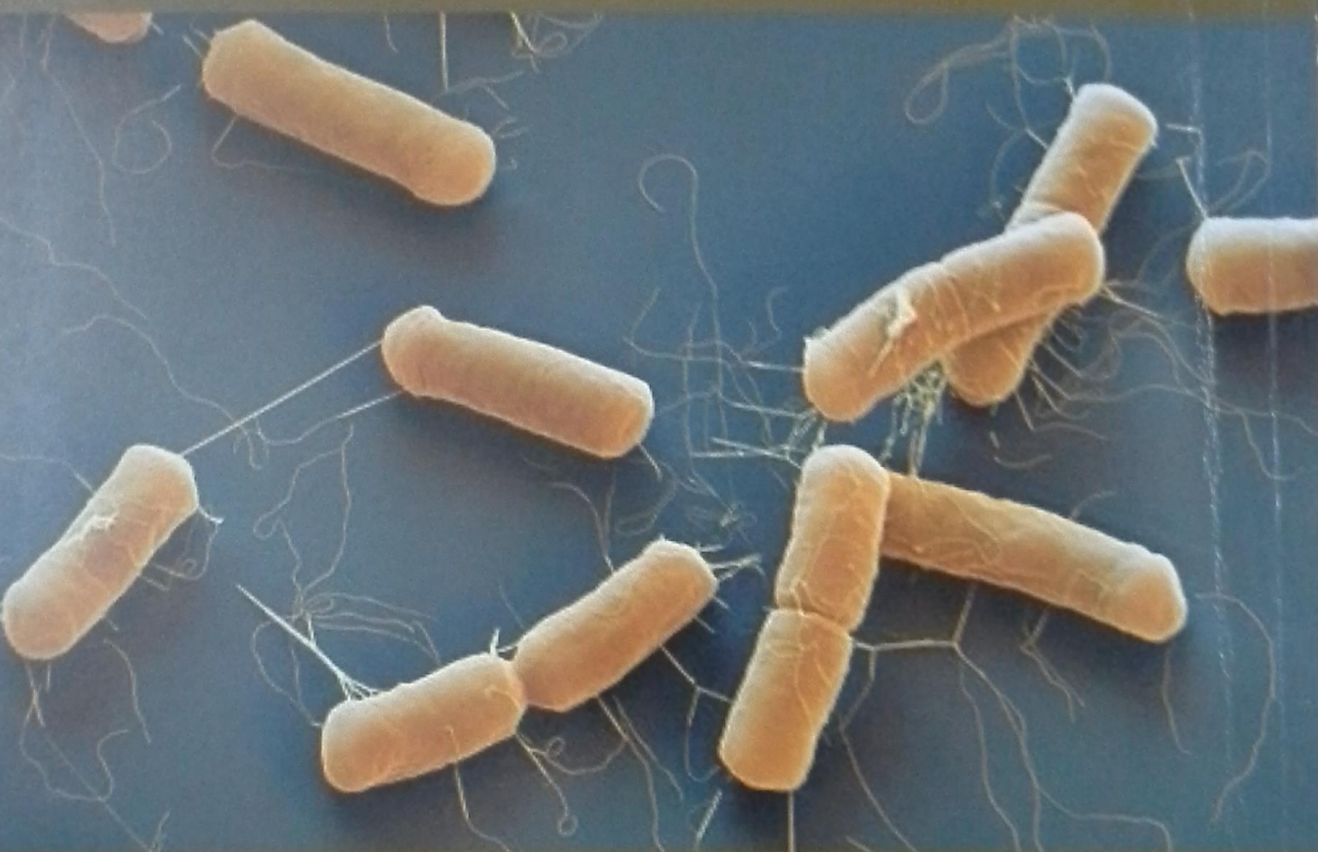


# السموم البكتيرية



د. علي حيدر عبد الهادي

د. محمد فرج المرجاني

د. جيهان عبد الستار سلمان



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
الجامعة المستنصرية  
كلية العلوم

# السموم البكتيرية

د. علي حيدر عبد الهادي  
مدرس

د. محمد فرج المرجاني  
أستاذ مساعد

د. جيهان عبد الستار سلمان  
أستاذ مساعد

قسم علوم الحياة  
كلية العلوم / الجامعة المستنصرية

## مقدمة عامة:

يهتم علم السموم (Toxicology) بدراسة التأثيرات الضارة للمواد الكيميائية والبيولوجية المختلفة على الكائنات الحية، ويدعى المهتم بهذا العلم Toxicologist وهو المتخصص بدراسة طبيعة هذه المواد وتأثيرها على الجسم الحي وتواجدها في الطبيعة ومدى انتشارها وتراكيزها المؤثرة.

يمكن تعريف المادة السامة بأنها: أي مادة يكون لها رد فعل عكسي ضار على النظام البيولوجي للإنسان من خلال إحداث أضرار على الخلايا، قد تؤدي إلى قتل هذه الخلايا وتدميرها.

