

امراض انتانی

Infectious Diseases



ترجمه و تدوین: پوهنمل دوکتور نثار احمد همراز

سال ۱۳۹۸

فصل اول

امراض جهاز هضمی

Shigellosis

Shigella که عامل سببی دیزانتری بوده و یک سندروم کلینیکی مترافق با تب، کرامپ های بطنی، واسهال خوندار و مواد غایطه مخاطی قیچی را بوجود میآورد، توسط یک مایکروبیولوژیست جاپانی بنام Kiyoshi Shiga کشف گردید، موصوف باسیل Shiga را در جریان یک ایپیدیمی بزرگ در سال 1897 که فعلاً بنام Shigella dysentery Type 1 مسمی است از نزد یک مریض تحری نمود. Shigella را نمیتوان بواسطه DNA Hybridization از E Coli فرق نمود

تعریف:

Shigella یک باکتری گرام منفی بوده که سپور تولید نمی کند بر خلاف E Coli غیر متحرک بوده وقادر به تولید گاز از شکر، Decarboxylate lysine نمی باشد و Arginin را Hydrolyze نموده نمیتواند. بعضی از serovar های ان Indole تولید مینمایند، نادرا بعضی از Strain های ان Sodium acetat را به مصرف میرسانند. Shigella ها به چهار نوع اند.

1. Shigella Dysenteriae
2. Shigella Flexneri
3. Shigella Boydii
4. Shigella Sonnei

که به ترتیب به Serogroup های A، B، C و D تقسیم میگردد و بواسطه مشخصات بیوشیمیکی و سیرولوژیک شان تشخیص میشوند. 93% ترتیب گذاری (Genomic Sequencing) شگیلا فلکسنیری 2a، شگیلا سونی، شگیلا دیزانتری تایپ 1 و شگیلا بویدی با E Coli K12 مشترک است.

:Epidemiology

جهاز هاضمه انسان مخزن یا ذخیره گاه بزرگ Shigella است هم چنین Shigella ها در نزد سایر پستانداران عالی هم ندرتابه ملاحظه میرسند. اطراح شگیلا در مرحله حاد مرض واقع میگردد، باکتری ها از طریق Fecal-Oral بواسطه دست های ملوث انتقال میگرددند. در بعضی Outbreak ها انتقال انتان بواسطه آب و غذا نیز راپور داده شده است. در نواحی فقیر نشین انتان بواسطه مگس ها هم منتقل میگردد. برای بوجود آمدن مرض به دوز کم انتان (100CFU) ضرورت است که نشان دهنده Attack Rate یا میزان حمله بلند انتان است. انتقال Shigella از طریق جنسی راپور داده شده است.

در طول تاریخ همیشه ایپیدیمی های شگیلوزس در نواحی ایکه ازدحام وجود داشته است و سطح حفظ الصحوی خراب بوده است، واقع شده اند. هم جنیین در کمپ های عسکری، بیجا شده گان داخلی، زیارت کننده گان مکان های مقدس و کمپ های مهاجرین شیوع مرض به ملاحظه رسیده است. ایپیدیمی های مرض بشکل دوره بی در شبه قاره هند، کشور های افریقای Sub Saharan به ملاحظه میرسد. این ایپیدیمی های مهلك بواسطه شگیلا دیزانتری تایپ 1 که دارای میزان بالای حمله ومرگ ومیر است، بمیان میآید بطور مثال میزان وفیات یک ایپیدیمی شگیلا دیزانتری تایپ 1 در بنگله دیش در بین اطفال 1-4 ساله 42% افزایش داشته است. جدا از اینکه شگیلوزس ایپیدیمی های مهلك ایجاد میکند، 99% واقعات مرض بشکل اندیمیک در کشور های در حال رشد خصوصاً در نواحی فقیر نشین با سطح حفظ الصحه پایین به

ملاحظه میرسد. شگیلا فلکسنیری در نواحی انکشاف یافته جهان تحری گردیده است، در حالیکه شگیلا سونی در کشور های مرفه و صنعتی جهان زیاد تر شایع است.

Prevalence مرض در کشور های در حال رشد:

به اساس ارقامی که از جانب سازمان صحتی جهان (WHO) منتشر شده است از میان 165 میلیون واقعه شیگیلوزس که در سال های 1966-1997 ثبت شده است، 69% مجموع واقعات در میان اطفال زیر سن پنج سال راپور داده شده است، و مرگ و میر ناشی از مرض 500000 الی 1.1 میلیون تن محاسبه گردیده است. ارقام جدیدی که بین سالهای 2000-2004 از شش کشور آسیایی بدست آمده است نشان میدهد که Incidence مرض در این کشور ها ثابت باقی مانده اما مرگ و میر مرض ممکن به نسبت بهبود حالت تغذی مردم بطور قابل ملاحظه کاهش یافته است. بهر صورت، استفاده وسیع و غیر قابل کنترل انتی بیوتیک ها در پهلوی اینکه مرگ و میر ناشی از مرض را کاهش داده است، سبب بروز مقاومت دوایی در مقابل چندین ادویه در این کشور ها شده است. از اینکه خرابی حالت تغذی در میان اطفال در مناطق اندیمیک یک اختلاط کوتاه مدت ویا دراز مدت Shigellosis میباشد که مترافق با بی بی اشتهایی و Enteropathy تقیحی بوده که به نوبه خود سبب خرابی حالت تغذی اطفال میشود. بنابراین شیگیلوزس یکی از فاکتور های مساعد کننده عدم رشد اطفال در کشور های در حال رشد میباشد. اوج Incidence مرض در میان اطفال واقع شده اما واقعات مرض در سن جوانی و کاهلان با سن متوسط کم شده ودر سن کهولت دوباره افزایش پیدا مینماید.

Prevalence مرض در جهان صنعتی:

در بین اطفالی که در Day Care ها نگهداری میشوند یا اینکه در موسسات مخصوص اطفالیکه تاخر عقلی دارند ناشی از عدم تطبیق سنتنرد های حفظ الصحه، Outbreak های موضعی (Local) مرض راپور داده شده است. Shigellosis در میان کاهلان بشکل Sporadic بعد از برگشت از مسافرت به نواحی اندیمیک دیده میشود.

Pathology و Pathogenesis:

اساساً شگیلا از طریق Fecal-Oral انتقال مینماید. انتان شگیلا در محیط خارجی زنده مانده نمی توانند، شگیلا ها از مانعه اسیدی معده به آسانی عبور مینمایند زیرا در مقبل اسید مقاومت دارند بدین لحاظ مقدار کم باکتری کافی است تا مرض ایجاد گردد (100CFU).

اسهال آبگینی که در ابتدا قبل از بوجود آمدن دیزانتری به میان میآید ناشی از ازدیاد فعال افراز آب و عدم جذب اب در امعا رقیقه (Jejunum) میباشد که احتمالاً بواسطه عمل مشترک Enterotoxin (ShET-1) و التهاب مخاط امعا واقع شود. اما سندروم دیزانتری که مترافق با مواد غایطه خوندار و مخاطی قیحی است ناشی از حمله انتان بالای مخاط امعا واقع میگردد.

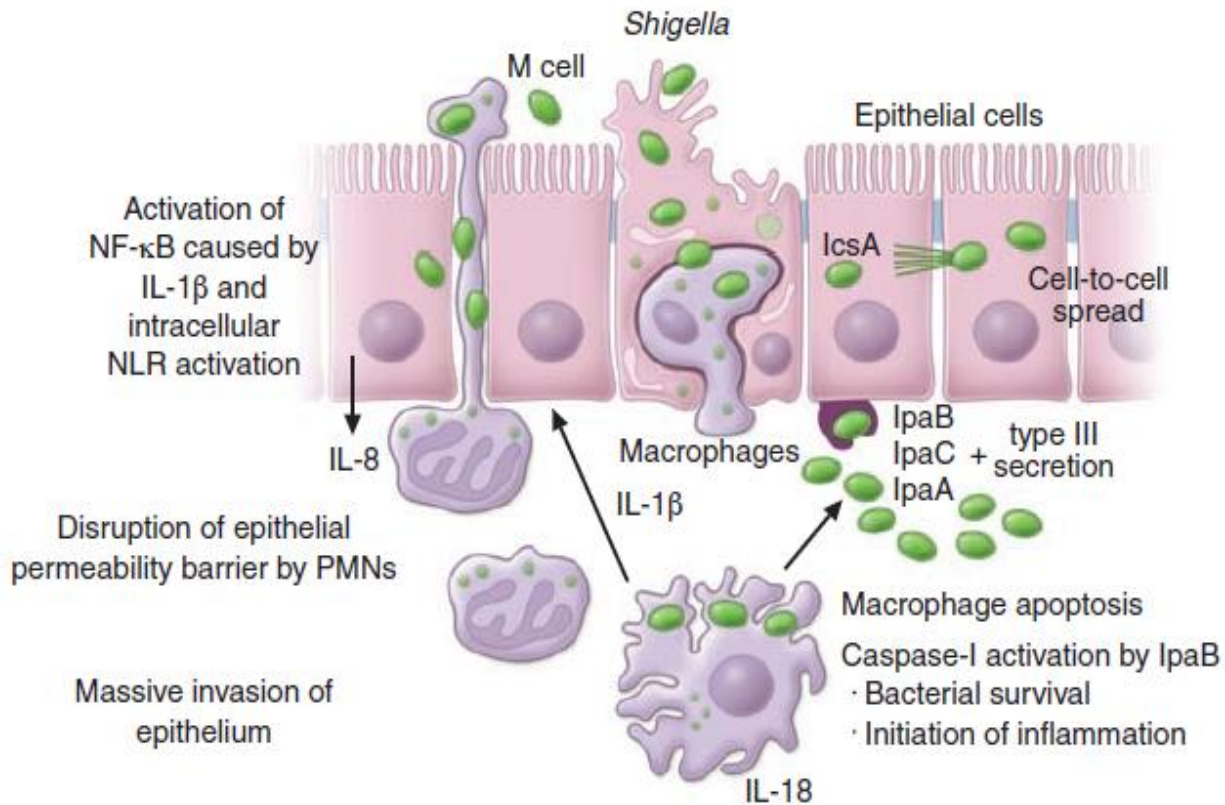
اساس پتوجنیز شگیلا بواسطه یک پلازمید بزرگ Virulence، 214Kb ساخته میشود که در بر گیرنده 100 جین میباشد، که 25 جین آن مسوول کود گذاری Type III Secretion System اند، که این سیستم داخل جدار حجره میزبان شده و سایر Effector ها را اجازه میدهد تا از سایتوپلازم حجره باکتری، به سایتوپلازم حجره میزبان منتقل شوند (شکل 1). بدین وسیله باکتری قادر میشود تا با بواسطه Microfold Cells یا M Cells (حجرات مخصوصی Epithelial که سطح مخاط نودول های لیمفویید امعا را فرش نموده اند) اخذ گردیده و قادر به عبور از مانعه Epithelial شده و حجرات Epithelial امعا را مورد حمله قرار دهد. باکتری سبب Apoptosis ماکروفاژ های ساکن امعا میشود. زمانیکه باکتری داخل سایتوپلازم حجره Epithelial امعا گردید Effector های آن سبب Rearrangement سایتو اسکلیتل حجرات

Epithelial شده و ارگانیزم مستقیماً توسط حجره اپیتلیال اخذ میگردد. بعداً Vacuole ای که شگیلا در آن موجود است تخریب یا Lysis گردیده و باکتری به داخل Cytosol رها میگردد.

Shigella داخل حجروی با استفاده از مرکبات Cytoskeletal خود را در داخل حجره منتن به پیش میراند. زمانیکه ارگانیزم در حال حرکت و جدار حجره میزبان به تماس هم میآیند یک برآمده گی در حجره ایجاد میگردد که این برآمده گی به داخل حجره مجاور فرو میرود و باکتری حجره مجاور را مورد حمله قرار میدهد که بدین ترتیب انتشار حجره به حجره سبب میشود که تعداد زیاد حجرات Epithelial مورد هجوم قرار بگیرند.

Cytokine هاییکه بواسطه حجرات منتن Epithelial آزاد میگرددند سایر حجرات معافیتی را به ساحه دعوت مینمایند و یک تعداد زیاد ای حجرات بالخصوص حجرات Polymorphnuclear (PMNs) در ساحه منتن تجمع مینمایند که این حادثه مانعه Epithelial را بیشتر بی ثبات میسازد و التهاب را تشدید مینماید، که به نوبه خود سبب ایجاد التهاب امعا یا Colitis که از مشخصه های Shigellosis است، میگردد. این شواهد نشان دهنده این است که Effector هاییکه بواسطه Type III secretion system داخل حجره تزریق میگردد توانایی کنترول وسعت التهاب را مساعد ساخته و حیاتیات باکتری را سهولت میبخشد.

Shiga Toxin که بواسطه شگیلا دیزانتری تایپ 1 تولید میگردد و خامت مرض را افزایش میدهد. این توکسین که مربوط به گروپ توکسین های پروتینی A1-B5 است، بواسطه سب یونت B خود با آخذه Globotriaosylceramide که در سطح حجرات هدف قرار دارد چسبیده و سبب داخل شدن سب یونت A Catalytic به شیوه endocytosis به داخل حجره Epithelial میگردد و سبب نهی ترکیب پروتین در حجره میگردد. این پروسه سبب میشود تا وصل شدن amino-acyl-tRNA با سب یونت 60S رایبوزوم نهی گردد و بصورت عموم سنتیز پروتین در حجره نهی گردد. Shiga Toxin از امعا داخل دوران خون شده و از آنجا با حجرات مورد هدف خویش در کلیه وصل شده و سبب نهی ترکیب پروتین در آنجا نیز میگردد و سبب ایجاد Hemolytic –Uremic Syndrome (HUS) میگردد.



تظاهرات کلینیکی:

وخامت وشدت علائم کلینیکی مرض وابسته به سیروتایپ انتان، سن، حالت ایمنونولوژیک و حالت تغذی میزبان میباشد. فقر و خرابی حالت حفظ الصحوی قویاً با شدت تعداد دفعات اسهال در ارتباط میباشد، خصوصاً اطفال کم تر از سن پنج سال که از شیر مادرگرفته شده اند.

بصورت وصفی شیگیلوزس دارای چهار مرحله است: دوره تفریح، اسهال آبگین، دیزانتری یا پیچش، و مرحله بعداز انتان. دوره تفریح مرض معمولاً از 1-4 روز است اما میتواند الی هشت روز طول بکشد. تظاهرات ابتدایی وصفی مرض شامل تب گذری، اسهالات محد و آبگین، ناراحتی (malaise)، و بی اشتها میباشد اعراض و علائم میتواندازیک ناراحتی خفیف بطنی الی کرمپ های شدید بطنی، اسهال، تب، استفراقات و پیچش تفاوت داشته باشد. اعراض و علائم در نزد اطفال شدیدتر میباشد طوریکه تب 40-41 درجه سانتی گرید بالا رفته، بی اشتهای شدید و اسهالات آبگین شدید بوجود میاید. فاز ابتدایی مرض یگانه تظاهرات کلینیکی Shigellosis در کشورهای پیشرفته میباشد. در غیر آن این مرحله در ظرف ساعت ها و روزها با فاز دیزانتری تعقیب میشود که با اطراح بدون وقفه، کم حجم موادغایطه خوندار و مخاطی قیحی پیچش یا tenesmus و کرامپ های بطنی مشخص میگردد. در این فاز یا مرحله، Shigella سبب ایجاد Colitis یا التهاب امعا میشود که معمولاً کولون نازله و Rectum ماوف میگردد. بر خلاف اکثر سندروم های اسهالات، Dehydration در دیزانتری از تظاهرات عمده و بزرگ نمیباشد. اندوسکوپي نشان دهنده مخاط اذیمایی و خونده میباشد که همراه با قرحات که با اگزودات فرش شده و شکل غشای کاذب یا Pseudo membrane را بخود میگیرد، توام میباشد. هر اندازه ایکه محراقات التهابی وسعت داشته باشد به همان اندازه دفعات تغوط زیاد میباشد و ضیاع پروتین زیاد تر میباشد. اکثر حجمات

دیزانتری خود بخود در ظرف یک هفته بدون تداوی محدود میگردند. اگر تداوی مناسب انجام شود بهبودی تام در ظرف چند روز الی یک هفته بدون هیچ نوع بقایا بوجود میاید.

اختلالات حاد تحدید کننده حیات زیاد تر نزد اطفال کمتر از پنج سال خصوصاً اطفالی که سو تغذی داشته باشند ویا مریضان مسن واقع میگردد. فاکتور های خطر برای مرگ در نزد مریضان فوق العاده وخیم شامل اسهالات غیر خونی، دیهایدریشن متوسط وشدید، Bacteremia ، عدم موجودیت تب، شخی بطن وپرولاپس رکتوم میباشد. اختلالات عمده و بزرگ مرض شامل Toxic Megacolon ، تنقب امعا، پرولاپس رکتوم(Intestinal)، Hypoglycemia ، Hyponatremia و دیهایدریشن (Metabolic) میباشد. Bacteremia نادر بوده و صرف نزد مریضان سوتغذی شدید و مریضان HIV راپور داده شده است.تغییرات شعوری مانند اختلاجات، هذیانات و کوما نزد اطفال کم تر از پنج سال میتواند واقع شود که مترافق با انداز خراب میباشد.تغییرات شعوری معمولاً ناشی از تب بلند و تغییرات میتابولیک بوجود میاید. Ekiri syndrome و Meningitis (انسفلویتی Toxic) که توام بااذیمای دماغی و تغییرات شحمی احشایا Fatty degeneration (میباشد) از اختلالات دیگر مرض اند که زیاد تر نزد اطفال جاپانی واقع میشود. Pneumonia ، keratoconjunctivitis و Vaginitis از جمله اختلالات نادر مرض اند.

دو اختلاط عمده ومهم مرض Toxic Megacolon و Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) میباشدند. Toxic Megacolon که یک پیامد التهاب شدید امعا میباشد که به طبقه عضلی وسعت پیدا مینماید وسبب توسع امعا و paralysis امعا میگردد. نزد مریض توسع بطنی یا Abdominal distension و tenderness با ویا بدون علایم پریتونیت موضعی و عمومی موجود میباشد. که در اکسری بطن توسع شدید کولون Transverse دیده میشود و علایم distension کولون های نازله و صاعده نیز به ملاحظه میرسد. اگر تنقب واقع شده باشد علایم pneumoperitoneum دیده میشود.

Shiga toxin که بواسطه شگیلادیزانتری تایپ 1 تولید میگردد سبب عمده HUS را در ممالک عقب مانده تشکیل میدهد در حالیکه Enterohemorrhagic E Coli یا EHEC سبب عمده این سندروم را در کشور های انکشاف یافته میسازد. HUS یک اختلاط مقدم مرض بوده که چندروز بعد از اسهال واقع میشود. در معاینه فیزیکی مریضان خاسف، asthenic ، و مخرش به نظر میرسند ودر بعضی واقعات خونریزی بینی و بیره ها، oliguria و انیما دیده میشود. HUS یک انیمی هیمولایتیک nonimmune بوده که سه پایه تشخیصی آنرا microangiopathic hemolytic anemia (سویه هیموگلوبین کمتر از 8g/dl) ، Thrombocytopenia (سویه تومبوسیت ها کمتر از 60000/micoL) ، وعدم کفایه حاد کلیه ناشی از ترومبوز او عیه شعریه گلو میرول ها، تشکیل میدهد. Leukomoid reaction نیز در سیر HUS بوجود میاید که سویه لوکوسیت الی 50000/microL میرسد.

Reactive arthritis از جمله اختلالات ایمونولوژیک بعداز انتان است که هفته ها و ماه ها بعد از Shigellosis واقع میشود که در 3% واقعات ناشی از شگیلا فلکسنیری دیده میشود.

تشخیص لابراتوری : Laboratory Diagnosis

تشخیص تفریقی مریضانیکه سندروم دیزانتری دارند مربوط شواهد وزمبته های کلینیکی و محیطی میباشد. در ساحات در حال انکشاف، اسهالات انتانی ناشی از سایر باکتری های پتوجنیک مهاجم مانند salmonella ، Campylobacter ، jejunی ، Clostridium difficile ، Yersina enterocolitica و پارازیت هایی مانند Entamoeba histolytica در تشخیص تفریقی مرض در نظر گرفته شوند. که تنها بواسطه معاینات باکتریولوژیک و پارازیتولوژیک تشخیص تفریقی شده میتواند. هم چنین اولین حجه یا طغیان امراض التهابی کولون مانند Ulcerative colitis و Crohn's disease که در کشور های صنعتی واقع میگرددند نیز در تشخیص تفریقی در نظر گرفته شوند. گرفتن تاریخچه دقیق سفر در نواحی اندیمیک شگیلوزس در تشخیص تفریقی کمک خواهد نمود.

در معاینه میکروسکوپی سمپل مواد غایطه که نشانه‌دهنده اشکال تروفوزویت *E. Histolytica* با تعداد محدود PMNs در تشخیص تفریقی مرض با امیبیازس رول اساسی دارد در حالیکه در انتانات مهاجمی امعا یا *Enterohnavsive* خصوصاً شگیلوزس سویه بلند PMNs در معاینه میکروسکوپی مواد غایطه از مشخصات عمده میباشد. در اکثر واقعات چون شگیلوزس مترافق با اسهالات ابگین میباشد، جهت تشخیص قطعی مرض ایجاب می‌تایم تا *Shigella* در مواد غایطه تحری گردد.

معاینه ستندرد طلایی برای تشخیص *Shigellosis* تحری یا *Isolation* انتان از مواد غایطه میباشد. مشکل عمده ایکه در نواحی اندیمیک مرض وجود دارد همانا عدم دست رسی آبی به این معاینه میباشد و ممکن در جریان انتقال سمپل *Shigella* از سمپل مواد غایطه خصوصاً ناشی از تغییرات درجه حرارت و PH معدوم گردند. گرفتن *Rectal swab* در جریان مرحله حاد مرض به منظور تحری انتان خیلی مفید است. کشت خون یا *Blood culture* در کمتر از 5% موارد مثبت میباشد و در آن واقعاتی اجرا شود که توام بالوحه کلینیکی *Sepsis* وخیم باشد.

تداوی *Shigellosis* :

شگیلوزس منحیث یک آفت *Enteroinvassive* ایجاب تداوی با انتی بیوتیک را مینماید. از انجاییکه واقعات *Multi drugs resistance* انتان بعد از سال 1960 راپور داده شده است خصوصاً در مقابل ادویه خط اول مانند *Amoxicillin* ، بناً لازم است تا از انتی بوتیک هایی استفاده گردد که موثریت بالا داشته باشند. تا مدتی از نسل اولی یا *Early generation* کینولون ها (*Nalidexic Acid*) استفاده میگردید اما بزودی در مقابل این دوا نیز مقاومت ایجاد شد. نسل دوم کینولون ها مانند *ciprofloxacin*، *norfloxacin* ، و *ofloxacin* در کشور های انیمیک منحیث ادویه خط اول تداوی مورد استفاده قرار گرفتند . بطور مثال در اخیر دهه 1980 در کشور هندوستان ادویه فوق الذکر موثریت بلندی در تداوی مرض داشتند، خصوصاً این ادویه موثریت زیاد بالای واقعات *multi drugs resistance* ناشی از شگیلا دیزانتری تایپ 1 را دارا بودند. اما مطالعات بعدی ایکه بالای *Outbreak* های مرض در کشور های هندوستان و بنگله دیش انجام شد نشاندهنده 5% مقاومت دواپی در مقابل این ادویه میباشد.

با استفاده وسیع و غیر ضروری انتی بیوتیک ها *incidence* واقعات مقاوم با چندین ادویه یا *multi drugs resistance* در حال افزایش است، و این موضوع ایجاب تلاش همگانی برای استفاده معقول انتی بیوتیک هارا مینماید

به نسبت اینکه از انتشار *Shigella* جلوگیری شده بتواند، نهاد های صحت عامه ایلات متحده امریکا توصیه مینمایند تا هر واقعه *Shigellosis* ایجاب تداوی با انتی بیوتیک شوند. *Ciprofloxacin* بحیث دواي خط اول مورد استفاده قرار میگیرد. یک تعداد دوا های دیگریکه در تداوی مرض موثر اند مانند *ceftriaxone* ، *azithromycin* ، *pivmecillinam* و بعضی ادویه نسل پنجم کینولون ها نیز شامل تداوی شگیلوزس میباشد. شگیلوزس *non-dysentric* در افراد *immunocopotent* برای مدت سه روز با انتی بیوتیک تداوی میگردند، درحایکه شگیلا دیزانتری تایپ 1 برای پنج روز با انتی بیوتیک تداوی میگردند. مریضان مصاب به شگیلوز ایکه *immunocompromised* اند برای مدت 7-10 روز تداوی میگردند. دوز *ciprofloxacin* برای اطفال کمتر از پنج سال 30mg/kg/day میباشد، باوجودیکه استفاده کینولون ها در اطفال محدودیت دارد، اما اسطتباب قوی برای استفاده ای دوا در مریضان دیزانتری وجود دارد.

مریضانیکه دیهیدریشن داراند با تجویز محلولات فسی یا زرقی باید تداوی گردند ، در صورت دیهیدریشن خفیف و متوسط خصوصاً در اطفال از محلول *ORS* استفاده میگردد. تغذیه مریضان یکی از اساسات تداوی حمایتی به منظور کاهش میزان سو تغذی در نزد اطفال میباشد.

استفاده از ادويه antimotility در نزد مريضان شگيلوزس خطر toxic Megacolon و HUS را بلند ميبرند و نبايد در تداوي مرض استفاده شوند.

تداوي اختلاطات:

تا فعلاً يك اجماع كلي براي تداوي بهتر toxic Megacolon وجود ندارد. مريض بايد تحت ارزيابي منظم تيم داخله و جراحی قرار داشته باشد. كم خوني، ديهيدرشن و تشوشات الكتروليت كه سبب atony كولون ميگردند بايد تداوي شوند. تطبيق تيوب nasogastric و aspiration محتويات معده باعث تنقيص توسع كولون ها ميگردد. تغذي از طريق پارنترال در تداوي اين اختلاط موثريت ندارد. تداوم تب بالا از 48-72 ساعت احتمال وقوع تنقب امعا و تشكل آبي موضعي را بلند ميبرد. اكثر مطالعات انجام شده توصيه مينمايند، در صورتيكه distention كولون اضافه تر از 48-72 ساعت زيادتر دوام نمايد بايد عمليه colectomy اجرا شود. اما بعضي اطبا دوام تداوي طبي را الي هفت روز در صورتيكه تنقب واقع نشده باشد توصيه مينمايند.

Rectal prolaps ايجاب تداوي فوري را مينمايد. در مركز طبي با استفاده از دستکش جراحی براي مريض وضعيت knee-chest داده ميشود و رکتوم پرولاپسي شده به آهستگي بطرف داخل تيله ميشود.

TABLE 154-1 Recommended Antimicrobial Therapy for Shigellosis

Antimicrobial Agent	Treatment Schedule		Limitations
	Children	Adults	
First line			
Ciprofloxacin	15 mg/kg	500 mg	
	2 times per day for 3 days, PO		
Second line			
Pivmecillinam	20 mg/kg	100 mg	Cost No pediatric formulation Frequent administration Resistance emerging
	4 times per day for 5 days, PO		
Ceftriaxone	50–100 mg/kg	–	Efficacy not validated Must be injected
	Once a day IM for 2–5 days		
Azithromycin	6–20 mg/kg	1–1.5 g	Cost Efficacy not validated MIC near serum concentration Rapid emergence of resistance and spread to other bacteria
	Once a day for 1–5 days, PO		

Source: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1 (www.searo.who.int/LinkFiles/CAH_Publications_shigella.pdf).

Typhoid Fever (Enteric Fever)

تعریف:

Typhoid fever عبارت از یک مرض سیستمیک انتانی است که متصف به تب، دردبطنی، اختلالات وصفی و اندفاعات وصفی میباشد و بواسطه *Salmonella Typhi* و *Salmonella paratyphi* به میان میآید. این مرض ابتدا به نسبت شباهت کلینیکی ای که با Typhus داشت بنام Typhoid Fever یاد میگردید. اما در اوایل دهه 1800 پتالوزی مرض بهتر شناسایی گردید. از آنجاییکه سبب ماوفیت *Peyer's patches* که عقدهات لمفاوی میزانتریک اند میگردد، بنام Enteric Fever یاد گردید. فعلاً بنام های مترادف Typhoid Fever و Enteric Fever یاد میگردد.

Etiology یا عامل سببی :

عامل مرض که بنام *Salmonella Typhi* و *Salmonella paratyphi A,B,C* یاد میگردد، گرام منفی بوده و مربوط به خاندان Enterobacteriaceae میباشد. این باسیل دارای سه نوع انتی جن بنام های انتی جن سوماتیک O که درغشای Lipopolysaccharide (LPS) موقعیت دارد، انتی جن ویرولانت یا Vi که در سطح باسیل است، و انتی جن فلاجل H میباشد.

Salmonella ها انتانات گرام منفی بوده سپور تولید نمی نمایند و یک باسیل انیروبییک اختیاری است و دارای قطر 0.4-0.6 micrometer اند و متحرک میباشد. سالمونیلها مانند سایر انتانات Enterobacteriaceae اسید تولید مینمایند و سبب تخمر گلوکوز میشوند.

:Pathogenesis

تمام انتانات سالمونیلی با بلع انتان معمولاً بواسطه غذا و آب ملوث آغاز میگردند. دوز انتان 10^6 -200 CFU است، حالیکه سبب تنقیص اسیدیته معده میگردند (سن پایین تر از یک سال، اخذ ادویه انتی اسید، و امراض Achlorhydric) و امراضیکه Integrity یا توامیت امعرا متأثر ساخته باشد (امراض التهابی کولون IBD، جراحی قبلی جهاز هاضمه و تغییرات میکروفلورای نارمل امعا بواسطه انتی بیوتیک ها) میزان ابتلا به انتان را بالا میبرند.

زمانیکه *S. typhi* و *S. paratyphi* به امعای کوچک میرسند، مانعه مخاطی امعا را عبور نموده و توسط Microfold Cells داخل عقدهات لمفاوی (*Peyer's patches*) میگردند و توسط ماکروفاز های فاگوسیتیک اخذ میگردند و در محیط ضد میکروبی ماکروفاز ها زنده میمانند و در داخل ماکروفاز تکثر مینمایند. باکتری های بلع شده توسط ماکروفاز ها از طریق سیستم لمفاتیک به انساج Reticuloendothelial (کبد، طحال، عقدهات لمفاوی و مخ عظم) منتقل میشوند. مریضان در این مرحله اعراض و علائم نمیداشته باشند یا اینکه چند عرض محدود میداشته باشند. اعراض و علائم مانند تب و درد بطن احتمالاً در نتیجه تولید Cytokine بواسطه ماکروفاز ها و حجرات Epithelial به جواب محصولات انتان در جریان تکثر شان بوجود بیآیند که نشاندهنده معافیت حجروی کسبی در جریان پروسه مرضی است. با گذشت زمان hepatosplenomegally که احتمالاً ناشی از تجمع حجرات Mononuclear و انکشاف معافیت حجروی وصفی به جواب Colonization انتان تأسس مینماید. تجمع زیاد حجرات mononuclear و لمفوسیت ها در جریان چندین هفته

بعد از Colonization انتان در Peyer's patches ، سبب بزرگ شدن و نکروز این عقدات بواسطه محصولات باکتریایی شده که به نوبه خود سبب پیشرفت پروسه التهابی و مرگ حجروی میگردد.

ایپیدمیولوژی:

انسان یگانه میزبان *Salmonella typhi* و *Salmonella paratyphi A,B,C* میباشد. سایر حیوانات منبع و ذخیره گاه این انتان نیستند. سرایت انتان از طریق fecal-oral بواسطه آلوده شدن غذا و آب توسط مریضان و ناقلین صحت مند صورت میگردد. همچنین در نزد مردان هم جنس باز ، از طریق جنسی نیز سرایت مینماید. کارکنان مراقبت های صحتی بطور تصادفی در جریان مراقبت مریضان یا پروسه سمپل های اخذ شده و پروسه کلچر به این انتان آلوده میگرددند. با بهبود شرایط تهیه غذا و آب و اداره ذباله ها در کشور های انکشاف یافته، این مرض ندرتاً در این کشور ها به ملاحظه میرسد. سالانه 22 میلیون واقعه مرض و 200000 واقعه فوتی ناشی از این مرض در سراسر دنیا تخمین شده است. Incidence یا واقعات نو ظهور مرض در کشور های جنوبی، مرکزی و جنوب شرقی آسیا بلند است (بالتر از 100 واقعه در 100000 نفوس در یک سال) در حالیکه در سایر کشور های آسیایی ، کشور های آفریقایی و کشور های امریکای لاتین Incidence مرض بین 10-100 واقعه در هر 100000 فرد میباشد. بیشترین Incidence مرض توام با سطح حفظ الصحه و فقدان دست رسی به آب آشامیدنی صحتی میباشد. در مناطق اندیمیک واقعات مرض در نزد اطفال جوان و کاهلاتن در نواحی شهری نظر به روستا ها بیشتر به ملاحظه میرسد. سایر فاکتور های خطر برای سرایت انتان شامل استفاده از آب آلوده ، سیلاب ها، فروش نوشابه ها و غذا در کنار جاده ها، آلوده شدن سبزیجات و میوه جات ، تماس با اشیای آلوده ، عدم رعایت حفظ الصحه دست ها ، عدم دست رسی به تشناب های صحتی و منتن شدن بواسطه انتان H Pylori که تیزابیت معده را تنقیص میدهد، میباشدند. در مقابل هر واقعه Paratyphoid چهار واقعه Typhoid تخمین شده است. اما Incidence واقعات Paratyphoid A خصوصاً در هندوستان در حال افزایش است. ممکن این افزایش از سبب واکسینیشن S.typhi باشد.

واقعات سالمونیلای تایفی مقاوم در مقابل چندین ادویه در سال 1989 در کشور چین و کشور های جنوب شرق آسیا ظهور نمود که بعد از آن به سراسر جهان گسترش پیدا کرد. این انتانات مقاوم که در بر گیرنده پلازمید های مقاوم در مقابل Chloramphenicol ، Ampicillin و Trimethoprim میباشدند که برای مدت طولانی در تداوی محرقه استفاده شده اند. با استفاده وسیع Ciprofloxacin به منظور تداوی واقعات MDR مرض در دهه 1990 ، حساسیت انتان سالمونیلای تایفی و پارا تایفی در مقابل این دوا در شبه قاره هند، کشور های جنوب آسیا و کشور های آفریقایی نیز کاهش یافت.

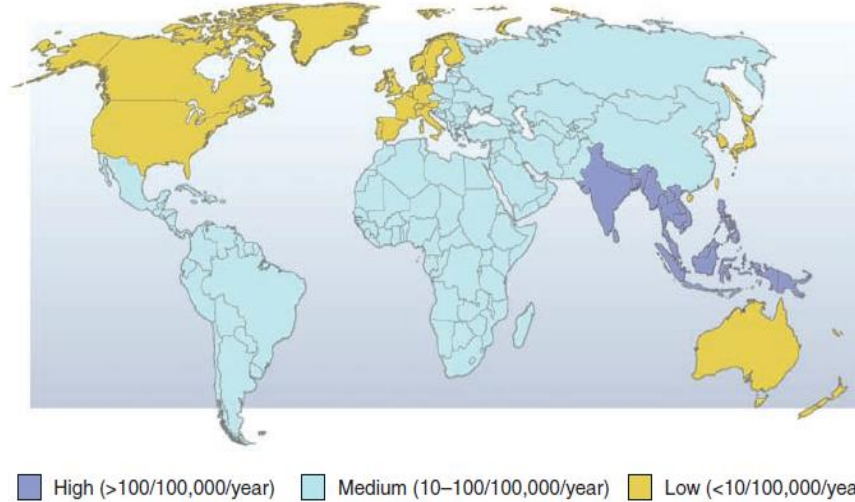


Figure 153-1 Annual incidence of typhoid fever per 100,000 population. (Adapted from Crump JA et al. The global burden of typhoid fever. Bull World Health Organ 82:346, 2004.)

لوحه کلینیکی:

Enteric Fever یک اسم مسمی یا نام غلط مرض است که بطور عموم لوحه کلینیکی مرض که تب و درد بطن میباشند متغیر میباشند. در حالیکه تب در بیشتر تراز 75% واقعات به ملاحظه میرسد اما درد بطن صرف در 30-40% واقعات راپور داده شده است. بنا برین شاخصه های بلند مشکوکیت برای افردیکه تب دارند و تاریخچه اخیر سفر به کشور های در حال رشد داشته باشند برای این مرض سیستمیک مهلک در نظر گرفته شود.

دوره تفریح مرض 10-14 روز است اما میتواند بین 3-21 روز در تفاوت باشد. دوره تفریح مربوط به مقدار انتان داخل شده و حالت صحتی و معافیتی میزبان میباشند. عرض بسیار عمده مرض تب دوامدار میباشند (38.8-40.5 درجه سانتی گرید)، در صورتیکه مرض بدون تداوی گذاشته شود الی چهار هفته دوام مینماید. طوری فکر میشود که *S. para typhi A* نظر به *S. typhi* مریضی خفیف تر را به میان میآورد و اکثر آعراض معدی معایی را باعث میشود. یافته های یک مطالعه Prospective ایکه بالای 669 مریض در نیپال انجام شده است نشان دهنده این است که این انتانات از نظر کلینیکی غیر قابل تفریق اند. اعراض مهمی که در ارزیابی ابتدایی کلینیکی در این مطالعه بدست آمده اند به ترتیب قرارذیل اند: سردردی 80%، احساس خنک 35-45%، سرفه 30%، تعرق 20-25%، درد های عضلی 20%، ناراحتی (Malaise) 10%، و درد های مفصلی 2-4%. اعراض معدی معایی شامل بی اشتها 55%، دردی بطنی 30-40%، دلبدی 18-24%، استفراغ 18%، اسهال 22-28% و قبضیت 13-16% راپور داده شده است. در معاینه فیزیکی علائم مهمی که راپور شده اند قرارذیل است: زبان باردار یا 51-56 Coated tongue، 5-6% Splenomegaly، حساسیت بطنی 4-5%.

یافته های مقدم در معاینه فیزیکی شامل اندفاعات (30% Rose spots)، 3-6% Hepatosplenomegaly، Epistaxis، و Relative bradycardia یا برادی کاردی نسبی در اوج تب 50% میباشند. Rose spots که عبارت از اندفاعات maculopapular گلابی کم رنگ میباشند که بالای جلد صدر و بطن موقعیت میداشته باشند. این اندفاعات نزد 30%

مریضان در ختم هفته اول مریضی ظاهر میگردد و در طول 2-5 روز بدون گذاشتن بقایا معدوم میگرددند. در صورتیکه ازین اندفاعات بیوپسی اخذ گردد S.typhi در آن بواسطه کلچر تحری شده میتواند. کم رنگ بودن این اندفاعات سبب میشود تا این Rash ها در افرادی که جلد تاریک دارند به خوبی دیده نشود.



Figure 153-2 “Rose spots,” the rash of enteric fever due to *S. typhi* or *S. paratyphi*.

تاسس مریض شدید (در نزدیک به 10-15% مریضان بوجود میآید) مرتبط به فاکتور هایی مانند تنقیص سیستم معافیت، تداوی با انتی اسید ها، معروضیت قبلی، Vaccination، و پرو لانس انتان، مقدار انتان و انتخاب انتی بیوتیک میباشد.

اختلاطات:

خونریزی جهاز هاضمه (10-20%) و تنقب امعا یا intestinal perforation (3-1%) که در نتیجه Hyperplasia، تقرح یا Ulceration، و نکروز عقدا ت لمفاوی ileocecal (Peyer’s patches) بوجود میآید معمولاً در هفته سوم و چهارم به وقوع می رسند. هر دو اختلاط تهدید کننده حیات بوده و ایجاب توصیه مایعات و ریدی (Fluid resuscitation) و مداخله جراحی با توصیه انتی بیوتیک های وسیع الساحه جهت تداوی پریتونیت Polymicrobial را مینماید. اهتمامات جهت تداوی خونریزی جهاز هاضمه به شمول Resection امعا باید اتخاذ گردد. تظاهرات Neurologic که در 2-40% مریضان به ملاحظه میگردد، شامل Meningitis، Guillain Barre syndrome، Neuritis، و اعراض عصبی روانی مانند دست انداختن به رخت بستر و جستجوی اشیای خیالی با چشم (که بنام muttering delirium یا coma vigil یاد میگردد) میباشد.

اختلاطات نادر مرض شامل DIC، Hematophagocytic syndrome، Pancreatitis، آپسی هاوگرانوماهای کبدی وطحالی، اندوکاردایتس، پریکاردایتس، میوکاردایتس، Orichitis، Hepatitis، Glomerulonephritis، Osteomyelitis، Arthritis، severe pneumonia، Hemolytic Uremic Syndrome، Pyelonephritis

و parotitis ميباشد. نزد 10% مريضان Relaps يا برگشت مريضى دو الی سه هفته بعداز بهبودی تب واقع ميشود که شباهت زياد با مرض اولی ميباشته باشد..

در حدود 10% مريضان Typhoid Fever که تداوی ناشده اند سالمونيلا تايفی رالی سه ماه در مواد غايظه شان اطراح ميکنند، ودر نزد حدود 1-4% مريضان حالت ناقل بدون عرض تأسس مينمايد که باکتری رالی يکسال بواسطه ادرار و مواد غايظه اطراح مينمايند. ناقلين مزن را اکثر آزانان، اطفال، و فراديه ابنارملیتی های طرق صفاوی وانتان ضميموی همزمان Schistosoma haematobium را در مئانه خيش دارند، تشکيل میده.

تشخيص:

از آنجا که لوحه کلينيکی محرقة نسبتاً غير وصفی است، دقت لازم در تشخيص مرض نزد کسانیکه از مناطقی مانند شبه قاره هند، فلپين، و امريکای لاتين برگشت کرده اند و تب دارند صورت گيرد. امراض ديگری که در تشخيص تفریقی مرض نزد اين افراد در نظر گرفته شوند شامل ملاریا، Hepatitis، اسهالات باکتریایی، Dengue fever، انتانات ريکتزیایی، Leptospirosis، آبسی امبيک کبد و انتان حاد HIV ميباشند. به جز از کلچر يا کشت انتان ديگر هيچ معايه لابراتواری برای محرقة وصفی و تشخيصی نيست. Leukopenia و neutropenia در 15-20% موارد به ملاحظه ميرسد. Leukocytosis در ده روز اول مريضی در نزد اطفال و در واقعاتیکه اختلاط تنقب امعا و انتانات ثانوی بوجود آمده باشد به ملاحظه ميرسد. يافته های لابراتواری غير وصفی ديگر شامل بلند رفتن سويه انزاييم های کبدی و عضلی ميباشد.

تشخيص قطعی محرقة بواسطه Isolation تحری S.typhi و S.paratyphi از خون، مخ عظم، Rose spots، مواد غايظه و ترشحات معايی صورت ميگيرد. به نسبت ميزان بلند استفاده از انتی بيوتیک ها در منطق انديمیک، Sensitivity کلچر خون فقط 40-80% است. Sensitivity کلچر مخ عظم در حدود 55-90% ميباشد. اگر کلچر خون، مخ عظم و ترشحات معايی هم زمان صورت گيرد Sensitivity کلچر بالا تر از 90% است.

چندين معايه سيرولوژیک به شمول تست کلاسيک Widal دارای Sensitivity و Specificity کافی به منظور تشخيص مرض نيستند. معايه PCR برای تشخيص مرض تاييد شده اما تا هنوز استفاده کلينيکی ندارد.

تداوی Typhoid Fever :

توصيه مقدم و فوری انتی بيوتیک مناسب در محرقة از ظهور اختلاطات مرض جلوگیری نموده و ميزان وفیات (Case fatality rate) مرض را کمتر از 1% کاهش میده. شروع تداوی با انتی بيوتیک انتخابی مربوط به حساسيت S.typhi و S.paratyphi در نواحی مختلف ميباشد. در محرقة حساس به دوا بهترين ادويه موثر Fluoroquinolon ها ميباشند. ميزان شفایابی با اين انتی بيوتیک ها در حدود 98% بوده و ميزان برگشت يا Relaps و ناقل مرض کمتر از 2% ميباشد. توصيه کورس کوتاه مدت Ofloxacin در انتان حساس به Nalidixic Acid مانند Ciprofloxacin موفقیت آميز است. بهر صورت، افزايش incidence واقعات مقاوم انتان در مقابل Nalidixic Acid به نسبت استفاده بيش از حد Fluoroquinolon ها در کشور های آسیایی، استفاده Empirical اين ادويه را محدود ساخته است. مريضانیکه به اشکال مقاوم Nalidixic Acid سالمونيلا تايفی منتن ميگردند، بايد با Ceftriaxone، Azithromycin، و دوز بالای Ciprofloxacin تداوی گردند. دوز بلند Fluoroquinolon برای مدت هفت روز توام با تاخير در کنترل تب و ميزان بالای ناقل در مرحله نفاهت ميباشد، بدین Ciprofloxacin به دوز بلند برای مدت 10-14 روز تجویز گردد.

TABLE 153-1 Antibiotic Therapy for Enteric Fever in Adults

Indication	Agent	Dosage (Route)	Duration, Days
Empirical Treatment			
	Ceftriaxone ^a	1–2 g/d (IV)	7–14
	Azithromycin	1 g/d (PO)	5
Fully Susceptible			
	Ciprofloxacin ^b (first line)	500 mg bid (PO) or 400 mg q12h (IV)	5–7
	Amoxicillin (second line)	1 g tid (PO) or 2 g q6h (IV)	14
	Chloramphenicol	25 mg/kg tid (PO or IV)	14–21
	Trimethoprim-sulfamethoxazole	160/800 mg bid (PO)	7–14
Multidrug-Resistant			
	Ciprofloxacin	500 mg bid (PO) or 400 mg q12h (IV)	5–7
	Ceftriaxone	2–3 g/d (IV)	7–14
	Azithromycin	1 g/d (PO) ^c	5
Nalidixic Acid-Resistant			
	Ceftriaxone	2–3 g/d (IV)	7–14
	Azithromycin	1 g/d (PO)	5
	High-dose ciprofloxacin	750 mg bid (PO) or 400 mg q8h (IV)	10–14

^aOr another third-generation cephalosporin [e.g., cefotaxime, 2 g q8h (IV); or cefixime, 400 mg bid (PO)].

^bOr ofloxacin, 400 mg bid (PO) for 2–5 days.

^cOr 1 g on day 1 followed by 500 mg/d PO for 6 days.

Cefixime، Cefotaxime، Ceftriaxone و Cefixime فمی در تداوی محرکه مقاوم در مقابل چندین ادویه (MDR)، به شمول انتان مقاوم با Fluoroquinolon موثر اند. این مستحضرات الی یک هفته تب را از بین میبرند اما در حدود 5-10% در تداوی مرض عدم کفایه دارند، میزان ناقل غایبی با این ادویه کمتر از 3% است و میزان برگشت مریضی یا Relapse در حدود 3-6% میباشد. Azithromycin فمی سبب میشود تا تب در طول 4-6 روز قطع شود اما میزان برگشت مرض در دوره نقاهت و میزان حالت ناقل کمتر از 3% است.

اکثر مریضان محرکه غیر اختلاطی با انتی بیوتیک های فمی و ادویه ضد تب در منزل تداوی میگردند. مریضانیکه استفراقات دومدار، اسهلات، و انتفاخ بطنی دارند باید در شفاخانه بستر شوند و اهتمامات حمایتی مانند تجویز مایعات و ریدی با انتی بیوتیک زرقی مانند انتی بیوتیک های نسل سوم سفالوسپورین و کینولون ها با در نظر داشت حساسیت دوائی اتخاذ شود. و مریضان الی پنج روز بعد از سقوط تب در شفاخانه مراقبت شوند.

در یک مطالعه double-blind prospective RCT ایکه نزد مریضان وخیم (مریضانیکه در حالت Shock بوده اند) محرکه در کشور اندونیزیا در آغاز دهه 1980 انجام شده است نشان دهنده این است که تجویز Dexamethasone (دوز اولی 3mg/kg که با 1mg/kg هر شش ساعت بعد مجموعاً هشت دوز تعقیب میشود) همراه با Chloramphenicol میزان وفیات مرض را از 50% به 10% کاهش داده بود. اما این مطالعه در عصر بعد از Chloramphenicol تکرار نشده است.

در نزد 1-5% مریضانیکه حالت ناقل بدون عرض نزد شان تأسس مینماید، برای مدت 4-6 هفته با انتی بیوتیک هایی مانند Amoxicillin، TMP-SMX، Ciprofloxacin، یا Norfloxacin تداوی میگردند و میزان موثریت این انتی بیوتیک ها برای امحای انتنات حساس در حدود 80% است. بهر صورت، در واقعاتیکه اینارملیتی های اناتومیکی مانند سنگ های

صفرای وکلوی برای ازبین بردن انتان ناقلین مزمن درپهلوی تداوی باننتی بیوتیک، ایجاب تداوی جراحی نیز موجود میباشد.

وقایه وکنترول:

از نظر تیوری محدودساختن وامحای سالمونیا تیفی که عامل محرقه است ممکناست زیرا این انتان صرف در نزد انسانها شایع بوده ومیزبان حیوانی ندارد وازطریق آب و غذا ی ملوث انتقال مینماید. چون شیوع مرض در کشور های درحال رشد بیشتراست، ازین لحاظ تهیه آب اشامیدنی صحی وجابجا نمودن صحی کثافات از نظر عملی محدود است بنابراین کسانیکه به مناطق اندیمیک مرض مسافرت مینمایند مشوره داده شود تا غذا وآب شان تحت نظارت باشد وواکسین اخذنمایند.

دونوع واکسین محرقه به دسترس است: (1) Ty21a که یک واکسین فمی ضعیف شده S.typhi است (که در روز های 1، 2، 3، 5 و7 دوز Booster هر پنج سال اخذ میگردد). (2) واکسین زرقی Vi CPS که محتوی آن پولی سکراید تصفیه شده از کپسول باکتری بوده (ابتدا یک دوز زرق میگردد وبعداً هر دو سال بعد تکرار میگردد)

Cholera

تعریف:

Cholera یک مرض حاد است که سبب اسهال شده و در طی چندین ساعت باعث Dehydration پیشرونده و شدید گردیده و سبب مرگ میگردد. ازینرو Cholera Gravis (شکل وخیم کولرا) یک مرض فوق العاده ترسناک میباشد که به شکل ایپیدیمیک تظاهر مینماید. خوشبختانه با اعاده سریع مایعات ضایع شده وسایر تدابیر حمایتی مرگ ومیر ناشی از مرض را که از لحاظ تاریخی بالا بود، میتواند تنقیص دهد. تا مدت زیادی بعضاً اصطلاح Cholera به اسهالات Secretory ایکه سبب دیهایدریش شدید میگردد با وجودیکه عامل سببی انتانی یا غیر انتانی داشت اطلاق میشد. اما فعلاً تنها به مرضی اطلاق میگردد که سبب آن Vibrio Cholera با سیروگروپ O1 یا O139 باشد.

Microbiology و ایپیدمیولوژی:

انواع V.cholera به اساس انتیجن O غشای Lipopolysaccharide به بیش از 200 سیروگروپ تقسیم میگردد. هم چنین بعضی سیروگروپ های غیر O1 و بیبریو کولرا نیز نادراً سبب Outbreak های مرض بشکل Sporadic میشوند. الی ظهور سیروگروپ O139 در سال 1992، یگانه سیرو گروپی که باعث ایپیدیمیک های کولرا میگردد سیروگروپ O1 بود. سیروگروپ O1 و بیبریو کولرا دارای دو بیوتیپ است: 1) بیوتیپ کلاسیک (Classical biotype) (2) بیوتیپ التور (El Tor Biotype). که هر بیوتیپ به نوبه خویش به دو سیروتاایپ Inaba و Ogawa تقسیم میگردد.

مسکن طبیعی و بیبریو کولرا آب های نمکی ساحلی و ومدخل شور مژه اقیانوس ها میباشد. جاییکه ارگانیزم در آن زنده گی مینماید و در ارتباط بسیار نزدیک با موجودات شناور زیر آب میباشد. انسان ها بصورت تصادفی توسط این انتان منتن میگردد. زمانیکه شخص توسط انتان منتن گردیده، بحیث ناقل عمل نموده وانتان را منتشر میسازد. نوشیدن آب آلوده با مواد غایطه افراد منتن بیشترین طریق معمول کسب این انتان میباشد. مصرف مواد غذایی آلوده به انتان نیز سبب کسب انتان میگردد. به جز از انسان سایر حیوانات منبع انتان نیستند. دوز انتان برای منتن ساختن شخص بسیار بلند است. برای منتن ساختن افراد Achlorhydric، افرادی که انتی اسید استفاده مینمایند و یا افرادی که اسیدیته معده شان بواسطه گرفتن غذا تنقیص نموده است، دوز کم انتان ضرورت است. در مناطق اندیمیک کولرا زیاد تر نزد اطفال معمول بوده اما زمانیکه مرض دریک محیط برای بار اول شیوع پیدا مینماید، افراد کاهل و اطفال مساویانه به مرض مبتلا میگرددند. در مناطق اندیمیک بار سنگین مرض زیاد تر در فصل کولرا که شامل ترفع درجه حرارت محیط، باران های سنگین و سیلاب ها میباشد، واقع میگردد. اما کولرا میتواند یک سال در میان شیوع پیدا نماید. نظر به دلایل نا معلوم افراد دارای گروپ خون O تمایل زیاد ابتلا به کولرا را دارند، در حالیکه افراد دارای گوب خون AB کم ترین خطر ابتلا به کولرا را دارند.

کولرا یک مرض بومی دریای کنگا در شبه جزیره هند است. از سال 1817 بدین سو، هفت پاندیمیک جهانی کولرا به وقوع پیوسته است و فعلاً پاندیمیک هفتم مرض در جریان است که برای بار اول توسط بیوتیپ El Tor در سال 1961 در کشور اندونیزیا آغاز گردید و به سایر کشور های آسیایی منتشر شد که جاگزین بیوتیپ کلاسیک در این کشور ها گردید. بعداً در دهه 1970 بیوتیپ El Tor در کشور های افریقایی ظهور نمود و قبل از مبدل شدن این کشور ها به منطق اندیمیک مرض، ایپیدیمیک های بزرگ رادر این کشور ها سبب گردید.

بر اساس راپور سازمان صحتی جهان (WHO) در عصر حاضر بیشتر از 90% واقعات سالانه کولرا در کشور های افریقایی واقع میشوند، اما بار واقعی مرض در این کشور همانند کشور های آسیایی به نسبت عدم راپور دهی به WHO نا معلوم است. احتمالاً سالانه بیشتر از سه میلیون واقعه کولرا در سراسر دنیا واقع شود (که صرف 200000 واقعه به WHO

راپور داده ميشود) که سالانه سبب بيشتر از 100000 واقعه مرگ و مير ميگردد (از ميان آنها صرف 5000 واقعه آن به WHO راپور داده ميشوند).

