

**فصل یازدهم  
انتروباکتریاسه**

**اهداف فصل**

**دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:**

- در مورد خصوصیات ساختاری و کشت انتروباکتریاسه‌ها توضیح دهند.
- اعضای خانواده انتروباکتریاسه را نام ببرند.
- عوامل بیماریزایی اعضای خانواده انتروباکتریاسه را شرح دهند.
- پاتوژن و بیماریهای ناشی از اعضای خانواده انتروباکتریاسه را شرح دهند.
- روشهای تشخیص، درمان و پیشگیری عفونتهای ناشی از انتروباکتریاسه را توضیح دهند.

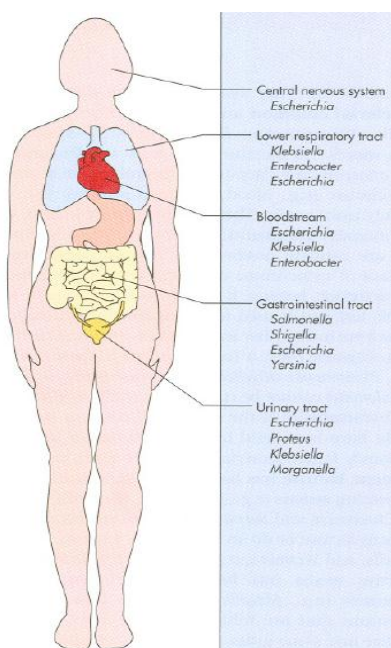
**انتروباکتریاسه**

خانواده انتروباکتریاسه بزرگترین مجموعه ناهمگون از باسیل‌های گرم منفی در پزشکی می‌باشند. حدود ۴۰ جنس و ۱۵۰ گونه از آنها شناسایی شده است. این جنس‌ها براساس مشخصات بیوشیمیایی، ساختمان آنتی‌ژنیک، هیبریداسیون اسید نوکلئیک و تعیین توالی رده‌بندی می‌شوند. با وجود پیچیدگی این خانواده، کمتر از ۲۰ جنس عامل بیش از ۹۵ درصد عفونت‌ها می‌باشند (جدول ۱-۱۱).

جدول ۱-۱۱ انتروباکتریاسیه های مهم از نظر پزشکی
سیتروباکتر فروندی، سیتروباکتر کوزری
انتروباکتر آتروژنز، انتروباکتر کلواکه
اشریشیاکلی
کلبسیلا پنومونیه، کلبسیلا اکسی توکا
مورگانلا مورگانی
پروتئوس میرابیلیس، پروتئوس ولگاریس
سالمونلا اتتریکا
سراشیا مارسسنس
شیگلا سونثی، شیگلا فلکسنری
یرسینیا پستیس، یرسینیا انتروکولیتیکا، یرسینیا پسودوتوبر کلوزیس

انتروباکتریاسه‌ها ارگانسیم‌های فراگیری هستند که در خاک، آب و سبزیجات پیدا می‌شوند و قسمتی از فلور نرمال روده‌ی بیشتر حیوانات و نیز انسان‌ها را تشکیل می‌دهند. این باکتری‌ها بیماری‌های مختلفی در انسان شامل ۳۰ تا ۳۵ درصد کل سپتی‌سمی‌ها، بیشتر از ۷۰ درصد عفونت‌های مجرای ادراری و بسیاری از عفونت‌های روده‌ای را ایجاد می‌کنند.

برخی از ارگانیس‌ها مانند سالمونلا تیفی (*Salmonella typhi*)، گونه‌های شیگلا (*Shigella spp.*) و یرسینیا پستیس (*Yersinia pestis*) همیشه بیماریزا هستند. در حالی که جنس‌های دیگر مانند اشریشیا کلی (*Escherichia coli*)، کلبسیلا پنومونیه (*Klebsiella pneumoniae*)، پروتئوس میرابیلیس (*Proteus mirabilis*)، به عنوان عضوی از فلور نرمال می‌باشند. عفونت‌های ناشی از انتروباکتریاسه، یا از مخازن حیوانی منشأ می‌گیرند یا از حاملان انسانی و یا از طریق گسترش درونی ارگانسیم در بیماران حساس و می‌توانند تقریباً همه قسمت‌های بدن را گرفتار کنند (شکل ۱-۱۱).



شکل ۱-۱۱ شایعترین مکان های عفونت با اعضای متداول انتروباکتریاسیه

### فیزیولوژی و ساختار

اعضای این خانواده اندازه‌ای متوسط دارند به صورت باسیل گرم منفی، غیرمتحرک (شکل ۲-۱۱) و یا متحرک توسط فلاژل پری تریس بوده و نمی‌توانند اسپور تشکیل دهند (شکل ۳-۱۱). همه اعضای گروه به آسانی می‌توانند در شرایط هوازی و بی‌هوازی بروی محیط‌های غیرانتخابی گوناگون مثل آگار خون‌دار و محیط‌های انتخابی مانند مک کانکی آگار رشد کنند.

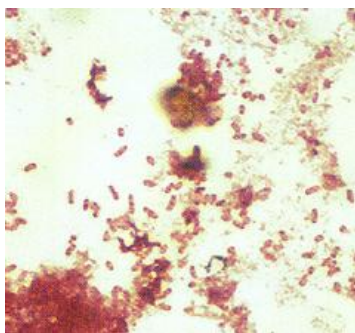
انتروباکتریاسه‌ها دارای نیازهای غذایی ساده هستند. گلوکز را تخمیر و نیترات را احیاء می‌کنند. کاتالاز مثبت و اکسیداز منفی هستند. با استفاده از مشخصات کلنی‌های ایجاد شده توسط اعضاء گروه انتروباکتریاسه روی محیط‌های افتراقی می‌توان سویه‌های تخمیرکننده لاکتوز مانند اشریشیا، کلبسیلا، انتروباکتر (*Enterobacter*)، سیتروباکتر (*Citrobacter*) و سراسیا (*Serratia*) را از سویه‌های فاقد تخمیر لاکتوز مانند پروتئوس، سالمونلا، شیگلا و یرسینیا افتراق داد. از خاصیت مقاومت در برابر نمک‌های صفراوی در بعضی محیط‌های انتخابی، می‌توان پاتوژن‌های روده‌ای را از ارگانیس‌های کم‌نمک (توسط نمک‌های صفراوی مهار می‌شوند) تشخیص داد. برخی از انتروباکتریاسه‌ها دارای کپسول مشخصی بوده (مانند کلبسیلا، انتروباکتر، اشریشیا) در حالی که سویه‌های دیگر توسط لایه لعابی شکل احاطه می‌شوند.

رده‌بندی سرولوژیک انتروباکتریاسه بر پایه سه گروه آنتی‌ژنی بزرگ است: پلی‌ساکراید *O* سوماتیک، آنتی‌ژن‌های *K* کپسولی و پروتئین‌های *H* فلاژلی. در هر جنس آنتی‌ژن اختصاصی وجود دارد اگرچه واکنش متقاطع بین جنس‌های نسبتاً نزدیک به هم

وجود دارد مثل سالمونلا با سیتروباکتر و اشیریشیا کلی با شیگلا. آنتی‌ژن‌ها به وسیله ایجاد آگلوتیناسیون با آنتی‌بادی‌های اختصاصی مشخص می‌شوند. آنتی‌ژن‌های K حساس به گرما ممکن است در شناسایی آنتی‌ژن‌های O ایجاد تداخل نمایند. این مسئله به وسیله جوشاندن ارگانسیم‌ها برای از بین بردن آنتی‌ژن‌های K قابل حل است.

آنتی‌ژن K<sub>1</sub> اشیریشیا کلی که در نیسریا مننژیتیدیس (*Neisseria meningitidis*)، هموفیلوس آنفلوانزا (*Haemophilus influenzae*) و کلبسیلا پنومونیه نیز یافت می‌شود با استرپتوکوکوس پنومونیه واکنش متقاطع دارد. اغلب اعضای انتروباکتریاسیه متحرک هستند، به جز کلبسیلا، شیگلا و یرسینیا.

بسیاری از انتروباکتریاسیه فیمبریه دارند که به ۲ رده طبقه‌بندی می‌شوند. فیمبریه معمولی و پیلی جنسی. فیمبریه معمولی در توانایی باکتری در اتصال به رسپتورهای خاص در سلول نقش دارند در حالی که پیلی جنسی یا پیلی کنژوگاتیو تسهیل کننده انتقال ژن بین باکتری‌هاست.



شکل ۲-۱۱ رنگ آمیزی گرم سالمونلاتیفی از نمونه کشت خون مثبت. به شدت رنگ در دو انتهای باکتری توجه کنید. این رنگ آمیزی دو قطبی از ویژگی انتروباکتریاسه است.



