

إمراضية الجراثيم Bacterial Pathogenesis

بعد أن عرفنا أن الجراثيم إحدى مسببات الأمراض، يتوجب علينا معرفة الطريقة التي تسبب بها هذه الكائنات المرض، وذلك لنستطيع أن نحدد من خلال الأعراض أن المرض انتاني ثم أن سببه جرثومي و أخيراً أن نحدد أو نقترّب من تحديد نوع الجرثوم.
فلنبدأ بالحديث عن أشكال للعلاقة بين الجراثيم والإنسان.

أشكال العلاقة بين الجراثيم والإنسان:

1. الارتسام Saprophytism :

- تسمى جراثيم هذه المجموعة بالجراثيم الرمية saprophytic bacteria
- تعيش الجراثيم الرمية على المخلفات العضوية (رمم الخلايا الحيوانية والنباتية)، وهي أكثر أنواع الجراثيم وجوداً في الطبيعة و تلعب دوراً هاماً في الدورة الطبيعية للحياة و النظام البيئي (ecosystem تخمر المواد في الطبيعة، البترول، تحليل الجثث) ...و حالياً في حالات التسرب النفطي في البحر يتم وضع بعض من هذه الجراثيم فوق البترول و تؤدي إلى زوالها.
- هذه الجراثيم ليس لها أي تأثير على الإنسان و لكنها قد تسبب الضرر له بشكل غير مباشر.
- و يمكن أن يكون لبعضها دور انتهازي ليس أساسي إن ضعفت المناعة.

2 . التتعاضم (التعايش) Commensalism (Mutualism) :

- و لها أنواع عديدة، تسمى جراثيم هذه المجموعة بالفلورا الطبيعية *normal bacterial flora*
- لهذه المجموعة علاقة متبادلة مع الإنسان تأخذ منه و تعطيه .
- و هي توجد في جسم الانسان في الأماكن ذات الاتصال مع الوسط الخارجي .
- فكل ما هو مغلق في الجسم و ليس له اتصال مع الوسط الخارجي هو وسط عقيم لا يحوي جراثيم إطلاقاً و وجود الجراثيم فيه قد يسبب المرض حتى و إن كانت من الفلورا المتواجدة طبيعياً في مكان آخر.
- تختلف طبيعة الفلورا حسب المكان لكل منطقة تشريحية في الجسم فلورا خاصة بها و حسب العمر و حسب عادات الشخص.
- لا نسمة جرثوم ما بأنه فلورا إلا إذا كان متواجد بشكل طبيعي و دائم في ذلك المكان .

الفوائد التي يقدمها الانسان للجراثيم:

يؤمن الانسان للجراثيم الغذاء و المأوى و الظروف المناسبة للحياة .

الفوائد التي تقدمها الجراثيم للإنسان:

تقدم العديد من الخدمات، مثلاً تمنع الجراثيم الممرضة من استعمار المنطقة الموجودة فيها لأنها ترتبط بالمستقبلات الموجودة على الخلايا و تحتل تلك المنطقة.

في كل مكان من الجسم يمكن أن يكون لها فوائد أخرى:

● فلورا الجلد :

مثال:

العنقوديات البشرية *Staphylococcus epidermidis* التي توجد على الجلد وتشكل 70% من الفلورا. أهميتها: تقوم هذه العنقوديات غير الممرضة الموجودة على الجلد بشكل طبيعي بتشكيل نوع من المنافسة مع الجراثيم الممرضة وبالتالي تحمي السطوح التي توجد عليها من أن تستعمر بجراثيم ممرضة كما تقوم بإفراز بعض المواد التي تقاوم من خلالها نمو هذه الجراثيم.

● فلورا الجهاز الهضمي:

و هي أكثر فلورا درست لأن عددها هائل و أنواعها عديدة جداً و أغلبها لاهوائي كما أن اضطرابها يؤدي إلى مشاكل عديدة جداً و أغلبها لاهوائية ثم لدينا بعض الهوائيات المخيرة مثل الإيشريشية القولونية *Escherichia coli* التي تشكل فيتامين K و تقوم فلورا الجهاز الهضمي بالوظائف التالية:

- (1) إنتاج بعض الفيتامينات مثل المجموعة B (وبخاصة B1) و الفيتامين K
- (2) المساعدة في الهضم (بخاصة عند الحيوانات)
- (3) تقوية المناعة: يلد الإنسان عقيم ، يلتقط الجراثيم من خلال الغذاء والبيئة المحيطة بما فيها الأشخاص البالغين ، يشكل الاستعمار الجرثومي عند حديثي الولادة حافز قوي لتطوير الجهاز المناعي.

● فلورا الجهاز التناسلي:

وبخاصة عند الأنثى حيث توجد جراثيم تدعى العصيات اللبنية *Lactobacillus* مسؤولة عن إعطاء السبيل التناسلي pH حامضي يمنع نمو الجراثيم.

● فلورا الجهاز البولي:

فقط في الجزء الذي يكون على اتصال مع الوسط الخارجي أي في الاحليل عند الذكر والأنثى.

و لكن بنفس الوقت قد يكون لهذه الجراثيم دور مرضي في الحالات التالية:

1. عند اختلال نسبتها:

✓ هناك بعض الجراثيم اللاهوائية من فلورا الجلد يكون لها توضع أعمق من توضع العنقوديات حيث توجد في جريبات الأشعار يمكن أن تلعب دوراً في إحداث المرض مثل البروبيونيوات *Propionibacterium* *acnes* التي تسبب حب الشباب إذا حدث توسع في الجريبات و نمت هذه الجراثيم بأعداد كبيرة كما يمكن أن تساعد جراثيم مقيحة أخرى.

2. عند وجودها في غير أماكنها:

✓ العنقوديات البشرية عندما تدخل الدم تسبب انسام.

✓ فلورا السبيل التنفسي العلوي:

العقديات غير الممرضة في الجزء العلوي من السبيل التنفسي (حتى مستوى الحنجرة فقط وهي غير موجودة في الرغامى و القصبات) تقوم بحمايته من الجراثيم الممرضة، ومنها – أي غير الممرضة- الجراثيم العقدية المخضرة *Streptococcus Viridan* التي تلعب دوراً في تخمر الأغذية. لكن إذا زاد عددها عن الحد الطبيعي و وجدت السكاكر ستخمر هذه السكاكر وتفرز مواداً حمضية تسبب نقص التمعن في الميناء وبالتالي تؤدي إلى نخر السن بمساعدة العوامل الأخرى.

كما يمكن لها أن تتسرب إلى الدم عند قلع السن مسببة أحياناً التهاب الشغاف و خاصة إذا كان المريض يعاني من مشكلة في الصمامات.

✓ جراثيم الجهاز الهضمي إذا دخلت إلى الجهاز البولي العقيم يمكن أن تسبب انتان بولي و كثير من الانتانات البولية سببها جراثيم ضعيفة من الفلورا قادمة من مكان آخر.