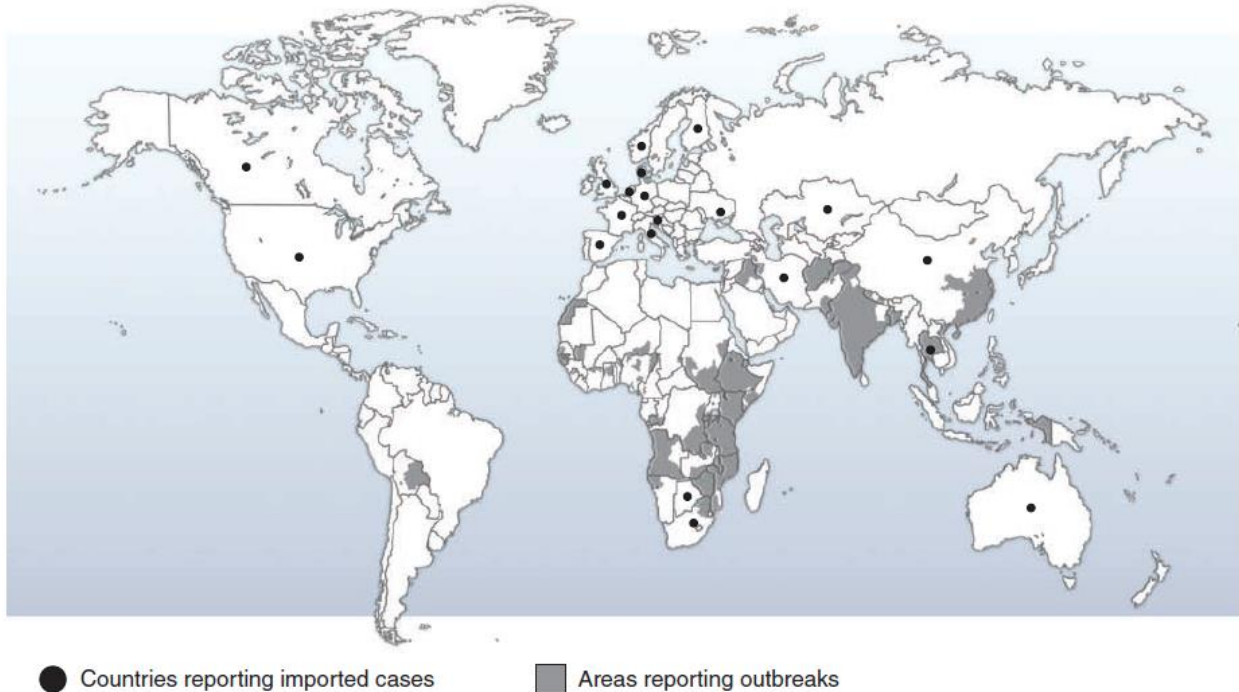


Figure 156-1 World distribution of cholera in 2009. (Adapted from WHO: Cholera, 2009.)

تاريخ معاصر كولر نشاندهنده outbreak هاي شديد مرض در ميان افراد فقير، بيجا شده گان ميباشد. اين Outbreak ها معمولاً با جنگ ها و ساير فاکتور هاييکه باعث در هم شکستن سيستم صحت عامه ميگردد، توام ميباشد. مانند شيوع مرض در سال 1994 در کمپ مهاجرين Rwandan در کشور Zaire، در سال 2009-2008 در Zimbabwe و در سال 2003 در هائیتی. از سال 1973 بدین سو واقعات انديمیک مرض ناشی از V.Cholera O1 بشکل سپورادیک در خليج Coast ايالت Louisiana و تکزاس راپور داده ميشود. که اين واقعات با مصرف غذا های بحری ملوث مخصوصاً Shellfish توام ميباشد.

بعداز یک دهه بدون كولرا در کشور های امريکای لاتين، پانديمیک فعلی (هفتم) كولرا بعد از سال 1991 به کشور های امريکای مرکزی و جنوبی نیز منتشر شد. که متعاقباً انتشار اين مرض وسعت پیدا نمود و ميليون ها فرد را مصاب ساخت. بار مرض در کشور های امريکای لاتين بطور قابل ملاحظه تنقيص نموده است، طوريکه در دودهه اخير در کشور های افریقایي نیز تنقيص یافته است. برعکس كولرای نوع کلاسیک که بواسطه آب های نمکی سواحل اقیانوس سبب ايپيديمیک ها ميگردید، كولرای El Tor بواسطه آبهای تازه داخل خشکه سبب ايپيديمیک هامیگردد. بعداز یک دوره طولانی حدود یک قرن بدون كولرا، در سال 2010 outbreak مرض دوباره در کشور هائیتی ظاهر گردید.

در اکتوبر سال 1992 یک Outbreak بزرگ كولرای کلينيکی بواسطه سيروگروپ جديد O139 در مناطق جنوب شرقی هندوستان رخ داد. در واقع اين سيروگروپ ارگانيزم مشتق شده از نوع كولرای El Tor O1 ميباشد. به تعقيب آن در 11

کشور آسیایی منتشر گردید در حقیقت کولرای O139 جاگزین کولرای O1 گردیده است. تظاهرات کلینیکی کولرای O139 با کولرای O1 تفاوت ندارد.

: Pathogenesis

دریک تحلیل کلی کولرا مرضی است که به واسطه توکسین به میان میآید. اسهال آبگین که یکی از اوصاف عمده کولراست ازسبب عمل توکسین کولرا که یک Enterotoxin قوی پروتینی بوده وبواسطه انتان در امعای رقیقه تولید میشود، بوجود میآید. Cholera Toxin-Coregulated Pillus (TCR) که ترکیب آن موازی با Cholera Toxin تنظیم میگردد، برای حیاتیات و تکثیر V.Cholera (Colonize) لازمی است. Cholera Toxin ، TCR و چندین فاکتور دیگر ویروالانت انتان بواسطه ToxR همزمان تنظیم میگردد.

زمانیکه انتان به امعای رقیقه انسان تاسس یافت، ارگانیزم Cholera Toxin را تولید مینماید. این توکسین مرکب از دو سب یونیت مساوی است که یکی آن سب یونیت انزایماتیک monomeric بوده وبنام Subunit A یاد میگردد و دومی آن سب یونیت Pentameric اتصال کننده است که بنام Subunit B یاد میشود. توکسین بواسطه سب یونیت B Pentameric به GM₁ Ganglioside که Glycolipid سطح حجره Epithelial امعا است و منحیث آخذه توکسین عمل مینماید وصل میگردد و سبب تسهیل ورود سب یونیت A به هدف Cytosolic آن میشود. سب یونیت A فعال شده (A₁) بطور غیر قابل برگشت سبب انتقال ADP ribose از ADP ribose nicotinamide adenine dinucleotide به هدف پروتینی مشخص آن یعنی adenylate cyclase میگردد. پروتین ADP-ribosylated G فعالیت انزایم Adenylate Cyclase را افزایش میدهد که منتج به تجمع سوپیه زیاد Cyclic AMP در داخل حجره Epithelial امعا میگردد. Cyclic AMP در حجرات epithelial امعا سبب نهی جذب سوپیم در Villus ها و افزایش اطراح کلوراید در crypt ها میگردد که این حوادث سبب تجمع sodium chloride در لومن امعا میشوند. به منظور حفظ Osmolality امعا، بصورت منفعل در لومن امعا آب حرکت مینماید و سبب تجمع مایع ایزوتونیک در لومن میشود. زمانیکه حجم مایع جمع شده از ظرفیت امعا افزایش کسب نمود و دوباره جذب نشد، منتج به اسهال آبگین میشود. در صورتیکه مایعات و الکترولیت های ضایع شده دوباره اعاده نگردند، شاک (ناشی از دیهایدرشن شدید) و Acidosis (ناشی از ضیاع Bicarbonate) بوجود میآید. اگرچه اختلال در مسیر (Pathway) انزایم Adenylate cyclase میکانیزم عمده و ابتدایی Cholera Toxin بوده که منتج به اطراح بیش از حد مایعات میگردد، کولرا توکسین بواسطه Prostaglandin ها و آخذه های neural هستامین نیز سبب افزایش اطراح مایع از امعا میگردد.

تظاهرات کلینیکی:

افرادی که با V.cholera O1 یا O139 منتن میگرددند تظاهرات کلینیکی متغیر را رایه میدارند. بعضی افراد هیچ نوع عرض نداشته یا اینکه یک اسهال خفیف میداشته باشند، نزد یک تعداد دیگرشان بصورت آنی اسهال بسیار شدید تهدید کننده حیات واقع میشود (Cholera Gravis). دلیل این تفاوت در شدت مرض بصورت کامل دانسته نشده است اما فاکتور هایی مانند چگونگی سوپیه معافیتی، گروپ خون، و حالت تغذی در شدت اعراض کلینیکی دارای اهمیت اند. دوره تفریح مرض 24-48 ساعت است، شروع مرض بصورت آنی با اسهال آبگین شدید بدون درد میباشد که به زودی اسهال محجم تر میشود. مریضان اکثرآ استفراغ میداشته باشند. در واقعات شدید حجم مایع ضایع شده بواسطه اسهال بیشتر از 250ml/kg در 24 ساعت اول میباشد. در صورتیکه ضیاع مایعات و الکترولیت ها اعاده نشوند، Hypovolemic Shock و مرگ واقع میگردد. معمولاً تب وجود ندارد. کرامپ های عضلی ناشی از ضیاع الکترولیت ها معمول است. خصوصیات مواد غایبه قرار ذیل است: مواد غایبه بدون صفرا و خاکستری، خفیفاً مایع مکرر بانقاط مخاطی، بدون خون و بعضاً با بوی ماهی که اذیت کننده نیست. اسهال شباهت به آبی دارد که برنج در آن شسته شده باشد به همین نسبت بنام اسهال آب برنج یاد میگردد.

اعراض کلینیکی موازی با تنقیص حجم دورانی تأسس مینماید: در صورتیکه ناشی از ضیاع مایعات کمتر از 5% حجم بدن تنقیص نموده باشد، تشنگی به میان میآید. اگر از 5-10% وزن بدن ضایع شده باشد Postural Hypotension، ضعف، Tachycardia، و تنقیص Turgor نارمل جلدی به میان میآید. در صورتیکه بالاتر از 10% وزن بدن تنقیص نموده باشد: Oliguria، خیطی شدن یا معدوم شدن نبض، چشم های فرورفته (Sunken eye)، در تزد اطفال فرورفتن Fontanelles، چمک شدن جلد (Washerwoman)، Somnolence و کوما به میان میآید. اختلالات مرض که مرتبط به ضیاع مایعات و الکترولیت ها است شامل: Acute tubular necrosis و عدم کفایه حاد کلیه میباشند. در صورتیکه تداوی کافی با مایعات و الکترولیت ها انجام شود این اختلالات در ظرف چند روز قابل برگشت اند و شفا یاب میگردند.

در معاینات لابراتواری، بلند رفتن سویه Hematocrit که ناشی از Hemoconcentration میباشند، نوتروفیلیک لوکوسایتوزس، بلند رفتن سویه یوریا و Creatinine که نشاندهنده Prerenal Azotemia است، دریافت میگردد. سویه سدیم، پوتاشیم و کلوراید نورمال بوده اما سویه بیکاربونیت پایین تر از 15mmol/L دریافت میگردد. و PH شریانی معمولاً پایین تر میباشند



Figure 156-4 Rice water cholera stool. Note floating mucus and gray watery appearance. (Courtesy of Dr. ASG Faruque, International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Dhaka; with permission.)

تشخيص:

در صورت مشکوک بودن به کولرا از نظر کلينيکي، انتان توسط معاینه مستقیم مواد غایطه تحت ساحه تاریک میکروسکوپ کشف شده میتواند. هم چنین به منظور تحری انتان، مواد غایطه تازه در وسط ذریعه Taurocholate-tellurite-gelatin (TTG) کلچر میشود و انتان تحری میگردد.

تداوی:

در كولرا مرگ ناشی از Hypovolemic Shock واقع میگردد. لذا بهترین و مقدم ترین تدای برای این مریضان اعاده مایعات ضایع شده میباشد. اعاده مایعات نظر به درجه دیهیدریشن، سن و وزن مریض صورت میگیرد بعداً به منظور حفظ حجم مایعات دورانی ناشی از ادامه ضیاع مایعات تبادل پذیر اتخاذ میگردد (ادامه دادن مایعات بشکل Maintenance).
 توصیه ORS (Oral rehydration Solution) دارای مفاد زیاد بوده طوریکه این محلول به اثر میکانیسم Hexose- Na⁺ co-transport سبب انتقال سدیم با مالیکال گلوکوز از طریق مخاط امعا شده، طوریکه مخاط امعرا عبور نموده و جذب میگردد متعاقباً Cl⁻ و آب نیز داخل مخاط میگردد. این میکانیسم ترانسپورت حتی در صورتیکه توکسین كولرا فعال باشد نیز دارای کارایی لازم میباشد. ORS را میتوان در شرایط منزل نیز تهیه نمود طوریکه در یک لیتر آب صحتی به مقدار یک قاشق نمک طعام (3.5g NaCl) و چهار قاشق شکر یا بوره (40g glucose) مخلوط گردد و برای مریض توصیه گردد. اخذ پوتاشیم بواسطه خوردن کیله آب ناریل تازه تامین میگردد. یک تعداد زیاد محلولات ORS وجود دارد، اما بهترین آن ORS منظور شده WHO میباشد که دارای خصوصیت Low osmolarity است که به منظور تدای دیهیدریشن از اسباب مختلف اسهالات بکار میرود. Rice based ORS اگر دست رس باشد بهترین محلول برای تدای دیهیدریشن ناشی از كولرا است.

TABLE 156-1 Assessing the Degree of Dehydration in Patients With Cholera

Degree of Dehydration	Clinical Findings
None or mild, but diarrhea	Thirst in some cases; <5% loss of total body weight
Moderate	Thirst, postural hypotension, weakness, tachycardia, decreased skin turgor, dry mouth/tongue, no tears; 5–10% loss of total body weight
Severe	Unconsciousness, lethargy, or “floppiness”; weak or absent pulse; inability to drink; sunken eyes (and, in infants, sunken fontanelles); >10% loss of total body weight

در صورتیکه مریضان قادر به نوشیدن نباشند میتوان ORS را از طریق NG tube تطبیق نمود. بهر صورت، مطلوب ترین تدای برای مریضان با دیهیدریشن شدید در كولرا تطبیق مایعات و الکترولیت هاز طریق ورید میباشد زیرا در این گروپ مریضان Acidosis شدید موجود میباشد. بهترین محلول وریدی Ringer's Lactate است که ترجیحاً با محلول اضافی پوتاشیم فمی باید تطبیق گردد. کمبود مایعات در مریضان دیهیدریشن شدید (ضیاع بیشتر از 10% وزن بدن) در مدت 3-6 ساعت معاوضه گردد که نیم حجم مایعات در یک ساعت اول معاوضه گردد. کرپ های عضلی گذری و حملات Tetany در مریضان كولرا معمول میباشد. بنابراین تدای از طریق فمی بواسطه مایعات به هدف محافظه مایعات باید شروع گردد، طوریکه موازی به مایعی ایکه ضایع میشود، مایعات اخذ گردد. در نزد مریضانیکه اسهال شدید دارند

ایجاب تداوم مایعات وریدی را مینمایند. Hypokalemia شدیدی که نز مریضان بوجود میاید بواسطه توصیه پوتاشیم وریدی یا فمی معاوضه میگردد. در صورت کمبود کارکنان صحتی و عدم نظارت مریضان بهتر است تا مایعات فمی وپوتاشیم فمی برای مریض توصیه گردد.

TABLE 156-2 Treatment of Cholera, Based on Degree of Dehydration^a

Degree of Dehydration, Patient's Age (Weight)	Treatment
None or Mild, but Diarrhea^b	
<2 years	1/4–1/2 cup (50–100 mL) of ORS, to a maximum of 0.5 L/d
2–9 years	1/2–1 cup (100–200 mL) of ORS, to a maximum of 1 L/d
≥10 years	As much ORS as desired, to a maximum of 2 L/d
Moderate^{b,c}	
<4 months (<5 kg)	200–400 mL of ORS
4–11 months (5–<8 kg)	400–600 mL of ORS
12–23 months (8–<11 kg)	600–800 mL of ORS
2–4 years (11–<16 kg)	800–1200 mL of ORS
5–14 years (16–<30 kg)	1200–2200 mL of ORS
≥15 years (≥30 kg)	2200–4000 mL of ORS
Severe^b	
All ages and weights	IV fluid replacement with Ringer's lactate (or, if not available, normal saline): 100 mL/kg in first 3-h period (or first 6-h period for children <12 months old); start rapidly, then slow down; total of 200 mL/kg in first 24 h; continue until patient is awake, can ingest ORS, and no longer has a weak pulse

Note: Continue normal feeding during treatment.

^aAdapted from World Health Organization: First steps for managing an outbreak of acute diarrhoea. Global Task Force on Cholera Control, 2009 (www.who.int/topics/cholera). ORS, oral rehydration solution.

^bReassess regularly; monitor stool and vomit output.

^cAmounts of ORS listed should be given within the first 4 h.

توصیه انتی بیوتیک ها در شفایابی مرض رول ندارد و ضروری نیست، توصیه آنها صرف می تواند پروسه پاکسازی ارگانیزم در مواد غایبه را تسریع سازد. WHO توصیه انتی بیوتیک هارا برای مریضان با دیهایدریشن شدید توصیه مینماید. Doxycycline به مقدار 300mg به دوز واحد یا Tetracycline به مقدار 12.5mg/kg روزانه چهار بار برای سه روز تجویز میگردد. توصیه این ادویه برای اطفالیکه سن شان کمتر از 8 سال است به نسبت تراکم آنها در

استخوان و عدم انکشاف دندان ها محدودیت دارد. ظهور مقاومت دوايي در عصر حاضر نگران کننده است. در مناطقی که مقاومت در مقابل Tetracycline معمول است، برای افراد کاهل ایکه حمل نداشته باشند از انٹی بیوتیک هایی مانند Ciprofloxacin به دوز واحد 30mg/kg که از یک گرام تجاوز نکند یا دوز کسری کوتاه مدت 15mg/kg برای سه روز، Erythromycine به مقدار 40-50mg/kg به سه دوز کسری برای سه روز، و Azithromycin به مقدار یک گرام به دوز واحد توصیه میگردد. اطفال و خانم های حامله معمولاً توسط Erythromycine ، و Azithromycin تداوی میگردند.

وقایه:

تهیه آب مصوون، تاسیس سهولت های حفظ الصحوی خصوصاً تشناب های صحی، بهبودی تهیه غذا و بهبودی حالت تغذی میتواند که Incidence کولرا را تنقیص دهد.

دو نوع واکسین برای وقایه از کولرا وجود دارد: 1) واکسین کشته شده Whole-Cell(WC) که دو نوع آن تهیه شده است که محتوی اولی آن سب یونت B غیر توکسیک توکسین کولرا است(WC/BS) و موثریت آن 85% است، و دومی از باکتری کشته شده ساخته شده است و موثریت این واکسین 58% راپور داده شده است. 2) واکسین فمی ضعیف شده CVD 103-HgR که تحت انکشاف بوده و در فاز دوم Clinical trail قرار دارد.

Acute Viral Hepatitis

هیپاتیت حاد ویروسی یک انتان سیستمیک بوده که سبب ماووفیت کبد میگردد. تقریباً تمام واقعات هیپاتیت ویروسی از سبب پنج عامل ویروسی به میان میآیند که قرار ذیل اند

Hepatitis A Virus (HAV) -1

Hepatitis B Virus (HBV) -2

Hepatitis C Virus (HCV) -3

- 4- Hepatitis D Virus (HDV) که بنام Delta agent نیز یاد میگردد و با HBV یکجا به میان میآید
5- Hepatitis C Virus (HCV)

سایر ویروس های دیگر که بواسطه ترانسفیوژن خون به انسان انتقال مینمایند مانند ویروس TT و Hepatitis G نیز شناسایی گردیده اند اما سبب هیپاتیت نمیگردند. تمام ویروس های فوق RNA Virus اند اما HBV یک ویروس DNA است. تمام این ویروس ها نظر به ساختمان مولیکولر و انتی جنیک شان شناسایی میگرددند و از نظر کلینیکی مریضی مشابهی را به وجود میآورند. نام این ویروس هالوچه کلینیکی متفاوت از یک حالت بدون عرض و خاموش الی هیپاتیت صاعقوی (Fulminant) و کشنده را سبب میشوند. هم چنین ویروس های HBV, HCV و HDV سبب هیپاتیت مزمن، سیروز کبد و Hepato cellular Carcinoma (HCC) میگرددند.

: Virology and Etiology

: Hepatitis A-1

Hepatitis A Virus (HAV) یک ویروس بدون لفافه یا بدون پوش بوده دارای جسامت 27-nm است در مقابل حرارت، اسید و Ether مقاوم بوده و دارای ساختمان RNA میباشد، از نوع Hepatovirus ها بوده و مربوط به فامیل Picornavirus میباشد. دوره تفریح هیپاتیت A در حدود چهار هفته است. تکثیر یا Replication ویروس در کبد صورت گرفته اما میتوانیم این ویروس را در صفرا، مواد غایطه و خون در آخر دوره تفریح و مرحله حاد بدون یرقان، دریافت نماییم. زمانیکه یرقان تاسس نمود ویروس از مواد غایطه معدوم شده و Viremia و Infectivity ویروس تنقیص مینماید اما انتان در کبد موجود میباشد. HAV را میتوانیم کلچر نماییم.

انتی بادی به مقابل HAV یا Anti HAV را میتوان در مرحله حاد مرض، زمانیکه سویه Aminotrasferase ها بلند اند دریافت نماییم. انتی بادی مقدم ایکه بوجود میآید IgM است و چندین ماه، نادرأ 6-12 ماه دوام مینماید. در جریان دوره نقاهت یا convalescence period انتی بادی Anti HAV از نوع IgG ظهور مینماید. تشخیص هیپاتیت A در مرحله حاد بواسطه دریافت انتی بادی IgM صورت میگردد. بعد از مرحله حاد مرض انتی بادی IgG در سیروم مریضان تظاهر مینماید و تا مدت زیادی دوام مینماید. مریضان دارای Anti HAV در سیروم شان در مقابل reinfection معاف مینمایند. این ویروس از طریق Fecal-oral سرایت میکند، حفظ الصحه خراب و ازدحام انتشار مرض را مساعد تر میسازد. از زمان معرفی شدن ویروس در ایالات متحده امریکا در سال 1995 Incidence هیپاتیت A در این کشور از 14 در صد هزار به 1.3 در صد هزار فرد تقلیل یافته است.

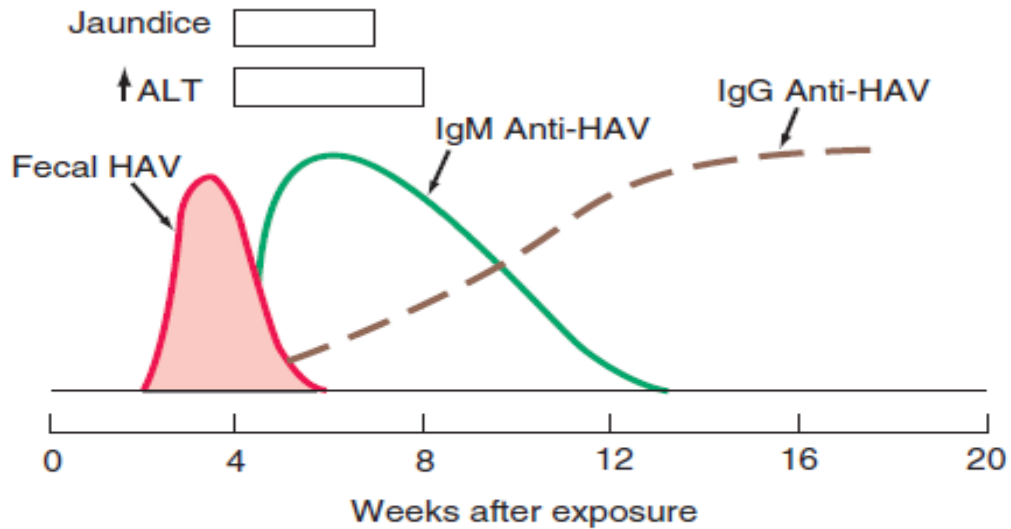


Figure 304-2 Scheme of typical clinical and laboratory features of hepatitis A.

: Hepatitis B-2

هیپاتیت ویروسی B (HBV) یک ویروس DNA با ساختمان جینومیک فشرده می باشد. HBV بواسطه چهار جین مسول رمز کردن پروتین های خویش می باشد که این جن ها شامل S gene، C gene، P gene و X gene می باشند. زمانی فکر می شد که این ویروس یک ویروس بی مانند است اما حال دانسته شده است که این ویروس مربوط به فامیل ویروس های حیوانی Hepadnavirus (Hepatotropic DNA viruses) است، و در کلاس Hepadnavirus type 1 شامل می باشد. ویروس مشابه حیوانات را منتن می سازد. HBV دارای چهار انتی جن است که هر کدام آن محصول یکی از جین های فوق الذکر شده می باشد که قرار ذیل اند:

- 1- Hepatitis B surface Antigen یا HBsAg که انتی جن سطح ویروس بوده و محصول جین S می باشد، این انتی جن همیشه نشاندهنده infectivity می باشد.
- 2- Hepatitis B envelope Antigen یا HBeAg که محصول جین C بوده و نشاندهنده replication ویروسی می باشد
- 3- Hepatitis B core Antigen یا HBcAg که محصول جین C بوده و یک پروتین nucleocapsid ویروس است
- 4- Hepatitis B x Antigen یا HBxAg که محصول جین X بوده و پروسه revers transcription را در replication ویروسی تسهیل مینماید.

هم چنین انزایم DNA polymerase که در replication ویروسی دارای نقش عمده است محصول جین P می باشد.

مارکر های سیروتوژیک و ویرولوژیک Hepatitis B :

بعد از اینکه یک فرد بواسطه HBV منتن شد اولین مارکر ویرولوژیک ایکه در ظرف 1-12 هفته در سیروم قابل دریافت می باشد HBsAg است اما معمولاً بین هفته 8-12 قابل دریافت می باشد بعد از ظاهر شدن HBsAg در دوران ، انزایم های

کبدی بلند میشوند و اعراض کلینیکی مرض به شمول یرقان در هفته 2-6 ظهور مینمایند و HBsAg در طول دوره یرقانی در سیروم قابل دریافت میباشد. HbsAg 1-2 ماه بعد از مرحله یرقانی معدوم میگردد اما نادراً الی شش ماه دوام مینماید. بعد از اینکه HBsAg از دوران معدوم شد، انتی بادی برضد HBsAg یعنی Anti HBs در دوران خون دریافت میگردد و دوام مینماید. چون HBeAg یک انتی جن داخل حجروی است به این نسبت در دوران قابل دریافت نیست. بطور خلاصه Anti HBe 1-2 هفته بعد از ظاهر شدن HBsAg در دوران، قابل دریافت میباشد. به نسبت اینکه زمان ظاهر شدن Anti HBs بعد از منتن شدن با HBV متفاوت میباشد و بعضاً ممکن چندین هفته یا بیشتر بعد از معدوم شدن HBsAg ظاهر شود بناً این مدت بنام Window period یاد میگردد که در این مرحله یگا نه مارکر سیرولوژیک ایکه در دوران قابل دریافت است عبارت از Anti HBe میباشد. که موجودیت این انتی بادی در دوران نشان دهنده انتان اخیر HBV میباشد. بدین لحاظ موجودیت Anti HBe در سیروم و عدم موجودیت Anti HBS و HBsAg در دوران میتواند توام با بوجود آمدن Hepatitis B بعد از تطبیق خون باشد. در بعضی افراد Anti HBe سالها حتی بعد از معدوم شدن Anti HBs در سیروم قابل دریافت میباشد که به هیچ وجه نشاندهنده Replication ویروسی نیست. انتان حاد و مزمن هیپاتیت B را میتوانیم بواسطه دریافت Anti HBe در دوران شناسایی کنیم. طوریکه در مرحله حاد در شش ماه اول Anti HBe از نوع IgM و در انتان مزمن Anti HBe از نوع IgG در سیروم خون مریضان قابل دریافت میباشد. در مرحله حاد مرض بعضاً سوبه HBsAg بسیار پایین میباشد و در دوران قابل دریافت نمی باشد بناً دریافت Anti HBe از نوع IgM در سیروم نشاندهنده انتان حاد میباشد. ارتباط زمانی میان ظهور Anti HBs و شفایابی از انتان HBV موجود میباشد بناً فردیکه انتان HBV نزد شان پاک گردیده اما Anti HBs در سیروم شان قابل دریافت است، در مقابل هیپاتیت B معافیت میداشته باشند. بدین لحاظ Anti HBs بنام انتی بادی محافظت کننده یا Protective anti body یاد میگردد.

مارکر سیرولوژیک دیگریکه همزمان یا متعاقب ظهور HBsAg در دوران دریافت میگردد عبارت از HBeAg میباشد که همزمان با ظهور HBV DNA به میان میآید و نشان دهنده Replication ویروسی میباشد و زمانیکه سوبه انزایم های کبدی به بالا ترین سطح میرسند، معدوم میگردد. Anti HBe بعد از ناپدید شدن HBsAg در سیروم خون دریافت میگردد. مارکر هاییکه نشاندهنده Replication ویروسی اند مانند HBeAg و HBV DNA، در انتان حاد هیپاتیت B زود تر ناپدید میگردند بدین لحاظ از نظر تشخیصی در انتان حاد دارای اهمیت نمیشوند. در انتان مزمن هیپاتیت B مارکر هایی مانند HBsAg و Anti HBe از نوع IgG بیشتر از شش ماه در سیروم قابل دریافت اند anti HBs میتواند قابل دریافت و غیر قابل دریافت باشد.

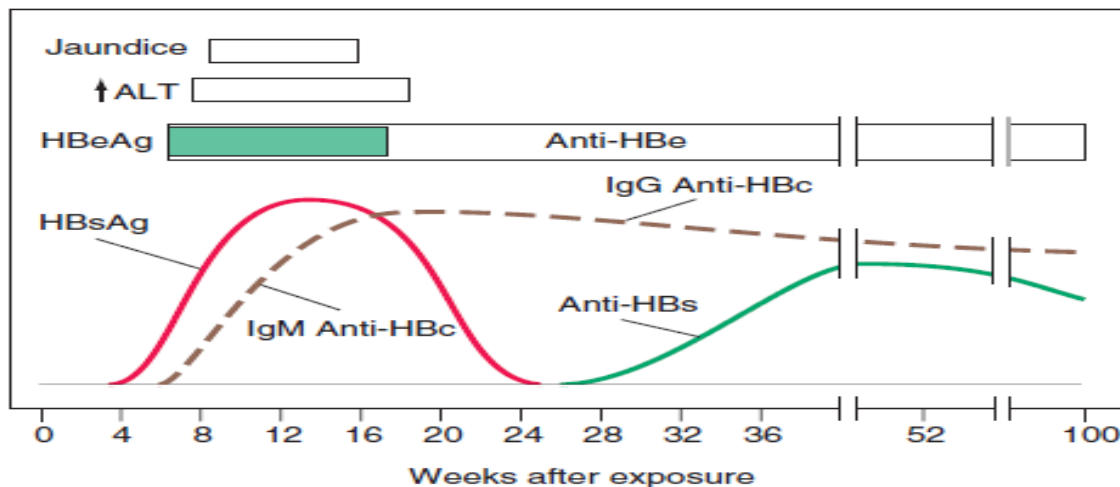


Figure 304-4 Scheme of typical clinical and laboratory features of acute hepatitis B.

انتي جن های هيپاتيت B و HBV DNA را ميتوان در نواحی خارج کبدی مانند عقديات لمفاوی، مخ عظم، لمفوسيت دورانی، طحال، و پانکراس دریافت نمود.

Hepatitis C-3

HCV در سال 1989 شناسایی گردید و قبل از آن بنام non-A, non-B Hepatitis یاد میگردید. HCV مربوط به نژاد hepacivirus و فامیل Flaviviridae بوده و یک ویروس دارای RNA میباشد. قطر آن 40-60nm است. جین HCV مسوول کد نمودن 3000 امینو اسید جهت ترکیب ده پروتین ویروس میباشد که این پروتین ها بنام Structural proteins (S-proteins) و Non-structural proteins (NS) یاد میگردند. Structural proteins شامل envelope glycoprotein E1 E2، nucleocapsid core protein، و یک پروتین غشایی p7 میباشد. و non-structural protein (NS) شامل شش پروتین NS2، NS3، NS4A، NS4B، NS5A، NS5B میباشد که تمام این پروتین ها در ساختمان و Replication ویروسی جایگاه مهمی دارند. HCV یک ویروس دارای RNA بوده که Replication آن بواسطه DNA وساطت نمیشود و با Genom میزبان یکجا نمیگردد.

HCV دارای شش genotype بوده که به ترتیب از جینوتایپ 1-6 نام گذاری گردیده اند که هر کدام به نوبه خود به sub type های و تقسیم گردیده اند.

HCV دارای انتي جن های ذیل است: HCV، C100-3، C33c، C22-3، NS5، اما صرف یک نوع انتي بادی بنام Anti HCV در مقابل انتي جن HCV تاسس مینماید.

-4 Hepatitis D

HDV بنام هيپاتيت دلتا (Delta) نیز یاد میگردد و یگانه عضو نژاد Deltavirus میباشد. HDV یک ویروس ناقص RNA بوده که برای Replication خویش به HBV نیاز دارد. نظر به HBV کوچک تر بوده و قطر آن به 35-37nm میرسد. nucleocapsid و ویروس Delta antigen را در سطح خویش دارا میباشد که هیچ نوع مشابهتی با انتي جن های HBV ندارد. انتي بادی ای که به مقابل این انتي جن ساخته میشود بنام Anti HDV میباشد.

-5 Hepatitis E

قبلاً بنام هيپاتيت ايبیديمیک یا non-A non-B سرلیت کننده از جهاز هاضمه (non-A non-B enterically transmitted) یاد میگردید. HEV یک ویروسی است که از طریق جهاز هضمی سرایت نموده زیاد تر در هندوستان، آسیا، آفریقا و امریکای مرکزی شیوع دارد. HEV معمول ترین سبب هيپاتيت حاد میباشد. مربوط به فامیل Hepevirus بوده قطر آن 32-34nm است و یک ویروس دارای RNA است و به مقابل انتي جن HEV انتي بادی Anti HEV تاسس مینماید.

ایبیدیمیلوژی:

قبل از دست رسی به تست های سیرولوژیک تمام هيپاتيت های ویروسی نظر به طرق سرایت شان به دو گروه infectious hepatitis و Serum hepatitis یاد میگردیدند. خصوصیات ایبیدیمیلوژیک هر یک هيپاتيت های ویروسی طور جداگانه بحث میگردد.

A Hepatitis

HAV از طريق Fecal-oral سرايت نموده كه از دحام و حفظ الصحه خراب در سرايت و وروس از يك شخص به شخص ديگر سهولت ايجاد ميكند. واقعات sporadic و outbreak هاي مرض بواسطه غذا هاي ملوث، آب ملوث، شير، توت زميني راپور داده شده است. انتشار مرض در بين اعضاي خانواده و همكاران دفتر نيز معمول است. شيوع مرض در اواخر فصل خزان و اوائل فصل زمستان بيشتر است. موجه هاي ايبيديميك مرض در هر 5-20 سال تكرر ميشود. شيوع هيپاتيت A در كشور هاي انكشاف يافته به نسبت سطح بالاي حفظ الصحه تنزيل نموده است. بعد از سپري نمودن هيپاتيت A حالت ناقل مزمن بوجود نمي آيد.

با پيشرفت سن و خرابي حالت اقتصادي و اجتماعي Anti HAV كه ماركسپري نمودن انتان HAV است بلند دريافت ميگردد.

: Hepatitis B

HBV از طرق تحت الجلدي، خون و وسائلي كه با خون آلوده شده باشد، جنسي و Perinatal يعني از مادر به طفل در ترايمستر سوم حاملگي در جريان هيپاتيت حاد و در هنگام ولادت سرايت ميكند. HbsAg در تمام مايعات بدن شخص منتن موجود ميشود، بالاخص در لعاب دهن و مايع منوي موجوديت اين انتي جن ساري است طوريكه در حيوانات تجربي زرق تحت الجلدي اين انتي جن سبب منتن شدن حيوانات ميگردد. HBV از طريق شير مادر به طفل انتقال نميكند سرايت اين وروس در هنگام ولادت به مثبت بودن HBeAg ارتباط دارد. طوريكه آنده مادرانيكه منتن به HBV اند و همزمان HBeAg در سيروم شان موجود است در حدود 90% شان وروس را به طفل شان انتقال ميدهند، اما مادرانيكه HBeAg نزد شان منفي است و Anti HBe در سيروم شان وجود دارد 10-15% شان وروس را به طفل شان انتقال ميدهند.

در حدود 350-400 ميليون ناقلين مزمن HbsAg در سراسر دنيا وجود دارند. شيوع مرض در ايالات متحده امريكا و كشور هاي غربي در حدود 0.1-0.5% در بين نفوس عام راپور داده شده است در حاليكه شيوع مرض در كشور هاي شرق دور (آسيايي) و كشور هاي حاروي اي شيوع به 5-20% ميرسد. افراديكه مصاب به Dawn's syndrome، جذام يا leprosy، لوكميما، مض هوچكن، Polyarteritis nodosa، عدم كفايه كلييه كه تحت هيمودياليز قرار دارند و معتادين ايكه ادويه زرق اخذ ميكند در معرض خطر بيشتر ابتلا به مرض اند.

گروپ ديگريكه ميزان بلند HBV نزد شان دريافت ميگردد شامل افراديكه رابطه جنسي بي قيد دارند خصوصاً مردان همجنس باز)، همسران افراد منتن به HBV، كارمندان طبي ايكه معروض با خون اند، افراديكه Hemotransfusion متكرر نزد شان اجرا ميشود خصوصاً مريضان Hemophilia، زندانيان و اعضاي فاميل افراد منتن با HBV ميشانند.

: Hepatitis C

HCV بيشتر از طريق Hemotransfusion انتقال مينمايد. قبل از Screening يا آزمايش خون به منظور دريافت پتوجن هاييكه از طريق خون انتقال مينمايند و قبل از شناسايي HCV در سال 1989 ميزان واقعات HCV ناشي از نقل الدم بلند بود (20-30%). اما در عصر حاضر با آزمايش نمودن خون Donor ها ميزان خطر HCV ناشي از هيموترانسفيوژن به يك واقعه در هر 2.3 ميليون ترانسفيوژن پايين آمده است. سرايت اين وروس از طريق رابطه جنسي مشروع (زوج مشروع) خيلي نادر است.

بر علاوه انتقال HCV از طريق هيموترانسفيوژن، اين وروس ميتواند از طريق تحت الجلدي با استفاده ادويه مخدر زرق، معروضيت كاركنان طبي با خون آلوده، و ميضانيكه تحت پروسيجر هيمودياليز قرار ميگيرند سايت نمايد. هم چنين اين

ویروس از طریق Perinatal هم انتقال مینماید، سرایت ویروس از طریق تماس جنسی در نزد افراد دارای شریک جنسی متعدد و از طریق Perinatal در حدود 5% راپور داده شده است.

قبل از سال 1992 در حدود 90% واقعات هیپاتیت C ناشی از هیموترانسفیوژن بود اما فعلاً در این میزان کاهش قابل ملاحظه ای به میان آمده است. در سراسر دنیادر حدود 170 میلیون انسان منتن با HCV اند و میزان شیوع مرض در بعضی کشورها خصوصاً مصر بالا تر از 20% راپور داده شده است. بیشترین واقعات هیپاتیت C بواسطه Genotype یک به میان میآید و شیوع این مرض بواسطه جینوتایپ های 2 و 3 در جایگاه دوم قرار دارند. مریضانیکه پیوند اعضا نزد شان اجرا میشود و هم چنین مریضان HIV و مریضانیکه مصاب کانسر استند در معرض خطر بلند ابتلا به مرض قرار دارند.

: Hepatitis D

HDV از طریق hemotransfusion، تحت الجلدی، استفاده ادویه مخدره زرقی و معروضیت کارکنان صحتی با خون و محصولات خون آلوده به HCV انتقال مینماید. HDV که یک ویروس ناقص است همزمان با هیپاتیت B واقع میشود. یا اینکه فردیکه قبلاً با HBV منتن گردیده است superinfecion هیپاتیت D واقع میشود. HDV در بعضی کشور های امریکای جنوبی بشکل اندیمیک وجود دارد.

: Hepatitis E

HEV در کشورهایی مانند هندوسان، آسیا، آفریقا، شرق میانه و امریکای مرکزی شیوع دارد از نظر سرایت هضمی آن شباهت زیاد به HAV دارد. سرایت این انتان بواسطه آلوده شدن منابع آبی متعاقب سیلاب های موسمی زیادتیر معمول است. هم چنین واقعات Sporadic مرض هم واقع میشود. یکی از شاخصه های مهم ایپیدمیولوژیکی ایکه این ویروس را از سایر انتانات جهاز هاضمه مجزا میسازد این است که انتشار ثانوی انتان از یک فرد به فرد دیگر بواسطه تماس ندرتاً در این انتان واقع میگردد. در نواحی اندیمیک شیوع انتی بادی برضد HEV در حدود 40% راپور داده شده است.

: Pathogenesis

تحت شرایط معمولی، هیچ یک از ویروس های عامل viral hepatitis مستقیماً بالای حجرات کبدی cytopathic نیستند. شواهد بدست آمده نشان میدهد که منظره کلینیکی و پیامد بعدی آسیب حجرات کبدی ناشی از Acute viral hepatitis محصول جواب Immunologic میزبان میباشد. در میان ویروس های عامل هیپاتیت حاد immunopathogenesis هیپاتیت B و C بهتر شناسایی گردیده اند.

در مورد هیپاتیت B موجودیت ناقلین غیر فعال هیپاتیت B با حالت نارمل نسج کبد و نارمل بودن وظایف کبد گواه این است که ویروس مستقیماً بالای حجرات کبدی cytopathic نیست. این حقیقت که افراد دارای نقص معافیتی تمایل بیشتر به مزمن شدن دارند و نمی توانند که ویروس را پاک نمایند بیانگر نقش عمده معافیت حجروی در Pathogenesis هیپاتیت B است. نقش عمده را حجرات cytotoxic T (+CD8) میسازند که در مقابل انتیجین های میزبان و انتی جن های HBV که در سطح حجره کبد اند حساس میشوند. پروتین های nucleocapsid (HBeAg و HBcAg) که در جدار حجره کبد موجود اند انتی جن های ویروسی اند که با انتی جن های میزبان سبب دعوت حجرات لمفوسیتی cytotoxic T (+CD8) به حجره کبدی شده و در نهایت حجره کبدی منتن بواسطه این حجرات تخریب میگردد. ایکنه یک تعداد افراد قادر به پاک نمودن ویروس اند و یک تعداد افراد تمایل به مزمن شدن دارند و یا در نزد یک تعداد افراد هیپاتیت حاد خفیف به میان میآید و نزد تعدادی محدود Fulminant hepatitis بوجود میآید، ارتباط مستقیم به جواب قوی حجرات لمفوسیتی cytotoxic T

(CD8+) و تولید Cytokine ها توسط حجرات ، در مقابل انتی جن های ویروس وانتی جن های میزبان که در سطح حجره منتن کبدی اند، دارد.

هم چنین جواب معافیت حجروی توام با آزاد شدن Cytokine های ضد ویروسی رول عمده را در pathogenesis هیپاتیت C بازی مینماید که نقش حجرات لمفوسیت CD4 helper T در فعال سازی حجرات CD8+ T (cytotoxic T) اهمیت فراوان دارد که اخیرالذکر در مقابل پروتین های nonstructural ویروس حساس میشوند و بالای حجرات منتن حمله نموده و آنرا تخریب مینماید.

تظاهرات خارج کبدی:

تخریب حجروی ناشی از Immune complex نقش عمده را در پتوجینزس تظاهرات خارج کبدی ناشی از hepatitis B میسازد. serum sickness-like syndrome که بعضاً در سیر هیپاتیت B بوجود میآید مرتبط به تجمع HBsAg-Anti- HBs که یک immune complex دورانی است، در جدار اوویه میباشد که منتج به فعال سازی complement system میشود.

در نزد مریضان مزمن هیپاتیت B امراض دیگر immune complex مانند Glomerulonephritis و Nephrotic syndrome نیز دیده میشوند. در نزد کمتر از 1% افراد generalized vasculitis (polyarteritis nodosa) نیز به مشاهده میرسد. یکی از تظاهرات دیگر خارج کبدی هیپاتیت B وسایر هیپاتیت ها essential mixed cryoglobulinemia میباشد. در سیر هیپاتیت مزمن C نیز امراض immune-complex مانند Glomerulonephritis به ملاحظه میرسند.

Pathology: محراقات مورفولوژیک وصفی در تمام اشکال هیپاتیت ها مشابه است که شامل ارتشاح حجرات مونونوکلیر در تمام لوبول ها، نکروز حجرات کبدی، هایپرپلازی حجرات Kupffer ، و درجات مختلف ستاز صفراوی (Cholestasis) میباشد. هم چنین regeneration حجرات کبدی هم قابل ملاحظه است.

یافته های کلینیکی و لابراتوری:

اعراض و علائم:

هیپاتیت حاد بعد از یک دوره تفریح واقع میگردد که نظر به عامل سببی قرارذیل است:

دروه تفریح در HAV 15-45 روز (اوسط چهار هفته) ، در هیپاتیت B 180-30 روز (اوسط 8-12 هفته)، در هیپاتیت C 15-160 روز (اوسط 7 هفته)، و در هیپاتیت E 14-160 روز (اوسط 5-6 هفته) میباشد اعراض مخبره یا prodromal symptoms در هیپاتیت ویروسی سیستمیک بوده و متغیر میباشد. این اعراض شامل بی اشتها، دلبدی و استفراق، خستگی، ناراحتی (Malaise)، دردهای مفصلی، سردردی، ترس از نور، Pharyngitis، سرفه و زکام میباشد که یک الی دو هفته بعد یرقان ظهور مینماید. دلبدی، استفراق و بی اشتها معمولاً با تغییرات بویایی و ذایقه همراه میباشد. تب در حدود 38-39 درجه سانتی گرید در هیپاتیت E و A معمول است اما در هیپاتیت B و C شایع نمیشود. اما در صورتیکه هیپاتیت B توام با serum sickness-like syndrome باشد نادرآتب در حدود 39-40 درجه سانتی گرید دریافت میگردد. ادرار تاریک و مواد غایبه خاکی رنگ 1-5 روز قبل از ظهور یرقان کلینیکی از تظاهرات دیگر مرض است.

با آغاز یرقان کلینیکی، اعراض اساسی دوره مخبره یا prodromally کاهش یافته اما خفیفاً ضیاع وزن نزد مریضان (-2.5-5 kg) به ملاحظه میرسد والی مرحله یرقانی دوام مینماید. کبد بزرگ و حساس شده معمولاً توام با درد و ناراحتی ناحیه

RUQ میباید. بطور غیر معمول نزد مریضان یک لوحه Cholistatic که دلالت کننده بندش طرق صفراوی خارج کبدی است، به ملاحظه میرسد. در هیپاتیت حاد در نزد 10-15% مریضان splenomegally و adenopathy ناحیه عنق بوجود میآید. در مرحله یرقانی نادراً Spider angioma دیده میشود که در دوره نقاهت ناپدید میگردد. در دوره شفایابی تمام اعراض اساسی از بین میروند اما ضخامه کبد موجود میباید و انزایم هی کبدی ممکن بلند دریافت شوند. دوام دوره بعد از یرقان متفاوت بوده و از 2-12 هفته دوام مینماید و ممکن در هیپاتیت B و C دوام بیشتر نماید. بهبودی تام کلینیکی و لابراتواری در هیپاتیت A و E در مدت 1-2 ماه واقع میشود در حالیکه این بهبودی در هیپاتیت B و C 3-4 ماه را دربر میگیرد. در حدود 95-99% مریضان هیپاتیت حاد B نزد کاهلان کاملاً شفایاب میگردد صرف 1-5% شان به هیپاتیت مزمن تحول میکنند در حالیکه صرف 15% مریضان هیپاتیت حاد C میلان به شفایابی دارند و در حدود 85% آنها میلان به مزمن شدن دارند. نزدیک فیصدی بلند مریضان هیپاتیت و یروسی یرقان بوجود نمی آید.

انتان HDV توام با هیپاتیت حاد و مزمن B واقع میشود. اگر انتان HDV و HBV در هیپاتیت حاد همزمان واقع شده باشد اعراض کلینیکی و شواهد لابراتواری آنها غیر قابل تفریق است اما بعضاً شدت و وخامت مرض زیاد میباید که شدت مرض بیشتر مربوط به هیپاتیت B میباید. برعکس هیپاتیت حاد B اگر انتان HDV در زمینه هیپاتیت مزمن B واقع شود Replication هیپاتیت D صورت گرفته و اعراض حاد هیپاتیت D واقع میشود. به هر صورت هیپاتیت D حاد میلان بیشتر به مزمن شدن دارند. superinfection هیپاتیت D بالای هیپاتیت B منجر بیشتر شدن علایم کلینیکی مرض هیپاتیت B مزمن میگردد.

بر علاوه superinfection سایر ویروس های هیپاتیت بالای هیپاتیت مزمن B منجر به seroconversion بنفسمی HBeAg به AntiHBe و Reactivation بنفسمی هیپاتیت B گردد. چنین reactivation میتواند در صورت تداوی با با ادویه cytotoxic و immunosuppressive نیز واقع شود.

منظره لابراتواری:

امینوترانسفیراز های سیروم (ALT و AST که قبلاً بنام های SGPT و SGOT یاد میگردد) در جریان مرحله prodromal افزایش میآید و سویه آنها بین 400-4000 IU بلند میرود سویه Bilirubin نیز افزایش پیدانموده و در مرحله شفایابی دوباره نورمال میشوند. تشخیص هیپاتیت بدون یرقانی مرتبط به سویه بلند امینوترانسفیراز ها میباید.

یرقان زمانی قابل مشاهده میباید که که سویه بیلیروبین سیروم بیشتر از 2.5mg/dl دریافت گردد. سویه bilirubin از 5-20mg/dl بالا میرود هرگاه سویه بیلیروبین از 30mg/dl بالا برود نشان دهنده انذار خراب مرض است.

Neutropenia و lymphopenia نسبی بوجود آمده اما در بعضی واقعات lymphocytosis نیز دیده میشود. اندازه نمودن prothrombine time در هیپاتیت حاد و یروسی خیلی مهم است طولانی بودن PT نشان دهنده وخامت مرض و تخریب و نکروز بیش از حد حجرات کبدی است که کب نمی تواند وظیفه تولیدی خود را انجام دهد. نادرا بلند بودن سویه PT توام با بالا بودن خفیف سویه بیلیروبین و بالا بودن خفیف سویه انزایم های کبدی میباید. در صورتیکه استفراقات متداوم وجود داشته باشد و کاربو هایدریت ها اخذ نگردند hypoglycemia واقع میگردد. سویه alkaline phosphatase سیروم نورمال یا خفیف بلند دریافت میگردد، سویه البومین سیروم پایین میباید. سویه gamma globulin ها بلند میروند.

تست های سیرولوژیک متعدد برای تشخیص هیپاتیت حاد و یروسی A، B، C، D وجود دارند. تشخیص هیپاتیت حاد A بواسطه دریافت Anti HAV از نوع IgM صورت میگردد. هم چنین تشخیص هیپاتیت حاد B بواسطه دریافت HBSAg و Anti HBC از نوع IgM و دریافت HBeAg وضع میگردد. هم چنین HBV DNA بواسطه معاینه PCR نیز در هیپاتیت حاد B دریافت میگردد.

جهت تشخیص هیپاتیت C تست سیرولوژیک Anti HCV بواسطه ELISA اجرا میشود که در اکثر واقعات مثبت دریافت میگردد اما Anti HCV در 5-10% واقعات هیپاتیت حاد دریافت نمیگردد در این صورت بهتر است که HCV RNA بواسطه PCR معاینه گردد. برای تشخیص هیپاتیت D از معاینه سیرولوژیک Anti HDV کار گرفته میشود.

TABLE 304-6 Simplified Diagnostic Approach in Patients Presenting With Acute Hepatitis

Serologic Tests of Patient's Serum				
HBsAg	IgM Anti-HAV	IgM Anti-HBc	Anti-HCV	Diagnostic Interpretation
+	-	+	-	Acute hepatitis B
+	-	-	-	Chronic hepatitis B
+	+	-	-	Acute hepatitis A superimposed on chronic hepatitis B
+	+	+	-	Acute hepatitis A and B
-	+	-	-	Acute hepatitis A
-	+	+	-	Acute hepatitis A and B (HBsAg below detection threshold)
-	-	+	-	Acute hepatitis B (HBsAg below detection threshold)
-	-	-	+	Acute hepatitis C

انذار هیپاتیت ویروسی حاد:

تمام افرادی که قبل از مصاب شدن به هیپاتیت A صحت مند اند بعد از سپری نمودن مرض از این انتان کاملاً شفایاب میگرددند و هیچ نوع بقایای کلینیکی نزدشان باقی نمی ماند. همچنین نزد 95-99% مریضان کاهلی که قبل از مصاب شدن به هیپاتیت B حاد صحت مند میباشند نیز شفایابی کامل واقع میگردد. مریضان مسن که امراض ضمیموی شدید دارند دچار هیپاتیت وخیم و طولانی میگرددند. اعراض ابتدایی مانند Ascitis ، اذیمای محیطی، مریضانی که اعراض encephalopathy نزدشان موجود است، مریضانی که PT شان طولانی است و سویه البومین سیروم نزدشان پایین است،

Hypoglycemia، وسویه بلند بیلیروبین نشان دهنده انذار وخیم مرض اند. این مریضان عاجلاً باید بسترگردند و تحت مراقبت جدی قرارگیرند. case fatality rate یا میزان مرگ و میر در مریضان هیپاتیت حاد A و B بسیار پایین (0.1%) است. هیپاتیت C نظر به هیپاتیت B وخامت کمتر داشته واکثراً بدون یرقان میباشد کمتر کشنده است اما در 85% موارد میلان به مژمن شدن دارد. case fatality rate هیپاتیت E بلند بوده در حدود 1-2% میباشد این میزان در نزد خانم های حامله به 20-10% میرسد. علاوه شدن انتان HDV بالای هیپاتیت B مژمن میزان مرگ و میر ناشی از مرض را بالا میبرد. در بعضی outbreak ها این میزان به 20% میرسد.

اختلالات وبقایا:

نزد یک فیصدی کم مریضان هیپاتیت A برگشت Relapse در طی چندین هفته یا چندین ماه واقع میگردد. اختلاط دیگر هیپاتیت A همانا cholestatic hepatitis میباشد که متصف به یرقان شدید ودوامدار وخارش های جلدی میباشد. در مجموع هیپاتیت A یک مرض خود بخود محدودشونده است و هیچ گاهی تمایل به مژمن شدن ندارد. اختلالات هیپاتیت حاد B شامل: serum sickness syndrome در مرحله مخبره، هیپاتیت صاعقوی یا fulminant hepatitis، در 1-5% موارد میلان به مژمن شدن و liver cirrhosis و hepato cellular carcinoma میباشد. هیپاتیت مژمن، سیروز کبد و کارسینوما کبد از جمله اختلالات هیپاتیت C حاد اند.