شکل ۳-۱۱ فلاژل پری تریش *E. coli*

### پاتوژنز و ایمنی

فاکتورهای ویروالانس متعددی در خانواده انتروباکتریاسیه مشخص شده است. بعضی از آنها بین همهٔ جنس‌ها مشترک بوده و بعضی در سویه‌های خاصی وجود دارند (جدول ۲-۱۱).

جدول ۲-۱۱ عوامل ویروالانس موجود در انتروباکتریاسه
اندوتوکسین
کپسول
فاز آنتی ژنیک متغیر
کسب فاکتورهای رشد
مقاومت در برابر کشندگی سرم
مقاومت به عوامل ضد میکروبی

### اندوتوکسین

اندوتوکسین یک فاکتور ویرولانسی مشترک بین همهٔ باکتری‌های گرم منفی هوازی و بعضی بی‌هوازی‌ها است. فعالیت این توکسین وابسته به لیپید A لیپوپلی ساکارید است که هنگام لیز سلولی آزاد می‌گردد. بسیاری از تظاهرات سیستمیک عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی که توسط اندوتوکسین ایجاد می‌شود عبارتند از: فعال‌سازی کمپلمان، آزادسازی سایتوکاین‌ها، لکوسیتوز، ترومبوسایتوپنی، انعقاد منتشره درون عروقی، تب، کاهش گردش خون محیطی، شوک و مرگ.

### کپسول

اعضای کپسول دار انتروباکتریاسیه به وسیله آنتی‌ژن کپسولی از فاگوسیتوز در امان می‌مانند. این آنتی‌ژن‌ها با خاصیت ایمنی‌زایی کم از اتصال آنتی‌بادی به باکتری جلوگیری کرده و فعال‌کننده ضعیف کمپلمان هستند. بیماران آنتی‌بادی اختصاصی ضد کپسولی ایجاد می‌کنند بنابراین کپسول نقش حفاظتی دارد.

### تغییر فاز آنتی‌ژنی

بیان آنتی‌ژن H فلاژلی و K کپسولی تحت کنترل ژنتیک ارگانسیم می‌باشد. هر کدام از این آنتی‌ژن‌ها می‌توانند متناوباً بیان شده یا بیان نشوند. این شیوه، باکتری را از مرگ سلولی وابسته به آنتی‌بادی محافظت می‌کند.

### سیستم ترشحی تیپ III

انواع باکتری‌ها دارای سیستم مشترکی برای تحویل ژن‌های ویرولانسی به سلول‌های یوکاریوت می‌باشند. این سیستم که به سیستم ترشحی تیپ III نسبت داده می‌شود که ترشح فاکتورهای ویرولانسی باکتریایی را به درون سلول‌های میزبان تسهیل می‌کند. گرچه فاکتورهای ویرولانسی و اثر آنها در بین باسیل‌های گرم منفی مختلف متفاوت است اما مکانیسم کلی شبیه به هم است. در صورت فقدان سیستم ترشحی تیپ III باکتری ویرولانسی خود را از دست می‌دهد.

### به دام انداختن فاکتورهای رشد

آهن فاکتور مهمی برای رشد باکتری است که به پروتئین‌هایی مثل هموگلوبین، میوگلوبین یا به پروتئین‌های جذب‌کننده آهن مثل ترانسفرین متصل است. باکتری‌ها این اتصالات را به وسیله تولید ترکیبات رقابتی جذب‌کننده آهن مانند سیدروفورهای آئروباکتین و انتروباکتین می‌شکنند. آهن همچنین در نتیجه همولیزین ناشی از باکتری از سلول آزاد می‌شود.

### مقاومت در برابر کشندگی سرم

از آنجایی که بسیاری از باکتری‌ها به سرعت از خون حذف می‌شوند، ارگانسیم‌هایی که بیماری‌زا توانایی ایجاد عفونت‌های سیستمیک را دارند به خاصیت کشندگی سرم مقاوم هستند. اگرچه، کپسول باکتری می‌تواند ارگانسیم را از کشندگی سرم محافظت کند، فاکتورهای دیگری مانع از اتصال ترکیبات کمپلمان به باکتری شده و در نتیجه مانع از حذف توسط کمپلمان می‌گردند.

### مقاومت به عوامل ضد میکروبی

همچنان که آنتی‌بیوتیک‌های جدید به سرعت تولید می‌شوند ارگانسیم‌ها می‌توانند به آنها مقاومت پیدا کنند. مقاومت می‌تواند روی پلاسمیدهای قابل انتقال کد شود و میان گونه‌ها، جنس‌ها و حتی خانواده‌های باکتریایی انتقال پیدا کند.

### اشریشیا کلی

جنس اشریشیا کلی دارای ۵ گونه است که *E. coli* از همه شایع تر و از نظر کلینیکی مهم تر است. این ارگانیسم در ارتباط با بسیاری از بیماری‌ها است از جمله: سپسیس، عفونت دستگاه ادراری (UTI)، مننژیت و گاستروانتریت. همچنین انتظار می‌رود جمعیت سویه‌های ایجاد کننده بیماری توانایی تغییر آنتی‌ژنتیکی را داشته باشند. آنتی‌ژن O، H، K در این باکتری شرح داده شده است و از این آنتی‌ژن‌ها برای کلاس‌بندی سویه‌های جدا شده در اهداف اپیدمیولوژیک استفاده می‌شود.

### پاتوژنز و ایمنی

*E. coli* دارای طیف وسیعی از فاکتورهای بیماری‌زا است. علاوه بر این فاکتورهای کلی که توسط همه اعضاء خانواده انتروباکتریاسه تولید می‌شود سویه‌های اشریشیا برای ایجاد بعضی بیماری‌ها مانند UTI و گاستروانتریت دارای فاکتورهای ویروانس اختصاصی شامل اگزوتوکسین و ادهسین‌ها می‌باشند.

### ادهسین‌ها

*E. coli* توانایی چسبیدن و باقی ماندن در مجرای ادراری یا معدی - روده‌ای را دارد. زیرا در این جایگاهها به سلول متصل شده و مانع عمل پاک‌کنندگی و نیز حرکت مجرای ادراری و یا روده‌ای می‌شود. سویه‌های *E. coli* دارای ادهسین‌های متعدد بسیار اختصاصی هستند که عبارتند از: آنتی‌ژن‌های فاکتور کلنیزاسیون (CFA/III, CFA/II, CFA/I)، فیمبریه چسبنده مهاجم (AAF/III, AAF/I)، پیلی تشکیل‌دهنده دسته (Bfp)، اینتیمین، پیلی p (که به آنتی‌ژن‌های p گروه خونی p متصل می‌شود)، پروتئین Ipa (آنتی‌ژن پلاسمیدی مهاجم) و فیمبریه Dr (که به آنتی‌ژن‌های گروه خونی Dr متصل می‌گردد) می‌باشند.

### اگزوتوکسین‌ها

*E. coli* طیف وسیعی از اگزوتوکسین‌ها را تولید می‌کند که شامل شیکا توکسین (Stx-2-Stx-1)، توکسین مقاوم به گرما (STb-) (STa) و توکسین‌های حساس به گرما (LT-II, LT-I) هستند. علاوه بر این همولیزین‌ها (HLYA) در پاتوژنز بیماری‌های مجرای ادراری ناشی از *E. coli* نقش دارند.

### اپیدمیولوژی

تعداد زیادی *E. coli* در مجرای معدی - روده‌ای وجود دارند و این باکتری‌ها عامل سپتی‌سمی، مننژیت نوزادان، عفونت‌های مجرای ادراری و گاستروانتریت هستند. برای مثال، *E. coli* شایع‌ترین باسیل گرم منفی است که از بیماران دارای سپسیس جدا شده است. *E. coli* مسئول ایجاد بیشتر از ۸۰ درصد عفونت‌های مجرای ادراری اکتسابی و مسئول بیشتر عفونت‌های بیمارستانی است. *E. coli* عامل اصلی گاستروانتریت در کشورهای در حال توسعه می‌باشد. بیشتر عفونت‌ها به استثنای گاستروانتریت و مننژیت نوزادان بصورت دورن‌زاد (اندوژن) هستند. با وجود اینکه *E. coli* به عنوان قسمتی از فلور نرمال میکروبی می‌باشد اما در هنگام نقص ایمنی بیمار ایجاد می‌کند.

## بیماری‌های کلینیکی

### سپتی سمی

بطور تیبیک سپتی سمی توسط باسیل گرم منفی از جمله *E. coli* ایجاد می‌شود و منشاء آن عفونت‌های مجرای ادراری و دستگاه گوارش می‌باشد. مرگومیر ناشی از سپتی سمی *E. coli* برای بیماران با ضعف ایمنی یا عفونت اولیه در شکم یا سیستم عصبی مرکزی بالا است.