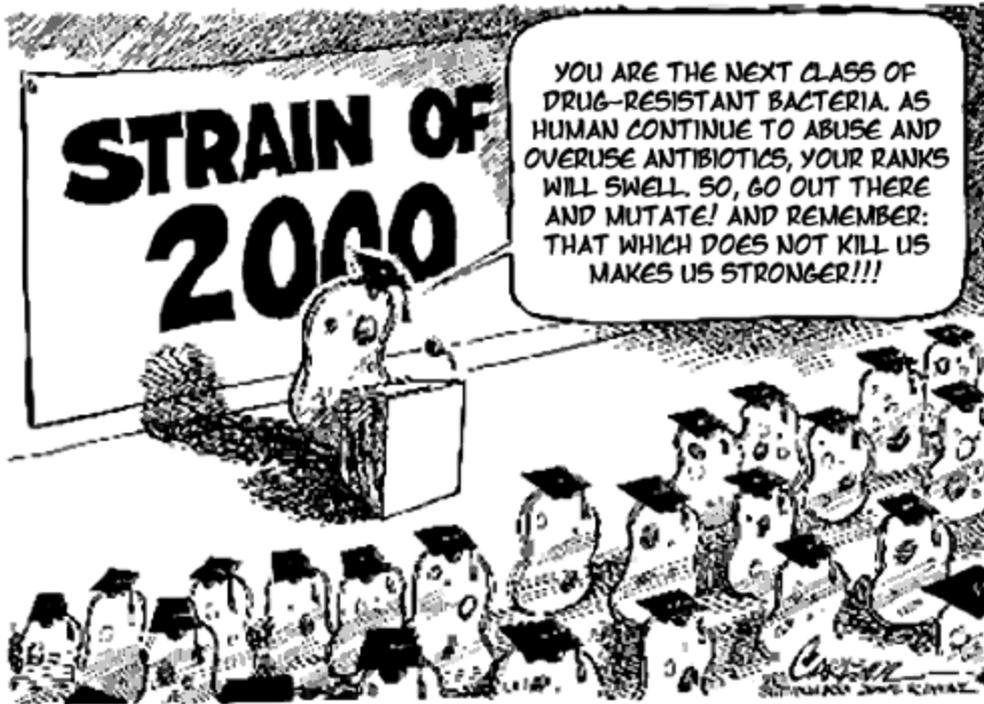
3. عند وجود نقص في المناعة:

و تسمى عندها الجراثيم بالانتهازية opportunistic والعدوى الناجمة عنها تسمى العدوى الانتهازية. وكما ذكرنا فإن الجراثيم الرمية تسبب أحياناً عدوى انتهازية وهذه ما نلاحظه عند الأشخاص ضعيفي المناعة. مثال: الذين زرعت لهم أعضاء ويتناولون مثبطات مناعية أو حتى الأشخاص المولودين و لديهم مشاكل في الجهاز المناعي أو الأشخاص الذين يتناولون أدوية مضادة للورم أو مرضى الايدز.

• و من واجبنا المحافظة على هذه الفلورا:

كيفية المحافظة على الفلورا:

- يجب أن لا يكون هناك غسل مجفف بشكل دائم و بالمطهرات حتى للجلد. فالنظافة مطلوبة و لكن ليس بشكل مجفف.
- أهم مبدأ* لا يطبق في بلادنا* هو ترشيد استخدام الصادات الحيوية.
- فالأشخاص الذين يعانون من أمراض معوية و إسهالات متكررة ربما يحدث لديهم اضطراب في الفلورا و يؤدي إعطاء الصادات إلى تفاقمه وهذا الاضطراب سيؤدي إلى إسهال من جديد و استعمار المنطقة من قبل جراثيم ممرضة أخرى.
- كما أن عدم ترشيد استخدام الصادات واستخدامها بشكل غير مناسب يؤدي إلى ظهور أنواع مقاومة لها.



للأسف سابقاً لم يكن لنا علاقة سريرية مع هذه الجراثيم (الفلورا) أما الآن فقد بدأنا الاهتمام بها وخاصة عند الأطفال. و قد انتشرت بعض الأبحاث التي كانت مقتصرة على الدول المتطورة في كل مكان تتناول تعويض الفلورا عند اضطرابها.

و ظهر ما يسمى بعلم الـ probiotics و هو يقوم على حل مشاكل الفلورا الطبيعية و خاصة في الجهاز الهضمي.

فالشخص الذي يعاني من اسهال مثلاً ينصح بتناول اللبن لتعويض نوع من الفلورا و حالياً أصبح اللبن يدعم بجراثيم الفلورا bifidobacterium لهذا الغرض.



ملاحظة:

في الفم يوجد أكثر من 400 نوع جرثومي بعضها خطيرة لتجعل عضة الإنسان أخطر من عضة الكلب. يوجد على سطح جسم كل شخص منا عدداً كبيراً من الجراثيم يفوق عددها عدد سكان الأرض.

3. التطفل / الإمبراضية Pathogenicity : Parasitism

- ✓ وهو الشكل الثالث من أشكال العلاقة بين الجراثيم والإنسان.
- ✓ والجراثيم التي يرتبط وجودها دائماً بالمرض وتكون بأحد الشكلين:
- 1- إما إمبراضية إجبارية التطفل لا تستطيع العيش بمعزل عن الإنسان و يجب أن تنتقل من شخص لآخر كي تبقى حية و إلا انقرضت.
- 2- أو إمبراضية مخيرة ممكن أن تعيش في الطبيعة و من الممكن أن تتواجد في الجسم لكن متى وجدت فيه سببت المرض.

تعريف:

□ الإمبراضية Pathogenicity :

هي القدرة الكامنة للجرثوم على إحداث المرض، وهي تختلف من نوع جرثومي إلى آخر كما أنها تختلف بين جراثيم النوع الواحد.

□ الفوعة Virulence :

تعبر عن درجات الإمبراضية ضمن مجموعة جرثومية أو نوع جرثومي محدد. و تقاس الفوعة عادةً بعدد الجراثيم اللازمة لإحداث المرض وهذه الفوعة تأتي من الصفات الاستقلابية والبنوية للجرثوم

□ الجرعة القاتلة 50% lethal dose (LD):

عدد الجراثيم اللازمة لقتل نصف عدد حيوانات التجربة.

□ الجرعة العدوانية 50% Infectious dose (ID):

عدد الجراثيم اللازمة لإعداد نصف حيوانات التجربة وهي تختلف من نوع جرثومي لآخر و ترتبط بعوامل الفوعة.
مثال: السلمونيلا *Salmonella* والشيجيلا *Shigella* كلاهما تصيبان الجهاز الهضمي.
الجرعة العدوانية للشيجيلا التي تسبب التهاب أمعاء شديد هي من 10-100 جرثوم أما الجرعة العدوانية للسلمونية فهي تقارب 500

□ العدوى العرضية و اللاعرضية (الخمج العرضي و اللاعرضي):

بمجرد أن يدخل العامل الممرض إلى الجسم و يتكاثر فيه فإن الجسم يقوم بردة فعل تجاه الأذية الناجمة عنه و هذا ما نسميه الانتان infection ، لكننا لا نشعر بكل انتان نصاب فيه فإذا انتهى الصراع بين العوامل الممرضة و المناعة لصالح الجسم و لم نشعر سريرياً به أي لم يكن هناك إسهال واضح مثلاً أو ارتفاع في درجة الحرارة أو غثيان أو ألم في البلعوم ... نسمي الانتان في هذه الحالة باللاعرضي asymptomatic infection أما إذا ظهرت لدينا أعراض سريرية فنسمي الانتان في هذه الحالة بالعرضي. symptomatic infection وقد تكون شدة الارتكاس بين الحالتين السابقتين فندعوه بالانتان تحت السريري subclinical infection يتضمن أعراض خفيفة.

و النوع السائد الذي نصادفه بشكل أكبر هو الانتانات اللاعرضية و لهذا الأمر أهمية كبرى من ناحيتين:

1. هذه الانتانات هي المصدر الأساسي للمناعة الشخصية.
2. هي المصدر الأساسي للعدوى لأن المرض عندما يكون عرضياً فإن الناس يقومون بأخذ الحيطة عند التعامل مع المريض أما اللاعرضي فهو أخطر لأننا لا نشعر به.

