علم الأحياء الدقيقة — كلية الصيدلة
د. محمد راضي عدي — سنة ثالثة

المحاضرة السادسة

العصيات الإيجابية الغرام

نتابع في الجراثيم الإيجابية الغرام وننتقل من المكورات الإيجابية الغرام بأنواعها لندرس **العصيات الإيجابية الغرام** بتصنيفاتها.

تصنيف العصيات إيجابية الغرام Gram-Positive Rods

تعتبر العصيات الإيجابية الغرام مجموعة غير مترابطة، ولا تسبب أمراض متشابهة ، تخضع لتصنيف وفقاً **لنموها** (هوائي – لاهوائي) ، قدرتها على تشكيل **الأبواغ** (مبوغة – غير مبوغة) .

وفقاً تقسم لأربع أنوع مهمة طبياً:

1- العصويات *Bacillus*
2- المطثيات *Clostredium*
3- الوتديات *Corynebacterium*
4- الليستيريا *Listeria*

الجرثوم	النمو اللاهوائي	تشكيل الأبواغ
العصويات	-	+
المطثيات	+	+
الوتديات	-	-
الليستيرية	-	-

تقسم العصيات الإيجابية الغرام إلى صنفين رئيسين :

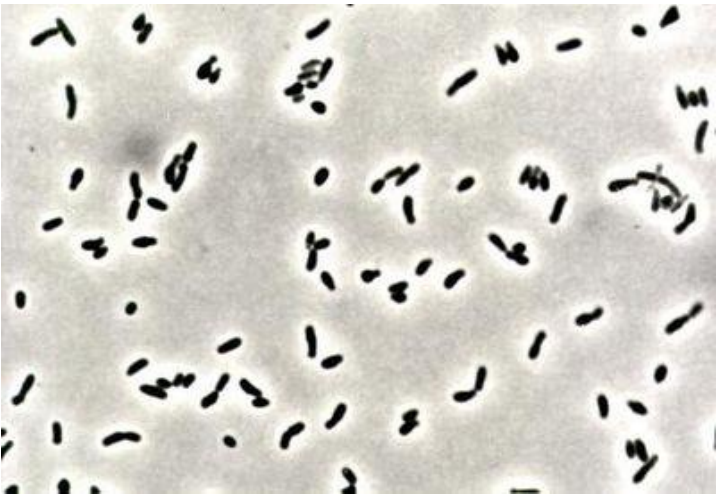
1- عصيات إيجابية الغرام غير مبوغة Non Spore- forming Rods: الوتديات – الليستريا.

2 - عصيات إيجابية الغرام مبوغة Spore- forming Rods: العصويات – المطثيات .

أولاً : عصيات إيجابية الغرام غير مبوغة *Non Spore- forming Rods*

الوتـديـــات Corynebacterium

- أهمها الوتدية الخناقية *Corynebacterium diphtheria* .



الصفات الشكلية:

هي عصيات إيجابية الغرام ، صغيرة الحجم 0.4- 3 ميكرون، متعددة الأشكال ، تصطف بشكل شبيه بالأحرف الصينية ،غير متحركة ، تتميز بوجود انتفاخات غير منتظمة في إحدى نهايتها لتشبه الوتد أو الهراوة

غير مبوغة، لا تحوي محفظة، هوائية لاهوائية مخيرة ، إيجابية الكاتالاز + *Catalase*.
تنمو على أوساط خاصة فيها إضافات مع المصل أو الدم : مثل وسط لوفلر *Löffler*.
تسبب الخناق Diphtheria وهو مرض تنفسي حاد قد يهدد الحياة ، ولكن وجود اللقاح جعل من المرض نادر الحدوث.

الإمراضية والعوامل الإمراضية :

تتواجد الوتدية الخناقية *C.diphtheria* في الحنجرة ،تنتقل بالرذاذ التنفسي، تنمو بشكل موضعي في البلعوم والحنجرة ولا تجتاح النسج.

الخناق *Diphtheria* مرض تنفسي حاد ينتج عن التأثير الموضعي و الجهازي للذيفان الذي تنتجه الوتدية الخناقية، وهو ذيفان وحيد يدعى **بالذيفان الخناقي Diphtheria Toxin** :

- هو عبارة عن ذيفان خارجي عديد ببتيد حساس بالحرارة يتألف من جزئين (A+B) ، مستنمع أي يولد رد فعل مناعي نستفيد من هذه الخاصية في تصنيع اللقاحات.

- **آلية عمل الذيفان** :

يثبط الذيفان اصطناع البروتينات لدى خلايا حقيقيات النوى.
ترتبط الوحدة B مع مستقبلات غشائية على خلية المضيف، و تتواسط انتقال الجزء A لمكان تأثيره بالهيولى حيث تنفصل عن الوحدة B حيث تتداخل مع عملية تصنيع البروتين وتوقف اصطناعه.

الآلية الإمراضية :

تعتمد على انتاج الذيفان الذي يؤدي إلى تأثيرات سمية في كل أنحاء الجسم، إضافة إلى الغزو الموضعي في البلعوم.

نتيجة الرد المناعي للإصابة بالوتديات :

يتشكل التهاب موضعي في البلعوم ينتج عنه مفرزات قيحية رمادية ثخينة مميزة تدعى الأغشية الكاذبة *Pseudomembrane* مكون من أشلاء الخلايا المخاطية وعناصر التهابية ،تغلف البلعوم واللوزتين بشكل غشاء سميك رمادي وتمتد في المجاري التنفسية صعوداً وهبوطاً حيث قد تسد هذه الإفرازات في الحالات الشديدة المجرى التنفسي لتسبب **الاختناق** .
مع تطور المرض تظهر أعراض معممة أكثر ناتجة عن إفراز وامتصاص الذيفان وأهمها : أذية قلبية أو عصبية قد تكون دائمة.

ترافق أعراض غير نوعية كالحمى ، وتقرح البلعوم ، وتضخم العقد الرقبية بشكل وذمة شديدة (رقبة الثور).

المناعة :

- تتشكل أضداد تعدل من فعالية الذيفان الخارجي بمنع ارتباط الجزء B بالمستقبلات وبالتالي منع دخوله للخلية.
- تتم الاستفادة من طبيعة ذيفان الخناق المستضدية (المولدة للأضداد) وخاصية تعطيل فعاليته السمية هنا نعطلها بالفورمالين لينتج ذوفان Toxoid يحتفظ بقدرته المستضدية يستخدم كلقاح ضمن اللقاح الثلاثي *DPT* (D = Diphtheria, P = Pertussis (whooping cough) , T = Tetanus)

التشخيص :

يتم مخبرياً بالتزامن مع الأخذ بالعلامات السريرية.

- عزل الجرثومة من المفرزات والأغشية الكاذبة .
- **التلوين بالغرام** : مشاهدة جراثيم عصوية وتدية إيجابية الغرام متموضعة بشكل أحرف صينية، كما يمكن التلوين بزرقة المتيلين وتظهر حبيبات كروماتينية مميزة.
- **الزرع** : على وسط *Löffler* الحاوي على المصل ،أو استخدام وسط نوعي آخر حاوي على معقد تيللوريت البوتاسيوم Potassium tellurite لتظهر مستعمرات *C.diphtheria* بشكل مستعمرات سوداء.