### عفونت دستگاه ادراری

بیشتر باسیل‌های گرم منفی که ایجاد عفونت‌های مجرای ادراری می‌کنند از کولون منشاء می‌گیرند و پیشابراه را آلوده کرده و به مثانه صعود کرده و حتی ممکن است به کلیه و پروستات مهاجرت کنند. عفونت مجرای ادراری عفونت بالارونده، اگرچه بیشتر سویه‌های *E. coli* می‌توانند عفونت مجرای ادراری ایجاد کنند اما بیشتر مربوط به گروه‌های سرولوژی خاصی می‌باشد. این باکتری‌ها ویرولان هستند زیرا توانایی تولید آدهسین‌ها را دارند که به سلول‌های مثانه و مجرای ادراری فوقانی متصل می‌شوند (مانع از حذف باکتری در طی دفع ادرار می‌گردد) و همولیزین *HlyA* که اریتروسیت‌ها و سایر سلول‌ها را لیز می‌کند (منجر به آزادی سایتوکاين‌ها و تحریک پاسخ‌های التهابی می‌گردد).

### مننژیت نوزادان

*E. coli* و استرپتوکوک‌های گروه B (*Group B streptococci*) اکثر اوقات سبب عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی در کودکان بیشتر از یک ماه می‌گردند. تقریباً ۷۵ درصد از سویه‌های *E. coli* دارای آنتی‌ژن کپسولی  $K_1$  می‌باشند. این گروه سرمی بطور متداول در مجرای معدای - روده‌ای زنان باردار و نوزادان تازه متولد شده وجود دارد. با این حال دلیل تمایل این گروه سرمی برای ایجاد بیماری در نوزادان مشخص نیست.

### گاستروانتریت

سویه‌های *E. coli* که ایجاد گاستروانتریت می‌کنند به شش گروه تقسیم شده‌اند. آنروتوکسیژنیک (*ETEC*)، آنروتوپاتوژنیک (*EPEC*)، آنروتواینوازیو (*EIEC*)، آنروتوهموراژیک (*EHEC*)، آنرواگریگیتو (*EAEC*).

### EPEC

*E. coli* آنروتوپاتوژنیک، علت اصلی اسهال نوزادان در کشورهای فقیر است. بیماری در بچه‌های مسن‌تر و بالغین اندک است که به دلیل داشتن ایمنی قوی می‌باشد. اگرچه گروه‌های سرمی *O* خاص در ارتباط با شیوع اسهال *EPEC* در پرستاران می‌باشد سروتایپینگ *E. coli* جدا شده بطور اتفاقی یا در طی بیماری آندمیک انجام نمی‌شود. این بیماری به وسیله اتصال باکتریایی به سلول‌های اپیتلیال روده کوچک و سپس از بین بردن میکروویلی‌ها مشخص می‌شود. این میکرو ویلی‌ها روی سطح سلول اپیتلیال با اتصال باکتری به سلول میزبان به وسیله پدستال فنجان‌ی شکل پایه‌ها ایجاد می‌شود. در آغاز اتصال سستی به واسطه پیلی دسته ایجاد شده و به دنبال آن ترشح فعال پروتئین‌ها توسط سیستم ترشحی تیپ III باکتریایی درون سلول اپیتلیال روی می‌دهد. اسهال آبی از مشخصات این بیماری است که به دلیل سوء جذب ناشی از تخریب میکروویلی‌هاست.

### **ETEC**

*E. coli* آنتروتوکسیژنیک، بیماری ایجاد شونده توسط *ETEC* بطور شایع در کشورهای در حال پیشرفت دیده می‌شود. عفونت در بچه‌های جوان کشورهای در حال توسعه یا آنهایی که به این نواحی سفر می‌کنند مشاهده می‌شود. عفونت‌ها بصورت اولیه از طریق مصرف غذا یا آب آلوده با مدفوع کسب می‌شود. انتقال فرد به فرد اتفاق نمی‌افتد.

*E. coli* آنتروتوکسیژنیک دو رده از آنتروتوکسین‌ها را ایجاد می‌کنند: توکسین‌های حساس به گرما (*LT-II*, *LT-I*) و توکسین‌های مقاوم به حرارت (*STa*, *STb*) که *LT-II* با بیماری انسان ارتباطی ندارد.

*LT-I* از نظر عمل و ساختمان شبیه توکسین کلرا است. این توکسین از یک زیرواحد *A* و ۵ زیرواحد *B* یکسان تشکیل شده است. زیرواحدهای *B* به گلیکوپروتئین‌های سطح سلول‌های اپیتلیال روده کوچک متصل می‌گردد که در ادامه اندوسیتوز زیرواحد *A* توکسین *LT-I* از میان غشاء واکوئل انجام می‌شود. زیرواحد *A* دارای فعالیت *ADP* ریپوزیل ترانسفراز بوده و با پروتئین غشایی (*GS*) که آدنیلات سیکلاز را تنظیم می‌کند واکنش می‌دهد.

در نتیجه این واکنش میزان آدنوزین منوفسفات حلقوی و ترشح کلر افزایش پیدا کرده و جذب سدیم و کلر کاهش پیدا می‌کند. این تغییرات سبب ایجاد اسهال آبکی می‌شود. همچنین توکسین، ترشح پروستاگلاندین را تحریک کرده و سایتوکاین‌های التهابی تولید می‌گردد. *STa* به گوانیلات سیکلاز باند شده و سبب بالا رفتن میزان گوانوزین منوفسفات حلقوی و افزایش ترشح مایعات می‌گردد. ژن‌های *LT-I* و *STa* روی پلاسمید قابل انتقال قرار دارند که همچنین توانایی حمل ژن‌های ادهسین را دارد.

گیرنده‌های فاکتورهای کلنیزاسیون، گلیکوپروتئین‌ها هستند. پس از ۱ تا ۲ روز دوره کمون ترشح اسهال توسط *ETEC* شروع شده و بطور متوسط ۳ تا ۴ روز ادامه دارد. نشانه‌هایی از قبیل کرامپ، استفراغ، تهوع و اسهال آبکی شبیه کلرا نشان می‌دهد. اما شدت آنها کمتر می‌باشد. تغییرات هیستولوژیک موکوس روده‌ای و التهاب مشاهده نمی‌شود.

### **EHEC**

*E. coli* آنتروهموراژیک، این سویه‌ها شایع‌ترین سویه‌هایی هستند که در کشورهای توسعه یافته بیماری ایجاد می‌کنند. کمتر از ۱۰۰ باسیل می‌تواند بیماری ایجاد کند. شدت بیماری ایجاد شده توسط گروه *EHEC* از شکل ملایم بیماری و فاقد اسهال تا کولیت هموراژیک شدید با درد شکمی، اسهال خونی و تب مختصر متغیر است. بیشتر از ۵۰ سروگروه *EHEC* جدا شده است. با این حال بیشترین سروتیپی که سبب بیماری انسان در ایالات متحده می‌گردد، سروتیپ *O157:H7* می‌باشد.

سندروم اورمی همولیتیک با نقص کلیوی حاد، ترومبوسیتوپنی و آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک همراه است. این عارضه در ۵ تا ۱۰ درصد از بچه‌های مبتلای بالای ۱۰ سال مشاهده می‌شود. بیماری ناشی از *EHEC* بیشتر در ماههای گرم سال شایع است و بالاترین میزان شیوع آن در بچه‌های بزرگتر از ۵ سال می‌باشد. در بیشتر موارد بیماران از گوشت پخته گاو یا تولیدات گوشتی دیگر، آب، شیر غیرپاستوریزه یا آب میوه، سبزیجات خام و میوه‌ها استفاده کرده‌اند.

در آغاز، در افراد بیمار اسهال غیرخونی همراه با درد شکمی مشاهده می‌گردد. استفراغ در بعضی از افراد دیده شده و طی ۲ روز از آغاز بیماری در ۳۰ تا ۶۵ درصد بیماران به طرف اسهال خونی همراه با درد شکمی پیش می‌رود. در بیشتر افراد درمان نشده نشانه‌های عمده بطور تیبیک پس از ۴ الی ۱۰ روز اتفاق می‌افتد. از این رو سندروم اورمی همولیتیک بخصوص در بچه‌های جوان یک گرفتاری جدی است. مرگ در ۳ الی ۵ درصد از بیماران مبتلا به *HUS* اتفاق می‌افتد و نیز عوارض وخیمی در بیشتر از ۳۰ درصد بیماران رخ می‌دهد.

سویه‌های *EHEC* دارای شیگاتوکسین هستند که ایجاد زخمهای *A/E* روی سلول‌های اپیتلیال می‌کند و دارای پلاسمیدی هستند که ژن‌های دیگر فاکتورهای ویرولانسی را حمل می‌کند. *stx1* مشابه توکسین شیگا است که توسط شیگلا دیسانتری تولید می‌شود. *stx2* دارای ۶۰ درصد هومولوژی با *stx1* است. هر دو این توکسین‌ها توسط باکتریوفاژهای لیزوژنیک کد می‌شوند.

