

نمو الجراثيم وتغذيتها

Bacterial Growth & Nutrition

هو ازدياد عدد الجراثيم الناتج عن التكاثر الاجمالي لجماعة جرثومية متجانسة من نوع واحد وليس النمو الفردي لخلية جرثومية واحدة .

تتكاثر الجراثيم بالانشطار الثنائي Fission Binar وهي عملية تنقسم فيها الخلية الأم إلى خليتين ، ولأن كل خلية تعطي خليتين يقال عن الجراثيم أنها تنمو أسياً (نمو لوغاريتمي).

زمن التضاعف هو الزمن اللازم لتضاعف عدد الجراثيم ويدعى بزمن الجيل Generation time ويتراوح من ٢٠ دقيقة لـ E. coli حتى ٢٤ ساعة للمتفطرة السلية .

هناك جراثيم سريعة التضاعف إنتاناتها سريعة وجراثيم بطيئة التضاعف تكون إنتاناتها بطيئة وهذا يفيدنا سريريا في تحديد مدة الزرع عند التشخيص المخبري

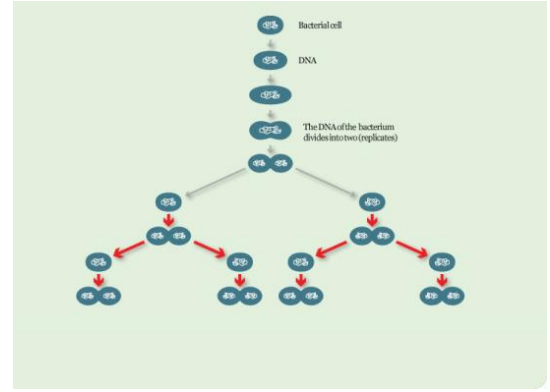
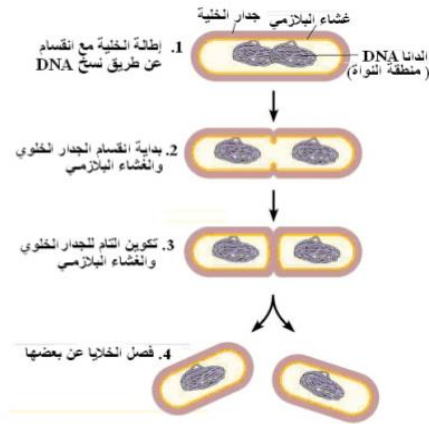
النمو البكتيري: الزيادة في عدد الخلايا الكلي وليس الزيادة في حجم الخلية او كتلتها.

التكاثر ← زيادة عدد الخلايا ← تكوين المستعمرات البكتيرية.

نمو وانقسام الخلايا البكتيرية عملية دورية ← أي أن الخلية الجديدة الناتجة قادرة على التكاثر، وتمتلك نفس الخصائص الفسيولوجية للخلية الأم.

الانشطار الثنائي Binary Fission :

تنشطر فيه الخلية المفردة إلى خليتين ممتثلتين, يتم اولا مضاعفة جميع المكونات الخلوية بما في ذلك المادة الوراثية Genome ، ثم يتم استطالة الخلية بحيث تتجمع المكونات الخلوية في طرفي الخلية، بعد ذلك يتم تكوين جدار عرضي يقسم طرفي الخلية إلى ان يتم تكوين خليتين متشابهتين تماما , قد تنفصل الخليتين عن بعضهما البعض او قد تبقى متصلتين, و تعتبر هذه الصورة من طرق التكاثر الأكثر شيوعا بين الأجناس البكتيرية المختلفة (فيما عدا بعض الاستثناءات).



زمن التضاعف : Generation Time

الزمن الجيلي (زمن المضاعفة) : وهو الزمن اللازم لإتمام دورة الانقسام من خلية أبوية إلى خليتين بنويتين. (هو الوقت المطلوب لكي تتضاعف الخلية أو تنقسم إلى خليتين - ٤ - ٨ - ١٦ - ٣٢ الضعف).

الخلية البكتيرية عند تواجدها في بيئة غذائية مناسبة وظروف بيئية ملائمة يتم التكاثر والانقسام بسرعة متزايدة وفي وقت قصير قد يصل إلى ١٠ - ١٥ بليون خلية/ملم.

يستدل من طول الزمن الجيلي على معدل النمو للكائن، حيث يتراوح طول الزمن الجيلي للخلايا البكتيرية تحت الظروف المناسبة من ٣٠ - ٦٠ دقيقة بينما في بعض الأنواع قد يصل إلى ساعات أو إلى أيام، والبعض يصل إلى خمس دقائق.

Number of generations (n)	Number of cells	Each division adds two new cells
0	1	
1	2	
2	4	
3	8	

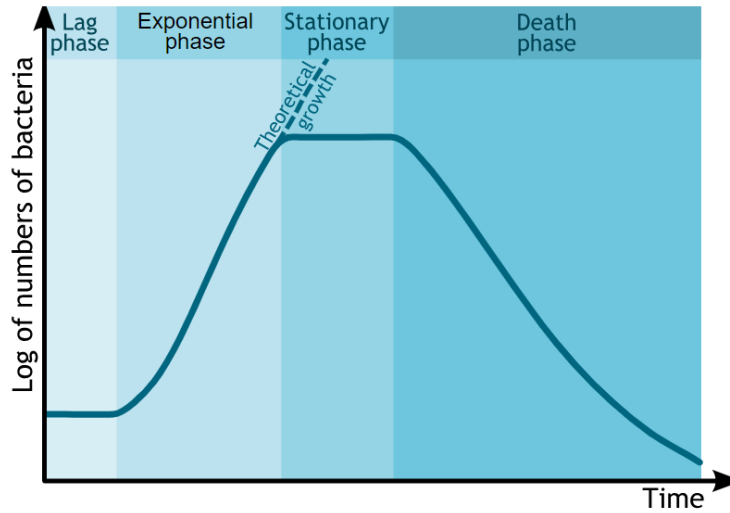
منحنى النمو البكتيري : Bacterial Growth Curve

يقصد بمنحنى النمو البكتيري الأطوار (المراحل) التي تمر بها البكتيريا (المستعمرة) أثناء النمو والانقسام

إذا لقت خلية بكتيرية واحدة في وسط غذائي وحضنت بدرجة الحرارة المثالية للنمو فإن الخلية تبدي خواص منحنى النمو الذي يتكون من أربعة اطوار تمر بها البكتيريا أثناء النمو وتتميز كل مرحلة (طور) عن الأخرى بعدة خواص وهي:

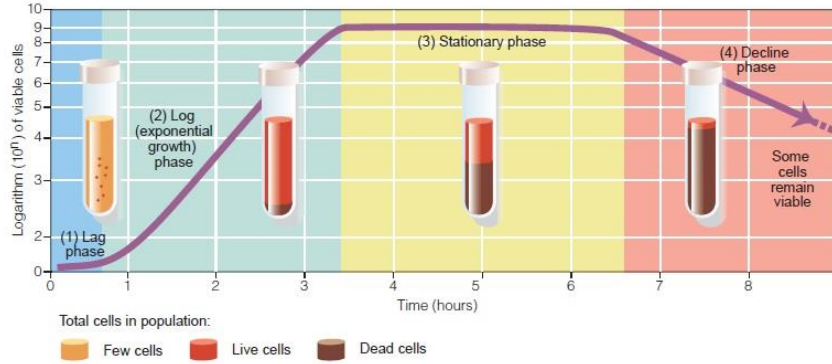
① الطور التمهيدي (طور التلؤ) : Lag-Phase :

- مرحلة التأقلم على الظروف الجديدة.
- لا تزداد اعداد الخلايا في هذا الطور ولكن تبقى ثابتة مؤقتا.
- بداية التغذية.
- ليست في حالة سبات لكنها تستعد للنمو والعمل على تخليق الأحماض النووية والأنزيمات ومرافقات الأنزيمات.



② الطور النشط (طور النمو اللوغاريتمي) : Logarithmic Phase :

- أنشط الأطوار.
- يزداد عدد الخلايا زيادة رأسية (المنحنى تصاعدي راسي بسرعة تزايدية) وبمعدل عال تحت الظروف المثالية من درجة الحرارة وتوفر الغذاء.
- الخلايا البكتيرية متماثلة من حيث التركيب الكيميائي والفعالية الحيوية, لذا تستخدم في هذا الطور لإجراء الاختبارات الميكروبيولوجية.
- توفر الغذاء والبكتيريا متأقلمة على الظروف وفي قمة النشاط والتكاثر.
- عدد الخلايا الجديدة أكبر بكثير من عدد الخلايا الميتة.



③ الطور الثابت (طور الاستقرار) : Stationary Phase

- يتباطأ معدل تكاثر الخلايا في هذا الطور.
- عدد الخلايا الميتة = عدد الخلايا الجديدة (يتساوى معدل الموت مع معدل النمو)
- المنحنى يأخذ الشكل الأفقي الثابت.
- تدهور الظروف في المستعمرة نتيجة: (قلة الغذاء نتيجة المنافسة -انخفاض الأوكسجين -تراكم الإفرازات - وتغيير الـ Ph).
- ليس هناك زيادة في معدل النمو ويرجع ذلك إلى قرب نفاذ المادة الغذائية واحتمالية إنتاج مواد ايسوية سامة نتيجة النمو فيتوقف الانقسام.

④ الطور الهابط أو طور التناقص (الموت) : Death Phase

- المنحنى يتجه إلى أسفل.
- زيادة عدد الخلايا البكتيرية الميتة في المستعمرة (معدل موت الخلايا اعلى من معدل انتاج خاليا جديدة)
- زيادة سوء الظروف وقلة او نفاذ المواد الغذائية الأساسية من الوسط وتراكم المواد السامة المثبطة للنمو
- في نهاية الطور يقل معدل موت الخلايا وسبب ذلك يعود إلى قلة اعداد الخلايا الحية المتبقية مما يجعل باقي المواد الغذائية في الوسط يكفي لاستمرار نشاطها وتصبح الخلايا الميتة في الوسط مصدرا غذائيا جديدا للخلايا الحية.

تغذية الجراثيم :**Nutritional Requirements for Bacteria الاحتياجات الغذائية للبكتيريا**

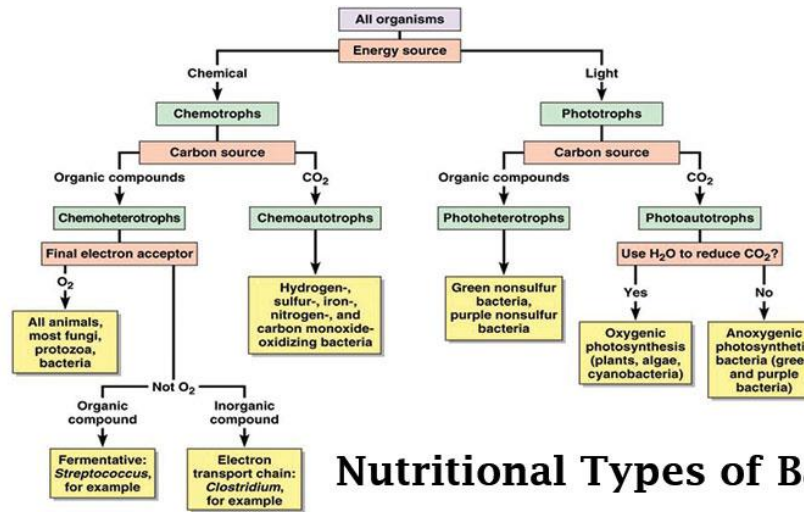
- البكتيريا عادة تتواجد في البيئات المحتوية على العناصر والمواد او المتطلبات الغذائية اللازمة للحصول على الطاقة والقيام بعملياتها الحيوية
- هناك مجالاً متسعاً من الاحتياجات الغذائية للبكتيريا المختلفة فبعضها يحتاج إلى بيئات غنية بالمواد الغذائية والبعض الآخر له متطلبات بسيطة من المواد غير العضوية. و يرجع ذلك للاختلافات في قدراتها التخليقية للمواد العضوية اللازمة لتغذيتها.
- ومنها ما يحتاج إلى كميات كبيرة من الأكسجين والبعض الآخر يهلك بوجود الأكسجين, وذلك لاختلاف قدراتها التأكسدية الاختزالية.
- ولهذا التباين الملحوظ في إحتياجات هذه الكائنات من الغذاء والهواء أوجد الباحثين طرقاً عديدة لتنمية هذه الكائنات في المعمل كل طريقة منها تلائم كل مجموعة أو نوع من هذه الكائنات.
- لكي تنمى البكتيريا في المعمل استعملت اوساط غذائية أطلق عليها اسم البيئات Media ومفردتها بيئة Medium تحتوي على الاحتياجات الغذائية اللازمة لتنمية كل مجموعة حسب احتياجاتها من الغذاء وهذه البيئات إما أن تكون سائلة أو صلبة أو شبه صلبة.
- تحتوي الخلية البكتيرية على من ٨٠- ٩٠% وزنها الكلي على الماء وهو من أهم محتويات الخلية من الناحية الكمية.
- تحصل البكتيريا على الماء من البيئة الطبيعية التي تعيش عليها.
- والماء يدخل محملاً بكل الجزيئات الغذائية الذائبة بالبيئة الطبيعية ويخرج منها محملاً بما تريد أن تخرجه الخلية، وكل العمليات الإنزيمية الكيميائية التي تتم بداخل الخلية يتم فقط في وجود كميات كافية من الماء.

