

بسمه تعالی

هموفیلوس

دکتر حسام علیزاده

گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

سه جنس مهم در خانواده پاستورلاسیه (*Pasteurellaceae*) هموفیلوس، اگرگاتی باکتر و پاستورلا هستند و مسئول طیف وسیعی از بیماری ها می باشند. اعضای این خانواده باسیل های کوچک بی هوازی اختیاری و گرم منفی هستند. بیشتر آنها سخت رشد (*Fastidious*) هستند که برای جداسازی به محیط های غنی شده نیاز دارند.

هموفیلوس

هموفیلوس ها میله های کوچک و گاهی پلئومورفیک و گرم منفی هستند که روی غشاهای مخاطی انسان وجود دارند. هموفیلوس آنفلوانزا (*H. influenzae*) گونه ای است که بیشتر با بیماری مرتبط است، اگرچه معرفی واکسن هموفیلوس آنفلوانزا نوع b به طور چشمگیری میزان بروز بیماری را به ویژه در جمعیت کودکان کاهش داده است. هموفیلوس آجیپتیوس (*H. aegyptius*) یکی از علل مهم ملتحمه حاد چرکی است. هموفیلوس دوکره ای (*H. ducreyi*) به عنوان عامل اتیولوژیک شانکر نرم یا شانکروئید بیماری مقاربتی شناخته می شود. سایر اعضای این جنس معمولاً در نمونه های بالینی جدا می شوند (به عنوان مثال هموفیلوس پاراآنفلوانزا (*H. parainfluenzae*) شایع ترین گونه در دهان است) اما به ندرت بیماری زا هستند و عمدتاً مسئول عفونت های فرصت طلب می باشد.

فیزیولوژی و ساختار

رشد بیشتر گونه های هموفیلوس نیاز به مکمل محیطی با یک یا هر دو عامل محرک رشد زیر دارد: (۱) همین (Hemin) (فاکتور X برای عامل ناشناخته نیز نامیده می شود) و (۲) نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید (NAD) (فاکتور V برای Vitamin نامیده می شود). اگرچه هر دو عامل در محیط های غنی شده با خون وجود دارند، آگار خون گوسفند باید به آرامی گرم شود تا مهارکننده های فاکتور V از بین بروند. به همین دلیل از آگار خون گرم شده (شکلات آگار) برای جداسازی هموفیلوس در کشت استفاده می شود. کلنی های استافیلوکوک ها بر روی آگار خون گوسفند باعث آزاد شدن NAD می شوند و پدیده Satellite را ایجاد می کنند.

لیپوپلی ساکارید با فعالیت اندوتوکسین در دیواره سلولی وجود دارد و پروتئین های خاص غشای خارجی در سویه و گونه ها وجود دارد. تجزیه و تحلیل این پروتئین های خاص سویه در تحقیقات اپیدمیولوژیک ارزشمند است. سطح بسیاری از سویه های هموفیلوس آنفلوانزا اما نه همه آنها با یک کپسول پلی ساکارید پوشیده شده است و شش سروتیپ آنتی ژنیک a تا f شناسایی شده است. قبل از معرفی واکسن هموفیلوس آنفلوانزا نوع b، سروتیپ هموفیلوس آنفلوانزا نوع b مسئول بیش از ۹۵ درصد از همه عفونت های هموفیلوس بود. پس از معرفی واکسن، بیشتر بیماری های ناشی از این سروتیپ در جمعیت های واکسینه شده ناپدید شد و بیش از نیمی از بیماری ها در حال حاضر توسط سویه های غیر کپسوله (غیرقابل تایپ) ایجاد می شوند.

