

المتفطرات Mycobacterium

فصيلة المتفطرات

Mycobacteriaceae

- المتفطرة السلية M. tuberculosis
- المتفطرة البقرية M. bovis
- المتفطرة الجذامية M. leprae
- المتفطرات اللانموذجية Atypical mycobacteria

فصيلة المتفطرات

Mycobacteriaceae

- تضم هذه الفصيلة جنسا "واحدا" و هو جنس المتفطرات **Mycobacterium** .
- أهم أنواع جنس المتفطرات :
- المتفطرة السلية **M. tuberculosis** (تسبب داء السل) .
- المتفطرة البقرية **M. bovis** (تسبب أمراضاً في المواشي) .
- المتفطرة الجذامية **M. leprae** (تسبب داء الجذام) .
- المتفطرات اللانموذجية **Atypical mycobacteria** (تسبب ذات الرئة , التهاب العقد اللمفية , تقرحات جلدية) .

الصفات العامة لفصيلة المتفطرات :

- عصيات بطول 3 - 5 ميكرومتر و عرض 0,2 - 0,3 ميكرومتر .
- غير متحركة , غير مبدرة , عديمة المحفظة .
- تتصف بأنها تتلون بشكل سيء بملون غرام (إيجابية الغرام) .
- تتلون بشكل جيد بملون تسيل - نلسن **Ziehl - Neelson** , عندما تتلون بالفوكسين بلون أحمر يصعب ازالته بالحمض و لذلك تُعرف بالجراثيم المقاومة للحمض **Acid Fast Bacillus (AFB)** .

المتفطرة السلّية *Mycobacterium tuberculosis*

عصيات السل (T.B) *Tuberculosis bacillus*

عصيات الدرّن *Tubercle bacilli*

عصيات كوخ , *Bacillus of Koch , Koch's bacillus* (BK)

عصيات السلّ البشريّة

لمحة تاريخية :

- مرض أصاب الإنسان منذ فجر التاريخ (ذكر عند الفراعنة) .
 - من أخطر الأمراض التي أرعبت البشرية .
 - اكتشفها العالم روبرت كوخ *Robert Koch* عام 1882 عند مريض مصاب بالسل و حصل على جائزة نوبل عام 1905 .
 - استطاع العالمان الفرنسيان كالميت و غيران *Calmette – Guerin* عام 1921 من اكتشاف لقاح السلّ في فرنسا , والذي يعرف بلقاح *BCG (Bacille Calmette – Guerin)*
 - استطاع العالم واكسمان *Waksman* عام 1946 من تطبيق الستربتوميسين للمرة الأولى في معالجة داء السلّ (حائز على جائزة نوبل عام 1952) .
- أولاً - الصفات العامة لعصيات السلّ :

1 - الشكل : مماثل للمتفطرات .

2 - الزرع : جراثيم هوائية مجبرة يتميز زرعها بثلاث صفات رئيسية :

- لا تنمو على المستنبتات العادية مستنبتها المفضل مستنبت لوفنشتاين - جنسن
- Lowenstein – Jensen* * .

- تنمو ببطء زمن انقسامها بين 18 - 20 ساعة يحتاج زرعها من 15 - 30 يوماً بدرجة 37°
- شكل مستعمراتها مميز , خشنة تشبه رأس القرنييط , عاجية اللون , لا تستحلب بالماء , أبعادها من 2 - 3 مم (في حال ظهور مستعمرات ملساء خلال 5 - 8 أيام و تستحلب بالماء و ذات أصباغ حمراء أو صفراء قد تكون متفطرات لا نموذجية) .

3 - الصفات الحيوية :

- حساسة للحرارة تقتل بالبسترة (75° لمدة 15 ثانية) .
- تقتل بالمطهرات (الكحول , صبغة اليود , هيبوكلوريت) خلال 5 دقائق .
- تعيش عدة أيام في العينات المرضية (القشع , البصاق) .