العناصر الرئيسية :

- عناصر غذائية ضرورية تحتاجها البكتيريا بكميات كبيرة خلال نموها (الكربون - الأكسجين - النيتروجين - الهيدروجين - الفوسفور - الكبريت - البوتاسيوم - المغنيزيوم - الكالسيوم - الحديد)

العناصر الضئيلة :

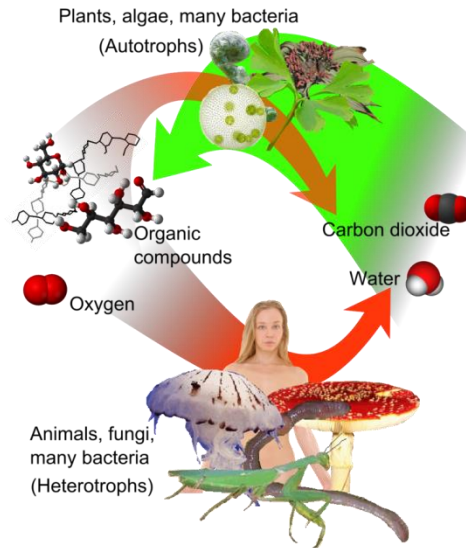
- ايونات معدنية تحتاجها البكتيريا بتراكيز ضئيلة لدرجة يصعب معها تحديد كميتها او قياسها لكن يجب اضافتها للبيئة (المنجنيز - الكوبالت - الزنك)



Nutritional Types of Bacteria

الحاجة إلى القدرة الاستقلالية :

إن مصدر الكربون بالنسبة لبعض أنواع الجراثيم هو الضوء والتركيب الضوئي فهي لا تحتاج إلى مواد عضوية للنمو لذلك تدعى الجراثيم ذاتية التغذية Autotrophic وهي جراثيم غير هامة طبيياً.



أما بالنسبة للجراثيم الهامة طبيياً فمصدر الكربون هو مواد عضوية كالكربوهيدرات لذا تدعى بالجراثيم غيرية التغذية Heterotrophic .

إن مصدر الهيدروجين والأكسجين فهو الماء ، أما مصادر الأزوت فهي كثيرة وأهمها النتريت والنترات وغاز الأزوت الموجود في الجو وغاز النشادر.

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

كما تحتاج الجراثيم الهامة طبيياً إلى قدرة لتركيب جزيئات مثل ATP والغلوكوز وغيرها. ويتطلب تشكيل هذه الارتباطات قدرة مصدرها تفاعلات كيميائية لذلك تسمى هذه الجراثيم كيميائية التغذية Chemotrophic لتمييزها عن ضوئية التغذية Phototrophic .

تحتاج الجراثيم إلى واحدة على الأقل من الآليات الثلاث التالية لتوليد القدرة اللازمة لنموها :

أ. التخمر Fermentation:

ب. التنفس Respiration:

ت. التركيب الضوئي Photosynthesis:

تحصل غالبية الجراثيم الطبية مثلاً عن طريق تخمير سكر الغلوكوز على القدرة اللازمة لتركيب ATP (أدينوزين ثلاثي الفوسفات) كما هو الحال بالنسبة لمصدر الكربون ، يبقى الغلوكوز مصدر القدرة الأساسي للجراثيم الطبية.

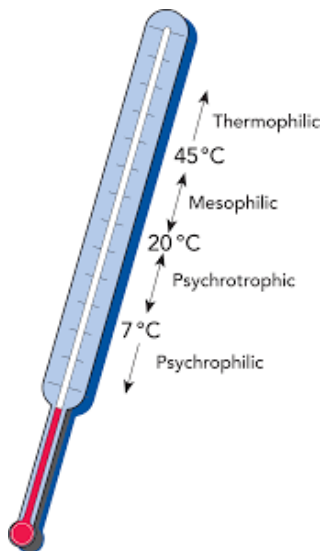
الشروط الفيزيائية والكيميائية للنمو الجرثومي:

★ الحرارة:

تصنف الجراثيم من حيث ألفتها للحرارة إلى :

أليفة الاعتدال (محبات الحرارة المعتدلة mesophilic):

- الدرجة المثلى لها بين ٢٠ – ٤٠ درجة .
- معظم الجراثيم الطبية الممرضة تقع في هذه الزمرة.
- أفضل حرارة لها هي ٣٧ درجة مئوية.



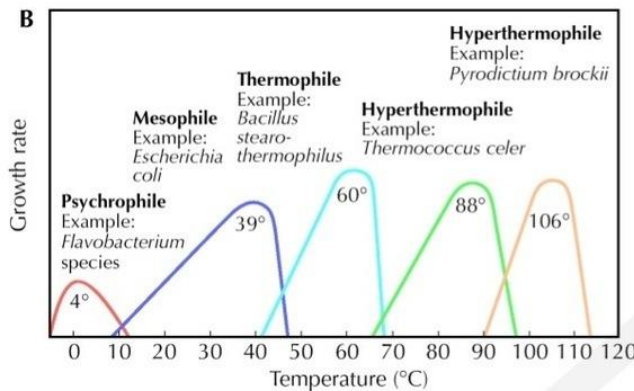
أليفة الحر (محبات الحرارة المرتفعة نسبياً Thermophilic)

- الدرجة المثلى تقع فوق ٤٠ درجة مئوية.
- يمكن لبعضها أن ينمو ويتكاثر في درجة حرارة الغليان (جراثيم الينابيع الحارة) مثل *Bacillus stearothermophilus*.
- هي غير ممرضة ويستفاد من بعض أنزيماتها مثل Taq Polymerase (التي تعمل بدرجات حرارة عالية تعجز نظائرها عند الكائنات الأخرى عن تحملها) الذي يستخدم في تقنية الـ PCR .

أليفة البرودة (Psycrophilic)

- أفضل حرارة لها تقع تحت الـ ٢٠ درجة مئوية وهي تنمو بدرجة +٤ مثل الليستيرية المستوحدة *Listeria monocytogenes*.

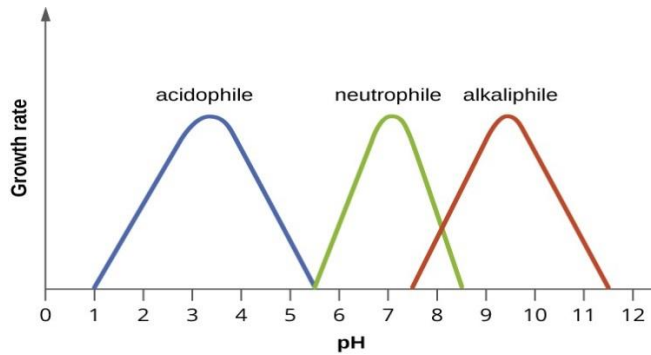
Optimal growth temperature (OGT) for Different Species



19

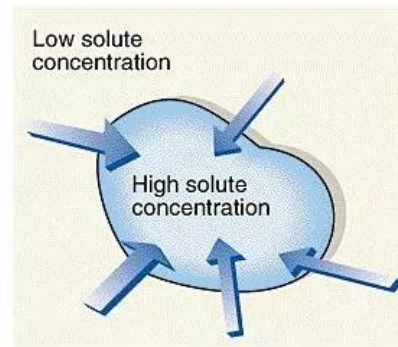
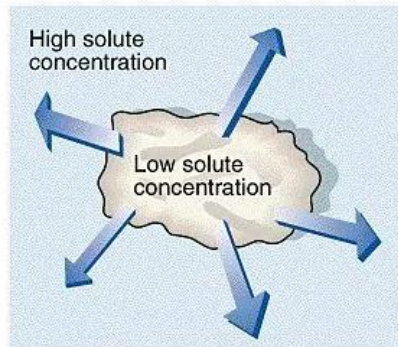
★ الرقم الهيدروجيني pH :

- وهو تركيز ايون الهيدروجين pH او الحموضة او القلوية . ويقسم مقياس الرقم الهيدروجيني من ١ - ١٤
- والأرقام الأقل من ٧ تعبر عن الحامضية والأرقام الأكبر من ٧ تعبر عن القلوية.
- والبيئات شديدة الحموضة او شديدة القلوية توقف النمو وقد تحدث تأثيرا ساما للخلايا نتيجة لتجمع البروتين الأنزيمي بالخلية وفسادها.
- تنمو معظم الجراثيم بشكل أفضل في الأوساط المعتدلة أو المائلة للقلوية قليلاً (pH = 7.2 – 7.5).
- بعض الجراثيم مثل الزوائف *Pseudomonas* والضمات *Vibrio* تنمو جيداً في الأوساط القلوية في حين تتكاثر العصيات اللبنية في الأوساط الحامضة (pH = 6.3 – 6.5).



★ الضغط الحلوي Osmotic Pressure :

- إن الجراثيم كثيرة التحمل لتحولات تركيز الشوارد والضغط الحلوي الخارجي بفضل قدرتها على تنظيم الحلوية الداخلية وذلك بواسطة النقل الفاعل لشوارد البوتاسيوم إلى داخل الخلية.
- هنالك أنواع أليفة الملح Halophilic وتتطلب وجود تركيز أكثر من ٢% من NaCl كالضمات نظيرة الحالة للدم *Vibrio parahaemolyticus* ، وتستخدم هذه الميزة لصنع أوساط انتقائية (العنقوديات وضمات الهيضة) .
- كذلك هناك أنواع مفرطة الألفة للملوحة Hyperhalophilic يمكنها النمو في تركيز ملحي يفوق نسبة ٢٠ – ٣٠% .

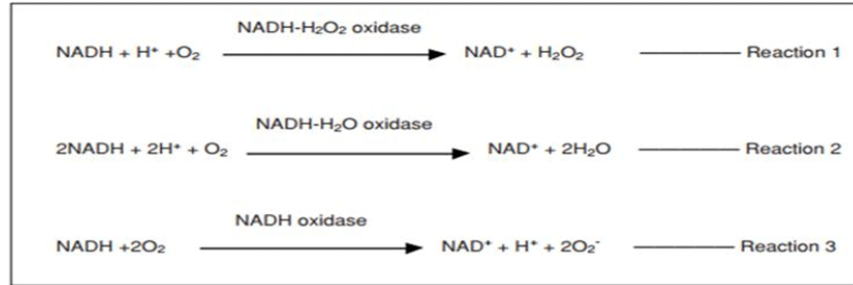
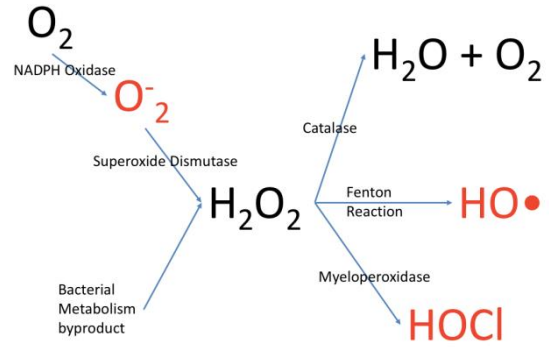
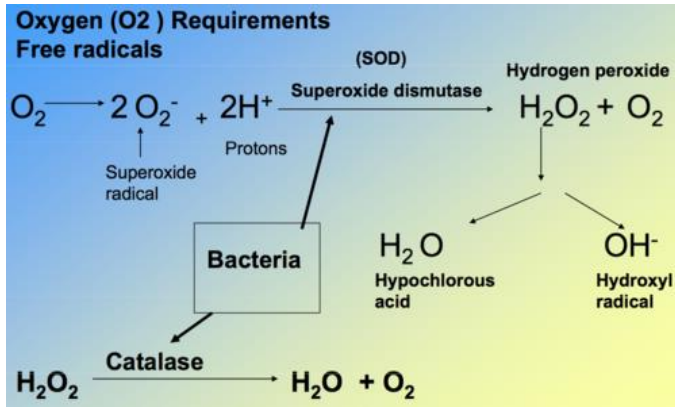


★ الحاجة للأكسجين Oxygen :

- يعمل الأكسجين في معظم الخلايا كمستقبل نهائي للإلكترونات في المراحل الأخيرة لإنتاج الطاقة ، غير أن استخدام الأكسجين هذا ينجم عنه نوعان من الجزيئات السامة مثل بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 وجذر السوبر أكسيد الحر (O_2^-) لذلك تحتاج الجراثيم إلى أنزيمات من أجل استخدام الأكسجين :

الأول : الأكسيد الفائق ديسموتاز Superoxide dismutase

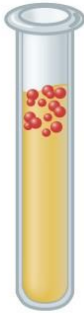
الثاني : الكاتالاز Catalase



تقسم الجراثيم حسب حاجتها للأكسجين إلى ثلاث مجموعات:

الجراثيم الهوائية المجرية: Obligate Aerobic

obligate aerobes



A

microaerophiles



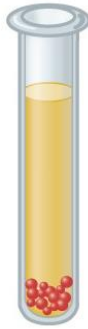
E

وهي تحتاج للأكسجين بشكل دائم ، وتستخدم الطريقة التنفسية لإنتاج الطاقة وتنمو هذه الجراثيم بوجود الهواء لكن بعضها يكون نموه أفضل حينما يكون تركيز الأكسجين أقل من تركيزه في الهواء كأن يساوي ٥% عوضاً عن ٢٠% ، كما أن نمو بعضها يقتصر على هذا التركيز المنخفض.