بیماریابی

گونه های هموفیلوس، به ویژه هموفیلوس پاراآنفلوانزا و هموفیلوس آنفلوانزا غیر کپسوله شده، تقریباً در همه افراد در چند ماه اول زندگی، مجرای تنفسی فوقانی را کلونیزه می کنند. این ارگانیسم ها می توانند به صورت موضعی پخش شوند و باعث بیماری در گوش (اوتیت میانی)، سینوس (سینوزیت) و دستگاه تنفسی تحتانی (برونشیت، ذات الریه) شوند. با این حال، بیماری منتشر نسبتاً نادر است. در مقابل، هموفیلوس آنفلوانزا دارای کپسول، (به ویژه سروتیپ b بیوتیپ I) در دستگاه تنفسی فوقانی غیرمعمول است یا در تعداد بسیار کمی وجود دارد، اما یکی از علل شایع بیماری در کودکان واکسینه نشده

است (به عنوان مثال، مننژیت، اپی گلویت، (لارنژیت انسدادی) و سلولیت). پیلی و ادهزین های هموفیلوس انفلوانزا سبب کلونیزاسیون باکتری به اوروفارنکس می شوند. اجزای دیواره سلولی باکتری (به عنوان مثال، لیپوپلی ساکارید و یک گلیکوپپتید با وزن مولکولی کم) عملکرد مژک ها (Ciliary) را مختل کرده و منجر به آسیب سلول های اپیتلیوم تنفسی می شود. سپس باکتری ها می توانند از طریق سلول های اپیتلیال و اندوتلیال منتقل شوند و وارد خون گردند. فاکتور بیماریزایی اصلی هموفیلوس انفلوانزا نوع b، کپسول پلی ساکارید ضد فاگوسیتیک است که حاوی ریبوز، ریبیتول و فسفات است (که معمولاً به آن پلی ریبیتول فسفات (PRP) می گویند).

اپیدمیولوژی

گونه های هموفیلوس تقریباً در همه افراد وجود دارد و عمدتاً در غشاهای مخاطی دستگاه تنفسی کلونیزه می شوند. هموفیلوس پارانفلوانزا گونه غالب هموفیلوس در دهان است. سویه های فاقد کپسول هموفیلوس انفلوانزا نیز معمولاً در دستگاه تنفسی فوقانی یافت می شوند. با این حال، سویه های دارای کپسول تنها در تعداد کم و تنها زمانی که روش های کشت بسیار انتخابی استفاده می شوند، قابل تشخیص هستند. اپیدمیولوژی بیماری هموفیلوس به طور چشمگیری تغییر کرده است. قبل از معرفی واکسن های کونژوگه هموفیلوس انفلوانزا نوع b، تخمین زده می شود که سالانه ۲۰۰۰۰ مورد از بیماری هموفیلوس انفلوانزا نوع b در کودکان کمتر از ۵ سال در ایالات متحده رخ می دهد. اولین واکسن های پلی ساکارید برای هموفیلوس انفلوانزا نوع b برای کودکان کمتر از ۱۸ ماه (جمعیت در معرض بیشترین خطر ابتلا به بیماری) ایمن نبودند، زیرا یک تاخیر طبیعی در پاسخ ایمنی به آنتی ژن های پلی ساکارید وجود داشت. هنگامی که واکسن های حاوی آنتی ژن های PRP خالص شده کونژوگه شده با حامل های پروتئینی (به عنوان مثال توکسوئید دیفتری، توکسوئید کزاز و پروتئین غشای خارجی مننگوکوک) معرفی شدند، یک پاسخ آنتی بادی محافظتی در نوزادان ۲ ماهه و بالاتر تولید شد و بیماری سیستمیک در کودکان کمتر از ۵ سال عملاً در ایالات متحده حذف شد و تنها ۲۹ مورد در سال ۲۰۱۵ گزارش شد.

هموفیلوس دوکره ای یکی از علل مهم زخم های تناسلی (شانکروئید) در آفریقا و آسیا است، اما در اروپا و آمریکای شمالی کمتر شایع است.

