

## طاعون

### علی حکمی دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی

#### تعریف و طبقه‌بندی طاعون:

طاعون یک بیماری حاد تب‌دار کشنده باکتریال است. برای اولین بار در سال 1894 یک باکتری‌شناس سوئیس به نام الکساندر یرسین و یک باکتری‌شناس ژاپنی به نام کیتازاتو عامل بیماری طاعون را شناسایی کردند. عامل بیماری طاعون باکتری یرسینیا پستیس است.

#### کلیات و مورفولوژی:

جنس یرسینیا سه گونه باکتری درون سلولی اختیاری بیماری‌زا برای انسان دارد که عبارتند از یرسینیا پستیس، یرسینیا انترولی‌تیکا و یرسینیا پسدوتوبرکلوزیس.

این گونه‌ها اساساً بیماری‌زای حیوانی هستند و انسان میزبان تصادفی این باکتری‌ها است. در جنس یرسینیا گونه‌های دیگری مانند کریستنسی و فردریکسنی و اینترمدیا وجود دارند که این باکتری‌ها پاتوژن واقعی نیستند و فرصت طلب هستند.

یرسینیا پستیس عامل بیماری طاعون و یرسینیا انترولی‌تیکا و پسدوتوبرکلوزیس عامل انتریت هستند که شدت بیماری‌زایی آنها متفاوت است و در عفونت‌های شدید شبیه آپاندیسیت حاد است.

طاعون یکی از کشنده‌ترین بیماری‌های عفونی شناخته‌شده است. اولین پاندمی ثابت‌شده طاعون در منطقه جوستینیان در 542 قبل از میلاد بوده است. دومین پاندمی که به‌عنوان مرگ سیاه معروف است در قرن چهارم رخ داد و از آسیا تا اروپا ادامه داشت و مرگ‌ومیر بالایی از خود به‌جا گذاشت. سومین پاندمی از برمه شروع شد و از طریق کشتی‌های آلوده به آمریکای شمالی هم کشیده شد.

یرسینیا پستیس یک کوکوباسیل گرم منفی غیرمتحرک است و جزو خانواده انتروباکتریاسه است. این باکتری بی‌هوازی اختیاری است و معمولاً لاکتوز را تخمیر نمی‌کند، اکسیداز مثبت و کاتالاز منفی است، دمای رشد آن 0 تا 43 درجه است اما دمای بهینه 28 درجه سانتی‌گراد است، در محیط آگار معمولی می‌تواند رشد کند و بعد از یک تا دو روز کلنی موکوئیدی کوچک ایجاد می‌کند و در محیط دزاکسی کولات آگار کلنی کوچک قرمز رنگ می‌تواند ایجاد کند.

در محیط بلا آگار توان ایجاد همولیز ندارد. وقتی این باکتری را رنگ‌آمیزی پلی‌کروماتیک مانند وایسون کنیم خصوصاً بعد از آسپیراسیون از خیارک و چرک، این باکتری معمولاً یک نمای دوقطبی شبیه سنجاق قفلی بسته‌شده از خود نشان می‌دهد.

## شاخص‌های بیماری زایی:

باکتری یرسینیا پستیس یک پاتوژن واقعی کشنده است. از میان آنتی‌ژن‌های بزرگ آن که قدرت بیماری‌زایی دارند می‌توان از آنتی‌ژن پوششی f1 و آنتی‌ژن‌های W و V نام برد.

از مهم‌ترین مشخصه‌های بیماری‌زایی این باکتری می‌توان به توانایی آن‌ها در مقاومت در برابر فاگوسیتوزکننده‌ها اشاره کرد که سیستم ترش‌حی تیپ 3 این ویژگی را سبب می‌شود.

پس از تماس باکتری با سلول فاگوسیت محصول ژن  $yopH$  به صورت پروتئین‌هایی به درون سلول فاگوسیت ترشح می‌شوند که باعث دفسفریله شدن پروتئین‌های موردنیاز فاگوسیتوز می‌شود.

این باکتری همچنین با محصول ژن  $yopE$  موجب سایتوتوکسیسیته به وسیله تخریب فیلامان‌های اکتین می‌شود و با محصول ژن  $YopJ/P$  باعث شروع اپوپتوزیس در ماکروفاژها می‌گردد.

از دیگر شاخص‌ها می‌توان به سیستم ترش‌حی 3 این باکتری اشاره کرد که اثر مهار بر ترشح سایتوکاین دارد و پاسخ ایمنی را کاهش می‌دهد.

ژن فراکشن یک در پلاسمید قرار دارد و کپسول پروتئینی باکتری را کد می‌کند که خاصیت ضدفعالیت فاگوسیتی دارد محصول ژن کمپلمان را کاهش می‌دهد و باعث ممانعت از اپسونیزاسیون PLA و مهاجرت فاگوسیتیک می‌شود. همچنین بررسی‌ها نشان داده است که این ژن لخته‌های فیبرین را لیز می‌کند و باعث انتشار سریع‌تر باکتری می‌شود.