* مستنبت لوفنشتاين-جنسن: مكون من غراء , بطاطا , بيض , فوسفات اسبارجين وجليسرين وملون هو خضرة المالاكيت *Malachite green* .

ثانياً - العوامل الإمراضية لعصيات السل :

- تحتوي العصيات السلّية في جدارها على شحوم بنسبة 60 % أهم ما فيها حمض الميكوليك Mycolic Acid الذي يغلف و يحمي طبقة الـ Peptioglycan و هو المسؤول عن القدرة الإمراضية لهذه الجراثيم كالتالي :
- يقاوم الحموض و الأسس و يمنعها من قتل هذه الجراثيم .
 - يلعب دوراً أساسياً في عملية تلوين هذه الجراثيم .
 - تقوم البالعات ببلعمة هذه الجراثيم , و لكن حض الميكوليك يقاوم عملية الأكسدة التي تقوم بها البالعات للقضاء على هذه الجراثيم و بالتالي تبقى هذه الجراثيم حية و تتكاثر ببطء داخل البالعات .
 - يقاوم عمل الأضداد و بالتالي لن يكون لها تأثير على الجرثوم .
 - يقاوم العديد من الصادات و لذلك معظم الصادات المعروفة عديمة التأثير بعصيات السلّ .

ثالثاً - أمراض عصيات السلّ :

1- الوبئيات :

- تسبب هذه الجراثيم داء السل (أو التدرن) Tuberculosis .
- حسب منظمة الصحة العالمية عام 2005 تبين أن ثلث سكان العالم تعرضوا للعدوى بعصيات السلّ و لكن جهاز المناعة يتصدى للجرثوم و يمنع ظهور المرض عند معظم البشر باستثناء بعض الأشخاص (هؤلاء غير معديين) .
- يحدث سنوياً 100 مليون إصابة في العالم يتطور منها إلى إصابة فعالة نشيطة نحو 10 % و هؤلاء يلقون حتفهم خلال أشهر حتى 5 سنوات إذا لم تتم معالجتهم و هؤلاء الأشخاص ينقلون العدوى للآخرين .
- كل مصاب إصابة فعالة يعدي 20 - 25 شخصاً قبل أن يموت .
- يبلغ عدد المصابين في العالم إصابة فعلية نحو 35 - 40 مليون نسمة يموت منهم سنوياً حوالي 2 - 3 مليون إنسان .

2- العدوى :

- تحدث العدوى بنسبة 97 % عن طريق جهاز التنفس بواسطة استنشاق الرذاذ المتناثر من أفواه المصابين بالسلّ الرئوي (سعال , عطس , بصاق أثناء الكلام) و تبقى عصيات السلّ حية و فعالة معلقة بالهواء لعدة ساعات و عدة أيام في العينات المرضية (البصاق , القشع) .
- كما يمكن أن تحدث العدوى عن طريق جهاز الهضم باستعمال أدوات مريض ملوثة بهذه الجراثيم (معالق , أكواب , شووك , ...) أو مواد غذائية ملوثة برذاذ أو عطاس أو سعال مصاب بداء السلّ .
- بتناول حليب ملوث و غير مبستر (أبقار مصابة بعصيات السلّ البقرية) أو مشتقات الحليب غير المبسترة و نسبة الإصابة بعصيات السلّ البقرية 1 % .

3- العوامل المساعدة لحدوث الإصابة الفعالة بعد العدوى :

- الاختلاط الوثيق أو المتكرر بالمصابين .
- الفقر و سوء التغذية .
- المصابون بعوز مناعي (مرضى الايدز AIDS) , مرضى السرطانات .
- الداء السكري , مدمني المخدرات و الكحول .
- تناول الأدوية الستيرويدية (مشتقات الكورتيزون) .
- أمراض الكلية المزمنة و القصور الكلوي .
- هذه العوامل جميعها تضعف مناعة الجهاز المناعي مما يسهل تطور المرض .