هر دو توکسین دارای یک زیرواحد  $A$  و ۵ زیرواحد  $B$  هستند. زیرواحد  $B$  به گلیکولیپید خاصی روی سطح سلول میزبان که به میزان زیادی در پرزهای روده‌ای و سلول‌های اندوتلیال کلیوی وجود دارد، متصل می‌گردد. زیرواحد  $A$  به ریبوزوم متصل گشته و سنتز پروتئین را مختل می‌کند. در نتیجه تخریب پرزهای روده‌ای میزان جذب کاهش یافته و ترشح مایعات نسبتاً افزایش می‌یابد. سندروم اورمی همولیتیک در ارتباط با تولید توکسین  $Stx_2$  می‌باشد که سلول‌های اندوتلیال گلومرولی را تخریب می‌کند. در نتیجه تخریب کاهش فیلتراسیون گلومرولی و نقص کلیوی حاد رخ می‌دهد. توکسین‌های  $Stx$  ظهور سایتوکاین‌های التهابی را تحریک می‌کنند که در این میان بیان گلیکولیپید  $Gb_3$  افزایش می‌یابد.

### **EIEC**

سویه‌های پاتوژن در ارتباط با سروتیپ‌های  $O_{124}$ ,  $O_{143}$  و  $O_{164}$  هستند. این سویه‌ها از نظر مشخصات فنوتیپی و پاتوژنی به شیگلا شبیه هستند. باکتری توانایی حمله و تخریب اپیتلیوم کولون را دارد و بیماری ناشی از آن با اسهال آبکی همراه می‌باشد. در تعداد اندکی، بیماری به طرف فرم غیرروده‌ای پیش می‌رود که با تب، کرامپ‌های شکمی و مشاهده خون و لکوسیت در نمونه مدفوعی همراه می‌باشد. یک سری از ژن‌های باکتریایی که در روی پلاسمید حمل می‌شوند مسئول تهاجم باکتری به اپیتلیوم کولون می‌باشد. سپس باکتری واکوئل فاگوسیتی را لیز کرده و در سیتوپلاسم سلول شروع به همانندسازی می‌کند. باکتری به واسطه تشکیل دم‌های اکتینی بین سیتوپلاسم و درون سلول‌های اپیتلیال مجاور حرکت می‌کند (شبیه آنچه در لیستریا مشاهده می‌شود). این پروسه تخریب سلول‌های اپیتلیال همراه با فیلتراسیون التهابی می‌تواند به سمت ایجاد زخم کولون پیش رود.

### **EAEC**

*E. coli* آنترواگریگیتیو، سبب اسهال آبکی همراه با دهیدراتاسیون در کودکان کشورهای در حال توسعه می‌شود. باکتری به وسیله اتواگلوتیناسیون همانند آجر روی هم انباشته می‌شوند. این پروسه توسط پیلی دسته که روی پلاسمید حمل می‌شود صورت می‌گیرد. سویه‌های *EAEC* ترشح موکوس را تحریک کرده در نتیجه باکتری‌ها در بیوفیلمی روی اپیتلیوم روده کوچک به دام می‌افتند. کوتاه شدن میکروویلی‌ها، فیلتراسیون تک‌هسته‌ای و خون‌ریزی مشاهده می‌گردد.

### **سالمونلا**

رده بندی جنس سالمونلا نامعلوم است. آنالیز دقیق همولوژی *DNA* نشان داده که این جنس از ۲ گونه تشکیل شده است. سالمونلا انتریکا (*Salmonella enterica*) و شیگلا بنگوری (*Shigella bongori*)، گونه سالمونلا انتریکا به شش زیر گونه تقسیم می‌شود که مهم‌ترین عامل پاتوژن‌های انسانی در اولین زیر گونه یعنی سالمونلا انتریکا قرار دارد.

### **پاتوژنز و ایمنی**

پس از خوردن غذا و عبور آن از معده سالمونلاها می‌توانند به سلول‌های  $M$  در پلاک‌های پیر قسمت انتهایی روده کوچک حمله کرده و همانندسازی این سلول‌ها بطور تیبیک آنتی‌ژن‌های بیگانه را به ماکروفاژهای موجود در زیر لایه، برای پاکسازی و حذف ارائه می‌دهند. اتصال به سلول‌های  $M$  به واسطه فیمبریه اختصاصی گونه صورت گرفته و سپس سیستم ترشچی *Spl.I* باعث القاء ترشح پروتئین‌های سالمونلا به سلول‌های  $M$  می‌شود. در نتیجه بی‌نظمی در اکتین سلول میزبان و بهم خوردن غشاء، اتفاق می‌افتد. به دنبال ناهم‌واری در غشاء، سلول میزبان سالمونلا را در برمی‌گیرد و سالمونلا در سلول فاگوزوم همانندسازی می‌کند. در نتیجه مرگ سلول به سلول‌های اپیتلیال مجاور و بافت لنفاوی انتقال پیدا می‌کند. پاسخ التهابی عفونت را به مجرای معدی -



رودهای محدود می‌کند و سبب آزادسازی پروستاگلاندین و ترشح *cAMP* و مایعات می‌شود. گونه‌های سالمونلا از اسید معده و *pH* اسیدی فاگوزوم به وسیله ژن پاسخ تحمل اسید محافظت می‌شوند. کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز فاکتورهای دیگری هستند که باکتری را از مرگ درون سلولی نجات می‌دهند.

### اپیدمیولوژی

سالمونلا می‌تواند در همه حیوانات از جمله ماکیان، خزندگان، حیوانات اهلی، جوندگان، پرندگان و انسان‌ها کلونیزه شود. انتشار حیوان به حیوان و استفاده از غذاهای آلوده به سالمونلا حیوان را بصورت مخزن باکتری در می‌آورد. گروه‌های سرمی مانند: سالمونلا تیفی و سالمونلا پاراتیفی (*Salmonella paratyphi*) در انسان بیماریزا هستند اما در میزبان‌های غیرانسانی بیماری ایجاد نمی‌کنند. دیگر سویه‌های سالمونلا سازگار با حیوانات هنگامی که انسان را آلوده می‌کنند سبب بیماری شدیدی می‌گردند.

بسیاری از سویه‌ها به میزبان خاصی اختصاص نداشته و سبب بیماری در میزبان انسانی و غیرانسانی می‌گردند. بیشتر عفونت‌ها از مصرف تولیدات غذایی آلوده و در بچه‌ها از طریق مستقیم مدفوعی - دهانی حاصل می‌شود. گسترش بیماری بیشتر در میان بچه‌های بزرگتر از ۵ سال و افراد بالغ بیشتر از ۶۰ سال رخ داده و این افراد بیشتر در طی ماههای تابستان و پاییز هنگامی که غذای آلوده در بیرون از خانه مصرف می‌شود، آلوده می‌گردند. منابع متداول عفونت‌های انسانی، ماکیان، تخم‌مرغ، فرآورده‌های خشک، و غذاهایی که روی سطوح آلوده تهیه می‌شود، می‌باشد. سالمونلاتیفی فاقد مخزن حیوانی است. تخمین زده می‌شود که هر ساله ۲۱ میلیون مورد عفونت در جهان اتفاق می‌افتد. ۲۰۰۰۰۰ مرگ در هر سال رخ می‌دهد. ریسک ابتلا به بیماری در بچه‌هایی که در کشورهای فقیر و در حال توسعه هستند، بیشتر است. دوز عفونی در عفونت‌های سالمونلاتیفی پایین است و بنابراین گسترش فرد به فرد شایع است. برعکس دوز زیاد باکتری برای ایجاد نشانه‌های بیماری لازم است. دوز عفونی برای افراد در معرض خطر کاهش می‌یابد.

### سندروم‌های بالینی

۴ نوع عفونت سالمونلایی وجود دارد: گاستروانتریت، سپتی‌سمی، تب روده‌ای و کلنیزاسیون فاقد علامت.

### گاستروانتریت

شایع‌ترین فرم، سالمونلوز می‌باشد. نشانه‌ها بطور عمومی ۶ تا ۴۸ ساعت پس از مصرف غذا یا آب آلوده ظاهر شده و شامل تهوع، استفراغ و اسهال غیرخونی می‌باشد. تب، کرامپ‌های شکمی، استفراغ، اسهال و میالژی و سردرد نیز شایع می‌باشد. گرفتاری‌های کولونی در شکل حاد بیماری رخ می‌دهد.

### سپتی‌سمی

همه گونه‌های سالمونلا می‌تواند سبب ایجاد باکتری می‌شوند. خطر باکتری می‌سالمونلایی در بیماران سالخورده و کودکان و همچنین بیماران دارای سندرم نقص ایمنی اکتسابی بیشتر است. تظاهرات کلینیکی باکتری می‌سالمونلایی شبیه باکتری می‌سایر گرم منفی‌هاست. عفونت‌های چرکی موضعی در بیشتر از ۱۰ درصد بیماران رخ می‌دهد.