یکی از اختلالات کشنده وترسناک هیپاتیت حاد ویروسی fulminant hepatitis یا هیپاتیت صاعقوی میباشد که توام با نکرروز وسیع حرات کبدی میباشد اما خوشبختانه یک اختلاط نادر است که زیدتر در سیر هیپاتیت های D، B و E واقع میگردد. نادرا در سیر هیپاتیت A واقع میگردد. نزد مریضان اعراض و علایم encephalopathy موجود میباشد که بعداً کوما عمیق واقع میگردد. سائز کبد کوچک گردیده PT زیاد طولانی میگردد. در 80% واقعات این حادثه منجر به مرگ میگردد.

از اخلاط نادر دیگر هیپاتیت ویروسی حاد atypical pneumonia، myocarditis، pancreatitis، aplastic anemia، transverse myelitis، و نیوروپاتی محیطی میباشد.

تشخیص تفریقی مرض:

تشخیص تفریقی مرض با infectious mononucleosis، toxoplasmosis، cytomegalovirus، herpes، drug induced hepatitis، Auto immune hepatitis، alcoholic hepatitis، Leptospirosis، simplex سندروم های ارثی hyperbilirubinemia، یرقان انسدادی، صورت میگردد.

تداوی:

چون نزدیک به 99% مریضان هیپاتیت حاد B بصورت بنفاهی شفایاب میگردد بناً تداوی anti-viral برای این مریضان استطباب ندارد صرف در اوقات شدید مرض و fulminant hepatitis از ادویه ضد ویروسی nucleoside analogue مانند Entecavir و Tenofovir منفی شدن HBsAg استفاده میگردد. اما بیشتر از 85% مریضان هیپاتیت حاد تمایل به مژمن شدن دارند بناً استطباب تداوی anti-viral با PEG hnterferon alfa 2 a به مقدار 180microgram هفته یکبار برای 12-24 هفته زرق تحت الجلدی وجود دارد.

سایر مریضان هیپاتیت حاد ویروسی نیاز به تداوی ضد ویروسی ندارند. مریضان وخیم باید بستر گردند در صورت استفراقات شدید از محلولات وریدی خصوصاً گلوکوز استفاده میگردد. استراحت بستر الی شفایابی از اصول اساسی تداوی هیپاتیت ویروسی حاد میباشد. رژیم غذایی با کالوری بلند برای مریضان تجویز گردد. در صورت استفراقات معند از محلولات تغذی وریدی استفاده میگردد.

از تجویز ادویه ای که در کبد به استقلاب میرسند خودداری گردد. در جریان تداوی بستر، تدابیر اندک احتیاطی مانند پوشیدن دست کش و استفاده از کانتینر های اشیای برنده برای کارکنان مراقبت های صحی تجویز میگردد. در مجموع تداوی هیپاتیت حاد ویروسی حمایتی است.

در مریضان هیپاتیت صاعقوی یا Fulminant Hepatitis هدف از تداوی عبارت از حفظ موازنه مایعات و الکترولیت ها، حمایه سیستم دورانی و تنفسی، کنترل خونریزی، اصلاح Hypoglycemia، و تداوی اختلالات آن میباشد. اخذ پروتین محدود شود محلول فمی Lactulose یا تابلیت Neomycine sulphate از طریق تیوب انفی معدوی تجویز گردد. تجویز glucocorticoidها غیر موثر اند. تدابیری مانند human cross، plasmapheresis، exchange transfusion، و extracorporeal liver-assist devices، hemoperfusion، porcine liver cross-perfusion، circulation در تداوی مض مروج اند اما برای بقای حیات موثر نیستند. مراقبت های حیاتی پیشرفته در ICU و تجویز انتی بیوتیک های وقایوی برای بقای زنده گی مریض موثر اند. یگانه ندای موثر هیپاتیت صاعقوی همانا پیوند کبد یا liver transplantation میباشد.

وقایه:

بادر نظر داشت اینکه کدام تداوی سببی برای هیپاتیت A موجود نیست و تداوی های مروجه ضد ویروسی برای مریضان هیپاتیت مزمن B و C دارای هزینه گزاف است بناً تدابیر وقایوی و immunization یا معافیت دهی برای بعضی از این ویروس ها بهترین تدابیر اند.

برای هیپاتیت A معافیت دهی منفعل یا Passive immunization بواسطه IgG و Active immunization بواسطه واکسین کشته شده در دست رس اند. IgG به مقدار 0.002ml/kg هرجه زود تر بعد از معروض شدن با ویروس الی دو هفته بعد از معروضیت از مصابیت جلوگیری میکند. کسنی که قبلاً واکسین اخذ کرده اند تجویز IgG برای شان ضروری نیست. دونوع واکسین برای هیپاتیت A وجود دارد که اولی آن واکسین ضعیف شده است و دومی آن واکسین کشته شده میباشد که دوز های شان در جدول ذیل ذکر گردیده است.

TABLE 304-7 Hepatitis A Vaccination Schedules

Age, years	No. of Doses	Dose	Schedule, months
HAVRIX (GlaxoSmithKline)^a			
1–18	2	720 ELU ^b (0.5 mL)	0, 6–12
≥19	2	1440 ELU (1 mL)	0, 6–12
VAQTA (Merck)			
1–18	2	25 units (0.5 mL)	0, 6–18
≥19	2	50 units (1 mL)	0, 6–18

^aA combination of this hepatitis A vaccine and hepatitis B vaccine, TWINRIX, is licensed for simultaneous protection against both of these viruses among adults (age ≥18 years). Each 1-mL dose contains 720 ELU of hepatitis A vaccine and 20 µg of hepatitis B vaccine. These doses are recommended at months 0, 1, and 6.

^bEnzyme-linked Immunoassay units.

Abbreviation: ELU, enzyme-linked immunoassay unit.

برای پیشگیری از هیپاتیت B نیز دو نوع واکسین وجود دارد

1- Post exposure prophylaxis که بواسطه Hepatitis B immunoglobuline یا (HBIG) انجام میشود و برای اطفالیکه از مادران HBsAg مثبت به دنیا میآیند الی دوازده ساعت بعد از تولد به مقدار 0.5ml زرق عضله میشود و به تعقیب آن واکسین برای شان تطبیق میگردد. و برای کاهلانیکه تصادفاً در جریان وخذه با این ویروس معروض میگردد به مقدار 0.06ml/kg الی 48 ساعت بعد از معروضیت و برای کسانیکه بعد از تماس جنسی معروض به این ویروس میگردد الی 14 روز بعد از معروضیت به همین دوز از طریق زرق عضلی برای شان تطبیق میگردد.

2- Pre exposure prophylaxis که بواسطه واکسین Recombinant که در حقیقت analoge یا مشابه HBsAg است انجام میشود. این واکسین پتوجن نبوده صرف قدرت تولید انتی بادی را بر ضد HBsAg دارد و طرز تطبیق و دوز آن در جدول ذیل ذکر است:

AMEBIASIS

Amebiasis یک انتان پارازیتی امعا بوده که بواسطه *Entamoeba histolytica* (Tissue-lysing ameba) ایجاد میشود. اکثریت واقعات آن بدون عرض بوده اما *E. histolytica* میتواند سبب ایجاد امراضی مانند Dysentery، امیبیاز خارج معایی به شمول ابسی کبد شود.

دوره حیاتی و انتقال مرض : Life cycle and transmission

E. histolytica در دومرحله، حیاتییت خویش را پیش میبرد: یکی شکل Cyst آن که سخت بوده و دارای چندین هسته میباشد و دومی شکل trophozoite آن که متحرک میباشد. انسان میزبان طبیعی انتان است. انتان زمانی آغاز میگردد که شکل Cyst آن بواسطه نوشیدن آب ملوث و خوردن غذای ملوث از طریق fecal-oral داخل بدن انسان شود. نادر از طریق سکس مقعدی دهانی (oral-anal sex) نیز سرایت میکند. اشکال Cyst پارازیت در محیط اسیدی معده زنده مانده و بعد از عبور از ان به امعای کوچک رسیده و در آنجا کسیت باز شده و شکل trophozoite آن که در حدود 20-50 micrometer قطر دارد آزاد میگردد. اشکال تروفوزویت انتان در امعای غلیظه رسیده و میتواند بدون اینکه مرض را بوجود بیاورد زنده گی نماید یا اینکه مخاط امعرا مورد تهاجم قرار داده و سبب ایجاد Amebic colitis گردد. در بعضی موارد *E. histolytica* مخاط امعرا مورد حمله قرار داده و داخل دوران خون میشود و از طریق دوران باب یا portal circulation به کبد رسیده و سبب ایجاد ابسی آمیبیک کبد میگردد. تروفوزویت های متحرک از طریق مواد غایظه اطراح میگرددند که از نظر تشخیصی مهم میباشد اما زمانیکه در معرض هوای آزاد قرار میگیرند به سرعت از بین میروند. اما اشکال Cyst آن بعد از اطراح توسط مواد غایظه زنده مانده و سبب تداوم سیکل حیاتی انتان میگردد.

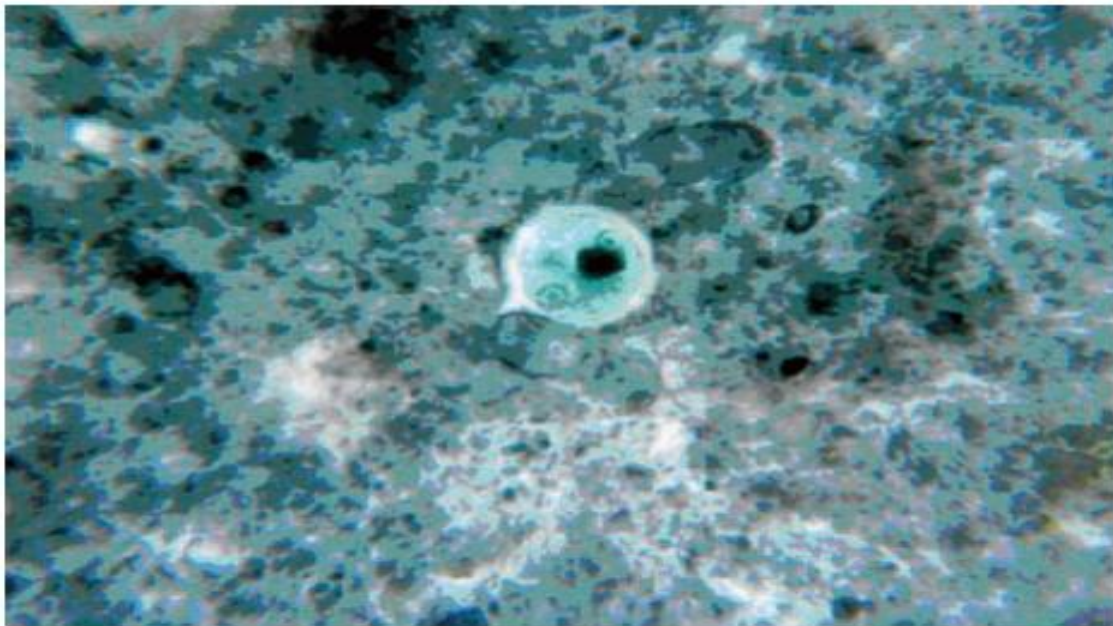


Figure 209-1 *Entamoeba* cyst. Three of the four nuclei are clearly visible. (Courtesy of Dr. George Healy, Centers for Disease Control and Prevention.)

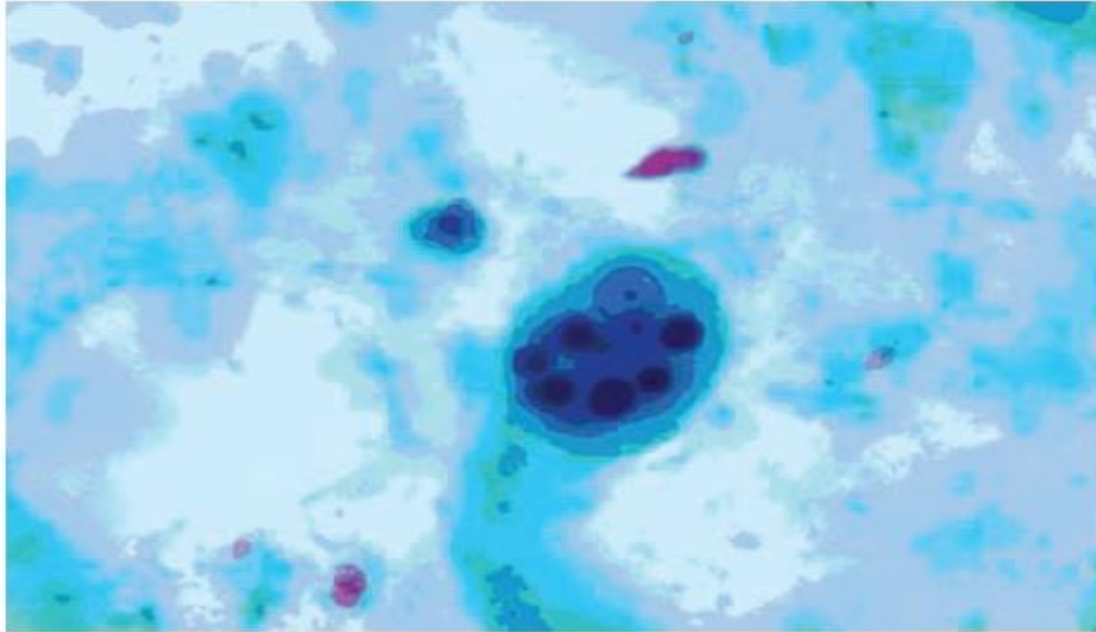


Figure 209-2 *E. histolytica* trophozoite with ingested red blood cells. Note the single nucleus with central nucleolus. (Courtesy of the Centers for Disease Control and Prevention.)

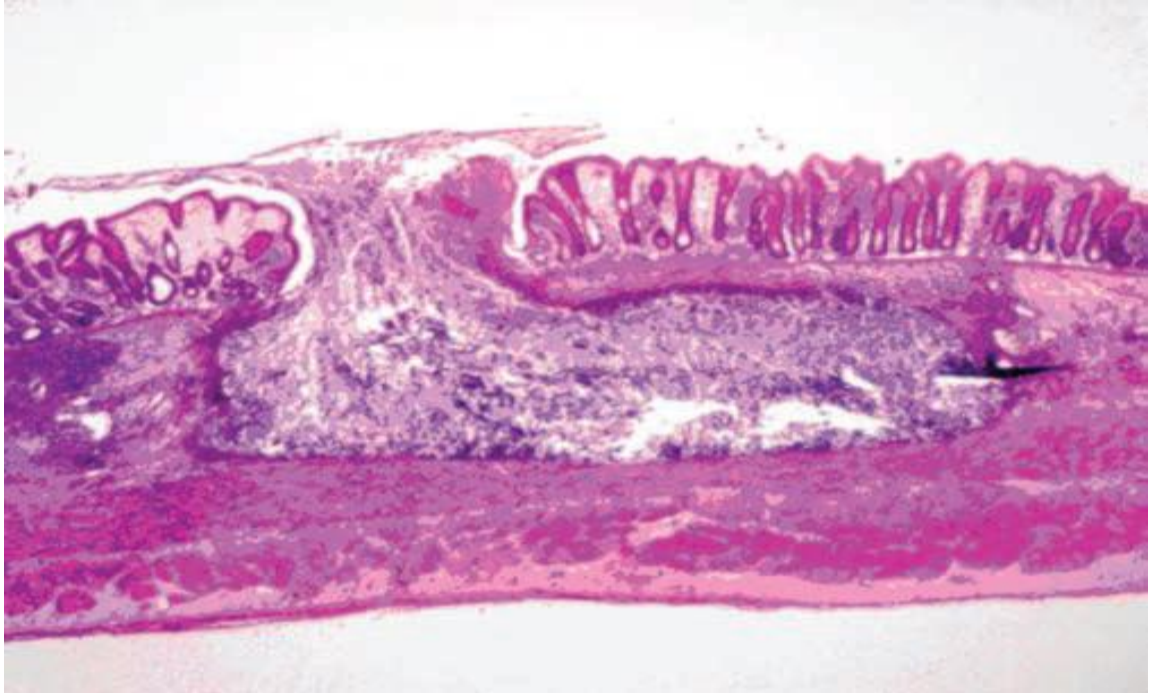
:Epidemiology

به منظور دانستن تصویر واقعی میان prevalence و incidence انتان *E. histolytica* در تناسب به واقعات مرضی، تست های تشخیصی Molecular دقیق ادامه دارد. قبلاً در Text book ها ذکر گردیده بود که در حدود 10% تمام نفوس دنیا آلوده به *E. histolytica* میباشند. حالا دانسته شده افرادی که اشکال کیست و تروفوزویت انتان را حمل میکنند و فاقد اعراض و علائم اند در حقیقت اشکال غیر تهاجمی یا noninvasive را میداشته باشند و آنها عبارت از *Entameba dispar* و *Entameba moshkovski* میباشند. *Entameba dispar* حتی در افراد دارای نقص معافیتی هم سبب ایجاد مرض نمیگردد و تمام واقعات آن غیر عرضی میباشد اما در مورد *Entameba moshkovski* که سبب ایجاد مرض میگردد یا خیر شواهد کم تر در دست است. بصورت خلاصه، *E. Histolytica* میتواند سبب ایجاد مرض در نزد انسانها گردد اما در نزد یک عده افرادی که مصاب به این پارازیت اند اعراض تاسس نمی کند. در یک مطالعه ای که در یکی از مناطق اندیمیک مرض در طی یک سال انجام شده است نشان میدهد که صرف نزد 10% افراد مصاب شده به انتان، اعراض تاسس میکند. مرد ها نظریه خانم ها هفت مرتبه بیشتر به amebic liver abscess مصاب میگرددند که دلیل آن بصورت قطعی معلوم نیست.

E. histolytica انتان معمول کشور های عقب مانده و مناطق مزدحم میباشد، جاییکه سطح حفظ الصحه آب و غذا زیاد پایین میباشد و اکثراً منابع آبی و غذایی با مواد غایطه انسانها ملوث میگرددند. مناطق اندیمیک مرض شامل بعضی نواحی مکزیکو، هندوستان، و کشور های حاروی افریقا و امریکای مرکزی و آسیایی میباشد. در سال 2007 امیبیازس ششمین مرض معمول کشور مسیکو را تشکیل میداد، که incidence آن 544 واقعه در هر 100000 نفوس بود. وقوع این مرض در ایالات متحده امریکا و سایر کشور ها انکشاف یافته نادر است.

: PATHOGENESIS AND PATHOLOGY

شکل تروفوزویت *E. histolytica* دارای مایکول های چسبنده قوی مانند proteinases، pore forming proteins و سایر مایکول های تخریب کننده حجرات و انساج میباشد که سبب نکروز حجروی و apoptosis میگردد و در مقابل معافیت کسبی و طبیعی مقاومت مینمایند. مرض زمانی آغاز میشود که اشکال تروفوزویت *E. histolytica* خود را به حجرات ایپیتل کولون میچسپاند. شکسته شدن مانع Mucin کولون ها در معاینه پتالوژیک کولون مرضی قابل مشاهده است اما این واضح نیست که این شکستگی در مانع Mucine ناشی از پارازیت است یا اینکه پیامد حادثه چسبنده گی میباشد. پارازیت خود را توسط یک مایکول بنام N-Acetylgalactosamine Lectine به حجرات ایپیتل مخاط امعا میچسپاند. *E. histolytica* بواسطه پپتید های amphipathic که بنام amoebopores یاد میگردد سبب تخریب یا Lyse حجرات میزبان گردیده و سبب ایجاد سوراخ های بیرل مانند در جدار حجرات مورد هدف میگردد. زمانیکه *E. histolytica* به تماس حجرات میزبان قرار میگیرد همزمان هم سبب نکروز و هم سبب Apoptosis حجرات میزبان میگردد. *E. histolytica* دارای یک فامیل بزرگی از مایکول Cysteine proteinases بوده که این مایکول سبب تخریب یا Lyse ماتریکس خارج حجروی در بین حجرات میزبان میگردد (سبب جدا شدن حجرات از همدیگر شده و شدت حمله پارازیت را افزایش میدهد) و هم چنان سبب شکسته شدن مایکول سیستم دفاعی میزبان میگردد (به شمول مرکبات سیستم complement و آنتی بادی ها). مطالعاتیکه بالای حیوانات تجربوی خصوصاً موش انجام شده است نشان دهنده این است که اگر فعالیت مایکول Cysteine proteinases پارازیت *E. histolytica* نهی شود بطور واضح سبب تنقیص ایجاد مرض نزد این حیوانات میگردد. تأثیرات نهایی تمام این فاکتور های ویرولاننت *E. histolytica* بالای کولون انسان این است که این فاکتور ها سبب ایجاد قرحات کوچک با سرحد واضح و انبوه که حاوی حجرات ایپیتل ضایع شده بشکل محرقات موضعی میگردد. مخاط میان این محرقات نورمال است اما بعضاً hyperemia منتشر قابل ملاحظه است. اشکال تروفوزویت *E. histolytica* بالای طبقه تحت مخاط نیز حمله نموده که سبب ایجاد قرحات کلاسیک flask shaped ulcer میگردد که دهنه یا عنق این قرحات باریک بوده اما بدنه قرحه در تحت مخاط وسیع میباشد که منظره ترموز را دارند در بین این قرحات اشکال تروفوزویت *E. histolytica* دیده میشوند. انتشار این قرحات به طبقه عضلی متوقف گردیده اما نسبتاً سخت میگردد. Ameboma یک اختلاط نادر intestinal Amebiasis بوده و عبارت از یک کتله گرانولوماتوز محرقاتی بوده که سبب برآمده گی لومن امعا، و سبب ضخیم شدن و خون دهنده شدن جدار امعا میشود و میتواند سبب انسداد امعا نیز گردد.



E. histolytica flask-shaped intestinal ulceration from a kitten. (Courtesy of Dr. Mae Melvin, Centers for Disease Control and

Prevention.)

در نزد بعضی افرادی که intestinal Amebiasis دارند، *E. histolytica* از طریق سیستم وریدی باب خودرابه کبد رسانیده سبب ایجاد amebic liver abscess میگردد *E. histolytica* باید در دوران خون در مقابل عمل سیستم complement مقاومت نماید تا اینکه تخریب نگردد در دوران خون زنده باقی بماند.

نقش معافیت ذاتی و کسبی در کنترل امیبیازس ایجاب تحقیقات و توضیحات بیشتر را مینماید. بعضی مطالعاتی که نزد اطفال انجام شده است نشان دهنده نقش محافظوی IgA مخاط امعا از مصابیت به مرض است. هم چنین افرادی که مصاب HIV AIDS اند در معرض مصابیت بیشتر به امیبیاز اند اما شدت مرض نزد شان زیاد نیست.

سندروم های کلینیکی : Clinical Syndromes

امیبیاز معایی : intestinal Amebiasis

اکثر مریضانی که انواع مختلف Entameba را با خود دارند بدون عرض میباشند اما مرض نزد آنانی بوجود میاید که مصاب به *E. histolytica* اند. اعراض amebic colitis معمولا 2-6 هفته بعد از بلع اشکال cyst پارازیت تاسس مینماید. اسهال (Heme positive)، درد قسمت سفلی بطن از جمله اعراض و علائم معمول مرض اند. در صورتی که مرض پیشرفت نماید، ناراحتی (Malaise) و ضیاع وزن واقع میگردد. دیزانتری شدید که متصف به اطراح 10-12 بار مواد غایطه در 24 ساعت با حجم کم حاوی خون و مخاط است از جمله اوصاف مهم دیگر مرض است. نزد 40% مریضان تب بوجود میاید. کولیت امیبیک صاعقوی که متصف با اسهالات شدید، درد های شدید بطنی (به شمول علائم پریتنوانی)، تب شدید و Leukocytosis میباشد بیشتر اطفال جوان، خانم های حامله، افرادی که تحت تدای با corticosteroid ها قرار دارند، مریضان دیابت و کسانیکه الکلیک اند، را مصاب مسیسازد. parlytic ileus و جدا شدن

(sloughing) مخاط کولون نیز به ملاحظه میرسد. در 75% واقعات در سیر کولیت آمیبیک صاعقوی (fulminant amebic colitis) تثقب امعا واقع میگردد. مرگ و میر کولیت آمیبیک صاعقوی در حدود 40% راپور داده شده است. اختلالات عمده مرض شامل toxic megacolon، ameboma، انسداد امعا، تضیق امعا، تثقب امعا، خونریزی امعا میباشند.

آبسی آمیبیک کبد : Amebic liver Abscess

یک قرن قبل آبسی آمیبیک کبد یکی از تظاهرات بسیار معمول Amebiasis را تشکیل میداد که با میزان مرگ و میر بالا توام بود، اما در عصر حاضر با میتود های تشخیصی مدرن و تداوی موثر میزان مرگ و میر این سندروم به 1-3% کاهش پیدا نموده است. مرض زمانی آغاز میگردد که شکل تروفوزویت پارازیت بعد از عبور از طبقه ایپیتلیال امعا خود را به دوران باب میرساند و از آن طریق به کبد رسیده و سبب آبسی آمیبیک کبد میگردد. اکثریت افراد مصاب به آبسی آمیبیک کبد اعراض و علائم هم زمان Amebic colitis را نمیداشته باشند و اکثریت آنها اشکال تروفوزویت پارازیت را در مواد غایبه شان نمیداشته باشند. افراد مصاب به fulminant amebic colitis معمولاً همزمان مصاب Amebic liver abscess نیز میباشند. مرض معمولاً ماه ها و سال ها بعد از سفرویا سکونت در مناطق اندیمیک شروع میگردد بناً لازم است تا تاریخچه دقیق به منظور تشخیص مرض اخذ گردد. درد ناحیه Right upper quadrant، تب و لرزه، و حساسیت کبدی از جمله علائم کلینیکی کلاسیک مرض اند. شروع مرض معمولاً حاد بوده و دوام اعراض و علائم مرض الی ده روز میباشند. گاهی این سندروم مزمن میگردد که توام با لاغری و بی اشتها میباشند. یرقان معمول نبوده در بعضی واقعات سبب secondary pleural effusion گردیده که قاعده ریه راست dullness پیدانموده و رال ها اصغا میگردد. در معاینات لابراتواری لوکوسایتوزس با eosinophilia، بلند رفتن alkaline phosphatase، انیمی خفیف و بلند رفتن ESR قابل دریافت اند.

سایر اختلالات خارج معایی Amebiasis :

Pleural effusion طرف راست و atelectasis در سیر آبسی آمیبیک کبد معمول بوده و اکثراً ایجاب تداوی خاص را نمی نمایند با تداوی نمودن آبسی آمیبیک کبد افات فوق نیز تداوی میگردند. در 10% وقایع نزد مریضان، ابسی آمیبیک کبد بطرف حجاب حاجز پاره میگردد و سبب ایجاد pleuropulmonary Amebiasis میگردد. که اعراض مهم آن سرفه، درد های صدی پلورایی و نفس کوتاهی میباشند. در بعضی واقعات با pneumonia و empyema مغالطه میگردد. یکی از اختلالات دیگر مرض تاسس فیستول hepatobronchial میباشند که مریضان با سرفه خویش مقادیر زیاد بلغم نصولاری رنگ، محتوی آبسی آمیبیک کبد را که حاوی اشکال تروفوزویت پارازیت است به بیرون طرح مینمایند. در 1-3% واقعات، ابسی آمیبیک کبد به طرف پریتون پاره میگردد که توام با اعراض پریتون و شک میباشند. حتی نادرا این آبسی ها بطرف پریکارد نیز پاره میگردند که اعراض و علائم Pericarditis ظهور مینماید که شامل درد صدی، pericardial rub، عسرت تنفس، tachypnea، تامپوناد قلبی میباشند، در 30% واقعات منجر به مرگ میگردد. ابسی های دماغی آمیبیک در حدود کمتر از 0.1% واقعات واقع میگردد که توام با سردردی، استفراقات، خرابی حالت شعوری، اختلاجات میباشند که با میزان مرگ و میر بالا توام میباشند. از جمله اختلالات دیگر خارج معایی مرض امیبیازس جدی (جلد مقعد و جلد اطراف مقعد)، امیبیازس تناسلی (فیستول های rectovaginal) و امیبیازس جهاز بولی میباشند.

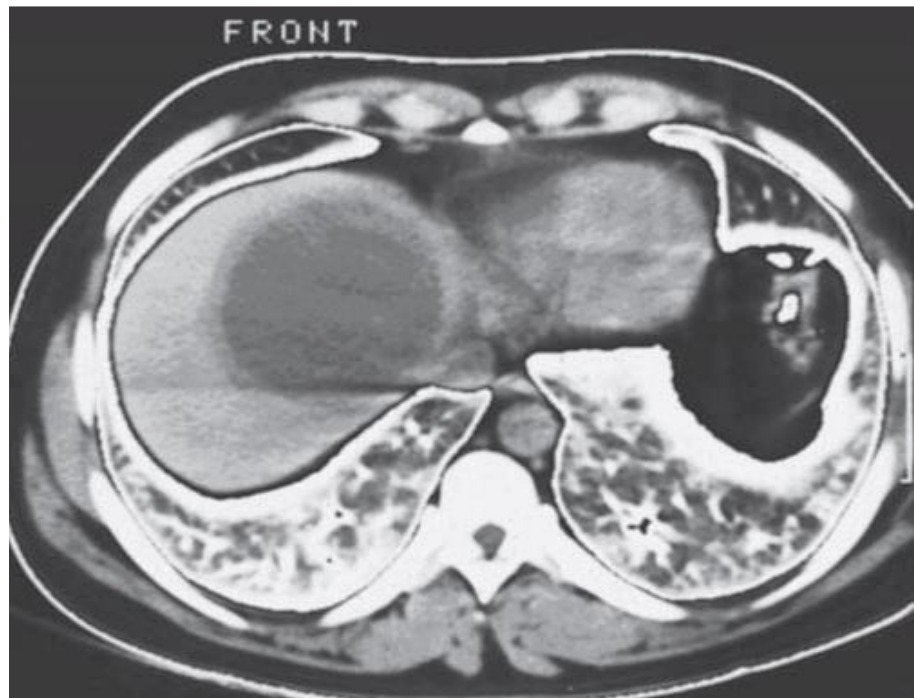
تست های تشخیصی Diagnostic Tests :

تشخیص کولیت آمیبیک بواسطه دریافت اشکال تروفوزویت و کیست E. histolytica در معاینه مواد غایبه وضع میگردد اما تشخیص تفریقی E. histolytica با E. dispar و E. moshkovskii توسط معاینه مستقیم میکروسکوپ مشکل بوده به همین اساس این میتود در تشخیص قطعی E. histolytica خیلی موثر نیست. معاینه سه نمونه مواد غایبه

sensitivity تست را به منظور دریافت انواع entameba بالا میبرد. و موجودیت اشکال تروفوزویت پارازیت باموجودیت کریوات سرخ خون در مواد غایطه شخصی که اسهال دارد نشان دهنده احتمال بلند مصابیت به E. histolytica میباشد. اما در بعضی حالات ما نمی توانیم کریوات سرخ خون را در معاینه مریضان مصاب Amebiasis دریافت کنیم که این خود قابلیت تطبیق این تست را در تشخیص مرض محدود میسازد.

با وجود محدودیت های ذاتی تست میکروسکوپی، این تست اکثراً با تست های سیرولوژیکی هم زمان اجرا میگردد و برای تشخیص مرض معیاری اند. کلچر مواد غایطه برای دریافت E. Histolytica اکثراً به مقاصد research انجام میشود و اکثراً به منظور استفاده کلینیکی قابل دست رس نیست. معاینه PCR به منظور دریافت DNA پارازیت دارای specificity و sensitivity بلند بوده و یک معاینه خوب برای اهداف research و epidemiologic میباشد. تست های تجارتي ELISA به منظور دریافت انٹی جن های E. Histolytica یک معاینه نسبتاً اقتصادی بوده اجرای آن نیز ساده بوده و در این اوخر استفاده فراوان دارد. این تست دارای sensitivity نسبتاً خوب نظر به معاینه میکروسکوپی داشته و قابل استفاده برای مناطق اندیمیک مرض است. در صورتیکه تشخیص مرض بواسطه معاینه میکروسکوپی یا تست های سیرولوژیکی وضع نگردد و E. Histolytica منفی باشد در آن صورت گرفتن سمپل از مخاط امعابه منظور بیوپسی توسط معاینه colonoscopy کمک کننده خواهد بود.

تشخیص amebic liver abscess توسط معاینه الٹراسوند بطنی و CT Scan بطنی، هم زمان با تست های سیرولوژیکی وضع میگردد. ضمناً تاریخچه سفر به مناطق اندیمیک نیز در تشخیص آبی آمیبیک کبد دارای اهمیت فراوان میباشد.



تشخیص تفریقی مرض:

تشخیص تفریقی مرض شامل Bacterial dysentery (Shigella، و انتانات campylobacter)، inflammatory bowel disease، Schistosomiasis، انتانات Balantidium coli، Pseudomembranous colitis،

و کولیت اسکیمیک میباشد. معاینه کلچر مواد غایطه به منظور انتانات باکتریال، معاینه میکروسکوپی مواد غایطه و تست های سیرولوژیک در تشخیص تفریقی Amebiasis با امراض فوق کمک خواهد کرد. هم چنین Ameboma با کانسر های امعا باید تشخیص تفریقی گردد. آبی امیبیک کبد باید با آبی های تفریحی کبد، کیست ها هیداتیک کبد و تومور های میتاستاتیک کبد تشخیص تفریقی گردد.

تداوی Amebiasis:

مشتقات nitroimidazole که شامل Metronidazole و Tinidazole اند، از جمله ادویه انتخابی اند که در تداوی امیبیاز معایی و کبدی موثریت عالی دارند. الی عصر حاضر هیچ گونه مقاومت دوايي این ادویه در E. histolytica مشاهده نگردیده است ازین رو تداوی مرض ساده است. تحمل و موثریت Tinidazole نظر به metronidazole در تداوی کولیت امیبیک و آبی امیبیک کبد خوبتر معلوم است. مستحضر زرقي Metronidazole نیز در دست رس است در صورتیکه مریضان قادر به اخذ ادویه فمی نباشند، از ان استفاده میگردد. در تداوی Fulminant amebic colitis از مستحضر زرقي Metronidazole استفاده میگردد حتی در صورتیکه perforation امعا واقع گردیده باشد با انتی بیوتیک های دیگر به منظور تداوی انتانات باکتریال همزمان استفاده میگردد.

TABLE 209-1 Recommended Therapeutic Dosages of Antiamebic Drugs

Drug	Dosage	Duration, Days
Amebic Colitis or Amebic Liver Abscess		
Tinidazole	2 g/d PO with food	3
Metronidazole	750 mg tid PO or IV	5–10
Entamoeba histolytica Luminal Infection		
Paromomycin	30 mg/kg qd PO in 3 divided doses	5–10
Iodoquinol	650 mg PO tid	20

Table 35-6. Treatment of amebiasis.¹

Clinical Setting	Drugs of Choice and Adult Dosage	Alternative Drugs and Adult Dosage
Asymptomatic intestinal infection	Luminal agent: Diloxanide furoate, ² 500 mg orally three times daily for 10 days or- Iodoquinol, 650 mg orally three times daily for 21 days or- Paromomycin, 10 mg/kg orally three times daily for 7 days	
Mild to moderate intestinal infection	Metronidazole, 750 mg orally three times daily (or 500 mg intravenously every 6 hours) for 10 days or- Tinidazole, 2 g orally daily for 3 days plus- Luminal agent (see above)	Luminal agent (see above) plus either- Tetracycline, 250 mg orally three times daily for 10 days or- Erythromycin, 500 mg orally four times daily for 10 days
Severe intestinal infection	Metronidazole, 750 mg orally three times daily (or 500 mg intravenously every 6 hours) for 10 days or- Tinidazole, 2 g orally daily for 3 days plus- Luminal agent (see above)	Luminal agent (see above) plus either- Tetracycline, 250 mg orally three times daily for 10 days or- Dehydroemetine ² or emetine, ² 1 mg/kg subcutaneously or intramuscularly for 3-5 days
Hepatic abscess, ameboma, and other extraintestinal disease	Metronidazole, 750 mg orally three times daily (or 500 mg intravenously every 6 hours) for 10 days or- Tinidazole, 2 g orally daily for 3 days plus- Luminal agent (see above)	Dehydroemetine ² or emetine, ² 1 mg/kg subcutaneously or intramuscularly for 8-10 days, followed by (liver abscess only) chloroquine, 500 mg orally twice daily for 2 days, then 500 mg daily for 21 days plus- Luminal agent (see above)

¹See text for additional details and cautions.²Not available in the United States.

قابل توجه این است که حتی در صورت ابسی بزرگ امیبیک کبد تداوی با metronidazole و Tinidazole خیلی موثر بوده و با دوز مشابه با کولیت امیبیک تداوی میگردد نزد 90% مریضان معمولاً دردبطن و تب در مدت 72 ساعت کنترل میگردد. دریناز ابسی امیبیک کبد نادراً ضرورت است. در یک مطالعه بسیار وسیع هیچ نوع ارجحیت دریناز تداوی جراحی در مقایسه با تداوی دوائی ثابت نشده است. Aspiration ابسی صرف در مواردی توصیه میشود که ابسی امیبیک کبد توام با ابسی پیوجنیک کبد باشد توصیه میگردد یا اینکه به ابسی امیبیک کبد مشکوک باشیم اما تشخیص آن یقینی نباشد. دریناز یا تخلیه ابسی امیبیک کبد زمانی اسطتباب دارد که نتیجه مطلوب از تداوی با metronidazole و tinidazole بدست نیاید (کسانی که چهار روز بعد از شروع تداوی دوائی هنوز هم تب دوامدار و درد بطن داشته باشند)، برای افرادی که ابسی بزرگ لوب چپ کبد دارند و خطر پاره شدن ابسی به پریکارد متصور است یا سایر مریضانی که ابسی بزرگ با علایم کلینیکی شدید و پیشرونده دارند نیز دریناز ابسی به میتود جراحی یا بواسطه کتیر اجرا میشود.

هر دو دوائی انتی امیبیک (metronidazole و Tinidazole) در لومن امعا به سویه بالای غلظت نمیرسند بنا مریضانی که مصاب Amebic colitis و ابسی امیبیک کبد اند به منظور محو انتان توسط ادویه Luminal Amebicide مانند paromomycine و Iodoquinol تداوی میگردند. نا گفته نماند که ارجحیت paromomycine نسبت به Iodoquinol بالا تر است. مریضان بدون علایم به منظور پیشگیری از تاسس amebic colitis و انتشار انتان به دیگران نیز بواسطه paromomycine و Iodoquinol تداوی میگردند.

Nitazoxanide که یک دوائی Antiparasitic قوی است نیز بالای E. histolytica هم در انساج و هم در لومن امعا موثر است. اما شواهد کلینیکی محدود از موثریت این دوا در تداوی Amebiasis وجود دارد.

وقایه:

اجتناب از نوشیدن آب و خوردن غذای آلوده با *E. histolytica* یگانه راه جلوگیری از مصابیت به این انتان میباشد تا هنوز هیچ نوع واکسین یا هیچ نوع ادویه وقایوی برای پیشگیری از ابتلا به این انتان وجود ندارد.

فصل دوم

امراض انتانی طرق تنفسی

انفلونزا INFLUENZA

تعريف:

انفلونزا يك مرض حاد طرق تنفسي است كه بواسطه ويروس هاي انفلونزا به ميان مي آيد. اين مرض سبب ماوفيت طرق علوي وسفلي تنفسي گرديده و مترافق با اعراض وعلايم سيستميك مانند تب، سردردی، درد هاي عضلي وسستی مي باشد outbreak. هاي مرض كه سالانه واقع ميگردد از نظر شدت ووسعت در حالت تغير مي باشد. اين outbreak ها منتج به مصابيت نفوس عام گرديده وبا ميزان بالاي مرگ وميردر ميان گروه هاي تحت خطر توأم مي باشد.

عامل سببي Etiologic agent:

ويروس هاي انفلونزا مربوط به خانواده Orthomyxoviridae اند كه ويروس هاي انفلونزاي A، B، و C سه نسل مختلف مربوط به اين خانواده مي باشند. نامگذاري ويروس هاي انفلونزاي A، B، و C بر اساس خصوصيات انتي جنيك انتي جن هاي Nucleoprotein (NP) و Matrix protein (M) صورت گرفته است. ويروس انفلونزاي A بر اساس انتيجن هاي سطحی Hemagglutinin (H) و Neuraminidase (N) به subtype هاي بيشتتر تقسيم گرديده است. نسل هاي مشخص ويروس به اساس محل نشئت آن، نمبر تحري ويروس، سال تحري آن و Subtype ويروس نامگذاري گرديده اند. مثلاً Influenza A/California/07/2009 (H1N1) كه 16 سب تيپ H و 9 سب تيپ N مي باشد. كه تنها سب تيپ هاي H1، H2، H3، N1 و N2 سب بروز ايبيديميك هاي مرض انفلونزا ميگردد.

ويروس هاي انفلونزاي A و B بزرگ ترين پتوجن هاي انساني بوده كه بيشتترين مطالعات بالاي آنها انجام شده است. ويروس هاي انفلونزاي تيپ A و تيپ B از نظر شكل باهم مشابهت دارند. اين ويروس ها داراي شكل كروي غير منظم بوده وداراي قطر 80-120nm مي باشند داراي يك پوش لبيدي اند كه انتي جن هاي H و N در سطح آنها واقع شده است. انتي جن Hemagglutinine (H) محل اتصال ويروس با آخذة sialic acid حجره ميزبان است در حاليكه انتي جن Neuraminidase (N) نقش بسيار عمده را در آزاد ساختن ويروس بعداز تكثر از حجره ميزبان دارد. ويروس هاي انفلونزا به ميتود receptor-mediated endocytosis با تشكـل endosome ايكه محتوي آن ويروس است داخل حجره ميزبان ميگردند. Hemagglutinine ويروس fusion يا امتزاج غشاي endosomal را با پوش ويروس وساطت نموده وسبب ميشود تا nucleocapsid ويروس به داخل سايتوپلازم ميزبان آزاد گردد. پاسخ معافيتي به مقابل انتي جن Hemagglutinine يك عامل تعين كننده بزرگ محافظتي به مقابل مصاب شدن به ويروس هاي انفلونزا مي باشد در حاليكه پاسخ معافيتي به مقابل انتي جن Neuraminidase انتشار ويروس را محدود ساخته وسبب کاهش انتان ميگردد.



:EPIDEMIOLOGY

همه ساله Outbreak های انفلونزا راپور داده میشود که از نظر وسعت و شدت در تفاوت میباشند. Outbreak های منطوقی یا محلی مرض به وقفه های 1-3 سال واقع میگردد در حالیکه Pandemic های جهانی مرض به وقفه های متفاوت واقع میشوند اما نظر به outbreak های محلی کمتر رخ میدهند. آخرین پاندمیک مرض در سال 2009 توسط ویروس انفلونزای A/H1N1 واقع شد که در مدت چندین ماه در سراسر دنیا منتشر گردید.

:INFLUENZA A VIRUS

بی ثباتی انتی جنیک، OUTBREAK ها و پاندمیک های ویروس انفلونزای A : وسیع ترین و شدید ترین outbreak های انفلونزا بواسطه ویروس انفلونزای A به میان میآیند زیرا نتیجی های H و N این ویروس گرایش طبیعی واضح به بی ثباتی و تغییرات دارند که این تغییرات بنام های Antigenic Shift و Antigenic Drift یاد میگردند. تغییرات یا بی ثباتی بزرگ ویروس بنام Antigenic Shift یاد میگردد که تنها خاصه انفلونزای A بوده و توام با پاندمیک های مرض میباشند. تغییرات جزئی یا کوچک انتی جنیک بنام Antigenic Drift یاد میگردد. تغییرات انتی جنیک میتواند به تنهایی در نتیجی Hemagglutinine واقع گردد یا اینکه این تغییرات میتوانند همزمان در هردو انتی جن Hemagglutinine و Neuraminidase واقع شوند. یک مثال خوب تغییرات انتی جنیک antigenic shift هردو انتی جن H و N در سال 1957 واقع شد که ویروس انفلونزای A/H1N1 به ویروس A/H2N2 تبدیل گردید و این تغییر سبب ایجاد پاندمیک بسیار شدید شد و باعث مرگ 70000 مریض گردید. در سال 1968 یک Antigenic Shift در انتی جن H واقع شد که ویروس H2N2 به ویروس H3N2 تبدیل گردید اما پاندمیک واقع شده آن نظر به پاندمیک سال 1957 خفیف تر بود. در سال 1977 یک ویروس H1N1 ظهور نمود و سبب پاندمیکی گردید که افراد جوان را مصاب ساخت (افرادی که بعد از سال 1957 تولد گردیده بودند). طوریکه در جدول ذیل مشاهده میگردد ویروس انفلونزای H1N1 از سال 1918 الی سال 1956 در دوران بوده است. بناً افرادی که قبل از سال 1957 تولد گردیده بودند توقع میروند که در مقابل ویروس H1N1 معافیت نسبی داشته باشند.

TABLE 187-1 Emergence of Antigenic Subtypes of Influenza A Virus Associated With Pandemic or Epidemic Disease

Years	Subtype	Extent of Outbreak
1889–1890	H2N8 ^a	Severe pandemic
1900–1903	H3N8 ^a	?Moderate epidemic
1918–1919	H1N1 ^b (formerly HswN1)	Severe pandemic
1933–1935	H1N1 ^b (formerly HON1)	Mild epidemic
1946–1947	H1N1	Mild epidemic
1957–1958	H2N2	Severe pandemic
1968–1969	H3N2	Moderate pandemic
1977–1978 ^c	H1N1	Mild pandemic
2009–2010 ^d	H1N1	Pandemic

^aAs determined by retrospective serologic survey of individuals alive during those years ("seroarchaeology").

^bHemagglutinins formerly designated as Hsw and HO are now classified as variants of H1.

^cFrom this time until 2008–2009, viruses of the H1N1 and H3N2 subtypes circulated either in alternating years or concurrently.

^dNovel influenza A/H1N1 emerged to cause this pandemic.

پاندمیک سال های 2009 و 2010 که به واسطه ویروس A/H1N1 به میان آمد در میان نفوس عام معافیت بسیار اندک در مقابل این ویروس وجود داشت از سه حصه نفوس جهان صرف یک حصه آنها که قبل از سال 1957 متولد گردیده بودند در مقابل این ویروس مافیت نسبی داشته اند.

Avian Influenza A Virus ویروس انفلونزای A پرند گان: در سال 1997 واقعات انسانی انفلونزای پرند ه گان (A/H5N1) یا Avian influenza در هانگ کانگ در جریان یک Outbreak وسیع انفلونزای مرغ ها کشف گردید. از آن زمان الی سال 2010 در حدود 478 واقعه Avian influenza در نزد انسانها در کشور های آسیایی و شرق میانه راپور داده شد. تقریباً تمام این واقعات ناشی از تماس با پرند گان مصاب به انفلونزا بوجود آمده بودند. انتقال موثر این ویروس از انسان به انسان الی فعلاً مشاهده نگردیده است. میزان مرگ و میر ناشی از این ویروس 60% راپور داده شده است، اعراض و علایم کلینیکی این انفلونزا با Outbreak های معمولی تفاوت داشت. سرایت Avian influenza شکل H7N7 از پرند گان مصاب به انسانها مشاهده شده است به شمول Outbreak ای که در کشور هالند واقع شد و بطور برجسته سبب Conjunctivitis و بعضی مریضی های طرق تنفسی گردید همچنین واقعات منتن شدن اطفال با ویروس Avian influenza نوع H9N2 در هانگ کانگ که توام با مریضی های خفیف طرق تنفسی بود راپور داده شده است. به نسبت نبودن معافیت گسترده در مقابل ویروس های H5، H7 و H9 نگرانی هایی از بابت ظهور پاندمیک انفلونزای مرغی ناشی از سرایت این ویروس از پرند گان به انسان بوجود آمده است.

منشه پاندمیک های واقعی انفلونزای A توسط تخنیک های مالیکولی و ویروسی توضیح داده شده است. این آشکار شده است که عوامل پاندمیک های سال های 1957 و 1968 ناشی از دسته بندی مجدد جنتیکی بین ویروس انسانی و ویروس پرند گان بوجود آمده است که در نتیجه گلایکوپروتین جدید سطح ویروس بوجود میآید و ویروس جدید ساخته میشود (H2N2, H3). ویروس انفلونزای A/H1N1 که مسوول پاندمیک سال 2009-2010 بود ناشی از دسته بندی مجدد چهار گانه بین ویروس های انفلونزای خوکی (Swine) که در کشور های امریکای شمالی و Eurasia در گردش بود با ویروس انفلونزای انسانی و انفلونزای پرند گان به میان آمد.

ویروس های انفلونزای B و C :

Outbreak هایی که به واسطه ویروس انفلونزای B به میان میآید نظر به انفلونزای A دارای وسعت و شدت کم تر است، همچنین انتیجن های Hemagglutinin و Neuraminidase انفلونزای B دچار تغییرات کمتر جنتیکی نظر به انفلونزای A میگردند. Outbreak های انفلونزای B معمولاً در مکاتب، وکمپ های نظامی واقع میگردد. هم چنین Outbreak های این ویروس در محلات بود و باش افراد سال مند نیز در بضعی واقعات رخ میدهد. اختلاط بسیار عمده انفلونزای B سندروم Reye's میباشد.

در مقایسه به انفلونزای A و B ، انفلونزای C توام با مریضی بسیار خفیف نزد انسانها میباشد و توام با ریزش وزکام معمولی و مریضی خفیف طرق تنفسی سفلی میباشد. شیوع بسیار وسیع انتی بادی های سیروم بر ضد این ویروس بیان کننده انتان غیر عرضی معمول این ویروس است.

مصابیت ها و مرگ و میر ناشی از انفلونزا:

میزان مصابیت و مرگ و میر ناشی از Outbreak های انفلونزا بصورت دوامدار قابل توجه بوده است. اکثریت افرادی که در اثر انفلونزا فوت نموده اند امراض مترافقه دیگر داشته اند که آنها را به اختلاطات کشنده انفلونزا مساعد ساخته است. افزایش در تعداد اطفال و کاهلانیکه فاکتور های خطر داشته در شفاخانه بستر گردیده اند بین سال های 1973-2004 از 40 مریض به 1900 مریض در 100000 واقعه بوده است. حالاتیکه توام با خطر بالای اختلاطات اند شامل امراض

مزمّن قلبی ریوی نزد افراد مسن است. میزان مرگ و میر نزد مریضانی که امراض مزمّن کلیوی، امراض مزمّن میتابولیکی دارند و افرادی که Immunosuppressive اند نظر به آنهایی که امراض مزمّن قلبی و ریوی دارند پایین میباشد. در پاندمیک سال های 2009-2010 خطر بلند مریضی شدید نزد اطفال پایتین تراز چهار ساله و خانم های حامله راپور داده شده است. میزان مصابیت انفلونزا در بین نفوس عام قابل توجه است. هزینه Outbreak های سالانه بین پاندمیک های انفلونزا در ایلات متحده امریکا 87 بیلیون دالر امریکایی تخمین شده است. این هزینه برای پاندمیک ها مرض سالانه از 87.7 بیلیون دالر الی 209.4 بیلیون دالر امریکایی در صورتیکه attack rate بین 15 الی 30% باشد، تخمین شده است.

:PATHOGENESIS AND IMMUNITY

اتفاق اولی در مرض انفلونزا عبارت از منتن شدن ایپیتل طرق تنفسی به واسطه ویروس انفلونزا میباشد که از طریق افزات طرق تنفسی افراد مصاب شده قلبی به افراد سالم صورت میگردد. بصورت عموم ویروس از طریق قطرات هوایی به واسطه سرفه و عطسه انتقال مینماید. همچنین سرایت انتان به واسطه تماس دست به دست و سایر تماس فی مابین پرسونل طبی و حتی محتوی استفراف واقع شده میتواند. شواهد مطالعات Experimental نشان دهنده این است که سرایت انتان به واسطه قطرات کوچک هوایی که قطر شان از 10micrometer کم باشد نظر به قطراتی که قطر شان بزرگ تر باشد بیشتر اتفاق می افتد. بصورت ابتدایی انتان بیشتر حجات احدا دار ایپیتل طرق تنفسی را مصاب میسازد، اما میتواند که سایر حجات تنفسی مانند حجات اسناخ یا Alveolar، حجات غدوات مخاطی و مکروفاژ هارا نیز مصاب بسازد. در حجات منتن شده، ویروس در ظرف 4-6 ساعت تکثیر نموده و از حجره آزاد گردیده و حجره مجاور را منتن میسازد. بدین ترتیب انتان در مدت چند ساعت محدوداز چند محراق کوچک به تعداد زیاد حجات ایپیتل تنفسی انتشار مینماید. دوره تفریح مرض در حدود 18-72 ساعت میباشد و مرتبط به سائز انتان داخل شده است. مطالعات Histopathologic نشان دهنده تغیرات استحالوی یا degenerative changes به شمول granulation، Vaculization، تورم و pyknotic nuclie در حجات منتن شده ایپیتل احدا دار میباشد. سرانجام تمام حجات مصاب شده نکروتیک و تفسلی گردیده و در بعضی ساحات حجات قلبی ایپیتل نورمال با حجات ایپیتل هموار و Metaplastic معاوضه میگردد. شدت مرض با جاری شدن (Shed) ویروس در افزات بدن ارتباط دارد بنابراین replication ویروسی در Pathogenesis مرض به تنهایی خود مهم است. با وجود تاسس اعراض و علائم سیستمیک مانند تب، سردردی، درد های عضلی، ویروس انفلونزا نادرآ در نواحی خارج ریوی به شمول دوران خون به ملاحظه میرسد. شواهد نشان دهنده این است که پتوجنیز اعراض سیستمیک در انفلونزا مرتبط به تولید cytokine های مانند tumor necrosis factor alfa، Interferon Alfa، Interleukin 6، و Interleukin 8 در افزات تنفسی و جریان خون میباشد.

پاسخ میزبان به مقابل ویروس انفلونزا شامل اثر متقابل مغلق انتی بادی های هومورال، انتی بادی های موضعی، معافیت حجروی و سایر میکانیزم های دفاعی میزبان میباشد. پاسخ انتی بادی های سیروم که در هفته دوم بعداز مصابیت قابل دریافت اند توسط تکنیک های مختلف اندازه گیری میشوند. این تکنیک ها شامل Hemagglutination inhibition (HI)، complement fixation (CF)، enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) و Antineuraminidase antibody assay میباشد. انتی بادی هایی که در مقابل انتی جن Hemagglutinine ساخته میشود مهم ترین میانجی های سیستم معافیتی در مقابل انفلونزا میباشد. در مطالعات متعدد اشکار شده است که تیترا مساوی یا بیشتر از 40 Hemagglutinine inhibitors (HI) نقش محافظت کنند در مقابل مصابیت به انتان را دارد. انتی با دی

های تولید شده در سیستم تنفسی بطور عمده از نوع IgA میباشد که نقش محافظوی عمده را در مقابل انتان دارند. یک طیف وسیع پاسخ معافیت حجروی antigen-specific و antigen-nonspecific در آغاز پروسه انتانی قابل دریافت اند که نشان دهنده حالت معافیت قبلی میزبان در مقابل انتان میباشد. این پاسخ های معافیتی شامل proliferation حجرات T، فعالیت حجرات Cytotoxic T، و فعالیت Natural Killer Cell ها میباشد. هم چنین interferon ها هم در شروع مرض با آغاز Shedding و ویروس در عضویت میزبان قابل دریافت اند.