4- اعضاء الأكثر تعرضاً للإصابة بداء السل :

- الرئتين
- العقد اللمفية (ورم , تقيح)
- العظام و المفاصل (تورم المفاصل , التهاب العظام و النقي , سلّ الفقرات داء بوت Pott's)
- السحايا (التهاب السحايا)
- الجلد
- الأمعاء (اسهال مزمن , نقص وزن , ألم في البطن)
- الجهاز البولي و التناسلي (السلّ الكلوي)
- القلب (التهاب الشغاف و التامور)
- الجهاز التناسلي (التهاب قناة فالوب عند النساء قد تؤدي إلى العقم)
- غدة الكظر Adrenal (داء أديسون Addison disease)
- و قد ينتشر الجرثوم عن طريق الدوران في الأعضاء خاصة الرئتين , الكبد , الطحال , الدماغ , , بشكل درنات صغيرة (2 - 5 مم) تظهر في الصور اشعاعية كحبات نبات الدخن Millet منتشرة في كافة أنحاء العضو المصاب يُعرف بالسلّ الدخني Miliary tuberculosis (نسبته 1 - 3 %) و هو من أخطر أشكال الإصابة بالسلّ لأنه يسبب انتان دم مميت إذا لم يعالج بسرعة .
- و غالباً ما يصيب الأطفال و المثبتين مناعياً كمرضى AIDS .

5- الآلية الإراضية لعصيات السل :

- عندما تدخل عصيات السل عن طريق الرئتين إلى جسم الإنسان تهاجمها البالعات الكبيرة (خلايا الجملة الشبكية البطانية) و تحيط بها و تتلعمها و تحاول القضاء عليها (تقضي على 70 - 90 % منها) . و لكن أحيانا لا تستطيع القضاء عليها بالكامل (يبقى منها حوالي 10 - 30 % حياً) , بحيث تنتقل بواسطة البالعات إلى العقد اللمفاوية المجاورة (العقد الرقبية , الصدرية , المساريقية) وتؤدي إلى تضخمها .
- خلال 10 أيام تحرض المستضدات السلّية على ظهور لمفاويات قاتلة تذهب لمساعدة البالعات الكبيرة , كما أن بعض البالعات الكبيرة تتحد مع بعضها لتشكل خلايا عملاقة متعددة النوى تعرف بالخلايا نظيرة الظهارية Epithelioid , جميع هذه الخلايا تقوم بمحاصرة عصيات السلّ مشكلة حبيبوم Granuloma (درنة Tubercule) الغاية منه القضاء على هذه العصيات .
- تشكل هذه المرحلة ما يعرف بالخمج البدئي Primo-infection أو السلّ البدئي Primary tuberculosis , وغالبا ما تكون هذه المرحلة كافية للحد من الخمج و القضاء عليه في معظم الحالات .
- و يمكن معرفة حدوث الخمج البدئي بإجراء تفاعل السلّين (بعد 4 - 8 أسابيع من حدوث الخمج البدئي) حيث يصبح إيجابيا في هذه المرحلة .
- عادة هذه الدرنة (الحبيبوم) تتليف و تتكيس و ترتشف ولا يحدث منها أي ضرر , و قد تختفي الجراثيم كليا (10 % من الأشخاص) أو يبقى بعضها هاجعا في هذه البؤرة البدئية لمدة سنوات و أحيانا طيلة حياة الإنسان و يعرف بالسلّ الكامن Latent T.B (نسبته 90 %) دون أن يترافق بأعراض سريرية .
- و لكن عند 5 - 10 % من الأشخاص يمكن لهذه الجراثيم الهاجعة (السلّ الكامن) أن تنشط بعد أشهر أو سنوات أو عقود لتحدث إصابة فعالة نشيطة نتيجة عوامل داخلية أو بسبب ضعف المناعة و مرض AIDS أو غيرها , حيث تتكاثر هذه الجراثيم و تشكل عدد من الدرنات تنتشر في الرئتين ثم تتفتح هذه الدرنات لتخرج منها الجراثيم و تنتشر في كافة أنسجة الرئتين تاركة مكانها كهوفا رئوية مليئة بالجراثيم تنطرح أثناء السعال و العطس في الهواء (يقدر عدد عصيات السل في كهف قطره 2 سم بحوالي مليار عصية) , و في هذه الحالة يصبح المرض نشيطا و فعالا (السلّ النشط Active T.B) , و قد ينتشر الجرثوم عن طريق الدوران إلى كافة أنحاء الجسم ليسبب السلّ الدخني Miliary tuberculosis , في هذه المرحلة يكون المرض معدياً و يجب معالجته .
- إن المناعة في داء السلّ هي مناعة خلوية حيث تلعب اللمفاويات التائية و البالعات الكبيرة دورا أساسيا في مقاومة عصيات السلّ و يبدو أن الأضداد دورها ضعيفا في هذا المرض .