باکتری یرسینیا پستیس به وسیله مکانیسم غیر وابسته به سیدروفور می‌تواند آهن را جذب کند.

## بیماری‌زایی و علائم بالینی:

طاعون در سه چرخه متفاوت در طبیعت وجود دارد:

**1- طاعون جنگلی یا طاعون وحشی:** کانون‌های طبیعی در میان جوندگان کومنسال که از طریق کک‌ها این نوع طاعون انتقال می‌یابد.

**2- طاعون شهری یا اهلی:** که از طریق کک رت انتقال می‌یابد.

**3- طاعون انسانی:** که ممکن است از تماس انسان با هریک از چرخه‌های گفته‌شده به انسان انتقال پیدا کند.

کک رت اوربیتال یا گزنوپسیل اکتوپیس توانایی زیادی برای انتقال بیماری طاعون را دارد.

در بسیاری از نقاط دنیا گونه‌های جوندگان زیرزمینی و موش به‌عنوان میزبان اپی‌زوتیک عمل می‌کنند و طاعون از طریق کک‌ها و موش‌ها به شهرهای کوچک و بزرگ منتقل می‌شود.

معمولاً طاعون در مناطق پرجمعیت زمانی زیاد می‌شود که بهداشت کم شود و موش‌ها تکثیر زیاد انجام دهند.

به جز همه‌گیری‌های بزرگ طاعون، انتقال تنفسی فرد به فرد طاعون معمولاً تک‌گیر و محدود به موارد تماس مستقیم بودند و بیشتر در محیط‌های بسته مثل افراد هم‌خانه رخ داد.

در ایالات متحده هر ساله به‌طور معمول حدود 5 تا 10 مورد طاعون انسانی گزارش می‌شود.

شایع‌ترین راه انتقال، گزش کک و تماس مستقیم با حیوانات آلوده به طاعون مثل موش است.

بیشتر موارد طاعون در ماه‌های تابستان که جوندگان و کک‌ها فعال‌ترند رخ می‌دهد.

طاعون همچنین می‌تواند از راه خوب پخته نشدن گوشت آلوده به این باکتری به انسان منتقل شود.

سگ‌ها و گربه‌ها هم می‌توانند از راه خوردن گوشت‌های آلوده یا گزش کک‌های عفونی به یرسینیا پستیس این بیماری را به انسان منتقل کنند.

تظاهرات بالینی عمده عفونت یرسینیا پستیس بیشتر به فرم‌های طاعون خیارکی و طاعون ریوی و طاعون سپتی‌سمی و مننژیت طاعونی دیده شود.

**طاعون خیارکی:** طاعون خیارکی به‌وسیله یک دوره کمون 7 روزه معمولاً پس از گزیده شدن شخص توسط کک عفونی ظاهر می‌شود. قبل از بروز خیارک ممکن است علائمی مثل تب و لرز و ضعف و بی‌حالی و کاهش هوشیاری و حالت تهوع و درد اعضای بدن وجود داشته باشد. بیماران دارای خیارک و تب بالا معمولاً درد شدیدی در ناحیه کشاله ران یا زیربغل به دلیل تورم التهابی غدد لنفاوی حس می‌کنند. اگر خیارک درمان نشود فرم بیماری با باکتری می‌به‌سرعت گسترش پیدا می‌کند و 75 درصد این بیماران دچار مرگ می‌شوند. از علائم دیگر احتقان ملتحمه چشم است.

درواقع خیارک بیانگر غده لنفاوی آلوده است که باکتری یرسینیا پستیس وارد آن شده است. بیشتر غدد لنفاوی کشاله ران درگیر می‌شوند و درگیری غدد لنفاوی گردن و زیربغل کمتر شایع است.

مرسوم است سه یافته بالینی افزایش ناگهانی درجه حرارت بدن و خیارک ناحیه‌ای و احتقان ملتحمه چشم به‌عنوان مفیدترین علائم بالینی طاعون در نظر گرفته شود. در فرم‌های شدید درگیری ریوی طاعون شایع است.

**طاعون سپتی‌سمی:** میزان مرگ در سپتی‌سمی طاعون به‌شدت بالا است و در این افراد انعقاد منتشره داخل عروقی و پدیده منتشر شوارتزمن دیده می‌شود و در خیلی از مناطق بدن ضایعات پورپورایی دیده می‌شود.