بیماری های بالینی

مننژیت

هموفیلوس انفلوانزا نوع b شایع ترین علت مننژیت کودکان بود، اما زمانی که واکسن های کونژوگه به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفتند، این وضعیت به سرعت تغییر کرد. تظاهر اولیه یک سابقه ۱ تا ۳ روزه بیماری خفیف تنفسی فوقانی است که پس از آن علائم و نشانه های معمول مننژیت ظاهر می شود. مننژیت معمولاً از یک عفونت تنفسی یا عفونت گوش میانی منشا می گیرد. باکتری از نازوفارنکس یا گوش میانی به جریان خون پخش شده و سپس از شبکه پر عروق مشیمیه وارد CNS می شود. علائم آن به صورت تب بالا، سفتی گردن، استفراغ، انقباض عضلانی، فلج عصب جمجمه ای، حمله ناگهانی و دیگر علائم نورولوژیک غیرطبیعی باشد. کودکان مبتلا به مننژیت موقع بلند شدن فریاد می کشند زیرا در اثر خمیدگی گردن و پشت درد ایجاد می شود. مرگ و میر در بیمارانی که درمان فوری دریافت می کنند کمتر از ۱۰ درصد است.

اپی گلویت

سلولیت و اپی گلویت عفونت های تهدید کننده حیات کودکان هستند. اگرچه اپی گلویت یک بیماری اطفال است، اوج بروز این بیماری در دوران پیش از واکسن در کودکان ۲ تا ۴ ساله رخ می دهد. در مقابل، اوج بروز مننژیت در کودکان ۳ تا ۱۸ ماهه مشاهده شد. اپی گلویت اغلب خناق نامیده می شود. فرم اختصاصی از سلولیت است که بافت های نرم اپی گلویت را تحت تاثیر قرار می دهد. اپی گلویت بصورت زخم گلو همراه با تب، گرفتگی صدا و سرفه شروع می شود. در عرض چند ساعت سستی، تنگی نفس و سیانوز روی می دهد. از انجایی که اپی گلویت ملتهب، متورم و خشک می باشد بیماران مبتلا تند نفس نفس می زنند. از زمان معرفی واکسن، میزان بروز این بیماری در کودکان نیز به طور چشمگیری کاهش یافته است و در بزرگسالان نسبتاً نادر است.

سلولیت

مانند مننژیت و اپی گلویت، سلولیت یک بیماری هموفیلوس آنفلوانزا در کودکان است که تا حد زیادی با واکسیناسیون از بین رفته است. سلولیت به عنوان یک عفونت مخاط دهانی شروع می شود و به صورت و گردن انتشار می یابد و باعث ایجاد تورم، تغییر رنگ قرمز مایل به آبی پوست و تب می گردد. انتشار باکتری در بافت ها به کمک جریان خون ممکن است سریعاً موجب سپسیس و مرگ شود.

اوتیت، سینوزیت و بیماری های دستگاه تنفسی تحتانی

سویه های فاقد کپسول هموفیلوس آنفلوانزا پاتوژن های فرصت طلبی هستند که می توانند باعث عفونت راه های هوایی فوقانی و تحتانی شوند. اکثر مطالعات نشان داده اند که هموفیلوس آنفلوانزا و پنوموکوک دو عامل شایع اوتیت حاد و مزمن و سینوزیت هستند.

کونژکتیویت یا التهاب ملتحمه چشم (Conjunctivitis)

هموفیلوس آجیپیتوس که باسیل کخ-ویکس نیز نامیده می شود، باعث التهاب ملتحمه چرکی حاد می شود. این ارگانیسم مسری به خصوص در ماه های گرم سال با اپیدمی همراه است.

شانکروئید (Chancroid)

شانکروئید که توسط هموفیلوس دوکره ای ایجاد می شود، یک بیماری مقاربتی است که بیشتر در مردان تشخیص داده می شود، احتمالاً به این دلیل که زنان ممکن است بیماری بدون علامت داشته باشند. تقریباً ۵ تا ۷ روز پس از قرار گرفتن در معرض، یک پاپول حساس با پایه اریتماتوز در ناحیه تناسلی ایجاد می شود. در عرض ۲ روز ضایعه زخمی می شود و دردناک می شود و لنفادنوپاتی اینگوینال معمولاً وجود دارد. سایر علل زخم های تناسلی، مانند سیفلیس و بیماری هرپس سیمپلکس، باید برای تایید تشخیص شانکروئید کنار گذاشته شوند.