الجراثيم الأولى تدعى الهوائية المجرية كالزوائف والمتفطرات وبعض النيسيريات ، بينما الجراثيم الثانية تدعى أليفة الهواء القليل كالعطيفات والملوية والبوابية وبعض الوتديات.

الجراثيم اللاهوائية المجرية :Obligate Anaerobic

obligate anaerobes



B

وهي تفتقد للإنزيمات اللازمة للتخلص من منتجات الأوكسجين السامة وبالتالي لا تستطيع العيش بوجود الأوكسجين مثل المطثية الكزازية والتي لا تتمكن من النمو عند وجود الأوكسجين.

اللاهوائيات المجرية تتفاوت في استجابتها للأوكسجين ففي حين يمكن أن تنجو بعضها وتبقى عاجزة عن الانقسام تكون البعض الآخر حساسة جداً للأوكسجين وتموت بسرعة عند وجوده.

الجراثيم اللاهوائية المخيرة :Facultative Anaerobic

facultative anaerobes



C

تستطيع استخدام الأوكسجين إذا وجد ولكن في حال غيابه يمكنها الحصول على الطاقة بواسطة التخمر ومثالها الاشريكية كولي حيث أنها تستعمل الأوكسجين في عملية انتاج الطاقة عند وجوده لكنها قادرة على سلوك طريقة التخمر لاصطناع ATP عند غياب الأوكسجين الكافي.

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

أوساط الزرع : Culture Media

تعريف : أوساط الزرع هي الأوساط الغذائية الصناعية التي ابتكرها الإنسان من أجل تنمية و إكثار الأنواع المختلفة من البكتريا.

وهي أوساط مغذية ومعقمة تسمح للجراثيم الموجودة بتماسها أن تجد مختلف العوامل اللازمة لنموها من مصادر كربونية وأزوتية وغذاء يؤمن الطاقة وعناصر زهيدة ضرورية لها :



1

تقسم الأوساط الزرعية حسب استخداماتها إلى :**أوساط عامة General Media:**

تحتوي المواد الرئيسية الضرورية لنمو وتكاثر معظم الجراثيم وهي إما سائلة مثل مرق اللحم المغذي أو صلبة يتم الحصول عليها بإضافة مادة الأغار إلى المرق، مما يعطي الوسط قواما جيلاتينيا ويسمى عندها الأجار المغذي.



Nutrient Agar

أوساط غنية Enriched Media:

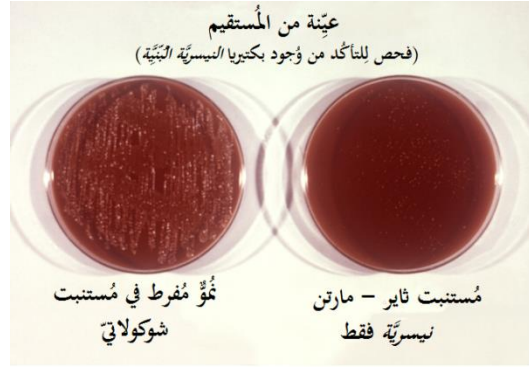
تحتوي مواد غذائية إضافية تجعل المنبت غني كإضافة الدم أو المصل أو صفار البيض ، مثل الأجار الدموي



Blood Agar

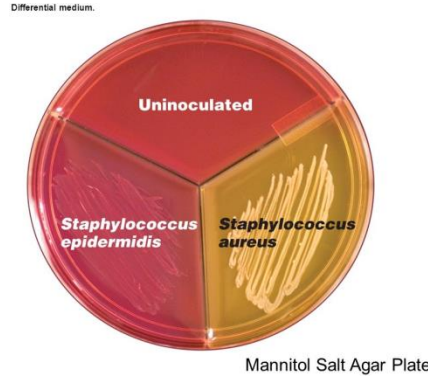
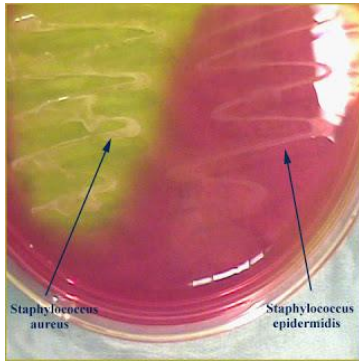
أوساط انتقائية Selective Media:

وهي أوساط مغذية يضاف إليها بعض الملونات أو الصادات من أجل تثبيط نمو بعض الأنواع الجرثومية والسماح لنمو الأنواع المراد تحريها مثل وسط تاير مارتن Thayer Martin وهو آجار بالدم المطبوخ مضاف إليه مجموعة من الصادات (فانكوميسين وكولستين وفونجيزون) يسمح باستنبات النيسيريات البنية من بين عناصر الفلورا المهبلية الكثيرة.



أوساط تفرقية Differential Media:

نحصل عليها بإضافة مواد تركيبية معينة مثل بعض السكاكر والمشعرات اللوتية تسمح بتحديد بعض مظاهر النشاط الاستقلابي للجراثيم التي تنمو عليها مثل نمو الجراثيم المخمرة للاكتوز على وسط Eosin Methylen Blue . EMB



Escherichia coli colonies in Eosin Methylene Blue Agar (Note: Greenish Metallic Sheen)

أوساط خاصة:

هي أوساط يضاف إليها بعض المواد الخاصة والضرورية لنمو بعض أنواع الجراثيم ذات المتطلبات الخاصة لنموها.

يختلف النمو الجرثومي باختلاف نوعية الوسط المغذي المستخدم سائلاً كان أم صلباً ، فالنمو على الأوساط الصلبة (الأجار المدمى مثلا) يعطي مستعمرات جرثومية Colonies مرئية بأحجام تتراوح بين أجزاء المليمتر وبضعة مليمترات وأشكال وألوان وقوام مختلفة باختلاف النوع الجرثومي ما يساعد في تحديد هوية الجرثوم المستنبت.

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

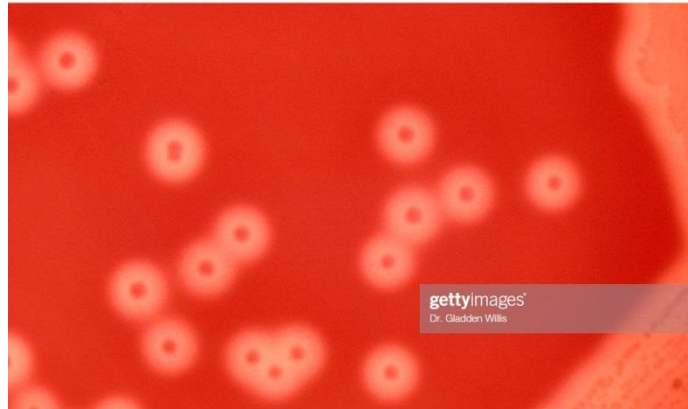
أما النمو على أوساط سائلة كالمرق المغذي Nutrient Broth فيؤدي إلى تعكر هذا الوسط نتيجة التكاثر الجرثومي وقد يتلون المرق حسب الأصبغة التي تنتجها تلك الجراثيم.



blood agar



Nutrient Broth



Streptococcus pyogenes

إمراض العدوى الجرثومية

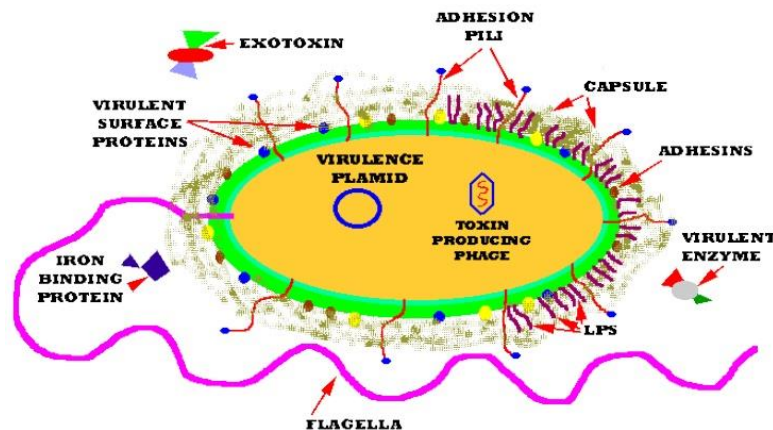
Pathogenesis of bacterial Infection

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

يعبر مصطلح الفوعة Virulence عن قياس كمي للأمراض ويقاس بعدد الكائنات اللازمة لإحداث المرض . كما ويطلق تعبير الجرعة القاتلة ٥٠% أو Lethal dose LD₅₀ على عدد الكائنات اللازمة لقتل نصف الأثرياء أما الجرعة العدوائية (الخمجية) ٥٠% Infectious dose ID₅₀ فهي الجرعة اللازمة لإحداث العدوى عند نصف الأثرياء . وتختلف الجرعة العدوائية بشكل كبير بين الجراثيم ، فعلى سبيل المثال : تسبب كل من الشيغيلة و السلمونيلة إسهالاً عن طريق إصابة السبيل الهضمي ولكن الجرعة العدوائية للشيغيلة هي أقل من ١٠٠ 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 و قدرته على إنتاج ذيفانات خارجية أو داخلية و امتلاكه لمحفظة تحميه من البلعمة و قدرته على الحياة وتجنب وسائل الدفاع غير النوعية لدى المضيف كحموضة المعدة .

Bacterial Virulence Factors



يشير مصطلح طفيلي هنا إلى علاقة الجراثيم بخلايا الثدي أي وجود الجراثيم المؤذية لخلايا الثدي 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 وأما الاستعمال الآخر لمصطلح "طفيلي" parasite فيشير إلى وحيدات الخلية و الديدان.

لماذا يصاب الإنسان بالأمراض العدوائية infectious ؟

يصاب الشخص بالمرض العدوائي عندما تتجاوز الأحياء الدقيقة قدرة الجسم الدفاعية ، أي عندما يتبدل التوازن بين الكائن و المضيف 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 هاما 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 تتحدد بقدرته على إنتاج عوامل فوعة مختلفة . أما بالنسبة للمضيف فإن الأساسيين في وسائل الدفاع لديه هما المناعة الطبيعية والمناعة المكتسبة بفرعها المتواسطة بالأضداد و المتواسطة بالخلايا. وإن أي تدن في وظائف هذه المكونات المناعية لدى المضيف ترجح كفة التوازن السابق لمصلحة الكائن الممرض وتزيد من فرصة حدوث مرض عدوائي.

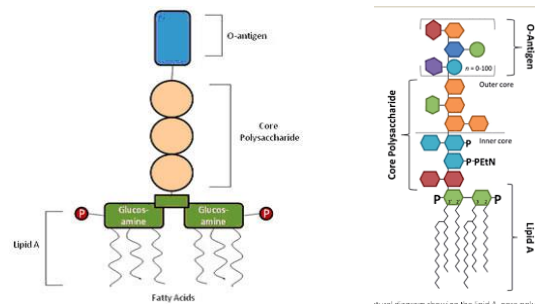
بعض الأسباب الهامة التي تؤدي إلى تدني في وسائل الدفاع في الجسم تتضمن العوز المناعي الوراثي مثل انعدام الغاما غلوبولين الشامل / Agamaglobulinemia والعوز المناعي المكتسب مثل الإيدز AIDS ، السكري والتثبيط المناعي الدوائي لدى مرضى زراعة الأعضاء أو الأمراض المناعية الذاتية أو مرضى الأورام المعالجين معالجة كيميائية .

في كثير من الأمثلة لا يحدث المرض العدوائي على الرغم من دخول الكائن لجسم المضيف وذلك بسبب نجاح العمليات الدفاعية في القضاء على هذا الكائن ، وإن هذه 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 إعداد الكائن للشخص، مثلا يمكن أن يعدى شخص بكائن ضعيف الامراضية ولا يحدث لديه أعراض مرضية ، وبالإضافة لذلك يجب ذكر المعنى الآخر للمصطلح العدوى لوصف المرض العدواني infectious disease ، في هذه الحالة يستعمل كل من العدوى و المرض بنفس المعنى ولكن يجب التأكيد وبناء على الاستعمال الأول أن الكلمة (عدوى infection) لا تعبر عن وجود مرض " disease " بالضرورة . وعادة ما يستخلص المعنى بوضوح في سياق النص الوارد فيه .

تسبب الجراثيم المرض بآليتين رئيسيتين: (١) إنتاج الذيفان . (٢) الاجتياح والالتهاب . وتصنف الذيفانات في زمريتين هامتين : الذيفانات الداخلية والذيفانات الخارجية .