6- الأعراض السريرية لداء السل الرئوي :

- إن الإصابة الرئوية بعصيات السل هي الأكثر شيوعا من بقية الأعضاء .
- حضانة بين 1 - 3 أشهر و أحيانا تمتد لسنوات .
- ارتفاع حرارة 38 مع تعرق ليلي .
- سعال مستمر لأكثر من ثلاثة أسابيع مع قشع دموي و ضيق في النفس .
- نقصان الوزن (نحول) مع شحوب و نقص الشهية للطعام .
- التعب لأقل مجهود (اللهاث) .

7 - الأعراض السريرية لداء السلّ خارج الرئة :

- ارتفاع حرارة مستمر 38°

- تعرق ليلي

- فقدان الوزن

- أعراض و ألم مكان توضع الإصابة

ثالثاً - التشخيص المخبري لعصيات السلّ :

1 - البحث عن الجرثوم في العينات المرضية (قشع , بول , سائل دماغي شوكي , براز...) بعد تلوين

العينات بملون تسيل-نلسن تبدو هذه الجراثيم عند فحصها بالمجهر بالعدسة الغاطسة ملونة بملون

أحمر بينما بقية عناصر المحضر من خلايا و كريات بيضاء و بقية الجراثيم الأخرى ملونة باللون الأزرق .

2 - زرع العينات على مستنبت لوفنشتاين - جنسن , تظهر المستعمرات خلال 15 - 30 يوماً بدرجة 37° .

3 - تفاعل السلّين Tuberculin test* : مادة السلّين مادة مستخلصة من مزروع عصيات السل ,

يحقن 0.1 سم منها في الأدمة تحت جلد الإنسان و تقرأ النتائج بعد 24 - 48 ساعة كما يلي :

- إن التفاعل الإيجابي يكون بإحمرار مكان الحقن بقطر ≤ 10 و هو دليل على تعرض سابق

أو حالي لعصيات السل (ملقح , حدوث خمج بدئي , إصابة كامنة , إصابة ناشطة) و التفاعل

الإيجابي لا يحدد فيما إذا كانت الإصابة كامنة Latent أو إصابة ناشطة Active يمكن أن تنقل

العدوى للآخرين .

- أما التفاعل السلبي فيكون بعدم إحمرار مكان الحقن أو أن الإحمرار بقطر ≥ 5 مم و هو دليل على

عدم تعرض العضوية لعصيات السلّ .

- عند الأشخاص الأصحاء الذين لا يشتكون من أية أعراض مرضية , إن أهمية هذا التفاعل في سلبيته

حيث ينفي تعرضهم لعصيات السلّ .

- في المراحل المتقدمة جداً من الإصابة بداء السلّ أو السلّ الدخني أو عند المرضى المثبطة مناعتهم

كمرضى AIDS يكون تفاعل السلّين سلبياً لعدم وجود رد مناعي بسبب انهيار عوامل المناعة لدى

هؤلاء المرضى .