فاکتور های دفاعی میزبان که مسوول توقف Shedding و ویروس در عضویت اند تا هنوز شناسایی نشده اند اما shedding و ویروسی معمولاً در روز های 2-5 بعد از ظهور علائم مرض که هنوز انتی بادی های موضعی بر ضد انتان بواسطه تکنیک های مروج قابل دریافت نیستند، توقف مینماید.

طوری فکر میشود که پاسخ های معافیت حجروی Interferon، ها و پاسخ ضد التهابی غیر وصفی در شفایابی از مرض نقش داشته باشند. هم چنین لمفوسیت های Cytotoxic T نیز در شفایابی از مرض مهم دانسته شده اند.

تظاهرات کلینیکی یا Clinical Manifestations:

انفلونزا اکثراً منحیث یک مرضی که شروع آنی یا حاد دارد تشریح شده است. شروع مرض آنی و با اعراض سیستمیک مانند سردردی، تب شدید، لرزه، دردهای عضلی، ناراحتی که توام با اعراض و علائم تنفسی خصوصاً سرفه گلودردی میباشد. دریک تعداد زیاد واقعات شروع مرض آنقدر آنی میباشد که مریض حتی زمان شروع مرضی را به خاطر میداشته باشد. به هر صورت، شدت علائم کلینیکی مرض از یک مریضی خفیف بدون تب طرق تنفسی که شباهت به ریزش وزکام (common cold) میداشته باشد الی مریضی شدید درتغیر میباشد. علامه مهمی که توجه دوکتوران را به خود جلب مینماید، تب میباشد. تب در حدود $38-40^{\circ}\text{C}$ ($100-105^{\circ}\text{F}$) میباشد. در 24 ساعت اول مریضی تب بسیار بلند رفته اما در 2-3 روز بعدی شدت تب به تدریج تنقیص مینماید. اما استثناء تب الی یک هفته دوام مینماید. مریضان از احساس خنک شاکی میباشد اما لرزه شدید نادرا واقع میگردد. سردردی آزار دهنده که میتواند در ناحیه frontal باشد یا اینکه منتشر باشد از جمله اعراض مهم دیگر مرض است. درد های عضلی تمام عضلات بدن بالاخص پا ها و ناحیه کمر توام با درد های مفصلی در سیر مرض معمول میباشد.

اعراض تنفسی اکثراً زمانی بیشتر تبارز مینمایند که اعراض سیستمیک مرض خاموش شده باشد. اکثر مریضان از گلودردی و سرفه های مداوم شاکی میباشد که بیشتر از یک هفته دوام مینمایند و توام با درد و ناراحتی خلف عظم قص میباشد. اعراض و علائم بصری مانند درد چشم ها در هنگام حرکت، ترس از روشنی و سوزش و خارش چشم ها معمول میباشد.

در واقعات انفلونزای غیر اختلاطی معمولاً یافته های فیزیکی اندک میباشد. در شروع مریضی، جلد مریضان احمراری، داغ و خشک میباشد. نهاییات مریضان خصوصاً افراد مسن عرق الود ولکه دار میباشد. در معاینه بلعوم با وجود درد شدید گلو تغییرات پتالوژیک قابل ملاحظه در یافت نمی گردد اما بعضاً احتقان غشای مخاطی بلعوم و افرازات خلف انف قابل مشاهده میباشد. بزرگ شدن عقدات لمفاوی رقیبی خصوصاً نزد اطفال مشاهده میشود. دراکسری صدر مریضان غیر اختلاطی تغییرات غیر نورمال به ملاحظه نمی رسد، هم چنین با اصغای صدر wheezing، ronchi و رال های پراکنده در بعضی outbreak ها راپور داده شده است. Dyspnea، hyperpnea، سیانوز، و رال های منتشر و شواهد consolidation در اکسری صدر نشان دهنده اختلاطات ریوی انفلونزا میباشد. مریضانیکه نزد شان انفلونزای غیر اختلاطی موجود میباشد بعضاً نقیصه های تنفسی و افزایش قابلیت نفوذیه اویه شعریه اسناخ نزد شان به ملاحظه میرسد.

واقعات انفلونزای غیر اختلاطی بصورت عموم در مدت 2-5 روز کاملاً شفا یاب میگردند و اکثریت مریضان الی یک هفته شفا یاب میگردند. سرفه بعضاً 1-2 هفته دوام مینماید. در نزد تعداد کم مریضان خصوصاً افراد مسن یک ضعیفی و سستی (postinfluenza asthenia) الی چندین هفته دوام مینماید.

اختلاطات:

اختلاطات انفلونزا معمولاً نزد افراد بالا تر از 65 ساله ای که امراض مزمن دیگر مانند امراض مزمن قلبی ریوی، دیابت تیپ 2، hemoglobinopathy ها، تشوشات و وظیفوی کلیه ها، و Immunosuppression داشته باشند، واقع میگردد. تراپستردوم و سوم حاملگی نیز یک فاکتور مساعد کننده برای اختلاطات انفلونزا میباشد. اطفال پایین تر از پنج سال با لاکس نوزادان در معرض خطر بلند اختلاطات مرض قرار دارند.

اختلاطات تنفسی:

Pneumonia: اختلاط بسیار عمده انفلونزا میباشد که به سه نوع است: 1- primary influenza viral pneumonia-2 mixed viral and bacterial pneumonia-3 secondary bacterial pneumonia.

Primary influenza viral pneumonia: یک اختلاط نسبتاً غیر معمول اما شدید انفلونزا میباشد. زمانی واقع میگردد انفلونزای حاد بهبودی نیابد در عوض مرض شدت کسب نماید که توام با تب، عسرت تنفس و نهایتاً سیانوز میباشد. تولید بلغم بصورت عموم کم تر بوده اما بلغم حاوی خون میباشد. در واقعات پیشرفته مرض رال های منتشر در هر دو ریه اصغاً میگردد در اکسری صدر شواهد interstitial infiltration منتشر یا سندروم دسترس تنفسی حاد به ملاحظه میرسد. در معاینه arterial blood gas در بعضی مریضان شواهد hypoxia دیده میشود.

پنومونی و ویروسی ابتدایی انفلونزا بیشتر در مریضان قلبی خصوصاً mitral stenosis واقع میگردد اما بعضاً نزد افراد جوان صحت مند و افراد مسنی که امراض مزمن ریوی دارند واقع میگردد. در بعضی پاندمیک ها خاصاً در پاندمیک سال های 1918 و 1957 حاملگی یک فاکتور خطر قابل ملاحظه برای ای اختلاط بوده است.

Secondary bacterial Pneumonia: پنومونی باکتریال ثانوی در سیر انفلونزا بعد از یک بهبودی 2-3 روزه موقتی واقع شده که دفعاً با ظهور مجدد تب شروع گردیده و متعاقباً با پیدایش سایر علایم پنومونی حاد باکتریال مانند سرفه، تولید بلغم قیچی و علایم consolidation در اکسری ریه دوام مینماید. پتوجن های بسیار معمول باکتریال در این اختلاط شامل streptococcus pneumoniae، staphylococcus aureus و haemophylus influenzae میباشد که در گلوئی مریضان Colonize میباشند زمانیکه در میکانیزم دفاعی قصبی ریوی تغییرات وارد شود سبب ایجاد مریض میگردد. عامل سببی مرض با معایات تلویز گرام و کلچر نمونه بلغم تثبیت میگردد. پنومونی ثانوی باکتریال بیشتر نزد افرادی که در معرض خطر بلند مانند امراض مزمن قلبی ریوی نزد افراد مسن واقع میگردد. مریضان مصاب به پنومونی ثانوی باکتریال با آنتی بیوتیک ها در صورتیکه مقدم تداوی شوند بهتر تداوی میگرددند.

پنومونی مختلط و ویروسی و باکتریایی Mixed viral and bacterial pneumonia: احتمالاً لا بیشترین اختلاط معمول تنفسی انفلونزا در جریان outbreak ها مرض، پنومونی مختلط و ویروسی و باکتریایی باشد. مریضان شاید پیشرفت تدریجی مرض را در جریان مریضی حاد تجربه کنند یا اینکه بعد از بهبودی موقتی تشدید علایم کلینیکی که سر انجام منجر به ظهور علایم کلینیکی پنومونی شود، نزد شان واقع گردد. که در معاینه کلچر بلغم و ویروس انفلونزای A و پتوجن های باکتریال تثبیت خواهد شد. در اکسری صدر شواهد patchy infiltration و consolidation دریافت میگردد. ماووفیت

ریوی نزد مریضان مصاب پنومونی مختلط ویروسی و باکتریایی نسبت به پنومونی ابتدایی ویروسی کمتر میباشد. پاسخ تداوی با آنتی بیوتیک ها در این اخلاط خوبتر است. این اخلاط بیشتر نزد کسانی که مصاب آفات مزمن قلبی و عایی و تنفسی باشند به ملاحظه میرسد.

سایر اختلالات ریوی: سایر اختلالات ریوی مرض شامل تشدید علائم کلینیکی مریضان COPD ، Chronic bronchitis و Bronchial Asthma میباشد. انفلونزا در نزد اطفال سبب ایجاد croup و sinusitis و otitis media میگردد.

اختلالات خارج ریوی انفلونزا:

انفلونزا علاوه بر اختلالات ریوی، دارای یک تعداد اختلالات غیر ریوی نیز میباشد. یکی از اختلالات مهم خارج ریوی انفلونزا Rey's syndrome میباشد که یک اختلاط جدی مرض در نزد اطفال بوده و بیشتر در سیر انفلونزا B و کمتر در سیر انفلونزای A واقع میشود. یک رابطه ایپیدیمیولوژیکی میان Rey's syndrome و تداوی با Aspirin در سیر انتانات ویروسی وجود دارد، incidence این سندروم با دادن هوش دارهای جهانی به منظور عدم استفاده از Aspirin در سیر انتانات ویروسی کاهش یافته است.

Myocarditis ، Myositis ، rhabdomyolysis و myoglobinuria از جمله اختلالات نادر انفلونزا اند. Myocarditis و pericarditis ناشی از انفلونزا در جریان پاندمیک سال های 1918 و 1919 راپور داده شده است.

اختلالات سیستم عصبی مرکزی انفلونزا شامل encephalitis ، transvers myelitis و Guillian-Barre syndrome میباشد.

اختلالات Avian Influenza :

واقعات انفلونزا که سبب ان ویروس پرنده گان A/H5N1 است با میزان بلند Pneumonia (50%) توام بوده است. هم چنین تظاهرات خارج ریوی مانند اسهالات و ماوفییت CNS نیز در سیر این انفلونزا راپور داده شده است. علت مرگ ناشی از این مرض عدم کفایه چندین ارگان و عدم کفایه کلیه راپور داده شده است.

یافته های لابراتوری و تشخیص مرض:

در جریان انفلونزای حاد میتوانیم ویروس را از سواب گلو، سواب nasopharyngeal و بلغم دریافت نماییم. هم چنین ویروس را میتوانیم بوسیله کلچر انساج نیز تحری نماییم. تشخیص لابراتوری مرض توسط تست های سریع یا rapid که آنتی بادی های ضد ویروس در ان دریافت میگردد، گذاشته میشود. معاینه PCR دارای Specificity و Sensitivity بالا به منظور تشخیص قطعی انفلونزا میباشد. هم چنین برای تشخیص مرض از تست ELISA نیز استفاده میگردد اما توسط این تست آنتی بادی ها از روز دهم الی چهاردهم قابل دریافت اند. سویه کریوات سفید خون در سیر مرض متغیر بوده اما همیشه یک اندازه Leukopenia قابل در یافت است در صورت مداخله انتانات ثانوی باکتریال leukocytosis نیز قابل در یافت است.

تشخیص تفریقی مرض:

در جریان outbreak های مرض تشخیص مرض ساده بوده و ضرورت به تشخیص تفریقی با سایر امراض وجود ندارد. اما در صورت واقعات Sporadic و عدم موجودیت outbreak های مرض تشخیص مرض مشکل بوده و ضرورت به

تشخیص تفریقی با سایر امراض مشابه را ایجاد مینماید. تشخیص تفریقی انفلونزا با سایر امراض ویروسی طرق تنفسی، Streptococcal pharyngitis ، Mycoplasma pneumonia وپنومونی های باکتریال صورت میگیرد.

تداوی انفلونزا:

تداوی انتی ویرال وصفی برای انفلونزا وجود دارد. نهی کننده های انزایم neuraminidase مانند zanamivir، oseltamivir و Peramivir برای تداوی انفلونزای A و B در اختیار قرار دارند. هم چنین مرکبات adamantane مانند rimantadine و samantadine برای تداوی انفلونزای A موجود اند. یک کورس تداوی پنج روزه با oseltamivir یا zanamivir که در روز دوم آغاز گردد مدت دوام اعراض و علائم را به یکنیم روز در واقعات غیر اختلاطی کاهش میدهد. zanamivir سپاسم قصبی را در مریضان استما پرونشیل تشدید مینماید و oseltamivir سبب دلبدی و استفراقات میگرد که اگر با غذا اخذ گردد عوارض جانبی فوق کاهش میآیند. Oseltamivir توام با عوارض جانبی روانی عصبی در نزد اطفال میباشد.

Rimantadin و Amantadin در تداوی انفلونزای A سبب تنقیص کورس کلینیکی و کاهش اختلاطات انفلونزای مذکور میگرد.

TABLE 187-3 Antiviral Medications for Treatment and Prophylaxis of Influenza

Antiviral Drug	Age Group (Years)		
	Children (≤12)	13–64	≥65
Oseltamivir			
Treatment, influenza A and B	Age 1–12, dose varies by weight ^a	75 mg PO bid	75 mg PO bid
Prophylaxis, influenza A and B	Age 1–12, dose varies by weight ^b	75 PO qd	75 mg PO qd
Zanamivir			
Treatment, influenza A and B	Age 7–12, 10 mg bid by inhalation	10 mg bid by inhalation	10 mg bid by inhalation
Prophylaxis, influenza A and B	Age 5–12, 10 mg qd by inhalation	10 mg qd by inhalation	10 mg qd by inhalation
Amantadine^c			
Treatment, influenza A	Age 1–9, 5 mg/kg in 2 divided doses, up to 150 mg/d	Age ≥10, 100 mg PO bid	≤100 mg/d
Prophylaxis, influenza A	Age 1–9, 5 mg/kg in 2 divided doses, up to 150 mg/d	Age ≥10, 100 mg PO bid	≤100 mg/d
Rimantadine^c			
Treatment, influenza A	Not approved	100 mg PO bid	100–200 mg/d
Prophylaxis, influenza A	Age 1–9, 5 mg/kg in 2 divided doses, up to 150 mg/d	Age ≥10, 100 mg PO bid	100–200 mg/d

^a<15 kg: 30 mg bid; >15–23 kg: 45 mg bid; >23–40 kg: 60 mg bid; >40 kg: 75 mg bid. For children <1 year of age, see www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm.

^b<15 kg: 30 mg qd; >15–23 kg: 45 mg qd; >23–40 kg: 60 mg qd; >40 kg: 75 mg qd. For children <1 year of age, see www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm.

^cAmantadine and rimantadine are not currently recommended (2009–2010) because of widespread resistance in influenza A viruses. Their use may be reconsidered if viral susceptibility is reestablished.

موثریت ادویه ضدویروسی در انفلونزا نزد مریضان جوان و غیر اختلاطی ثابت شده است. اما موثریت این ادویه در وقایه و کاهش اختلاطات ناشی از ویروس تا هنوز مشخص نشده است. اما در بعضی مطالعات پیشنهاد شده است در صورتیکه تداوی با Oseltamivir آغاز گردد، این دوا میتواند اختلاطات طرق تنفسی سفلی و Hospitalization را کاهش

دهد. درتداوی پنومونی ابتدایی ویروسی به علاوه تجویز Oseltamivir ، توصیه اوکسیجن و مراقبت مریض در ICU پیشنهاد میگردد. از انتی بیوتیک ها در تداوی اختلالات باکتریال خصوصاً پنومونی ثانوی باکتریال استفاده میگردد. انتی بیوتیک های انتخابی به اساس تلوین گرام و کلچر بلغم انتخاب میگرددند.

برای تداوی تب و درد های عضلی از Acetaminophen وادویه ضد التهابی غیر استیرویدی استفاده میگردد اما از تجویز Aspirin اجتناب گردد. در صورت سرف های شدید و ناراحت کننده از مرکبات Codeine استفاده میگردد استراحت بستر و نوشیدن مایعات گرم در شفایابی و کاهش اعراض و علائم انفلونزا خیلی موثر بوده و باید تجویز گردند.

Prophylaxis یا وقایه:

بزرگ ترین اقدام صحت عامه به منظور وقایه از انفلونزا Vaccination میباشد. هردو واکسین غیر فعال شده یا کشته شده و واکسین ضعیف شده زنده (live attenuated vaccine) که در اختیار اند در وقایه از انفلونزای A و B موثر اند.

زمان تطبیق واکسین انفلونزا از ماه اکتوبر الی ماه فبروری میباشد. به نسبت Mutation های سالانه ویروس انفلونزا، واکسینیشن هر سال باید تجدید گردد. تمام افرادی که امراض مزمن تنفسی و قلبی دارند، هم چنین کسانی که نزد شان پیوند اعضا صورت گرفته است، اطفال بین سن شش الی 18 سالف خانم های حامله و تمام افراد بالا تر از سن شصت سال واجد شرایط واکسینیشن انفلونزا اند.

در صورت بروز Outbreak های مرض تمام نفوس در معرض خطر باید واکسین شوند بر علاوه واکسین، یک تعداد ادویه ضد ویروسی مانند Oseltamivir و Zanamivir نیز در وقایه از مصابیت به انفلونزا استفاده میگرددند.

DIPHTHERIA

د یفتري

تعريف:

دیفتری عبارت از یک مریضی انفی بلعومی و جلدی بوده که به واسطه *Corynebacterium diphtheria* به میان میاید. شکل توکسیجنیک *C. Diphtheriae* یک توکسین پروتینی تولید مینماید که این توکسین سبب toxicity سیستمیک، میوکاردیت و پولی نیوروپاتی میگردد. هم چنین این توکسین سبب تشکل غشای کاذب یا Pseudomembranous در بلعوم در جریان دیفتري تنفسي میگردد. اشکال toxigenic انتان سبب دیفتري بلعومی میگردد در حالیکه اشکال nontoxigenic ان سبب دیفتري جلدی میگردد.

عامل سببی ETIOLOGY :

C. diphtheria یک باسیل گرام مثبت، بدون کپسول، غیر متحرک بوده و سپور تولید نمی نماید. *C. diphtheria* شباهت به گرز داشته (club-shaped) و در وسط ذریعه به شکل خوشه های موازی (چین دار) که شباهت زیاد به حروف چینیایی دارد، می روید. *c. diphtheria* تحری شده از نزد انسانها به دو فینو تایپ (-Tox) nontoxigenic و (+Tox) به ملاحظه میرسد. یک جن ساختمانی (structural gene) بنام corynebacteriophage Beta (tox) مسوول کود گذاری توکسین دیفتري میباشد، وفامیلی از جین هایی که ارتباط نزدیک با corynebacteriophage ها دارند، مسوول تبدیل شدن *c. diphtheria* -tox به *c. diphtheria* +tox میباشد. شکل +tox انتان مسوول دیفتري طرق تنفسي و اختلالات مرتبط به آن میباشد و در پتوجنیز مرض رول دارد.

ایپیدمیولوژی:

C. diphtheria از طریق قطرات هوایی در اثر تماس نزدیک، سرایت مینماید. انسان یگانه منبع انتان میباشد. دوره تفریح دیفتري طرق تنفسي 2-5 روز است اما مرض میتواند 10 روز بعد از معروضیت آغاز گردد.

قبل از عصر واکسین اکثر افراد بالا تر از سن ده سالگی در مقابل *C. diphtheria* معافیت داشتند، و اطفال به واسطه انتی بادی IgG که از مادر خویش اخذ میکردند الی سن شش ماهگی در مقابل مرض محافظه میشدند. اما بعد از سن شش ماهگی معافیت خویشرا از دست میدادند و مساعد به اخذ انتان می گردیدند. بدین لحاظ مرض در بین اطفال و بزرگ سالانی که معافیت نداشتند بوجود میآمد. دیفتري تنفسي در نواحی معتدل سالانه به شکل دوره یی خصوصاً در موسم زمستان واقع میگردد.

با ظهور انتی توکسین دیفتري و واکسین توکسوئید دیفتري، این مرض در کشور های غربی نزدیک به محو شدن است. در سال 1921 مجموع واقعات مرض در ایالات متحده امریکا 191 واقعه در 100000 نفوس راپور داده شده بود، اما در سال 1980 تعداد این واقعات به کم تر از پنج واقعه در 100000 نفوس کاهش یافته بود. در جریان دهه 1990 یک ایپیدمیک مرض در اتحاد شوروی سابق واقع شد که بیشتر از 150000 فرد مصاب دیفتري شدند و بیشتر از 5000 تن ناشی از دیفتري جان خویشرا از دست دادند. که مسوول این ایپیدمیک، شکل toxigenic ET8 گذارش داده شده بود.

Outbreak های مهم و مرگ و میر ناشی از دیفتري در کشور های در حال رشد، خصوصاً آسیا و آفریقا دوام دارد. بر اساس احصاییه سازمان صحتی جهان، نزدیک به 7000 واقعه مرض در سال 2008 و نزدیک به 5000 واقعه مرگ ناشی

از دیفتری در سال 2004 راپور داده شده است. در حدود 82% مجموع نفوس جهان بصورت کافی واکسین شده اند، اما فقط 26% کشورهای جهان بصورت موفقانه پروگرام واکسینیشن را بالاتر از 80% بالای تمام افراد تطبیق نموده اند. دیفتری جلدی معمولاً یک انتان ثانوی بعد از معروض شدن جلد به تروما والرژی است، و به واسطه فینوتایپ -tox به میان میآید.

: PATHOGENESIS AND IMMUNOLOGY

توکسین دیفتری که به واسطه اشکال Toxigenic انتان تولید میگردد، یگانه فاکتور ویرویلانت انتان است که باعث ایجاد مرض کلینیکی میگردد. توکسین به شکل precursor ترکیب میگردد و به شکل پروتین با زنجیر واحد 535-amino-acid آزاد میشود و دارای LD₅₀ با مقدار 100ng/kg وزن بدن میباشد. توکسین در بین محراق غشای کاذب یا Psuedomembranous تولید میگردد و بعداً داخل دوران خون میشود و از این طریق به تمام ارگان ها و سیستم ها منتشر میشود. توکسین بعد از اتصال با آخذه سطح حجره میزبان، به شکل receptor-mediated endocytosis داخل cytosol حجره میزبان میگردد. در داخل حجره، به واسطه انزایم serine proteases به دو زنجیر منقسم میگردد که یکی آن N-terminal A fragment و دیگری آن C-terminal B fragment میباشد. زمانیکه A fragment به cytosole حجره انتقال گردید، سبب نهی ترکیب غیر قابل برگشت پروتین حجره گردیده و در نهایت سبب مرگ حجره میگردد.

در سال 1926 یک عالم بنام Ramon در انستیتوت پاستور دریافت نمود که با formalization توکسین دیفتری، توکسوید دیفتری به میان میآید که اخیرالذکر پتوجنیک نبوده اما تاثیرات قوی immunogenic میباشد. تحقیقات بعدی نشان داد که با معافیت دهی با توکسوید دیفتری، انتی بادی ها تولید میگردند و انتی بادی هادر نهایت توکسین دیفتری را خنثی مینمایند و سبب وقایه از مرض میگردند. در سال 1930 واکسینیشن کتلوی اطفال و کاهلانی که حساس بودند در ایالات متحده امریکا و اروپا آغاز گردید.

افرادی که دارای تیترا بالاتر از 0.01 unit/ml انتی توکسین در خون شان باشند در معرض خطر کم مصابیت به دیفتری قرار میداشته باشند.

در جوامعی که اکثر افراد شان دارای تیترا کافی انتی توکسین دیفتری باشند، میزان ناقلین اشکال toxigenic انتان کاهش پیدا مینماید و خطر بروز مرض نزد افراد حساس نیز کاهش مینماید.

خصوصیات پتالوژیک دیفتری شامل تقرحات مخاطی میباشد که توسط یک غشای کاذب یا pseudomembranous سطر گردیده است، این غشا از نسج فیبرین و نوتروفیل ها ترکیب گردیده است. غشای کاذب در ابتدا رنگ سفید داشته و بصورت محکم چسبنده میباشد. در دیفتری پیشرفته، رنگ خاکسری و حتی سبز را به خود میگیرد و ساحات سیاه نکروتیک در آن به ملاحظه میرسد. تقرحات مخاطی در نتیجه نکروز طبقه ایپیتلیوم به واسطه توکسین دیفتری به میان میآیند که با اذیما، احمرار یا سرخی، و احتقان و عای و طبقه تحت مخاطی توام میباشد. آگزودات فیبرینی تقبلی ای که در قرحه بوجود میآید سبب تشکل غشای کاذب میگردد. در واقعات شدید دیفتری تنفسی، تقرحات و غشا های کاذب از بلعوم به قصبه متوسط وسعت پیدا مینمایند. وسعت و تفلسات غشای کاذب سبب بندش مرگ بار طرق تنفسی میگردد.

ارزیابی مریض دیفتری:

هرچند ديفتري يک پتالوژي نادر در ايالات متحده امريکا وسایر کشور های پیشرفته است، این تشخیص در نزد مريضانیکه Pharyngitis شديد دارند ، مخصوصاً آنهايیکه مشکلات در فعل بلع، ناراحتی در تنفس دارند وهم چنین نزد کسانیکه علايم مرض سيستمیک مانند Myocarditis وضعف عمومی دارند، در نظر گرفته شود. در تشخیص تفریقي، اسباب عمده Pharyngitis ناشی از سایر انتانات ویروسی وباکتریایی ارزیابی گردد (رینوویروس، انفلونزا، کورونا ویروس، ادینو ویروس، سترپتوکوک بیتا هیمولایتیک گروپ A و گروپ C ، انتان ابتدایی HIV وغيره).

اعراض و علايم کلينيکی:

ديفتري تنفسي Respiratory Diphtheria :

تشخيص کلينيکی ديفتري بر اساس درد گلو، موجودیت غشای چسبنده کاذب يا Pseudomembranous در تا نسل ها، بلعوم وانف وتب خفيف صورت ميگيرد. برعلاوه ، به منظور تشخيص قطعی توسط تحری انتان گرام مثبت C.diphtheria و شواهد هستوپتالوژیک گذاشته میشود.



Figure 138-1 Respiratory diphtheria due to toxigenic *C. diphtheriae* producing exudative pharyngitis in a 47-year-old woman with neck edema and a pseudomembrane extending from the uvula to the pharyngeal wall. The characteristic white pseudomembrane is caused by diphtheria toxin-mediated necrosis of the respiratory epithelial layer, producing fibrinous coagulative exudate. Submucosal edema adds to airway narrowing. The pharyngitis is acute in onset, and respiratory obstruction from the pseudomembrane may occur in severe cases. Inoculation of pseudomembrane fragments or submembranous swabs onto Löffler's or tellurite selective medium reveals *C. diphtheriae*. (Photograph by P. Strebel, MD, used by permission. From Kadirova R et al: *J Infect Dis* 181:S110, 2000.)

ناقلمن به كسانى اطلاق مىگردد كه *C. diphtheriae* در كلچر سواب گلو مثبت باشد اما اعراض و علائم كلينيكى نزد شان وجود نداشته باشد يا يك گلودردى خفيف بدون غشائى كاذب نزد شان موجود باشد. اعراض ابتدايى مرض شامل گلودردى و تب مىباشد اما بعضاً ضعف، عسرت بلع، سردردى و تغييرات آواز از جمله اعراض ابتدايى مرض مىباشند. اذيمائى عنق و مشكلات در فعل بلع در واقعات پيشرفته مرض موجود مىباشند كه نشان دهنده انذار و خيم مرض مىباشد.

اعراض سيستميك ديفترى ناشى از توكسين ديفترى به ميان ميايد كه شامل ضعف عمومى ناشى از تاثيرات neurotoxic توكسين، اريتمى هاى قلبى و عدم كفايه احتقانى قلب (CHF) ناشى از Myocarditis مىباشد. غشائى كاذب يا pseudomembranous بيشتر در ناحيه tonsillopharyngeal توضع ميداشته باشد. اما بصورت غير معمول ميتواند در حنجره، حفره هاى انفى، شزن و قصبات هم به ملاحظه برسد. در واقعات شديد مرض غشائى كاذب بسيار بزرگ بوده و نشان دهنده انذار خراب مرض مىباشد. در نزد يك عده محدود مريضان تورم تانسلى ها توام با اذيمائى شديد تحت فكى و و ناحيه paratracheal به ميان ميايد كه بنام Bull-neck يا گردن كلفت ياد مىگردد و توام با تنفس بد بو و آواز غور يا خشن و تنفس صدادار (stridorous breathing) مىباشد. غشائى كاذب داراى رنگ خاكسرى مايل به سفيد و داراى حدود معين مىباشد. برخلاف streptococcal pharyngitis، محراق غشائى كاذب در ديفترى با انساج تحتانى بصورت محكم چسبنده مى باشد، اگر كوشش به دور شدن يا جدا شدن آن شود سبب خونريزى مىگردد. خپ شدن آواز در ديفترى دلالت به ديفترى حنجره مينمايد كه معاينه laryngoscopy در تشخيص آن كمك كننده مىباشد.

ديفترى جلدى Cutaneous diphtheria :

يك در ماتوز با درجات متفاوت مىباشد كه كه با يك محراق تقرحى عميق و تفلسات نكروتيك يا تشكل غشائى كاذب مشخص مىگردد. جهت تشخيص قطعى، معاينه كلچر صورت مىگردد. اكثر ا ديفترى جلدى در نهايات واقع مىگردد. مريضان اكثر ا ناشى از موجوديت يك قرحه غير قابل التيام و پيشرونده نزد داكتر مراجعه مينمايند كه ميتواند با قرحات موجوده از قبل يا در ماتوز هاى مانند اكزيما، Psoriasis و ركودت وريدى توام باشد. وسعت اين قرحات معمولاً از 5mm تجاوز نمى نمايد.



Figure 138-2 Cutaneous diphtheria due to nontoxigenic *C. diphtheriae* on the lower extremity. (From the Centers for Disease Control and Prevention.)

سایر دریافت های کلینیکی دیفتری:

C. diphtheria نادراً سبب اندوکاردیت و Septic arthritis نرد کسانی که فاکتور های خطر قبلی آفات قلبی و دسامی دارند، معتادین زرقی مواد مخدر و مریضان سیروتیک، میگردد.

اختلالات Complications :

بندش طرق هوایی همیشه یکی از خطرات بسیار عمده در سیر دیفتری شدید تنفسی بوده است. غشای کاذب دیفتری میتواند جدا شود و باعث بندش طرق هوایی گردد یا اینکه به طرف حنجره و شعبات قصبی انتشار نماید که به نوبه خود زمینه را برای بندش طرق هوایی مساعد میسازد. بصورت خاص اطفال به نسبت طرق هوایی کوچک، بیشتر مساعد به این اختلاط میباشند.

Polyneuropathy و myocarditis از اختلالات موخر ناشی از توکسین دیفتری پیشرفته میباشند. در جریان یک Outbreak در سال 1995 در جمهوری قرغزستان، نزد 22% مریضان بستر شده اختلاط myocarditis و 5% شان اختلاط neuropathy واقع شده بود. فیصدی مرگ و میر 17% نزد مریضان myocarditis و 2% نزد انهایکه فاقد myocarditis بودند ثبت شده است. بصورت وصفی، میوکاردیت توام با اریتمی سیستم هدایتی و dilated cardiomyopathy میباشند.

یافته های نیورولوژیک مرض در جریان هفته اول و هفته دوم مرض آشکار میگردد بصورت وصفی با عسرت بلع و تکلم انفی شروع میگردند و به تعقیب آن ماووفیت ازواج قحفی که شامل، ضعیفی زبان و کرختی وجه اند، به میان میآید. Ciliary paralysis که صورت وصفی سبب تاریک شدن رویت با حفظ عکسه نور میشود. نیروپاتی ازواج قحفی بالاخره منجر به ضعیف شدن عضلات تنفسی و بطنی گردیده و ضرورت به تهویه مصنوعی واقع میگردد. بعد از چندین هفته، نیروپاتی ازواج قحفی پیشرفت نموده و سبب بوجود آمدن Polyneuropathy های حرکتی وحسی میگردد. اگر نزد مریضان بدل قطنی و معاینه CSF اجرا شود مقدار پروتین بلند دریافت میگردد در حالیکه تعداد حجرات نارمل میباشند که به Guillian-Barre syndrome تشبیه میگردد. از نظر پتالوژی نیروپاتی های دیفتری حادثه demyelination غیرالتهابی ناشی از exotoxin دیفتری میباشند.

سایر اختلالات دیفتری شامل pneumonia، عدم کفایه کلیه، انسفالیت، cerebral infarction، و امبولی ریه میباشند. serum sickness در نتیجه تداوی با antitoxin دیفتری به میان میآید.

تشخیص DIAGNOSIS :

تشخیص دیفتری بر اساس اعراض و علائم کلینیکی و معاینات لابراتواری گذاشته میشود. دیفتری تنفسی نزد مریضانیکه با گلودردی، تب و موجودیت آگزودات در بلعوم مراجعه مینمایند، در نظر باشد. سایر اعراض مانند خپ شدن آواز، stridor و فلج حنک نرم در تشخیص کلینیکی مرض کمک کننده میباشند. در صورت موجودیت غشای کاذب، بی درنگ تشخیص کلینیکی دیفتری گذاشته شود و به زودی تداوی با antitoxin آغاز گردد.

تشخیص لابراتواری مرض بر اساس کلچر سواب گلو برای شکل toxigenic انتان و معاینه histopathology محراق موضعی گذاشته میشود. سمپل های اخذ شده از گلو عاجلاً جهت کلچر فرستاده شوند و ضمیمه آنها یادداشت به منظور کلچر برای C. diphtheria نیز به لابراتوار فرستاده شود.

تشخیص دیفتري جلدی بر اساس کلچر C. diphtheria گذاشته میشود. از نظر کلینیکی با سایر آفات جلدی قابل تفریق نیست.

: TREATMENT OF DIPHTHERIAE

: Diphtheria Antitoxin دیفتري انتی توکسین

توصیه فوری انتی توکسین دیفتري در تداوی دیفتري جلدی حیاتی میباشد. انتی توکسین که یک انتی سیروم اسپ میباشد در جلوگیری از وسعت آفت موضعی و جلوگیری از اختلالات مانند myocarditis و نیوروپاتی ها فوق العاده موثر میباشد. توصیه فوری انتی توکسین هم چنین، میزان مرگ و میر را کاهش میدهد. چون انتی توکسین دیفتري توکسین وصل شده به حجرات را نمی تواند که خنثی نماید، بناً توصیه فوری آن اهمیت حیاتی دارد. پروتوکول موجوده برای استفاده از انتی توکسین دیفتري شامل دوز امتحانی یا test dose میباشد تا Hypersensitivity یا فرط حساسیت دریافت یا رد گردد. مریضانیکه در مقابل انتی توکسین فرط حساسیت دارند، قبل از شروع تداوی به دوز تداوی باید غیر حساس ساخته شوند.

دوز انتی توکسین دیفتري در شروع واقعات خفیف دیفتري بلعوم وحنجره 20000 الی 40000 یونیت، در واقعات متوسط 40000 الی 60000 یونیت، ودر وقعات وخیم مرض که از سه روز بیشتر بالای شان سپری شده باشد 80000 الی 100000 یونیت میباشد.

: Antimicrobial Therapy

توصیه انتی بیوتیک ها در دیفتري به منظور جلوگیری از سرایت انتان به سایر افراد حساس صورت میگیرد. در دیفتري تنفسی انتی بیوتیک های ذیل تجویز میگردد: 1) procaine penicillin G به دوز 600000 یونیت (برای اطفال 12500 الی 25000 یونیت فی کیلوگرام وزن بدن) از طریق زرق عضلی هر دوازده ساعت بعد، الی زمانیکه مریض قادر به بلعیدن شود. بعدا penicillin V از طریق فمی به مقدار 125 الی 250 ملی گرام روزانه چهار بار تجویز میگردد.

2) erythromycin به دوز 500 ملی گرام هر شش ساعت بعد از طریق زرق وریدی (برای اطفال 40 الی 50 ملی گرام فی کیلو گرام وزن بدن روزانه به دو الی چهار دوز کسری) تجویز میگردد زمانیکه مریض قادر به بلعیدن میگردد به مقدار 500 ملی گرام روزانه چهار بار از طریق فمی برای چهارده روز ادامه داده میشود. اویه بدیل یا alternative دیگر شامل rifampicine و clindamycine میباشد. بعداز ختم تداوی با انتی بیوتیک ها، 10 الی 14 روز بعد معاینه کلچر سواب گلو تکرار اجرا گردد تااز محو کامل انتان اطمینان حاصل گردد.

مریضانیکه از دیفتري جلدی و تنفسی شفایاب گردیده اند، شش ماه بعد سویه انتی توکسین دیفتري نزد شان تعیین گردد و برای شان واکسین تطبیق گردد.

مریضان مشکوک به دیفتري در شفاخانه باید بستر و تجرید گردند و وظایف قلبی و تنفسی شان تحت نظارت باشد. به منظور دریافت اختلاط myocarditis معاینات قلبی شان اجرا شود. در صورت موجودیت غشای کاذب وسیع، با متخصصین انسئیزی، گوش و گلو مشوره صورت گیرد ودر صورت ضرورت tracheostomy و intubation نزد شان اجرا گردد. یا اینکه غشای کاذب به میتود جراحی برداشته شود.

: PROGNOSIS

مرگ در دیفتری نزد آن‌عهه افرادی که نزد شان غشای کاذب وسیع وجود داشته باشد و ضمناً واکسین نشده باشند و تیترا انتی بادی ها نزد شان صفر باشد، واقع میگردد. سایر فاکتور های خطر برای مرگ شامل: bull-neck diphtheria، Atrial fibrillation، ventricular tachycardia، بلاک های تام قلبی، سن بالاتر از 60 سال و پایین تر از شش ماه، الکولیزم، غشای کاذب وسیع با ماوفیت حنجره، شزن، و قصبات میباشند.

وقایه PREVENTION:

Vaccination:

کمپاین های پایدار و دوامدار واکسینیشن اطفال و تطبیق دوز های booster آن برای کاهش در کشور های انکشاف یافته، سبب incidence پایین دیفتری در این کشور ها گردیده است. در عصر حاضر واکسین توکسویید دیفتری یا diphtheria toxoid vaccine یکجا با واکسین تیتانوس با یا بدون واکسین pertussis توصیه میگردد. DTaP یا (full-level diphtheria and tetanus toxoid and cellular pertussis vaccine) برای اطفال الی سن هفت سال تجویز میگردد. و دوز booster آن در سن 11 الی 12 سالگی تجویز میشود. و دوز آخری آن بین سن 19 الی 64 سالگی تطبیق میگردد.

وقایه کسانیکه به تماس مریض بوده اند:

تمام کسانیکه به تماس نزدیک با مریض بوده اند، ابتدا ساب گلوی شان به منظور کلچر اخذ گردد و انتی بیوتیک و قیوی حتی برای انهاییکه کلچر شان منفی است، شروع گردد. که به این منظور از erythromycin فمی برای 7 الی 10 روز و یا benzathine penicillin G یک زرق عضلی، به مقدار 1.2 میلیون یونت، استفاده میگردد. به تعقیب آن در صورتیکه واکسین نشده باشند، واکسین برای شان تطبیق گردد.

INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

تعریف:

Infectious mononucleosis یک مرض ویروسی متصف با تب، گلودردی، لمف ادینو پاتی و لمفوسیتوزس غیر وصفی بوده که به واسطه Epstein-Bar virus به میان میاید. این مرض با چندین تومور مانند nasopharyngeal Epstein-Bar virus، Burkitt's lymphoma، carcinoma، مرض هوجکن و B cell lymphoma توام میباشند. EBV (Epstein-Bar virus) یک عضو فامیل herpesviridae میباشند. دو تیپ این ویروس در جهان شایع اند که با ماینات مروجه سیرولوژیک قابل تفکیک نیستند.

: EPIDEMIOLOGY

EBV در سراسر جهان شایع است. این انتان در شروع دوره طفولیت معمول بوده و اوج دوم آن در اوخردوره بلوغ واقع میشود. الی دوره بلوغ کامل 90% افراد جامعه انتان را سپری نموده میباشند و انتی بادی های ضد ویروس را در خون خویش میداشته باشند. Infectious mononucleosis (IM) معمولاً یک مرض کاهلان جوان است. در گروپ هاییکه سطح پایین اجتماعی اقتصادی دارند و مناطقی که معیار های حفظ الصحوی ناکافی دارند (کشور های در حال انکشاف)، EBV تمایل به منتن ساختن اطفال در سن آغازین شان دارد، و IM در نزد کاهلان جوان زیاد معمول نیست. در کشور هاییکه دارای ستندرد های بلند حفظ الصحوی میباشند منتن شدن با EBV الی دوره بلوغ به تعویق می افتد بناً IM در بین افراد بالغ زیاد تر شایع میباشند.

EBV توسط تماس با افرازات و لعاب دهن منتشر میگردد. اکثراً ویروس از کاهلان بدون عرض به نوزادان سرایت مینماید. و انتقال آن نزد کاهلان جوان در جریان بوسیدن واقع میگردد. در صورت عدم تماس نزدیک یا صمیمی، سرایت آن نادراً واقع میگردد. EBV به واسطه transfusion خون و transplantation مخ عظم نیز انتقال مینماید. بالا تر از 90% افرادیکه seropositive و بدون عرض اند، ویروس را در افرازات فمی بلعومی شان طرح مینمایند. و مریضان immunocompromised ایکه مصاب IM میباشند، اطراح ویروس در افرازات انفی بلعومی شان بیشتر میباشند.

:PATHOGENESIS

EBV به واسطه افزایش لعاپی سرایت مینماید. ویروس حجرات ایپیتل oropharynx و غدوات لعاپی را منتن ساخته و بعد از replication ازین حجرات آزاد میگردد. لمفوسیت های B حین تماس با حجرات ایپیتل نیز منتن میگرددند، مطالعاتیکه صورت گرفته نشان دهنده منتن شدن لمفوسیت های tonsillar crypts بصورت مستقیم میباشد. بعداً ویروس داخل جریان خون شده و از آنجا به سراسر بدن منتشر میشود. تکثیر و انبساط EBV در حجرات منتن شده B همراه با لمفوسیت های T فعال شده در جریان IM سبب بزرگ شدن انساج لمفاوی میگردد. فعال شدن کالونی های متعدد (polyclonal) حجرات B منجر به تولید انتی بادی ها به مقابل حجرات میزبان و پروتین های ویروسی میگردد. در جریان فاز حاد IM از هر صد حجره لمفوسیتی خون محیطی یکی شان منتن میگرددند. در جریان فاز بهبودی یا recovery از هر یک میلیون حجره B 1الی 50 حجره توسط ویروس منتن میگرددند. در جریان IM تناسب حجرات CD4+/CD8+ T معکوس یا وارونه میگردد. فیصدی حجرات CD4+ T تنقیص نموده در حالیکه یک انبساط بزرگ در کالونی های حجرات CD8+ T واقع میگردد. در حدود بالا تر از 40% حجرات CD8+ T در فاز حاد مرض برضد انتی جن های EBV هدایت میگرددند. حجرات B خاطره پی یا memorial B cells ذخیره گاه EBV در بدن انسان میباشد اما حجرات ایپیتل ذخیره گاه ویروس نمی باشند. زمانیکه مریض تحت تداوی با Acyclovire قرار میگردد، آزاد شدن یا اطراح ویروس از oropharynx توقف نموده اما ویروس در حجرات B باقی میماند و دوام مینماید. آخذہ یا receptor ویروس EBV (CD21) در سطح حجرات B، آخذہ برای جز C3d سیستم complement نیز میباشد. انتان EBV حجرات epithelial منتج به replication ویروس و تولید virion ها میگردد. زمانیکه حجرات B توسط EBV منتن گردیدند، این حجرات تغییر شکل نموده و تعداد شان بشکل نا محدود بیشتر میگردد. در جریان انتان خاموش یا Latent حجرات B، صرف EBV nuclear antigen (EBNAs)، Latent membrane protein (LMPs) و EBV RNA در خون دریافت میگرددند. حجرات B ایکه به واسطه EBV تغییر شکل نموده اند، ایمونوگلوبولین هارا افزایش مینمایند، فقط یک تعداد کم شان ویروس را نیز تولید مینمایند.

در کنترل انتان EBV، معافیت حجروی یا cellular immunity نقش مهم را نظر به Humoral immunity دارا میباشد. در مرحله نخست انتان، suppressor T cells، natural killer cells، و cytotoxic T cells غیر وصفی نقش عمده را در کنترل proliferation حجرات منتن شده B با EBV دارند. سویه مارکر های فعال شدن حجرات T و سویه Interferon gama (IFN Gama) بلند میروند. در مراحل بعدی انتان Cytotoxic T cells محدود شده و Human Leukocyte antigen نیز تولید میگردد که EBNAs و LMPs را شناسایی نموده و حجرات منتن شده B را نابود میسازند.

یافته های کلینیکی یا Clinical Manifestations :

اعراض و علائم:

اکثر انتانات EBV ایکه در دوره نوزادی یا نزد اطفال جوان واقع میشوند بدون عرض بوده یا اینکه Pharyngitis خفیف با یا بدون tonsillitis ممکن واقع شود. بصورت خلاصه، در حدود 75% واقعات انتان در دوره نوجوانی توام با ظهور IM میباشد. IM در دوره بلوغ توأم با اعراض غیر وصفی شامل: تب دوامدار، خستگی، درد ها عضلی، و Malaise میباشد. بصورت خلاصه، Pharyngitis، Lymphadenopathy، Splenomegaly، و atypical lymphocytes بصورت نسبی در دوره بلوغ نادراً بوجود میآید.

دوره تفریح IM نزد کاهلان جوان در حدود 4-6 هفته میباشد. اعراض مخبره مرض شامل خستگی، malaise، و درد های عضلی یک الی دو هفته دوام مینماید، میباشد. بعداً تب گلودردی و لمف ادینو پاتی به میان میآیند. درجه تب معمولاً خفیف

بوده والی دو هفته دوام مینماید اما میتواند الی یک ماه دوام نماید. اعراض و علائم معمول مرض توام با تکرر آنها در جدول ذیل توضیح داده شده است.

TABLE 181-1 Signs and Symptoms of Infectious Mononucleosis

Manifestation	Median Percentage of Patients (Range)
Symptoms	
Sore throat	75 (50–87)
Malaise	47 (42–76)
Headache	38 (22–67)
Abdominal pain, nausea, or vomiting	17 (5–25)
Chills	10 (9–11)
Signs	
Lymphadenopathy	95 (83–100)
Fever	93 (60–100)
Pharyngitis or tonsillitis	82 (68–90)
Splenomegaly	51 (43–64)
Hepatomegaly	11 (6–15)
Rash	10 (0–25)
Periorbital edema	13 (2–34)
Palatal enanthem	7 (3–13)
Jaundice	5 (2–10)

لمف ادینو پاتی و Pharyngitis در دو هفته اول مریضی از علائم برجسته مرض میباشند، در حالیکه splenomegaly یکی از علائم برجسته مرض در هفته دوم و سوم مریضی میباشند. lymphadenopathy معمولاً در ناحیه خلف رقبی عقدات را مصاب میسازد اما در بعضی موارد منتشریا عمومی نیز میباشند. عقدات متناظراً بزرگ و سخت شده، اما در جای شان ثابت نمیباشند. Pharyngitis از اعراض بسیار برجسته مرض بوده که توام با بزرگ شدن تانسل ها و آگزودات بالای تانسل ها بوده که شباهت به streptococcal pharyngitis میداشته باشد. اندفاعات یا rash های papular جلدی در بازو ها و صدر مریضان در نزدیک به 5% مریضان نیز بوجود میآید. اکثر مریضانیکه با Ampicillin تداوی میگردند نیز rash های جلدی macular نزد شان بوجود میآید که بیان کننده عکس العمل در مقابل خاندان penicillin نمی

باشد. Erythema nodosum و erythema multiforme نیز در نزد بعضی مریضان بوجود میآید. نزد اکثریت مریضان اعراض 2 الی 4 هفته دوام مینماید اما malaise و مشکلات در تمرکز میتواند ماه ها دوام نماید.

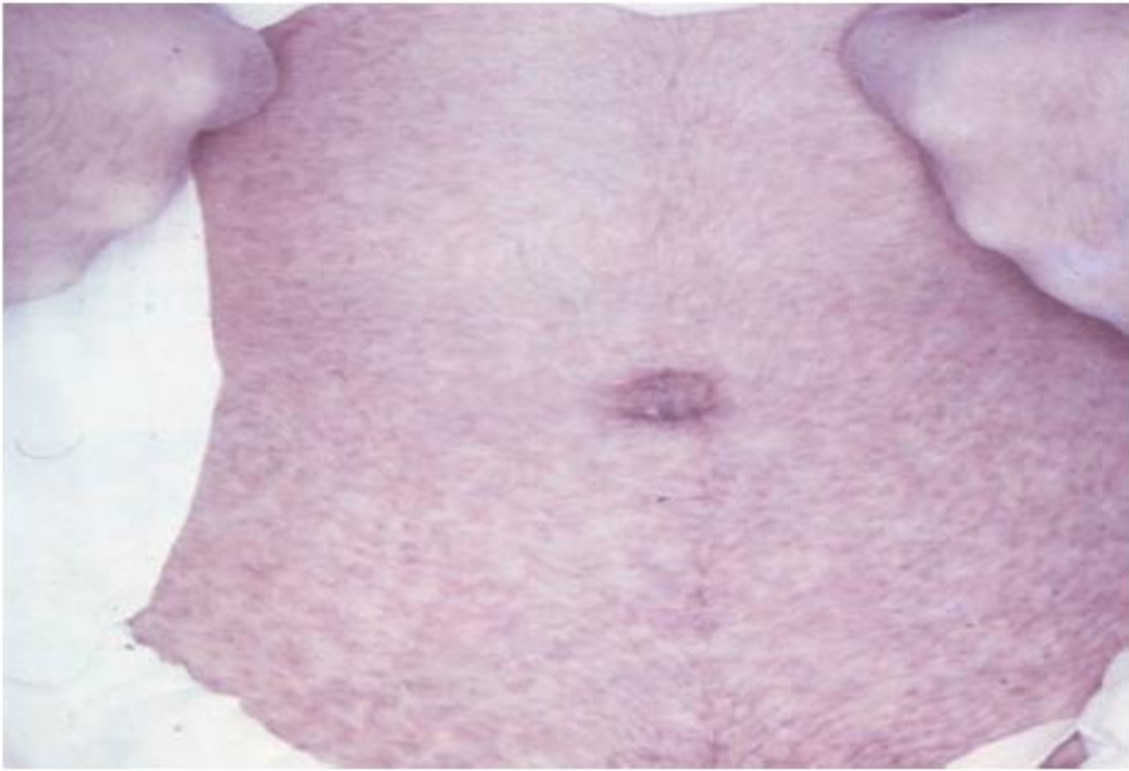


Figure 181-1 Rash in a patient with infectious mononucleosis due to Epstein-Barr virus. (Courtesy of Maria Turner, MD; with permission.)

یافته های لابراتواری:

تعداد کریوات سفید خون در هفته دوم و سوم معمولاً از 10000 الی 20000 در فی میکرو لیتر خون بالا می‌رود. lymphocytosis معمولاً با 10% لمفوسیت غیر وصفی یا Atypical در سیر مرض به ملاحظه می‌رسد. در مراحل بعدی مرض، لمفوسیت ها بزرگ شده و سایتوپلازم شان زیاد می‌گردد و غشای حجروی شان کنگره دار میشوند. حجرات CD8+ بطور برجسته در میان لمفوسیت های غیر وصفی به ملاحظه می‌رسند. درجه خفیف neutropenia و thrombocytopenia در جریان ماه نخست مریضی معمول میباشد. در حدود 90% واقعات و ظایف کبدی غیر نارمل میباشد. سویه امینوترانسفراز ها و الکالین فوسفتاز سیروم بالا می‌روند. غلظت Bilirubin در حدود 40% واقعات بالا می‌رود.

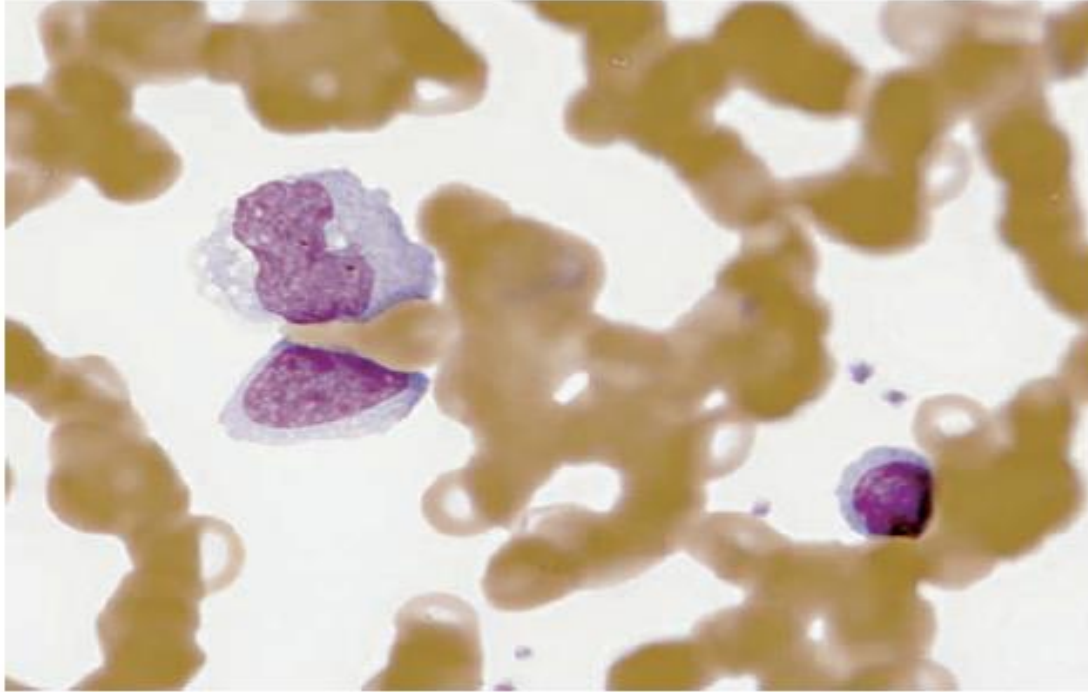


Figure 181-2 Atypical lymphocytes from a patient with infectious mononucleosis due to Epstein-Barr virus.