العلاج :

العلاج يجب البدء به أسرع ما يمكن لإنقاذ حياة المريض وذلك حال ملاحظة الأعراض والشك بالمرض، هنا لا تكفي الصادات بل يجب البدء باستخدام الترياق (مضاد الذيفان) AntiToxin وذلك لتعديل سمية الذيفان الحر غير المرتبط، ثم يلي ذلك التدخل باستخدام المضادات الحيوية لاستئصال الجرثومة.

اللـيستريـا Listeria

- أهمها الليستيريا المستوحدة *L.monocytogenes*

الصفات الشكلية والزرعية :

- عصيات إيجابية الغرام اسطوانية، هوائية مخيرة ، غير مبوغة.
- متحركة بشكل مميز .
- حالة للدم عند نموها على الآغار الدموي.
- تتميز بقدرتها على العيش والتكاثر بدرجة حرارة البراد (+4 م) لذا يمكن أن تنتقل بواسطة المثلجات اللحوم والأجبان المبردة.
- هي طفيليات داخل خلوية تشاهد بهيولى خلايا المضيف .

الآلية الإمراضية :

- يتم التقاط الجرثوم هضمياً ، وكثير من الأشخاص يشكلون حملة لا عرضيين لها في الحالة الطبيعية ، وغالباً تصيب الحوامل وقد تنتقل للأجنة وحديثي الولادة ، كما يصاب بها مثبطي المناعي.
- تمتلك الليستيريا بروتين سطحي في جدارها يرتبط مع مستقبل على الخلية الظهارية ، محرضاً البلعمة داخل البالعات، يصبح عندها الجرثوم داخل الخلية محاطاً بالبيلوع (الجسيم البالع) Phagosome.
- تحرض درجة الـ pH المنخفضة الجرثوم على إنتاج ذيفان سام للغشاء يدعى Listerolyson O يحل غشاء البيلوع مما يسمح للجرثوم بالهروب من البلعمة.
- تهرب الجرثومة إلى الهيولى حيث تتكاثر فيها، تُحدث الجرثومة في الغشاء الخلوي نتوءات تدعى أرجل كاذبة خيطية Filopods ،تقوم الخلايا الظهارية المجاورة والبلاعم بابتلاع هذه الأرجل الكاذبة الخيطية، تتحرر الليستيريا وتبدأ دورة جديدة في الخلايا المجاورة.
- هذه الآلية تساهم بانتقال الليستيريا من خلية لأخرى دون التعرض للأضداد والمتممة وكثيرات النوى ،لذا فالمناعة ضد الليستيريا مناعة خلوية.

الأعراض والأمراض:

- قد تسبب تجرثم دم أو التهاب سحايا بنسب كبيرة وبشكل أقل أخماج جلدية موضعية.
- ولكن معظم الإصابات لا عرضية وسليمة الإنذار بالنسبة للأم، قد تحدث بعض التظاهرات الهضمية (إسهال مائي ، حرارة، آلام بطنية) أو أعراض مشابهة لنزلة البرد.
- قد يحدث استيطان لا عرضي في المهبل ينتقل للجنين فيحدث اجهاض مباشر ،أو تنتقل للوليد وتسبب التهاب سحايا.

التشخيص والعلاج :

- يتم عزل الجرثومة من الدم أو السائل الدماغي الشوكي ، عند زرعها على الآغار الدموي تبدي إنحلال دموي نمط β ضيق ومستعمرات صغيرة.

- العلاج باستخدام الأمبيسيلين ، أو السيفالوسبورينات ، أو co-trimazole.

عصيات +G غير مبوغة أخرى

- ***Propionibacterium*** هو جنس من العصيات لاهوائية أو دقيقة الاحتياج للهواء.

تشكل جزء من الفلورا الطبيعية للجلد ، أحدها *P.acne* تعتبر كسبب ممرض مشارك في العد الشائع.

في حالات نادرة ممكن أن تسبب التهاب شغاف القلب ، وأخماج الزروع الصنعية.

- ***Lactobacillus العصيات اللبنية*** تشكل جزء من الفلورا المتعايشة للأغشية المخاطية عند الإنسان ، وهي تنتج كميات كبيرة من حمض اللبن خلال التخمر ، فتساعد على بقاء *pH* حمضي للظهارة المخاطية الطبيعية ، كما أن الحموض المنتجة قد تلعب دوراً في تطور النخور السنية.

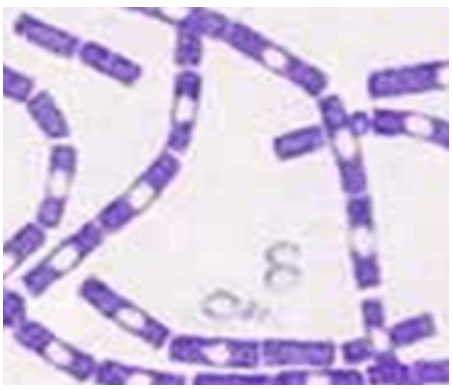
ثانياً : العصيات الإيجابية الغرام المبوغة Spoore Forming Rods

العصويات Bacillus

يهمنا طبياً منها نوعين :عصيات الجمرة *Bacillus anthracis* وَ العصيات الشمعية *B. cereus*

وهي بشكل عام عصيات إيجابية الغرام ، تشكل أبواغ داخلية Endospores ، وهي إما لاهوائية مجبرة أو لا هوائية متحملة للهواء ،تنتشر بشكل واسع ي الترة والماء.

عصية الجمرة الخبيثة Bacillus anthracis



العامل المسبب للجمرة الخبيثة ، وترتبط عند الإنسان باستخدامها كسلاح جرثومي وإرهابي، حيث تم استخدامها عام 2001 بهجمة ارهابية في الولايات المتحدة بواسطة طرود بريدية مرسلة حاوية على مسحوق أبواغ .

الصفات الشكلية والزرعية:

- عصيات +G، غير متحركة ، هوائية مخيرة .
مبوغة حيث تنتشر أبواغها في الأماكن الموبوءة في التراب والنباتات الشوكية وأشعار وأصواف بعض الحيوانات.

- ثخينة كبيرة الحجم طولها (4-7) ميكرون ، مقطوعة الطرفين تصطف غالباً بشكل سلاسل.
- تمتلك محفظة مميزة مكونة من **عديد ببتيد** تساعدها في مقاومة البلعمة.

- تنمو على الأوساط الزرعية وتشكل مستعمرات كثيفة رمادية خشنة ، غير منتظمة الحواف ، غير حالة للدم.
- تتميز أبواغ الجمرة الخبيثة *B.anthracis* بأنها شديدة المقاومة يمكن أن تبقى في التربة لسنوات وحتى عشرات السنين ، تهدد العاملين في الصوف والجلد والعظام وأحشاء الحيوانات.
- تعتبر الجمرة الخبيثة مرض يصيب بشكل أكبر الحيوانات العاشبة حيث تتناول النباتات الموبوءة وتلتقط الأبواغ وتنتش.