4 - اختبار Quantiferon : Interferon-gamma release assay (IGRA) عندما نضع دم مصاب

بعصيات السلّ (إصابة كامنة أو نشيطة) مع مستضدات نوعية مأخوذة من عصيات السلّ , فإن اللمفاويات

الموجودة في الدم و التي سبق و تعرفت على عصيات السلّ تتعرض بهذه المستضدات و تقوم بتحرير

الأنترفيرون غالباً بكميات كبيرة تقاس بطريقة ELISA بالمقارنة مع شاهد سليم :

- هذه الطريقة بشكل مماثل لاختبار السلّين لا يمكن أن تفرق بين الإصابة الكامنة و الإصابة النشيطة .

- تتميز هذه الطريقة عن اختبار السلّين بأن نتائجها لا تتأثر فيما إذا كان الإنسان ملقح ضد السلّ بعكس اختبار

السلّين الذي يعطي نتائج إيجابية في حال كون الإنسان ملقح ضد السلّ .

* - و يعرف باسم : اختبار مانتو Mantoux Test (نسبة للعالم الفرنسي Mantoux) الذي عمل على تطبيق هذا الاختبار عام 1907 و لم

تكن النتائج مرضية بسبب عدم نقاوة مادة السلّين .

- تم تحضير مادة السلّين بشكل نقي من قبل عالمة الأمريكية سايبيرت عام 1935 تحت اسم PPD (Purified Protein Derivative) كما أن

معمل باستور يحضرها حالياً باسم Tuberculine IP₄₈ و بذلك أصبحت نتائج السلّين النقي أكثر نجاحاً و اقناعاً في تشخيص العدوى بداء السلّ .

5 - طريقة التفاعل السلسلي للبوليمراز (PCR) Polymerase chain Reaction تعتمد على كشف الـ DNA الخاص بعصيات السلّ في العينات المرضية و مصل الإنسان حيث حصل على نتائج التحليل خلال 100 دقيقة و تنصح منظمة الصحة WHO بتطبيق هذه الطريقة في المناطق الموبوءة لتطبيق المعالجة الفورية .

6- فحوص متممة :

- التصوير الشعاعي

- الطبقي الطبقي المحوري .

- التحاليل الدموية : سرعة التثفل تكون مرتفعة جداً , تعداد الكريات البيضاء (تزداد نسبة المفاويات)

رابعاً - معالجة داء السل :

- إن تطبيق المعالجة المبكرة تعطي نتائج شفاء تصل إلى 95 % .

- إن أهم الصادات المستعملة : Streptomycin , Isoniazid , Ethionamide , Ethambutol

. Pyrazinamide , Rifampicin

1 - معالجة السلّ النشط Active TB treatment :

- تستمر المعالجة لمدة 6 - 8 أشهر .

- تكون المعالجة بالشكل التالي :

- مشاركة Rifampicin , Pyrazinamide , Isoniazid , Ethambutol لمدة شهرين فقط , ثم يُعطى

Isoniazid , Rifampicin لمدة 4 أشهر .

- يجب مشاركة العلاج بالفيتامينات B₁ , B₆ لتجنب الاختلاطات العصبية .

- نعتبر المريض في حالة شفاء بعودته لنشاطه الطبيعي , و فحوصه المخبرية و الشعاعية سليمة لمدة

شهرين , مع استمرار مراقبة المريض لعدة سنوات خوفاً من نكسة (2 - 3 %) .

2 - معالجة السلّ الكامن Latent TB treatment :

يمكن كشف السلّ الكامن عند شخص ما بتفاعل السلّين أو Quantiferon الإيجابي

- إذا لم نعالج السلّ الكامن فإن 5 - 10 % من الحالات يمكن أن يتحول إلى سلّ نشيط .