: COMPLICATIONS اختلاطات

اکثر واقعات IM خود بخود محدود شونده اند. وقوع مرگ در این مرض نادر است، اگر واقع گردد ناشی از اختلاطات سیستم عصب مرکزی، ربچر طحالی، بندش طرق علوی تنفسی و علاوه شدن انتانات باکتریایی خواهد بود. اختلاطات سیستم عصبی مرکزی در سیر EBV معمولاً در هفته دوم واقع میگردند. در بعضی مریضان، بالاخص اطفال این اختلاطات یگانه دریافت کلینیکی IM میباشند. انتی بادی های hetrophilic و لمفوسیت های غیر وصفی دریافت نمی گردند. Meningitis و encephalitis معمول ترین اختلاطات نیورولوژیک مرض اند که با سردردی، meningismus و cerebral ataxia تظاهر مینماید. Hemiplegia حاد و psychosis نیز در سیر مرض واقع میشوند. در معاینه CSF اکثراً لمفوسیت ها و بعضاً لمفوسیت های atypical دریافت میگردد. اکثر این واقعات بدون به جا گذاشتن بقایا کاملاً بهبودی میآیند. انتان حاد EBV میتواند توام با فلج ازواج (زوج هفتم)، Guillian-Barre syndrome و acute transverse myelitis و نیوریت محیطی باشد.

انیمی هیمولایتیک Autoimmune در حدود 25% واقعات در سیر IM در هفته دوم مریضی واقع میگردد. IM میتواند توام با aplasia کریوات سرخ خون باشد. Granulocytopenia شدید، thrombocytopenia ، pancytopenia، نیز در سیر مرض واقع میگردند. در نیم فیصد واقعات rupture طحال واقع میگردد که بیشتر در نزد مردان معمول است و با درد شدید بطنی که بطرف شانه چپ انتشار مینماید و تشوشات هیمودینامیک توام میباشد.

Hypertrophy انساج لمفاوی در تانسل ها و ادینویید میتواند سبب بندش طرق هوایی علوی گردند، طوریکه التهاب و ادیمای epiglottis و حنجره و Uvula نیز میتوانند سبب بندش طرق هوایی گردد.

اختلالات نادر دیگر در سیر انتان حاد EBV شامل هیپاتیت (میتواند صاعقوی باشد)، میوکارڈیت، پریکارڈیت، پنومونی، pleural effusion، interstitial nephritis، قرحات دستگاه تناسلی و Vasculitis میباشد.

امراض دیگر ناشی از انتان EBV به غیر از IM :

امراض lymphoproliferative ناشی از EBV در نزد مریضان با نقیصه معافیاتی ولادی یا کسبی، لمفومای حجرات B، hairy leukoplakia جوف دهن، سندروم خستگی مزمن یا Chronic fatigue syndrome و هم چنین چنڈین malignancy که ناشی از EBV که شامل Burkitt's lymphoma و Hodgkin's disease ، anaplastic ، nasopharyngeal carcinoma و lymphoma حجرات B میباشد.

تشخیص:

تست های سیرولوژیک:

برای تشخیص مرض نزد اطفال و کاهلان تست heterophile بکار میرود. در تست برای این انتی بادی، سیروم خون انسان جذب کلیه خوک تجربوی یا guinea pig گردیده، و تیترا انتی بادی heterophile در بالاترین رقاقت سیروم که کریوات سرخ خون گاو، گوسفند و اسب را agglutinate مینماید، معین میگردد. انتی بادی های heterophile با پروتین های EBV در تقابل قرار نمیگیرند. یک تیترا مساوی یا بالاتر از چهل برابر در مصابین انتان حاد EBV که اعراض IM و لمفوسیت های atypical داشته باشند تشخیصی میباشد. تست ها برای انتی بادی های heterophile در 40% واقعات در هفته اول نزد مریضان IM مثبت دریافت میگردد، در حالیکه در جریان هفته سوم در نزد 80% الی 90% مریضان مثبت دریافت میگردد. در صورتیکه تست اولی در شروع مریضی اجرا شده باشد، تکرار تست ضروری میباشد. تست ها معمولاً الی سه ماه بعد از شروع مریضی مثبت باقی میمانند. اما در بعضی واقعات انتی بادی های heterophile الی یک سال مثبت باقی میمانند. این انتی بادی ها نزد اطفال پایین تر از پنج سال، افرادمسن، وافرادی که لوحه وصفی IM راندارند، قابل دریافت نمی باشند. تست تجارتي قابل دست رس برای انتی بادی های heterophilic که بنام monospot test یاد میگردد، در مقایسه به تست کلاسیک دارای حساسیت یا sensitivity بلند میباشد (90% specificity and 75% sensitivity).

تست ها برای دریافت انتی بادی های مخصوص انتان EBV برای مریضانیکه مشکوک به انتان حاد EBV اند و برای افرادی که انتی بادی های heterophile در نزد شان قابل دریافت نمی باشد، اجرا میشود. تیترا انتی بادی های IgM و IgG در مقابل انتی جن (Viral Capsid Antigen (VCA در نزد 90% مریضان از شروع مریضی شان بلند دریافت میگردد. انتی بادی IgM در مقابل VCA برای تشخیص IM حاد در ماه دوم الی سوم مریضی بسیار مفید است. اما انتی بادی IgG در مقابل VCA برای تشخیص IM کمک کننده است اما زیاد برای ارزیابی انتان EBV بعد از معروضیت بکار میرود زیرا این انتی بادی الی اخیر عمر دوام میکند.

تشخیص تفریقی:

از آن جاییکه در حدود 90% واقعات IM به واسطه EBV، و 5% الی 10% آن به واسطه cytomegalovirus (CMV) به میان میآید، بناً در تشخیص تفریقی در نظر باشد. CMV بیش ترین سبب معمول heterophile-negative mononucleosis میباشد. در جدول ذیل تشخیص تفریقی IM ناشی از EBV بطور خلاصه تشریح گردیده است.

TABLE 181-3 Differential Diagnosis of Infectious Mononucleosis

Etiology	Sign or Symptom				Differences from EBV Mononucleosis
	Fever	Adenopathy	Sore Throat	Atypical Lymphocytes	
EBV	+	+	+	+	—
CMV	+	±	±	+	Older age at presentation, longer duration of fever
HIV	+	+	+	±	Diffuse rash, oral/genital ulcers, aseptic meningitis
Toxoplasmosis	+	+	±	±	Less splenomegaly, exposure to cats or raw meat
HHV-6	+	+	+	+	Older age at presentation
Streptococcal pharyngitis	+	+	+	—	No splenomegaly, less fatigue
Viral hepatitis	+	±	—	±	Higher aminotransferase levels
Rubella	+	+	±	±	Maculopapular rash, no splenomegaly
Lymphoma	+	+	+	+	Fixed, nontender lymph nodes
Drugs ^a	+	+	—	±	Occurs at any age

^aMost commonly phenytoin, carbamazepine, sulfonamides, or minocycline. CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; HHV, human herpesvirus.

تداوی امراض ناشی از EBV :

تداوی IM شامل اهتمامات حمایتی مانند استراحت بستر و analgesia میباشد. در ماه اول مریضی، از فعالیت های فیزیکی اجتناب گردد تا از پاره شدن یا rupture احتمالی طحال جلوگیری شود. در صورت پاره شدن طحال عملیات splenectomy اجرا شود. در واقعات معمولی و بدون اختلاط مرض تداوی با کورتیکو سترئوئید ها است. استتباب ندارد زیرا زمینه را برای مداخله انتانات باکتریال مهیا میسازد. در واقعات hyperthrophy شدید تانسل ها به منظور وقایه از بندش طرق تنفسی علوی، انیمی هیمولایتیک، autoimmune، hemophagocytic lymphohistocytosis و ترومبو سائتو پنیئ تداوی با کورتیکو سترئوئید ها است. استتباب دارد، که بدین منظور از prednisolone به مقدار 40 الی 60 ملی گرام برای دو الی سه روز که بعداً دوز دوا taper گردیده و برای یک الی دو هفته دوام داده میشود. هم چنین در واقعات تب شدید، malaise، امراض CNS و امراض قلبی نیز کورتیکو سترئوئید ها توصیه میگردند.

در تحقیقات کلینیکی ای که انجام شده است، Acyclovir نتیجه کلینیکی مهم در تداوی IM ندارد. توصیه acyclovir به دوز 400 الی 800 ملی گرام روز پنج بار در تداوی hairy leukoplakia موثر است. تداوی ضد ویروسی در سندروم lymphoproliferative ناشی از EBV بعد از transplantation موثر نیست.

وقایه:

تجربید مریض مصاب به infectious mononucleosis ضروری نمیشود. یک واکسین که بر ضد گلیکوپروتئین های EBV دیزاین گردیده است، واقعات IM را کاهش میدهد اما واقعات انتان بدون عرض را کاهش نمی دهد.

MENINGOCOCCAL INFECTIONS

تعريف:

منتن شدن با *Neisseria meningitides* معمولاً باعث colonization بدون عرض انتان در ناحیه nasopharynx نوجوانان و کاهلان صحت مند میگردد. مرض تهاجمی نادرآ واقع میشود، اگر واقع شود معمولاً به لوحه Bacterial meningitis و meningococcal septicemia تظاهر مینماید. همچنین میتواند به لوحه occult bacteremia یا باکتری می مخفی، پنومونی، 'septic arthriris، conjunctivitis و Chronic Meningococemia تظاهر نماید.

Etiology عامل سببی :

Neisseria meningitides یک انتان گرام منفی، هوازی یا aerobic ، و *Diplococcus* است که تنها انسانها را مصاب ساخته و سبب ایجاد مریضی نزد افراد حساس بعد از سرایت به این افراد میگردد. چندین پتوجن مرتبط به این انتان به شمول *N. gonorrhoeae* و انتانات فلورای نارمل مانند *N.lactamica* ، *N.flavescens* ، *N. mucosa* ، *N.sicca* ، و

N. meningitidis یک انتان *catalase and oxidase positive* است، *N. subflava* میباشند، شناسایی گردیده است. *Meningococc* هاییکه قدرت تهاجمی دارند دارای یک کپسول لیپو پولی سکراید بوده و بر اساس طبیعت انتی جنیک همین کپسول به سیروگروپ های متعدد تقسیم میگردد، درل مجموع 13 سیروگروپ انتان شناسایی گردیده است (A,B,C,D,X,Y,Z,29E,W135,H-J and L)، اما تنها پنج سیروگروپ A,B,C,Y و W135 ان سبب ایجاد مریضی تهاجمی نزد انسانها میگردند. تمام اشکال بدون کپسول انتان معمول از ناحیه انفی بلعومی تحری میگردند، عامل ناقلین بدون عرض میباشند. تمام اشکال بدون کپسول انتان *meningococc* و اشکال دارای کپسول به غیر از A,B,C,Y و W135 نادراً سبب امراض تهاجمی در نزد انسان ها میگردند و منحيث انتانات معمول انفی بلعومی ایکه حالت ناقل بدون عرض را میسازند، شناسایی گردیده اند. *Meningococc* ها در تحت کپسول به واسطه یک غشای *phospholipid* خارجی *lipopolysaccharide (LPS)* (Endotoxin) و چندین غشای پروتینی خارجی احاطه گردیده اند.

ایپیدمیولوژی:

Pattern یا خصوصیات مرض:

سالانه در حدود 500000 واقعه امراض مننگوکوکل در سراسر جهان واقع میگردد که نزدیک به 10% افراد منتن شده می میرند. چندین *pattern* مرض که شامل *epidemics*، *outbreak* (cluster های کوچک مرض)، *sporadic* و *Endemic*، *hyperendemic* میباشند، به ملاحظه میرسد. از زمان تشریح منشأ ایپید میمیک امراض مننگوکوکل که بیشتر کشورهای آفریقایی *sub-Saharan* را متاثر ساخته بود، این ایپید میمیک ادامه دارد. در این کشورها ده ها الی صد ها هزار واقعه مرض که به واسطه سیروگروپ A و W135 به میان میآید، در یک فصل راپور داده میشود. میزان شیوع مرض ممکن بالاتراز 1000 واقعه در هر 100000 نفوس باشد. ایپید میمیک سیروگروپ A بعداز جنگ اول و دوم جهانی ابتدا در کشور های اروپایی و امریکای شمالی آغاز یافت. و *outbreak* های سیروگروپ A در سی سال گذشته در زیلانده جدید، چین، نیپال، منگولیا، هندوستان، پاکستان، پولند و روسیه راپور داده شده است.

Cluster ها یا خوشه های واقعات مرض در مکان هاییکه امکان سرلیت انتان را بیشتر میسازند، مانند: مکاتب، کالج ها، پوهنتون ها، مراکز تعلیمی نظامی و کمپ های مهاجرین به ملاحظه میرسد. در این اواخر این *Cluster* ها قویاً با کلون (*clone*) مخصوص *sequence type 11* که بطور عمده مربوط به کپسول سیرو گروپ C میباشند، پیوند دارد. *Outbreak* های وسیع و طولانی جامعه که بنام *hyperendemic disease* یاد میگردد به واسطه سیروگروپ B انتان مننگوکوکل به میان میآید در هر صد هزار نفوس مساوی ی کم تراز ده واقعه آن راپور داده میشود. ساحاتی که در دهه گذشته بیشتر متأثر گردیده بودند شامل شمال غربی ایالات متحده امریکا، زیلانده جدید، وولایت نورماندی کشور فرانسه میباشند. فعلاً اکثر کشور ها بطور برجسته واقعات سپورادیک (*0.3-5 cases per 100000 population*) مرض را تجربه میکنند.

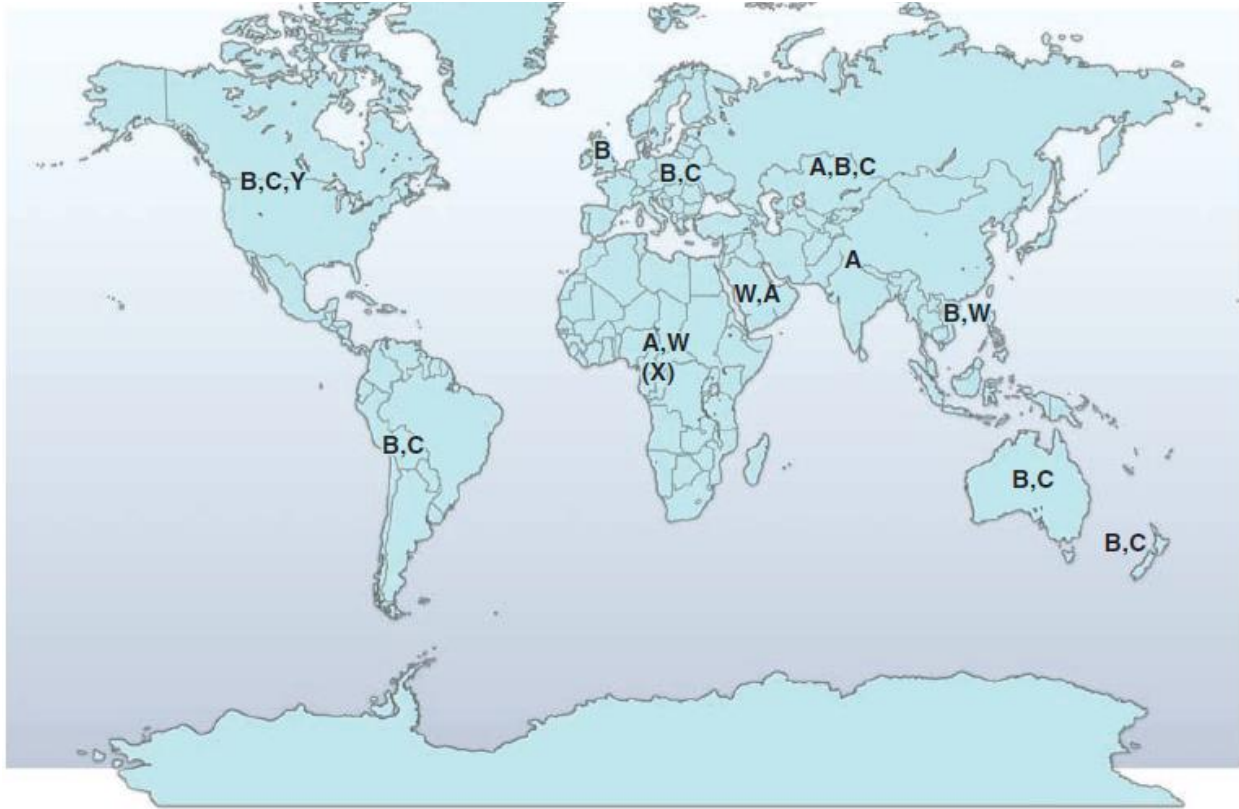


Figure 143-4 Global distribution of meningococcal serogroups, 1999–2009.

فاکتور های مرتبط با خطر حساسیت و مصابیت به مرض:

عامل اساسی و تعیین کننده حساسیت با مرض، عمر میباشد. که اوج incidence مرض در سال اول حیات واقع میگردد. حساس بودن این اطفال در مقابل مرض، ناشی از نبود معافیت کسبی مشخص (specific adaptive immunity) و تماس بسیار نزدیک با افراد ناقل سالم به شمول والدین شان میباشد. در مقایسه با گروپ های سنی دیگر، اطفال بیشتر به سپروگروپ B انتان حساس میباشند. متعاقب دوره اول طفولیت، اوج دوم مرض در اروپا و امریکای شمالی، در دوره نوجوانی و در میان کاهلان جوان واقع میگردد (سن 15 الی 25 سال). چنین فکر میشود که دلیل اوج واقعات مرض در این سنین، شاید ناشی از سلوک اجتماعی و معروض شدن به محیط باشد که در ذیل توضیح میگردد. امروز اکثر واقعات مرض در کشور های انکشاف یافته بشکل سپورادیک واقع میگردد. نادر بودن واقعات مرضی در میان این جوامع، نشان دهنده حساسیت فردی در مقابل انتان است. یک تعداد فاکتور هاییکه شاید در ایجاد حساسیت فردی نقش دارند، شامل ساختمان جنتیکی افراد، فاکتور های محیطی، و تماس با ناقلین بدون عرض میباشند.

عمده ترین ارتباط ثابت شده جنتیکی در رابطه به حساسیت فردی به انتانات meningococcal عبارت از فقدان اجزای C5-C9 سیستم complement، properdin و فاکتور D میباشد. طوریکه در فقدان این عناصر، خطر ابتلا به مرض رالی 600 مرتبه بلند میرود. مرکبات سیستم complement نقش بسیار عمده را در فعالیت های Bactericidal سیروم دارند.

فاکتور های دیگر شامل ازدحام، حالت خراب اقتصادی و اجتماعی، عادات اجتماعی (بوسیدن)، تخریب ایپیتلیوم ناحیه انفی بلعومی، دود کردن سگرت، انانات اخیر طرق تنفسی میباشند.

PATHOGENESIS پتوجنیز:

N. meningitidis در 25% موارد بشکل بدون عرض در ناحیه nasopharynx نوجوانان، کاهلان جوان و باشندده های جوامع مزدحم، کالونی میسازد. با وجود فیصدی بلند ناقلین در میان نوجوانان و جوانان، فقط نزدیک به 10% کاهلان ناقلین انتان اند و میزان colonization و حالت ناقل در شروع دوره طفولیت بسیار نادر میباشد. تعداد زیاد فکتور هاییکه خطر ابتلا به انتانات meningococcal را بالا میبرند، میتوانند که خطر حالت ناقل را هم بلند ببرند، که شامل سگرت دود کردن، ازدحام، وانتانات ویروسی طرق تنفسی میباشد. کالونی سازی انتان در ناحیه nasopharynx سبب ایجاد تقابل چسپنده های (adhesins) مننگوکوک با epithelial مخاط ناحیه مذکور میگردد. N. meningitidis سبب تولید یک انزایم بنام IgA 1 protease میگردد که این انزایم احتمالاً مختل شدن کالونی سازی به واسطه IgA را کاهش دهد.

ایجاد کالونی در حالت نارمل انتان مننگوکوک واقع میگردد، در صورت خطر انتان مهاجم یا invasive، ما شاهد پیامد نا گوار هم به میزبان وهم به انتان خواهیم بود. کپسول انتان مننگوکوک یک فکتور مهم ویرولانیت انتان میباشد. اشکال بدون کپسول انتان نادراً سبب مرض تهاجمی میگردد. کپسول باکتری مقاومت انتان را در مقابل عملیه فاگوسیتوزس بالا میبرد و انتشار انتان را از یک میزبان به میزبان دیگر افزایش میدهد.

تهاجم انتان مستقیماً از مخاط گلو به خون نادراً واقع میشود، معمولاً در مدت چند روز بعداز کسب اشکال مهاجم انتان توسط افراد حساس، باکتری خون را مورد هجوم قرار میدهد. زمانیکه انتان داخل خون شد، در صورتیکه شخص قسماً معافیت داشته باشد تکثر آن بطنی و محدود میباشد. و انتان در سحایا و مفاصل جاگزین میگردد arthritis و meningitis را به میان میآورد. در صورتیکه تکثر انتان در داخل دوران خون سریع باشد، تعداد باکتری ها در داخل دوران خون بسیار زیاد شده و meningococemia به میان میآید. در جریان تکثر، مننگوکوک ها حباب های غشای خارجی خود را آزاد مینمایند که شامل پروتین های انتان و اندوتوکسین (Endotoxin LPS) آن میباشد. اندوتوکسین با CD14 حجره وصل شده و در مشارکت با TLR4 آبشار یا cascade التهابی را با آزاد ساختن mediator های متنوع به شمول tumor necrosis factor alfa، آخذ TNF منحل در آب، انتر لوکین 1 (IL 1)، IL 6، IL 8، IL 10، Plasminogen-activator inhibitor (PAI-1)، leukemia inhibitory factor، آغاز مینماید. CD14 وصل شده به اندوتوکسین که منحل در آب است، منحیت میا نجی یا mediator فعال کننده اندوتیل عمل مینماید. وخامت و شدت امراض مننگوکوکل مرتبط به سوبه اندوتوکسین در خون و وسعت پاسخ التهابی میباشد. آزاد شدن مید یاتور ها و شروع آبشار التهابی سبب ایجاد meningococcal septicemia (Meningococemia) میگردد. آسیب اندوتیل در ایجاد منظره کلینیکی مننگوکوکسیمی دارای نقش مرکزی است، که شامل افزایش قابلیت نفوذیه او عیه، تغیرات پتالوژیک در مقویت او عیه، ضیاع thromboresistance، لخته شدن خون در داخل او عیه و تشوش و ظیفوی میوکارد میباشد. آسیب اندوتیل منجر به افزایش قابلیت نفوذیه و عایی (به نسبت ضیاع glycosaminoglycan و ضیاع پروتین های اندوتیل) که به نوبه خود سبب proteinuria کتلوی میگردد. تراوش یا leakage مایعات و الکتروولیت ها از او عیه شعریه به داخل انساج سبب hypovolemia، اذیمای نسجی، و اذیمای ریوی میگردد. جبران یا compensation ابتدایی منتج به تقبض و عایی و تکی کاردی میگردد هم چنین نهایتاً دهنه قلبی پایین میآید. در صورت احیا مایعات، حجم دورانی دوباره اعاده گردیده، اذیمای نسجی ادامه پیدا نموده و افزایش میابد و عدم کفایه تنفسی به میان میآید.

ترومبوز داخل و عایی (از سبب فعال شدن مسیر procoagulant مرتبط با ازدیاد تنظیم tissue factor در اندوتیل) در بعضی مریضان مصاب به امراض مننگوکوکل واقع میشود که منتج به پورپورای (purpura) صاعقوی و اسکیمی نواحی جلد اطراف میگردد. در عین حال مسیر های چندین anticoagulant مستقیماً در اثر ضیاع یا کم شدن thrombomodulin و پروتین C، پروتین S، برهم خورده و تنظیم نمی گردند. با آزاد شدن مقادیر بالای PAI-1، در انتانات مننگوکوکسیک Thrombolysis نیز عمیقاً خراب میگردد. شکاک ایکه در septicemia مننگوکوکل به میان میآید

مرتبط به اشتراک یک تعداد فاکتور هاماوند هاپیولیمیا که ناشی از سندروم لیکاز capillary در اثر آسیب اندوتیل، تنزیل فعالیت میوکارد، hypoxia، بر هم خوردن نظم استقلابی (هایپوکلسیمی) و ناشی از سایتوکین ها مخصوصاً IL-6 میباشد. تنقیص پرفیوژن انساج ناشی از ترومبوز داخل وعایی، تقبض وعایی، اذیمای نسجی و تنقیص دهانه قلبی در meningococcal septicemia سبب تشوش وظیفوی ارگان ها بدرجات مختلف میگردد، که شامل برهم خوردن وظایف کلیوی و تنقیص سطح شعور ناشی از ماوفیت سیستم عصبی مرکزی میباشد.

باکتری هاییکه به سحایا میرسند، سبب پاسخ التهابی موضعی با آزاد سازی cytokine های وسیع مشابه به سایتوکین های septicemia، میگردد و لوحه کلینیکی meningitis به میان میآید. آسیب اندوتلیل موضعی در بعضی واقعات منتج به اذیمای دماغی و افزایش فشار داخل قحفی میگردد.

تظاهرات کلینیکی:

طوریکه در فوق بحث گردید، معمول ترین شکل انتان N. meningitides عبارت از شکل ناقل بدون عرض آن میباشد. با وجود توضع انتان در طرق تنفسی علوی، pharyngitis نادراً راپور داده شده است. بهر صورت، اعراض انتان طرق تنفسی علوی قبل از آغاز مرض تهاجمی یا invasive معمول میباشد. اما این ثابت نشده است که اعراض مذکور ناشی از انتانات ویروسی طرق تنفسی اند (که ابتلا به انتانات meningococcal را مساعد میسازد) یا اینکه مربوط به انتان meningococcal میباشد. بعداز کسب انتان، اعراض و علایم در نزد افراد حساس، 1 الی 10 روز بعداز colonization لنتان در گلو واقع میگردد (معمولاً 4 روز).

در امتداد طیف وسیع تظاهرات امراض مننگوکوکل، معمول ترین سندروم های کلینیکی آن Meningitis و meningococcal septicemia میباشد. در واقعات صاعقوی مرض، چند ساعت بعداز ظهور اولین علامه مرض، مرگ واقع میگردد. شکل باکتریمی خاموش یا occult bacteremia مرض نیز شناسایی گردیده است، که اگر تداوی صورت نگیرد، درد و سوم واقعات آن انتان موضعی به شمول meningitis یا septicemia تاسس مینمایند. امراض مننگوکوکسیک میتوانند با لوحه پنومونی، pyogenic Arthritis، osteomyelitis، پریکاردیت تقیحی، conjunctivitis، endophthalmitis، پریتونیت ابتدایی، و urethritis تظاهر نمایند.

Rash ها یا اندفاعات:

در بالاتر از 80% واقعات امراض meningococcal اندفاعات یا rash های جلدی به ملاحظه میرسد که بیشتر به شکل petechial و purpura تظاهر مینمایند. Rash ها معمولاً در شروع مریضی معدوم میباشد. این اندفاعات در شروع معمولاً کمرنگ میباشد (macules, maculopapules, urticarial) و با سایر اندفاعاتی که در سیر امراض ویروسی به میان میآیند غیر قابل تفریق میباشد. اندفاعاتی که در سیر انتان meningococcal به ملاحظه میرسند، چندین ساعت بعداز شروع مرض به شکل purpura و petechial مبدل میشوند. در اشکال فوق العاده شدید مرض، محرقات بزرگ پورپورایی (purpura fulminans) به وجود میآیند. در نزد بعضی مریضان (به شمول آنهاییکه مصاب sepsis اند) اندفاعات جلدی به میان نمی آید.



: Meningitis

بطور معمول، meningococcal meningitis با اعراض غیر وصفی مانند تب، استفراقات، و تخرشیت (مخصوصاً نزد نوزادان و اطفال جوان) تظاهر مینماید، Meningococcal meningitis با اشکال دیگر منجبت های باکتریال، در صورتیکه اندفاعات petechial و purpural که در 2/3 حصه واقعات دیده میشود، وجود نداشته باشد غیر قابل تفریق میباشد. در شروع دوره طفولیت سردردی نادرآ راپور داده شده است اما در دوره های بعدی طفولیت و دوره بلوغ و کاهلان بسیار زیاد معمول میباشد. در صورتیکه سردردی موجود باشد، تظاهرات ذیل که توام با تب یا تاریخچه موجودیت تب باشند دلالت به Bacterial Meningitis مینماید: شخی گردن یا neck stiffness ، ترس از روشنی یا photophobia ، تنقیص سطح شعور، اختلاجات یا status epilepticus و علایم محراقی نیورولوژیک.

علایم کلاسیک meningitis مانند شخی گردن یا neck stiffness و ترس از روشنی اکثرآ در نزد نوزادان و اطفال جوان مصاب به bacterial meningitis معدوم میباشد.

در حالیکه 30 الی 50% مریضان سندرم meningitis را به تنهایی تظاهر میدهند، بالاتر از 40% مریضان meningitis بعضی خصوصیات septicemia را نیز تبارز میدهند. در meningococcal meningitis بدون septicemia در اکثر واقعات دلیل مرگ و میر ناشی از فرط فشار داخل قحف که منتج به تنقیص سطح شعور میگردد، برادی کاردی نسبتی و فرط فشارخون ، علایم محراقی نیورولوژیک، ماوفیت قشردماغ ، متوسع شدن غیر متناظر حدقه ها، حرکات غیر نورمال چشم ها و کم شدن عکس العمل قرنیه ها میباشد.

:Septicemia

به تنهایی meningococcal septicemia در حدود 20% امراض مننگوکوکل را تشکیل میدهد. این حالت میتواند در طی چند ساعت با اعراض غیر وصفی پیشرفت نماید، و باعث مرگ گردد. میزان مرگ و میر این سندروم در نزد اطفال بلند میباشد(40-25%)، اما با تداوی تشدید و جدی این میزان به کمتر از 10% تنقیص مینماید.

در آغاز علایم مرض غیر وصفی بوده و شباهت به انفلونزا میداشته باشد. این علایم شامل تب، سردردی، دردهای عضلی توام با استفراقات و دردهای بطنی میباشد. طوریکه در فوق ذکر گردید، اندفاعات جلدی ایکه به وجود میآیند ، در

ابتدا شباهت به اندفاعات امراض ویروسی داشته اما بعداً petechial و purpura به میان میآید. در اشکال شدید مرض Purpura fulminans واقع میشود که توام با محرقات purpuric بزرگ و علایم اسکیمی محیطی مانند درد، خسافت و سیانوز و سردی نهایت، میباشد. شاک با علایمی مانند تکی کاردی، خراب شدن پرفیوژن محیطی، tachypnea، و oliguria تظاهر مینماید. در صورت تنقیص پرفیوژن دماغی، علایمی مانند confusion یا گیچی، agitation یا هیجانات و تنقیص سطح شعوری به وجود میآیند. در صورت پیشرفت شاک، عدم کفایه چندین ارگان به میان میآید. Hypotension یک علامه موخر در نزد اطفال میباشد، زیرا در ابتدا یک شاک معاوضی در نزد شان واقع میشود. در عدم موجودیت meningismus، موجودیت hypotension، سن کوچک، کوما، درجه حرارت پایین تر از 38°C، لوکوپنی، و ترومبو سایتوپینی انذار و پیامد مرض خراب میباشد. از اثر مصرف زیاد فاکتور های تحثری و ترومبوسایاتوپینی، خونریزی های بنفسمی ریوی، معدوی و دماغی واقع میگردد.



Fig. 113 Death from Waterhouse–Friderichsen syndrome.

Meningococemia مزمن:

مننگوکوکسمی مزمن، که نادراً تشخیص میشود، با هجمات تکراری petechial، تب، دردمفاصل، ارتريت، و splenomegaly تظاهر مینماید. در صورتیکه تداوی نگردد میتواند به acute meningococemia تحول نماید. تشخیص تفریقی مرض با اندوکاردیت، تب روماتیسمی حاد، مونونوکلوزانتانی، انتان منتشر gonococcal، Henoch-Schonlein purpura و immune-mediated vasculitis صورت گیرد. این حالت ناشی از فقدان سیستم complement واقع میگردد.

: Postmeningococcal reactive diseases

در یک فیصدی کم مریضان، 4 الی 10 روز بعد از شروع مرض مننگوکوکل، یک مرض immune complex تاسس مینماید که دارای تظاهرات شامل (2%) maculopapular vasculitis rash، arthritis (در بالاتر از 8% واقعات)،

iritis (1%)، پریکاریت و تب میباشد. این مرض در عدم تداوی و بدون بجا گذاشتن بقایا بطور خودبخودی شفایاب میگردد.

:DIAGNOSIS

امراض مننگوکوکسیک مانند سایر امراض تهاجمی باکتریال سبب بلندرفتن کربوات سفید خون و بلند رفتن سویه سایر مارکر های التهابی (C-reactive protein، سویه procalcitonin، ویا ESR) میگردد. در صورتیکه سیر مرض به سرعت پیش رونده باشد، سویه این مارکر ها به شمول کربوات سفید خون نورمال ویا پایین خواهد بود که موجودیت مرض را رد کرده نمیتواند. بهر صورت، در موجودیت تب و اندفاعات petechial، بلند بودن مارکر های فوق به شمول WBC نشان دهنده مرض meningococcal است. در نزد مریضان با septicemia شدید meningococcal، دریافت های معمول لابراتواری شامل هایپوگلیسیمیا، اسیدوزس، هایپوکلیمیا، هایپوکلسیمیا، انیمی، هایپوفوسفاتیمیا و Coagulopathy میباشد.

باینکه امراض مننگوکوکل را میتوان در صورت مشکوکیت به meningococcal meningitis و meningococemia نظر به دریافت کلینیکی آنها، تداوی نمود، اما سمپل های خون بطور روتین باید جهت تثبیت مرض و تشخیص قطعی به منظور کلچر، فرستاده شوند. در بالاتراز 75% موارد کلچرخون مثبت دریافت میگردد. اوساط ذرعیه مانند sodium polyanthenol sulfonate، که میتواند رشد انتان مننگوکوک را نهی نمایند، باید استفاده نگردند. در صورتیکه انتقال سمپل های اخذ شده خون جهت کلچر، به لابراتوار میکروبیولوژی تاخیرگردد، چانس حیاتیات میکروارگانیزم تنقیص مینماید. در کشور هاییکه تداوی با انتی بیوتیک ها مقدم تر و قبل از بستر شدن در شفاخانه آغاز میگردد، اکثریت واقعاتی که از نظر کلینیکی مشکوک اند، نتایج کلچر شان منفی میباشد. معاینه سمپل های خون به میتود PCR تشخیص مرض را در بالا تراز 40% وضع نموده میتواند.

در صورتیکه کدام مضاد استطباب برای بذل قطنی (LP) موجود نباشد (افزایش فشار داخل قحف، شاک تداوی ناشده، تشوشات تحثری خون، ترومبوسایتوپینی، نارسایی های تنفسی، انتانات موضعی، اختلاجات در حال پیشرفت) به منظور تثبیت واقعات مشکوک meningococcal meningitis که از سایر انواع مننجیت باکتریایی غیر قابل تفریق باشد، این عملیه باید اجرا شود. بعضی مولفین، قبل از اجرای بذل قطنی، به منظور پیش گیری از فتق دماغی در صورت افزایش فشار داخل قحفی، معاینه CT-Scan دماغ را توصیه مینمایند. بهر صورت، یک CT-Scan نورمال در موجودیت افزایش فرط فشار داخل قحفی در امراض مننگوکوکل غیر معمول نیست و تصمیم برای اجرای بذل قطنی نظر به شواهد کلینیکی اتخاذ گردد. منظره معاینه CSF یا ما یع شوکی دماغی در meningococcal meningitis (افزایش WBC، افزایش پروتین، و تنقیص گلوکوز CSF) با سایر انواع مننجیت های باکتریال غیر قابل تفریق بوده، بدین منظور معاینه تلونین گرام که دارای 80% sensitivity جهت دریافت diplococci های گرام منفی است، فوق العاده ضروری است. مایع CSF جهت کلچر و انتی بیوگرام فرستاده شود که دارای 90% sensitivity است.

اجرای بذل قطنی در نزد مریضان meningococcal septicemia اکثراً باید اجتناب گردد. زیرا در صورت وضعیت دادن مریض جهت بذل، ممکن hypovolemic shock ناشی از بر هم خوردن دوران خون واقع گردد.

اختلاطات:

با وجود تداوی انتی باکتریال مراقبت های جدی امراض مننگوکوکل، در حدود 10% مریضان می میرند. معمول تری اختلاط امراض مننگوکوکل (10%) بوجود آمدن سکار یا ارچق بعداز نکرز محراقات پورپوریک جلدی است که ضرورت به گرافت یا پیوند جلدی میداشته باشد. جلد نهاییات سفلی بیشتر از همه متأثر میگردد بعداً جلد صدر ووجه بیشتر

به این اختلاط معروض میگرددند. بصورت اوسط در حدود 13% جلد متأثر میگردد. به نسبت از بین رفتن حیاتیات طرف و بوجود آمدن سندروم compartment، در حدود 2% واقعات ایجاب amputation را مینماید. در نزد 4% مریضان مصاب به امراض مننگوکوکل، تناقص شنوایی یا از بین رفتن شنوایی به میان میآید. وسایر اختلاطات نیورولوژیک در حدود 7% میباشد. در یک مطالعه، 21% نجات یافته گان از مرض، سندروم درد داشته اند. میزان اختلاطات مرض در سیروگروپ C نظر به سیروگروپ B بیشتر راپور داده شده است. در نزد مریضان شاک هایپوولیمیک، امکان بوجود آمدن عدم کفایه prerenal موجود است.

در چندین مطالعه شواهد تشوشات روحی و روانی مانند تنقیص کیفیت حیات، از بین رفتن اعتماد به خود، برهم خوردن رشد نیورولوژیک، و محدود شدن تمرکز و توجه در سیر امراض مننگوکوکسیک بدست آمده است.

تداوی انتانات Meningococcal:

در امراض meningococcal، در اکثر موارد مرگ ناشی از hypovolemic shock (مننگوکوکسیمیا) و کمتر ناشی از فرط فشار داخل قحف (meningococcal meningitis) واقع میگردد بنابراین اداره مرض، در پهلوی تجویز انتی بیوتیک های مناسب، باید متمرکز به تداوی حالات عاجل فوق باشد. تشخیص موخر امراض مننگوکوکسیک یا ضمیمه شدن اختلالات فزیولوژیک زمینه را برای پیامد خراب مرض مساعد میسازد.

در صورت خرابی سطح شعوری ناشی از شاک (برهم خوردن پرفیوژن مغزی) و یا افزایش فشار داخل قحفی، ایجاب مداخله فوری و اهتمامات جدی را مینماید. در مننگوکوکسیمیا، که اذیمای ریوی و oligemia ریوی بوجود میآیند، و منتج به hypoxia میشوند، ایجاب تطبیق اوکسیجن یا تطبیق تیوب شزنی (endotracheal intubation) را مینماید. ر صورتیکه شاک به میان آمده باشد، اعاده سریع مایعات از طریق ورید صورت گیرد و به منظور بلند بردن دهانه قلبی ادویه inotropic تطبیق گردد. اگر با وجود اعاده مایعات به مقدار 40ml/kg، شاک ادامه داشته باشد، با دادن مایعات بیشتر خطر اذیمای ریه بلند میباشد که بدین منظور جهت کاهش بار تنفسی و جهت بهبود oxygenation، نزد مریض intubation اجرا گردد. تمام نارسایی های میتابولیک مانند: هایپوگلاسمیا، اسیدوزس، هایپوکلیمیا، هایپوکلسیمیا، هایپومگنیشیمیا، هایپوفوسفاتیمیا، کم خونی و coagulopathy باید اصلاح گردند. در صورت موجودیت افزایش فشار داخل قحفی، شاک موجوده باید کنترل گردد، مراقبت جدی نیورولوژیک اتخاذ گردد و پرفیوژن دماغ حفظ گردد.

در صورت مشکوک بودن به واقعات امراض مننگوکوکل، انتی بیوتیک های تجربی (empirical) که شامل انتی بیوتیک های نسل سوم سفالوسپورین ها مانند Ceftriaxone به مقدار 75-100 mg/kg/day (حد اعظمی 4 گرام در روز)، به یک یا دودوز کسری از طریق وریدی، یا cefotaxime به مقدار 200 mg/kg/day (حد اعظمی 8 گرام در 24 ساعت)، به چار دوز کسری از طریق وریدی، به منظور پوشش انواع مختلف باکتری های مقاوم به penicillin که لوحه مشابه کلینیکی و غیر قابل تفریق را به میان میآورند، تجویز میگردد. هم چنین، به طور غیر معمول در اکثر کشور ها مانند کشور های افریقای، بریتانیا، اسپانیا، آرژانتین، ایالات متحده امریکا و کانادا، حساسیت مننگوکوکل ها در مقابل Penicilline کاهش یافته است (MIC پایین تر از 0.12-1.0 microgram/ml).

Meningococcal meningitis و meningococcal septicemia، هر دو برای مدت هفت روز باید با انتی بیوتیک ها تداوی گردند. هم چنین کورس های کوتاه مدت تداوی برای 3 الی 5 روز نیز موثریت موازی دارند. بر علاوه، در صورت کمبود منابع، یک دوز واحد ceftriaxone یا تطبیق یک محلول روغنی chloramphenicol نیز موفقیت آمیز خواهد بود، برای مدت دوام تداوی برای سایر امراض مننگوکوکل ارقام در دست نیست، اما تداوی الی زمانی ادامه داده شود تا اعراض و علائم مرض و شواهد لابراتواری کاملاً کنترل گردد.

تطبیق گلوکوکورتيکوييد ها در meningococcal meningitis تحت مناقشه است . الی اکنون شواهد کافی وجود ندارد تا مفاد این ادويه را ثابت نموده باشد. اما در یک مطالعه بزرگ، شواهدی بر مفیدیت این ادويه نزد بزرگ سالان بدست آمده است. دوز های therapeutic ادويه گلوکوکورتيکوييد در meningococcal septicemia تجویز نمیگردد اما در صورت موجودیت شاک و موجودیت عدم کفایه غدوات ادرنال، این ادويه تجویز میگردند.

انذار مرض:

حالاتیکه نشانهنده انذار خراب مرض اند شامل: شاک، سن پایین (نوزادان و اطفال جوان)، سن بلند، سن نوجوانی، کوما، purpura fulminans، Disseminated intravascular coagulation (DIC)، ترومبوسایتوپینی، لوکوپنی، عدم موجودیت meningitis، اسیدوز میتابولیک، غلظت پایین انتی ترومبین، پروتین S و پروتین C در پلازما، و بلند بودن سویه PAI-1 در خون میباشند.

وقایه:

با وجود مراقبت های جدی و انکشاف تداوی در امراض مننگوکوکل، میزان وفیات مرض هنوز هم بلند است. معافیت دهی یا immunization یگانه راه معقول در رابطه به کنترول مرض در میان جمعیت خواهد بود. هم چنین توصیه انتی بیوتیک های وقایوی مانند ceftriaxone به دوز واحد از طریق زرق عضلی یا وریدی یا انتی بیوتیک هایی مانند ofloxacin و ciprofloxacin برای افراد ناقل و آنهاییکه در تماس با مریضان بوده اند (بوسیدن) نیز در قایه مرض رول اساسی دارد.

واکسین پولی سکراید که از سال 1960 به این طرف برای سیروگروپ های A,C,Y و W135 رایج است به مقدار 50 microgram از طریق عضلی زرق میگردد و برای 3 الی 5 سال معافیت ایجاد میکند.

واکسن دیگر conjugate vaccine است که بنام MenC یاد میگردد برای سیروگروپ C دیزاین گردیده و بعد از سال 1999 تطبیق آن مروج گردیده است. هم چنین اولین واکسین cocjugate quadrivalent برای سیروگروپ های A,C,Y و W135 در سال 2005 معرفی گردید.

فصل سوم

امراض پروتوزوایی خون

مالاریا MALARIA

مالاریا یک مرض پروتوزوایی است که به واسطه گزیدن پشه منتن انافیل سرایت مینماید. مهم ترین مرض پرازیتی انسانها بوده و در 108 کشور جهان که سه میلیارد نفوس را احتوا مینماید، منتشر است. وسالانه سبب مرگ یک میلیون انسان در سراسر جهان میگردد. مالاریا در کشور های ایالات متحده امریکا، کانادا، کشور های اروپایی و روسیه، در اواخر قرن بیستم و شروع قرن بیست و یکم محو گردیده است. بهر صورت، prevalence مرض در اکثر مناطق حاره افزایش کسب نموده است. با وجود تلاش های بزرگ به منظور کنترل مرض، افزایش مقاومت پرازیت در مقابل ادویه، مقاومت پشه در مقابل ادویه حشره کش، سفر ها و مهاجرت های عظیم بشری، با طغیان مجدد مالاریا رابطه دارد. نادراً انتشار مرض بعد از وارد شدن مالاریا، در چندین ناحیه جنوبی و شرقی ایالات متحده امریکا و کشورهای اروپایی واقع شده است، که نشاندهنده ادامه خطر انتشار مجدد مرض در این مناطق بدون مالاریایی میباشد. اگرچه فعالیت های متعدد نوید بخش تحقیقاتی در رابطه به شیوه های جدید کنترل مالاریا ادامه دارد، اما مالاریا هنوز هم امروز یک بار سنگین به دوش جوامع حاروی، یک تهدید برای مناطق غیر اندیمیک، و یک خطر برای مسافرین میباشد.

عامل سببی و پتوجنیس:

پنج نوع پلازمودیم (plasmodium) عامل سببی تمام انتانات مالاریایی نزد انسانها میباشد. که قرار ذیل اند:

- 1- Plasmodium falciparum
- 2- Plasmodium Vivax
- 3- Plasmodium Oval
- 4- Plasmodium malaria
- 5- Plasmodium knowlesi یک پرازیت شادی ها بوده و در کشور های جنوب شرقی آسیا موجود است که تنها توسط میتود های مالیکولی قابل شناسایی و تشخیص است.

تقریباً تمام واقعات مرگ و میر مرض ناشی از پلازمودیم فالسیپارم واقع میشوند. انتان در نزد انسان با گزیدن پشه مونث انافیل که شکل sporozoit پلازمودیم را از غدوات لعا بیه خویش در جریان تغذیه از خون، داخل بدن انسان نموده، آغاز میگردد. این اشکال متحرک میکروسکوپی پرازیت مالاریا به سرعت از طریق خون به کبد داخل میگردد و حجرات پرانشیم کبد را مورد هجوم قرار داده و سیکل غیر زوجی آغاز میگردد. توسط این پروسه تکثری یا توسعه یی (که بنام شیزوگونی یا merogony داخل کبدی یا preerythrocytic یاد میگردد) از هر sporozoit

واحد در حدود 10000 الی 30000 میروزویت (merozoite) دختری تولید میگردند. حجره کبیدی که متورم گردیده است، سرانجام منفجر گردیده و میروزویت ها متحرک داخل جریان خون میشوند، این میروزویت ها کریوات سرخ خون یا RBC را مورد هجوم قرار داده و اخل آن میگردند و در آن تکثیر مینمایند که در طول 24 ساعت الی 72 ساعت بین 6 الی 20 بار افزایش میآیند. زمانیکه غلظت پارازیت در خون به 50/microliter رسید (نزدیک به 100 میلیون پارازیت در خون یک انسان بالغ) مرحله عرضی انتان آغاز میگردد. در *plasmodium vivax* و *plasmodium oval* یک فیصدی کم اشکال داخل کبیدی پارازیت بصورت فوری انقسام ننموده و بشکل مخفی برای مدت سه هفته الی یک سال در کبد باقی مینمانند و تکثیر مینمایند. این اشکال مخفی پارازیت بنام *hypnozoites* یاد میگردند و علت عمده برگشت یا relapse مرض را تشکیل میدهند.

میروزویت ها بعد از داخل شدن به جریان خون، به سرعت حجرات سرخ خون را مورد حمله قرار داده و به اشکال تروفوزویت (Trophoziot) تبدیل میگردند. وصل شدن پارازیت به کریوه سرخ خون به واسطه آخذه های سطح کریوه سرخ خون صورت میگیرد. آخذه هاییکه در سطح کریوات سرخ خون برای *P. Vivax* وجود دارند انتی جن های Duffy گروه خون است که بنام *Duffy Fy^a* و *Duffy Fy^b* یاد میگردند. اکثر مردم افریقای غربی بطور ارثی فینوتایپ *duffy-negative Fy-Fy* را با خود انتقال میدهند بدین لحاظ در مقابل ملاریای *p. vivax* مقاوم اند. در مراحل ابتدایی سیکل انکشافی پارازیت در داخل کریوه سرخ، انواع مختلف پارازیت در تحت میکروسکوپ به *ring form* کوچک مشاهده میشوند. زمانیکه تروفوزویت بزرگ گردید، خصوصیات مخصوص انواع مختلف پارازیت آشکار میگردند. پگمنت پارازیت آشکار میگردد و پارازیت بشکل غیر منظم *Ameboid* معلوم میگردد. در ختم ساعت 48 سیکل حیاتی داخل کریوات سرخ خون (برای *P. knowlesi* 24 ساعت و برای *P. falciparum* 72 ساعت)، پارازیت 2/3 حصه هیموگلوبین کریوه سرخ را به مصرف رسانیده و قسمت اعظم کریوه سرخ را اشغال مینماید. که درین مرحله بنام *schizont* یاد میگردند. در جریان *schizogony* یا *merogony* هسته پارازیت چندین بار انقسام نموده و نهایتاً کریوه سرخ پاره گردیده و به تعداد 3 الی 60 میروزویت دختری آزاد میگردد، که هر کدام این ها قادر اند تا یک کریوه سرخ جدید را مورد حمله قرار دهند. به این ترتیب این سایکل بار ها و بار ها تکرار میگردد. در نزد انسانها، مرض با اثر مستقیم حمله پارازیت بالای کریوه سرخ و تخریب آن در جریان سیکل حیاتی غیر زوجی یا *asexual* و عکس العمل میزبان آغاز میگردد. بعد از یک سلسله سیکل های غیر زوجی در *P. Falciparum* و فوراً متعاقب آزاد شدن اشکال *PV, PO, PM* و *PK* از کبد، اشکال زوجی یا *sexual* پارازیت بنام *gametocytes* تولید میگردند که سبب سرایت ملاریا میگردد.

Gametocyte بعد از مکیدن خون انسان در جریان تغذی با پشه مونث انافیل داخل بدن پشه میشوند، طوریکه *gametocyte* های مذکر و مونث در قسمت وسطی معده پشه *zygote* را تشکیل میدهند. زایگوت بالغ و پخته گردیده و به *ookinete* تبدیل میگردد. *Ookinete* به داخل جدار معده پشه نفوذ نموده و از کیست خارج گردیده و *oocyst* را میسازد که اخیرالذکر به نوبه خود به میتود انقسام غیر جنسی توسعه یافته و منفجر میگردد و *merozoite* های متحرک را آزاد مینماید. میروزویت ها از طریق *hemolymph* به غدوات لعابیه پشه مهاجرت مینمایند و با گزیده شدن شخص دیگر توسط پشه به آن انتقال میگردند.

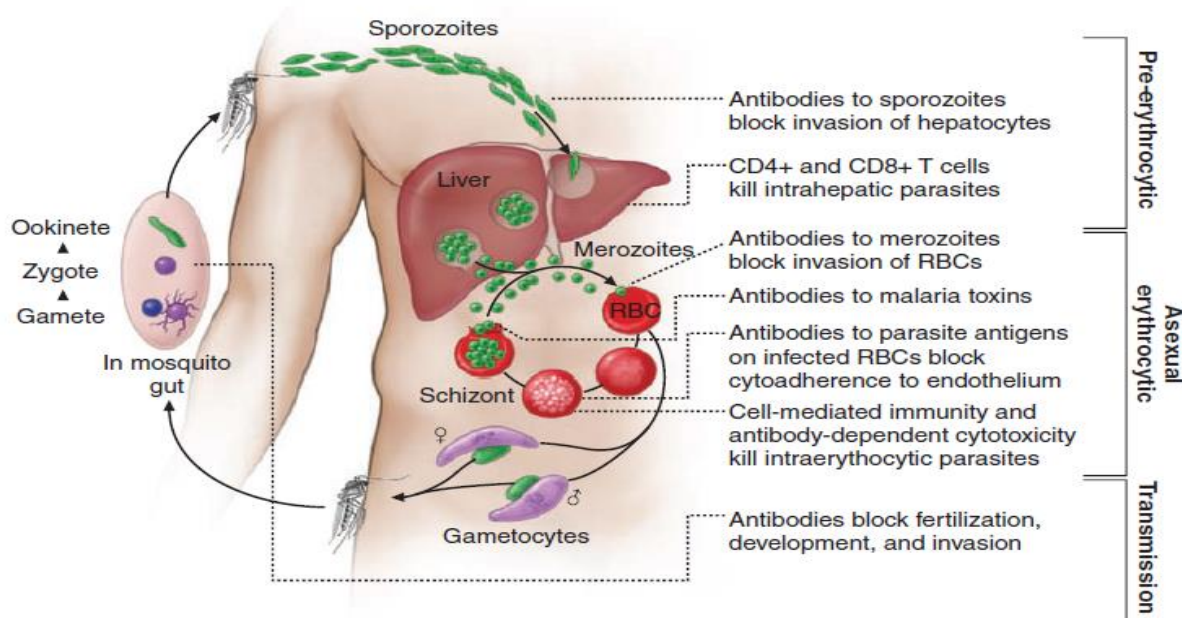


Figure 210-1 The malaria transmission cycle from mosquito to human. RBC, red blood cell.

ایپیدمیولوژی مرض:

ملاریا در سرا سر کشورهای Tropical یا حاروی شایع است. *P. Falciparum* در کشورهای افریقایی، گینی جدید، و هسپانیولا (جمهوری دومینیکن و هایتی) شایع است. *P. Vivax* بیشتر در کشورهای امریکای مرکزی شایع است. شیوع PV و PF در کشورهای امریکای جنوبی، شبه قاره هند، آسیای شرقی و اقیانوسیه، تقریباً مساوی است. PM در اکثر نواحی اندیمیک مرض مخصوصاً تمام کشورهای افریقایی sub-Saharan شیوع دارد اما واقعات آن کم است. PO در نزدکمتراز 1% نفوس افریقا تخری شده اشت و بصورت نسبی در خارج از افریقا غیر معمول است. مریضانیکه به واسطه *plasmodium knowlesi* منتن گردیده اند، در جزیره Borneo و در بعضی مناطق جنوب شرق آسیا با وسعت کم تر شناسایی گردیده اند و میزبان اصلی این پارازیت میمون های دم دراز اند.