الآلية الإمراضية :

تنتقل العصيات للإنسان بعدة طرق :

1- **الطريق الجلدي** : أذية جلدية تدخل فيها الأبواغ للجسم من صوف أو شعر أو جلد الحيوانات.

2- **الطريق الهضمي** :عند تناول لحوم ملوثة بالأبواغ تحدث الجمرة الهضمية.

3- **الطريق التنفسي** : عند استنشاق الأبواغ مع الهواء إلى الرئتين.

تعتمد الإمراضية على إنتاج الذيفان الجمري anthrax toxin الذي يتألف من ذيفانين خارجيين :

1- **عامل الوذمة Edema Factor (EF)**: يسبب زيادة تركيز cAMP داخل الخلايا، وبالتالي خروج السوائل من داخل الخلايا إلى خارجها ويتجلى ذلك بوذمة.

2- **العامل القاتل Lethal Factor**: هو بروتياز يثبط نمو الخلية ويقتلها.

3- **المستضد الواقي** : يحدث ثقوب في الخلية المضيفة ليساعد على دخول عامل الوذمة والعامل القاتل ،سمي كذلك لأن **الأضداد** المتشكلة ضد هذا البروتين تؤدي إلى عدم حدوث التأثيرات المرضية للذيفان وبذلك تقي من الجرثومة.

الأعراض والأمراض:

تظهر الإصابة بعدة أشكال :

1- الشكل الجلدي (الجمرة الخبيثة الجلدية):

95% من الحالات جلدية، تنتج عن دخول العصيات بأبواغها للجسم ببوابة الجلد ، تسبب تقرحات مميزة بشكل حطاطات تتطور بسرعة إلى تورم شديد غير مؤلم (بثرة خبيثة) لونها أسود كـ**الجمرة** التي تتقشر .

تغزو *B.anthracis* العقد اللمفاوية الموضعية ثم الدوران لتسبب تجرثم دم قاتل.

قد تبقى بعض الحالات موضعية وتشفى.

2 –الشكل الرئوي :

يدعى أيضاً مرض فارز الصوف Woolsorter's Disease وهو الشكل الأخطر.

ينتج عن استنشاق الأبواغ ، يتميز بأعراض صدرية غير نوعية : سعال جاف ، تتطور الحالة بسرعة إلى التهاب منصف نزفي في المنصف والعقد اللمفاوية ، الوفيات 100% في حال عدم العلاج.

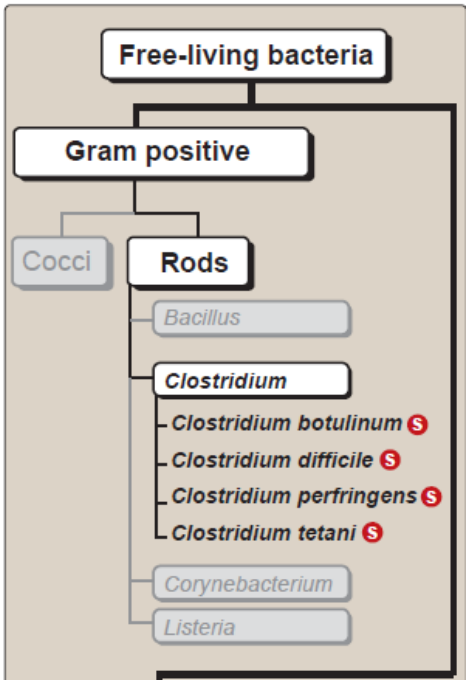
التشخيص والعلاج :

- لطاخة مباشرة من البثرة الخبيثة .
- بتلوين الغرام نشاهد عصيات كبيرة، إيجابية الغرام ، تتوضع بشكل سلاسل .
- لا تشاهد الأبواغ في اللطاخة لأن الأبواغ تتشكل في الظروف غير المناسبة.
- عند الزرع على الآغار الدموي ، نلاحظ أنها غير حالة للدم.
- العلاج : باستخدام أدوية متعددة مثل السيبروفلوكساسين أو الدوكسيسكلين أو الفانكوماسين أو الريفامبيسين.

العصيات الشمعية Bacillus cereus

- عصيات إيجابية الغرام ، مبوغة ، حالة للدم ، هوائية مخيرة
- تنتشر أبواغها بشكل واسع في التربة وتلوث البقول والحبوب.
- تنتج نوعين من الذيفانات المعوية ، تسبب بشكل شائع انسمامات غذائية حادة ، ينتج عنها تأثيرات مقيئة ومسببة للإسهالات.
- بشكل أقل تسبب أخماج انتهازية: شغاف ، سحايا ، ذات الرئة.

المطثيات Clostridium



- عصيات لاهوائية مجبرة ، إيجابية الغرام ، مبوغة.
- ذات نهايات مدورة ومتعددة الأشكال والأحجام.
- أبواغها شديدة المقاومة للجفاف والحرارة والمطهرات.
- منها المتحرك ، تشكل جزء من الفلورا المعوية ، توجد في التربة ، مياه الصرف الصحي.
- أهم أنواعها الممرضة للإنسان :

1- المطثيات الحاطمة *C.perfringens*

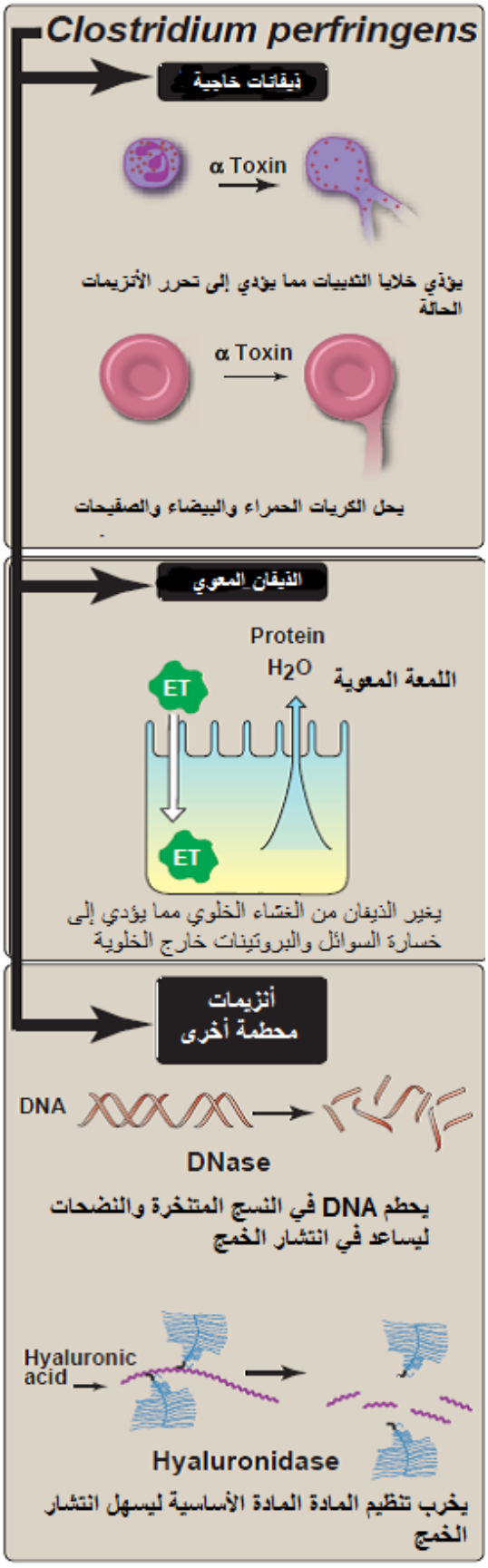
2- المطثيات الكزازية *C.tetani*

3- المطثية الوشيقية *C.botulinum*

4 – المطثية العسيرة *C.difficile*

المطثية الحاطمة *Clostridium perferingens*

مسؤولة عن 90% من العداوي الغازية التي تسببها المطثيات كالنخر العضلي، الغنغرينا الغازية (gas gangrene) ، كما تسبب تسمم غذائي.