يرى البعض أن هذا التعريف غير دقيق إذ أن أية مادة يمكن أن يكون لها تأثيرات سلبية على الخلايا مثل مضادات الحياة، التي يكون لبعضها تأثيرات سامة وهذا لا يعني أنها سامة لذلك يتم الاعتماد في قياس مدى سمية مادة معينة على مدى قابليتها في إحداث ضرر خلوي وبتركيز قليلة جداً.

لقياس فاعلية سم معين نلجأ إلى قياس ما يعرف بـ  $LD_{50}$  (Lethal Dose<sub>50</sub>) وهي جرعة مقاسة بـ ملغم/كغم تسبب الوفاة لما يقرب من 50% من الحيوانات المختبرية المعاملة في التجربة ، على سبيل المثال تكون  $LD_{50}$  لسم botulinum في الفئران 0.03 نانوغرام/كغم.

تعد السموم البكتيرية مشكلة حقيقية للإنسان كونها تؤثر مباشرة على حياته وصحته مما يتطلب إعطاء هذا الموضوع أهميه أكبر من حيث التعريف بالسموم البكتيرية وأنواعها والتعريف بالبكتريا المهمة المعروفة أنتاجها للسموم ، لذا كلنا أمل أن نكون قد ساهمنا في تقديم معلومات عن هذا الموضوع في هذا الكتاب.

.... والله الموفق للصواب.

## تاريخ علم السموم البكتيرية:

أهتم الإنسان منذ القدم بدراسة المواد السامة الموجودة بالطبيعة، وجاء ذكر السموم (الحيوانية والنباتية) عند الفراعنة والبابليين وفي زمن الرومان والإغريق، وقد صنّف سقراط السموم إلى: سموم نباتية وسموم حيوانية وسموم منشأها المعادن الثقيلة، استمر هذا التقسيم رغم بساطته إلى (16) قرناً.

كان الاهتمام بالسموم الحيوانية والنباتية في البداية أكبر كون علم الأحياء المجهرية لم يدرس بعد، ويعدّ Orfila مؤسساً لعلم السموم، إذ وضع مؤلفات عديدة في دراسة التسمم بالمعادن الثقيلة سنة 1853م، ودرس Marsh التسمم بالخراسين سنة 1886م . بالنسبة للسموم المايكروبية فهي متنوعة وكثيرة وأول ما تم اكتشافه هو سم الخناق المنتج من بكتريا *Corynebacterium diphtheriae* سنة 1888م ، اكتشف السم هذا من قبل Yersin و Roux إذ لاحظا أن الراشح الناتج من زرع هذه البكتيريا في مزرعة سائلة كان ذو سمية قوية للحيوانات المختبرية كالفئران وخنزير غينيا كذلك ضد الإنسان، بعدها في سنة 1889 أكتشف Botulism ثم تم اكتشاف سم الكزاز المنتج من بكتريا *Cl. tetani* من قبل Feber، وتوالت بعدها الاكتشافات أذ اكتشف سم الكوليرا سنة 1896م، ثم سموم المكورات العنقودية، كل هذه السموم تفرز إلى الخارج (exotoxins) وهي اكتشفت قبل السموم الداخلية (endotoxins) التي اكتشفت سنة 1935م .

تشمل السموم الميكروبية سموم البكتريا (Bacterial toxins) وسموم الفطريات (Mycotoxins) وسموم الطحالب (Algal toxins) مثل سم الطحلب Dinoflagellates المتواجد في الأغذية البحرية.

أدناه بعض الأمراض البكتيرية مع ذكر المكتشفين وسنة الاكتشاف مع ملاحظة أختلاف سنة اكتشاف السم

<u>المرض</u>	<u>البكتريا المسببة</u>	<u>المكتشف</u>	<u>السنة</u>
الجمرة الخبيثة	<i>Bacillus anthracis</i>	Robert Koch	1876
التيفونيد	<i>Salmonella typhi</i>	Eberth and Gaffky	1880
التهابات الجروح	<i>Staphylococcus aureus</i>	Alexander Ogston	1881
التهابات الجروح	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carl Gessard	1882
الحمى القرمزية	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Frederick Fehleisen	1883
الخنق	<i>Corynebacterium diphtheria</i>	Friedrich Loeffler	1884
الكوليرا	<i>Vibrio cholera</i>	Robert Koch	1884
الكزاز	<i>Clostridium tetani</i>	Arthur Nicholaieri	1884
الأسهال	<i>Escherichia coli</i>	Theodor Escherich	1885
ذات الرئة	<i>Streptococcus pneumonia</i>	Albert Fraenkel	1886
حمى مالطا	<i>Brucella melitensis</i>	David Bruce	1887
التسمم الغذائي	<i>Salmonella enteritidis</i>	August Gaertner	1888
الغفرة الغازية	<i>Clostridium perfringens</i>	Welch and Nuttall	1892
الحمى والصدمة	Endotoxing	Richard Pfeiffer	1892
الطاعون	<i>Yersinia pestis</i>	Alexandre Yersin	1894
Botulism	<i>Clostridium botulinum</i>	van Ermengem	1897
الزحار العصوي	<i>Shigella dysenteriae</i>	Kiyoshi Shiga	1898
السعال الديكي	<i>Bordetella pertussis</i>	Bordet and Gengou	1906