- ◀ هذا و تمتلك الجراثيم عوامل إمراضية مختلفة تحاول عن طريقها اجتياح النسيج وإيذائها بآليات مختلفة من أجل تأمين تكاثرها وبقائها.
- ◀ وبالمقابل يملك الإنسان (الثوي) عوامل مقاومة (مناعة) مختلفة لإزالة هذه الجراثيم وإبادة وإصلاح الأذية الناجمة عنها.
- ◀ و يتوقف حدوث المرض أو عدمه على نتيجة الصراع بين هذه العوامل.
- ◀ الاحتمالات الواردة:
- ☞ القدرة الإمراضية للجرثوم كبيرة و بأعداد كبيرة كافية + مناعة و إن كانت جيدة = يتغلب الجرثوم و يحدث المرض السريري clinical infection.
- ☞ القدرة الإمراضية للجرثوم متوسطة أو ضعيفة + مناعة جيدة = يتغلب الجسم ولا يحدث المرض السريري.
- ☞ القدرة الإمراضية للجرثوم متوسطة أو ضعيفة + مناعة ضعيفة = يتغلب الجرثوم و يحدث المرض السريري.

◀ عوامل الإمراضية الجرثومية:

- 1- عدد الجراثيم.
 - 2- فوعة الجراثيم (القدرة الإمراضية).
- فبعض الجراثيم ذات فوعة و بعضها خفيفة الفوعة و بعضها ذات فوعة متوسطة و بعضها عديمة الفوعة (لا تسبب المرض).
- الجراثيم ذات الفوعة عدد قليل منها يسبب المرض و كلما قلت فوعتها احتاجت إلى عدد أكبر لتسببه.
- الجراثيم الانتهازية: هي جراثيم ضعيفة الفوعة أصلاً و لكنها يمكن أن تسبب المرض عند ضعف المناعة.

عوامل الفوعة (الضراوة)

تأتي القدرة الإمراضية للجراثيم من عوامل محددة عند هذا النوع أو ذاك من الجراثيم تسمى عوامل الأمراض (الفوعة) قد تكون عوامل شكلية (المحفظة, الأهداب, السياط و قدرة الحركة) ...أو وظيفية (القدرة على إفراز الـذيفانات و بعض الأنزيمات الحالة أي مواد مخربة للأنسجة).

و بذلك فإن الجراثيم تسبب المرض بإحدى الآليتين أو بكليهما معاً:

- 1- قدرة الجرثوم على الوصول إلى الأنسجة والتكاثر فيها واستعمارها وتحريض التفاعل الإلتهابي وكما كانت قدرة الجرثوم على الالتصاق والاختراق والتخريب أكبر كلما كان أكثر إمراضية.
- 2- قدرة الجرثوم على إفراز مواد سامة مؤذية للعضوية كالذيفانات toxins حيث يبقى الجرثوم في مكانه مسبباً إتهاباً موضعياً لكن يفرز سموم تنتقل إلى أماكن مختلفة مسببة الكثير من المشاكل (مثل جرثوم الكزاز).

❖ من الجراثيم الغازية invasive التي تؤدي إلى تخريب الأنسجة كلياً دون أن تفرز ذيفانات و من أمثالها السلمونيلا والشيغليلا و بعض أنواع الـ *E.Coli*

❖ و من الجراثيم التي تقتصر قدرتها الامراضية على إفراز الـذيفانات فقط:

جراثيم الكوليرا: حيث تستوطن استيطان موضعي في الأمعاء و تنتج ذيفانها السام جداً.
جراثيم الكزاز: أيضاً تستعمر المنطقة دون تخريبها لكن الذيفان يذهب إلى الدماغ و يسبب تثبيط الناقل العصبي neural transmitter و يجعل عملية التركيز مستمرة حيث أنه في الحالة الطبيعية يتوقف كل أمر عضلي بسبب مواد مثبطة للنقل العصبي لكن ذيفان الكزاز يوقف عمل هذه المواد و بالتالي يحدث التركيز.
❖ و من الجراثيم التي تغزو الأنسجة و ترسل ذيفانات بعيدة: الدفتريا التي تسبب الخناق.

مراحل الإمراضية الجرثومية

و هي متشابهة تقريباً مع الفيروسات و الطفيليات و لكل بعض الخصوصيات.

- 1- الانتقال من المصدر الخارجي إلى مكان الدخول في الثوي
- 2- تجاوز الوسائل الأولية الدفاعية للمريض و الالتصاق على الخلايا أو الأغشية المخاطية
- 3- التكاثر في منطقة الالتصاق
- 4- الاجتياح (الاختراق) و تخريب الأنسجة (ظهور الأعراض)
- 5- إنتاج الـذيفانات

1- الانتقال من المصدر الخارجي إلى مكان الدخول في الثوي:

✓ مصدر العدوى قد يكون إنسان مصاب (سواء كانت الإصابة عرضية أو لاعرضية) أو حيوان مصاب (مثل البروسيلا التي تسبب الحمى المالطية).
✓ نميز في انتقال الجراثيم نوعين من الانتقال:

❖ **انتقال أفقي:** حيث ينتقل العامل الممرض من شخص مصاب أو حيوان مصاب و قد يكون مباشر أو غير مباشر.

❖ **انتقال عمودي:** وهو انتقال العامل الممرض من الأم لوليدها إما أثناء الحمل عن طريق المشيمة أو أثناء الولادة عبر قناة الولادة أو بعد الولادة عن طريق الحليب.

طرق دخول العوامل الممرضة من الشخص المصاب:

1- الطريق التنفسي:

- تنتقل الجراثيم عن طريق الهواء وهو أشيع الطرق التي تنتقل بها الجراثيم.
- أغلب الجراثيم التي تنتقل عبر هذا الطريق تكون حساسة و لا تستطيع العيش لفترة طويلة و لا بد لها من الانتقال المباشر.
- الانسان عندما يعطس أو يسعل أو حتى يتكلم تخرج قطرات تنفسية دقيقة يصل مداها إلى 1-2 م و لكن تؤثر أكثر ما يمكن ضمن مجال 1 م فيجب أن يترك الشخص " مسافة أمان أكثر من 1 م وخاصة عند التعامل مع المرضى الذين يعانون من عطاس أو سعال.

2- الطريق الهضمي:

- تنتقل العوامل الممرضة بهذا الطريق بشكل غير مباشر مروراً بالماء أو الغذاء الملوثين (بالبراز) .

3- الطريق البولي التناسلي:

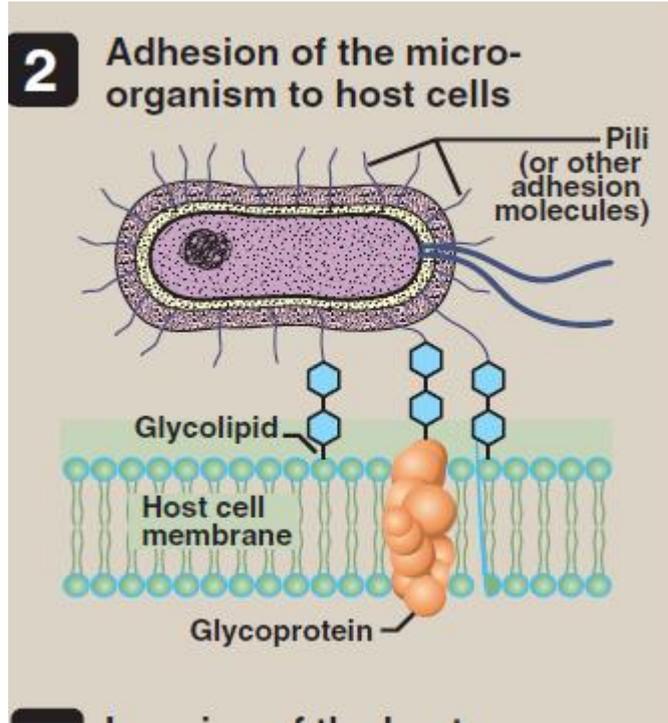
- غالباً عن طريق الاتصال الجنسي و هو طريق مباشر.