الصفات الشكلية والزرعية:

عصيات إيجابية الغرام كبيرة (4-6 ميكرون) غير متحركة، ذات محفظة ، أبواغها شديدة المقاومة ، **مركزية** التوضع وافرة في الطبيعة والتربة، نادراً ما تشاهد داخل جسم الإنسان.

يشكل الشكل الإعاشي جزء من الفلورا للمهبل والقناة الهضمية .

الآلية الإمراضية :

تفرز ذيفانات خارجية وذيفانات معوية تساهم في الآلية الإمراضية.

1- الذيفانات الخارجية *Exotoxins*:

حوالي 12 ذيفان تساهم في انتشار واجتياح هذه الجراثيم للأنسجة، أهمها ذيفان ألفا ***Toxin α*** ،وهو عبارة عن أنزيم ليسيتيناز *Lecithinase* يحطم الليستين الموجود في أغشية خلايا الثديات مما يسبب انحلال الخلايا البطانية والكريات الحمراء والبيضاء والصفيحات.

2- الذيفانات المعوية *Enterotoxin*:

هو سبب التسمم الغذائي الشائع الناجم عنها ، عبارة عن بروتينات مفرزة صغيرة حساسة بالحرارة تؤثر بالجزء السفلي من الأمعاء الدقيقة.
السلالات المنتجة للذيفان المعوي مقاومة للحرارة والأبواغ بشكل خاص تبقى حية بالحرارة 100 لأكثر من ساعة.

3- ***أنزيمات محطمة*** : البروتياز ، هيالورنيداز ، كولاجيناز ، DNAse.

الأعراض والأمراض:

- توجد أبواغ المطثيات الحاطمة في التربة، وتترافق الغنغرينة الغازية عادةً مع جروح الحرب وحوادث السير والإجهاض العفن (غير العقيم) Septic abortion.

- ذراري المطثيات الحاطمة التي تسبب الغذائي تتوضع أبواغها في التربة أيضاً.

1- التسمم الغذائي :

يحدث بعد التلوث الغذائي بأبواغ الذراري المسببة للتسمم، تنجو الأبواغ من عملية الطهي وتنتش فيما بعد لتنمو المتعضية بأعداد كبيرة في الأطعمة المعاد تسخينها و خاصة أطباق اللحم.
تفرز هذه الذراري الذيفان المعوي لتسبب خمجاً معوياً يتظاهر بانسمام غذائي.
هذا الذيفان لديه آلية عمل تشبه عمل ذيفان العنقوديات المذهبة بدوره كمستضد فائق Super Antigen
بعد فترة حضانة 8-18 ساعة من تناول الغذاء الملوث تظهر أعراض التسمم الغذائي: غثيان، مغص بطني ، مع إسهال و إقياء نادر ، الهجمة تكون محدودة ذاتياً تشفى بغضون 1-2 يوم.

2- الغنغرينا الغازية Gas gangrene (الموات الغازي)(التنخر Myonecrosis) :

تدخل الأبواغ للأنسجة عن طريق تلوث من التربة أو انتقال داخل القناة الهضمية، إلى النسج المرضوضة والجروح الشديدة والمتهتكة، والإصابات التي تسبب نقص تروية.
عند دخولها تفرز ذيفانات وأنزيمات الهادمة التي تمكنها من اجتياح الأنسجة في غضون ساعات إلى أيام .
تؤدي إلى تخرب وتموت الخلايا شديد ، كما تقوم باستهلاك وتخمير المواد المكونة للخلايا من سكاكر وحموض أمينية ومواد دسمة لينتج عن هذه العمليات الاستقلابية غازات تنطلق وتشكل فقاعات ضاغطة ، تعطي شعور بالفرقعة وتجعد عند الضغط ، تراكم الغاز بحد ذاته عامل إمراضي مساهم .
تكون الإفرازات غزيرة وذات رائحة كريهة .

مع تطور المرض وازدياد النفوذية الشعرية يتم حمل الذيفانات لأعضاء أخرى لتزداد وتتعمم الأذية بشكل أكبر (قد ينتج قصور كلوي أو انحلال دموي داخل الأوعية).
قد تؤدي الأعراض في النهاية إلى الموت في حال عدم المعالجة.

من العوامل المساعدة على إنتاش الأبواغ وتكاثر الجراثيم داخل الجرح :

1- نقص الأوكسجين وحدوث الوسط اللاهوائي الذي يؤمنه عمق الجرح والأنسجة المتموتة.

2- نقص التروية.

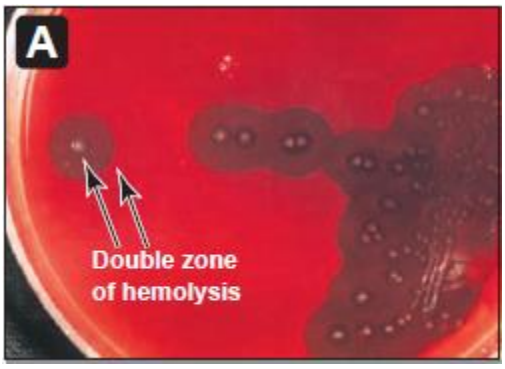
3- تفاعل *pH* الحامضي.

4- وجود جراثيم مشاركة وخاصة المقيحة.

5- اضطراب المناعة الموضعية أو العامة (الداء السكري ، الشيخوخة).

التشخيص المخبري :

- لا يجري التشخيص إلا لعينات من الطعام المتبقي في حالات التسمم.
- في حالات الموات الغازي يجب الاعتماد على الأعراض السريرية وعدم الانتظار لنتائج الزرع لبدء العلاج.



- يجرى تلوين الغرام لتحري وجود عصيات إيجابية الغرام لا يمكن مشاهدة الأبواغ لأنها تتشكل في الظروف غير المناسبة.
- عند إجراء الزرع اللاهوائي على الآغار الدموي تنتج مستعمرات محاطةبانحلال دموي مضاعف بسبب انتاج ذيفانين : ذيفان α Toxin حال جزئي للدم + بيرفيرينجوليزين Perfringolysin O حال كلي للدم

العلاج :

معالجة حالات التسمم الغذائي عرضية دون استخدام الصادات.

