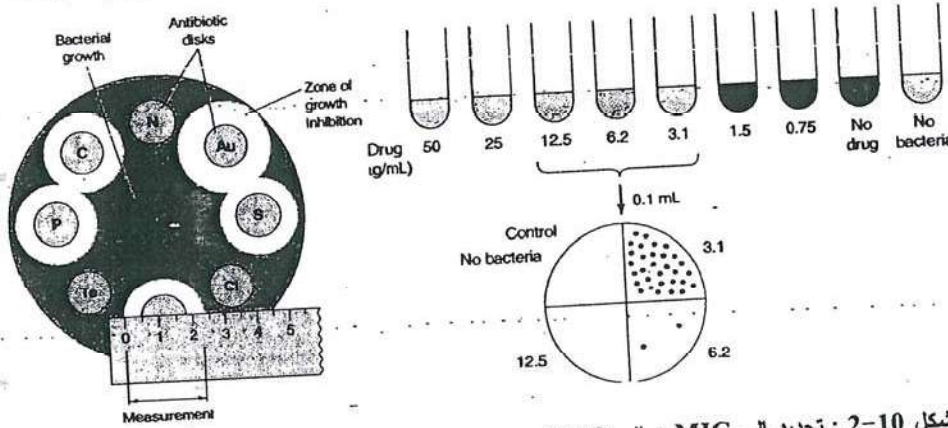
التركيز المثبط الأصغري (MIC) Minimal inhibitory concentration

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

الفصل العاشر

المقاومة للصادات

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



الشكل 10-3: اختبار الحساسية للصادات

بطريقة الانتشار القرصي Agar Diffusion Test

الشكل 10-2: تحديد الـ MIC والـ MBC

التركيز القاتل للجرثوم الأصغري (Minimal bactericidal concentration (MBC)

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

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

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

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

إنتاج البيتا لاكتاماز

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

استخدام مشاركات المضادات

في معظم الحالات يجب انتقاء الدواء الوحيد الأفضل و ذلك من أجل إنقاص التأثيرات الجانبية، إلا أنه في كثير من الحالات التي يعطى فيها صادان أو أكثر كما هو الحال في :
(1) معالجة العدوى الخطيرة قبل معرفة هوية الكائن .

الفصل العاشر

المقاومة للصادات

(2) تحقيق التأثير المثبط التآزري ضد جراثيم معينة .

(3) الوقاية من ظهور جراثيم مقاومة .

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

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

التشخيص المخبري في الأمراض الجرثومية

Laboratory Diagnosis In bacterial Diseases

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

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

- (1) اختيار العينة المناسبة للفحص مما يتطلب فهم الآلية الإمراضية للإنتان .
 - (2) الحصول على العينة بطريقة مناسبة لتجنب التلوث بالنبيت الطبيعي .
 - (3) نقل العينة فوراً إلى المخبر أو تخزينها بشكل صحيح .
 - (4) إعطاء المعلومات الضرورية لتوجيه الكادر المخبري .
- توجد ثلاث مقاربات للعمل المخبري من أجل الوصول للتشخيص :

- 1/ مشاهدة العامل الممرض بالمجهر سواء بالفحص المباشر أو بعد التلوين .
- 2/ الحصول على مزرعة نقية للجرثوم بزرع العينة على وسط مغذي أو مستنبت جرثومي .
- 3/ تحديد هوية الجرثوم بواسطة التفاعلات الكيميائية الحيوية أو النمو على أوساط انتقائية أو عينات الدنا أو بالأضداد النوعية . ويتوقف نوع المقاربة المستخدمة ونتيجتها على نوع العينة والجرثوم اللوحة (1-11) . بعد نمو الجرثوم في مزرعة نقية تحدد حساسيته للصادات المختلفة بإجراء اختبار الحساسية .

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

اللوحة 11-1 المقاربة العامة في تشخيص العدوى الجرثومية

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

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

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

1. كشف الأضداد في مصل المريض : كشف أضداد الـ Ig M تشير إلى إصابة حالية، ارتفاع عيار أضداد الـ Ig G أربعة أضعاف أو أكثر بين عيني المصل (بفاصل 10-14 يوم على الأقل) في الطور الحاد وفي النقاهة و التشخيص يكون هنا بشكل راجع .باستثناء بعض الأمراض القليلة يكون من الصعب تفسير عيار واحد لأضداد الـ IgG لأنه لا يعرف فيما إذا كان يمثل إصابة حالية أو إصابة سابقة .

2. كشف المستضدات في عينة المريض : يستخدم هنا أضداد معلومة لكشف مستضدات الجراثيم مثل اختبارات تراص اللاتكس Latex agglutination على السائل الدماغي الشوكي و الأضداد المتألقة لكشف المستضدات في الأنسجة.