4- عن طريق الجلد:

- عند حك الجلد قد يخدش ويخرج سائل قيحي يمكن أن يدخل مرة ثانية عن طريق جرح أو خدش إلى جسم الشخص نفسه مسبباً انتقال الجرثوم إلى مكان جديد أو إلى جسم شخص آخر ناقلاً العدوى له و هو طريق مباشر.
- ✓ ومن العوامل المساعدة على انتقال الجراثيم على سبيل المثال الأدوات (كالإبر والمحاقن وأدوات الجراحة). أو الحشرات.
- ✓ إن فهم طرق انتقال الجراثيم والعناصر المعدية الأخرى هام جداً من وجهة النظر الصحية وذلك لأنه يفيد في الوقاية من الأمراض المعدية التي تسببها فمثلاً:
- ❖ الوقاية بالنسبة للطريق الهوائي: بارتداء الأقنعة masks وخاصة عند التعامل مع المرضى التنفسيين...
- ❖ الوقاية بالنسبة للطريق الهضمي: غسل الغذاء وغليه وعدم تناول الأطعمة المحتمل تلوثها و تنقية مياه الشرب...

2- تجاوز الوسائل الأولية الدفاعية للمريض و الالتصاق على الخلايا أو الأغشية المخاطية:

- ✓ الوسائل الأولية الدفاعية تتضمن الفلورا الطبيعية وحركات الأشعار والدمع وحموضة المعدة..
- ✓ في هذه المرحلة تلعب الخصائص الشكلية للجراثيم الدور الأساسي.
- ✓ ليست جميع المواقع التشريحية في الجسم تسمح لجميع أنواع الجراثيم بالالتصاق بها فلا بد من وجود مستقبلات على هذه المواقع خاصة بتلك الجراثيم.
- ✓ حيث يوجد على سطح الجراثيم عوامل التصاق منها بعض الجزيئات الموجودة في الجدر الخلوية وبالمقابل يجب أن يكون على سطوح الخلايا مستقبلات لها لذلك فإن الجراثيم التي تصيب الجهاز التنفسي لا تصيب عادة الجهاز البولي أو الهضمي في أغلب الأحيان.
- ✓ الجراثيم التي تستطيع إصابة أكثر من جهاز هي جراثيم متعددة المستقبلات أي أن لها مستقبلات في عدة أجهزة.
- ✓ ولكي تسبب الجراثيم المرض لا يكفي أن تتجاوز الوسائل الدفاعية الأولية بل يجب أن تملك بنى معينة تساعدها على الالتصاق على السطوح و من هذه البنى لدينا الأشعار والخمل و الكنان السكري.



● أهمية الالتصاق:

- عوامل الالتصاق adhesion factors هي إحدى عوامل الأمراض، فالجراثيم التي تملك عوامل تساعد على الالتصاق ستكون أكثر أمراضاً من الجراثيم الأخرى.
- لكن الالتصاق وحده غير كاف (شرط لازم لكنه غير كاف) على إحداث المرض وأبسط مثال على ذلك الفلورا الطبيعية التي تملك القدرة على الالتصاق ولكنها لا تملك عوامل اختراق وتخريب ولو لم تمتلك القدرة على الالتصاق لما كانت فلورا فهي تشترك مع الجراثيم الممرضة بعوامل الالتصاق ولا تشترك معها بعوامل أمراضية أخرى وإن أي اضطراب يصيبها سييسر على الجراثيم الممرضة الاستيطان الموضعي وبالتالي إحداث المرض فيما بعد.
- وبالمقابل فإن الذراري الجرثومية الطافرة المحرومة من هذه التراكيب تكون عادة غير ممرضة.
- هذا ولا يقتصر التصاق الجراثيم الممرضة على السطوح الحية (سطوح الخلايا والأغشية المخاطية) بل تستطيع بعض الجراثيم إذا كانت تملك عوامل التصاق كافية التثبيت على السطوح الصناعية (كالقنطرة والصمامات والمفاصل الصناعية) مشكلة مستعمرات مسببة لتلوثه وتكون مصدراً للعدوى).

3- التكاثر في منطقة الالتصاق:

تبدأ الجراثيم بعد أن تعدت المراحل السابقة بالتكاثر والنمو في منطقة الالتصاق.

4- الاجتياح (الاختراق) وتخريب الأنسجة (ظهور الأعراض):

- ✓ في هذه المرحلة تلعب الخصائص الوظيفية للجراثيم الدور الأساسي.
- ✓ عوامل الاجتياح أو الغزو invasive factors غالباً ذات طبيعة أنزيمية قادرة على التخريب الأنسجة ومن الأمثلة على ذلك:

1- Hyaluronidase: يقوم بتحطيم الحمض الهيالورونيك الموجود في الأنسجة الضامة.

2- Collagenase : يقوم بتحطيم ألياف الكولاجين.

3- Coagulase (المخثرز) : تنتجها العنقوديات المذهبة *staphylococcus aureus* حيث يسرع عملية تشكل العلكة الليفية لتحويل مولد الليفين إلى ليفين وهذه العلكة (الخثرة) تساهم بحماية الجرثوم من البلعمة و من ثم تنطلق

الخرات إلى أماكن أخرى و يأتي أنزيم آخر هو fibrinolysin يقوم بحلها و يسبب انتشار المرض عبر الدم إلى الأماكن الأخرى.

4- Neuraminidase يحل الـ neuraminic acid الموجود في أغشية الخلايا.

5- IgA proteases يخرب الغلوبولينات المناعية من نوع IgA وتسمح للجراثيم بالالتصاق على الأغشية المخاطية (يمكن تصنيفه مع مضادات البلعمة التي سنتحدث عنها بعد قليل).

6- Lipases يعمل على تخريب الدسم.

7- Glycohydrolase يخرب السكاكر.

8- Nuclease يحطم النوى ضمن الخلايا (يحطم الحموض النووية).

9- Leukocidins يخرب الكريات البيض العذلة والبالعة.

10- Stryplolysin حال للكريات الحمر وتفرزه الجراثيم العقدية streptococcus

ملاحظة:

ليس من الضروري أن يملك كل جرثوم جميع هذه العوامل الممرضة لكن قد يملك عدد منها وكلما كان لديه عدداً أكبر منها كلما كانت قدرته الإمراضية أكبر. و بما أن هذه العوامل هي التي تساعد الجرثوم على الانتشار ضمن جسم الكائن الحي لذلك تسمى أحياناً بعوامل الانتشار spreading factors .

- بالإضافة للأنزيمات التي تحدثنا عنها تساهم عوامل فوعة أخرى في الغزو الجرثومي عن طريق إضعاف القدرة الدفاعية للمضيف وكلما أثرت بشكل أكبر على المناعة الموضعية كانت إمراضيتها أكبر و منها مضادات البلعمة.

مضادات البلعمة anti-phagocytosis

وهي بنوية و ليست وظيفية.