ایپیدمیولوژی ملاریا معلق بوده و میتواند حتی در میان نواحی کوچک جغرافیایی هم متفاوت باشد. Endemicity مرض براساس میزان parasitemia و میزان طحال قابل جس در میان اطفال 2 الی 9 ساله، بصورت کلاسیک طور ذیل تعریف شده است:

- در صورتیکه میزان splenomegaly کمتر از 10% باشد بنام hypoenemic یاد میگردد
- در صورتیکه میزان splenomegaly بین 11-50% باشد بنام Mesoendemic یاد میگردد
- در صورتیکه میزان splenomegaly بین 51-75% باشد بنام hyperendemic یاد میگردد
- در صورتیکه میزان splenomegaly بالا تر از 75% باشد بنام holoendemic یاد میگردد

به هر صورت، استفاده از این شاخصه ها برای پلان کنترل ملاریا غیر معمول است زیرا در اکثر مناطق اندیمیک مرض، سروی های دقیق احصایوی به سطح ملی مرتباً انجام نمی شود. در مناطق hyperendemic و holoendemic مرض (بعضی نواحی حاروی افریقا، سواحل گینی جدید)، جاییکه سرایت *p. Falciparum* بسیار شدید است، مردم این

مناطق بصورت ثابت روزانه یک بار توسط پشه منتن گزیده میشوند و این روند الی اخیر عمر شان ادامه دارد. در این مناطق، مصابیت و مرگ و میر ناشی از مرض در دوره طفولیت به طور قابل ملاحظه بلند میباشد. کسب معافیت در مقابل مرض در این مناطق دیر تر به میان میآید، و بار سنگین مرض نزد اطفال جوان بیشتر به مشاهده میرسد. الی دوران بلوغ، اکثر انتانات ملاریایی در این مناطق غیر عرضی استند. سرایت ثابت، متکررو سال تمام انتان بنام انتقال ثابت یا **Stable transmission** یاد میگردد. در مناطقی که انتقال مرض پایین، نامنظم، و محراقی است، معافیت مکمل در مقابل مرض ایجاد نمیشود و اوقات عرضی مرض در هر سن و سال ایجاد میشود، که این وضعیت معمولاً بیشتر در مناطق **hypoendemic** واقع میشود و بنام انتقال غیر ثابت یا **unstable transmission** یاد میگردد. حتی در مناطق انتقال ثابت ملاریا، هم زمان با افزایش تولید مثل در پشه ها در موسم بارنده گی، یک افزایش در اوقات عرضی مرض به میان میآید. در بعضی کشورها، ملاریا سبب ایبیدیمیک های مرض میگردد، مخصوصاً در نواحی انتقال غیر ثابت یا **unstable transmission** مانند: شمال هندوستان (ایالت راجستان)، سریلانکا، عراق، ترکیه، شاخه از افریقا، رواندا، بوروندی، افریقای جنوبی، مادگاسکار، و آسیای مرکزی میباشد. هم چنین ایبیدیمیک های مرض میتوانند با تغییرات محیطی، حالات اقتصادی، اجتماعی مانند باران های شدید، مهاجرت ها از مناطق غیر ملاریایی به مناطق انتقال ثابت ملاریا و بر هم خوردن پروگرام های کنترول ملاریا، بوجود آیند. که این حالت منتج به مرگ و میر قابل ملاحظه در تمام سنین میگردد. عوامل تعیین کننده در ایبیدیمولوژی ملاریا، تعداد یا تراکم (**density**) گزیدن انسان توسط پشه، و طول عمر پشه مونث انافیل میباشد. کمتر از 400 نوع انافیل میوانند ملاریا را انتقال دهند. بطور مشخص، انتال ملاریا مستقیماً متناسب به تراکم یا (**density**) پشه و تعداد نیش زدن روزانه انسان توسط هر پشه و قدرت زنده ماندن پشه میباشد. طول عمر پشه بسیار مهم میباشد زیرا سیکل حیاتی پلازموئید در وجود پشه (**sporogony**) 8 الی 30 روز دوام مینماید. طول عمر پشه مرتبط به درجه حرارت محیط میباشد. **Sporogony** در درجه حرارت سرد تکمیل نمی گردد (**p. vivax** کمتر از 16 درجه سانتی گرید و **P. Falciparum** کم تر از 21 درجه سانتی گرید). مهم ترین و موثر ترین پشه برای انتقال ملاریا در افریقا **Anopheles gambiae** میباشد که دارای طول عمر زیاد بوده متراکم و دارای تولید مثل زیاد میباشد.

تغییرات کریوات سرخ در ملاریا:

پارازیت ملاریا، بعد از حمله بالای کریوه سرخ، پروتین های کریوه، مخصوصاً هیموگلوبین را بطور پیشرونده مصرف مینماید. **Heme** که قویاً **toxic** است به واسطه **crystallization**، **detoxify** شده و به یک **hemozoin** بیولوژیکی فاقد نیرو و راکد (**malaria pigment**) مبدل میگردد. پارازیت سبب تغییرات در جدار کریوه سرخ شده طوری که خصوصیات ترانسپورتی آنرا تغییر داده، انیجن های سطح آن آشکار شده و پروتین های جدیدی که به واسطه پارازیت به میان آمده اند، داخل کریوه سرخ میگرددند و **RBC** بشکل غیر منظم تبدیل گردیده، بیشتر انتی جنیک شده و کمتر تغییر پذیر میگردد.

در انتانات **PF**، در سطح کریوه سرخ، 12 الی 15 ساعت بعد از حمله پارازیت بالای حجره سرخ، برآمده گی ها ایجاد گردیده که بنام **knobs** یاد میشوند. این **knob** ها یک عده پروتین های چسپنده را که دارای وزن مالیکولی بلند اند و از نظر انتی جنیک متغیراند، به بیرون میرانند که بنام **Plasmodium Falciparum Erythrocyte Membrane Protein 1 (PFEMP1)** یاد میگردد. این پروتین (**PFEMP1**) سبب التصاق کریوه سرخ به آخذه های اندوتیل اوغیه شعریه و ورید های کوچک می گردد که بنام **cytoadherence** یاد میگردد. چندین آخذه و عایی تاهنوز شناسایی گردیده اند که در میان آنها (**ICAM-1**) **intracellular adhesion molecule I** در مغز، **chondroitin sulfate B** در پلاستنا، و **CD36** در اکثر ارگان های دیگر میباشد که **PFEMP1** با این آخذه ها وصل میگردد. بنابراین کریوه سرخ منتن در داخل **capillary** می چسپد و در نهایت سبب بندش اوغیه شعریه و **venule** ها میگردد. در همین مرحله، کریوات سرخ منتن میتوانند با کریوات سرخ غیر منتن بچسپند و **Rosettes** را بسازند یا اینکه با سایر حجرات سرخ منتن بچسپند و **Agglutination** را سبب شود. پروسه های **cytoadherence**، **rosetting** و **Agglutination** نقش مرکزی را در پتوجینز ملاریای فالسیپارم دارند. این پروسه منتج به **sequestration** حجرات سرخ خون منتن با اشکال پخته

پارازیت در ارگان های حیاتی مخصوصاً مغز گردیده و سبب مداخله و اختلال در جریان microcirculatory و میتابولیزم می گردد. پارازیت های sequestered از میکانیزم های دفاعی میزبان مانند splenic processing و filtration خود را به دور نگه میدارند که در نتیجه تنها اشکال ring جوان پارازیت PF در خون محیطی قابل دید میباشند و سوبه parasitemia خون محیطی در مقایسه به تعداد واقعی پارازیت در داخل بدن انسان کم تر تخمین میشود. ملاریای وخیم توام با تنقیص قدرت تغیر پذیری کریوه سرخ غیر منتن بوده که عبور آنها از او عیه شعریه قسماً مسدود شده، مختل شده و دوره حیات RBC تنقیص مینماید.

در سه شکل دیگر ملاریا در انسانها که بنام ملاریای سلیم یاد میگردند، sequestration کریوات سرخ خون واقع نمی شود و مراحل تکاملی پارازیت در سمیر یا نمونه خون محیطی آشکار و قابل دید میباشند. از آنجاییکه *p. vivax* و *p. oval* تمایل به RBC های جوان دارند و *P. malaria* تمایل به RBC های پیر دارند، سطح parasitemia در این سه شکل ملاریا از 2% تجاوز نمیکند. در حالیکه *P. falciparum* کریوات سرخ را در تمام سنین مورد حمله قرار داده و سوبه parasitemia بسیار بلند دریافت میگرد.

Host Response

در آغاز، میزبان با فعال ساختن میکانیزم های دفاعی غیر وصفی در مقابل انتان پلازموذیم پاسخ میدهد. وظایف ایمنونولوژیک و تصفیه سازی طحال در ملاریا تقویت میگردند، و پاک سازی کریوات سرخ منتن و غیر منتن خون تسریع میگردد. کریوات سرخ منتنی که از عملیه پاک سازی طحال فرار میکنند، بعد از rupture اشکال schizont پارازیت تخریب میگردند. موادی که آزاد میگردند، سبب فعال شدن مکروفاژ ها و آزاد شدن سایتوکین های proinflammatory از حجرات مونونوکلیر گردیده و منتج به ایجاد تب و و دیگر اثرات pathologic میگردد. درجه حرارت مساوی یا بالاتر از 40°C پارازیت های پخته یا بالغ را تخریب مینماید. در ملاریای غیر تداوی شده، چنین تب ها منجر به منظم شدن سیکل پارازیت گردیده، و نهایتاً سبب ایجاد موجه های منظم لوزه و تب میگردد. بر همین اساس اشکال مختلف ملاریا مشخص میگردد. این نمونه های منظم تب در ملاریا (tertian هر دو روز بعد، quartan هر سه روز بعد) در عصر حاضر بنا بر شروع فوری و موثر ادویه ضد ملاریا نادراً به ملاحظه میرسد.

قبل از معرفی شدن اقدامات کنترولی در ملاریا، توزیع جغرافیایی امراض sickle cell disease، hemoglobin C، hemoglobin E، hereditary ovalocytosis و فقدان glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) شباهت زیاد به توزیع جغرافیایی *P. falciparum* داشتند. این شباهت نشان دهنده نقش محافظه کننده این امراض جنتیکی از مرگ و میر در ملاریای فالسیپارم میباشد. بطور مثال: HbA/S heterozygotes (sickle cell trait) خطر مرگ ناشی از ملاریای وخیم فالسیپارم را شش چند تنقیص میدهد. کم شدن خطر مرگ در این مرض مرتبط به برهم خوردن رشد پارازیت در فشار پایین اوکسیجن و تنقیص قدرت cytoadherence کریوات سرخ منتن میباشد. تکرر پارازیت در HbA/E heterozygotes با وجود تراکم زیاد پارازیت، تنقیص مینماید. در Melanesia، اطفالیکه مصاب α-thalasemia اند در سال های ابتدایی حیات خویش زیاد تر مصاب به *P. vivax* و *P. falciparum* میگردند اما این تکرر انتان، در دوره های بعدی حیات شان نقش محافظت کننده از مصاب شدن به ملاریای وخیم رادارد. در ovalocytosis میلانیشیایی، کریوات سرخ سخت مانع ورود merozoite ها به کریوه میگردد.

با توسعه پروسه انتانی در ملاریا، میکانیزم های دفاعی غیر وصفی توقف نموده و پاسخ معافیتی وصفی بعدی، انتان را کنترل مینماید. سر انجام، معروضیت با انواع گوناگون ملاریا منجر به محافظت بدن از سوبه بالای parasitemia گردیده اما انتان را کنترل نموده نمی تواند. در نتیجه، یک حالت انتان بدون مریضی (premonition) یا مقاومت در برابر مرض)، parasitemia بدون عرض در میان کاهلان و اطفال مسن که در نواحی انتقال ثابت (نواحی holo و

(hyperendemic) زنده گی مینمایند، بوجود میاید. برای هر دو نوع ملاریا، یا انواع مختلف ملاریا بطور عمده، معافیت وصفی به میان میاید. جهت محافظت از ملاریا به هر دو معافیت یعنی معافیت خلطی و حجروی نیاز است. اما میکائیزم هر دو بطور مکمل شناسایی نگردیده اند. افرادی که معافیت دارند افزایش سویه انتی بادی های polyclonal مانند IgA، IgG، IgM رادر سیروم خون شان نشان میدهند که بعضی از این انتی بادی ها ممکن رول محافظتی نداشته باشند. در شرایط لابراتواری، موجودیت انتی بادی ها در مقابل انتی جن های متنوع پارازیت مانع تکثر پارازیت میگردند. که مهم ترین انتی جن در PF پروتین چسبنده سطحی بنام PFEMP1، که قبلاً در مورد آن بحث صورت گرفت، میباشد. انتقال منفعل یا passive انتی بادی IgG از کاهلان به اطفال، سویه parasitemia در اطفال را کاهش میدهد. انتقال passive یا منفعل انتی بادی ها از مادر به طفل جوان بصورت نسبی خطر ایجاد ملاریای وخیم را در ماه های اول حیات طفل کاهش میدهد. این مغلق معافیتهی یا immune complex، زمانیکه شخص برای چندین ماه یا بیشتر خارج از منطقه اندیمیک ملاریا زنده گی نماید، کاهش میاید.

CLINICAL FEATURES یا منظره کلینیکی:

ملاریا یکی از اسباب معمول تب در کشور های حاروی یا Tropical میباشد. اعراض ابتدایی ملاریا غیر وصفی میباشد. که شامل احساس نا خوشی، سردردی، خستگی، ناراحتی بطنی، و درد های عضلی اند که بعداً با تب تعقیب میگردد و شباهت با مریضی ها کوچک و بزرگی دارد. در بعضی موارد سردردی برجسته، درد صدری، دردی بطنی، در مفاصل، دردهای عضلی و اسهالات میتواند بطرف یک تشخیص دیگر اشاره نماید. با وجودیکه در ملاریا سردردی شدید وجود میداشته باشد، اما neck stiffness یا شخی گردن و ترس از روشنی که در meningitis تظاهر مینمایند، موجود نمی باشند. حال آنکه درد های عضلی برجسته میباشد، اما به اندازه dengue fever شدید نمیشود. و عضلات طوریکه در leptospirosis و typhus حساس میباشد در ملاریا حساس نمیشوند. دلیدی، استفراغ، و orthostatic hypotension معمول میباشد. Paroxysm های کلاسیک ملاریا که شامل موجه های منظم و وقفه یی لرزه و تب میباشد در عصر حاضر غیر معمول بوده و زیاد تر در PV و PO واقع میگردد. در ابتدا تب غیر منظم میباشد (در ملاریای PF هیچ گاهی تب منظم نمی گردد). در نزد اطفال و افرادی که معافیت ندارند، درجه حرارت به 40°C میرسد که توام با tachycardia و هذیانات میباشد. هم چنان اختلاجات febrile میتواند در تمام انواع ملاریا در نزد اطفال واقع شود، اما generalized seizures یا اختلاجات عمومی صرف در ملاریای PF واقع میشود و میتواند از وقوع انسفالویتی (cerebral malaria) خبر دهد. در ملاریای حاد تعداد زیاد اینارملیتی های کلینیکی شرح داده شده است، اما اکثر مریضان غیر اختلاطی ملاریا چند علامه فیزیکی غیر نارمل که شامل تب، malaise، انیمی خفیف، وطحال قابل جس (در بعضی واقعات) را از خود تبارز میدهند. انیمیا در نزد اطفال جوانی که در مناطق با انتقال ثابت زنده گی مینمایند، بیشتر معمول است. در نزد مریضان ملاریای حاد که معافیت ندارند، چندین روز را در بر خواهد گرفت تا طحال بزرگ شود، اما بزرگ شدن طحال در یک فیصدی بلند افراد صحت مندی که در مناطق اندیمیک ملاریای زنده گی مینمایند، دریافت میگردد که نشان دهنده تکرر انتان در این افراد میباشد. بزرگ شدن خفیف کبد مخصوصاً نزد اطفال جوان معمول میباشد. در نزد کاهلان، یرقان خفیف به ملاحظه میرسد و در مدت 1-3 هفته در ملاریای غیر اختلاطی رفع میگردد ملاریا توام با rash نمیشود، طوریکه در typhoid fever، typhus، meningococcal septicemia یا محرکه و امراض ویروسی دیده میشود. خونریزی های petechial جلدی و غشای مخاطی که خاصه viral hemorrhagic fever و leptospirosis اند، بصورت نادر صرف در ملاریای وخیم PF به وجود آمده میتوانند.

Severe Falciparum Malaria یا ملاریای فالسیپارم وخیم:

تداوی مناسب و فوری ملاریای وخیم فالسیپارم (مریض میتواند که دوا و غذارا ببلعد)، دارای میزان وفیات نزدیک به 0.1% میباشد. به هر صورت، زمانیکه تشوش و وظیفوی در ارگان های حیاتی واقع شد یا اینکه فیصدی کریوات سرخ منتن از

2% بلند تر شد (سويه بلند تر يا متناظر 10^{12} پارازيت در كاهلان)، خطر ميزان مرگ و مير بسيار بالا ميرود. تظاهرات بزرگ و عمده ملاريای و خيم فالسيپارم قرار ذيل تشریح ميگردد.

:Cerebral Malaria

يکي از خصوصيات ناميمون و بد شگون ملاريای فالسيپارم کوماست که با وجود تداوی فوری توام با مرگ و مير در حدود 20% نزد كاهلان و 15% نزد اطفال ميباشد. اگر هر يکي از يافته هايی مانند تشوش شعور، هذيانات، وسلوک غير نارمل در نزد مريضان دريافت ميگردد، بايد جدی تلقی شود. شروع مرض ميتواند تدريجی يا ناگهانی متعاقب يک حمله اختلاج باشد.

Cerebral malaria مانند انسفالوپاتی منتشر و متناظر بدون موجوديت علايم محراقي تظاهر مينمايد. با وجوديکه يک مقاومت منفعل در هنگام قبض راس يا سر موجود ميباشد اما سندروم تخرشيت سحايایی نزد مريضان موجود نميباشد. ممکن چشم ها divergent يا متباعد باشد و pout reflex معمول بوده اما ساير reflex های اوليه يا primitive معدوم ميباشند. به استثنای کوماي عميق، عکسه يا reflex قرنيه موجود ميباشد. مقويت يا تون عضلي ميتواند متناقص و يا متزايد باشد. Reflex های وتری در حالت متغير ميباشند، عکسه کف پا يا plantar reflex ميتواند flexor يا extensor باشد. Reflex های بطني و cremasteric معدوم ميباشند. Reflex های posturing اکستنسور و فلكسور ديده ميشوند. در fundoscopy روتين، نزديک به 15% مريضان خونريزی شبکيه يا retina ميداشته باشند. اما با توسع دادن حذقه يا pupilla و با ophthalmoscopy غير مستقيم نزد 30 الی 40% مريضان خونريزی تثبيت ميگردد. ساير ابنارملیتی هاييکه در fundoscopy به ملاحظه ميرسد شامل: لکه های مجزایا مجرد در شبکيه يا retina (30-60%)، papilledema (8% نزد اطفال و نادراً نزد كاهلان)، cotton wool spot (در کمتر از 5% واقعات)، و کم رنگ شدن اوعيه شبکيه (نادراً)، ميباشند. اختلاجات در cerebral malaria، معمولاً متکرر و عمومي بوده و نزديک به 10% نزد كاهلان و بالاتر از 50% نزد بزرگ سالان واقع ميشود. اختلاجات پنهان يا covert seizure مخصوصاً نزد اطفال معمول است که شامل حرکات تونیک و کلونیک متکرر چشم ها، و حتی فرط افراز لعاب يا hypersalivation ميباشند. بقايای نيورولوژیک نزد كاهلان نادراً (در کمتر از 3% موارد) بوجود ميآيد در حالیکه بالا تر از 5% اطفالیکه از cerebral malaria زنده مانده اند مخصوصاً آنهايکه نزد شان هايپوگلايسيميا، انيمي شديد، اختلاجات متکرر، و کوماي عميق موجود ميباشد بقايای نيورولوژیک نزد شان نزد شان تاسس مينمايد. بقايای نيورولوژیک ايکه نزد مريضان تاسس مينمايد شامل: cerebral palsy، hemiplegia، کوری قشری، کری، تشوش درک و آموزش ميباشند. اکثر اين تشوشات و بقايا در مدت شش ماه بصورت کامل شفایاب ميگردد. در حدود 10% اطفالیکه cerebral malaria را سپری نموده اند تشوش لسانی يا تکلمی ميداشته باشند.

: Hypoglycemia

هايپوگلايسيميا که يک اختلاط مهم و معمول ملاريا است و توام با انذار خراب و ايجاد مشکلات فراوان نزد اطفال و خانم های حامله ميباشد. هايپوگلايسيميا در ملاريا ناشی از عدم کفايه hepatic gluconeogenesis و افزايش مصرف گلوکوز توسط ميزبان و به درجه کمتر پارازيت ملاريا ميباشد. هم چنين quinine يا Quinidine که در تداوی ملاريای اختلاطی و غير اختلاطی PF مروج اند، و تحریک کننده قوی افراز انسولين پا نقرص است، نیز سبب هايپوگلايسيميا ميگردد. هايپوگلايسيمياي hyperinsulinemic نزد خانم های حامله ايکه با quinine تداوی ميگردند، ايجاد ميگردد، در دسر دهنده است. در مرض و خيم، تشخيص کلينيکی هايپوگلايسيميا مشکل است. علايم فزيکی معمول hypoglycemia که شامل تعرق، ترکيده گی پوست، و تکی کاردی ميباشد در هايپو گلايسيميا ناشی از ملاريای PF معدوم ميباشند. و علايم

نیورولوژیک ای را که ایجاد میکند، با آن علایم نیورولوژیک ایکه به واسطه ملاریا ایجاد میگردد غیر قابل تفکیک میباشند.

:Acidosis

Acidosis، که یکی از اسباب مهم مرگ و میر در سیر ملاریای وخیم PF است، ناشی از تجمع اسید ها عضوی، hyperlactatemia که معمولاً توام با هایپو گلاسیمی میباشند به میان میاید. در کاهلان موجودیت هم زمان تشوش وظایف کلیوی ودر اطفال موجودیت ketoacidosis در سیر ملاریا منتج به اسیدوزس میگردد. تنفس اسیدوتیک که بعضی اوقات بنام دسترس تنفسی یاد میگردد، یک علامه خراب انداز مرض است، که به تعقیب آن عدم کفایه دورانی که با وجود دادن مایعات و تجویز ادویه inotropic سرکش میباشند، و سر انجام توقف تنفسی واقع میشوند. غلظت پلازمایی بیکاربونات ولکتات بهترین مارکر های بیوشمیکی برای انداز ملاریای وخیم میباشند. Lactic acidosis در نتیجه anaerobic glycolysis انساج، تولید لکتات به واسطه پارازیت و عدم کفایه کبدی و کلیوی در رابطه به تصفیه لکتات، به میان میاید. انداز اسیدوزس شدید فوق العاده خراب میباشند.

:Noncardiogenic pulmonary edema

نزد کاهلانیکه مصاب ملاریای وخیم PF اند، حتی چندین روز بعداز تداوی با ادر یه ضد ملاریا انیمای ریوی که منشا قلبی ندارد، به وجود میاید. پتوجنیز این نوع adult respiratory distress syndrome واضح نیست. میزان مرگ و میر آن بالاتراز 80% میباشند. این حالت میتواند بادادن مایعات بسیار زیاد وریدی خراب تر گردد. انیمای ریوی که منشا قلبی ندارد میتواند در سیر ملاریای PV نیز واقع گردد که شفایابی در آن معمول است.

:تخریبات کلیوی یا renal impairment

خراب شدن وظایف کلیوی در سیر ملاریای وخیم PF، بیشتر نزد کاهلان معمول میباشند در حالیکه در نزد اطفال نادر میباشند. پتوجنیز عدم کفایه کلیه در ملاریای فالسیپارم واضح نیست، اما agglutination و sequestration کریوات سرخ خون سبب برهم خوردن جریان microcirculatory کلیه و برهم خوردن میتابولیزم کلیوی گردیده ودر نهایت منتج به عدم کفایه کلیه میگردد. از نظر کلینیکی واز نظر پتالوژی، این سندروم با acute tubular necrosis تظاهر مینماید. نکرور قشر کلیه هیچ گاهی واقع نمیکردد. عدم کفایه کلیه هم زمان با تشوش وظیفوی سایر ارگان ها واقع میگردد یا اینکه بعداز بهبودی وظایف سایر ارگان ها به وجود میاید. کسانیکه از این اختلاط زنده میمانند، در مدت چهارروز جریان ادرار تامین میگرددو سوبه creatinine روز هفدهم نارمل میگردد.

:ابنارملیتی های هیماتولوژیک:

کم خونی در نتیجه تسریع پروسه پاکسازی RBC تسططحال، تخریت اجباری RBC در جریان شیزوگونی پارازیت و عملیه خون سازی غیر موثر یا ineffective erythropoiesis به میان میاید. در ملاریای وخیم، قدرت تغیر پذیری یا ارتجاعیت کریوات سرخ منتن و غیر منتن تنقیص میاید که با تاسس کم خونی وانداز مرض مرتبط میباشند. تصفیه حجرات سرخ خون به واسطه RBC افزایش میاید. کم خونی، در نزد افرادیکه معافیت ندارند وکسانیکه در مناطق با انتقال غیر ثابت زنده گی مینمایند، به سرعت تأسس مینماید واکثراً ایجاب نقل الدم را مینماید. در اثر تکرر منتن شدن با ملاریا، که

منتج به کوتاه شدن عمر RBC و dyserythropoiesis برجسته میشود، در اکثر نواحی افریقا کم خونی شدید نزد اطفال تاسس مینماید. کم خونی یک پیامد معمول ملاریای مقاوم با ادویه میباشد که منتج به تکرار یا تدوام انتان میگردد.

ابنارملیتی های خفیف تحثری در ملاریای PF عمومیت دارد و ترومبوسایتوپنی معمول میباشد. در حدود کم تر از 5% مریضان با ملاریای وخیم خونریزی قابل توجه با شواهد تحثر منتشر داخل وعایی یا DIC میداشته باشند. استفراقات خوندار ناشی از قرحات فشاری stress ulcer و erosion های معده نادرآ واقع میشوند.

تشوشرات وظیفوی کبد:

در سیر ملاریا، یرقان هیمولایتیک خفیف معمول میباشد. یرقان شدید که در سیر ملاریای PF به میان میآید و در میان اطفال و کاهلان معمول است، در نتیجه هیمولیز، آسیب حجات کبدی و cholestasis به وجود میآید. در صورتیکه این تشوشرات کبدی توام با تشوش وظیفوی سایر ارگان های حیاتی (اکثرآ تخریبات کلیوی) باشد، دارای انذار خراب میباشد. تشوشرات وظیفوی کبد با هایپو گلاسیمیما، lactic acidosis و تشوش میتابولیزم دوا بطور مشترک دیده میشود. در بعضی موارد، نزد مریضان مصاب ملاریای فالسیپارم یرقان شدید بدون شواهد تشوش وظیفوی ارگان های حیاتی تاسس مینماید.

سایر اختلالات ملاریا:

HIV/AIDS یک فاکتور مساعد کننده برای ایجاد ملاریای وخیم نزد افرادی که معافیت ندارند، میباشد. کم خونی ملاریایی، با انتانات هم زمان helementic خصوصاً hookworm شدید تر میگردد. Septicemia میتواند ملاریا را خصوصاً نزد اطفال اختلاطی بسازد. تشخیص تفریقی ملاریا با sepsis وخیم در نزد اطفال بسیار مشکل است. در مناطق اندیمیک ، باکتری می سالمونیلایی با ملاریای فالسیپارم توام میباشد. انتانات صدری و انتانات ناشی از کتیتز مئانی در نزد کسانی که بیشتر از سه روز در حالت unconciuos یا غیر شعوری به سر میبرند، معمول میباشد. به تعقیب اختلاجات عمومی، ممکن aspiration pneumonia به میان آید. Frequency یا فراوانی اختلاطات ملاریای وخیم PF در جدول ذیل خلاصه گردیده است.

TABLE 210-4 Relative Incidence of Severe Complications of Falciparum Malaria

Complication	Nonpregnant Adults	Pregnant Women	Children
Anemia	+	++	+++
Convulsions	+	+	+++
Hypoglycemia	+	+++	+++
Jaundice	+++	+++	+
Renal failure	+++	+++	—
Pulmonary edema	++	+++	+

Note: —, rare; +, infrequent; ++, frequent; +++, very frequent.

ملاريا در حاملگي:

در مناطقي كه انتقال ملاريا بسيار بلند است، ملاريای فالسيپارم در نزد خانم های با حمل اول باری و دوم باری توام با ولادت اطفال با وزن پايين يا Low Birth Weight و افزايش مرگ و مير نوزادان ميباشد. در مناطق با انتقال ثابت ملاريا، با وجود تجمع كريات سرخ خون منتن در microcirculation پلاستنا، مادران منتن با ملاريا بصورت عموم بدون عرض باقی ميمانند. انتان HIV خانم های حامله را به ملاريا مساعد ميسازد. وهم جنين اطفال جديدالولاده شانرا به ملاريای ولادی يا congenital malaria مساعد ساخته و ميزان ولادت های با وزن کم در سير ملاريا را افزايش ميدهد.

در مناطق با انتقال غير ثابت ملاريا، خانم های حامله مساعد به ملاريای وخيم خاصتاً سويه بلند parasitemia، كمخونی، هايپوگلاسيميا، واديمای حاد ريه ميباشند. Distress جنيني، ولادت قبل از معياد يا premature labor، stillbirth، Low birth weight در نزد خانم های حامله در اين مناطق معمول ميباشد. مرگ جنيني در ملاريای وخيم عموميت دارد. ملاريای ولادی در کمتر از 5% واقعات واقع ميگردد. در ملاريای P. Vivax نيز ولادت های Low birth weight واقع ميگردد اما در مقايسه با ملاريای فالسيپارم، اين حادثه در حمل های بعدی واقع ميگردد. سالانه در حدود 150000 خانم حامله در سراسر جهان در اثر ملاريا حيات خویش را از دست ميدهند.

ملاريا در اطفال:

سالانه بيشتريك ميليون افرادی كه در اثر ملاريا ميميرند، اطفال جوان افريقيای ميباشند. اختلاجات، كوما، هايپوگلاسيميا، اسيدوز ميتابوليک، وكم خونی شديد، در سير ملاريای وخيم در نزد اطفال معمول است. اما برفان شديد، عدم كفايه حاد كلييه، واديمای حاد ريوی در نزد اطفال معمول نمی باشند. اطفالی كه كم خونی شديد دارند، نزد شانتنفس زجرت آور و عميق تاسس مينمايد كه در سابق اشتباهاً به anemic congestive heart failure نسبت داده ميشد، در حاليكه دليل آن ميتابوليک اسيدوزس توام با hypovolemia ميباشد. بصورت عموم اطفال ادويه انتی ملاريا را به خوبی تحمل مينمايند و سريعاً به تداوی پاسخ ميدهند.

ملاريای ناشی از نقل الدم:

ملاريا به واسطه تطبيق خون، جرحه ناشی ازوخذه سوزن، اسفاده مشترك سوزن نزد استفاده كننده گان ادويه زرقی مخدر، وپيوند اعضا سرايت مينمايد. دروره تفريخ مرض در اين موارد به نسبت عدم واقع شدن مرحله preerythrocytic، کوتاه ميباشد. منظره كلينيکی ومنجمنت اين واقعات مشابه به واقعات كسبی شده طبيعی ميباشد. تداوی جذری با premaquine در ملاريای PV و PO در اين صورت ضروری نيست.

اختلاطات مزمن ملاريا:

اختلاطات مزمن ملاريا شامل، Tropical Splenomegaly يا hyperreactive malarial splenomegaly كه در نتيجه انتانات متكرر ملاريای واقع ميگردد، نفروپاتی (nephrotic syndrome) ناشی از ملاريای PM ، burkitt's lymphoma و انتان EBV ميباشد.

تشخيص مرض:

تشخیص ملاریا بر اساس دریافت اشکال غیر زوجی پارازیت در نمونه های خون محیطی استوار است. در صورت نتیجه منفی در مریضان مشکوک، نمونه های خون محیطی تکراراً معاینه گردد. برای دریافت پارازیت ملاریا در خون محیطی، از چندین میتود تلونین به شمول تلونین رومانوفسکی، تلونین Giemsa، تلونین Wright's یا Leishman کار گرفته میشود، اما تلونین Giemsa بهترین آنها میباشد. نمونه های خون نازک و ضخیم، هر دو باید معاینه کردند. نمونه خون نازک فوراً در هوای آزاد خشک گردد و با محلول anhydrous methanol تثبیت و بعداً رنگ آمیزی گردیده و سویه parasitemia به تعداد کریوات سرخ منتن در هر یک هزار کریوه تثبیت گردد. نمونه ضخیم نیز بدون اینکه هموار گردد، خشک گردیده و بدون تثبیت نمودن رنگ آمیزی میگردد. چون در جریان رنگ آمیزی چندین طبقه RBC بالای هم قرار میگیرند بناً نمونه ضخیم دارای قدرت تشخیصی 40 الی 100 مرتبه بلندتر از نمونه نازک میباشد. در این میتود پارازیت و کریوات سفید خون شمارش میشوند، و تعداد پارازیت در هر واحد حجم از تعداد مجموعی کریوات سفید شمارش میگردد.

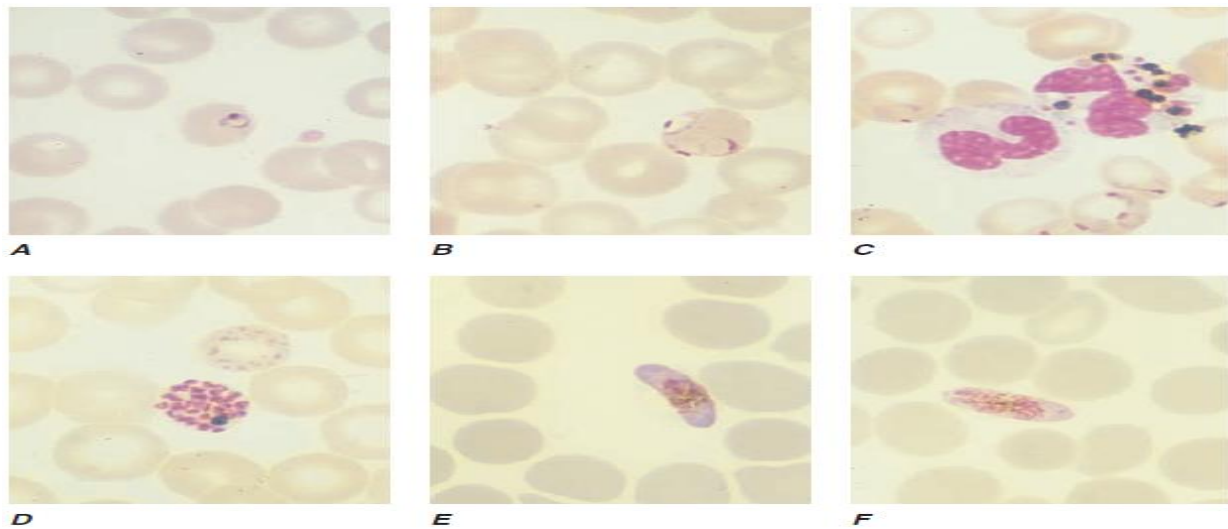


Figure 210-4 Thin blood films of *Plasmodium falciparum*. A. Young trophozoites. B. Old trophozoites. C. Pigment in polymorphonuclear cells and trophozoites. D. Mature schizonts. E. Female gametocytes. F. Male gametocytes. (Reproduced from *Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections*, 2nd ed, with the permission of the World Health Organization.)

قبل از اینکه نمونه ضخیم منفی راپور داده شود، حداقل 100 الی 200 ساحه میکروسکوپ باید تحت معاینه قرار گیرد. در مناطق با انتقال بلند ملاریا، سویه بلند تراز 10000 parasites/ μ L خون به خوبی تحمل میشود و نزد افرادی که معافیت دارند، هیچ نوع اعراض و علایم وجود نمیداشته باشد.

برای تشخیص ملاریا، بعضی تست های سریع، ساده، حساس و وصفی وجود دارند که توانایی دریافت انتی بادی به مقابل ملاریا را دارند. خصوصاً تست تشخیصی سریع یا Rapid Diagnostic Test برای تشخیص ملاریای فالسیپارم که انتی بادی به مقابل انتی جن PfHRP2 پارازیت را دریافت مینماید

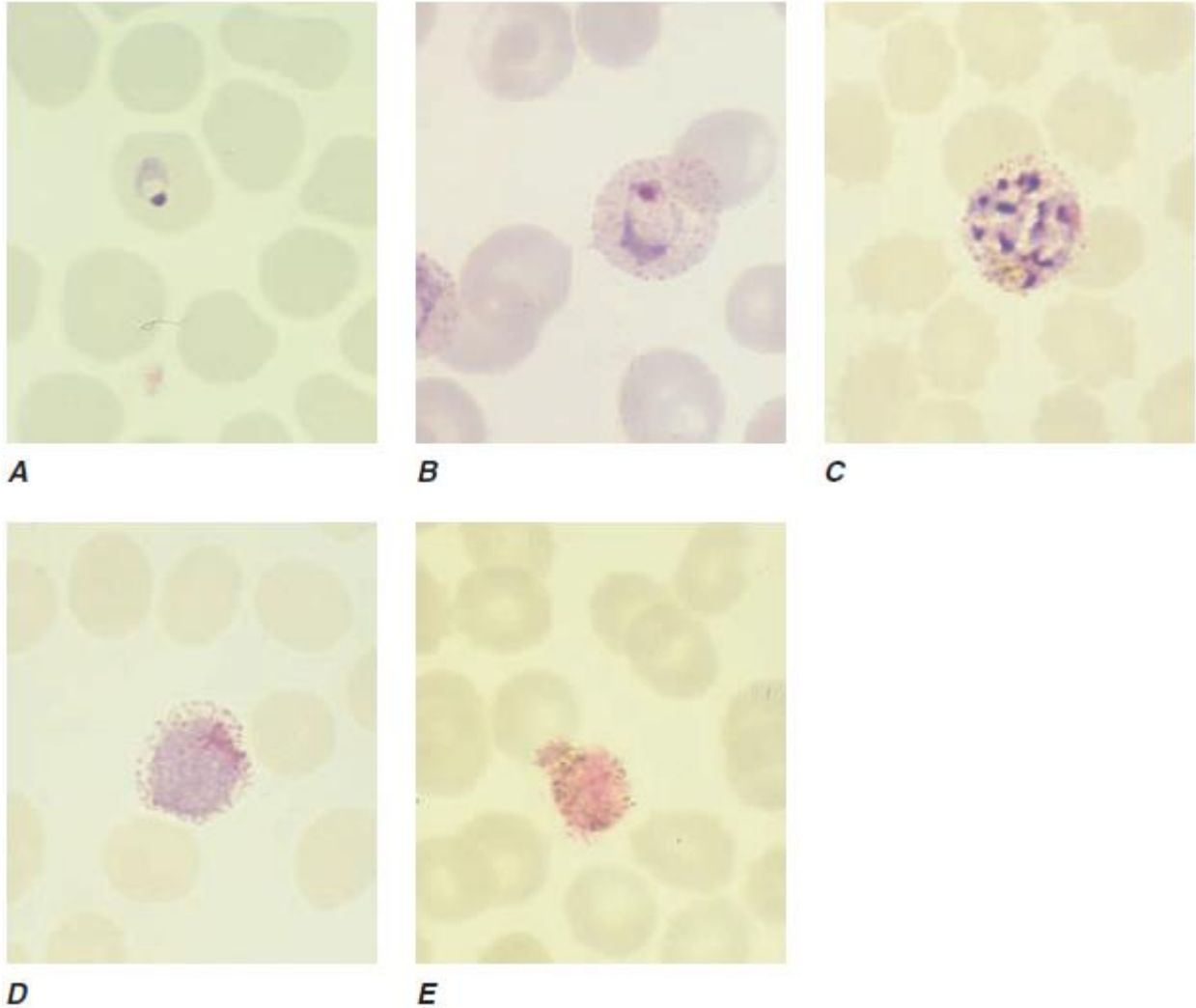


Figure 210-5 Thin blood films of *Plasmodium vivax*. **A.** Young trophozoites. **B.** Old trophozoites. **C.** Mature schizonts. **D.** Female gametocytes. **E.** Male gametocytes. (Reproduced from *Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections*, 2nd ed, with the permission of the World Health Organization.)

یافته های لابراتواری:

کم خونی نورموسایتیک ونورموکرومیک در مالاریا معمول است. تعداد کربوات سفید خون معمولاً نارمل میباشد. هم چنین در انتانات بسیار شدید میتواند بلند در یافت گردد. مونوسایتوزس خفیف، لمفوپینی، وایزنوپینی در سیر مالاریا به ملاحظه میرسد. ESR و سویه C Reactive protein و سایر پروتین های فاز حاد، در مرحله حاد مرض بلند دریافت میگردند. سویه platelet ها پایین در یافت میگردند. در انتانات بسیار شدید prothrombin time و partial thromboplastin time طولانی میگردند. در مالاریای غیر اختلاطی سویه BUN، Creatinine و الکترولیت ها نورمال میباشد. در مالاریای وخیم و اختلاطی، lactic Acidosis موجود بوده و سویه گلوکوز خون، سودیم، بیکاربونات، کلسیم، فوسفات، و البومین پایین میآیند، اما سویه لکتات، BUN، creatinine، urate، انزایم های عضلی و کبدی، بیلیروبین مزدوج و غیر مزدوج بلند دریافت میگردند. Hypergammaglobulinemia در نزد اشخاص immune و نیمه immune معمول

میباشد. معاینه ادرار معمولاً نارمل میباشد. در cerebral malaria در نوزادان و کاهلان فشار CSF در حدود 160mm میباشد و سویه پروتین مایع کمی بلند دریافت میگردد.

تداوی ملاریا:

زمانیکه یک مریض در منطقه ملاریایی داخل میگردد یا اینکه از منطقه ملاریایی میباشد، و با لوحه تب مراجعه مینماید نمونه خون نازک و ضخیم از نزدش اخذ گردد و نوع ملاریا تثبیت گردد. در صورتیکه نمونه اولی خون منفی باشد و به ملاریا مشکوکیت وجود داشته باشد، سلاید خون برای دوروز در هر 12 الی 24 ساعت تکراراً معاینه گردد. معاینه بدیل دریافت انتی جن بطور سریع (Rapid diagnostic tests) نیز اجرا گردد. برای مریضان با ملاریای وخیم و مریضانیکه ادویه فمی اخذ نموده نمی توانند باید ادویه زرقی شروع گردد. در صورت مشکوک بودن به ملاریای مقاوم با ادویه، در صورت امکان تست های حساسیت دوابی اجرا گردند. چندین ادویه برای تداوی فمی ملاریا موجود اند. انتخاب دوا مربوط به حساسیت نوع ملاریا در مقابل دوا مشخص میباشد. با وجود شواهد ازدیاد ملاریای مقاوم در P. Vivax (بخش هایی از اندونیزیا، اقیانوسیه، آسیای شرقی و جنوبی، امریکای مرکزی و جنوبی)، کلوروکین به حیث یک دوا انتخابی برای تداوی انواع P. vivax، P. oval، P. malara و P. Knowlesi به استثنای کشورهای Papu new guinea و اندونیزیا باقی مانده است.

در سال های اخیر در تداوی ملاریای فالسیپارم، در تمام مناطق اندیمیک بصورت کلی تغییرات به میان آمده است. در تمام مناطق اندیمیک، سازمان صحتی جهان یا WHO ترکیبات بر مبنای artemisinin را منحصی دوا خط اول، برای واقعات غیر اختلاطی ملاریای فالسیپارم پیشنهاد مینماید. این ادویه قابل اعتماد و سریعاً موثر، در بعضی موارد در کشور های معتدل بعضاً به دست رس نمیشوند. در اکثر کشور های آسیایی و آفریقایی ادویه جعلی و غیر استاندارد ملاریا به فروش میرسند. توصیه و مقدار ادویه انتی ملاریا در اشکال مختلف ملاریا در جدول ذیل خلاصه گردیده است.

TABLE 210-6 Regimens for the Treatment of Malaria

Type of Disease or Treatment	Regimen(s)
Uncomplicated Malaria	
Known chloroquine-sensitive strains of <i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. knowlesi</i> , <i>P. falciparum</i> ^a	Chloroquine (10 mg of base/kg stat followed by 5 mg/kg at 12, 24, and 36 h or by 10 mg/kg at 24 h and 5 mg/kg at 48 h) <i>or</i> Amodiaquine (10–12 mg of base/kg qd for 3 days)
Radical treatment for <i>P. vivax</i> or <i>P. ovale</i> infection	In addition to chloroquine or amodiaquine as detailed above, primaquine (0.5 mg of base/kg qd) should be given for 14 days to prevent relapse. In mild G6PD deficiency, 0.75 mg of base/kg should be given once weekly for 6–8 weeks. Primaquine should not be given in severe G6PD deficiency.
Sensitive <i>P. falciparum</i> malaria ^b	Artesunate ^c (4 mg/kg qd for 3 days) plus sulfadoxine (25 mg/kg)/pyrimethamine (1.25 mg/kg) as a single dose <i>or</i> Artesunate ^c (4 mg/kg qd for 3 days) plus amodiaquine (10 mg of base/kg qd for 3 days) ^d
Multidrug-resistant <i>P. falciparum</i> malaria	Either artemether-lumefantrine ^e (1.5/9 mg/kg bid for 3 days with food) <i>or</i> Artesunate ^c (4 mg/kg qd for 3 days) <i>plus</i> Mefloquine (25 mg of base/kg—either 8 mg/kg qd for 3 days or 15 mg/kg on day 2 and then 10 mg/kg on day 3) ^d
Second-line treatment/treatment of imported malaria	Either artesunate ^c (2 mg/kg qd for 7 days) or quinine (10 mg of salt/kg tid for 7 days) <i>plus 1 of the following 3:</i> 1. Tetracycline ^g (4 mg/kg qid for 7 days) 2. Doxycycline ^g (3 mg/kg qd for 7 days) 3. Clindamycin (10 mg/kg bid for 7 days) <i>or</i> Atovaquone-proguanil (20/8 mg/kg qd for 3 days with food)
Severe Falciparum Malaria^f	
	Artesunate ^c (2.4 mg/kg stat IV followed by 2.4 mg/kg at 12 and 24 h and then daily if necessary) ^g <i>or, if unavailable, one of the following:</i> Artemether ^c (3.2 mg/kg stat IM followed by 1.6 mg/kg qd) <i>or</i> Quinine dihydrochloride (20 mg of salt/kg ^h infused over 4 h, followed by 10 mg of salt/kg infused over 2–8 h q8h) <i>or</i> Quinidine (10 mg of base/kg ^h infused over 1–2 h, followed by 1.2 mg of base/kg per hour ⁱ with electrocardiographic monitoring)

^aVery few areas now have chloroquine-sensitive *P. falciparum* malaria (Fig. 210-2).

^bIn areas where the partner drug to artesunate is known to be effective.

^cArtemisinin derivatives are not readily available in some temperate countries.

^dFixed-dose coformulated combinations are available. The World Health Organization now recommends artemisinin combination regimens as first-line therapy for falciparum malaria in all tropical countries and advocates use of fixed-dose combinations.

^eTetracycline and doxycycline should not be given to pregnant women or to children <8 years of age.

^fOral treatment should be substituted as soon as the patient recovers sufficiently to take fluids by mouth.

^gArtesunate is the drug of choice when available. The data from large studies in Southeast Asia showed a 35% lower mortality rate than with quinine, and very large studies in Africa showed a 22.5% reduction in mortality rate compared with quinine.

^hA loading dose should not be given if therapeutic doses of quinine or quinidine have definitely been administered in the previous 24 h. Some authorities recommend a lower dose of quinidine.

ⁱInfusions can be given in 0.9% saline and 5–10% dextrose in water. Infusion rates for quinine and quinidine should be carefully controlled.

Abbreviation: G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase.

تداوی ملاریای و خیم:

در مطالعات بزرگی که در آسیا انجام یافته است، این نتیجه به دست آمده است که تطبیق محلول زرقي منحل در آب aretsunate در مقایسه به Quinine sulfate فیصدی مرگ و میر ملاریای فالسیپارم را در نزد کاهلان 35% کاهش داده است. مطالعه بزرگ دیگری که در این اواخر در میان اطفال افریقایی انجام شده است، نشان میدهد که در مقایسه به تطبیق Quinine sulfate میزان مرگ و میر با تطبیق artesunate در ملاریای و خیم فالسیپارم الی 22.5% کاهش پیدا نموده است. بنابراین artesunate یک دوی انتخابی در تداوی ملاریای و خیم در هر جا میباشد. این دوا از طریق زرق وریدی یا زرق عضلی تطبیق شده میتواند. Artemether و دوی مرتبط دیگر، artemotil (arteether) محلولات روغنی این گروپ برای زرق عضلی میباشد که جذب شان غیر منظم بوده و مفید یت شان در نجات حیات مریض نظر به artesunate کم تر میباشد. مستحضر rectal این مستحضر (artesunate) نیز موجود است که در مناطق دور تر از شهر یا قریه جات نزد مریضانی که قادر به گرفتن ادویه فمی نیستند، از طریق مقعدی تجویز میگردد. تمام مشتقات artemisinin نظر به quinine و quinidine مصون تر استند. Quinine و quinidine نیز در تداوی ملاریای و خیم فالسیپارم تجویز میگردد، ام با تجویز quinidine اریتمی های شدید قلبی واقع میگردد و در جریان تطبیق آن باید cardiac monitoring صورت گیرد. اما quinine در مقایسه با quinidine مصون است.

ملاریای و خیم فالسیپارم منحصیث یک واقعه عاجل طبی، ایجاب مراقبت های نرسنگ را در اطاق مراقبت جدی یا ICU مینماید. مریض باید وزن گردد، در صورتیکه در حالت کوماتوز داشته باشد باید برایش وضعیت خوابیده به پهلو یا prone داده شود. ارزیابی مکرر حالت عمومی مریض ضروری میباشد. ادویه متممه مانند دوز بلند گلوکوکورتیکوئیدها، یوریا، هیپارین، dextrans، desferrioxamin، انتی بادی ها برضد tumor necrosis factor (TNF)، دوز بلند phenobarbital (20mg/kg)، غیر موثر ثابت گردیده اند و باید تجویز نگردد. در صورت عدم کفایه حاد کلیه و اسیدوز متابولیک شدید هیمودیالیز یا فلتريشن خون بصورت سریع باید انجام شود.

ادویه زرقي ضد ملاریا به زودی ممکنه باید شروع گردد. دوی انتخابی خط اول artesunate است که دوی مصون، موثر بوده و تطبیق آن ساده میباشد و از طریق زرق وریدی یا عضلی تطبیق میگردد. در صورتیکه این دوا در اختیار نباشد از arthemether و یا quinine استفاده میگردد. به منظور ایجاد غلظت بلند دوا، از دوز بالا یا loading dose استفاده میگردد. در صورتیکه quinine و quinidine بصورت سریع زرق کردند سبب hypotension و کولاپس و عایی میگردد. بدین لحاظ این ادویه باید به شکل انفیوزن با محلول normal saline به صورت آهسته تطبیق گردند. در صورت وخامت زیاد مرض exchange transfusion باید اجرا گردد. به منظور کنترول اختلاجات phenobarbital به مقدار 20mg/kg تطبیق گردد. در صورتیکه مریض شعور نداشته باشد، هر 4 الی 6 ساعت بعد باید سویه گلوکوز خون تعیین شود گلوکوز بصورت دوامدار بشکل انفیوزن تطبیق گردد سویه گلوکوز خون در حدود 4 mmole/L حفظ گردد. در صورتیکه هیماتوکریت از 20% پایین باشد باید برای مریضان خون تازه با احتیاط تطبیق گردد. موازنه مایعات و الکترولیت ها باید اداره گردد. در صورتیکه میضان قادر به نوشیدن و یا بلعیدن میشوند، هر چه زود تر ادویه فمی و مایعات فمی برای مریضان تجویز گردد.

وقایه:

وقایه مرض شامل مجادله با پشه و تطبیق ادویه ضد ملاریا بشک و قایوی، برای کسانی که به مناطق اندیمیک مسافرت مینمایند، میباشد.

گرفتن جالی در کلکین ها، از بین بردن آب های ایستاده، استفاده از پشه خانه و تطبیق کریم های ضد پشه و استفاده از ادویه حشره کش ماهی گمبوزیا به منظور امحای پشه ها تماماً تدابیر و قایوی بر ضد پشه میباشد.

ادويه ضد ملاريا به منظور وقايه، نظر به جدول ذيل تجویز میگردند.

TABLE 210-8 Drugs Used in the Prophylaxis of Malaria

Drug	Usage	Adult Dose	Pediatric Dose	Comments
Atovaquone/ proguanil (Malarone)	Prophylaxis in areas with chloroquine- or mefloquine-resistant <i>Plasmodium falciparum</i>	1 adult tablet PO ^a	5–8 kg: 1/2 pediatric tablet ^b daily ≥8–10 kg: 3/4 pediatric tablet daily ≥10–20 kg: 1 pediatric tablet daily ≥20–30 kg: 2 pediatric tablets daily ≥30–40 kg: 3 pediatric tablets daily ≥40 kg: 1 adult tablet daily	Begin 1–2 days before travel to malarious areas. Take daily at the same time each day while in the malarious areas and for 7 days after leaving such areas. Atovaquone-proguanil is contraindicated in persons with severe renal impairment (creatinine clearance rate <30 mL/min). In the absence of data, it is not recommended for children weighing <5 kg, pregnant women, or women breast-feeding infants weighing <5 kg. Atovaquone/proguanil should be taken with food or a milky drink.
Chloroquine phosphate (Aralen and generic)	Prophylaxis only in areas with chloroquine-sensitive <i>P. falciparum</i> ^c or <i>P. vivax</i> only	300 mg of base (500 mg of salt) PO once weekly	5 mg/kg of base (8.3 mg of salt/kg) PO once weekly, up to maximum adult dose of 300 mg of base	Begin 1–2 weeks before travel to malarious areas. Take weekly on the same day of the week while in the malarious areas and for 4 weeks after leaving such areas. Chloroquine phosphate may exacerbate psoriasis.
Doxycycline (many brand names and generic)	Prophylaxis in areas with chloroquine- or mefloquine-resistant <i>P. falciparum</i>	100 mg PO qd	≥8 years of age: 2 mg/kg, up to adult dose	Begin 1–2 days before travel to malarious areas. Take daily at the same time each day while in the malarious areas and for 4 weeks after leaving such areas. Doxycycline is contraindicated in children <8 years of age and in pregnant women.
Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil)	An alternative to chloroquine for primary prophylaxis only in areas with chloroquine-sensitive <i>P. falciparum</i> ^c or <i>P. vivax</i> only	310 mg of base (400 mg of salt) PO once weekly	5 mg of base/kg (6.5 mg of salt/kg) PO once weekly, up to maximum adult dose of 310 mg of base	Begin 1–2 weeks before travel to malarious areas. Take weekly on the same day of the week while in the malarious areas and for 4 weeks after leaving such areas. Hydroxychloroquine may exacerbate psoriasis.
Mefloquine (Lariam and generic)	Prophylaxis in areas with chloroquine-resistant <i>P. falciparum</i>	228 mg of base (250 mg of salt) PO once weekly	≤9 kg: 4.6 mg of base/kg (5 mg of salt/kg) PO once weekly 10–19 kg: 1/4 tablet once weekly 20–30 kg: 1/2 tablet once weekly 31–45 kg: 3/4 tablet once weekly ≥46 kg: 1 tablet once weekly	Begin 1–2 weeks before travel to malarious areas. Take weekly on the same day of the week while in the malarious areas and for 4 weeks after leaving such areas. Mefloquine is contraindicated in persons allergic to this drug or related compounds (e.g., quinine and quinidine) and in persons with active or recent depression, generalized anxiety disorder, psychosis, schizophrenia, other major psychiatric disorders, or seizures. Use with caution in persons with psychiatric disturbances or a history of depression. Mefloquine is not recommended for persons with cardiac conduction abnormalities.