**مننژیت طاعونی:** مننژیت طاعونی شایع نیست. بیشتر موارد گزارش شده از این فرم بیماری ناشی از عوارض طاعون خیارکی بودند.

**طاعون ریوی:** معمولاً از آمبولی‌های عفونی منشأ می‌گیرند و باکتری وارد ریه می‌شود و کشنده‌ترین فرم بیماری است و حدود 5 درصد موارد طاعون در ایالات متحده به این فرم است. دوره کمون فرم ریوی 3 تا 5 روز است. شروع این فرم معمولاً ناگهانی است و با تب و لرز و سردرد و گیجی آغاز می‌شود و فرد تاکی‌پنه و دیس‌پنه از خود نشان می‌دهد و سرفه و تولید خلط دارد و درد قفسه سینه در این افراد مشاهده شده است.

**فارنژیت طاعونی:** معمولاً به فرم تب و گلودرد و لنفادنیت گردنی و سردرد دیده می‌شود و افتراق آن از طاعون خیارکی گردنی گاهی اوقات خیلی سخت است.

### تشخیص:

اولین قدم تشخیص در این بیماری گرفتن شرح حال کامل و معاینه فیزیکی دقیق توسط پزشک است. تست‌های تشخیصی در کنار معاینات بالینی عبارتند از تست‌های آزمایشگاهی و رادیوگرافی قفسه سینه. تا زمان تأیید تشخیص درمان آنتی‌بیوتیکی اختصاصی باید شروع شود.

از تمام بیماران مشکوک باید اسمیر و کشت خون تهیه شود. در افراد مشکوک به طاعون ریوی باید نمونه خلط و سواب حلق و ترشحات تنفسی تحتانی گرفته شود و در فرم مننژیت طاعونی حتماً باید از مریض مایع مغزی نخاعی گرفته شود.

در طاعون خیارکی باید از خیارک آسپیراسیون گرفته شود که این کار با بی‌حسی موضعی صورت می‌گیرد.

میزان گلبول‌های سفید در بیماران طاعونی معمولاً بین 25000 تا 100000 در میکرولیتر با اکثریت پلی‌مرفونوکلئار و شیفت به چپ می‌باشد.

نمونه‌ها برای ارسال به آزمایشگاه باید در محیط انتقالی کری-بلیر قرار بگیرند.

هر نمونه باید در محیط‌هایی مانند مک‌کانکی آگار و بلاداآگار و دزاکسی کولات آگار کشت داده شوند و همچنین از هر نمونه باید یک اسمیر تهیه شود و بلافاصله رنگ‌آمیزی گیمسا یا رایت یا وایسون انجام شود.

دیگر روش‌های تشخیصی آزمایشگاهی عبارتند از آنتی‌بادی فلورسنت مستقیم و الیزا و PCR.

### درمان:

داروی انتخابی استرپتومایسین است اما از جنتامایسین هم به دلیل دسترسی زیاد برای درمان استفاده می‌کنند.

از آنتی‌بیوتیک‌های مخصوص داخل سلول مثل کلرامفنیکل هم استفاده می‌شود و دیگر داروی مؤثر داکسی‌سایکلین است. پنی‌سیلین‌ها و ماکرولیدها و سفالوسپورین‌ها اهمیت درمانی کمتری در بیماری طاعون دارند.

کوتریموکسازول در درمان طاعون خیارکی با موفقیت بکار رفته است اما به‌عنوان داروی خط اول مطرح نیست.

به‌طور کلی این داروها برای 7 تا 10 روز یا حداقل 3 روز بعد از قطع شدن تب و بهبودی بالینی باید استفاده شوند.

دوز توصیه شده استرپتومایسین طبق جدیدترین متد درمانی یک گرم هر 12 ساعت یک‌بار است.

برای داروی داکسی‌سایکلین متد درمانی به‌صورت 100 میلی‌گرم به‌صورت وریدی یا خوراکی است.

یک سویه مقاوم به داروهای درمانی از یک بیمار طاعونی در ماداگاسکار جدا شده است که در برابر آنتی‌بیوتیک‌های خط اول اصلی مثل استرپتومایسین مقاوم بوده است.

جدیدترین واکسن‌های تولیدی به صورت نوترکیب هستند که از آنتی‌ژن‌های V و F1 جهت القای آنتی‌بادی‌های حفاظت‌کننده استفاده می‌کنند.

در واکسن‌های قدیمی از باسیل کشته‌شده طاعون استفاده می‌کردند که امروزه دیگر تولید نمی‌شوند.

برای پروفیلاکسی طاعون از آنتی‌بیوتیک‌های داکسی‌سایکلین و سیپروفلوکساسین و تری‌متوپریم استفاده می‌شود.

### منابع:

- 1- Harrison's principles of internal medicine 2008
- 2- current medical diagnosis and treatment 2015, 54<sup>th</sup> edition
- 3- washington manual of medical therapeutics 2014, 34<sup>th</sup> edition
- 4- medical microbiology jawetz 2015, 27<sup>th</sup> edition

5- باکتری‌های بیماری‌زا در ایران تألیف اساتید علوم پزشکی و مراکز تحقیقاتی 2012