إن الذيفانات الخارجية هي عديدات ببتيد تتحرر من الخلية أما الذيفانات الداخلية فهي عديدات سكريد شحمية تشكل جزءا صميميا من جدار الخلية . تلاحظ الذيفانات الداخلية في المكورات والعصيات سلبية الغرام فقط، ولا تتحرر بشكل فاعل من الخلية الحية، تسبب هذه الذيفانات الداخلية حرارة، صدمة ، وأعراض عامة أخرى .



(a) Exotoxins are proteins produced inside pathogenic bacteria, most commonly gram-positive bacteria, as part of their growth and metabolism. The exotoxins are then secreted or released into the surrounding medium following lysis.

(b) Endotoxins are the lipid portions of lipopolysaccharides (LPSs) that are part of the outer membrane of the cell wall of gram-negative bacteria (lipid A; see Figure 4.13c). The endotoxins are liberated when the bacteria die and the cell wall breaks apart.

The Action of an A-B Exotoxin

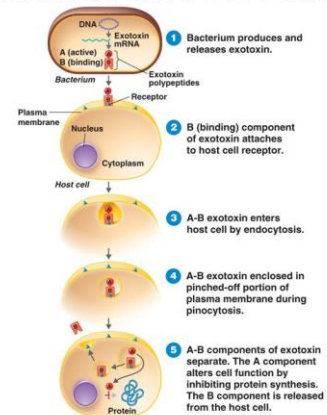
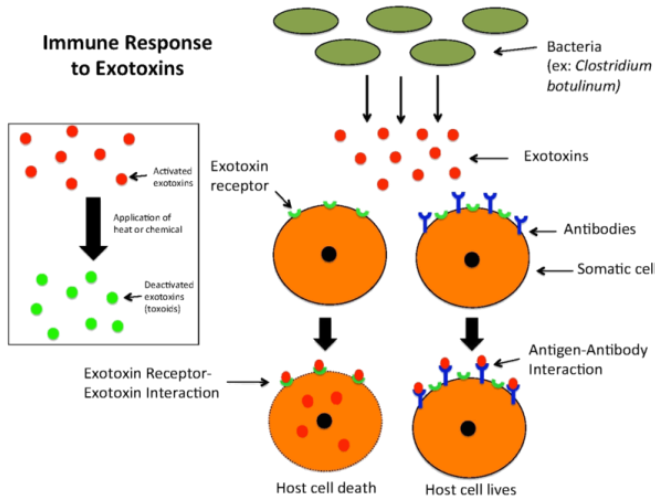


Figure 15.5



هذا الرسم التوضيحي يظهر أن **السموم الخارجية** تفرز بواسطة الخلايا البكتيرية، كالكلوستريديوم بوتولينيوم على سبيل المثال، وهي سامة للخلايا الجسمية. تمتلك الخلايا الجسمية مضادة على سطح الخلية تستهدف السموم الخارجية وترتبط بها، مانعة إياها من غزو الخلايا الجسمية واجتياحها. يشكل ارتباط السم الخارجي بالجسم المضاد تفاعل **مولد الضد-الجسم المضاد** ويتم توجيه السموم الداخلية ليتم تحطيمها بواسطة جهاز المناعة نتيجة لذلك. إن لم يحصل هذا التفاعل بين الجسم المضاد والسم الخارجي، فإن الأخير يرتبط بمستقبلات السموم الخارجية التي توجد على سطح الخلية ويسبب موت خلية العائل عن طريق تثبيط عملية اصطناع البروتين.

يظهر هذا الرسم التوضيحي أيضا أن تطبيق عوامل الحرارة والمواد الكيميائية يمكن أن يتسبب في **تعطيل السموم الخارجية**. تسمى السموم الخارجية التي تم تعطيلها بالسموم الموهنة أو التكسينات الموهنة وهي ليست ضارة بالخلايا الجسمية.

تسبب كل من الالتهابات الداخلية والخارجية أعراضا بذاتها، أي لا ضرورة لوجود الجراثيم لظهور هذه الأعراض بعد تحرر الالتهابات. ومن جهة أخرى تستطيع الجراثيم الغازية النمو والتكاثر بأعداد كبيرة موضعيا وبالتالي تحريض استجابة التهابية على شكل حمى، وذمة، ألم، حرارة موضعية. إن الكثير من العدوى وليس كلها قابلة للانتشار أي أنها قادرة على الانتقال من مضيف إلى آخر. مثال ذلك السل يعتبر قابلا للانتشار ذلك أنه ينتقل من شخص لآخر عن طريق القطيرات المحمولة بالهواء والناجمة عن السعال، بينما لا يكون الانسمام الوشقي قابلا للانتشار لأن الالتهاب الذي تنتجه المتعضيات المسببة في الطعام الملوث يؤثر فقط على الأشخاص الذين تناولوا هذا الطعام.

عندما يكون المرض ذو قابلية عالية للانتشار يستعمل عندها مصطلح "معدى". "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 لاحقا وينمو الكائن

المرضى ويحدث نكس في الأعراض ، بينما تسبب بعض أنواع العدوى الأخرى حالة من الحامل المزمن أو chronic carrier حيث يستمر الكائن الممرض بالنمو مع أو بدون وجود أعراض عند المضيف . وبعض هؤلاء الحملة المزمنين مثال : الحمى التيفية لMary يشكلون مصدرا هامة لنشر العدوى للآخرين و ذلك تهديد للصحة العامة .

إن تحديد كون العنصر المعزول من المريض هو فعلا السبب في المرض يعتمد على الفهم التام لظاهرتين هما : النبيت الطبيعي والاستعمار . حيث إن عناصر النبيت الطبيعي موجودة بشكل مستمر في الجسم وتختلف بالنوع تبعا 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 الأمراض 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 :

- (١) الانتقال من المصدر الخارجي إلى مكان الدخول.
- (٢) تجاوز الوسائل الدفاعية الأولية للمريض كالجلد أو حموضة المعدة .
- (٣) الالتصاق على الأغشية المخاطية عن طريق الأهداب عادة .
- (٤) استعمار المنطقة من خلال النمو والتكاثر في مكان الالتصاق .
- (٥) ظهور الأعراض التي تنتج عن إنتاج اليفان أو الاجتياح المترافق بحدوث الالتهاب.
- (٦) استجابة المضيف النوعية و غير النوعية (المناعة) خلال المراحل ٥٤٣ .
- (٧) ترقى الحالة العدوائية أو تراجعها.

محددات الأمراض الجرثومية:**Transmission (1) الانتقال**

إن فهم طرق انتقال الجراثيم والعناصر المعدية الأخرى هام جدا 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 كالترية و الماء و الحيوانات .

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

إن أهم الأمراض الجرثومية التي ينقلها القراد في الولايات المتحدة هي داء لايم , حمى الجبال الصخرية ، الحمى الراجعة ، التولاريمية و داء الإبرليخية ehrlichiosis . حيث يقوم القراد من جنس اللبود Ixodes بنقل ثلاثة أمراض هي داء لايم و داء ehrlichiosis و داء البابسية babesiosis و الأخير من أنواع و حيدات الخلية . كما يمكن للجراثيم والأحياء الدقيقة الأخرى أن تنتقل من الأم لوليدها بعملية تدعى الانتقال العمودي vertical transmission و هناك ثلاثة طرق لهذا الانتقال هي



أ- عبر المشيمة

ب- عبر قناة الولادة أثناء المخاض

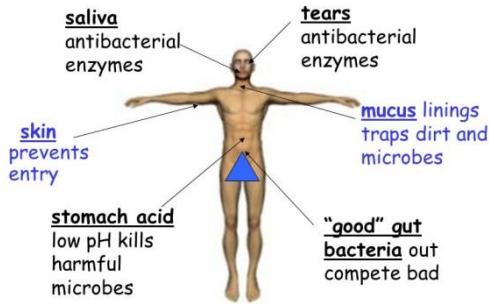
ج- عبر حليب الأم .

على 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 .

تعتبر الحيوانات هي مصدر هام للجراثيم الممرضة للإنسان فهي إما مستودع reservoir مصدرا للإنتان أو وسيلة لنقل بعض المتعضيات الممرضة ناقل Vector ، إن الأمراض التي تكون الحيوانات مستودعا لها تدعى الأمراض حيوانية المصدر



Zoonoses

(٢) تجاوز الوسائل الدفاعية للمريض:**First lines of defense**

- 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.

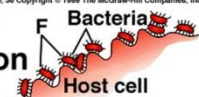
- يوجد على سطح الجراثيم عوامل التصاق منها بعض الجزيئات الموجودة في الجدر الخلوية وبالمقابل يجب أن يكون على سطوح الخلايا مستقبلات لها لذلك فإن الجراثيم التي تصيب الجهاز التنفسي لا تصيب عادة الجهاز البولي أو الهضمي في أغلب الأحيان.
- الجراثيم التي تستطيع إصابة أكثر من جهاز هي جراثيم متعددة المستقبلات أي أن لها مستقبلات في عدة أجهزة
- ولكي تسبب الجراثيم المرض لا يكفي أن تتجاوز الوسائل الدفاعية الأولية بل يجب أن تملك بني معينة تساعدها على الالتصاق على السطوح و من هذه البني لدينا الأشعار والخمل و الكنان السكري.

(٣) الالتصاق على السطوح الخلوية :

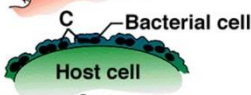
Kathleen Park Talaro and Arthur Talaro, Foundations in Microbiology, 3e Copyright © 1999 The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Mechanisms of pathogen adhesion

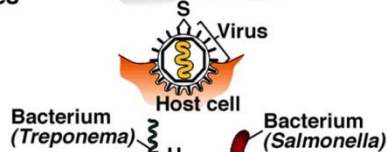
(a) Fimbriae



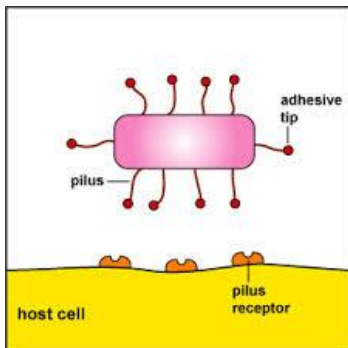
(b) Capsules



(c) Spikes



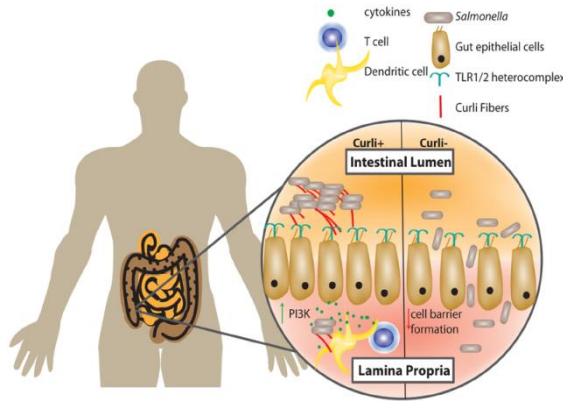
(d) Hooks or flagella



- طورت أنواع معينة من الجراثيم تراكيب متخصصة كالأشعار والمحفظة والكنان السكري تسمح لها بالالتصاق على سطح الخلايا البشرية وبالتالي تعزز قدرتها على إحداث عدوى وتعتبر وسائل الالتصاق هذه أساسية بالنسبة للجراثيم التي تلتصق على الأغشية المخاطية ، وقد تكون الذراري الجرثومية الطافرة المحرومة من هذه التراكيب غير ممرضة عادة .

- إن الأشعار على سبيل المثال في النييسيريات البنية و الإشريكية كولي تتواسط التصاق هذه الجراثيم على بشرة السبيل البولي ، كما أن الكنان السكري في العنقوديات الجلدية وبعض العقديات المخضرة تساعد الجرثومة على الالتصاق بقوة إلى بطانة الصمامات القلبية .

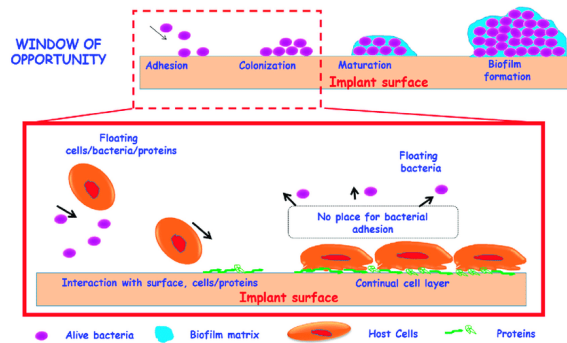
تدعى الجزيئات المختلفة التي تتواسط عملية الالتصاق بال**لواصق adhesions**. إن الأجسام الأجنبية في الجسم كالصمامات القلبية الصناعية والمفاصل الصناعية هي عرضة للإنتان حيث تستطيع الجراثيم الالتصاق على سطوح هذه التراكيب بينما يكون التصاق البلاعم عليها ضعيفا بسبب غياب بروتينات الالتصاق.



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 .