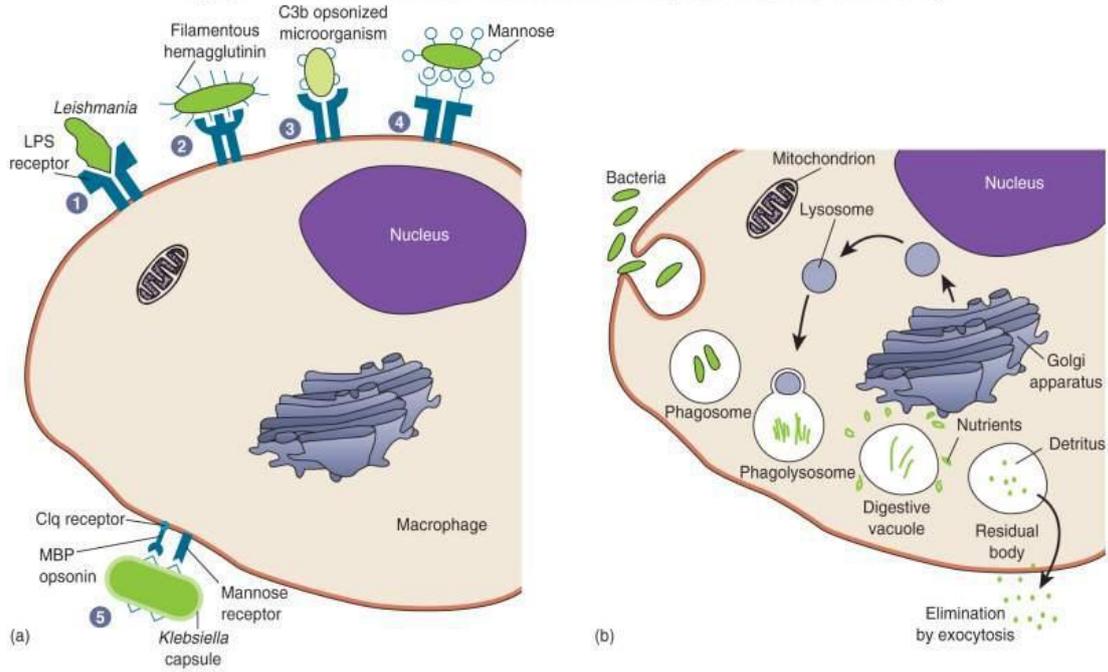
- كي يستطيع العامل الممرض تجاوز العوامل الدفاعية الجسمية العامة (وخاصة البلعمة) ومن ثم الاجتياح لا بد من أن يملك آليات تقاوم هذه العوامل و ذلك من خلال:

1. المحفظة:

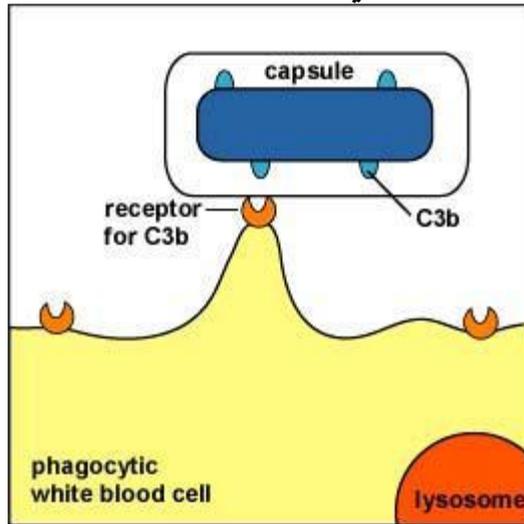
وهذا ما يفسر القدرة الإمراضية العالية للجراثيم الحاوية على المحفظة حيث تمنع المحفظة المكونة من عديد السكريد البالعات من الالتصاق بالجرثومة. مثال: العقديات الرئوية والنيسريات السحائية.

ملاحظة:

إن وجود أضداد للمحفظة يساعد على حدوث عملية البلعمة بشكل أكبر بعملية تدعى (الطهي) opsonization لذلك فاللقاحات الممنعة ضد الجراثيم الحاوية على محفظة تحتوي على عديد سكريد محفزي يحرض على تشكيل أضداد ممنعة ضد المحفظة.



البلعمة في حال وجود المحفظة

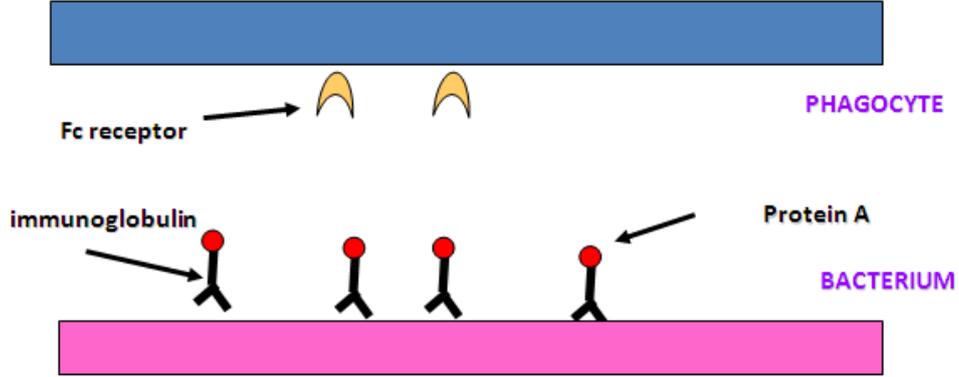


البلعمة في حال وجود المحفظة

: Protein A- 2

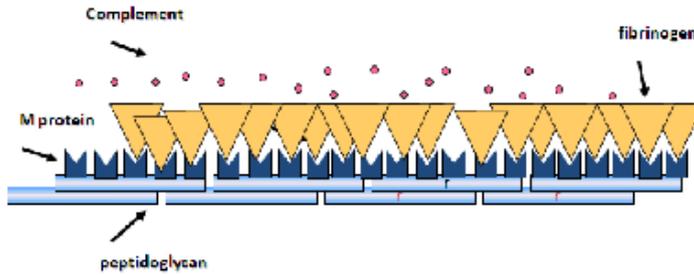
الذي يرتبط مع الـ IgA ويثبط تفعيل المتممة كما في العنقوديات الذهبية.

Protein A inhibits phagocytosis



Protein M- 3: حيث يرتبط بالأضداد ويمنعها من الارتباط بالبالعات وبالتالي تفقد عملية البلعمة أهميتها ولا تتم بالشكل الكامل كما في العقديات المقيحة *Streptococcus pyogenes*.

M protein inhibits phagocytosis



4- إمكانية العيش داخل الخلايا فهذه الجراثيم لها قدرة على إما حل الخلايا البالعة أو العيش ضمنها وعدم التأثير بعملية البلعمة وهي ما نسميها بالجراثيم داخل الخلوية.

الجراثيم داخل الخلوية: هي الجراثيم التي تعيش داخل الخلايا بعد دخولها إلى المضيف.

الجراثيم خارج الخلوية: هي الجراثيم التي تعيش خارج الخلايا بعد دخولها إلى المضيف.

هذه الإمكانيات على الاختراق ومقاومة عوامل المناعة الموضعية تؤمن للجراثيم القدرة على البقاء في النسيج بل والانتشار ضمن الأنسجة سواء الموضعي (تبقى المناعة قادرة على ضبطها) أو البعيد (عبر الدم وخاصة الجراثيم داخل الخلوية التي تستخدم البالعات) وبذلك يمكن أن يكون الخمج الجرثومي موضعي أو منتشر عبر الأجهزة. ولفهم كيف تتمكن تلك الجراثيم داخل الخلوية من مقاومة البلعمة فلنتذكر مراحل البلعمة:

1. تشكيل التجويف البالع.