فصل چهارم

امراض زونوتیک

BRUCELLOSIS

تعریف:

بروسیلوزس یک مرض حیوانی باکتریایی است که بصورت مستقیم یا غیر مستقیم از حیوانات منتن خاصاً پستانداران گیاه خوار و خوک ها به انسانها سرایت مینماید. به نسبت وصف تب ثابت، برای این مرض اصطلاح undulant fever اطلاق میگردد. به استثنای چند کشور محدودی که منبع حیوانی این مرض محو گردیده است، مرض در سراسر جهان انتشار دارد. بروسیلوزس عموماً با یک لوحه حاد تب دار تظاهر مینماید اما علائم کلینیکی مرض متفاوت میباشد و از نظر کلینیکی فاقد علائم مشخص میباشد تا به رویت آن تشخیص کلینیکی گذاشته شود. بنابراین تشخیص کلینیکی باید توسط نتایج معاینات باکتریولوژیک و سیرولوژیک تایید گردد.

عامل سببی یا Etiologic Agents :

عامل سببی بروسیلوزس انسانی انواع ذیل Brucella ها میباشدند.

- 1- Brucella melitensis که معمول ترین سبب بروسیلوز عرضی نزد انسانها میباشد که منابع مهم آن گوسفند، بز و شتر میباشدند.
- 2- Brucella abortus که از گاو اهلی و گاو وحشی کسب میگردد.
- 3- Brucella suis بصورت عموم از خوک کسب میگردد.
- 4- Brucella canis که از سگ ها کسب میگردد.

تمام بروسیلا ها انتانات چوبک مانند و coccobacilli گرم منفی، بدون کپسول، بدون سپور، و غیر متحرک میباشدند. این انتانات در شرایط هوایی در وسط ذریعه پیتون در درجه حرارت 37°C رشد میکنند. این انتان منحصی پارازیت داخل حجروی اختیاری عمل مینماید. انتان در مقابل نور آفتاب، شعاع آیونایز شده و درجه حرارت متوسط، حساس میباشد. در جریان جوش دادن و پاستوریزه شدن کشته میشوند اما با یخ زدن و خشک کردن مقاومت میکنند و زنده میمانند. مقاومت آنها در مقابل خشکا نیدن، زمینه سرایت انتان را از طریق هوا مساعد میسازد. این ارگانیزم در پنیر ساخته شده از شیر بز و گوسفند الی دوماه زنده بوده میتواند. و حد اقل الی شش هفته در خاک خشک که به واسطه ادرار، افرازت مهلبی، پلاستنا و انساج جنین منتن شده باشد، زنده میماند. در خاک مرطوب و نمناک محیط سرد و تاریک الی مدت شش ماه زنده میماند. این انتانات توسط اکثر محلولات ضد عفونی کننده از بین میروند.

اپیدمیولوژی EPIDEMIOLOGY:

بروسیلوزس یک مریضی حیوانی است که وقوع آن نزد انسانها با شیوع (prevalence) این مرض در میان حیوانات اهلی ارتباط بسیار نزدیک دارد. شیوع یا prevalence واقعی بروسیلوزس انسانی به دلیل مشکلات تشخیصی و عدم راپور دهی معلوم نیست. حتی در کشور های انکشاف یافته incidence واقعی مرض 10 الی 20 مرتبه بیشتر از راپور

های ارایه شده میباشد. پروگرام کنترل بروسیلوزس گاوی در بعضی از کشورها یک هدف عمده بوده و در میان گله های گاو محو گردیده است که این کشورها شامل استرالیا، زیلاند جدید، بلغاریا، کانادا، قبرس، بریتانیای، جاپان، لوگزامبورگ، رومانی، ممالک اسکا ندا ناوی، سوئیس، جمهوری چک و جمهوری سلواک میباشد. هم چنین incidence مرض در ایالات متحده امریکا و کشور های اروپای غربی نیز کاهش یافته است. تلاش ها برای امحای *Brucella melitensis* در میان جمعیت گوسفندان و بز ها کم تر موفق بوده است. در بعضی کشورها مانند اسرائیل *Brucella melitensis* سبب outbreak های جدی در میان گله های گاو میگردد. *B. melitensis* هنوز هم یک مشکل عمده صحت عامه را در میان کشور های مدیترانه یی، آسیای غربی، مرکزی و جنوبی، بعضی نواحی افریقا و کشور های امریکای مرکزی و جنوبی تشکیل میدهد.

بروسیلوزس در نزد انسانها ناشی از معروضیت شغلی یا معروضیت با حیوانات اهلی و محصولات منتن شان به میان میآید. دهقانان، چوپان ها، بز چران ها، وترنر ها، کارمندان کشتارگاه ها و فابریکه های تهیه گوشت در مناطق اندیمیک در معرض مصاب شدن به انتان قرار دارند. اعضای فامیل کارمندان فارم های حیوانی نیز در معرض خطراند. کارمندان لابرتوار در جریان معاینات سمپل های اخذ شده با لایح در جریان کلچر بصورت تصادفی منتن میگرددند. مسافرین و اهالی شهرها به واسطه مصرف نمودن محصولات منتن غذایی انتان را کسب مینمایند. در کشور هاییکه مرض محو گردیده است، انتان در بیرون از کشور کسب میگردد. محصولات لبنی مانند پنیر نرم، شیر غیر پاستوریزه شده، و آیسکریم منابع مهم انتان به شمار میروند. گوشت خام و مغز استخوان در موارد استثنایی منبع انتان بوده میتواند. انتان در جریان تداوی آرایشی با محصولاتی که منشه جنینی دارند نیز کسب شده میتواند. سرایت انتان از شخص به شخص نادر بوده صرف در حین اهدای اعضا یا نقل الدم واقع میشود. به نسبت اینکه بروسیلوزس یک انتان مزمن داخل حجروی میباشد، شواهدی وجود ندارد که وخامت مرض را نزد مریضان HIV ویا سایر افراد با نقص معافیتی نشان دهد.

بروسیلوزس از طریق جهاز هضمی (بلعیدن)، تنفسی (انشاق نمودن)، مخاطی و تحت الجدی سرایت مینماید. کسب انتان به واسطه تزریق تصادفی واکسین زنده (*B. abortus* (19 and RB51) و *B. melitensis* (Rev 1) به میان آمده میتواند. انواع *b. melitensis* و *B. suis* توسط بعضی کشورها بشکل اسلحه بیولوژیکی ساخته شده است که هر آن میتواند بشکل اسلحه بیوتوریزم استفاده گردد. در صورتیکه outbreak های ناگهانی و توضیح نشده واقع گردند، این احتمال باید در نظر گرفته شود.

معافیت و پتوجنیزس :IMMUNITY AND PATHOGENESIS

بروسیلاها از طریق جهاز هضمی، تنفسی، خراشیده گی های جلدی و غشای مخاطی داخل بدن انسان میشود و سبب تحریک معافیت حجروی و معافیت خطی میگردد. پاسخ به مقابل انتان و نتایج بعدی آن مرتبط به ویروالانس انتان، فاز انتان و نوع انتان میباشد. میکانیزم های معافیت بر ضد بروسیلوزس در حیوانات تجربوی و انسانها مشابه اند. زمانیکه بروسیلاها از طرق مختلف داخل بدن انسان شدند انتان خارج حجروی توسط عمل bactericidal انتی بادی ها از بین برده میشوند و یک تعداد شان توسط حجرات فاگوسیتیک مانند نیوتروفیل ها و مکروفاز ها بلع میگرددند. حجره اصلی مورد هدف هما نا مکروفاز ها میباشدند. باکتری هادارای میکانیزم هایی اند که مانع apoptosis باکتری شده و کشته شدن باکتری در داخل حجره مکروفاز نهی میگردد و این باعث میشود که یک تعداد زیاد مکروفاز ها منتن گردند و یک جمعیت بزرگ انتان داخل حجروی ایجاد گردد. باکتری ها opsonized شده توسط نیوتروفیل ها و مونوسیت ها بلع میگرددند. اتصال ابتدایی انتان با این حجرات و سایر حجرات توسط آخذه های مخصوص که شامل FC، C3، Fibronectin، و Mannose-binding protein صورت میگردد. باکتر یهای opsonized شده در داخل حجرات فاگوسیتیک توسط عمل oxidation می ترکند و تخریب میشوند. باکتری های unopsonized نیز با میکانیزم مشابه اما کمتر موثر داخل حجره فاگوسیتیک میشوند. لیپو پولی سکراید صاف smooth LPS، β -cyclic glucan و احتمالاً invasion-attachment protein در این پروسه تداخل داشته باشند. Tumor necrosis factor α (TNF α) در آغاز پروسه انتانی تولید گردیده و

سبب تنبيه لمفوسیت های سایتوتوکسیک گردیده و مکروفاز ها را فعال مینماید که میتوانند بروسیلا های داخل حجروی را از بین ببرند

(احتمالاً به واسطه تولید reactive oxygen و nitrogen intermediates) و انتان را از وجود پاک سازند. بهر صورت، بروسیلا های ویرولانیت میتوانند پاسخ TNF α را توقف دهند، و کنترل انتان در این مرحله مربوط به فعال شدن مکروفازها و پاسخ interferon γ میباشد. سایتوکین هایی مانند interleukin 12 تولید interferon γ را تنبیه نموده که نامبرده پاسخ معافیتی تایپ T H 1 را به وجود آورده و مکروفاز های فعال شده را به وجود میآورند. سایتوکین های التهابی شامل IL-4، IL-6، IL-10 پاسخ محافظتی سیستم معافیت را تقیص میدهند. مانند سایر انتانات داخل حجروی، بروسیلا ها در حجرات عقدات لمفاوی تکثر نموده و از آن جا داخل جریان خون میشوند و از طریق خون به سراسر بدن منتشر شده و در ارگان های مختلف مانند ارگان های reticuloendothelial، انساج عضلاتی و اسکلتی، سیستم بولی تناسلی، موضعی یا localize میگردد و انتان مزمن را به وجود میآورد. در جریان انتان حاد و مزمن بروسیلوزس پاسخ التهابی به میان میاید که پاسخ انساج موضعی عبارت از تشکل granuloma میباشد که ممکن نکرود تجبئی (caseous necrosis) یا غیر تجبئی را به وجود بیاورد. آبیسی ها نیز در سیر بروسیلوزس مزمن موضعی به وجود میآیند. عوامل تعین کننده در پتوجنیز بروسیلوزس تا هنوز به درستی مشخص نگردیده است. این ارگانیزم یک پتوجن مخفی کار است که آغاز پاسخ معافیتی ذاتی را مانع شده و در بین حجرات مونوسیتیک زنده میماند. Smooth LPS یا لیپو پولی سکراید صاف بروسیلا که دارای یک زنجیر غیر معمول O و ترکیب لیپیدی در قشر میباشد، نسبتاً دارای فعالیت کم اندوتوکسین میباشد، در بوجود آوردن تب و هم چنین در مقاومت با عملیه فاگوسیتوزس دارای نقش مهم میباشد. بر علاوه، LPS نقش بسیار کلیدی را در توقف fusion یا امتزاج Phagosome-lysosome داشته و داخل شدن باکتری را به Vacul های endoplasmic reticulum منحرف مینماید. اگر توکسین های مشخص در باکتری تحری نشده اند، اما یک سیستم افزای تیپ IV یا type IV secretion system (VirB) که زنده ماندن داخل حجروی را تنظیم مینماید، شناسایی گردیده است. بعداً بروسیلا ها قادر به تولید پروتین های acid stable گردیده که این پروتین ها انتان را در داخل phagosome زنده نگه میدارند. یک سیستم افزای تیپ III یا Type III secretion system در ساختمان flagellar بروسیلا شناسایی گردیده است. بروسیلا های ویرولانیت در مقابل defensin ها مقاومت داشته و قادر به تولید Cu-Zn superoxide بوده که انتان را در مقابل reactive oxygen intermediates مقاوم میسازد. یک پروتین مشابه به hemolysin سبب آزاد شدن انتان از حجره منتن میگردد.

لوحة کلینیکی:

بروسیلوزس تقریباً بصورت تغیر نا پذیر سبب تب میگردد، که میتواند توام با عرق شدید و فراوان باشد. در مناطق اندیمیک تشخیص تفریقی بروسیلوزس با سایر امراض تب دار مشکل میباشد. بهر صورت، دو وصف کلینیکی بروسیلوزس که در قرن 19 شناسایی گردیده اند میتواند در تفریق مرض با امراضی مانند مالاریا و typhoid fever کمک کننده باشند: (1) در صورتیکه مرض بدون تداوی گذاشته شود، تب شکل موجهی را به خود می گیرد. طوریکه تب هفته ها دوام مینماید بعداً تب معدوم شده و بعد از یک دوره دوباره برگشت مینماید. (2) تقریباً نزد نیم تمام مریضان بروسیلوزس، تب توام با اعراض و علائم عضلی اسکلتی میباشد.

سندروم های کلینیکی ایکه به واسطه انواع مختلف بروسیلا ها بوجود میآیند تقریباً با هم مشابه میباشند، با اینکه B. melitensis توام با مریضی شدید وحاد میباشد، B suis سبب آبیسی های موضعی میگردد، B. abortus توام با سیر مزمن و تدریجی و B. canis اکثراً توام با اعراض حاد سیستم معدی معایی میباشد.

دوره تفریح مرض از یک هفته الی چندین ماه را در بر میگیرد. شروع تب و سایر اعراض مرض آنی یا تدریجی میباشد. بر علاوه، مریضانیکه تب و عرق را تجربه میکنند بطور فزاینده بی علاقه و خسته به نظر میرسند. بی اشتها، ضیاع

وزن، درد های عضلی غیر وصفی، سردردی، احساس خنک در سیر مرض به ملاحظه میرسند. بصورت عموم تظاهرات بروسیلوزس اکثراً بایکی از این سه نمونه منطبق میباشد: (1) مریضی تب دار که مشابه به typhoid fever است اما شدید نیست. (2) تب و التهاب یک مفصل (monoarthritis) که معمولاً مفصل ران یا hip و مفصل زانو که بیشتر نزد اطفال جوان التهابی میباشد. (3) تب دراز مدت، بی چاره گی، و درد کمر و درد مفصل ران نزد افراد باسن بالا. در مناطق اندیمیک (اکثر نواحی شرق میانه)، یک مریض تب داری که در جریان راه رفتن مشکلات دارد و به کلینیک مراجعه میکند، باید توجه بطرف brucellosis معطوف گردد. تاریخچه سفر به مناطق اندیمیک مرض، اشتغال در لابراتوار میکروبیولوژی، مصرف محصولات شیری غیر پاستوریزه شده به شمول پنیر نرم، تماس با حیوانات منتن، و خذ تصادفی در جریان تطبیق واکسین بروسیلا برای حیوانات، موجودیت مریض مشابه در فامیل، تماماً از نظر تشخیصی رهنمایی کننده میباشد. در نزد اکثریت مریضان علایم موضعی یا محراقی مرض به مشاهده میرسد. که معمول ترین آن درد های عضلی اسکلتی در جریان معاینه فزیک میباشند که بیشتر در سیستم اسکلتی محیطی و محوری مشاهده میگردد (نزدیک به 40% واقعات). Osteomyelitis معمولاً در فقرات قطنی و فقرات صدری به میان میآید، در فقرات رقبی واقع نمی شود. التهاب سپتیک مفاصل به شکل منفرد واقع میگردد که بیشتر مفصل زانو، مفصل ران، مفصل sacroiliac، مفصل شانه، و مفصل sternoclavicular مصاب به التهاب میگردد. Septic arthritis با osteomyelitis هم زمان و یکجا واقع شده میتواند.

بر علاوه اسباب معمول اوستیو میالیت فقرات و آرتزیت سپتیک، تشخیص تفریقی این حالات با توبر کلوز نیز بصورت گیرد. با در نظر داشت اینکه، انتی بیوتیک های مروج در تداوی بروسیلوزس شامل تداوی توبر کلوز نیز اند، این نکته قویاً در نظر باشد. آرتزیت سپتیک در بروسیلوزس پیشرفت تدریجی داشته و با erosion های کوچک pericapsular آغاز میگردد. در فقرات erosion های قدامی در قسمت علوی plate بصورت وصفی اولین منظره ای است که آشکار میگردد. که سر انجام تمام فقرات ماووفه تصلبی یا sclerotic میگردد و osteophyte های قدامی به وجود میآیند. اما تخریبات وسیع و تجاوز آن به spinal cord در بروسیلوزس موجود نمی باشد که این نکته در تشخیص تفریقی آن با توبرکلوز در نظر گرفته شود زیرا تغییرات آخری بیشتر در توبر کلوز وصفی اند.

TABLE 157-1 Radiology of the Spine: Differentiation of Brucellosis From Tuberculosis

	Brucellosis	Tuberculosis
Site	Lumbar and others	Dorsolumbar
Vertebrae	Multiple or contiguous	Contiguous
Diskitis	Late	Early
Body	Intact until late	Morphology lost early
Canal compression	Rare	Common
Epiphysitis	Anterosuperior (Pom's sign)	General: upper and lower disk regions, central, subperiosteal
Osteophyte	Anterolateral (parrot beak)	Unusual
Deformity	Wedging uncommon	Anterior wedge, gibbus
Recovery	Sclerosis, whole body	Variable
Paravertebral abscess	Small, well-localized	Common and discrete loss, transverse process
Psoas abscess	Rare	More likely

سیستم های دیگر نیز ماووف میگردند که در بعضی موارد به typhoid fever شباهت میداشته باشد. در حدود یک ربع مریضان از سرفه های خشک شاکی میباشند که در اکسری صدر نیز تغیراب دیده میشود. هم چنین pneumonia، empyema، ادينوپاتی، و آبسی ریه میتوانند واقع شوند. یک ربع مریضان ضخامه کبد وطحال میداشته باشند. نزد حدود 10 الی 20% مریضان lymphadenopathy قابل توجه به میان میاید که با EBV، glandular fever، EBV، Toxoplasma، cytomegalovirus، HIV، وتوبرکلوز تشخیص تفریقی گردد. در حدود 10% مردان epidymoorchitis به وجود میاید که با mumps ایجاب تشخیص تفریق را مینماید. Prostatitis، التهاب کیسه منوی، salpingitis، و پیلونفریت نیز در سیر مرض واقع شده میتوانند. در نزد خانم های حامله ایکه مصاب بروسیلوزس اند، میزان incidence ضیاع جنین افزایش میاید، وهم چنین teratogenicity وتمایل به سقط جنین در نزد انسانها به مراتب کم تر از حیوانات میباشد.

ماووفیت نیورولوژیک معمول میباشد. افسرده گی و بی علاقه گی که زیاد شدید نمی باشند در سیر مرض به وجود میاید. نزد یک تعداد کم مریضان Lymphocytic meningoencephalitis به میان میاید که شباهت زیاد به atypical leptospirosis، neurotuberculosis، حالات غیر انتانی ایکه در سیرآبسی دماغی به وجود میاید، deficit، متنوع ازواج قحفی، وربجر mycotic aneurysm میداشته باشد. در نزدیک به 1% واقعات اندوکاردیت به میان میاید که بیشتر دسام ابهر را ماووف میسازد. هر قسمت بدن انسان میتواند ماووف گردد و آبسی های میتا ستا تیک به میان آید به شمول ثدیه ها در زنان، وغده thyroid بیشتر متاثر میگردند. انفاعات maculopapular غیر وصفی جلدی غیر معمول میباشد.

تشخیص : DIAGNOSIS

به نسبت اینکه لوحه کلینیکی بروسیلوزس نا مشخص است، تشخیص مرض باید به اساس تاریخچه دقیق معروضیت، تظاهرات موجوده مرض و یافته های لابراتواری استوار باشد. با اینکه سویه انزایم های کبدی و سویه بیلیروبین بلند میباشند، نتایج سایر معاینات لابراتواری بیوشیمیک معمولاً در حد نارمل میباشند. سویه کریوات خون سفید معمولاً نارمل یا پایین میباشند اما lymphocytosis در سیر مرض موجود میباشند. انیمی خفیف در سیر مرض بوجود میآید. Thrombocytopenia و disseminated intravascular coagulation همراه با افزایش سویه degradation محصولات فیبرینوژن در سیر مرض واقع میگردد. سویه C-Reactive protein و ESR نارمل یا کمی بلند میباشند.

در مایعات بدن مانند مایع CSF و مایع مفصلی lymphocytosis در یافت میگردد و سویه گلوکوز این مایعات پایین دریافت میگردد. ازدیاد سویه adenosine deaminase مایع CSF تشخیص تفریقی مرض را با توبر کلوز وضع کرده نمی تواند زیرا سویه اخیر الذکر در توبر کلوز نیز افزایش میآید. نمونه های بیوپسی انساج مخصوصاً کبد و عقداات لمفاوی نشاندهنده noncaseating granuloma بدون موجودیت Acid fast bacill میباشند. منظره رادیولوژیک عظام ماووفه نشان دهنده تخریب کمتر عظام و مفاصل میباشند.

تحری یا isolation بروسیلا ها از خون، مخ عظم، مفاصل یا مایعات بدن یا سمپل های اخذ شده به منظور بیوپسی در حدود 50 الی 70% واقعات، در تشخیص مرض تعیین کننده میباشند. انتان در اوساط ذریعه مخصوص بعداز 7 الی 21 روز می روید و نتایج کلچر اشکار میگردد. معاینه PCR خون محیطی نیز در کشف باکتریما نقش عمده را دارا میباشند.

معاینات سیرولوژیک اکثرآ یگانه معاینات تشخیص کننده در تشخیص بروسیلوزس میباشند. در انتان حاد IgM ظاهر میگردد که بعداً IgG و IgA به وجود میآیند. تمام ای انتی بادی ها در تست های agglutination فعال میباشند، ولو اگر این تست ها در تیوب، قاب یا Plate یا به میتود microagglutination اجرا گردند. زمانیکه مرض پیشرفت مینماید سویه IgM تنقیص مینماید و سویه IgG و IgA افزایش میآیند. بهر صورت انتی بادی ها میتوانند توسط میتود های دیگر مانند Enzyme-linked immunosorbent assay، 'Coomb's agglutination test، complement fixation (ELISA) نیز کشف گردند. برای یک تیتتر تشخیص یک cutoff واضح موجود نیست. در نواحی اندیمیک یا در موارد معروضیت شغلی تیتتر اگلوتینین 1:640 - 1:320 یا بلند تر از آن تشخیصی میباشند. در مناطق غیر اندیمیک یک تیتتر مساوی یا بالاتر از 1:160 تشخیص کننده میباشند. تکرار این تست ها در مدت 2 الی 4 هفته ممکن یک افزایش را در تیتتر نشان دهد.

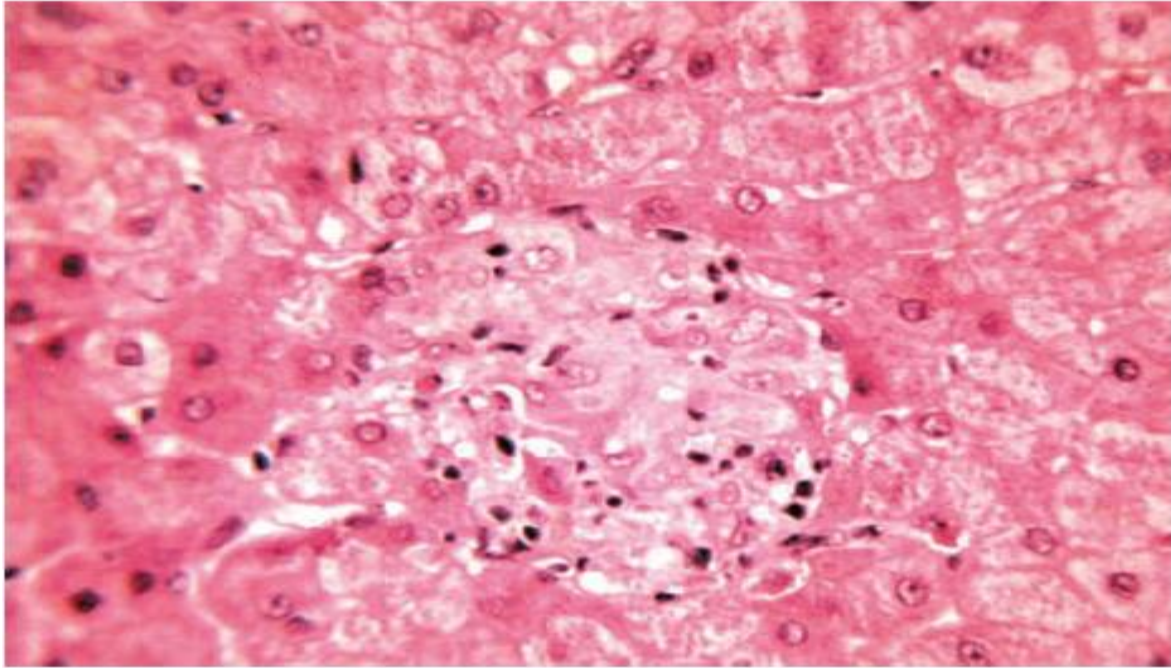


Figure 157-1 Liver biopsy specimen from a patient with brucellosis shows a noncaseating granuloma. [From Mandell's Atlas of Infectious Diseases, Vol II, in DL Stevens (ed): Skin, Soft Tissue, Bone and Joint Infections, Fig. 5-9; with permission.]

در اکثر مراکز طبی، با وجودیکه بعضی محققین تست Rose Bengal را به منظور تشخیص بروسیلوزس پیشنهاد مینمایند، اما Standard agglutination test (STA) تا هنوز هم به حیث یک تست تشخیصیه باقی مانده است. در مناطق اندیمیک بالاتراز 90% مریضان با باکتری می حاد دارای تیترا حد اقل 1:320 در تست STA میباشند.

تداوی بروسیلوزس:

هدف عمده تجویز انتی بیوتیک هادر بروسیلوزس همانا تداوی وتسکین علایم انتان موجوده وجلوگیری ازیرگشت یا نکس آن میباشد. مرض موضعی یا محراقی بر علاوه تجویز انتی بیوتیک های مناسب و طولانی مدت، ایجاب مداخله مشخص را نیز مینماید. بر علاوه توبرکلوز باید همیشه رد گردد تا از مقاومت دوائی جلوگیری گردد زیرا بعضی انتی بیوتیک هاییکه در تداوی بروسیلوزس به کار میروند، شامل تداوی توبرکلوز نیز استند.

تجربه تداوی مونوترایی با streptomycin نشان دهنده relaps مرض بوده است. بنابراین تداوی با دو دوا streptomycin و خاندان tetracyclin ها به یک قاعده مبدل گردیده است. تا هنوز هم این یک combination موثر در تداوی بروسیلوزس است اما ادویه بدیل نیز وجود دارند که مورد استفاده قرار میگیرند. استفاده از rifampin انتخابی است و مرتبط به پالیسی های محلی و ملی در رابطه به استفاده ازین دوا در تداوی انتانات غیر mycobacterial میباشد. انواع مختلف بروسیلا ها در شرایط تجربوی در مقابل طیف وسیع انتی بیوتیک ها به شمول خاندان β -lactam حساس اند، اما در تداوی مرض غیر موثر اند. هم چنین در مورد استفاده fluoroquinolon با وجودیکه در شرایط لابراتواری تمام انواع بروسیلا ها در مقابل آن حساس اند، مناقشه وجود دارد. برای کاهلانیکه مصاب بروسیلوز غیر محراقی اند، کورس تداوی با دو ادویه برای مدت شش هفته میباشد (بالا تراز یک ماه). اشکال مغلق و محراقی مرض ایجاب سه ماه تداوی را

مینماید. دلچسپی یا علاقه مندی به تداوی در موفقیت تداوی کلیدی است در حالیکه عدم دلچسپی به تداوی سبب عدم کفایه تداوی میگردد که این حادثه منجر به بروز مقاومت دوايي میگردد. در یکی از مراکز تداوی مرض افزایش مقاومت دوايي در مقابل Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) راپور داده شده است.

سنتدرد طلايي در تداوی بروسیلوزس در کاهلان تجویز streptomycin به شکل زرق عضلي (1g-0.75 روزانه یک بار برای 14 الی 21 روز) همراه با doxycycline از طریق فمی (100 ملی گرام روزانه دوبار برای شش هفته) است. در مطالعات observational و clinical میزان برگشت یا relaps با این رژیم 5 الی 10% راپور داده است. رژیم معمول بدیل (رژیم موجه فعلی سازمان صحتی جهان یا WHO) شامل rifampin (600-900mg/day) همراه با doxycycline (100 ملی گرام روزانه دوبار) میباشد که میزان برگشت و عدم کفایه این رژیم در حدود 10% میباشد. مریضانیکه Tetracycline هارا تحمل نموده نمی توانند یا نمی توانند آنرا اخذ نمایند (اطفال و خانم های حامله) دوز های بلند TMP-SMX به عوض آن تجویز میگردد.

شواهد زیادی در دست است که gentamicin به دوز 5-6mg/kg/day حداقل برای دو هفته یک معاوض خوب برای streptomycin میباشد. کورس های کوتاه مدت تداوی در کاهلان توام با میزان بلند relaps مرض میباشد. یک کورس 5 الی 7 روز با gentamicin و سه هفته با TMP-SMX در واقعات غیر اختلاطي برای اطفال ممکن کافی باشد. با اینکه رژیم سه گانه با ofloxacin و ciprofloxacin و rifampin برای مدت شش هفته در کاهلان تجویز میگردد، اما تجربه نمودن مونو تراپی با quinolone ها بسیار ما یوس کننده است. اما نتایج تحقیقات meta-analysis استفاده کینولون هارا در تداوی بروسیلوزس توصیه نمی نماید. رژیم تداوی سه گانه با aminoglycoside ها، Rifampin و doxycycline نظر به رژیم تداوی دوگانه در واقعات اختلاطي موثرتر و بهتر است.

امراض مهم سیستم عصبی مرکزی که در سیر بروسیلوزس واقع میشوند ایجاب تداوی دراز مدت (سه ال شش ماه) را مینماید. که معمولاً مستحضر ceftriaxone جز رژیم سنتدرد میباشد. اندوکاردیت بروسیلایی با رژیم تداوی سه گانه که شامل ادویه امینو گلايکوزید، Refampin، doxycycline میباشد تداوی میگردد، بعضی اطبا ceftriaxone یا یکی از کینولون هارا به منظور وقایه از تعوض دسام ممکن در این رژیم علاوه نمایند. کورس تداوی در این صورت شش ما میباشد.

انذار و تعقیب مریض:

برگشت مرض یا relaps در بالاتر از 30% مریضانیکه ادویه را به شکل درست اخذ نمی نمایند، واقع میگردد. بنابراین مریضان الی دوسال بعداز تداوی باید تحت تعقیب باشند تا برگشت مرض به زودی کشف گردد و با رژیم تداوی اولی ام طولانی مدت تداوی گردند. حالت عمومی و وزن مریضان در مقایسه با تست های سیرولوژیک یک رهنمای خوب برای در یافت برگشت مرض است. سوپه انتی بادی های IgG که توسط معاینه STA در یافت میگردد الی دوسال بعداز ختم تداوی موقفا نه نیز در خون دریافت میگردد. بعداز سپری نمودن مرض، معافیت پایدار به وجود نمی آیند. در اثر معروضیت متکرر مریضان باردیگر منتن شده میتوانند. کمتر از 1% مریضان در اثر بروسیلوزس وفات مینمایند. اکثرآ مرگ ناشی از ماووفیت قلب و سیستم اعصاب مرکزی واقع میگردد. با وجود پایین بودن میزان مرگ و میر در بروسیلوزس، شفایابی در این مرض بسیار آهسته بوده و سبب تنقیص فعالیت بصورت دوامدار میگردد و پیامد های نا خوشایند خانواده گی و اقتصادی رادر پی دارد.

وقایه:

واکسین زنده انواع مختلف بروسایلا خصوصاً *Brucella abortus* که بنام 19BA یا 104M یاد می‌گردد در بعضی کشور برای افرادی که در معرض خطر بلند اند تجویز می‌گردد، اما کم تر موثر و بیشتر حساسیت زا است. به منظور معرفی واکسین موثر تحقیقات وسیع علمی جریان دارد که ممکن واکسین زنده ER 201 برای *B melitensis* به زودی معرفی گردد. واکسینیشن حیوانات اهلی، وکنترول و ترنری آنها، ستندرد ساختن تولید محصولات لبنی شامل اهمات و قایوی اند.

سیاه زخم

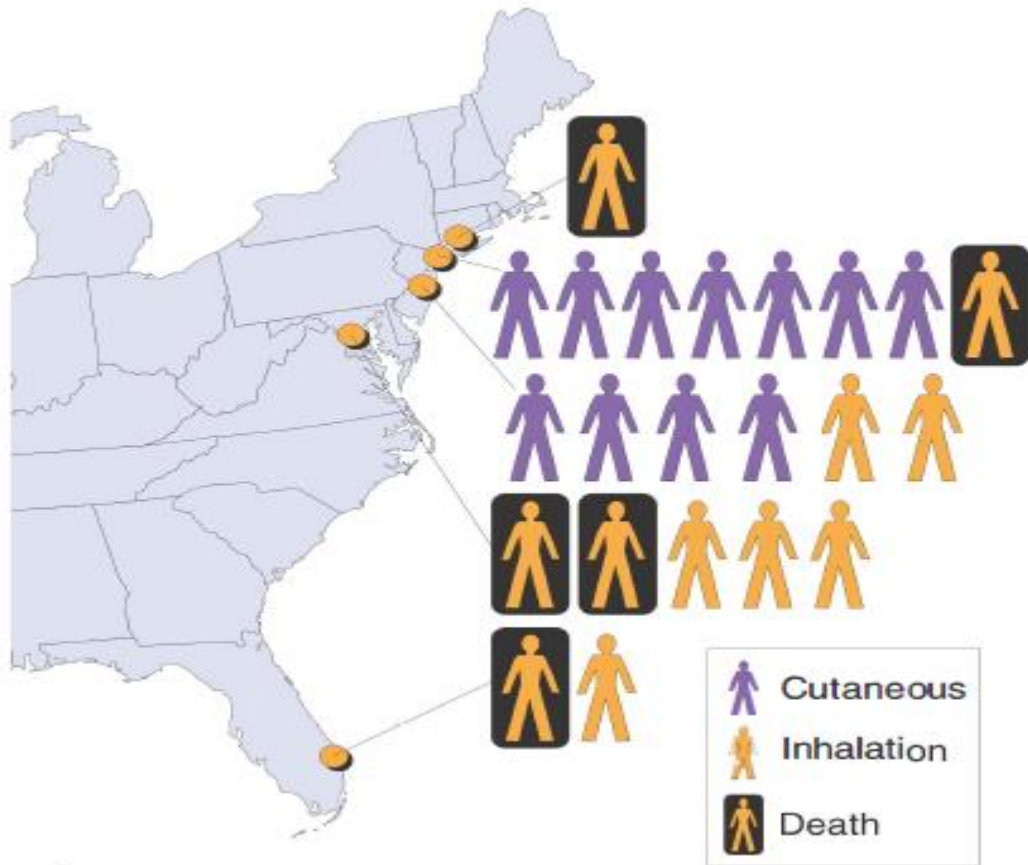
ANTHRAX

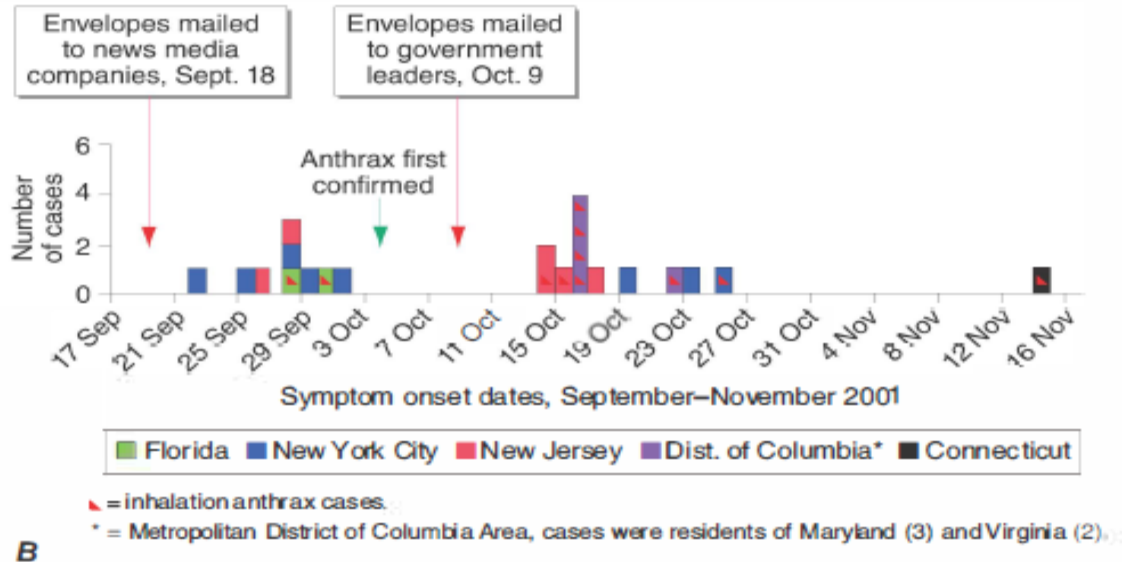
Bacillus anthracis به حیث اسلحه بیولوژیکی: سیاه زخم یا Anthrax نخستین نمونه یک مرض تروریسم بیولوژیکی یا Bioterrorism است. هر چند اگرگاهی نادرآز شخص به شخص انتقال کند باز هم مرض به حیث یک مرض تروریسم معرفی و مجسم می‌گردد. طوریکه در جدول ذیل ذکر گردیده است، علمای کشور های بریتانیا و ایالات متحده امریکا بعداز جنگ دوم جهانی این مرض را به صفت اسلحه بیولوژیکی تحت مطالعه قرار داده اند. فعالیت های زشت و اهانت آور اسلحه بیولوژیکی به شمول ریسرچ یا تحقیق بالای میکروب ها و توکسین های شان بعداز سال ۱۹۶۹ به اساس دو امریه Richard M. Nixon رییس جمهور در این کشور متوقف گردید. هم چنان کنوانسیون اسلحه بیولوژیکی و توکسین در سال ۱۹۷۲ معاهده ممنوعیت یا غیر قانونی ساختن تحقیق بالای این اسلحه را در سطح جهان تصویب نمود. اتحاد جماهیر شوروی الی اواخر سال های ۱۹۸۰ تن ها سپور انترکس را به منظور استفاده بالقوه به حیث اسلحه بیولوژیکی تولید و ذخیره نمود. در عصر حاضر شک و تردید وجود دارد که تحقیقات بالای انترکس به صفت اسلحه بیولوژیکی از جانب چندین کشور سازمان افراطی در جریان است. یک مثال آن آزاد ساختن سپور Anthrax توسط پیروان آیین Aum Shinrikyo در سال ۱۹۹۳ در توکیو بود که خوشبختانه به نسبت استفاده شکل غیرپتوجنیک انترکس هیچ نوع تلفات نداشت.

اثر بالقوه سپور anthrax به حیث اسلحه بیولوژیکی بطور واضح در سال ۱۹۷۹ به تعقیب آزاد شدن تصادفی سپور هادر اتمسفر از یک مرکز در Sverdlovsk اتحاد جماهیر شوروی آشکار گردید. هر چند ارقام واقعی دانسته نشد اما حداقل ۷۷ واقعه انترکس تشخیص گردید که از میان آنها ۶۶ واقعه کشنده بود. این قربانیان تا چهار کیلومتری جهت باد این مرکز معروض به سپور انترکس گردیده بودند، و واقعات مرگ ناشی از انترکس در میان مواشی الی ۵۰ کیلومتر مسیر باد گذارش شده بود. بر اساس خصوصیات ثبت شده باد، مدت معروضیت الی به وجود آمدن علایم کلینیکی مرض از ۲ الی

۴۳ روز گذارش شده است، اکثریت واقعات مرض در جریان هفته دوم معروضیت واقع گردیده بودند. مرگ در جریان روز های ۱-۴ بعد از حمله مرض رخ داده بود. احتمالاً به نسبت استفاده وسیع Penicillin به منظور وقایه بعد از معروضیت واقعات مصابیت به مرض را کاهش داده باشد. مطالعاتیکه بالای حیوانات صورت گرفته تایید مینمایند که زمان وسیع میان معروضیت به سپور و ظهور مرض در بعضی افراد احتمالاً ناشی از خاموش ماندن باسیل در سیستم تنفسی برای مدت ۴-۶ هفته بدون تحریک سیستم معافیت میباشد. وسعت زمانی خاموشی میکروبیولوژیکی بعد از معروضیت یک مشکل عمده را در اداره قربانیان مرض میسازد.

در سپتمبر سال ۲۰۰۱ مردم امریکا از طریق نامه های خدمات پوستی، به سپور انترکس به صفت اسلحه بیولوژیکی به واسطه یک کارمندانستیتویوت تحقیقاتی طبی امراض انتانی اردوی امریکا (USAMRIID) معروض شدند، این شخص قبل از اینکه به صفت مجرم بازداشت گردد دست به خود کشی زد. به تعقیب این حمله CDC یا مرکز کنترل امراض ۲۲ واقعه تایید شده و مشکوک به انترکس را شناسایی نمود. از آن میان ۱۱ واقعه آن Inhalational Anthrax یا انترکس تنفسی بود که پنج واقعه آن فوت نمود و ۱۱ واقعه آن انترکس جلدی بود که همه آنها زنده ماندند.





واقعات مرض در نزد افرادی که نامه های ملوث را باز نموده بودند و هم چنین نزد کارکنان خدمات پستی که نامه هارا پروسس مینمودند واقع شده بود. تعداد کمی از پنج نامه که از ترنتون نیوجرسی فرستاده شده بود عامل این حمله بودند. در یکی از این نامه ها دوگرام مواد راپور داده شده بود که معادل به ۱۰۰ بیلیون الی ۱ تریلیون weapon-grade سپور بود. بر اساس مطالعاتی که در سال های ۱۹۵۰ بالای میمون هایی که با مقدار نزدیک به ۱۰۰۰۰۰ سپور انشاقی انترکس معروض گردیده بودند، نزد ۵۰٪ شان مریضی کشنده ایجاد گردیده بود (LD₅₀). از نظر تیوری محتوی این نامه در شرایط ایده آل قادر به مصابیت و یا مرگ نزدیک به ۵۰ میلیون تن میگردد. گونه یا Strain ای که در این حمله استفاده شده بود گونه Ames بود. این نوع انترکس دارای انزایم های Beta-Lactamase و Cephalosporinase بود و با تمام انتی بیوتیک های معیاری B. Anthracis حساس بود.

مایکروبیولوژی و تظاهرات کلینیکی:

مرض Anthrax از سبب Bacillus Anthracis به میان میآید که یک انتان گرام مثبت بوده، غیر متحرک، مولد سپور و چوبک مانند است. این انتان بیشتر در خاک دریافت گردیده و غالباً سبب ایجاد مرض در حیوانات گیاه خوار مانند گاو، بز و گوسفند میگردد. سپور های انترکس میتوانند چندین دهه زنده بمانند. ثبات و پایداری قابل توجه این سپورها، این هارا مساعد به استفاده منحیث اسلحه بیولوژیکی ساخته است، و تخریب این سپورها در جریان فعالیت های غیر منتن سازی یک چالش بسیار عمده به شمار میرود. انتان انسانی ای که به صورت طبیعی واقع میگردد، در نتیجه تماس با حیوانات منتن با انترکس یا محصولات حیوانی مانند پشم بز در کار خانجات نساجی، و پوست حیوانات که از آن برای ساخت دهل یا طبله کار گرفته میشود به میان میآید. از آن جاییکه LD₅₀ در ۱۰۰۰۰ سپور انترکس به صورت عموم یک عدد قابل پذیرش است، پس این هم قابل اشاره است که از هر سه سپور انترکس یکی آن برای ایجاد مرض کافی است. برای ساخت اسلحه بیولوژیکی به تکنالوژی پیشرفته ضرورت است تا سپور های با سایز 1-5 μm تولید نماید تا قادر به عبور از فضای سخی یا Alveolar space باشد.

سه شکل عمده کلینیکی انترکس شامل انترکس جهاز هاضمه یا gastrointestinal Anthrax، انترکس جلدی یا cutaneous anthrax و انترکس تنفسی یا inhalational Anthrax میباشد. انترکس جهاز هاضمه به صورت وصفی در نتیجه صرف گوشت ملوث به میان میآید، یک مرض نادر بوده و وقوع آن در نتیجه بیوتوریزم کم تر محتمل است. محراق انترکس جلدی به صورت وصفی با تشکل papule متعاقب معروض شدن جلد باز با سپور انترکس شروع

میگردد. این papul بعداً به یک Vesicle بدون درد مبدل شده و بعداً pustule تشکل یافته و در نهایت یک سکار یا ارچق سیاه ذغال مانند به وجود میآید. به همین نسبت نام یونانی anthrax یا ذغال بالای این مرض و عامل آن گذاشته شده است. انترکس جلدی قبل از کشف انتی بیوتیک ها در حدود ۲۰٪ مرگ و میر داشت.

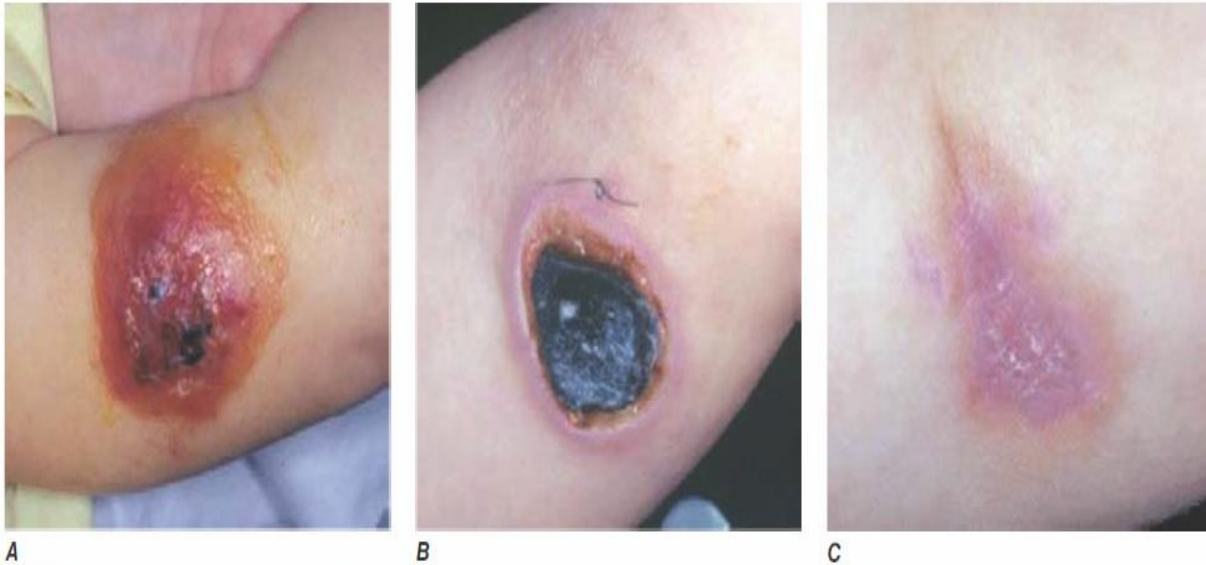


FIGURE 261e-2 Clinical manifestations of a pediatric case of cutaneous anthrax associated with the bioterrorism attack of 2001.

The lesion progresses from vesicular on day 5 (A) to necrotic with the classic black eschar on day 12 (B) to a healed scar 2 months later (C).

(Photographs provided by Dr. Mary Wu Chang. Part A reproduced with permission from KJ Roche et al: N Engl J Med 345:1611, 2001 and Parts B and C reproduced with permission from A Freedman et al: JAMA 287:869, 2002.)

انترکس تنفسی یا Inhalational Anthrax مسول مرگ و میر در حالات حمله بیوتروریسم (Bioterrorism) است. این شکل انترکس متعاقب انشاق سپور و ذخیره شدن آن در فضای سخی (Alveolar space) به میان میآید. این سپور ها توسط alveolar Macrophages فآگوسیتی گردیده و به عقدات لمفاوی منصف و peribronchial منتقل میگردند. در این جا سپورها germinate (فعال) شده متعاقب آن باکتری ها به شکل فعال رشد نموده و محصولات خود را که شامل Edema toxin و Lethal Toxin اند، آزاد میسازد. متعاقب منتشر شدن باکتری از طریق خون، کولاپس قلبی و عایی واقع میگردد. اعراض مخبره ابتدایی مرض شباهت به سندروم ویروسی تنفسی داشته و شامل تب و ناراحتی (malaise) میباشد. اعراض بطنی و صدی در مدت چند روز به سرعت به شکل مرگ بار پیشرفت مینمایند. دریافت های مشخص در X-Ray صدر شامل وسیع شدن منصف یا mediastin و انصباب پلورا یا pleural effusion میباشد. (به اکسری ذیل توجه شود). با وجودیکه در ابتدای فکر میشد که انترکس تنفسی ۱۰۰٪ کشنده است، تجارب بدست آمده از واقعه Sverdlovsk در سال ۱۹۷۹ در روسیه و ۲۰۰۱ در ایالات متحده امریکا نشان میدهد که با آغاز مقدم و فوری انتی بیوتیک زنده ماندن از این مرض ممکن است. مشخصات ۱۱ واقعه انترکس تنفسی که متعاقب معروض شدن به نامه های ملوث از ۱۸ سپتمبر الی ۹ اکتوبر سال ۲۰۰۱ در ایالات متحده امریکا تشخیص گردیده بودند شامل تب، خستگی، ناراحتی، دلبدی، استفراق، سرفه و نفس تنگی میباشد. در شروع تعداد کربوات سرخ خون در حدود 10000 cells/ μ L بود. سویه ترانس امینازها بالا و تمام ۱۱ واقعه در اکسری صدی CT Scan صدر یافته های غیر نورمال داشتند. شواهد رادیولوژیک این واقعات شامل ارتشاحات، عریض شدن منصف، و انصباب پلورایی خون دار میباشد. در واقعاتی که تاریخ معروضیت به سپور معلوم بود، اعراض مرض در روزهای ۴-۶ بعد از معروضیت واقع شده بود. مرگ در روز هفتم

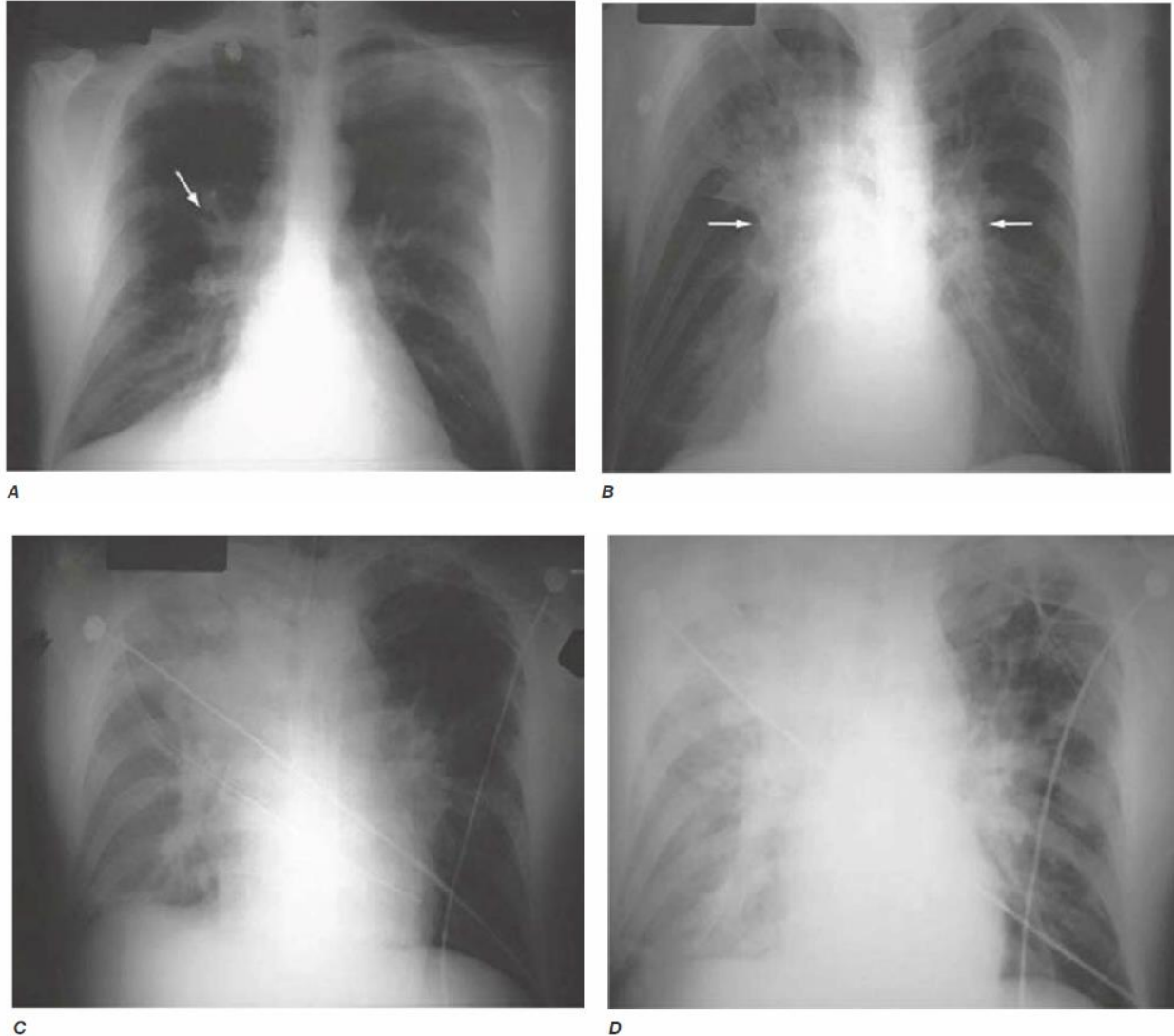


FIGURE 261e-3 Progression of chest x-ray findings in a patient with inhalational anthrax. Findings evolved from subtle hilar prominence and right perihilar infiltrate to a progressively widened mediastinum, marked perihilar infiltrates, peribronchial cuffing, and air bronchograms. (From L Borio et al: JAMA 286:2554, 2001; with permission.)