في حالة الموات الغازي يجب التدخل السريع لإيقاف الخمج وإنقاذ ما يمكن من الأنسجة : تتم عملية تنظيف الجرح وإزالة الأجسام الأجنبية، ثم يليها إزالة النسج المتموتة وتعريض الجرح لـ O_2 ويرافق ذلك إعطاء المريض إعطاء المضادات الحيوية (بنسلينات + أمينوغليكوزيد+ ميترونيدازول) .

الوقاية :

بالنسبة للموات الغازي : يجب تنظيف وتنضير الجرح بشكل جيد وإعطاء البنسلين وقائياً.
بالنسبة للتسمم الغذائي : يجب طهي الطعام جيداً لقتل الجراثيم والأبواغ.

المطثية الكزازية *Clostridium tetani*

تسبب مرض الكزاز *tetanus* أو الفك المقفل ، تنتج الإصابة عن تلوث الجروح وحتى الصغيرة منها بالأبواغ.

عصيات إيجابية الغرام ، مبوغة ،أبواغها مقاومة بشدة للحرارة والمطهرات.

تنتشر بكثرة في الطبيعة والتربة بأنواعها ، وتشاهد في أمعاء كثير من الحيوانات لذا تنتشر في روثها، وبحالات نادرة في أمعاء الإنسان.

أبواغها تكون طرفية منتفخة تعطي المطثيات الكزازية مظهراً شبيه بمضرب التنس.

الانتقال والآلية الإمراضية:

تدخل الأبواغ المنتشرة في التربة عن طريق جرح ملوث قد يكون صغير ، تنتش البوغة بسبب توفر الظروف المناسبة ويسهل ذلك وجود أنسجة متنخرة ونقص تروية دموية في الجرح و وجود جراثيم مشاركة أخرى وأجسام أجنبية.

تبدأ الجراثيم المنتشة بإفراز **ذيفان الكزاز** ***Tetanospasmin***:يتألف من وحدتين (A+B):

الوحدة B الوحدة الثقيلة وهي تشكل وحدة الارتباط التي ترتبط مع العصبونات هو غير سام ولكن مستمنع (مولد للأضداد).

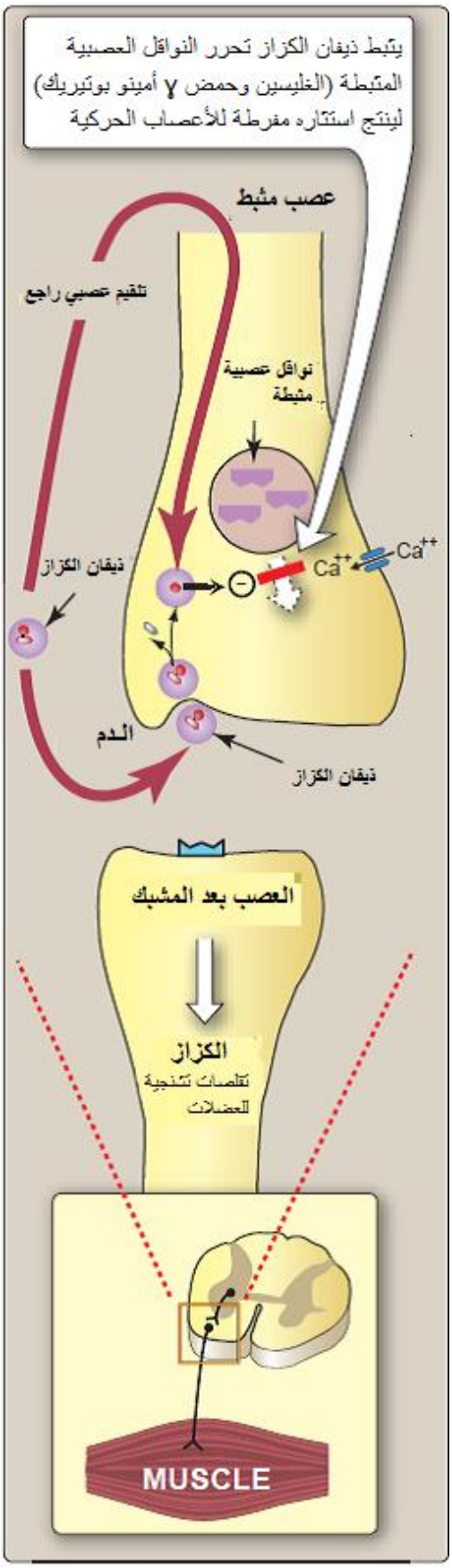
الوحدة A: الوحدة الخفيفة وهي وحدة الفعالية (ذات التأثير السام) آلية عملها تثبيط تحرر الناقل العصبي في المشابك التثبيطية لينتج عنه تقلص شديد ومطول ، حيث تملك هذه الوحدة فعالية بروتياز تقوم بشطر البروتينات في الحويصلات المشبكية الصغيرة وتلغي جريان النواقل العصبية **المثبطة** مثل الغليسين وحمض γ أمينو بوتيريك γ aminobutiric acid، مما يسمح لأقل المحرضات بتوليد استجابات شديدة وغير متناسقة فتصاب العضلات بتشنج مستمر.

هذه الجراثيم غير غازية ، أي أن إمراضيتها تكمن في الذيفان الكزازي شديد السمية .

الأعراض السريرية :

بعد فترة حضانة تتراوح من 4 أيام إلى عدة أسابيع ، تبدأ الأعراض العصبية بالظهور وأهمها الفك المقفل Lockjaw
ترتبط الفترات الأقصر مع المرض الشديد والجروح القريبة من الجملة العصبية.
تبدأ التشنجات بالعضلات القريبة مكان الجرح ثم يمتد التكزز العضلي المؤلم ليشمل باقي العضلات الإرادية ، بحيث أن أي منبه خارجي (ضجة أو ضوء ساطع) يساهم في حدوث التشنجات وأحياناً اختلاجات.
تحدث الوفاة بنسبة 50-60% بسبب شلل في عضلات الصدر التنفسية مما يؤدي إلى اختناق المريض.
غالباً ما يحدث تشنج ظهري يؤدي تقوس في الظهر بسبب تشنج العضلات الباسطة للظهر.
يمثل الكزاز **الشلل التشنجي**.

الفك المقفل



التشخيص المخبري :

يعتمد بشكل كبير على الأعراض السريرية والقصة المرضية لضرورة البدء بالعلاج بسرعة كبيرة، قد يسبب جرح تافه المرض.
تتميز عصيات الكزاز كما ذكرنا سابقاً بأنها عصيات إيجابية الغرام أسطوانية طويلة ذا ت أبواغ طرفية مميزة لتشبه مضرب التنس.

يمكن الزرع على الآغار الدموي في وسط لاهوائي.

العلاج:

يعطى المريض مضاد ذيفا ن (الترياق) Antitoxin الذي يقوم بتعديل فعالية الذيفان غير المرتبط، كما تتم عملية تنظيف وتنضير الجرح.

يعطى المريض علاج داعم بالمضادات الحيوية : البنسلينات والميترونيدازول.

تعالج الأعراض بإعطاء مهدئات ومرخيات عضلية مع الانتباه على المحافظة على تهوية جيدة للمريض.