### تب روده‌ای

سالمونلا ایجاد بیماری تب‌داری بنام تب تیفوئید می‌کند. شکل ملایم این بیماری بنام تب پاراتیفوئید خوانده می‌شود که به وسیله سالمونلا پاراتیفی *A*، سالمونلا شوت مولری (*S. schottmuelleri*)، سالمونلا هیرشفلدی (*S. hirschfeldii*) ایجاد می‌شود. برخلاف دیگر عفونت‌های سالمونلایی، باکتری مسئول تب روده‌ای از میان سلول‌های روده‌ای عبور کرده به وسیله

ماکروفاژها در برگرفته می‌شود. این باکتری‌ها پس از انتقال به کبد و طحال و مغز استخوان تکثیر پیدا می‌کنند. ۱۰ تا ۱۴ روز پس از تلقیح باسیل، فرد دچار تب و علامت غیراختصاصی مثل سردرد و بیحالی، آنورکسی و میالژی می‌شود. این علائم برای مدت ۱ هفته یا بیشتر وجود داشته و به دنبال آن نشانه‌های معدی - روده‌ای ظاهر می‌شود. این سیکل با یک فاز باکتری می‌شروع شده و به دنبال آن کلینیزاسیون در کیسه صفرا رخ می‌دهد و سپس روده را دوباره عفونی می‌کند.

### کلینیزاسیون بدون علامت

گونه‌های سالمونلا مسئول تب‌های تیفوئیدی و پاراتیفوئیدی انسانی است. کلینیزاسیون مزمن ۱ سال پس از بیماری علامت‌دار در ۱ تا ۵ درصد بیماران اتفاق می‌افتد. کیسه صفرا در بیشتر بیماران به عنوان محل ذخیره باکتری می‌باشد. کلینیزاسیون مزمن توسط دیگر گونه‌های سالمونلا در کمتر ۱ درصد بیماران اتفاق افتاده و به عنوان منبع مهم عفونت انسانی محسوب نمی‌شوند.

### شیگلا

رده بندی شیگلا بسیار ساده است. شیگلا دیسانتری (*Shigella dysenteriae*)، شیگلا فلکسنری (*S. flexneri*)، شیگلا بوئیدی (*S. boydii*)، شیگلا سونهئی (*S. sonnei*)، شیگلا سونهئی مهمترین عامل ایجاد کننده شیگلوز در جهان صنعتی و شیگلا فلکسنری مهمترین عامل در کشورهای در حال توسعه می‌باشد.

### پاتوژنز و ایمنی

شیگلا به وسیله تهاجم و تکثیر در سلول‌های پایه مخاط کولون بیماری ایجاد می‌کند. پروتئین‌های ژن ساختمانی عامل اتصال ارگانسیم به سلول، تهاجم آن و همانندسازی درون سلولی و انتشار سلول به سلول است. این ژن‌ها روی یک پلاسمید ویرولانسی بزرگ حمل می‌شوند اما توسط ژن‌های کروموزومی تنظیم می‌شوند. از این رو وجود پلاسمید به تهای برای فعالیت ژن کافی نیست. گونه‌های شیگلا ابتدا به سلول‌های موجود در پلاک‌های پیر حمله می‌کنند. سیستم ترشخی تیپ III ترشح چهار پروتئین به درون سلول اپیتلیال و ماکروفاژها را کنترل می‌کند. پروتئین‌ها سبب ناهمواری‌های غشایی در سطح سلول هدف شده و در نتیجه باکتری بلعیده می‌شود. شیگلا توانایی لیز واکوئل فاگوسیتی و همانندسازی در سیتوپلاسم سلول میزبان را دارند. با آرایش دوباره فیلامان‌های اکتین در سلول میزبان، باکتری از میان سیتوپلاسم به طرف سلول‌های مجاور پیش رفته و در اینجا انتقال سلول به سلول اتفاق می‌افتد در نتیجه شیگلا از حذف به واسطه ایمنی محافظت می‌شوند. شیگلا به واسطه ایجاد مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده در نتیجه فاگوسیتوز زنده می‌مانند. این پروسه همچنین منجر به آزادی اینترلوکین یک بتا و در نتیجه آن جذب لکوسیت‌های چندهسته‌ای به سوی بافت عفونی شود. در این تغییرات ثابت دیواره روده بهم خورده و به باکتری اجازه می‌دهد به سلول‌های اپیتلیال عمیق تری دسترسی پیدا کند.

شیگلا دیسانتری اگزوتوکسینی بنام شیگاتوکسین تولید می‌کند. همانند توکسین *EHEC*، توکسین شیگلا دارای یک زیرواحد A و پنج زیرواحد B می‌باشد. زیرواحدهای B به گلیکولیپید سلول میزبان متصل شده و انتقال زیرواحد A به درون سلول را تسهیل می‌کند. زیرواحد A سنتز پروتئین را مختل می‌کند. تظاهرات اولیه فعالیت توکسین صدمه به اپیتلیوم روده است. با این حال در تعداد اندکی از بیماران توکسین شیگلا می‌تواند سبب آسیب به سلول‌های اندوتلیال گلوامرولی و در نتیجه نقص کلیوی شود.

### اپیدمیولوژی

شیگلوز در اصل بیماری کودکان است. ۷۰ درصد از عفونت‌ها در بچه‌های بزرگتر از ۱۵ سال اتفاق می‌افتد. بیماری اندمیک در مردان هم‌جنس‌باز و در شیرخوارگانه‌ها وجود دارد. شیوع اپیدمیک بیماری در مراکز مراقبت روزانه، پرستاران و غیره اتفاق می‌افتد.

شیگلوزیس انتقال مدفوعی - دهانی دارد. در مراحل اولیه به وسیله دست آلوده افراد و کمتر توسط آب و غذا منتقل می‌شود. از آنجایی که کمتر از ۲۰۰ باسیل می‌تواند ایجاد بیماری کند، شیگلوز در جوامعی که استانداردهای بهداشتی در سطح بهداشت فردی پایین است، سریعاً انتشار می‌یابد.

### سندرم‌های بالینی

شیگلوزیس به وسیله کرامپ شکمی، اسهال، تب و مدفوع خونی مشخص می‌شود. نشانه‌های کلینیکی و نشانه‌های بیماری ۱ تا ۳ روز پس از خوردن باسیل اتفاق می‌افتد. باسیل ابتدا در روده کوچک کلونیزه شده و در طی ۱۲ ساعت اول شروع به تکثیر می‌کند. اولین نشانه عفونت اسهال آبکی فراوان بدون نشانه‌های هیستولوژیک ناشی از تهاجم می‌باشد که توسط انتروتوکسین ایجاد می‌گردد. میزان زیادی نوتروفیل، گلبول قرمز و مخاط در مدفوع مشاهده می‌شود. بطور کلی عفونت خود محدود شونده است اگرچه درمان آنتی‌بیوتیکی برای کاهش خطر انتشار ثانویه به اعضای خانواده و دیگران توصیه می‌شود. کلینزاسیون فاقد علامت، در کولون تعداد اندکی بیماران صورت گرفته و به عنوان یک مخزن عفونت محسوب می‌شود.

### یرسینیا

جنس یرسینیا از ۱۱ گونه تشکیل شده است. یرسینیا پستیس، یرسینیا انتروکولیتیکا (*Yersinia enterocolitica*) و یرسینیا سودوتوبرکلوزیس (*Y. pseudotuberculosis*) پاتوژن‌های انسانی کاملاً شناخته شده‌ای هستند.

### پاتوژنز و ایمنی

یرسینیا پستیس پاتوژن بسیار حادی است که سبب بیماری سیستمیک همراه با مرگ و میر فراوان می‌شود. یرسینیا انتروکولیتیکا و یرسینیا سودوتوبرکلوزیس پاتوژن‌های روده‌ای اند که کمتر از گردش خون جدا می‌شوند. هر سه گونه یرسینیا پلاسمیدهای دارای ژن‌های ویروالانس را حمل می‌کنند. مشخصه مهم گونه‌های پاتوژنیک یرسینیا، مقاومت در برابر مرگ فاگوسیتیک می‌باشد. این مشخصه توسط سیستم ترشحی تیپ III ایجاد می‌شود. در تماس اولیه با سلول فاگوسیت، باکتری پروتئین‌هایی را به درون فاگوسیت ترشح می‌کند که چندین پروتئین مورد نیاز برای فاگوسیتوز را دفسفریله می‌کند و به وسیله تخریب فیلامان‌های اکتین سبب آغاز آپتوزیس در ماکروفاژها می‌گردد. سیستم ترشحی تیپ III ترشح سایتوکاین را نیز مهار می‌کند و پاسخ ایمنی التهابی به عفونت را کاهش می‌دهد. یرسینیا پستیس دارای دو پلاسمید اضافی است که ژن‌های ویروالانس را کد می‌کند: ۱- ژن فراکشن یک (*F1*) که کپسول پروتئینی ضد فاگوسیتی را کد می‌کند. ۲- ژن پروتئاز فعال کننده پلاسمینوژن که ترکیبات *C5a* و *C3b* را کاهش داده و از اپسونیزاسیون و مهاجرت فاگوسیت‌ها جلوگیری می‌کند.