- في الولايات المتحدة 13 مليون إصابة بالسلّ الكامن و في العالم 1,7 مليار انسان

- إن معالجة السلّ الكامن تكلف 400 - 600 دولار بينما معالجة السلّ النشط تكلف 18000 دولار

- معالجة السلّ الكامن تحتاج إلى جرعة اسبوعية من Isoniazid + Rifapentine لمدة 12 اسبوع

- مرضى الداء السكري المصابون بالسلّ الكامن معرضين أكثر بثلاث مرات من أمثالهم للإصابة بالسلّ النشط

و يجب على هؤلاء اجراء اختبار السلّين لمعرفة وجود إصابة كامنة عندهم .

- مرضى الإيدز AIDS المصابون بالسلّ الكامن معرضين أكثر 30 مرة من غيرهم للإصابة بالسلّ النشط .

- الصعوبة تكمن بأن المصاب بالسلّ الكامن لا يشكو من أعراض سريرية و الفحوص المخبرية طبيعية

ولا يمكن كشف إصابته بدون اختبار السلّين أو اختبار Quantiferone بالإضافة إلى أن معظم هؤلاء

المرضى لا تُعرف إصابتهم الكامنة إلا عندما تتحول إلى إصابة نشيطة .

- إذا كانت العدوى من مصاب بالسلّ المقاوم لعدة صادات لا جدوى من المعالجة الوقائية السابقة .

3 - معالجة السلّ المقاوم لعدة صادات (MDR-TB) Multidrug – resistant TB treatment :

- وهي مقاومة عصيات السلّ لأكثر من صادة و خاصة الإيزونيازيد و الريفامبسين Isoniazid + Rifampicin معاً
- أسباب ظهور المقاومة :

- اهمال المريض التقيد بالمعالجة , من حيث الجرعات , المدة اللازمة
- عدم توفر الأدوية بشكل كافي , أو اعطاء أدوية غير ملائمة
- أدوية ذات نوعية سيئة .

الأدوية المستخدمة في معالجة السلّ المقاوم لعدة صادات :

Streptomycin
Cycloserine
Capreomycin
Amikacin

مدة المعالجة حوالي 20 - 24 شهراً , ونسبة الشفاء 50 %

كلفة المعالجة للمريض الواحد حوالي 150,000 دولار

بالإضافة أن 5/1 من هؤلاء المرضى لا يستطيع أخذ الدواء بسبب كلفته الباهظة

عام 2014 عولجت 480,000 حالة توفي منها 190,000 .

خامساً - اللقاح و الوقاية من السلّ :

- و هو لقاح كالميت-غيران BCG (و هو لقاح موهن الفوعة , مُحضر من عصيات السلّ البقرية المزروعة 230 مرة خلال 13 سنة) و قد أدى استعماله إلى تخفيض نسبة الإصابات بنسبة 80 % و خاصة من التهاب السحايا و السلّ الدخني عند الأطفال , و لكن فعاليته غير مؤكدة في الحماية من السلّ الرئوي (لا تزال منظمة الصحة العالمية WHO توصي به و خاصة في الهند) .
- يُعطى اللقاح حقناً تحت الجلد لمرة واحدة و يكسب مناعة لمدة 15 سنة .
- يُعطى للأطفال منذ الولادة حتى السنة الخامسة من العمر قبل أن يتعرضوا للإصابة في المناطق الموبوءة و المعرضين لمرض الـ AIDS .
- لا يُعطى اللقاح إلا بعد إجراء اختبار السلّين و يجب أن تكون نتائجه سلبية
- يمكن اعطاء اللقاح للشباب بعمر 16-35 سنة المعرضين بشدة للإصابة , لا يُعطى بعد عمر 35 عام لعدم فعاليته .
- لا يُعطى للحوامل و المثبتين مناعياً أو المصابين بمرض الإيدز AIDS
- لا يوصى به في الولايات المتحدة الأمريكية لندرة الإصابات
- تبقى الوقاية الأساسية معالجة المرضى و التغلب على المرض بمنع انتشاره .