سایر عفونت ها

سایر گونه های هموفیلوس می توانند باعث عفونت های فرصت طلب مانند اوتیت میانی، التهاب ملتحمه چشم، سینوزیت، اندوکاردیت، مننژیت و آبسه های دندانی شوند.

تشخیص آزمایشگاهی

جمع آوری نمونه

نمونه‌ها شامل خلط، چرک، خون و مایع نخاعی برای اسمیر و کشت بسته به منبع عفونت است. هم خون و هم مایع مغزی نخاعی باید از بیماران با تشخیص مننژیت جمع‌آوری شود. از آنجایی که در بیماران مبتلا به مننژیت درمان نشده تقریباً ۱۰٪ باکتری در هر میلی لیتر مایع مغزی نخاعی وجود دارد، ۱ تا ۲ میلی لیتر مایع به طور کلی برای میکروسکوپی، کشت و آزمایش‌های تشخیص آنتی ژن کافی است.

نمونه‌ها برای تشخیص هموفیلوس دوکره ای باید با یک سواب مرطوب از پایه یا حاشیه زخم جمع‌آوری شوند. کشت چرک جمع‌آوری شده توسط آسپیراسیون از غدد لنفاوی بزرگ شده را می‌توان انجام داد، اما عموماً نسبت به کشت زخم حساس‌تر است.

میکروسکوپی

باسیل‌های گرم منفی از کوکوباسیل‌ها تا رشته‌های پلئومورفیک دراز را می‌توان در بیش از ۸۰ درصد نمونه‌های CSF از بیماران مبتلا به مننژیت هموفیلوس درمان‌نشده شناسایی کرد.

کشت

جداسازی هموفیلوس آنفلوانزا از نمونه‌های بالینی بر روی محیط‌های حاوی فاکتورهای رشد مناسب نسبتاً آسان است. در شکلات آگار فاکتور V از بین می‌رود و گونه‌های هموفیلوس که به این فاکتور رشد نیاز دارند (مانند هموفیلوس آنفلوانزا، هموفیلوس پاراآنفلوانزا و هموفیلوس آجییتیوس) رشد نخواهند کرد. باکتری‌ها پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون به صورت کلنی‌های ۱ تا ۲ میلی متری صاف و مات ظاهر می‌شوند.

درمان، پیشگیری و کنترل

بیماران مبتلا به عفونت سیستمیک هموفیلوس آنفلوانزا نیاز به درمان سریع دارند زیرا میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به مننژیت یا اپی‌گلوتیت درمان نشده به ۱۰۰ درصد می‌رسد. عفونت‌های جدی با سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف درمان می‌شوند. عفونت‌های خفیف‌تر مانند سینوزیت و اوتیت را می‌توان با آموکسی‌سیلین (تقریباً ۳۰ درصد سویه‌ها مقاوم هستند)، سفالوسپورین‌ها، آزیترومایسین، داکسی‌سایکلین یا فلوروکینولون درمان کرد. بیشتر ایزوله‌های هموفیلوس دوکره ای نسبت به اریترومایسین که داروی توصیه شده برای درمان است، حساس هستند.

رویکرد اولیه برای پیشگیری از بیماری هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b از طریق ایمن‌سازی فعال با PRP کپسول خالص است. همانطور که قبلاً بحث شد، استفاده از واکسن‌های کوئژوگه به طور قابل ملاحظه‌ای در کاهش بروز بیماری هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b و کلونیزاسیون موفق بوده است. در حال حاضر، توصیه می‌شود که کودکان دو یا سه دوز واکسن علیه هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b را قبل از سن ۶ ماهگی دریافت کنند و به دنبال آن دوز یادآور در سنین ۱۲ تا ۱۵ ماهگی دریافت کنند. کمپروپرفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی برای از بین بردن ناقل هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b در کودکان در معرض خطر بالای بیماری استفاده می‌شود می‌توان از پروفیلاکسی ریفامپین استفاده کرد.