(٤) التكاثر في منطقة الالتصاق:

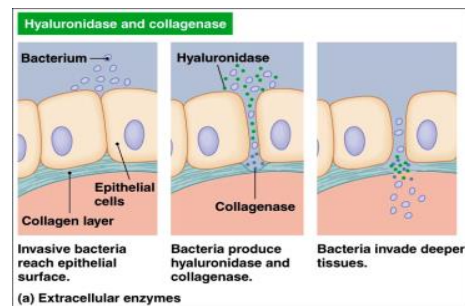
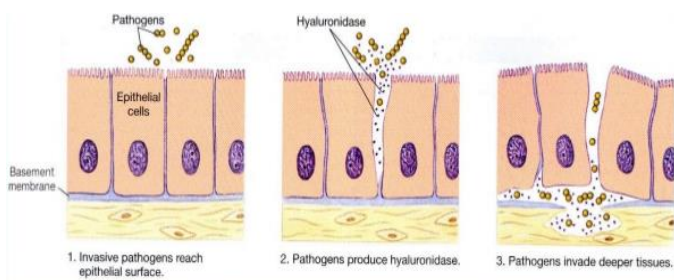
تبدأ الجراثيم بعد أن تعدت المراحل السابقة بالتكاثر والنمو في منطقة الالتصاق.



(٥) الاجتياح، الالتهاب، والبقاء داخل الخلايا (ظهور الاعراض):

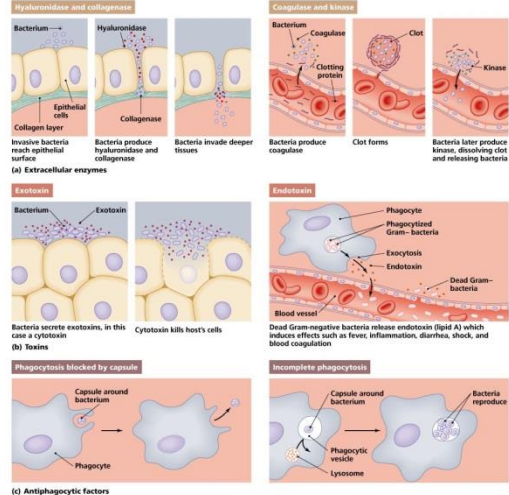
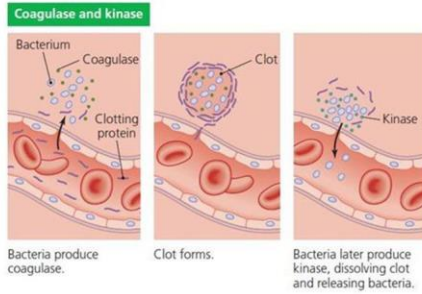
أحد آليتي الإمرض الجرثومي الرئيسية هي اجتياح الجراثيم للنسيج يلي ذلك حصول الالتهاب و تلعب عدة أنزيمات (عوامل الاجتياح) تفرزها الجراثيم الغازية دوراً في الامراضية أهمها:

- الكولاجيز 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.

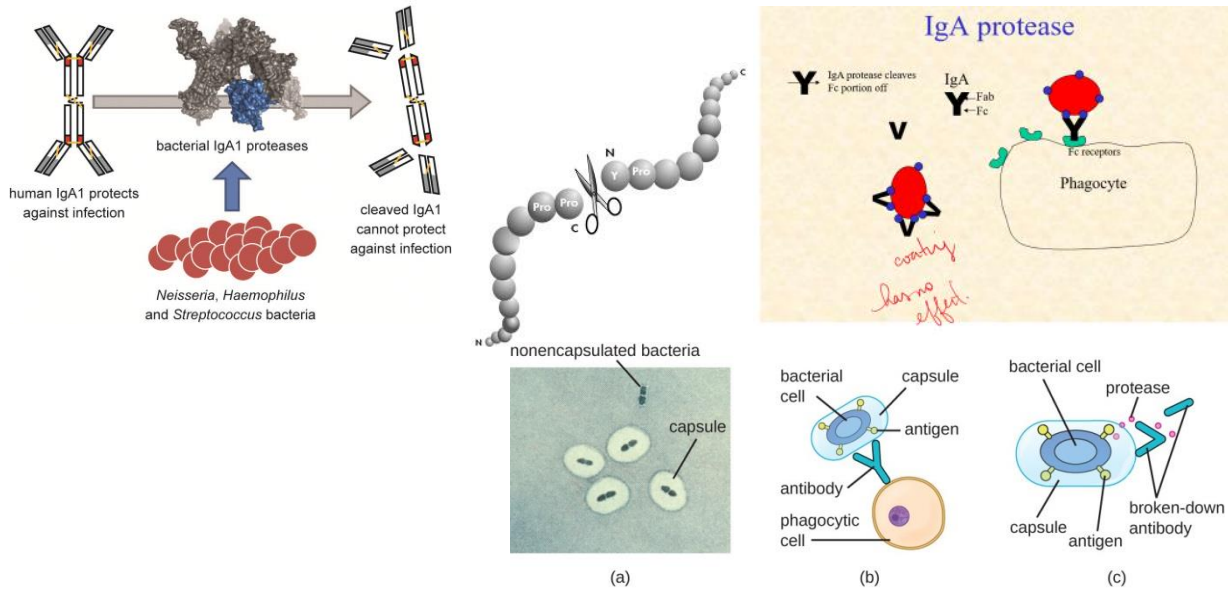


- **المخثرات coagulase** التي تنتجها العنقوديات الذهبية حيث تسرع عملية تشكيل العلكة اللبيفية بتحويل مولد الليفين إلى ليفين . (هذه العلكة قد تساهم بحماية الجرثوم من البلعمة عن طريق تغليف منطقة العدوى وإحاطة الجرثوم بطبقة من الليفين)

- **Coagulase** causes blood proteins to clot, providing a "hiding place" for bacteria within a clot.
- **Kinases** (staphylokinase and streptokinase) **digest** blood clots, allowing subsequent **invasion** of damaged tissues.



- **بروتينات الغلوبولينات المناعية من نوع IgA** التي تخرب ال **IgA** وتسمح للجرثوم بالالتصاق على الأغشية المخاطية ، وتنتجها بشكل أساسي النيسيريات البنية و المستدميات النزلية و العقديات الرئوية.

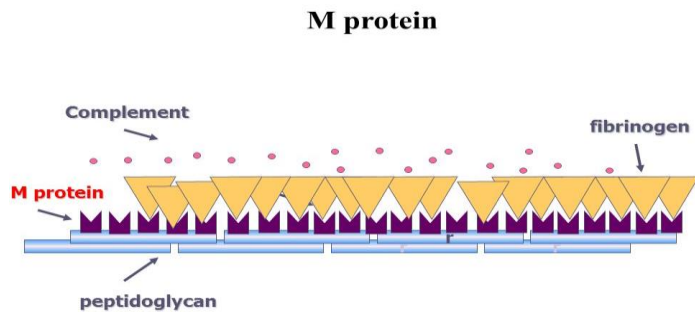
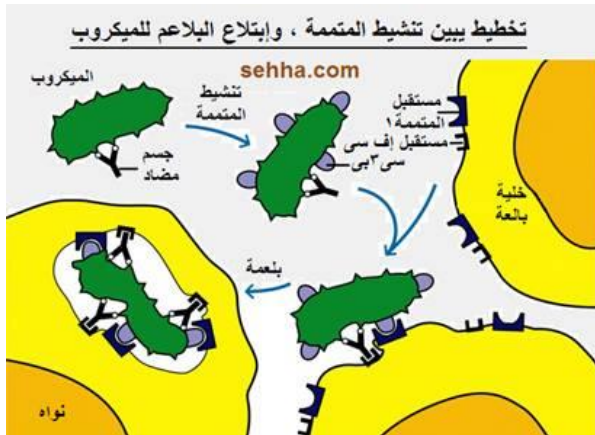


- **مبيدات الكريات البيض Leukocidins** وهي أنزيمات تخرب الكريات البيض العدلة والبالعة .وبالإضافة لهذه الأنزيمات تساهم عدة عوامل فوعة أخرى في الغزو الجرثومي عن طريق إضعاف القدرة الدفاعية للمضيف وخاصة البلعمة .
- **Lipases** يعمل على تخريب الدسم.

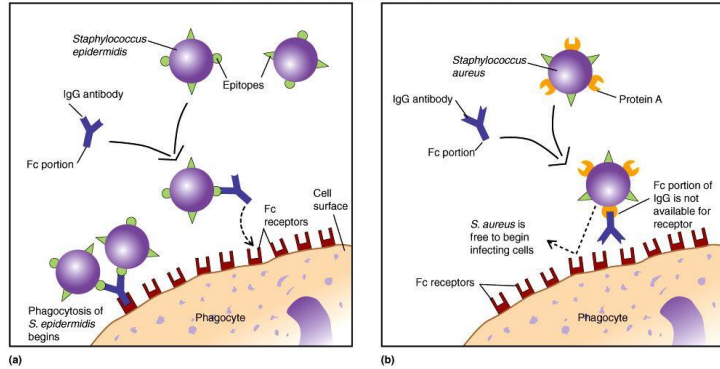
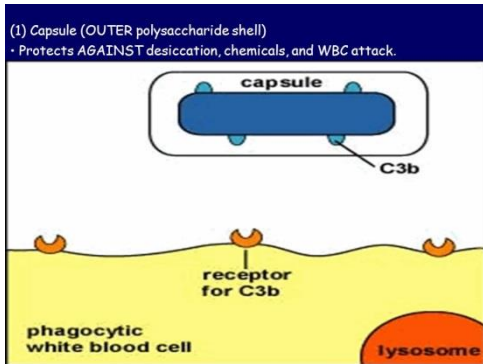
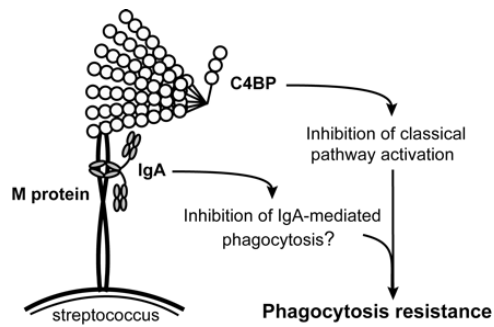
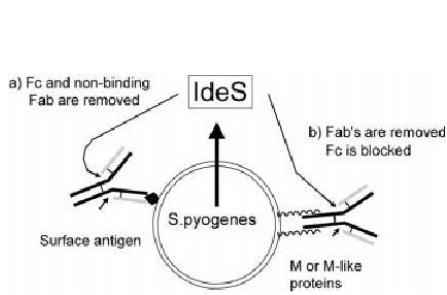
- **Glycohydrolase** يخرب السكاكر.
- **Stryptolysin** حال للكريات الحمر وتفرزه الجراثيم العقدية streptococcus.
- **Nuclease** يحطم النوى ضمن الخلايا (يحطم الحموض النووية).
- ليس من الضروري أن يملك كل جرثوم جميع هذه العوامل الممرضة لكن قد يملك عدد منها وكلما كان لديه عدداً أكبر منها كانت قدرته الامراضية أكبر .
- و بما أن هذه العوامل هي التي تساعد الجرثوم على الانتشار ضمن جسم الكائن الحي لذلك تسمى أحيانا بعوامل الانتشار spreading factors .
- بالإضافة للإنزيمات التي تحدثنا عنها تساهم عوامل فوعة أخرى في الغزو الجرثومي عن طريق إضعاف القدرة الدفاعية للمضيف وكلما أثرت بشكل أكبر على المناعة الموضعية كانت إمرضيتها أكبر و منها مضادات البلعمة.

العوامل المضادة للبلعمة :

١. إن أحد أهم هذه العوامل المضادة للبلعمة هو **المحفظة** عند عدد من الجراثيم الممرضة الهامة مثل العقديات الرئوية والنيستيريات السحائية ، حيث تمنع هذه المحفظة من عديد السكريد البالعات من الالتصاق إلى الجرثومة ، وإن وجود أضداد للمحفظة يساعد بشكل أكبر على حدوث البلعمة بعملية تدعى الطهاية (Opsonization). إن اللقاحات الممنعة ضد العقديات الرئوية المستدميات النزلية والنيستيريات السحائية تحتوي على عديد سكريد محفزي يحرض على تشكل أضداد ممنعة ضد المحفظة .
٢. 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 المذهبية الذي يرتبط مع القطعة FC من IgG ويثبط تفعيل المتممة .



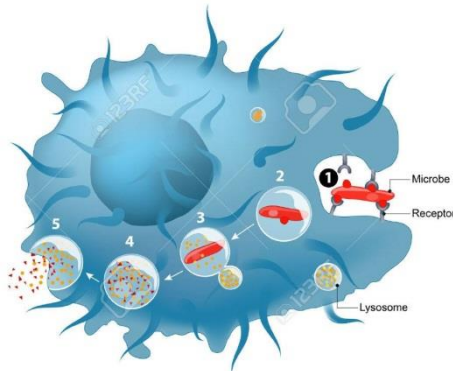
It is a component of group A streptococci pili that can **inhibit phagocytosis**. M protein binds fibrinogen in plasma which blocks complement to bind to the underlying peptidoglycan layer.