2. ابتلاع العامل الممرض.

3. تشكيل الجسيمات الحالة ضمن البالعة.

4. التحام الجسيم البالع مع الجسيم الحال.

5. هضم العامل الممرض.

فهذه الجراثيم:

1. إما أن تفرز عوامل تمنع التحام الجسيم البالغ الحاوي على الجراثيم من الالتحام مع الجسيم الحال.
 2. أو أن تسبب قلوثة تمنع التحميض ضمن الجسيم البالغ الذي يحتاج إلى الوسط الحامضي كي يلتحم مع الجسيم الحال.
 3. تتخلص من الفجوة التي دخلت إليها و تنتقل إلى الهولى.
- مثال على الجراثيم: المتقطرات السلوية *Mycobacteria tuberculuces* التي تسبب مرض السل، البروسيلا التي تسبب الحمى المالطية.

الارتكاسات الالتهابية التي تسببها الجراثيم

- ◀ كنا قد ذكرنا أن الطريقة الأولى لحدوث الخمج تعتمد على قدرة الجرثوم على استيطان و تخريب الأنسجة الأمر الذي ينجم عنه أذية في تلك النسج و ربما اضطراب وظيفي فيها حسب شدة الأذية.
- ◀ لكن التخريب لا يكون من الجراثيم نفسها فقط فأي أذية لأي نسيج في الجسم يرد عليها الجسم بارتكاس التهابي. *inflammation*
- ◀ و أحياناً تكون المظاهر السريرية للمرض الجرثومي ناجمة ليس فقط عن التخريب الناجم عن الجراثيم و إنما أيضاً عن شدة الالتهاب.
- ◀ لذلك فإنه في الأمراض الانتانية يدخل فيها حتماً الالتهاب الموضعي الذي قد يكون شديداً لدرجة أننا نسميه التأثير المناعي المرضي. *imunopathological effect*
- ◀ فأهم مشكلة يعاني منها الشخص الذي لديه خمج في اللوزتين هي عدم القدرة على اليلع بسبب الوذمة الناجمة عن الالتهاب المناعي فالجراثيم نفسها لا تسبب الوذمة و إنما تخرب فقط و ما يسبب الوذمة هو الالتهاب.

نتيجة:

كل *infection* يؤدي إلى *inflammation* و لكن ليس كل *inflammation* سببه *infection*

أسباب الالتهاب:

1. أسباب حيوية (الانثانات).
 2. أسباب مناعية ذاتية.
 3. أسباب كيميائية (مثل بعض الحموض).
 4. أسباب فيزيائية (الرضوض، التعرض الشديد لأشعة الشمس).
- لذلك عند مقاربة الالتهاب بالعلاج يجب مراقبته حسب السبب فمن الخاطئ إعطاء الصادات الحيوية في حالة التهاب فيزيائي السبب و كثير من أنصاف المثقفين و المثقفات ينصحون من يعاني من التهاب المفاصل بأخذ الصادات على أنها الأدوية المضادة للالتهاب.

5- إنتاج الذيفانات:

تعريف الذيفانات:

- هي مواد كيميائية بروتينية الطبيعة تركيبها بعض الجراثيم داخلها و تفرزها لتقوم بتأثيرات سمية قريبة أو بعيدة في أماكن أخرى من الجسم.
- ✓ البعض يسمي الانزيمات التي تحدثنا عنها سابقاً (التي تفيد في مقاومة المناعة *toxins*) لكنها ليست في الواقع ذيفانات، فالذيفانات الحقيقية هي أحد نوعين داخلية أو خارجية.

الذيفانات الخارجية Exotoxins

- ◀ غالباً ما تنتجها الجراثيم إيجابية الغرام و بشكل أقل سلبيات الغرام.
- ◀ **سميتها عالية** و هي من أكثر السموم المعروفة في الطبيعة خطورة على الإنسان فمثلاً السم الوشيقى **botulinum toxin** الذي يسبب التسمم الوشيقى بيكوغرامات منه كافية لقتل الانسان!
- ◀ تأثيرها **نوعي** إذ أن لكل ذيفان تأثير خاص به.
- مثال: ذيفان الدفتريا يثبط تركيب البروتين.
- الذيفان الوشيقى: يثبط انتاج الوسائط العصبية (الكولين أسيترار) مما يسبب شلل.
- ◀ غالبية الذيفانات بعد فترة 5- 15 دقيقة **تتخرب (تفقد سميتها) من التعرض لدرجة حرارة تفوق 60 (درجة مئوية)**
- ◀ **لها قدرة مستضدية عالية:** أي قدرة الجراثيم على تحريض الجهاز المناعي على تشكيل أضداد نوعية خاصة بها بعد دخولها إلى العضوية و هذه الأضداد تكون واقية في المرة التالية للتعرض.
- ◀ و قد استفاد الانسان من الخاصيتين السابقتين (إمكانية تخريبها بالحرارة و القدرة المستضدية العالية التي لا تزول عند تخريب الجراثيم بطرق معينة تسبب زوال الخاصية الإراضية مع بقاء الخاصية المستضدية عن طريق معاملته بالحرارة أو الفورمول) في إنتاج الذيفان المعطل (الذوفان) . **toxoid**
- الذوفان: هو ذيفان أبطلت قدرته الإراضية و بقيت قدرته المستضدية.
- ◀ لذلك إذا كانت إمراضية الجراثيم تأتي من إفرازها للذيفان فإننا ننتج اللقاح من الذيفان و ليس من الجراثيم.

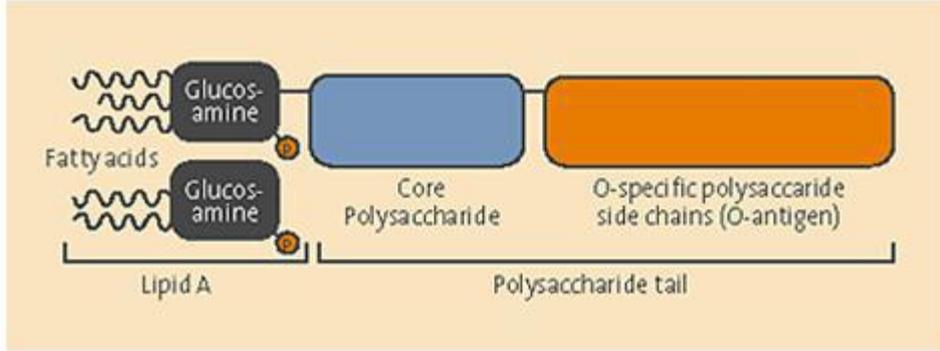
ملاحظة:

- أحياناً التأثير المرضي أو المظهر السريري الوحيد للمرض الخمجي يكون ناجم عن الذيفان و ذلك في الجراثيم التي تقتصر قدرتها الإراضية على إفراز الذيفان دون أن تسبب تخريب موضعي.
- ما نعطيه قبل الإصابة هو اللقاح و ما نعطيه بعد الإصابة هو المصل الحاوي على الأضداد الجاهزة التي تعطي المريض مناعة منفعلة مؤقتة.
- ◀ مثال: في الكزاز العامل الإراضى هو الذيفان وليس الجرثوم لذلك نصنع لقاح للذيفان وليس للجرثوم ذاته وكذلك الأمر في الدفتريا والتسمم الوشيقى.
- ◀ فكثير من اللقاحات المتوافرة حالياً أصلها ذيفان معطل.