الوقاية:

- يمكن الحصول على مناعة دائمة بواسطة اللقاح ضمن اللقاح الثلاثي *DPT* : حيث يعطى الإنسان ذوفان الكزاز (ذيفان معطل بالفورم ألدهيد) .
- يجب تنظيف وتطهير الجروح وخاصة الملوثة بالتراب
- إعطاء الترياق الوقئي عند التعرض لجرح ملوث
- إعطاء مضادات حيوية وقائية.

المطثية الوشيقية *Clostridium botulinum*

تسبب التسمم الوشيقي *Boltulism* ، الذي ينتج عن ذيفان عصبي شديد السمية ويعتبر أكثر السموم تأثيراً حيث أن كمية ميكروغرامات كافية لقتل إنسان.

لا داعي للتماس مع الجرثومة نفسها لحدوث التسمم ، يكفي تناول طعام حاوي على الذيفان.

تنتشر المطثية الوشيقية *C.botulinum* بشكل واسع في التربة والراسب المائي وأبواغها تلوث غالباً الخضروات واللحوم والأسماك.

وسط ظروف مناسبة وبيئة لاهوائية و درجة *pH* قلوية أو معتدلة تنتش الجرثومة ويتم إنتاج الذيفان خلال النمو الانتاشي.

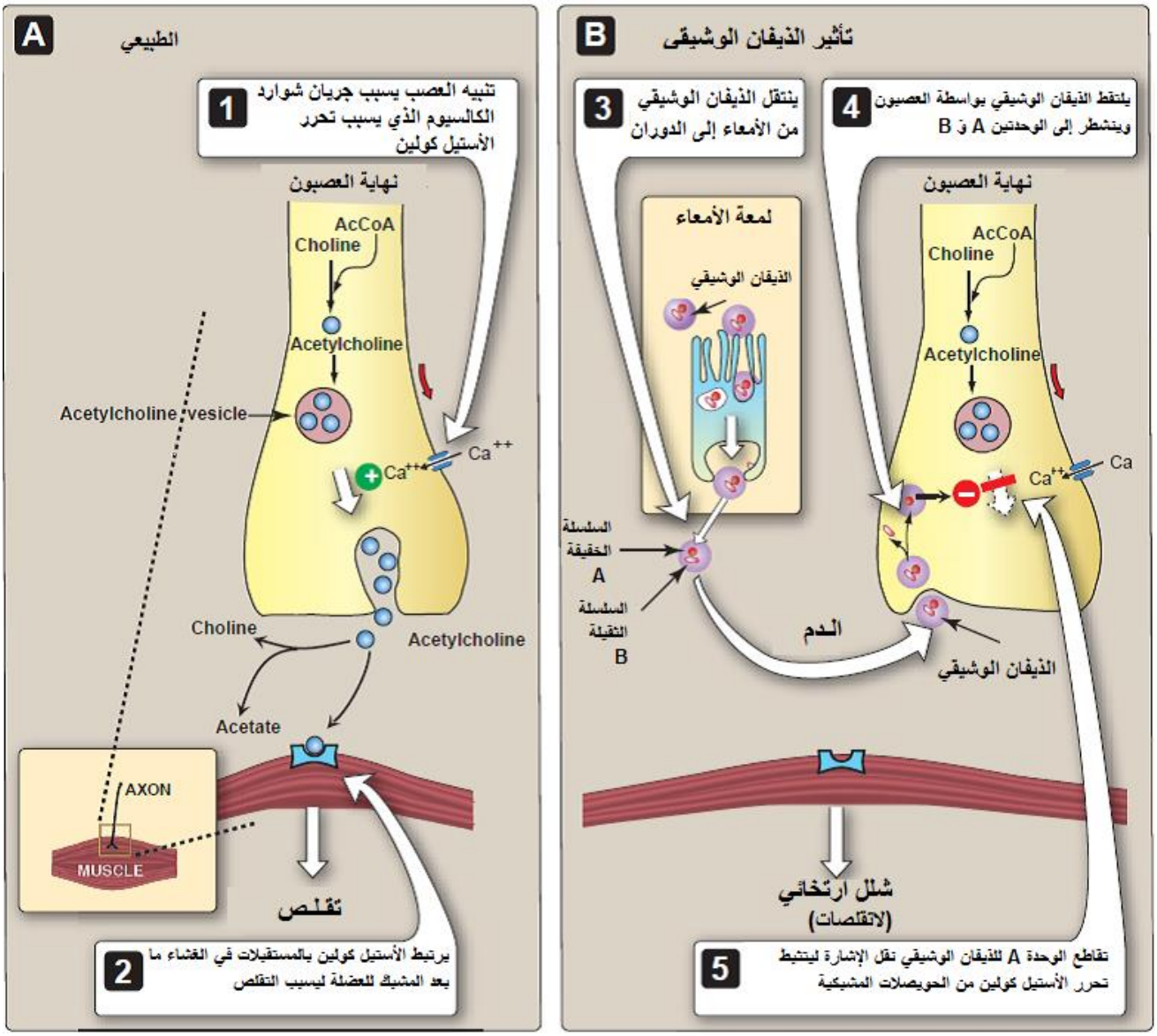
تشبه سابقاتها ، عصيات إيجابية الغرام مبوغة ، تقاوم أبواغها الغلي لساعات.

الآلية الإمراضية:

أهم المواد المفرزة المساهمة هو **الذيفان الوشيقي** ذو طبيعة بروتينية ومستضدية ، له العديد من الأنماط المصلية (A←G) غالباً تنتج إصابة الإنسان عن الأنماط A وَ B وَ C الذيفان مقاوم للحموضة والأنزيمات الهاضمة.
يعمل بآلية مشابهة لذيفان الكزاز :

يتكون من وحيدتين: وحدة A تملك الفعالية + وحدة B وحدة الارتباط ، ويملك الذيفان فعالية بروتياز يشطر البروتينات التي تتوسط تحرر الأستيل كولين لينتج عنه فشل في النقل العصبي، حيث يؤثر الذيفان على المشابك الكولينية المحيطية فيمنع بذلك تحرر الأستيل الكولين في نقاط الاتصال العصبي العضلي ليمنع بذلك التقلص ويسبب **شلل ارتخائي**.

تنتقل عن طريق الأغذية المعلبة المفرغة من الهواء ،التي تكون الجرثومة قد انتشت ابواغها وانتجت الذيفان الوشيقي الذي يمتص على مستوى الأمعاء ، لينتقل إلى مكان تأثيره.



الأعراض السريرية :

يأخذ التسمم الوشيقي Botulism السياق التالي :

1- **مرحلة حضانة** : تتراوح من 12 -36 ساعة.

2- **ظهور علامات هضمية**: إسهال أقياء.

3- **علامات عصبية**: صعوبة في تركيز الرؤية(بسبب عدم تناسق عضلات العين)-صعوبة في البلع – شلل في العضلات المخططة يصل للعضلات التنفسية قد تحدث الوفاة بسبب توقف تنفسي أو قصور قلبي.

لا تترافق الإصابة مع ظهور حرارة أو علامات خمجية.