٣. 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 الإمكانية على الاختراق ومقاومة عوامل المناعة الموضعية تؤمن للجراثيم القدرة على البقاء في النسيج 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.

PHAGOCYTOSIS



1. Binding and absorption
2. Phagosome formation
3. Phagosome and lysosome to form a phagolysosome
4. Digestion
5. Release of microbial products

مراحل البلعمة:

١. تشكيل التجويف البالع.
٢. ابتلاع العامل الممرض.
٣. تشكيل الجسيمات الحالة ضمن البالعة.
٤. التحام الجسيم البالع مع الجسيم الحال.
٥. هضم العامل الممرض.
٦. اطراح المواد البكتيرية المهضومة.

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 ، وأهم الجراثيم التي تسببه هي المتفطرات السلية .

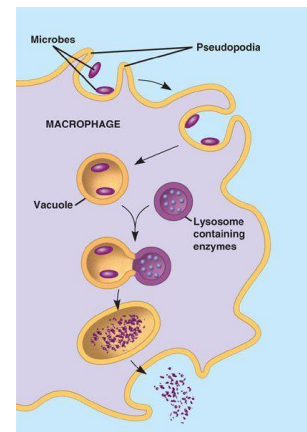
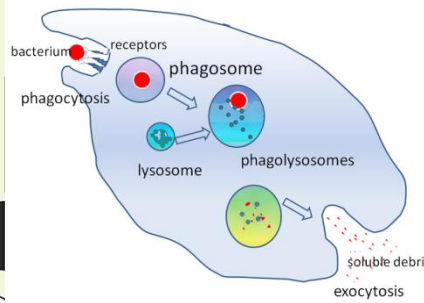
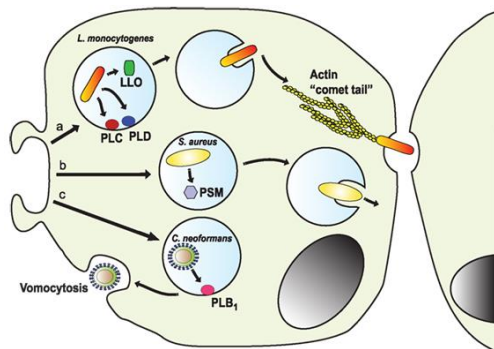
لم يتم عزل أنزيم أو ذيفان جرثومي يحرض على تشكيل الورم الحبيبي، وعلى العكس يبدو بأن المستضدات الجرثومية تحرض المناعة المتواسطة بالخلايا وتنتج بالتالي لمفاويات تائية محسنة ونشاطا في البلاعم .

يتم قتل معظم الجراثيم بالبلعمة إلا أن بعضها يبقى ويتابع النمو داخل البلاعم في الورم الحبيبي . العيش داخل الخلايا هو مظهر هام لدى بعض الجراثيم يعزز قدرتها على احداث المرض ، وتدعى هذه الجراثيم بالعوامل الممرضة داخل الخلية وهي عادة ماتسبب آفات ورمية حبيبية ، ومن الجراثيم المعروفة بهذه الصفة نجد المتفطرات، البروسيلة، الفيلقيات، الليسترية، والفطر المعروف جيداً النوسجات *Histoplasma* ، وهذه الكائنات ليست داخل خلية مجبرة ، الأمر الذي يميزها عن المتدثرات و الريكتسيات حيث إنها قادرة على النمو في الأوساط الزراعية 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:

(١) تثبيط التهام اليبلوع phagosome مع اليلحلول lysosome الأمر الذي يسمح للكائن بتجنب الأنزيمات المخربة الموجودة في اليلحلول.

(٢) تثبيط عملية التحميض في اليبلوع مما يقلل من فعالية الأنزيمات الحالة.

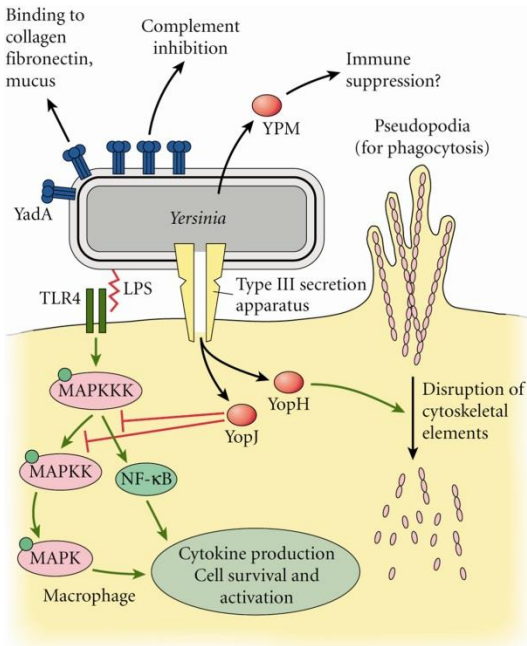
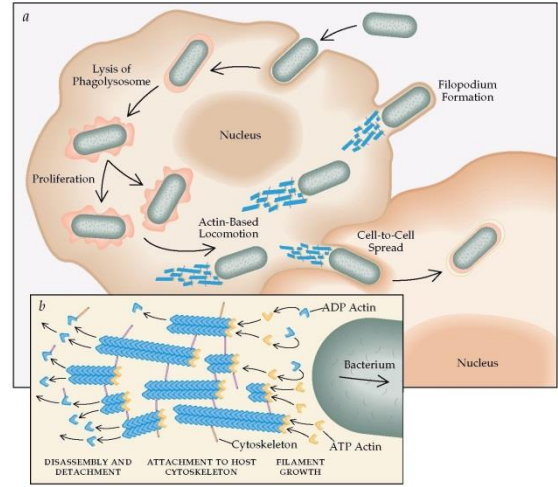
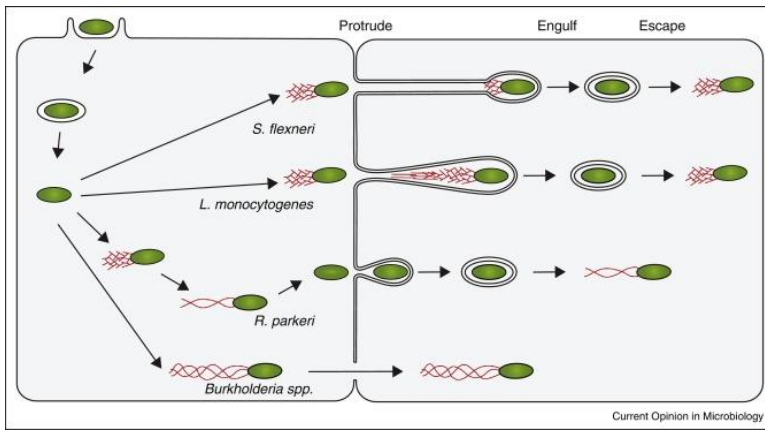
(٣) التملص من فجوة البلعمة والانتقال إلى الهيولى حيث لا وجود لأنزيمات مخربة.



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

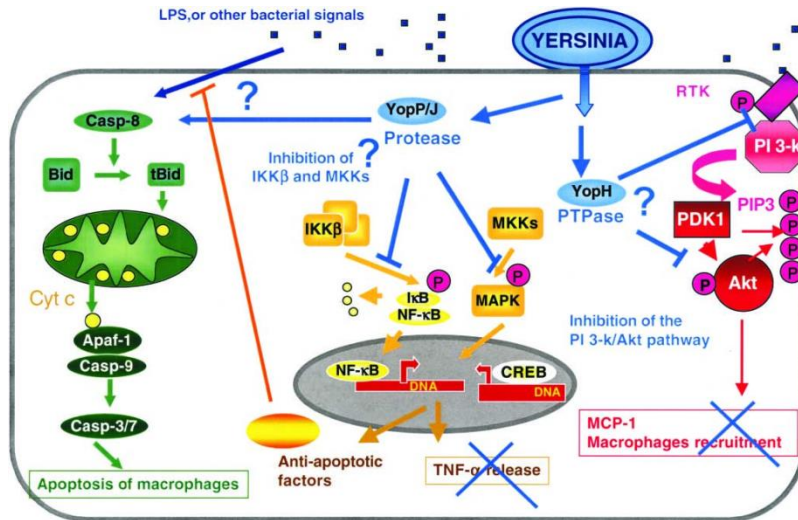
إن غزو الجراثيم للخلايا يعتمد على تداخل بروتينات اجتياحية على سطح الجراثيم وهي الإنفازيينات Invasins مع مستقبلات خلوية نوعية تنتمي إلى عائلة البروتينات الاندخالية كجزء من بروتينات الالتصاق عبر الغشاء أو Transmembrane adhesion protein.

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 الليستيرية بتكديس ألياف الأكتين على سطحها ومن ثم تندفع بشكل مقذوف " shot-sling " من خلية الأخرى ، تعرف هذه الآلية بصواريخ الأكتين actin rockets .



تعتبر الـ YOPs أو بروتينات الأغشية الخارجية لليرسينة أو " Yersinia outer proteins " التي تنتجها أنواع مختلفة من اليرسينة أمثلة هامة على عوامل الفوعة الجرثومية التي تعمل بشكل أساسي بعد غزو الجراثيم للخلايا البشرية . وإن أحد أهم تأثيرات بروتينات الـ YOPs يكمن في تثبيط البلعمة التي تقوم بها العدلات و البلاعم بالإضافة إلى تثبيط إنتاج السيروتوكينات ومثالها : تثبيط إنتاج العامل المنخر للورم TNF من البالعات .

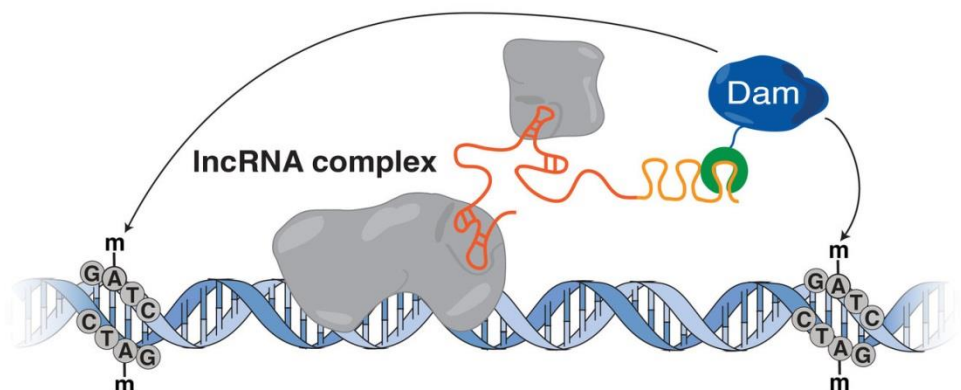
إن أحد بروتينات اليرسينية الطاعونية Y pestis وهو (YOP J) يلعب دور أنزيم بروتياز ويقوم بشطر بروتينات الإشارة الضرورية لتحريض اصطناع ال TNF ، وهذا بالتالي يثبط تفعيل وسائل الدفاع عند المضيف ويساهم بالنتيجة في قدرة الكائن على إحداث الطاعون الدبلي .



في عام ١٩٩٩ تم عزل بروتين سمي Dam أو دنا أدينين ميثلاز (DNA Adenine Methylase) وتبين دوره كمنسق أساسي لكثير من عوامل الفوعة للعديد من الذراري من العوامل الممرضة للإنسان .

على سبيل المثال يقوم هذا البروتين في الإشريكية كولي بضبط اصطناع الأشعار التي تساهم في التصاق الجرثومة إلى بشرة المثانة . كما تبين أن الذراري الطافرة من السلمونيلة التي تفضل في إنتاج بروتين Dam تكون غير ممرضة ، وهذا يشير إلى إمكانية الاستفادة من هذه الطفرات في تحضير اللقاحات الحية للكثير من الأمراض الإبتانية . تتوضع الجينات المرزمة للكثير من عوامل الفوعة على شكل مجموعات في جزر الإمرضية على الصبغي الجرثومي .

Dam methylates RNA binding sites



في الكثير من الجراثيم تكون المورثات التي ترمز البروتينات الالتصاق adhesions وبروتينات الاجتياح invasions والذيفانات الخارجية مجاورة لبعضها البعض . وإن الذراري غير الممرضة من هذه الجراثيم لا تحتوي على هذه الجزر الإمرضية . وقد تبين أن هذه المناطق الكبيرة من المادة الوراثية الجرثومية يتم اكتسابها ككتلة واحدة عن طريق الاقتران أو التتبع . وتوجد هذه الجزر الإمرضية في الكثير من العصيات سلبية الغرام ومثالها السلمونيلة و الإشريكية كولي و الشيغيلة و الزوائف و ضمات الهيضة وفي المكورات إيجابية الغرام 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 الدماغى "blood brain barrier" الذي يحد من قدرة بعض الأدوية على الوصول للدماغ ليس له دور حاسم في تحديد الأحمال التي تصيب الدماغ كما يعتقد ، هذا وإن المفهوم الأساسي للحاجز الدموي الدماغى يشير إلى عدم قدرة الأدوية أليفة الماء المشحونة- المتشردة على دخول النسيج الدماغى الغنى بالدم ، بينما تستطيع ذلك الأدوية أليفة الدسم lipophilic .