الذيفانات الداخلية (Endotoxins)

- ◀ لا توجد عملية إفراز بالنسبة للذيفان الداخلي و لو لم تكن هناك حاجة لإجراء تناظر مع الذيفانات الخارجية لما أطلقنا على الذيفانات الداخلية هذه التسمية.
- ◀ تمثل عديدات السكاريد الشحمية lipopolysaccharide المتوضعة في الغشاء الخارجي من جدر الجراثيم **سلبية الغرام** و التي تنطرح بعد موت الجراثيم وانحلالها لأي سبب كان و التي يكون لها تأثيرات سمية خاصة.
- ◀ لا تتفكك بواسطة الأنزيمات الحالة للبروتين لأنها ليست ذات طبيعة بروتينية.
- ◀ ثابتة بالحرارة إذ تتحمل الدرجة 100 لمدة ساعة كما تصمد لتأثير الكحول.
- ◀ فهي غير قابلة للتعطيل والتحويل إلى ذوفان.
- ◀ ذات صفة مستضدية ولكنها ضعيفة التمنيع لذلك لا توجد لقاحات لها، فالأضداد المتكونة ضد الذيفان الداخلي لا تمنع التأثيرات الحيوية لهذا الذيفان، والجزء عديد السكاريد هو المسؤول الرئيسي عن المستضدية.
- ◀ حيث أنه تتعطل سميتها جزئياً فقط بواسطة المصل المضاد لذلك لا جدوى من إيجاد لقاح لها طالما أن التعطيل جزئي.
- ◀ سميتها عامة وليست نوعية.

◀ الجزء الشحمي (الشحم) A هو المسؤول عن الخصائص السمية والتأثيرات الحيوية للذيفان الداخلي. ترمز لها مورثات موجودة على الصبغي الجرثومي وليس على البلاسميدات أو العاثيات التي ترمز للذيفانات الخارجية عادة.



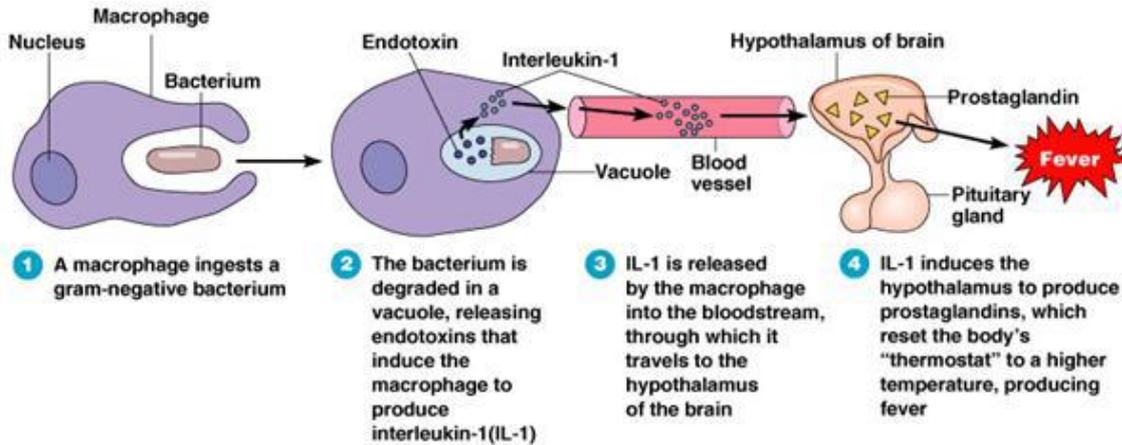
البنية الأساسية للذيفانات الداخلية المنتجة من قبل الجراثيم السلبية الغرام

أهم التأثيرات الحيوية والسمية للذيفانات الداخلية:

1- التأثير الرافع للحرارة:

● يؤدي تأثر الكريات البيض وخاصةً البالعات الكبيرة بالذيفان الداخلي إلى إطلاقها لبعض الليمفوكينات (السيتوكينات) مثل الانترلوكين 1 (IL-1) والتي تؤثر في المركز المنظم للحرارة في منطقة الوطاء hypothalamus كما ذكرنا سابقاً.

● الشخص المصاب بانتان لجراثيم ايجابية الغرام قد ترتفع حرارته لكن الآلية مختلفة حيث لا تكون ناجمة عن الذيفان الداخلي وإنما مركبات أخرى في الجدار الخلوي لها تأثير شبيه بتأثير الذيفان الداخلي وهي الحمض التكويني teichoic acid والتكويني الشحمي lipoteichoic acid.



Mechanism of fever induced by indotoxin

2- التأثير الموسع للأوعية وهبوط الضغط:

يسببه إطلاق البراديكينين Bradykinin وزيادة النفوذية الوعائية في منطقة الأذية و نقص المقاومة المحيطة.

● وهو أحد المظاهر الالتهابية الهامة فالتوسع الوعائي يفيد في العملية الالتهابية نفسها من أجل انسلال البالعات لتصل إلى المنطقة الالتهابية.

● وفي الوقت نفسه هو أحد المظاهر السريرية للالتهاب لأنه يعني الاحمرار الموضعي و الوذمة.
● أيضاً التوسع الوعائي إذا كان شديداً و خاصة في الأوعية المحيطية وكانت كمية الليفان كبيرة قد يؤدي إلى حدوث اضطراب في ديناميكية الدم وهبوط في الضغط الشرياني وتسرع في القلب، وربما وهط قلبي وعائي (صدمة) shock وقد يؤدي بالنتيجة إلى الموت.

● الصدمة تؤدي إلى فشل عضوي (قصور في بعض أعضاء الجسم) وخاصة الأعضاء النبيلة وأهمها الكلية والدماغ أما الكبد فيتأثر لاحقاً .

● وهنا يجب التفريق بين نوعين من الصدمة:

A. الصدمة الإنتانية: تكون الجراثيم موجودة بالدم.

B. الصدمة السمية: يكون الليفان فقط موجوداً في الدوران الدموي أما الجراثيم فتكون مختبئة في مكان ما مغلق من الجسم وتطلق الليفان الداخلي.

و المشكلة في الحالة الثانية أنه من الممكن عند إعطاء الصادات أن نقضي على الجراثيم في مكان الإصابة لكن يبقى تأثير ذيفاناتها الداخلية ويموت المريض على الرغم من أن العلاج صحيح (لكنه أتى بوقت متأخر حيث تم تحرر الذيفانات الداخلية التي وانطلاق كميات كبيرة من السيوتوكين).

3- تفعيل السبيل البديل للتممة الذي يؤدي إلى التهاب الأنسجة وأذيتها:

التممة : هي مجموعة بروتينات تشكل جزء من الجهاز المناعي تعزز من قدرة الأضداد والبالعات في التخلص من الجراثيم والخلايا المتضررة وتحرض رد الفعل الالتهابي وهي تفوق 30 بروتين تصنع بالكبد.

● في العملية الالتهابية كي يحصل الالتهاب بشدة فإن عدة عوامل تفعل العملية الالتهابية و أحد هذه العوامل هو سبيل التممة و عندها يحصل عند المريض تفاعل التهاب شديد لا تتناسب شدته مع حجم الخمج أو الأذية حيث أن المنطقة المصابة تكون الأذية فيها خفيفة لكن إطلاق السيوتوكين يؤدي إلى حدوث استجابة التهابية في أماكن أخرى و ينتج ما يسمى بالاستجابة الالتهابية المعممة و يموت المريض بسبب الاستجابة الالتهابية المعممة وليس بسبب الأذية الموضعية وهذا ما نشاهده أيضاً في الصدمة الإنتانية حيث تحدث استجابة التهابية جهازية حادة acute systemic inflammatory response سببها الذيفانات الداخلية.