يتجلى التسمم الوشيقي عند الولدان : وهو أكثر أشكال الذيفان الوشيقي شيوعاً ، ينتج عن التغذية المبكرة للطفل بأغذية مثل العسل غالباً الحاوي على أبواغها، وتسمى بمتلازمة الطفل المترهل Floppy Baby ، تكون الفلورا الجرثومية في أمعاء الطفل في بداية نموها وتطورها مما يسمح باستيطان المطثية الوشيقية *C.botulinium* من دون منافسة لتبدأ بانتاج الذيفان الذي يمتص ببطء في الأمعاء ليؤدي ضعف في التغذية والرضاعة وضعف عام ونعاس و ضعف المقوية العضلية وشلل قد يتطلب دعماً تنفسياً.

من النادر أن يحدث التسمم الوشيقي نتيجة تلوث الجرح بأبواغ الوشيقية.

التشخيص المخبري :

يعتمد على كشف الذيفان في مصل المريض أو الأغذية الملوثة أو براز الأطفال الرضع، عادة ما يأخذ الغذاء الملوث بالذيفا ن الوشيقي لوناً مختلفاً ويطلق رائحة كريهة.

يتم كشف وجود الجرثومة بشكل خاص في المحتوى المعوي للأطفال الرضع ، وزرع الجرثومة يتم بالطرق اللاهوائية.

يمكن استخدام تقنيات الـPCR وَالـ ELISA للكشف عن مستضدات *C.botulinum* أو ذيفانها.

العلاج:

عرضية لمعالجة الشلل + إعطاء المصل المضاد للذيفان Antitoxin الذي يعدّل من فعالية الذيفان غير المرتبط ويجب تطبيقه بأسرع ما يمكن.

لا فائدة من استخدام المضادات الحيوية لأن الجرثومة قد تكون انتجت الذيفان وماتت.

الوقاية :

- تعقيم الأغذية بشكل مناسب حيث يتم القضاء على الأبواغ بالتعقيم بالصاد الموصد
- الغليان لـ 20 دقيقة كافي لتعطيل الذيفان.
- تجنب الأطعمة والمعلبات التالفة كملاحظة وجود انتفاخ في المعلبات.

- ذيفان الوشيقية غير مستمنع لذا لا توجد لقاحات، ولا تعطي مناعة تحمي تحميمن اصابات لاحقة.

Clostridium difficile المطثية العسيرة

- ❖ يعتبر الإسهال عرض شائع للمعالجة بالمضادات الحيوية ، ويتراوح من إسهال خفيف حتى التهاب قولون غشائي كاذب PMC *Pseudomembranous colitis*.
- ❖ تشير التقديرات إلى أنّ الـ *C.difficile* هي المسؤولة عن حوالي ربع حالات الإسهال الناتج عن استعمال المضادات الحيوية في المشافي ، وتقريباً جميع حالات التهاب القولون الغشائي الكاذب PMC
- ❖ تعتبر المطثية العسيرة إحدى مكونات الفلورا الطبيعية للأمعاء الغليظة ، عندما تقوم المضادات الحيوية بتثبيط الأنواع الأكثر سيطرةً، عندما تتكاثر *C.difficile*
- ❖ تنتج السلالات الممرضة ذيفانين A وَ B وهما عديدي ببتيد :

الذيفان A: هو ذيفان معوي يسبب إفراز السوائل بغزارة ويحرض رد فعل التهابي.

الذيفان B: ذيفان سام للخلايا حيث يسبب اضطراب في اصطناع البروتين.

- ❖ تساهم جميع المضادات الحيوية في الإسهالات والتهاب القولون، أكثر الأدوية المتهمة بذلك هي الأمبيسيللين والكلندامايسين والسيفالوسبورينات.
- ❖ يلاحظ خروج مفرزات أغشية كاذبة: عبارة عن مخاط وليفين وخلايا التهابية وبقايا خلايا.
- ❖ يبدأ التهاب القولون الغشائي الكاذب غالباً بعد إيقاف المعالجة الدوائية، ونتيجة ثباتية واستمرارية أبواغ المطثية العسيرة *C.difficile*

التشخيص :

يجرى على البراز بالكشف عن الجرثومة بالزرع اللاهوائي، و الأسرع من ذلك تحري وجود الذيفان في البراز بطرق مناعية ELISA

المعالجة:

- ▪ ايقاف المضاد الحيوي المتهم .
- ▪ المعاوضة بالسوائل.
- ▪ إعطاء الميترونيدازول والفانكومايسين.
- ▪ إعطاء فلورا طبيعية قد تساعد في الشفاء.

المكورات السلبية الغرام

- ننتقل الآن لدراسة مجموعة أوسع من الجراثيم وهي الجراثيم سلبية الغرام، ونبدأ بدراسة المكورات سلبية الغرام.
- أهمها النيسيريات Neisseria

النيسيريات Neisseria

- مكورات سلبية الغرام هوائية ، تصطف بشكل أزواج غير متحركة، وإيجابية الكاتالاز، ايجابية الأوكسيداز .

هناك نوعان ممرضان للإنسان :

- ✓ **النيسيريات السحائية** *N.meningitidis* أو تدعى أيضاً المكورات السحائية *Meningococcus*
- ✓ **النيسيريات البنية** *N.gonorrhoea* أو المكورات البنية *Gonococcus*

- تتميز النيسيريات السحائية عن النيسيريات البنية بقدرتها على تخمير المالتوز.

النيسيريات البنية Neisseria gonorrheae

هي العامل المسبب للسيلان البني، ينتقل بواسطة الاتصال الجنسي ، أو بشكل أقل تواتراً من الأم للطفل أثناء المرور بقناة الولادة.

الصفات الشكلية والزرعية

تتوضع بشكل مزدوجات متقابلة تأخذ شكل حبات البن، غير متحركة، وليس لها محفظة ، غير مبوغة، مشعرة pili وهي عبارة عن استطالات تشبه الشعرة تعزز من التصاق النيسيرية بخلايا الثوي.
تعتبر جراثيم نيقة fastidious لا تقاوم وتنجو خارج جسم الإنسان وهي حساسة للجفاف.
تتطلب أوساط خاصة لزرعها (آغار شوكولاتي) وجو يحوي غاز CO_2 بنسبة 5-10% ، وهي بطيئة النمو نسبياً.

الآلية الإمراضية :

عوامل الفوعة تتمثل بـ:

1- الأهداب Pili:

- أحد أهم عوامل الفوعة حيث تتوسط عمليات الالتصاق على خلايا المخاطية وتعاكس البلعمة.
- سلالات المكورات البنية الحاوية على الأهداب هي ممرضة وغير الحاوية على الأهداب غير ممرضة.
- تسهل الأهداب والبروتينات الغشائية التصاق الجرثوم بخلايا البطانية المخاطية في الإحليل والمستقيم وعنق الرحم والملتحمة.