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

٤- إنتاج الذيفان :

إن الآلية الهامة الثانية التي عن طريقها تسبب الجراثيم المرض هي إنتاج الذيفانات .

الذيفانات الخارجية Exotoxins

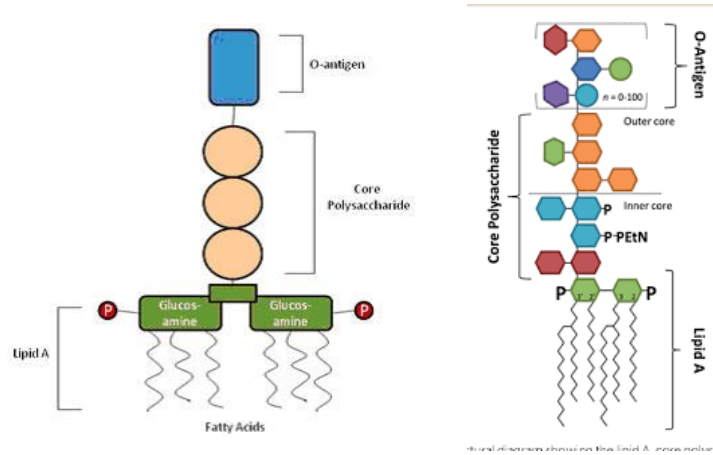
- غالبا ما تنتجها الجراثيم إيجابية الغرام و بشكل أقل سلبيات الغرام.
 - سميتها عالية وهي من أكثر السموم المعروفة في الطبيعة خطورة على الإنسان فمثلا السم الوشيقى Botulinum Toxin الذي يسبب التسمم الوشيقى بيكو غرامات منه كافية لقتل الانسان!
 - تأثيرها نوعي إذ أن لكل ذيفان تأثير خاص به. مثال :
- ذيفان الدفتريا يثبط تركيب البروتين.

- الذيفان الوشيقى: يثبط إنتاج الوسائط العصبية (الكولين أسيتراز) مما يسبب شلل.
- غالبية الذيفانات تتخرب وتفقد سميتها بعد فترة ٥-١٥ دقيقة من التعرض لدرجة حرارة تفوق ٦٠ 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.
 - 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).
- الذوفان toxoid:** هو ذيفان أبطلت قدرته الإراضية و بقيت قدرته المستضدية.
- لذلك إذا كانت إمرضية الجراثيم تأتي من إفرازها للذيفان وعليه فإننا ننتج اللقاح من الذيفان و ليس من الجراثيم.
 - أحيانا يكون التأثير المرضي أو المظهر السريري الوحيد للمرض الخمجي ناجم عن الذيفان و ذلك في الجراثيم التي تقتصر قدرتها الإراضية على إفراز الذيفان دون أن تسبب تخريب موضعي.
 - قبل الإصابة نعطي اللقاح و ما نعطيه بعد الإصابة هو المصل الحاوي على الأضداد الجاهزة التي تعطي المريض مناعة منفعة مؤقتة.
- مثال: في الكزاز العامل الإراضى هو الذيفان وليس الجرثوم لذلك نصنع لقاح للذيفان وليس للجرثوم ذاته وكذلك الأمر في الدفتريا والتسمم الوشيقى، هذا وإن كثير من اللقاحات المتوافرة حالياً أصلها ذيفان معطل.

الذيفانات الداخلية (Endotoxins)

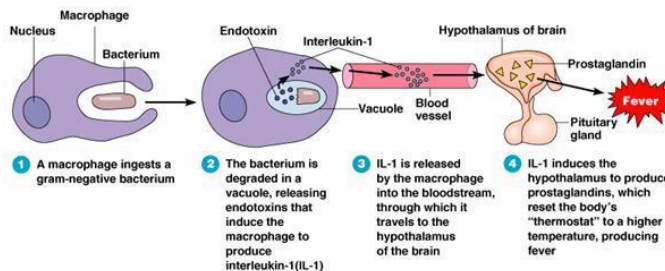
- لا توجد عملية إفراز بالنسبة للذيفان الداخلي و لو لم تكن هناك حاجة لإجراء تناظر مع الذيفانات الخارجية لما أطلقنا على الذيفانات الداخلية هذه التسمية
- تمثل عديدات السكاريد الشحمية lipopolysaccharide المتوضعة في الغشاء الخارجي من جدر الجراثيم سلبية الغرام و التي تتطرح بعد موت الجراثيم وانحلالها لأي سبب كان و التي يكون لها تأثيرات سمية خاصة.
- لا تتفكك بواسطة الأنزيمات الحالة للبروتين لأنها ليست ذات طبيعة بروتينية
- ثابتة بالحرارة إذ تتحمل الدرجة ١٠٠ لمدة ساعة كما تصمد للتأثير الكحول، فهي غير قابلة للتعطيل والتحويل إلى ذوفان.

- ذات صفة مستضدية ولكنها ضعيفة التمنيع لذلك لا توجد لقاحات لها، فالأضداد المتكونة ضد الذايفان الداخلي لا تمنع التأثيرات الحيوية لهذا الذايفان، والجزء عديد السكاريد هو المسؤول الرئيسي عن المستضدية، حيث أنه تتعطل سميتها جزئية فقط بواسطة المصل المضاد لذلك لا جدوى من إيجاد لقاح لها طالما أن التعطيل جزئي، وسميتها عامة وليست نوعية.
- الجزء الشحمي الشحم A هو المسؤول عن الخصائص السمية والتأثيرات الحيوية للذايفان الداخلي. ترمز لها مورثات موجودة على الصبغي الجرثومي وليس على البلاسميدات أو العاثيات التي ترمز للذايفانات الخارجية عادة.



أهم التأثيرات الحيوية والسمية للذايفانات الداخلية:

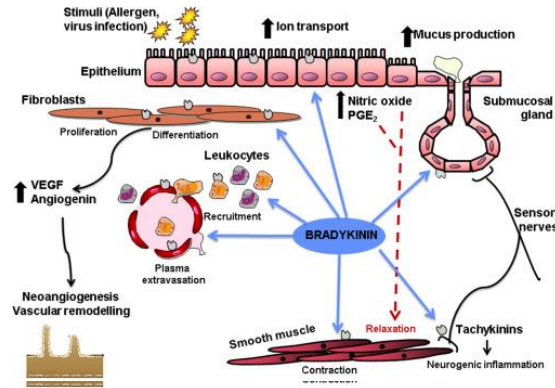
- 1- التأثير الرافع للحرارة:
 - يؤدي تأثر الكريات البيض وخاصة البالعات الكبيرة بالذايفان الداخلي إلى إطلاقها لبعض الليمفوكينات (السيطوكينات) مثل الانترلوكين 1 (IL-1) والتي تؤثر في المركز المنظم للحرارة في منطقة الوطاء hypothalamus.
 - الشخص المصاب بإنتان لجراثيم ايجابية الغرام قد ترتفع حرارته لكن الآلية مختلفة حيث لا تكون ناجمة عن الذايفان الداخلي وإنما مركبات أخرى في الجدار الخلوي لها تأثير شبيه بتأثير الذايفان الداخلي وهي الحمض التكويني teichoic acid والتكويني الشحمي lipoteichoic acid.



Mechanism of fever induced by indotoxin

٢- التأثير الموسع للأوعية وهبوط الضغط

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



- يعتبر أحد المظاهر الالتهابية الهامة فالتوسع الوعائي يفيد في العملية الالتهابية نفسها من أجل انسلال البالعات لتصل إلى المنطقة الالتهابية، وهو في الوقت نفسه هو أحد المظاهر السريرية للالتهاب لأنه يعني الاحمرار الموضعي و الوذمة.
- إذا كان التوسع الوعائي شديداً و خاصة في الأوعية المحيطة 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.
- تؤدي الصدمة 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 موجودة 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 تحرير الذيفانات الداخلية وانطلاق كميات كبيرة من السيتوكين)

٣- تفعيل السبيل البديل للمتممة الذي يؤدي إلى التهاب الأنسجة و أذيتها:

- المتمة : هي مجموعة بروتينات تشكل جزء من الجهاز المناعي تعزز من قدرة الأضداد والبالعات في التخلص من الجراثيم والخلايا المتضررة وتعرض رد الفعل الالتهابي وهي تفوق ٣٠ بروتين تصنع بالكبد.

- وفي العملية الالتهابية كي يحصل الالتهاب بشدة فإن عدة عوامل تفعل العملية الالتهابية و أحد هذه العوامل هو سبيل المتممة وعندها يحصل عند المريض تفاعل التهاب شديد لا تتناسب شدته مع حجم الخمج أو الأذية حيث أن المنطقة المصابة تكون الأذية فيها خفيفة لكن إطلاق السيتوكين 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 أيضا في الصدمة الانتانية 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 وكانت القدرة المناعية غير قادرة على ضبط الشدات الناجمة عنها فمن الممكن أن تحدث هذه الأمور.

٤- تفعيل جهاز التخثر وخاصة للعامل XII بشكل غير طبيعي مما قد يؤدي إلى التخثر المنتشر داخل

الأوعية DIC (Disseminated Intravascular Coagulation):

- حيث تترسب معظم الكريات الحمراء والصفائح الدموية وتشكل العديد من الخثرات في الأوعية وتستنفد عوامل التخثر مما يؤدي لحدوث نزوف عديدة وبالتالي يحدث نقص في التروية وممكن أن يؤدي لموت المريض.
- هناك بعض البنى الموجودة في الجدار الخلوي للذيفان الداخلي تفعل بعض عوامل التخثر خاصة العامل ١٢ .

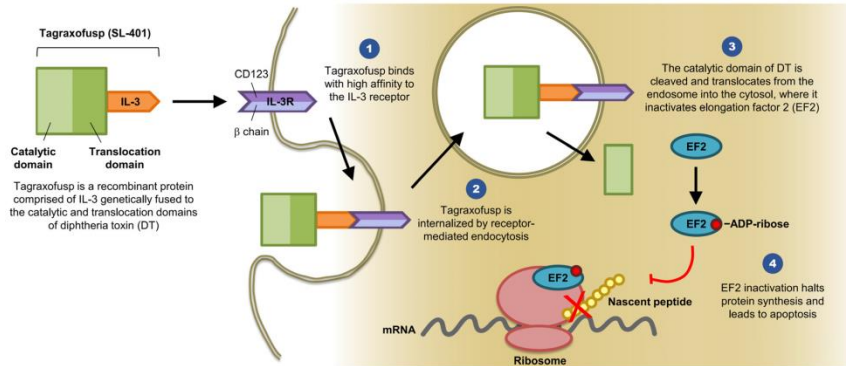
٥- تفعيل البالعات وزيادة قدرتها البلعمية بالإضافة إلى تفعيل الكثير من أنسال اللمفاويات البائية وزيادة إنتاج الأضداد.

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

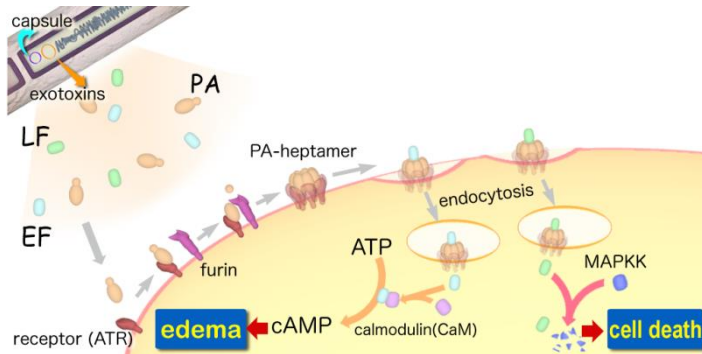
أمثلة عن آلية عمل الذيفانات الخارجية:

١- الجراثيم إيجابية الغرام:

- ذيفان الخناق أو الدفتريا: تنتج الوندات الخناقية يثبط عملية اصطناع البروتين عن طريق إضافة الريبوز (Adenosine diphosphate ribose) ADP إلى عامل الإطالة (Elongation Factor 2) EF2 مما يؤدي لموت الخلايا حيث يلاحظ تشكل الأغشية الكاذبة في الحلق والتهاب العضلة القلبية.



- ذيفان الكزاز: تفرزه المطثيات الكزازية وهو ذيفان عصبي يمنع إطلاق الناقل العصبي المثبط "الغليسين" عن طريق حل وتفكيك البروتينات المسؤولة عن تحرر الناقل العصبي المثبطة، وعندما تشل العصبونات المثبطة تصبح العصبونات المحرزة في حال من النشاط غير المعاكس مما يؤدي إلى تشنجات عضلية وشلل تشنجي.
- الذيفان الوشيقى: تفرزه المطثيات الوشيقية، وهو ذيفان عصبي يثبط تحرير الأسيتيل كولين في المشبك عن طريق تفكيك بروتينات التحرر مما يؤدي إلى حدوث شلل رخو، ويعتبر هذا الذيفان من أشد المواد سمية حيث أن الجرعة القاتلة للإنسان هي حوالي 1 ميكروغرام.
- المطثيات الصعبة: تفرز ذيفانين، الأول هو ذيفان معوي يسبب اسهال مائي والآخر ذيفان خلوي يسبب أذية لمخاطية القولون وتشكل الأغشية الكاذبة عن طريق تفكيك تجمع ألياف الأكتين في الهيكل الخلوي ما يقود إلى موت الخلايا.
- عصيات الجمرة: تنتج ثلاثة ذيفانات خارجية هي عامل الودمة، المستضد الواقي، العامل المميت تتشارك مع بعضها لكن لكل منها وظيفة خاصة.