3. كشف النضج السريع للجرثوم في عينة المريض : باستخدام تفاعل البوليميراز السلسلي PCR و مسابر الدنا لكشف الدنا أو الرنا للعامل المسبب

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

الطرق التشخيصية الجرثومية Bacteriologic methods

زرع الدم Blood Cultures

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

إلى زجاجة تحتوي كمية مناسبة من وسط سائل مغذ غني مثل مرق منقوع القلب والدماغ أو إلى زجاجات زرع الدم الجاهزة المتوفرة تجارياً وحسب تعليمات الشركة الصانعة .
يجرى الزرع على زجاجة واحدة أو اثنتين حسب إمكانيات المشافي و يفضل إجراء الزرع على زجاجتين مجهزتين واحدة للزرع الهوائي و الثانية للزرع اللا هوائي .
بعد إجراء الزرع تفحص زجاجات زرع الدم دورياً لمدة سبعة أيام أو أكثر وذلك لكشف حدوث عكر أو انطلاق غاز CO_2 يدل على وجود نمو جرثومي . إذا حدث نمو جرثومي يجرى تلوين غرام و زرع تالي subculture على أوساط صلبة، و يعمل على تحديد هوية الجرثوم و يجرى اختبار الحساسية للصبغات. إذا لم يحدث نمو بعد يوم أو يومين فليجاء زرع تالي عشوائي على أوساط أخرى قد يكشف وجود جراثيم . ويجب استمرار حضن زجاجات زرع الدم و مراقبتها لمدة أسبوعين على الأقل في التهاب الشغاف و عند الاشتباه بإنتان دم فطري fungemia أو إنتان الدم بالجراثيم بطيئة النمو مثل البروسيلة .

زرع مسحة البلعوم Throat Swab cultures

يجرى زرع مسحة البلعوم بشكل رئيس لتحري وجود العقديات الحالة للدم β زمرة A وهي سبب هام لالتهاب البلعوم القابل للعلاج ، كما يستخدم أيضاً عند الاشتباه بالدفترية أو التهاب البلعوم السيلاني gonococcal أو السلاق (المبيضات) .
عندما تؤخذ العينة يجب أن تلامس الماسحة البلعوم الخلفي واللوزتين والحفرتين اللوزيتين ، وتفرش المادة التي على الماسحة على طبق الآغار الدموي بشكل يسمح بالحصول على مستعمرات مفردة ، فإذا وجدت مستعمرات العقديات الحالة للدم β بعد 24 ساعة من الحضن بدرجة 35°م يستخدم قرص باسيتراسين لتحديد كون هذه العقديات من الزمرة A أم لا فإذا تثبط النمو حول القرص فهي من الزمرة A و إلا فهي عقديات حالة للدم β من غير الزمرة A .

زرع القشع Sputum cultures

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

الفصل الحادي عشر

التشخيص المخبري

الجدول 11-3 أوساط الفراء الجرثومية الشائعة و وظائفها

وظيفة و خصائص الأغار	الجرثوم النامية على هذا الأغار	اسم الأغار (حسب الاختبار)
يكشف الانحلال الدموي	جراثيم متنوعة إيجابية وسلبية الغرام	Blood Agar الأغار الدموي
زيادة تركيز الدم يسمح بالنمو	البورديتيلة الشاهوقية	Gengou Bordet بورديت-جينكو
زيادة تركيز الحديد و السيسين يسمح بالنمو	Legionella pneumophila الفيلقية اليفة الرئة	أغار خلاصة الخميرة - شاركول Charcoal- Yeast Extract
تسخين الدم يعطل مثبطات النمو	النييسيريات السحائية و السيلانية	Chocolate Agar الشوكولاتي
العوامل x و v تلزم للنمو	المستدميات النزلية Haemophilus influenzae	الشوكولاتي أو مع العوامل x و v
الليسينياز المنتجة تفكك صفار البيض وتنتج رسابة غير حلولة	Clostridium perfringens المطثيات الحاطمة	Egg yolk صفار البيض
يثبط نمو إيجابيات الغرام و يفرق بين المخمرة وغير المخمرة للاكتوز	عصيات سلبية الغرام معوية متنوعة	Eosin-methylene blue(EMB)
يثبط نمو إيجابيات الغرام في الطريق التنفسي و يحوي الدم الضروري للنمو	المتفطرات السلية tuberculosis	لوفنشتاين جينسن Löwenstein-Jensen
يثبط نمو إيجابيات الغرام و يفرق بين المخمرة وغير المخمرة للاكتوز	عصيات سلبية الغرام معوية متنوعة	Mac Conkey مأكونكي
التيلوريت يستقلب إلى تيلوريوم ذو اللون الأسود	الوتديات الاختافية Corynebacterium diphtheriae	Tellurite التيلوريت
أغار شوكولاتي مع صادات لتثبيط نمو النبيت الطبيعي	النييسيريات السيلانية من أماكن غير عقيمة	Thayer- Martin تاير مارتن
يفرق بين المخمرة وغير المخمرة للاكتوز و المنتجة و غير المنتجة H ₂ S	عصيات سلبية الغرام معوية متنوعة	Triple sugar iron (TSI)

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

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

بيضاء و أقل من 10 خلايا بشرية لكل ساحة مجهرية بالتكبير $100\times$. ويمكن أن تعطي

العينة غير الموثوقة نتائج خاطئة

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

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

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

زرع السائل الدماغي الشوكي Cerebrospinal Fluid (CSF) Cultures :

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

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

الفصل الحادي عشر

التشخيص المخبري

مباشرة بعد أخذ العينات للزرع ورشما تظهر نتائج هذا الزرع واختبار الحساسية للصادات. فإذا ما شوهدت جراثيم تشبه النيسرية السحائية أو المستدميات النزلية أو العقديات الرئوية فإن اختبار انتفاخ المحفظة quelling أو التآلق المناعي بالمصول المضادة النوعية يمكن أن يحدد نوع الجرثوم بسرعة . ويجري الزرع على الآغار الدموي و الآغار الشوكولاتي والحضن بدرجة حرارة 35° م في جو يحوي 5% CO₂ .