2- قليل السكاريد الشحمي LipoOligoSaccharide LOS:
شكل معدل من الذيفان الداخلي وهو أضعف من ذلك الموجود عند المكورات السحائية LPS
3- برتينات الغشاء الخارجي III,II,I:
توجد في الغشاء الخارجي وفي الاستطالات الهدبية، توجه عمليات الاجتياح بواسطة الاندخال الخلوي endocytosis، يلعب البروتين II دوراً في التصاق الجرثوم على الخلايا وهو كمستضد يخضع لتغييرات مستمرة.
4- إفراز البروتياز IgA:
يستطيع بروتياز الـ IgA الذي ينتجه الجرثوم حلمهة IgA الإفرازي.
5- البروتين المسامي Porin A:
يوجد في الجدار الخلوي ويعطل المركب C3b من جملة المتممة ولذا وجوده يجعل السلالات الحاوية عليه معدية ومنتشرة أكثر من غيرها.

البنية المستضدية :

ليس للنيسيرية البنية أي محفظة عديد السكاكر ، ولكن لها أنماط مصلية تبعاً لنوع المستضدات البروتينية الهدبية.
يحصل تغيير مستضدي ملحوظ في تلك البروتينات الهدبية نتيجة إعادة ترتيب مورثي، ذلك ما يفسر وجود أكثر من 100 نمط مصلي وبالتالي صعوبة الحصول على لقاح.

الأعراض السريرية :

تستوطن المكورات البنية الغشاء المخاطي للقناة التناسلية أو المستقيم ، حيث تسبب خمج موّضع مع انتان قيحي ، وقد تقود إلى غزو النسج والتهاب مزمن وتليف ،

- تتظاهر الإصابة بما يعرف **السيلان البني Gonorrhea**:
  - **عند النساء :**
    - ✓ نسبة النساء أكثر من الذكور وغالباً ما يكنّ **لاعرضيين** وهن يلعبن دور مستودع لنقل المرض.
    - ✓ تتظاهر بالتهاب إحليل – عنق رحم – داء حوضي التهابي.
    - ✓ يتوضع في عنق الرحم ويسبب مفرزات مهبلية قيحية.
    - ✓ أكثر اختلاط هو الانتان الصاعد للبوقين وقد تؤدي لانسداد بوق وعقم أو حمل خارج الرحم.
  - **عند الرجال:**
    - ✓ التهاب إحليل – بربخ –بروستات –يتظاهر بألم شديد مع عسر تبول مع مفرزات قيحية من فوهة الإحليل.
    - ✓ قد يتطور المرض ليسبب العقم.
- هناك إصابات أخرى تتظاهر بـ : التهاب الملتحمة عند الوليد، اصابات شرجية أو بلعومية أو انتان منتشر بالبنيات.

التشخيص المخبري :

- **تلوين الغرام** للمفرزات القيحية ومشاهدة مكورات سلبية الغرام ضمن الكريات البيضاء المفصصة.

- **الزرع :** سريع ومباشر للمفرزات القيحية على الآغار الشوكولاتي مضاف له مضادات حيوية معينة لتثبيط نمو الفلورا الطبيعية يدعى هذا الوسط تاير- مارتن Thayer-Martin، وحضن بجو 5% أوكسجين و 10% ثاني أوكسيد الكربون ويعتبر المعيار التشخيصي لها.
- تستهلك الغلوكوز ولا تستهلك المالتوز أو اللاكتوز أو السكاروز .

العلاج :

السيفالوسبورينات (سيفترياكسون) أو البنسلينات ، وعند وجود حساسية يمكن استعمال السيبروفلوكساسين أو السبيكتينومايسين.

يرافق انتقال المكورات البنية وجود عدوى بالكلاميديا لذا يجب إضافة التتراسيكلين أو الدوكسي سيكلين.

يجب الاعتماد على نتائج الزرع واختبار الحساسية لاختيار وتعديل المضادات الحيوية.

النيسيريات السحائية *Neisseria meningitidis*

تشبه النيسيريات البنية ولكن مع وجود **محفظة** عديدة سكاريد LPS

عوامل الفوعة:

1- **المحفظة عديدة السكاكر**: تمكنها من مقاومة البلعمة.
2- **الذيفان الداخلي** : يسبب حمى وصدمة وتغييرات مرضية أخرى.
3-**إفراز البروتياز IgA**: الذي يساعد الجراثيم على الالتصاق بأغشية السبيل التنفسي بواسطة تخريبه للغلوبولين IgA الإفرازي.

البنية المستضدية:

هناك على الأقل 13 نمط مصلي منها المكورات السحائية تبعاً لنوع العديد السكاريد المحفظي.

الأعراض السريرية :

الإنسان هو الثوي الوحيد للنيسريات السحائية.
تنتقل بالقطيرات المحمولة بالهواء(رذاذ) وتستعمر أغشية البلعوم الأنفي لتصبح جزءاً من الفلورا العابرة في السبيل التنفسي العلوي.
الحملة اللذين استعمرت الجراثيم عندهم هم عادة لا عرضيون ، ولكن يمكن أن يدخل الجرثوم إلى الدوران الدموي ثم ينتشر إلى مناطق معينة كالسحايا والمفاصل أو كامل الجسم.
يبقى 5% من الحملة مزمنين ويشكلون مصدر للعدوى، وترتفع نسبة الحملة إلى 35% في التجمعات المغلقة كالتجمعات العسكرية والمدارس أو مواسم الحج.

1- التهاب السحايا:

تصل النيسيريات إلى الأغشية السحائية عن طريق الدم ، حيث تصل كما ذكرنا بواسطة الرذاذ من الحامل لشخص آخر.

تعتبر النيسيريات والعقديات الرئوية سبب 80% من التهابات السحايا عند الأشخاص فوق السنتين من العمر.

الأعراض : حرارة عالية – صداع – إقياء – صلابة النقرة (علامة مميزة)- زيادة الكريات البيضاء المعتدلة في السائل الدماغي الشوكي.

2- متلازمة ووترهاوس فريدريكسون Waterhouse-Friderichsen syndrome:

تتميز بحمى شديدة ، صدمة ، فرفريات منتشرة بشكل واسع ، تخثر منتشر داخل الأوعية ، نقص صفيحات ، قصور في الغدة الكظرية.

الفرفريات : جلد الطفل يصبح مبقع ببقع حمراء، ثم تأخذ اللون الأسود بسبب نزوف جلدية، هنا يكون المرض شديد وقد يودي بحياة المريض عند عدم المعالجة المناسبة.

الوقاية :

يستخدم لقاح مكون من محفظة المكورات السحائية لبعض الأنماط المصلية وخاصة في الجائحات وفي التجمعات.

كما يتم استخدام مضادات حيوية عند الأشخاص اللذين على تماس مباشر مع المريض.

التشخيص المخبري:

نجري فحص سائل دماغي شوكي لتحري وجود مكورات سلبية الغرام في لطاخة السائل الدماغي الشوكي.

زرع على الآغار الشوكولاتي ونمو مكورات سلبية الغرام إيجابية الأوكسيداز وتخمر سكر المالتوز عكس المكورات البنية التي لاتخمره.

العلاج :

البنسيلين G وهو دواء المختار لمعالجة المكورات السحائية ويندر وجود سلالات مقاومة للبنسلين.

السيفالوسبورينات فعالة أيضاً، الأمينوغليكوزيدات لا تجتاز الحاجز الدموي الدماغي بكمية كافية رغم فعاليتها .

انـــــــتـــــــهـــــت المحاضرة