بعد از تشخیص واقع شده بود و overall mortality Rate هر پنج واقعه فوتی ۵۵٪ دریافت گردیده بود. تشخیص سریع و آغاز فوری تداوی با انتی بیوتیک برای بقای مریضان کلیدی بودند.

تداوی انترکس:

اگر انترکس سریعاً شناسایی گردد و تداوی با انتی بیوتیک مناسب و انتی توکسین بصورت مقدم آغاز گردد این مرض میتواند به صورت موفقانه تداوی گردد. هر چند در حال حاضر پنیسیلین، ciprofloxacin، و Doxycycline انتی بیوتیک های مجوز برای تداوی انترکس اند، اما Clindamycin و Rifampin هم به شکل in vitro دارای فعالیت ضد ارگانیزم انترکس میباشند و جز رژیم تداوی مرض بوده میتوانند. تازمانیکه نتایج حساسیت دوايي دانسته میشوند، واقعات مشکوک توسط combination انتی بیوتیک های وسیع الساحة آغاز یابد. به جدول ذیل توجه شود

Agent	Clinical Syndrome	Incubation Period	Diagnosis	Treatment	Prophylaxis
<i>Bacillus anthracis</i> (anthrax)	Cutaneous lesion: Papule to eschar	1–12 days	Culture, Gram stain, PCR, Wright stain of peripheral smear	Postexposure: Ciprofloxacin, 500 mg, PO bid × 60 d or Doxycycline, 100 mg PO bid × 60 d or Amoxicillin, 500 mg PO q8h × 60 d, likely to be effective if strain is penicillin sensitive	Anthrax vaccine adsorbed Recombinant protective antigen vaccines are under study Raxibacumab when alternative therapies are not available or appropriate
	Inhalational disease: Fever, malaise, chest and abdominal discomfort Pleural effusion, widened mediastinum on chest x-ray	1–60 days		Active disease: Ciprofloxacin, 400 mg IV q12h or doxycycline, 100 mg IV q12h plus Clindamycin, 900 mg IV q8h and/or rifampin, 300 mg IV q12h; switch to PO when stable × 60 d total plus Antitoxin Raxibacumab, 40 mg/kg IV over 2.25 h; diphenhydramine to reduce reaction	

توکسین های *B. anthracis* که شامل Lethal factor و Edema factor میباشد یک مرکب دیگر بنام protective antigen در میان شان مشترک میباشد و برای به وجود آمدن آنها ضروری میباشد. یک انتی بادی مونوکلونل بنام Raxibacumab فعالیت ضد protective antigen داشته و در سال ۲۰۱۲ در کنارانته بیوتیک های وسیع الساحه یک جاذب دزادطفال و کاهلان جواز بافت. مریضان انترکس تنفسی برای سایرین ساری نبوده و ایجاب تجریدرا نمی نمایند.

وقایه و واکسینیشن:

اولین واکسین موفق انترکس برای حیوانات توسط لویس پاستور در سال ۱۸۸۱ ساخته شد. در حال حاضر یگانه واکسین جواز بافته برای انسانها anthrax vaccine adsorbed (AVA) است که یک واکسین زنده ضعیف شده است که از یک نوع بسیل فاقد کپسول بنام stern strain ساخته شده است. یک تعداد مطالعات کلینیکی در رابطه به مصونیت recombinant protective antigen در نزد انسانها و موثریت آن نزد حیوانات در جریان است تا به حیث بدیل AVA مورد استفاده قرار گیرد. در حالات بعد از معروضیت در نزد حیوانات پستاندار به جز از انسان ها کورس دو هفته یی AVA با Ciprofloxacin در مقایسه با Ciprofloxacin به تنهایی از ایجاد مرض کلینیکی و مرگ بهتر و خوب تر وقایه مینماید. در حالیکه انتی بیوتیک ها برای ۶۰ روز در حال حاضر به منظور postexposure prophylaxis توصیه میگردند با آنهم واکسین در صورتی که قابل دست رس باشد، از روی احتیاط تطبیق گردد. در صورتیکه *B. Anthracis* انجیری شده باشد و به شکل مقاوم به پنیسیلین درآمده باشد، رژیم وقایوی empirical مناسب در این صورت Ciprofloxacin یا Doxycyclin میباشد. در حالاتی که این ادویه در دست رس نباشند یا توصیه شان مناسب نباشد انتی توکسین raxibacumab که یک انتی بادی مونوکلونل است توصیه میگردد.

RABIES

رابیس یک مرض حاد سریعا پیشرونده انتانی سیستم اعصاب مرکزی انسانها و حیوانات بوده که از سبب انتان Rabies virus به میان میآید. انتان از ناقلین حیوانی به انسان ها سرایت میکند. رابیس دارای دوشکل encephalitic و paralytic بوده که هر دو به مرگ می انجامند.

عامل سببی یا Etiologic Agent:

ویروس رابیس یک عضو فامیل Rhabdoviridae است. دونسل این خانواده، Lyssavirus و Vesiculovirus شامل گونه هایی است که سبب ایجاد مریضی در نزد انسان ها میگردد. ویروس رابیس یک Lyssavirus است که یک طیف

وسیعی از حیوانات را مصاب ساخته و اگر به انسان سرایت نماید، سبب ایجاد آفت جدی نیورولوژیک میگردد. این ویروس یک رشته بی RNA دارای یک جین بدون سگمنت، negative sense میباشد که این جین حاوی ۱۱۹۳۲ نوکلئوتاید بوده و پنج پروتئین را کود مینماید که این پروتئین ها شامل nucleocapsid protein، فسفو پروتئین، پروتئین ماتریکس، گلیکوپروتئین و پروتئین بزرگ پولی میراز میباشد. انواع مختلف ویروس رابیس که بر اساس تسلسل یا sequence مشخص نوکلئوتاید شناسایی میشوند، توام با مخازن و صفی حیوانی میباشد.

ایپیدمیولوژی:

رابیس یک انتان حیوانی یا Zoonotic بوده که حیوانات پستاندار گوناگون را مصاب ساخته و به استثنای قاره انتراکتیکا و بعضی جزایر دیگر در سراسر جهان به ملاحظه میرسد. Rabies به واسطه گزیدن از حیوان منتن به انسان سرایت مینماید. رابیس اندیمیک سگ ها سالانه سبب مرگ ۵۵۰۰۰ انسان در سراسر دنیا میگردد. اکثریت این مرگ ها در میان اطفال روستایی کشور های آسیا بی و آفریقایی واقع میگردد. بدین اساس در کشورهای بدون منابع یا دارای منابع اندک رابیس سگ ها همیشه به صفت یک تهدید برای صحت انسان ها باقی مانده است. در کشور های امریکای لاتین تلاش ها برای کنترل رابیس سگ ها در سال های اخیر موفق بوده است. رابیس سگ ها در ایالات متحده امریکا و اکثریت کشور هاییکه دارای منابع غنی اند ریشه کن گردیده است. رابیس در نزد یک تعداد حیوانات وحشی بشکل اندیمیک موجود میباشد، و حیوانات متنوع به حیث مخزن انتان در سراسر جهان شناسایی گردیده اند. ارقام سرویلانس سال ۲۰۱۲ در ایالات متحده امریکا ۶۱۶۲ واقعه تثبیت شده رابیس را در حیوانات متنوع راپور میدهد. تنها ۰.۸٪ این واقعات در میان حیوانات اهلی راپور داده شده بود که ۲۵۷ واقعه در میان پشک ها، ۸۴ واقعه در میان سگ ها و ۱۱۵ واقعه در میان گاو ها تثبیت گردیده بود. مخزن انتان در حیات وحش امریکای شمالی به ملاحظه میرسد. انتان در میان خفاش ها، راکون ها، راسوها، و روباه ها به شکل اندیمیک دیده میشود. رابیس خفاش ها به استثنای ایالت هاوایی در تمام ایالات متحده امریکا موجود بوده و مسوول تمام واقعات رابیس انسانی در ایالات متحده امریکا میباشد. در کانادا و اروپا انتان رابیس در میان روباه های سرخ بالانتر استفاده از واکسین کنترل شده است.

اکثریت واقعات رابیس انسانی در سراسر جهان خصوصاً مناطقی که رابیس سگ ها اندیمیک است، از سگ ها سرایت مینمایند. واقعات وارده مرض در میان مسافرینیکه از مناطق اندیمیک مرض برگشت نموده اند، به ملاحظه میرسد. در شمال امریکا مرض انسانی معمولاً از اثر سرایت انتان از خفاشان به میان میآید.

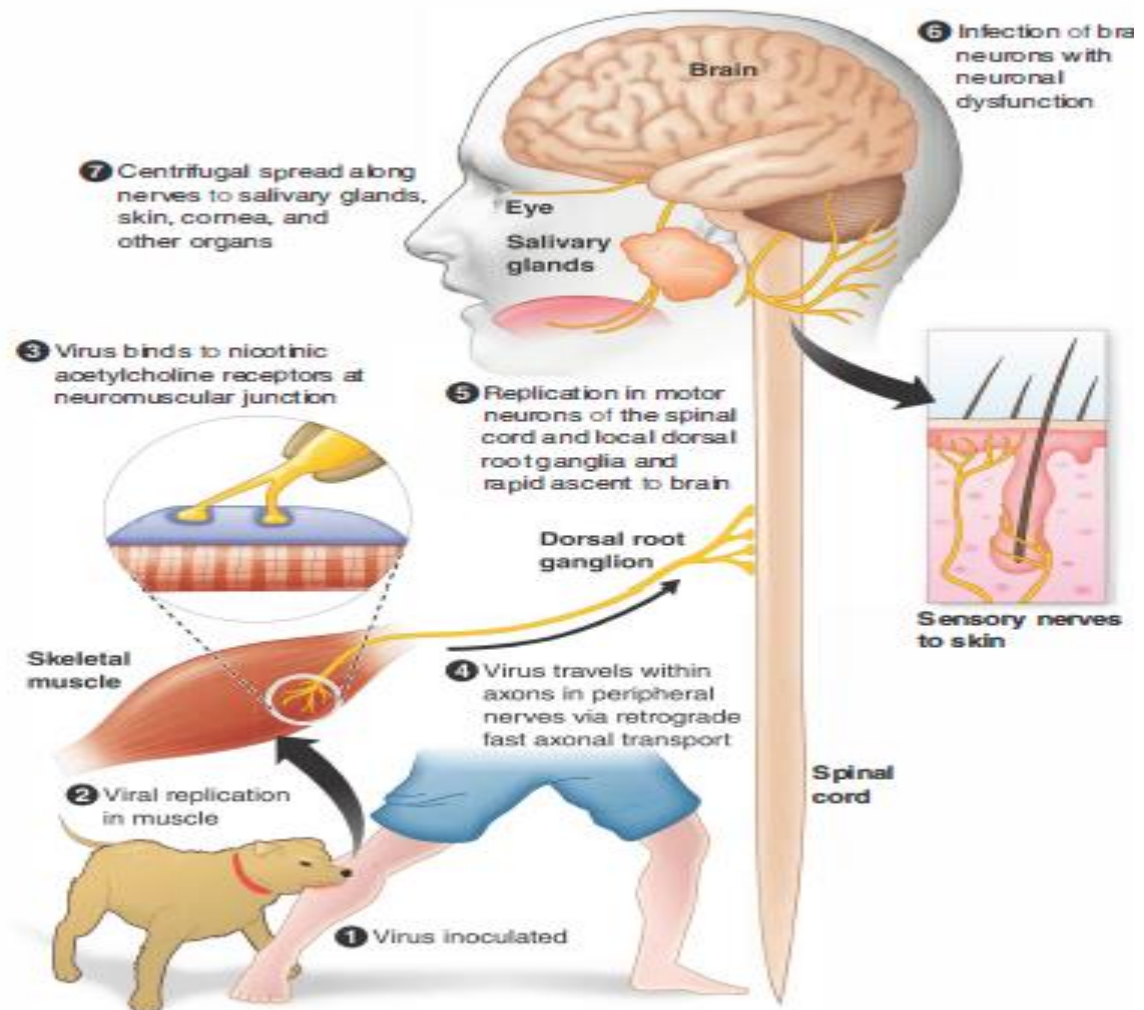
سرایت ناشی از عدم گزیده گی تقریباً غیر معمول است. پودر ساخته شده انتان در شرایط لابراتواری یا مغاره هاییکه میلیون ها خفاش بدون دم در آن زنده گی مینمایند نیز نادرآدر سرایت انتان به انسانها نقش دارند. سرایت انتان به انسان از طریق پیوند قرنیه و پیوند سایر ارگان ها از دونور های تشخیص نشده راپور داده شده است. سرایت انتان از انسان به انسان کاملاً نادر است، اما بهتر است که کارمندان طبی حین مراقبت مریض لباس تحفظی بر تن کنند تا از معروضیت محافظه شوند.

پتوجنیزس Pathogenesis:

دوره تفریح مرض معمولاً ۲۰ الی ۹۰ روز میباشد، امادر موارد نادر از چندروز الی یک سال بوده میتواند. در جریان دوره تفریح، ویروس رابیس در محل تلقیح انتان موجود میباشد. ویروس در عضلات با آخذ nicotinic acetylcholine در غشای postsynaptic اتصال عصبی عضلی وصل میگردد. اما میکانیزم دخول انتان در جلد و تحت الجلد تا حال دانسته نشده است. ویروس رابیس یک حرکت متمایل به مرکز داشته و در امتداد اعصاب محیطی به طرف سیستم عصبی مرکزی به سرعت ۲۵۰ میلی متر در روز به شکل Retrograde از طریق ترانسپورت اکسون در حرکت میباشد تا اینکه به نخاع یا مغز برسد. زمانیکه ویروس به CNS رسیده، به سرعت از طریق ترانسپورت سریع اکسون به امتداد اتصالات اناتومیک اعصاب به سایر نواحی CNS میرسد. در رابیس نیورون ها به طور برجسته منتن میگردد. اما انتان

asterocyt ها غير معمول ميباشد. زمانیکه انتان در CNS تاسس يافت، انتان به شکل فراراز مرکز (centrifugal) به امتداد اعصاب حسی و خودکار به ساير انساج مانند غدوات لعابيه، قلب، غده ادرنال، و جلد منتشر ميگردد. ويروس رابيس در حجات acinar غدوات لعابيه تکثر نموده و در لعاب دهن حيوانات rabid ترشح ميگردد و حيوان منحيث ناقل يا Vector انتان عمل مينمايد. هيچ نوع شواهد مستند وجود ندارد که نشان دهنده انتشار هيماتوجنيک انتان rabies باشد.

مطالعات پتالوژيک نشان دهنده تغيرات خفيف التهابی در CNS با ارتشاح التهابی مونونوکلير ها در leptomeninges و نواحی perivascular و پرانشيم دماغ به شمول نودول های ميکروگليال بنام Babes Nodules ميباشد. تغيرات استحالوی نيورون ها معمولاً برجسته نمی باشد. و شواهد کم مرگ نيورونی به ملاحظه ميرسد. با وجود وخامت مرگ بار کلينیکی، تغيرات پتالوژيک بطور حيرت آور بسيار اندک ميباشد. مهم ترين مشخصه پتالوژيک در مرض رابيس Negri Body ميباشد. Negri Body ها inclusion های ايزينو فيليک سايتوپلازميک نيورون های دماغ بوده که مرکب از پروتئين های ويروس و RNA ويروس ميباشد.



تظاهرات کلينیکی:

در رابیس باید قبل از تاسس هر عرض یا علامه به وقایه بعد از معروضیت یا (PEP) postexposure prophylaxis تاکید شود. بر اساس تظاهرات کلینیکی باید به رابیس مشکوک باشیم. مرض معمولاً به شکل انسفالیت غیر وصفی تظاهر مینماید. زمانیکه کوما تاسس نماید، شناسایی رابیس از نظر کلینیکی مشکل خواهد بود. یک تعداد قلیل مریضان با یک لوحه فلج نرم حاد تظاهر مینمایند. مرض رابیس دارای سه مرحله یا stage میباشد که عبارت از مرحله prodromal، مرحله حاد نیورولوژیک، و مرحله کوماتوز میباشد که معمولاً با وجود تداوی جدی مرگ واقع میگردد.

تظاهرات مخبره یا Prodromal: لوحه کلینیکی رابیس با یک عده تظاهرات مخبره غیر وصفی به شمول تب، ناراحتی، سردردی، دلبدی، واستفراق آغاز میگردد. اضطراب و تهیجات هم میتواند واقع گردد. مقدم ترین عرض وصفی نیورولوژیک مرض شامل paresthesia، درد و خارش در ناحیه معروض شده میباشد که یک یا بیشتر این علائم در نزد ۵۰ الی ۸۰ فیصد مریضان واقع میگردد و قویاً نشان دهنده رابیس میباشد. در این مقطع زخم معمولاً شفا یاب شده میباشد و این علائم احتمالاً نشان دهنده انتان توأم با تغییرات التهابی رشته های dorsal یا عقدات حسی قحفی میباشد.

رابیس انسفالیتیک Encephalitic Rabies: دوشکل رابیس حاد نیورولوژیک نزد انسانها مشاهده میگردد: ۱- انسفالیتیک (عصبانی) ۲- شکل پارالایتیک در ۲۰٪ موارد.

بعضی از تظاهرات رابیس انسفالیتیک شامل تب، گیچی یا confusion، برسامات یا hallucinations، حالت جنگجویانه، و اختلاجات میباشد که میتواند در سایر انسفالیت های ویروسی نیز به ملاحظه برسند. تشوشات اعصاب خود کار معمول میباشد که منتج به فرط افراز غدوات لعابیه، دانه دار شدن و ترکیدن جلد، اریتمی های قلبی و priapism میگردد. در رابیس انسفالیتیک صفحات تهیجی مفرط که با صفحات آرامش و هوشیاری تعقیب میگردد و با پیشرفت مرض زمان صفحات هوشیاری کوتاه تر میگردد. انسفالیت ناشی از رابیس به واسطه ماووفیت مقدم ساقه دماغ یا Brainstem شناسایی میگردد که منظره کلاسیک آن ترس از آب یا hydrophobia (تقلصات درد ناک و غیرارادی حجاب حاجز، عضلات اضافی تنفسی و عضلات مری و حنجره در جواب به نوشیدن مایعات) و Aerophobia یا ترس از هوا (تظاهرات مشابه در مقابل جریان هوا) میباشد. احتمالاً این اعراض در نتیجه تشوش و وظیفوی نیورون های ساقه دماغ بوجود آید که نیورون های inspiratory یا شهیقی نهی میگردد که این حادثه منتج به تشدید عکسه های دفاعی سیستم تنفسی میگردد. یک جا بودن فرط تولید لعاب دهن و تشوش وظیفوی بلعوم منتج به منظره کلاسیک آمدن حباب یا کف از دهن میشود. تشوش وظیفوی brainstem یا ساقه دماغ به سرعت پیش رفت نموده و کوما و مرگ در مدت چندین روز وقوع مرگ با وجود اهتمامات حمایتی یک قاعده و قانون میباشد. با وجود مراقبت جدی و اهتمامات حمایتی اختلاطاتی مانند عدم کفایه قلبی و تنفسی، برهم خوردن موازنه آب و الکتروولیت، اذیمای ریوی غیر قلبی و خونریزی جهاز هاضمه واقع میگردد. اریتمی های قلبی شاید ناشی از تشوش وظیفوی مراکز حیاتی در قشر دماغ یا ناشی از میوکاردیت واقع شوند. با وجود مراقبت های جدی در ICU عدم کفایه چندین ارگان (multi organ failure) واقع میگردد.

پارالایتیک رابیس Paralytic Rabies: در حدود ۲۰٪ مریضان پارالایتیک رابیس میداشته باشند که سستی عضلاتی برجسته میباشد و تظاهرات عمده انسفالیتیک رابیس (فرط هیچانات، هایدروفوبیا، ایروفوبیا) موجود نمی باشند. عضلات به طور برجسته سست و شل میشوند مه اکثرآ از نهایات شروع شده و پیشرفت نموده تا این که فلج اطراف علوی و سفلی (Quadriplegia) به وجود آید. ماووفیت معمول است، ماووفیت اعصاب حسی معمولاً خفیف است. این واقعات اکثرآ با guillian barre syndrome مغالطه میگردد. زمان زنده ماندن این مریضان معمولاً چند روز طولانی تر از شکل انسفالیتیک مرض میباشد.



FIGURE 232-4 Hydrophobic spasm of inspiratory muscles associated with terror in a patient with encephalitic (furious) rabies who is attempting to swallow water. (Copyright DA Warrell, Oxford, UK; with permission.)

تدقیق لابراتواری (Laboratory investigation):

در مرض رابیس اکثر معاینات روتین نارمل میباشند یا اینکه بشکل غیر وصفی غیر نارمل میباشند. شمارش کلی حجرات خون (CBC) نارمل میباشند. معاینه مایع دماغی شوکی (CSF) نشان دهنده پلیوسایتوز مونونوکلیر خفیف و بالا بودن سوپه پروتین میباشند. پلیوسایتوز شدید (بالتر از ۱۰۰۰ حجره سفید در فی میکرولیتر خون) در این مرض معمول نبوده و باید سریعاً بالای تشخیص دیگری غور شود. سی تی اسکن سر در رابیس نورمال میباشند. MRI سر نشان دهنده سگنال های غیر نارمل در قشر دماغ و بعضی نواحی ماده خاکی دماغ میباشند اما این تغییرات غیر وصفی میباشند. الکتروانسفالوگرام نشان دهنده تغییرات غیر نورمال غیر وصفی میباشند.

Phase	Typical Duration	Symptoms and Signs
Incubation period	20–90 days	None
Prodrome	2–10 days	Fever, malaise, anorexia, nausea, vomiting; paresthesias, pain, or pruritus at the wound site
Acute neurologic disease		
Encephalitic (80%)	2–7 days	Anxiety, agitation, hyperactivity, bizarre behavior, hallucinations, autonomic dysfunction, hydrophobia
Paralytic (20%)	2–10 days	Flaccid paralysis in limb(s) progressing to quadriplegia with facial paralysis
Coma, death ^a	0–14 days	

^aRecovery is rare.

تشخیص:

در امریکای شمالی الی تظاهر علائم نهایی کلینیکی حتی در صورت موجودیت علائم کلینیکی وصفی مرض بالای تشخیص مرض غور صورت نمی گیرد. تشخیص مرض باید نزد آنهایکه تظاهرات انسفالیت حاد غیر وصفی یا فلج نرم داشته باشند به شمول کسانیکه مشکوک به Guillian Barre Sundrome اند، تحت غور گیرد. عدم موجودیت تاریخیه گزیده شدن به واسطه حیوان در امریکای شمالی معمول میباشد. عدم موجودیت هایدروفوبیا در رابیس غیر معمول نمی باشد. زمانیکه رابیس مشکوک میباشد، باید تست های مشغص رابیس اجرا گردند تا تشخیص مرض تایید گردد. نمونه های قابل استفاده تشخیصی که شامل سیروم، CSF، لعاب دهن تازه، سمل برای بیوپسی از جلد گردن و نسج دماغ باید اخذ گردند. تست های وصفی و مشخص برای تشخیص رابیس شامل دریافت انتی بادی های وصفی رابیس (- Rabies Virus) (Specific Antibodies)، دریافت RNA ویروس رابیس به میتود PCR، Direct Fluorescent Antibody Testing (DFA) میباشد.

تشخیص تفریقی مرض:

رابیس باید با انسفالیت حاد ویروسی ناشی از دیگر ویروس ها به شمول هرپس سملکس انسفالیت، اربو ویروس انسفالیت تشخیص تفریقی گردد. هم چنین با انسفالومالیات هاییکه متعاقب انفلونزا، سرخکان، mumps، و سایر انتانات به میان میآیند نیز تشخیص تفریقی گردند. رابیس معمولاً با اعراض غیر معمول روانی میباشد که امراض روحی در تشخیص تفریقی مرض در نظر گرفته شوند. شکل پارالیتیک رابیس با Guillian Barre Syndrome تشخیص تفریقی شود.

تداوی رابیس:

هیچ نوع تداوی تأسس یافته برای مرض رابیس موجود نیست. ترکیبی از تداوی های ضد ویروسی، Ketamin و تداوی کوما همه ناکام شده اند.

انذار:

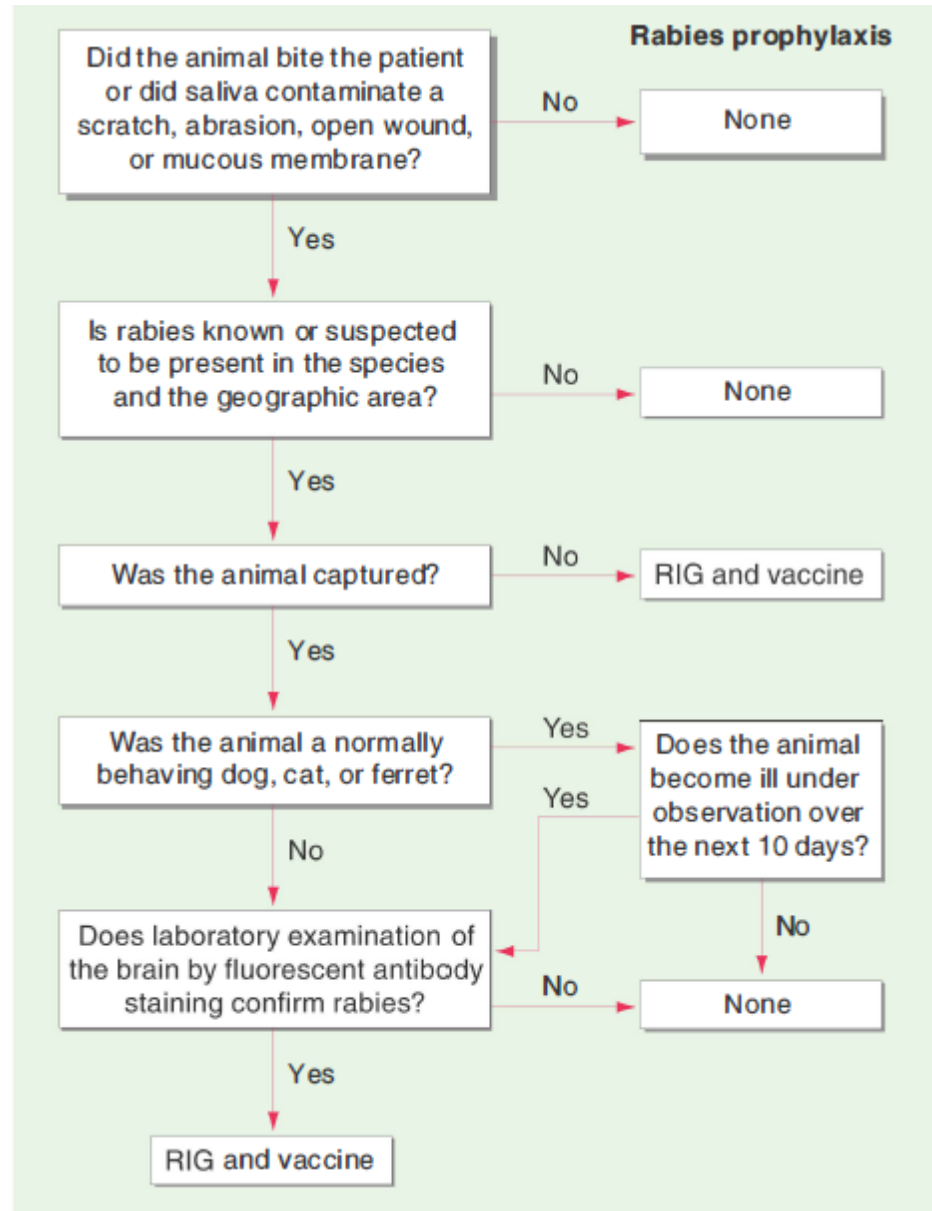
رابیس تقریباً به حیث یک مرض کشنده اما همیشه با وقایه بعد از معروضیت مناسب در جریان دوره تفریح، قابل وقایه و پیشگیری میباشد. صرفاً هفت واقعه بعد از رابیس بطور مستند زنده مانده اند. به استثنای یک واقعه دیگر تمام آنها قبل از شروع مرض واکسین رابیس را اخذ نموده بودند. یگانه واقعه ای که بدون اخذ واکسین زنده مانده بود، انتی بادی های خنثی کننده رابیس در سیر کلینیکی مرض در سیروم و CSF اش در یافت گردیده بود. اکثریت مریضان رابیس با وجود مراقبت های جدی چندین روز بعد از شروع مریضی میمیرند.

وقایه:

وقایه بعد از معروضیت Postexposure Prophylaxis: از آن جایکه هیچ نوع تداوی موثر در رابیس وجود ندارد، وقایه از ایجاد مرض بعد از معروض شدن با حیوان منتن خیلی مهم است. شکل ذیل قدمه های تصمیم گیری وقایه بعد از معروضیت را نشان میدهد. بر اساس تاریخچه معروضیت و معلومات ایپیدیمیولوژیک محلی، دوکتور باید تصمیم اخذ نماید که وقایه بعد از معروضیت (PEP) را آغاز نماید یا خیر. سگ ها، پشک ها و راسو های صحت مند الی مدت ده روز تحت نظارت باشند. در صورتیکه حیوان صحت مند باقی بماند PEP نیاز نیست. اگر اعراض و علائم مرض نزد حیوان ظهور نمود، حیوان فوراً کشته شود و سر آن در یخچال به لابراتوار منتقل گردد و تست های مشخص به منظور تحری و ویروس رابیس (Direct fluorescent Antibody Testing) اجرا گردند. در مناطقی با خطر معروضیت بالا و مناطقی که رابیس سگ ها اندیمیک است بدون انتظار کشیدن برای مواصلت نتایج لابراتوار حیوان، PEP فوراً برای شخص گزیده شده آغاز گردد. اگر نتایج معاینات منفی راپور داده شد، به این معنی است که ویروس رابیس در لعاب دهن حیوان موجود نیست و معافیت دهی (Imunization) توقف داده شود. اگر حیوان بعد از گزیدن فرار نماید در این صورت حیوان rabid تلقی گردیده و فوراً PEP آغاز گردد.

PEP شامل مراقبت از جرحه موضعی و معافیت دهی فعال و معافیت دهی منفعل میباشد. مراقبت از جرحه بسیار اساسی و بنیادی میباشد و خطر منتن شدن را کاهش میدهد. حتی در صورتیکه معافیت دهی به نسبت عدم پوره شدن معیادده روزه نظارت از حیوان به تعویق انداخته شده باشد، در مراقبت از جرحه تاخیر صورت نگیرد. تمام خراشیده گی ها و زخم ها با آب و صابون شستشو گردند. انساج مرده برداشته شوند، واکسین تیتانوس تطبیق گردد و در صورت استطباب انتی بیوتیک آغاز گردد.

تمام کسانی که قبلاً واکسین اخذ نکرده اند (اما نه آنهایی که قبلاً واکسین شده اند) باید بصورت منفعل با Rabies Immune globolin (RIG) معافیت دهی شوند. اگر RIG دفعتاً در دست رس نبود الی هفت روز بعد از شروع واکسین به تعویق انداخته نشود.



بعد از روز هفتم تطبیق واکسین انتی بادی های داخل المنشا تولید میگردند و معافیت دهی منفعل در این وقت مانع تولید این انتی بادی ها خواهدگردید. اگر از نظر اناتومیک مناسب باشد، تمام دوز RIG (20 IU/kg) باید در محل گزیده گی infiltration شود در غیر آن از طریق عضلی زرق گردد. در صورتیکه ساحه گزیده شده وسیع باشد، RIG رقیق گردد و در تمام ساحه گزیده شده infiltration شود تا تمام ساحه گزیده گی را احتوا نماید. اگر معروضیت در غشای مخاطی باشد در این صورت RIG در عضله زرق گردد. واکسین رابیس و RIG نباید در یک طرف در عین ساحه با یک سرنج زرق گردند.

واکسین تصفیه شده و غیر فعال شده رابیس به منظور PEP موجود است. این واکسین خیلی immunogenic است و به مقدار یک ملی لیتر در عضله Deltoid زرق میگردد. زرق این واکسین در روز های سوم، هفتم، چهاردهم، و بیست و هشتم تکرار میگردد. این واکسین در حاملگی مضاد استنباطات نیست. هم زمان با تطبیق واکسین رابیس توصیه کورتیکو ستروئید ها مناسب نیست زیرا تولید انتی بادی را مختل مینماید.

وقایه قبل از معروضیت (Preexposure Rabies Vaccination): واکسینیشن قبل از معروضیت برای تمام کسانی که از نظر شغلی در خطر معروضیت به ویروس اند تطبیق گردد که شامل مسافرینی که به مناطق اندیمیک سفر مینمایند، کارمندان و ترنری و همه کسانی که با حیوانات ناقل رایبیس تماس دارند میباشد. واکسین به مقدار یک ملی لیتر در روز های اول، هفتم و بیست و یکم زرق عضله Deltoid میگردد.

TETANUS

تیتانوس

تیتانوس یک مرض حاد است که با تشنجات عضلات اسکلتی و اختلالات سیستم اعصاب خود کار تظاهر مینماید. این مرض از سبب یک نیوروتوکسین قوی که توسط clostridium tetani تولید میگردد، به میان میآید. این مرض به واسطه واکسینیشن بصورت کامل قابل وقایه است. C. tetani در سراسر دنیا قابل دریافت است، اما تیتانوس معمولاً در نواحی ای واقع میگردد که پوشش واکسینیشن کمتر باشد. در کشور های انکشاف یافته نادر آ مرض در نزد افرادی که واکسین را به شکل کامل اخذ نکرده اند، به وجود میآید. مرض تیتانوس تاسس یافته در هر جایی که واقع شود، یک مرض وخیم و دارای وفیات بلند خواهد بود.

تعریف:

تیتانوس بر اساس زمینه های کلینیکی آن تشخیص میگردد (بعضی اوقات با معاینات لابراتواری و تحری انتان تصدیق میگردد). به منظور ارزیابی کلینیکی و اپیدیمیولوژیکی آن از تعریف واقعه استفاده میگردد. تعریف واقعه برای تیتانوس که از جانب CDC اریه گردیده است طور ذیل میباشد: شروع حاد فرط مقویت (hypertonia) و یا تقلصات درد ناک عضلی معمولاً عضلات الاشه و گردن و تشنجات منتشر و عمومی عضلی، در صورتیکه کدام سبب آشکار دیگر نداشته باشد، عبارت از واقعه کلینیکی تیتانوس میباشد. تیتانوس دوره نوزادی در اطفال توسط WHO طور ذیل تعریف میگردد: واقع شدن یک مرض نزد طفلی که در دوروز اول بعد از تولد دارای قدرت نارمل مکیدن و گریه کردن باشد، اما این

توانایی هارا در روز سوم الی بیست و هشتم حیات خود از دست داده باشد و شخی و تشنجات عضلی نزدش به وجود آمده باشد. تعریف Maternal tetanus یا تیتانوس نزد مادران از جانب WHO عبارت از واقع شدن تیتانوس در جریان حاملگی یا شش هفته بعد از خاتمه حمل (تولد، حادثه، و سقط) میباشد.

عامل مرض:

Clostridium tetani یک انتان چوبک مانند غیر هوازی (انیروب) ، گرام مثبت، و مولد سپور میباشد، سپور آن فوق العاده ارتجاعی بوده و میتواند به ساده گی در محیط تمام نقاط دنیا زنده بماند. سپور انتان در مقابل جوش دادن و مستحضرات ضد عفونی کننده مقاومت دارد. بر علاوه سپور های انتان در امعای تعداد زیاد حیوانات زنده میماند و توسط مواد غایبه شان به محیط طرح میگردد. سپور یا باکتری مستقیماً از طریق خراشیده گی های جلدی، زخم ها، و در نوزادان از طریق قطع کردن ناف داخل بدن میگردد. زمانیکه انتان در محیط انیروبییک مناسب قرار گرفت، ارگانیزم به تکثیر شروع نموده و و توکسین تیتانوس را که یک exotoxin است آزاد مینماید. این توکسین داخل سیستم عصبی مرکزی گردیده و مرض تیتانوس را به میان میآورد. غلظت بسیار کم این توکسین قوی باعث ایجاد مرض میگردد (حد اقل دوز کشنده آن 2.5ng/kg میباشد).

در حدود نزدیک به 20% واقعات تیتانوس هیچ نوع سوراخ دخولی یا زخم در جلد به ملاحظه نمی رسد. خراشیده گی های سطحی نهایت معمول ترین راه دخول انتان در کاهلان میباشد. انتانات عمیق (ناشی از کسر های باز، سقط جنین، زرق ادویه) توام با مریضی بسیار شدید و نتایج خراب میباشد. در نوزادان، انتان در نتیجه قطع نمون ناف که درست مراقبت نشده باشد واقع میگردد. در بعضی کلتورها بالای ناف قطع شده علف و مواد غایبه حیوانات را استعمال مینمایند. ختنه نمودن و سوراخ نمودن گوش ها نیز سبب تیتانوس دوره نوزادی یا neonatal tetanus میگردد.

ایپیدمیولوژی:

بدست آوردن ارقام ایپیدمیولوژیک در رابطه به incidence تیتانوس در سراسر جهان بسیار مشکل است، و تیتانوس بطور رسوا کننده بصورت درست راپور دهی نمی شود و صرف 2-10% واقعات تیتانوس ثبت میشوند. مرگ و میر ناشی از تیتانوس نوزادی یا neonatal tetanus از شروع سال 1980 سالانه به یک میلیون واقعه تخمین شده است. طوریکه پوشش واکسینیشن در سطح دنیا بهبود و توسعه یافته است، تعداد واقعات تیتانوس خصوصاً در میان اطفال و نوزادان نیز کاهش نموده است. در سال 2006 تخمین شده است که در حدود 290000 تن از سبب تیتانوس وفات نموده اند که بیشتر آنها در کشور های جنوب شرقی آسیا و کشور های افریقایی واقع شده اند.

امحای تیتانوس مادران و نوزادان یکی از اهداف عمده سازمان صحتی جهان یا WHO و (Expanded program of Immunization) میباشد. تیتانوس مادران 5% مجموع مرگ و میر مادران را در سال 1990 تشکیل میداد. تیتانوس در خانم های حامله و نوزادان به واسطه معافیت دهی مادران در جریان حاملگی قابل وقایه میباشد که یکی از اجزای بسیار مهم EPI را میسازد. با وجودیکه پوشش معافیت دهی برای مادران و نوزادان در حال افزایش است، تیتانوس هنوز هم یک بار سنگین به دوش سیستم صحتی جهانی میباشد و سالانه سبب مرگ در حدود 180000 تن مریض میگردد.

در جهان انکشاف یافته، تیتانوس یک مرض نادر است. در سال 2007 در مجموع 28 واقعه تیتانوس در ایالات متحده امریکا راپور داده شده است. افراد بالا تر از سن 60 سال در معرض خطر بلند ابتلا به تیتانوس اند زیرا سویه انتی بادی با گذشت زمان کاهش میابند. کسانی که ادویه مخدر زرقی با لاکس هیرویین استفاده مینمایند در معرض خطر بلند مبتلا شدن به تیتانوس اند. در میان سال های 1995 الی سال 2000 در حدود 15-18% انتانات تیتانوس در ایالات متحده امریکا در میان استفاده کننده گان ادویه زرقی راپور داده شده است.

پتوجنیزس Pathogenesis:

انتان C.Tetani دو exotoxin تولید مینماید: 1) Tetanospasmin (2 Tetanolysin). Tetanolysin که مربوط به توکسین های clostridial و streptolysin است، در پتو جنیزس مرض هیچ نقشی ندارد. Tetanospasmin که عموماً بنام tetanus toxin یاد میگردد، یک neurotoxin بوده و سبب تظاهرات کلینیکی در تیتانوس میگردد.

توکسین به واسطه intra axonal transport به هسته حجرات حرکی اعصاب قحفی یا ventral horn نخاع انتقال میگردد. توکسین تیتانوس یک پروتین واحد 150-kDa را تولید مینماید که بعداً این پروتین شکسته شده و یک زنجیر سنگین 100-kDa و یک زنجیر سبک 50-kDa را تولید مینماید که به واسطه disulfide bond و قوه noncovalent به هم متصل میباشند. قسمت نهایی کاربوکسیل زنجیر سنگین با مرکبات مخصوص غشای حجروی presynaptic عصب حرکی وصل میگردد. شواهد نشان میدهد که این اتصال با polysialoganglioside ها و پروتین های غشای حجروی واقع میگردد. این اتصال زمینه را برای داخل شدن توکسین به عصب مساعد میسازد.

زمانیکه توکسین داخل نیورون گردید بشکل retrograde transport pathway به جسم نیورون های حرکی منتقل میگردد. برخلاف سایر مرکبات endosomal که متعاقب داخل شدن به حجره معروض به acidification میگرددند، توکسین تیتانوس به بسیار دقت داخل حجره گردیده و PH محیط نیورون ها را تنظیم نموده و در نهایت از تغییرات conformational ناشی از اسید که منتج به انفجار زنجیر سبک خواهد شد، جلوگیری میگردد.

مرحله بعدی ترانسپورت توکسین تیتانوس کم تر دانسته شده است. توکسین تیتانوس از پروسه Lysosomal نورمال فرار نموده Synapse را عبور نموده و در ساحه نهی کننده presynaptic بین النیورون های نهایی جابجا میگردد. در این جا زنجیر سبک که یک endopeptidase مرتبط به Zinc است، Vesicle-associated membrane protein 2 (VAMP2) که بنام Synaptobrevin نیز یاد میگردد را تخریب مینماید. این مالیکول برای اتصال presynaptic و آزاد شدن neurotransmitter ها ضروری است. بدین گونه توکسین تیتانوس از آزاد شدن transmitter هایی جلوگیری مینماید که ترشحات نهی کننده بین النیورونی را بصورت موثر مسدود مینماید که منتج به فعالیت غیر منظم و غیر قابل کنترل سیستم اعصاب حرکی میگردد. فعالیت مشابه در سیستم autonomic باعث تشنج یا spasm عضلات اسکلتی و تشوشات سیستم اتونوم میگردد. افزایش سویه Catecholamine ها در تیتانوس شدید توام با اختلالات قلبی و عایی میباشد.

تظاهرات کلینیکی:

تیتانوس طیف وسیع تظاهرات کلینیکی را تولید مینماید و به صورت عموم این تظاهرات به دو نوع اند: ۱- تیتانوس عمومی یا generalized tetanus به شمول neonatal tetanus ۲- تیتانوس موضعی یا Local tetanus

تیتانوس موضعی معمولاً خفیف سیر نموده که صرفاً نواحی محدود بدن متأثر میگردد و تنها تشنجات خفیف موضعی عضلات اسکلتی موجود میباشد. در صورتی که ازواج قحفی در تیتانوس موضعی ماووف گردند، تشنجات عضلات مری و حجره واقع گردیده و منتج به Aspiration pneumonia و انسداد طرق هوایی شده که در این صورت اندازمراض فوق العاده خراب میباشد. در صورتی که تیتانوس عمومی یا generalized tetanus انکشاف نموده باشد، ابتدا عضلات وجه و فک (الاشه) متأثر میگرددند. نوزادان معمولاً قادر به مکیدن شیر نمیباشند.

در ارزیابی انداز مرض، سرعت انکشاف تیتانوس مهم است. دوره تفریح (زمان وقوع جرحه الی اولین علامه) و مدت حمله مرض (زمان اولین عرض الی اولین تشنج عمومی) فوق العاده مهم میباشند. زمان کوتاه توام با نتایج خراب میباشد. در neonatal tetanus به هر اندازه ای که سن نوزاد خورد باشد به همان اندازه انداز مرض خراب میباشد.

اولین علائم معمول مرض ^otrismus یا Lockjaw، درد و شخی عضلات، درد پشت (کمر)، و مشکلات در فعل بلع میباشد. در نوزادان مشکلات در مکیدن علامه معمول میباشد. با پیشرفت مرض تشنجات عضلی به میان میآید. تشنجات عمومی عضلات میتواند بسیار درد ناک باشند. معمولاً عضلات حنجره در شروع مرض ماووف میگردند. ماووفیت عضلات حنجره تهدید کننده حیات بوده و سبب انسداد کامل طرق هوایی میگردد. تشنج عضلات تنفسی منتج به عدم کفایه تنفسی میگردد که بدون تهویه میخانیکی سبب معمول مرگ در تیتانوس میباشد. تشنجات قوی عضلی سبب کنده شدن وتر (Tendon) و کسور عظام میگردد.

اختلالات اوتونوم معمولاً در جریان هفته دوم تیتانوس وخیم واقع میگردند، و خطر مرگ ناشی از حوادث قلبی و عایی موجود میباشد. فشار خون معمولاً از فشار بلند الی فشار پایین در حالت تغیر میباشد، اما tachycardia همیشه موجود میباشد. اما بعضاً حجمات bradycardia و بلاک های قلبی واقع شده میتوانند. ستاز معدی معایی، تعرق، افزایش افرازات شزن و عدم کفایه حاد کلیه همه نشان دهنده ماووفیت سیستم اوتونوم میباشد.

تشخیص:

تشخیص تیتانوس بر مبنای علائم کلینیکی استوار است. طوریکه در بالا ذکر گردید، به منظور تشخیص لابراتواری تداوی مرض نباید به تاخیر انداخته شود. کلچر C. Tetani از جرحه تشخیص مرض را تایید مینماید. معاینه سیروم انتی تیتانوس IgG در سمپلی که قبل از تطبیق انتی توکسین یا ایمیونوگلوبولین اخذ گردیده باشد نیز در تشخیص مرض کمک کننده است. سوبه 0.1 IU/ml > سیروم تشخیص مرض را وضع نموده نمی تواند تنها نقش محافظت کننده دارد. معاینه PCR نیز در دریافت توکسین تیتانوس مورد استفاده قرار میگیرد. حالاتی مانند تسمم با Strychnine، عکس العمل دیستونیک با ادویه Antidopaminergic با تیتانوس عمومی یا generalized tetanus تشخیص تفریقی شوند، و هایپوکلسمیا و meningoencephalitis در تشخیص تفریقی با تیتانوس نوزادان در نظر گرفته شوند.

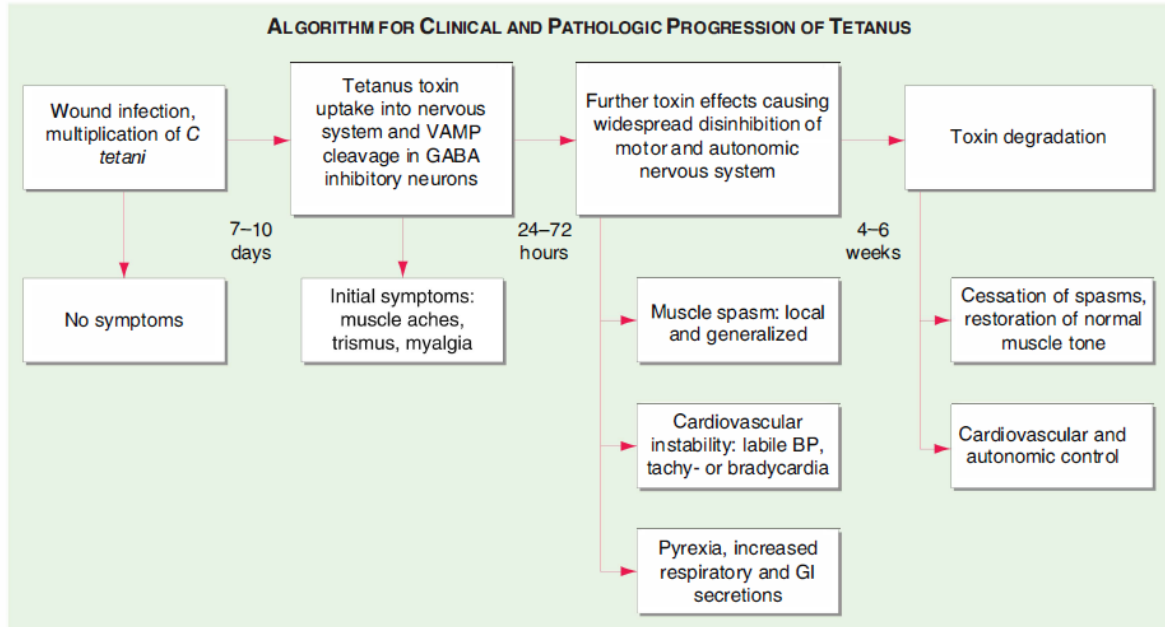


FIGURE 177-1 Clinical and pathologic progression of tetanus. BP, blood pressure; GABA, γ -aminobutyric acid; GI, gastrointestinal; VAMP, vesicle-associated membrane protein (synaptobrevin).

تداوی تیتانوس:

در صورت امکان جرحه شناسایی و پاک گردد. انساج نکروتیک همه برداشته شوند تا محراق انیروبییک انتان پاک شده واز تولید بیشتر توکسین جلوگیری صورت گیرد. Metronidazole به دوز ۵۰۰ ملی گرام هر شش ساعت بعد از طریق وریدی برای مدت هفت روز یک انتی بیوتیک انتخابی است. انتی بیوتیک بدیل penicillin (-100000) است. اما این دوا از نظر تیوری میتواند تشنجات عضلی را تشدید نماید. اگر محراق انتان بصورت کامل مو نگردد مرض تیتانوس مکرر و دومدار میگردد..

انتی توکسین Antitoxin به صورت فوری تطبیق گردد تا توکسین تیتانوس دوران غیر فعال گردد واز اتصال آن به سیستم عصبی جلوگیری شود. دو مستحضر آن به دست رس است: ۱- Human tetanus immunoglobulin (TIG) ۲- equine antitoxin. TIG یک مسحضر انتخابی است، واحتمالاً کمتر با عکس العمل انافیلکتیک توام میباشد. این دوا به مقدار ۳۰۰۰-۵۰۰۰ IU از طریق زرق واحد عضلی تجویز میگردد. یک مقدار کم آن باید در اطراف زخم زرق گردد. Equin antitoxin که به مقدار زیاد در دست رس است، بیشتر در کشور های با عواید کم استفاده میگردد. دوز آن ۱۰۰۰۰-۲۰۰۰۰ U از طریق زرق واحد عضلی یا به دوزهای مکرر بعد از تست حساسیت جلدی تجویز میگردد. بعضی شواهد نشان دهنده نتایج بهتر زرق Intrathecal TIG اند که از پیشرفت مرض جلوگیری مینماید. نتایجی که از مطالعات meta-analysis بدست آمده است نشان میدهد که زرق intrathecal این دوا در کاهلان و اطفال به مقدار ۵۰-۱۵۰۰ IU از پیشرفت مرض جلوگیری مینماید.

تشنجات عضلی به واسطه تجویز دوز های بالای مستحضرات Benzodiazepine کنترل میگردد. کلورپرومازین و فینوباربتال در سراسر جهان به صورت معمول استفاده میگرددند. هم چنین از Magnesium sulfat منحصت سست کننده عضلی (muscle relaxant) استفاده میگردد. مشکل عمده ایکه با تجویز دوز های بالای این ادویه که بتواند تشنجات عضلی را کنترل نماید همانا depression تنفسی است. در جاهایی که منابع محدود است و امکانات تهویه مصنوعی

موجود نیست، تجویز دوز های بلند این ادویه سبب عدم کفایت تنفسی گردیده و سبب مرگ میگردد. انفیوژن propofol نیز بصورت موفقانه تشنجات عضلی را کنترل نموده و آرامش مریض را تامین مینماید.

باز نگهداشتن طرق هوایی در تیتانوس شدید اهمیت فراوان دارد. مریضان در یک محیط آرام و خاموش مراقبت گردند زیرا صدا و روشنی تشنج عضلی را تنبیه مینماید. افزایش شزنی در تیتانوس افزایش نموده و عسرت بلع ناشی از ماوفیت بلعوم به وجود میآید که این حالت سبب افزایش فعالیت عضلات حنجره شده و intubation داخل شزنی را مشکل میسازد. مریضان برای چندید هفته ضرورت به تهویه مصنوعی میداشته باشند. بدین لحاظ tracheostomy میتود معمول قابل استفاده به منظور مصونیت طرق هوایی در تیتانوس وخیم میباشد.

کنترول بی ثباتی قلبی و عایی در تیتانوس شدید مشکل است. نوه سانات سریع در فشارخون و rate قلب واقع میگردد. ثبات قلبی و عایی به واسطه افزایش sedation با sedative ، morphin ، magnesium sulfate و سایر هاتامین میگردد. بر علاوه ادویه ای که مستقیماً بالای سیستم قلبی و عایی اثر دارند (esmolol, calcium atagonists,) و ادویه inotrope (نیز تجویز میگردد.

اختلالات ناشی از تداوی معمول است، این اختلالات شامل thrombophlebitis ناشی از رزقیات دیازپام، پنومونی ناشی از ventilator، انتانات central-line، و septicemia میباشد. در بعضی مراکز طبی وقایه در مقابل ترومبوز اورده عمیقه و ترومبواولیزم معمول است.

شفایابی در تیتانوس از ۴-۶ هفته را در بر میگیرد. مریضان باید دوز ابتدایی مکمل واکسین را اخذ کنند زیرا انتی توکسین یک معافیت زای بسیار ضعیف است و بعد از سپری نمودن انتان طبیعی پاسخ معافیتی ناکافی تولید میگردد.

انذار تیتانوس:

انکشاف سریع تیتانوس توام با مریضی بسیار شدید و انذار خراب میباشد. دانستن زمان شروع مرض و دوره تفریح در پیشگویی انذار مرض با اهمیت اند. برای پیش دآوری انذار مرض یک مودل عالی موجود است. (جدول)

مطالعات نشان دهنده وقوع بیشتر بقایای neurologic در اطفال و نوزادان میباشد. نوزادان در معرض خطر بالای ناتوانی فراگیری درس، تشوشات سلوکی، cerebral palsy و کری میباشد.

TABLE 177-1 FACTORS ASSOCIATED WITH A POOR PROGNOSIS IN TETANUS

Adult Tetanus	Neonatal Tetanus
Age >70 years	Younger age, premature birth
Incubation period <7 days	Incubation period <6 days
Short time from first symptom to admission	Delay in hospital admission
Puerperal, IV, postsurgery, burn entry site	Grass used to cut cord
Period of onset ^a <48 h	Low birth weight
Heart rate >140 beats/min ^b	Fever on admission
Systolic blood pressure >140 mmHg ^b	
Severe disease or spasms ^b	
Temperature >38.5°C ^b	

^aTime from first symptom to first generalized spasm. ^bAt hospital admission.

وقایه:

تیتانوس با مراقبت عالی از جرحه و معافیت دهی یا واکسین نمودن بصورت موفقانه وقایه می‌گردد. ولادت مصوون و پاک، و مراقبت از cord یا ناف، هم چنین واکسین نمودن مادران، از تیتانوس نوزادی یا neonatal tetanus وقایه مینماید. رهنمود های سازمان صحتی جهان یا WHO سه دوز کورس ابتدایی واکسین تیتانوس را برای اطفال نوزاد توصیه مینماید. دوز های Booster در سنین ۴-۷ و سنین ۱۲-۱۵ تطبیق می‌گردد. یک دوز booster نهایی در دوران بلوغ توصیه می‌گردد.