● وبالطبع فليس كل إنسان يصاب بسليبات الغرام يعاني من ذلك أما إذا كانت كمية الذيفانات المتحررة كبيرة و كانت القدرة المناعية غير قادرة على ضبط الشدات الناجمة عنها فمن الممكن أن تحدث هذه الأمور.

4- تفعيل جهاز التخثر وخاصة للعامل XII بشكل غير طبيعي مما قد يؤدي إلى التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC :

● مما يؤدي إلى نقص في التروية وبالتالي أذية للأعضاء النبيلة كما يسبب استهلاك عوامل التخثر حصول نزوف تؤدي إلى موت المريض في كثير من الأحيان.

● في الحالة الطبيعية عوامل التخثر كي تتفعل لابد من حدوث أذية محددة فتتطلق بعض العوامل ويبداً شلال التخثر.

● وهنا بعض البنى الموجودة في الجدار الخلوي للليفان الداخلي تفعل بعض عوامل التخثر (خاصة (العامل 12)

5- تفعيل البالعات وزيادة قدرتها البلعمية بالإضافة إلى تفعيل الكثير من أنسال اللمفاويات البائية وزيادة إنتاج الأضداد.

مقارنة بين الذيفانات الداخلية و الخارجية

الذيفانات الداخلية	الذيفانات الخارجية	الصفة
الجدار الخلوي للسلبية حصراً	الجراثيم الإيجابية والسلبية	المصدر
عديد سكريد شحمي (عديد سكريد + شحم A)	عديد بيتيد (بروتين حصراً)	البنية الكيميائية
-	داخل الخلايا	الانتاج
-	خارج الخلايا	الافراز
الصبغي الجرثومي	بلازميد	الجين (مكان الترميز)
لا يتأثر	تتخرب بالدرجة ٦٠	الحرارة
تتضمن TNF والإنترلوكين ١	متعددة	طريقة التأثير
غير نوعي	نوعي	نوعية التأثير
(لأن لها نفس التركيب فلها نفس التأثير)	لكل ذيفان خارجي لبكتريا معينة تأثيره الخاص فبعضها يؤثر على الكريات الحمر، تركيب البروتين ضمن الخلايا، تخريب أغشية الخلايا....)	
منخفضة	عالية	السمية
ضعيفة نسبياً	عالية	القدرة المستضدية
غير مفيد	ممكن	إمكانية تحويلها إلى لقاح

الإمراضية المناعية

تحدثنا عنها سابقاً خلال المحاضرة:

إن الآلية المناعية ذاتها قد تكون عاملاً من عوامل الإمراضية وذلك بأحد أمرين:

1. إما أن يكون الالتهاب شديداً لدرجة أنه يكون هو المسيطر على المظهر السريري مع أن الجراثيم تكون قليلة وليست عالية الإمراضية لكن الاستجابة المناعية تكون شديدة
2. أو ما يسمى بالمناعة الذاتية:

فأحياناً يهاجم الجسم البنى المتأذية على أنها بنى غريبة و بالتالي يخرب نفسه بنفسه. ومن الأمثلة على ذلك العنقوديات التي تسبب التهاب البلعوم فيقوم الجسم بصنع أضداد لها فتدور هذه الأضداد في الدوران حتى تصل للصمامات القلبية ولسوء حظ بعض الأشخاص يكون لديهم تشابه في البنية الفراغية للبنى

الخلوية مع المستضد الجرثومي فتتحد الأضداد مع البنى الخلوية مشكلة معقد مناعي Immuno complex و إن تراكم هذه المعقدات المناعية في هذا المكان يؤدي إلى أذيته وبالتالي حمى رئوية تسبب أذية للصمامات القلبية والأغشية المفصليّة وأحياناً الكلية.

المراحل النموذجية للمرض الانتاني

1- الحضانة :

- ✓ هي الفترة ما بين دخول العامل الممرض حتى بدء ظهور الأعراض.
- ✓ فهي تشمل مرحلة الدخول إلى الجسم و الاستعمار الموضعي قبل حدوث الاستجابة الالتهابية على المستوى السريري (فهي تحدث لكننا لا نشعر بها).
- ✓ أي أنها مرحلة لا عرضية قد تشمل بعض البوادر الخفيفة يشعر بها المريض أو لا يشعر.
- ✓ تختلف مدة الحضانة من عامل ممرض لآخر حسب سرعة تكاثره في الجسم و مكان الإصابة و ردة فعل العضوية.
- ✓ فقد تمتد من عدة ساعات إلى عدة أسابيع أحياناً و ربما أكثر.

2-البوادر:

- ✓ تبدأ بعض العلامات السريرية بالظهور نتيجة التأثيرات المرضية أو الالتهاب (الاستجابة المناعية).
- ✓ حيث لا تظهر الأعراض في بعض الأمراض فجأة وإنما تبدأ بشكل تدريجي وهذه هي البوادر.
- ✓ وهي الأعراض النوعية للمرض.
- ✓ وهي تتعلق بمكان الانتان و بقدرة الجراثيم الممرضة وطريقته على إحداث المرض (هل هي مخربة أو أنها تسبب وذمة شديدة و ألم أم هي مفرزة للذيفان أم أنها تنتقل من عضو لآخر) و باستجابة الجسم لها.

✓في هذه المرحلة يحدث التالي:

1. إما أن ينتصر العامل الممرض عندها تحدث الأذية التي قد تؤدي إلى الموت.
 2. أو أن تنتصر الوسائل الدفاعية الجسمية وبالتالي القضاء التام على العامل الممرض والشفاء السريري و المخبري.
 3. حالة زوال الأعراض مع بقاء العامل الممرض ضمن الجسم وبالتالي لدينا شفاء سريري غير مترافق بشفاء مخبري حيث يمكن مخبرياً الكشف عن العامل الممرض
 4. أي حالة توازن لم يعد فيها الجرثوم يؤثر على الجسم و بنفس الوقت يكون الجسم غير قادر على التخلص منه نهائياً إما لأن الجرثوم قادر على البقاء ضمن الخلايا والانتقال فيها وبالتالي الهروب من المناعة أو نتيجة ضعف المناعة بحيث تكون قادرة على ضبط الخمج وليس التخلص منه أو كليهما معاً أو أننا لم نعالج المعالجة الكافية و أعطينا العامل الممرض وقت كاف ليستقر و يتكيف.
 5. أو بقاء بعض الأعراض مع بقاء العامل الممرض (حالة إزمان).
- و عادة ما تكون مصادر العدوى إما الخمج اللاعراضي أو المريض بفترة الحضانة أو الإزمان اللاعراضي.
- ✓ المريض اللاعراضي (المريض الذي يصيبه الانتان و ينتهي دون أن نشعر به) لا يمر بالمرحلتين 2 و 3 من المراحل النموذجية للانتان حيث لديه حضانة لا نشعر بها ثم يحدث لديه إما شفاء أو التحول إلى الإزمان أو حامل بدون أعراض.

✓ لكن ما بين الإصابة اللاعرضية و العرضية لا يوجد حد فاصل واضح فهناك حالات نطلق عليها تحت سريرية subclinical تكون حالة وسط بين الإصابات العرضية والإصابات اللاعرضية.

ملاحظة:

الجراثيم داخل الخلية أكثر ميلاناً إلى الإزمان من خارج الخلية. الشخص المصاب بانتان لا عرضي إذا انتقل العامل الممرض منه لشخص آخر قد يسبب أو لا يسبب له مرض عرضي فإذا تساوى الشخص الآخر معه بالمناعة يكون لا عرضي أما إذا كانت مناعته أضعف يكون لديه المرض عرضي.

انتهت المحاضرة الثانية