- Lethal factor
- Edema factor
- Protective antigen
- mitogen-activated protein kinase kinases (MAPKK)

is a type of protein kinase that is specific to the amino acids serine and threonine

إن عامل الوذمة هو أدنيل سيكلاز و يحتاج إلى المستضد الواقي للدخول إلى الخلايا البشرية , وهنا يقوم الأدنيل سيكلاز الجرثومي بزيادة تراكيز الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP ضمن الخلية الأمر الذي يؤدي إلى خسارة شوارد الكلور والماء و حدوث وذمة نسيجية أما العامل المमित 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 الوذمة و العامل المमित بدخول هذه الخلايا . و إن اسم المستضد الواقي جاء اعتمادا على حقيقة أن الأضداد الموجهة ضد هذا البروتين تقي من حدوث المرض.

- **ذيفان متلازمة الصدمة السمية : TSST** تفرزه ذراري معينة من العنقوديات المذهبة بالإضافة إلى ذراري العنقديات 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 ٨ من مستقبل الخلية T للكثير من الخلايا التائية المساعدة مما يسبب إطلاق كميات كبيرة من الانترلوكين وخاصة IL1 , IL2 والتي تؤدي لظهور علامات وأعراض الصدمة السمية . كما أن هذا الذيفان يحرض انقسام الخلايا التائية الأمر الذي يساهم أيضا في الزيادة الكبيرة في إنتاج السيتوكينات .

- **الذيفان المعوي للمكورات العنقودية :** مستضد فائق لكن بسبب تناوله مع الطعام فإن له تأثير موضعيا في الخلايا نظيرة للمفاوية المبطنة للأمعاء الدقيقة . وينتج هذا الذيفان في الأطعمة الملوثة بالعنقوديات المذهبة و يسبب تسمم غذائية خلال ١-٦ ساعات من تناوله . إن الأعراض الرئيسية الملاحظة هي الإسهال المائي والإقياء ، وإن سيطرة الإقياء في التسمم الغذائي يعتقد بأنها ناتجة عن السيتوكينات المتحررة من الخلايا نظيرة للمفاوية محرضة الجهاز العصبي المعوي الذي يفعل مركز الإقياء في الدماغ.

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

- **الذيفان المحمر erythrogenic toxin :** تنتجه العنقديات 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

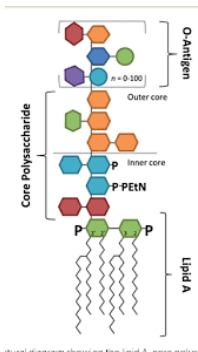
المستدابة أي غير الحاوية على هذه العاثيات لا تسبب الحمى القرمزية مع أنها قادرة على إحداث التهاب بلعوم.

٢- الجراثيم سلبية الغرام:

- إن الذيفانات الخارجية التي تفرزها الجراثيم سلبية الغرام لها أيضا عدة آليات عمل وتؤدي بدورها إلى تأثيرات سريرية مختلفة . أحد أهم ذيفانين منها هما الذيفانين المعويين Enterotoxins لكل من الإشريكية كولي والكوليرا الذين يحرضان الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP في الخلية المعوية مما يسبب حدوث إسهال مائي.
- **الذيفان المعوي العطوب بالحرارة:** تنتج الإشريكية كولي و يسبب إسهالا مائيا غير دموي عن طريق تحريض فعالية الأدنيل سيكلاز في خلايا الأمعاء الدقيقة والنتيجة هي زيادة تراكيز الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP والذي يسبب خروج شوارد الكلور وتثبيط امتصاص شوارد الصوديوم.
- **الذيفان المعوي لضمات الهيضة :** يسبب الاسهال ويعمل بآلية مشابهة لآلية عمل ذيفان الإشريكية كولي العطوب بالحرارة.

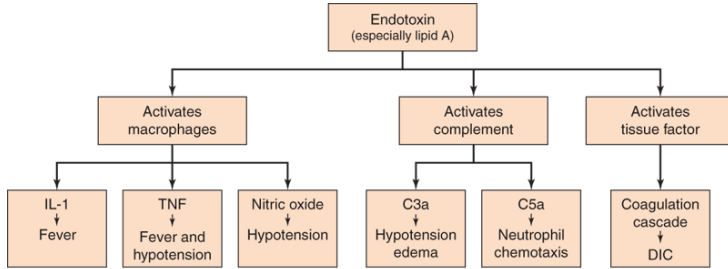
الذيفانات الداخلية Endotoxins :

- وهي جزء من الجدار الخلوي في العصيات والمكورات سلبية الغرام على عكس الذيفانات الخارجية التي تتحرر من الخلية بشكل فاعل كما أن لها مجموعة من الصفات المميزة. إن الذيفانات الداخلية هي عديدات سكريد شحمية LPS في حين أن الذيفانات الخارجية هي عديدات ببتيد وإن الأنزيمات التي تنتج عديدات السكريد الشحمية ترمز لها مورثات موجودة على الصبغي الجرثومي وليس على دنا البلازميدات أو العاثيات التي ترمز الذيفانات الخارجية عادة. إنسمية 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.

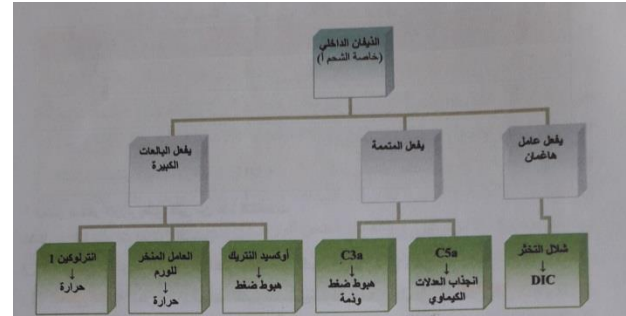


- إن القدرة المستضدية للذيفانات الداخلية ضعيفة وبالتالي يكون تشكل الأضداد الواقية ضعيفا بحيث يمكن أن تحدث عدة نوب من السمية . كما أن الذيفانات الداخلية لا يمكن تحويلها إلى ذوفان Toxoid ولا يمكن استخدامها كمستضدات في اللقاحات.

- إن الحرارة وهبوط الضغط هي مظاهر واسمة للصدمة الإنتانية . وإن الصدمة الإنتانية واحدة من أهم أسباب الوفاة في مرضى العناية المشددة ، وتقدر نسبة الوفيات المسببة لها ب ٣٠ - ٥٠ % 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 أيضا أن تسبب صدمة إنتانية.



Source: Warren Levinson: Review of Medical Microbiology and Immunology, 14th Edition, www.accessmedicine.com Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.



مظاهر الصدمة الإنتانية:

- (١) تختلف الصدمة الإنتانية عن الصدمة السمية ، ففي الأولى تكون الجراثيم في الدم بينما يكون الذيفان فقط في الدوران الدموي في الثانية . الأهمية السريرية لهذه المشاهدة تكمن في أن زرع الدم في حالة الصدمة الإنتانية يكون إيجابية عادة بينما يكون سلبية في الصدمة السمية.
- (٢) 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.

التأثيرات الحيوية للذيفان الداخلي:

- (١) الحمى نتيجة تحرير البالعات الكبيرة لعامل مولد للحمى داخلي (الانترلوكين-١) والذي يؤثر على المركز المنظم للحرارة في تحت المهاد .
- (٢) 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 أكسيد النتريك يلعب دور موسع وعائي قوي ويساهم في هبوط الضغط) .

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

(٤) تفعيل السبيل البديل للمتممة وحدث التهاب و أذية نسيجية.

(٥) تفعيل البالعات وزيادة قدرتها البلعمية بالإضافة إلى تفعيل الكثير من أنسال اللمفاويات البائية و زيادة إنتاج الأضداد. (الذيفان الداخلي هو مفعّل لعديد أنسال الخلايا البائية دون التائية) . أذية البطانة الوعائية تلعب دورا هاما في حدوث هبوط الضغط و ال 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 مكانا لتكدس الصفائح وتفعيلها وبالتالي حدوث آلاف الخثرات داخل الأوعية التي تتظاهر في ال DIC.

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

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

(٢) إن إعطاء الأضداد أو المصل المضاد للذيفان الداخلي يخفف أو يوقف هذه التأثيرات سريريا.

الذيفانات الداخلية لا تسبب التأثيرات السابقة مباشرة بل تحرض على إنتاج عوامل في المضيف مثل الانترلوكين ١ والعامل المنخر للورم TNF (Tumor necrosis factor) من البالعات. 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 أيضا العامل المثبط لهجرة البالعات وهذا يلعب دورا في تحريض حدوث الصدمة الإنتانية .

التأثيرات المفيدة والضارة للعامل المنخر للورم TNF

التأثيرات المفيدة للكميات المنخفضة من ال TNF

- الالتهاب مثل (توسع الأوعية وزيادة النفوذية الوعائية)
- التصاق العدلات على الأغشية البطانية
- تفعيل و تكدس الصفائح
- زيادة تعبير بروتينات الصف ١ و II من ال MHC

التأثيرات الضارة للكميات الكبيرة من ال TNF

- صدمة إنتانية (هبوط ضغط حرارة مرتفعة)

- تخثر منتشر داخل الأوعية (Disseminated intravascular coagulation) DIC

- الأعراض الالتهابية لبعض الأمراض المناعية الذاتية

إن عملية تفعيل الصفيحات التي تؤدي إلى تشكل الخثرات لعمل جدار يحيط بالعدوى هي نفس العملية التي تسبب الـ DIC وتنتج 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 بالموصدة و ذلك نتيجة وجود بقايا الجدار الخلوي للجراثيم سلبية الغرام مما يؤدي إلى ارتفاع الحرارة عند المريض بعد إعطائه تلك السوائل . لهذا السبب يتوجب التخلص من الجراثيم المقتولة وبقاياها في السوائل الوريدية المعقمة ويتم ذلك بالترشيح . يمكن كشف وجود الذيفان الداخلي في السوائل الوريدية بواسطة اختبار يرتكز على أن عدة نانوغرامات من الذيفان الداخلي قادرة على تخثير خلاصة نوع السرطانات يدعى سرطان نعل الفرس.

يمكن أن تحدث تأثيرات فيزيولوجية مرضية في حالة تجرثم الدم بإيجابيات الغرام (عنقوديات , عقديات) مشابهة للتأثيرات الذيفان الداخلي . تعزى إلى أن حمض التيكوثيك الشحمي Lipoteichoic acid يسبب تحرر الـ TNF و الـ IL1 من البالعات الكبيرة . الصدمة الإنتانية بالذيفان الداخلي هي سبب رئيس للوفيات خاصة في المشافي . جرت محاولات لعلاجها بأضداد موجهة ضد الشحم أو العامل المنخر للورم لكنها كانت فاشلة . في عام ٢٠٠١ أظهرت دراسة عن العلاج بالبروتين C (Zovant , drotrecogin - alfa) انخفاض معدل وفيات مرضى الصدمة الإنتانية الشديدة ، والبروتين C هو بروتين بشري طبيعي يعمل كمضاد تخثر عن طريق تثبيط تشكل الترومبين وهو 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.

الإمراضية المناعية Immunopathogenesis :

إن سبب الأعراض في بعض الأمراض مثل الحمى الرثوية و التهاب كبيبات الكلى الحاد هو ليس الكائن نفسه بل الرد المناعي على وجود ذلك الكائن . على سبيل المثال إن الأضداد في الحمى الرثوية الموجهة ضد البروتين M من العقديات المقيحة تتفاعل بشكل متصالب مع أنسجة المفاصل و القلب و الدماغ فيحدث الالتهاب مؤدية 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 :

١. فترة الحضانة Incubation : و هي الزمن بين التقاط الكائن أو الذيفان و بدء الأعراض (يمكن أن يتراوح من ساعات إلى أيام حسب الكائن).
 ٢. فترة البوادر Prodrome period : و تحدث خلالها أعراض غير نوعية كالحمى و الدعث و نقص الشهية .
 ٣. فترة المرض النوعية و تحدث خلالها الأعراض و العلامات المميزة للمرض .
 ٤. فترة الشفاء Recovery : و أثناءها يتراجع المرض و يرجع المريض إلى حالة الصحة.
- بعد فترة الشفاء يصبح بعض الأشخاص حملة مزمنين chronic carriers للمتعضيات ويمكن أن يطرحوا هذه الكائنات بينما يبقون أصحاء سريرياً و قد يتطور البعض إلى حالة العدوى الكامنة latent الذي يمكن أن ينكس بنفس الشكل العدواني البدئي 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.