ژن *pla* نیز لخته‌های فیبرین را کاهش داده و سبب انتشار سریع یرسینیا پستیس می‌شود. سایر فاکتورهای ویروالانس همراه با یرسینیا پستیس عبارتند از: مقاومت سرمی و توانایی ارگانیزم در جذب آهن آلی با مکانیسم غیروابسته به سیدروفور می‌باشد.

### اپیدمیولوژی

همه عفونت‌های یرسینیا زئونوز هستند و انسان میزبان تصادفی است. دو شکل عفونت یرسینیایی وجود دارد: طاعون شهری که رت‌ها به عنوان مخزن طبیعی محسوب می‌شوند و طاعون جنگلی که سبب عفونت در سنجاب، خرگوش، رت مزرعه و گربه‌های اهلی می‌شود. حیوانات وحشی و پرندگان شکارچی مخازن طبیعی برای یرسینیا سودوتوبرکلوزیس محسوب می‌شوند.

طاعون در کتب قدیمی ثبت شده است. اولین پاندمی طاعون در مصر در ۵۴۱ قبل از میلاد مسیح شروع شده و در تمام شمال آفریقا، اروپا، آسیای مرکزی و جنوبی و عربستان گسترش یافت. در مدت زمان پایان یافتن طاعون در این کشورها تعداد زیادی از

افراد جامعه از بین رفتند. دومین پاندمی طاعون که در سال ۱۳۲۰ شروع شد، بیش از ۵ سال بالاتر از ۲۵ میلیون مرگ، تنها در اروپا رخ داد. پاندمی سوم طاعون در چین در سال ۱۸۶۰ شروع شد و تا آفریقا، اروپا و آمریکا گسترش یافت. طاعون شهری در موش صحرائی مشاهده و در میان رت‌ها یا بین رت‌ها و انسان به وسیله کک گسترش می‌یابد. کک در هنگام تغذیه از خون رت مبتلا، آلوده می‌شود. پس از تکثیر باکتری در معده کک، ارگانسیم می‌تواند به دیگر جوندگان یا انسان‌ها منتقل شود. طاعون شهری با کنترل مؤثر رت‌ها و بهداشت صحیح از بسیاری جوامع حذف شده است. یرسینیا پستیس عفونت‌کننده ای در مخازن حیوانی ایجاد می‌کند. از این رو بیماری انسانی بصورت فرصت‌طلب در نتیجه تماس با جمعیت مخازن بیماری روی می‌دهد. عفونت‌ها در نتیجه مصرف حیوانات آلوده و یا دست زدن به بافت حیوانی آلوده نیز ایجاد می‌شود. اگرچه ارگانسیم بسیار عفونی است اما انتقال انسان به انسان غیرشایع است. مگر این که بیمار دارای بیماری تنفسی باشد. بیشتر مطالعات نشان می‌دهد که عفونت‌ها بیشتر در طی ماه‌های سرد شایع هستند.

### سندرم‌های بالینی

دو شکل عفونت کلینیکی یرسینیا پستیس، طاعون خیارکی و طاعون تنفسی هستند. طاعون خیارکی پس از کمون بیش از ۷ روز پس از گزیده شدن شخص توسط کک عفونی مشخص می‌شود. بیماران تب بالایی داشته و درد خیارک در ناحیه کشاله ران یا زیر بغل وجود دارد. اگر فرد درمان نشود، باکتری می‌ایجاد شده و باعث مرگ در ۷۵ درصد موارد می‌شود. دوره کمون در بیماران مبتلا به طاعون تنفسی کوتاهتر است.

در آغاز بیمار بی‌حالی و تب را از خود نشان داده و علائم تنفسی در طی یک روز پیشرفت می‌کند. بیماران بسیار عفونی هستند و انتقال فرد به فرد توسط آئروسول‌ها رخ می‌دهد. میزان مرگ‌ومیر در بیماران درمان شده مبتلا به طاعون تنفسی بیشتر از ۹۰ درصد است. تقریباً  $\frac{2}{3}$  از همه عفونت‌های یرسینیا انتروکولیتیکا انتروکولیت هستند.

گاستروانتریت بطور تیبیک در نتیجه مصرف تولیدات غذایی آلوده یا آب آلوده بوجود می‌آید. بعد از یک دوره کمون ۱ تا ۱۰ روزه تظاهرات بیماری بصورت اسهال، تب و درد شکمی که به مدت ۱ تا ۲ هفته طول می‌کشد، ظاهر می‌شود. فرم مزمن بیماری می‌تواند برای ماه‌ها ادامه یابد. بیماری انتهای ایلئوم را درگیر کرده و اگر غدد لنفاوی مزانتریک بزرگ شده باشد، می‌تواند سبب آپاندیسیت حاد گردد. یرسینیا انتروکولیتیکا بیشتر در بچه‌ها شایع است و تظاهر آپاندیسیت کاذب یکی از مشکلات این گروه سنی است. یرسینیا سودوتوبرکلوزیس می‌تواند بیماری روده‌ای با تظاهرات کلینیکی مشابه ایجاد کند. دیگر تظاهراتی که در بالغین دیده می‌شود سپتی‌سمی، آرتریت، آبسه‌های درون شکمی، هپاتیت و استئومیلیت می‌باشد.

در سال ۱۹۸۷ اولین بار یرسینیا انتروکولیتیکا به عنوان عامل باکتری می‌وابسته به انتقال خون و شوک اندوتوکسیک گزارش داده شد. از آنجایی که ارگانسیم‌های یرسینیا می‌توانند در ۴ درجه سانتیگراد رشد کنند، این ارگانسیم می‌تواند در فرآورده‌های تغذیه‌ای غنی از خون که آلوده هستند و برای حداقل ۳ هفته خنک نگه داشته می‌شوند، به غلظت توکسیک برسد. استفاده از فرآورده‌هایی که برای مدت کمتری ذخیره شده‌اند می‌تواند مشکل را حل کند. زیرا ارگانسیم‌ها نمی‌توانند در حد توکسیک تکثیر پیدا کنند. با این حال این روش در کمبود متداول فرآورده‌های خونی عملی نیست.

### سایر اعضای خانواده انتروباکتریاسیه

#### کلبسیلا

اعضای جنس کلبسیلا دارای کپسولی ضخیم می‌باشند که مسئول ایجاد ظاهر موکوییدی در کلنی‌های و افزایش ویرولانسی ارگانسیم در محیط زنده می‌باشد. شایع‌ترین عضو این جنس کلبسیلا پنومونیه است که سبب پنومونی لوبار اکتسابی می‌گردد. افراد الکلی و افرادی که عملکرد ریوی ضعیف دارند در معرض خطر بالایی از پنومونی هستند، زیرا توانایی اسپیراسیون دهانی ترشحات از مجرای تنفسی تحتانی را ندارند.

پنومونی ایجاد شده توسط گونه‌های کلبسیلا به فراوانی سبب تخریب نکروتیک فضا‌های آلوئولی تشکیل حفره و تولید خلط همراه با خون می‌گردد. این باکتری همچنین بافت نرم و مجرای ادراری را درگیر می‌کند.

این ارگانسیم قبلاً دنووانیا گرانولوماتیس (*Donovania granulomatis*) نام داشت و سپس کالیماتوباکتریوم گرانولوماتیس (*Klebsiella Calymmatobacterium granulomatis*) نام گرفت و بعد به عنوان کلبسیلا گرانولوماتیس (*Klebsiella granulomatis*) نامیده شد. براساس معیارهای ژنومی و این که ارگانسیم از نظر ابعاد کلینیکی و تغییرات پاتولوژیک شبیه به گونه دیگر کلبسیلاها - کلبسیلا رینواسکلروماتیس (*Klebsiella rhinoscleromatis*) و کلبسیلا اوزونه (*Klebsiella ozaenae*) است، طبقه بندی شد. کلبسیلا گرانولوماتیس عامل اتیولوژیک گرانولومای اینگوئینال است. یک بیماری گرانولوماتوز که روی ناحیه ژینتال و اینگوئینال اثر می‌گذارد، متأسفانه این بیماری برحسب نام قدیمی آن هنوز به نام دنووانوزیس خوانده می‌شود.