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

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

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

زرع البراز Stool culture :

يجري زرع البراز بشكل رئيسي في حالات التهاب الأمعاء و القولون . إن أشيع الجراثيم الممرضة المسببة للإسهال في الـ USA هي الشيغيلة و السلمونيلا و العطيفة . إن الفحص المجهرى المباشر للبراز يمكن أن يكون مفيداً في ناحيتين : (1) يشير التلوين بزرقة المتيلين الذي يظهر العديد من الكريات البيض إلى تورط جراثيم غازية وليس مذيقة . (2) قد يظهر تلوين غرام أعداد كبيرة من جراثيم معينة كالعنقوديات و المطثيات و العطيفات . إلا أن تلوين غرام للبراز لا يجرى عادة لأن البراز يحوي على أعداد كبيرة من

الفصل الحادي عشر

التشخيص المخبري

جراثيم النبيت الطبيعي ما يجعل تفسيرها صعباً. تستخدم لزراع السلمونيلة و الشيغيلة أوساط زرعيه تفريقية انتقائية مثل ماك كوني Mac conkey أو آغار الإيوزين - زرقة المتيلين (EMB). وهذه الأوساط انتقائية لأنها تسمح للعصيات سلبية الغرام بالنمو بينما تثبط العديد من الكائنات ايجابية الغرام ، وتتركز خواصها التفريقية على حقيقة أن السلمونيلة و الشيغيلة لا تخمر اللاكتوز بينما تخمره العديد من العصيات المعوية الأخرى سلبية الغرام ، فإذا وجدت مستعمرات غير مخمرة للاكتوز فيستخدم هنا آغار حديدي ثلاثي السكر TSI لتمييز السلمونيلة عن الشيغيلة . بعض أنواع المتقلبات تشبه السلمونيلة على آغار TSI ولكن يمكن تمييزها لأنها تنتج أنزيم اليورياز بينما لا تنتجه السلمونيلة ، كما يمكن معرفة الكائن على أنه سلمونيلة أو شيغيلة باستخدام المصول المضادة النوعية للمستضد (O) في جدار خلية الكائن باختبار التراص ، وهذا ما يجرى عادة في مخابر المشافي وأما التعرف على الأنواع فيتم في مخابر الصحة العامة .

تزرع العطيفة على أوساط تحوي صادات مثل آغار Skirtow وتحضن بدرجة حرارة 42° م وجو بحوي 5% O₂ و 10% CO₂ فهي تنمو جيداً في هذه الظروف على عكس العديد من العوامل الممرضة المعوية الأخرى . وعلى الرغم من توفر التقنيات قليلاً ما يجرى زرع البراز من أجل اليرسنية الملهبة للمعي و القولون والضممة نظيرة الحالة للدم و الإشريكية كولي الممرضة المعوي أو المذيفة . على الرغم من وجود أعداد هائلة من اللاهوائيات في البراز فهي نادراً ما تكون ممرضة في السبيل المعوي وبالتالي لا حاجة للزرع اللاهوائي لعينة البراز .

زرع البول urine cultures

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

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

خاصة قد يجري قنطرة أو بزل فوق العانة للحصول على عينة مناسبة. وبما أن البول وسط مناسب لتكاثر الجراثيم فمن الضروري إجراء الزرع خلال ساعة واحدة من جمعه ، أو وضعه في البراد بدرجة +4 مئوية لحين الزرع خلال مدة لا تزيد عن 18 ساعة .
ومن المتفق عليه غالباً أنه يجب وجود 100 000 جرثوم / مل بول على الأقل لاستنتاج وجود بيلة جرثومية هامة عند شخص لا عرضي وهناك دليل على أن عدد قليل لدرجة 100 جرثوم/ مل يكون مهماً عند المرضى العرضيين ، ولتحديد ذلك يجب إجراء زرع كمي أو نصف كمي ، وهناك تقنيات عديدة :

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

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

زرع السبيل التناسلي Genital tract cultures

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

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

الفصل الحادي عشر

التشخيص المخبري

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

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

- (1) اختبارات الأضداد غير اللولبية مثل الـ VDRL (Venereal Disease Research Laboratory مختبر أبحاث الأمراض الزهرية) و RPR (Rapid Plasma Reagin رياجين البلازما السريع).
- (2) واختبارات أضداد اللولبيات مثل اختبار امتصاص ضد اللولبيات التآلفي - (FTA-ABS).

زروع الخراجات و الجروح Wound & Abscess Cultures

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