کلبسیلا گرانولوماتیس در کشت سلولی در منوسیت‌ها رشد می‌کند ولی در کشت بدون سلول رشد ندارد. تشخیص آزمایشگاهی براساس رنگ آمیزی بافت آلوده با گیسما یا رایت است. ارگانسیم کوچک و باسیلی شکل در سیتوپلاسم هیستوسیت‌ها، پلاسماسل‌ها و سلول‌های لکوسیت چندهسته‌ای دیده می‌شود. از ۱ تا ۲۵ باکتری کپسول دار در هر سلول فاگوسیت کننده دیده می‌شود. گرانولوما اینگوئینال بصورت جنسی و غیرجنسی منتقل می‌شود. بعد از انکوباسیون طولانی مدت برای هفته‌ها تا ماه‌ها ندول زیرجلدی روی ناحیه ژینتال یا اینگوئینال ظاهر شده، ندول بلافاصله پاره شده و یک یا چند ضایعه گرانولوماتوز بدون درد دیده می‌شود که می‌تواند گسترش پیدا کنند و بهم متصل شوند. تأیید آزمایشگاهی گرانولوما اینگوئینال براساس تراشیدن لبه‌های ضایعات است. سپس نمونه جمع‌آوری شده را روی لام قرار داده و با رایت یا گیسما رنگ کرده و دنووان بادی در فاگوسیت تک هسته‌ای دیده می‌شود. تتراسایکلین، اریترومیسین و تری‌متوپریم-سولفامتوکسازول بطور موفقیت‌آمیز برای درمان استفاده می‌شود. پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیک برای جلوگیری و کنترل عفونت هنوز ثابت نشده است.

### پروتئوس

عفونت مجرای ادراری توسط پروتئوس میرابیلیس شایع‌ترین بیماری است که توسط این جنس ایجاد می‌شود. پروتئوس میرابیلیس میزان زیادی اوره‌آز تولید می‌کند که اوره را به دی‌اکسیدکربن و آمونیاک تبدیل می‌کند. این واکنش باعث بالا رفتن pH ادرار شده و تشکیل سنگ‌های کلیوی را تسهیل می‌کند. افزایش pH ادرار برای اپیتلیوم مجرای ادراری سمی است. علی‌رغم گوناگونی سرولوژیک این ارگانسیم‌ها، عفونت در ارتباط با گروه سرمی خاصی نمی‌باشد. علاوه بر این برخلاف *E. coli* پیلی موجود بر روی پروتئوس میرابیلیس ممکن است با افزایش فاگوسیتوز باسیل‌ها و بیروانس این باکتری را کاهش دهد.

### انتروباکتر، سیتروباکتر، مورگانلا و سراثیا

عفونت‌های ایجاد شده توسط انتروباکتر، سیتروباکتر، مورگانلا (*Morganella*) و سراثیا در بیماران دارای ایمنی کامل، نادر است. آنها بیشتر سبب ایجاد عفونت اکتسابی بیمارستانی در نوزادان و بیماران دارای نقص ایمنی می‌شوند. برای مثال سیتروباکتر کوزری (*Citrobacter koseri*) تمایل به ایجاد مننژیت و آبسه‌های مغزی در نوزادان دارد. ارگانسیم نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف مقاوم می‌باشد. مقاومت آنتی‌بیوتیکی مشکل جدی در مورد گونه‌های انتروباکتر است.

## تشخیص آزمایشگاهی

### کشت

اعضای خانواده انتروباکتریاسه به آسانی روی محیط کشت رشد می‌کنند. نمونه‌هایی که بطور طبیعی استریل هستند از قبیل مایع نخاعی و بافت‌های جمع‌آوری شده در طی جراحی را می‌توانند روی محیط کشت آگار خوندار کشت داده شوند. از محیط انتخابی مانند مک کانکی آگار، ائوزین متیلن بلو آگار برای کشت نمونه‌هایی که بطور طبیعی با دیگر ارگانیسیم‌ها آلوده اند، استفاده می‌شود. با استفاده از محیط‌های افتراقی-انتخابی می‌توان سویه‌های تخمیرکننده لاکتوز خانواده انتروباکتریاسه را از غیر تخمیرکننده‌ها افتراق داد.

بدست آوردن یرسینیا انتروکولیتیکا مشکل است زیرا این ارگانیسیم به آهستگی در دماهای انکوباسیون معمولی رشد می‌کند و دمای پایین‌تر را ترجیح می‌دهد که در این دما از نظر متابولیسی فعال‌تر می‌باشد. آزمایشگاه‌های کلینیکی از این خصوصیت بهره می‌گیرند. از این رو نمونه مدفوعی را با سالیین مخلوط کرده و سپس نمونه را در ۴ درجه سانتیگراد به مدت ۲ هفته یا بیشتر قبل از انجام کشت روی محیط آگار نگهداری می‌کنند. غنی‌سازی در سرما رشد یرسینیا را تقویت می‌کند اما دیگر ارگانیسیم‌ها را در نمونه مهار کرده یا از بین می‌برد.

### تشخیص بیوشیمیایی

سیستم‌های تست بیوشیمیایی در حال افزایش می‌باشد و اکنون همه اعضای این خانواده در کمتر از ۲۴ ساعت با یک یا چندین سیستم تشخیصی موجود تجاری قابل شناسایی هستند.

### روش‌های سرولوژیک

تست‌های سرولوژیک برای تعیین مشخصات کلینیکی و برای رده بندی در اهداف اپیدمیولوژیک بسیار مفید می‌باشد. مزیت این روش‌ها محدود است چرا که واکنش متقاطع با دیگر انتروباکتریاسه‌ها و سایر ارگانیسیم‌ها وجود دارد.

### درمان، پیشگیری و کنترل

تجویز آنتی‌بیوتیک برای درمان عفونت‌های ناشی از انتروباکتریاسه باید با تست‌های سنجش حساسیت در آزمایشگاه انجام شود. در حالی که بعضی ارگانیسیم‌ها مانند *E. coli* و پروتئوس میرابیلیس به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها حساس هستند، دیگر باکتری‌ها می‌توانند بسیار مقاوم باشند. علاوه بر این ارگانیسیم‌های حساس که در معرض غلظتی کمتر از غلظت درمانی آنتی‌بیوتیک قرار می‌گیرند به سرعت مقاوم گردند، بطور کلی مقاومت آنتی‌بیوتیکی بیشتر در عفونت‌های اکتسابی بیمارستانی شکل می‌گیرد. درمان آنتی‌بیوتیکی برای بعضی عفونت‌ها پیشنهاد نمی‌شود برای مثال در بیماران مبتلا به گاستروانتریت سالمونلایی یا *E. coli* بیشتر درمان علامتی انجام می‌شود، زیرا مصرف آنتی‌بیوتیک می‌تواند سبب طولانی شدن حاملان مدفوعی این ارگانیسیم‌ها یا افزایش گرفتاری‌های ثانویه شوند.

جلوگیری از عفونت‌های ناشی از انتروباکتریاسه مشکل است. زیرا این ارگانسیم‌ها قسمت بزرگی از جمعیت میکروبی درون‌زاد می‌باشند. برخی از فاکتورهای خطر که باید در عفونت‌ها از آنها خودداری کرد عبارتند از: استفاده آزاد از آنتی‌بیوتیک‌هایی که برای باکتری‌های مقاوم می‌تواند انتخابی باشد، انجام روش‌هایی که به سدهای مخاطی آسیب برساند و استفاده از کاتترهای ادراری و غیره.

کنترل عفونت اگزوزن ناشی از انتروباکتریاسیه از نظر تئوری آسان تر است. برای مثال: منابع آلوده به ارگانیسیمها از جمله سالمونلا به خوبی مشخص است. این باکتریها در ماکیان و تخم مرغ فراوان هستند. با دقت در چگونگی تهیه و خشک نگه داشتن این قبیل غذاها می توان این عفونتها را اندکی کنترل کرد. ارگانیسیم شیگلا که بطور عمده در بچهها دیده می شود، اما انتقال دست - دهانی و مدفوعی که مسئول گسترش عفونت در این گروه است را نمی توان از بین برد. کنترل این عفونتها بطور مؤثر فقط از طریق آموزش و روشهای مناسب کنترل عفونت امکان پذیر است.

واکسیناسیون افراد در معرض خطر به وسیله واکنش کشته شده یرسینیا پستیس مؤثر می باشد. کمپروپویلاکسی افرادی که در تماس نزدیک با افراد مبتلا به طاعون ریوی هستند با تتراسایکلین می تواند مفید باشد. از این باکتری می توان در بیوتروریست استفاده کرد. واکسن زنده خوراکی غیرفعال و نیز واکسیناسیون با آنتی ژن *Vi* خالص نیز محافظت کننده هستند. هر دو واکسن حدود ۵۰ تا ۸۰ درصد مؤثرند. واکسیناسیون در چند دوز انجام می شود و نیاز به یادآور دارد چون ایمنی زایی کوتاه مدت است.

### خلاصه

خلاصه ی اثرشیاکلی	
<p>حداقل پنج گروه عامل گاستروانتریت دارد: (EHEC, ETEC, EPEC, EIEC و EAEC) EHEC بطور معمول عامل کولیت خونریزی دهنده و سندرم اورمی همولیتیک می باشد منژیت نوزادان (توسط <i>E. coli K<sub>1</sub></i>) عفونت های داخل شکمی</p> <p><b>تشخیص</b> رشد سریع روی محیطهای کشت عمومی و اختصاصی</p> <p><b>درمان، پیشگیری و کنترل</b> بطور معمول درمان علامتی است مگر اینکه بیماری منتشر باشد آنتی بیوتیک درمانی پس از انجام تست حساسیت آنتی بیوتیکی روشهای کنترل عفونت برای پیشگیری از عفونتهای بیمارستانی پخت کامل مواد غذایی بخصوص گوشت ها</p>	<p><b>فیزیولوژی و ساختار</b> باسیلهای گرم منفی بیهوازی اختیاری تخمیر کننده، اکسیداز منفی لیپولی ساکارید شامل آنتی ژن سوماتیک و اندوتوکسین است</p> <p><b>ویرولانسی</b> اندوتوکسین، سدهای نفوذ پذیر غشای خارجی ادھزین ها اگزوتوکسین ها عوامل مهاجم</p> <p><b>اپیدمیولوژی</b> بیشترین باسیل گرم منفی هوازی در روده است بیشترین عامل عفونتهای اندوزن می باشد سویه های عمل گاستروانتریت اغلب اگزوزن هستند</p> <p><b>بیماری</b> باکتری می عفونت دستگاه ادراری که می تواند به کلیه یا پروستات گسترش یابد</p>

<b>خلاصه ی سالمونلا</b>	
<p><b>بیماری</b> کلنیزاسیون باکتری بدون علامت تب روده ای انتریت همراه با تب، تهوع، استفراغ، اسهال خونی یا غیر خونی و کرامپهای شکمی باکتری می</p> <p><b>تشخیص</b> کشت مدفوع بر روی محیطهای انتخابی و افتراقی</p> <p><b>درمان، پیشگیری و کنترل</b> درمان آنتی بیوتیکی برای انتریت بعلت طولانی شدن دوره بیماری توصیه نمی شود عفونت با سالمونلا تیفی، پارا تیفی و سایر عفونتهای منتشر با آنتی بیوتیکهای مناسب (فلوروکویینولونها، کلرامفنیکل، تری متوپریم-سولفامتوکسازول و سفالوسپورینهای با طیف وسیع) بسیاری از عفونتها بوسیله پخت کامل غذا کنترل می شود حاملین سالمونلا تیفی و پارا تیفی باید شناسایی و درمان شوند واکسیناسیون بر علیه سالمونلا تیفی در مسافران به مناطق اندمیک خطر بیماری را کاهش می دهد</p>	<p><b>فیزیولوژی و ساختار</b> باسیلهای گرم منفی بیهوازی اختیاری تخمیر کننده، اکسیداز منفی لیپوپلی ساکارید شامل آنتی ژن سوماتیک و اندوتوکسین است بیش از ۲۵۰۰ سروتیپ دارد</p> <p><b>ویرولانسی</b> قادر به تحمل اسید و زیکول های فاگوسیتیک است می تواند از روده به سایر بخشهای بدن انتشار یابد اندوتوکسین</p> <p><b>اپیدمیولوژی</b> بیشترین عفونتها بعلت خوردن محصولات غذایی آلوده (تخم مرغ، گوشت ماکیان و محصولات لبنی) ایجاد می شود انتقال مستقیم مدفوعی- دهانی در کودکان دیده شده است سالمونلا تیفی و سالمونلا پارا تیفی از عوامل مهم بیماری در انسان محسوب می شوند بیماری در افراد در معرض خطر با خوردن غذای نیم پخته ایجاد می شود عفونت در سراسر دنیا و بیشتر در فصول گرم سال روی می دهد</p>
<b>خلاصه ی شیگلا</b>	
<p>تعداد ارگانسمی که بیماری ایجاد می کند کم است بیماری در سراسر دنیا روی می دهد اما فصلی نیست</p> <p><b>بیماری</b> گاستروانتریت (شیگلوز) معمول ترین شکل بیماری اسهال آبکی که پس از ۱-۲ روز کرامپهای شکمی و تنسم ظاهر می شود تعداد کمی از افراد ناقلین بدون علامت هستند شکل شدید بیماری توسط شیگلا دیسانتری ایجاد می شود</p> <p><b>تشخیص</b> کشت مدفوع بر روی محیطهای انتخابی و افتراقی</p> <p><b>درمان، پیشگیری و کنترل</b> درمان آنتی بیوتیکی دروه بیماری وریش باکتری را کوتاه می کند درمان آنتی بیوتیکی مناسب پس از انجام تست آنتی بیوگرام درمان تجربی با فلوروکویینولونها و تری متوپریم-سولفامتوکسازول بسیاری از عفونتها بوسیله پخت کامل غذا کنترل می شود کنترل بیماری با بکار گیری اصول اولیه بهداشتی مانند شستن دستها امکان پذیر است</p>	<p><b>فیزیولوژی و ساختار</b> باسیلهای گرم منفی بیهوازی اختیاری تخمیر کننده، اکسیداز منفی چهار گونه از آن شناخته شده: شیگلا سونه ئی عامل بیشتر عفونتها در کشورهای پیشرفته، شیگلا فلکسنری در کشورهای در حال پیشرفت، شیگلا دیسانتری عامل شدیدترین عونتها و شیگلا بویدی که بطور معمول جدا نمی شود</p> <p><b>ویرولانسی</b> اندوتوکسین، عوامل چسبندگی و تهاجم و قدرت تکثیر درون سلولی اگزوتوکسین شیگلا دیسانتری مانع سنتز پروتئین شده و سلول اندوتلیال را تخریب می کند عامل کولیت همولیتیک و سندرم اورمی همولیتیک هستند</p> <p><b>اپیدمیولوژی</b> انسان تنها مخزن باکتری است انتقال فرد به فرد و مدفوعی-دهانی است بیماران در خطر عبارتند از: کودکان کم سن در مراکز نگهداری، اعضای خانواده این کودکان، پرستاران و مردان همجنس باز</p>



<b>خلاصه ی یرسینیا</b>	
<p>سایر عفونتهای یرسینیا از طریق غذا یا خون آلوده منتقل می شود</p> <p style="text-align: center;"><b>بیماری</b></p> <p>یرسینیا پستیس عامل طاعون خیارکی و طاعون ریوی با میزان بالای مرگ و میر</p> <p>سایر یرسینیا ها عامل گاستروانتریت هستند</p> <p>بیماری روده‌های در کودکان با بزرگ شدن غدد لنفاوی مزانتریک و علایمی مشابه آپاندیسیت همراه است</p> <p style="text-align: center;"><b>تشخیص</b></p> <p>باکتری روی بسیاری از محیطها رشد می کند. انکوباسیون طولانی در سرما (۴ درجه) برای جداسازی انتخابی</p> <p style="text-align: center;"><b>درمان، پیشگیری و کنترل</b></p> <p>عفونتهای یرسینیا پستیس با استرپتومایسین، تتراسیکلین، کلرامفنیکل یا تری متوپریم-سولفامتوکسازول درمان می شوند</p> <p>عفونتهای گوارشی ناشی از سایر گونه های یرسینیا خود محدود شونده هستند. اگر درمان آنتی بیوتیکی لازم باشد از سفالوسپورینهای با طیف وسیع، کلرامفنیکل، تتراسیکلین ها و تری متوپریم-سولفامتوکسازول استفاده می شود.</p> <p>طاعون با کنترل جمعیت جوندگان و استفاده از واکسن در افراد در خطر کاهش یافته است</p> <p>سایر یرسینیاها با تهیه مناسب مواد غذایی کنترل می شوند</p>	<p style="text-align: center;"><b>فیزیولوژی و ساختار</b></p> <p>باسیلهای گرم منفی بیهوازی اختیاری</p> <p>تخمیر کننده، اکسیداز منفی</p> <p>غشای خارجی باکتری را به خشکی حساس می کند</p> <p>یرسینیا پستیس با کپسول پوشیده شده است</p> <p>بعضی از یرسینیاها (یرسینیا اتر و کولیتیکا) در سرما رشد می کنند</p> <p style="text-align: center;"><b>ویرولانسی</b></p> <p>کپسول یرسینیا پستیس ضد فاگوسیتوز است</p> <p>مقاوم به اثر کشندگی سرم</p> <p>دارای اندوتوکسین، عوامل چسبندگی، فعالیت سلول کشی، مانع از مهاجرت فاگوسیت کننده ها، بلعیده شدن و تجمع پلاکتها می شود</p> <p style="text-align: center;"><b>اپیدمیولوژی</b></p> <p>یرسینیا پستیس عامل بیماری زئونوز و انسان میزبان اتفاقی است. میزبان طبیعی: رت، سنجاب، خرگوش و حیوانات اهلی هستند</p> <p>بیماری از طریق گاز گرفتن و تماس مستقیم با بافت آلوده منتقل می شود. انتقال شخص به شخص در بیماران مبتلا به عفونتهای تنفسی از طریق آئروسول انجام می شود.</p>