## مقدمة عن البكتريا

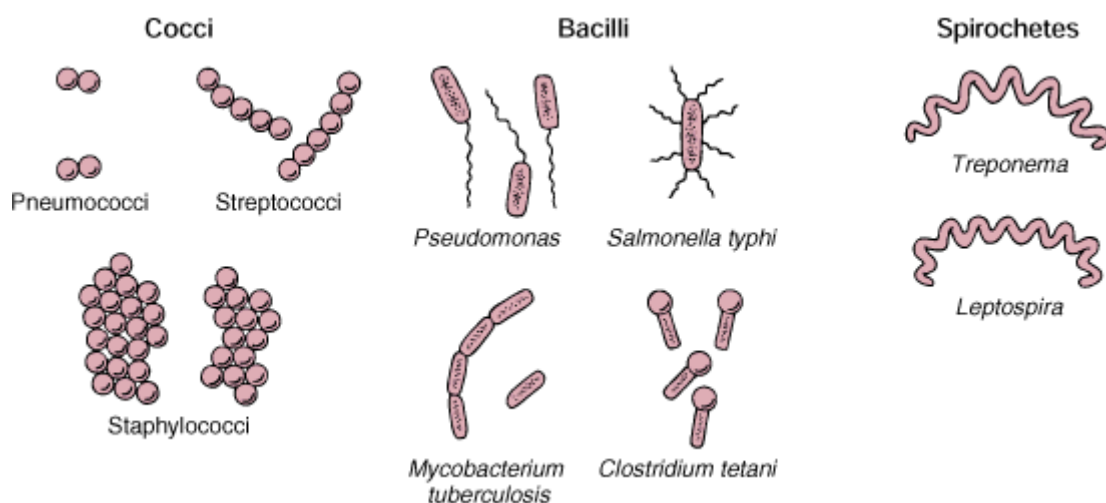
يعود أكتشاف الأحياء المجهرية إلى القرن التاسع عشر عند اكتشاف المجهر،  
ويعدّ فان ليفنهوك المؤسس الأول لعلم الأحياء المجهرية عندما وصف في تقارير  
عديدة الكائنات المجهرية الموجودة في مياه الأمطار وبعض العينات الأخرى، بعدها  
تطور علم الأحياء المجهرية ليشمل البكتريا والفايروسات والابتدائيات والخمائر  
والطحالب.

تكون البكتريا عبارة عن خلية منفردة بدائية النواة وهي من أكثر الكائنات  
الحية انتشاراً في الطبيعة إذ توجد في الهواء والتربة والماء وعلى سطوح الحيوانات  
والنباتات وأنسجة الحيوان، يقوم بعضها بتحليل الفضلات إلى مواد كيميائية عضوية  
بسيطة وتعمل على تحليل بقايا الكائنات الميتة، تكون بعض البكتريا نافعة والبعض  
الآخر تكون ضارة، إذ تتغذى على أنسجة الجسم وتقرز السموم مسببة الأمراض  
وتصيب الإنسان والحيوان والمحاصيل الزراعية.

يكون حجم البكتريا صغيراً جداً، إذ يكون بعضها بحجم 0.1 مايكرومتر  
ويصل طول بعضها إلى 20 مايكرومتر ويعتمد ذلك على نوع البكتريا وعمر الخلية  
وتوفر الغذاء.

أما بالنسبة لأشكال البكتريا فهناك ثلاث أشكال رئيسة هي الكروي (Coccus) والعصوي (Bacillus) والمنحني [ أما يكون منحني بشكل ضمة Comma أو حلزوني Spirillum أو ملتوي Spirochete ].

يمكن أن تنقسم الخلايا الكروية بمستوى واحد مكونة خليتين عند بقائهما ملتصقتين ببعض بشكل أزواج تدعى Diplococcus، أما إذا استمرت بالانقسام بدون انفصال بشكل سلسلة خلايا تدعى Streptococcus. وقد تنقسم بمستوى واحد مكونة خليتين تنقسمان بدورهما في مستوى عمودي على الأول مكونة مجموعة من أربعة خلايا تدعى Tetrads وإذا انقسمت في مستويين مكونة مجموعة من أربعة خلايا ثم تنقسم في مستوى ثالثي مكونة ثمان خلايا تدعى Sarcina، أما إذا انقسمت الخلايا الكروية في مستويات مختلفة لتكون مجموعة خلايا تشبه عنقود العنب فتدعى Staphylococcus.

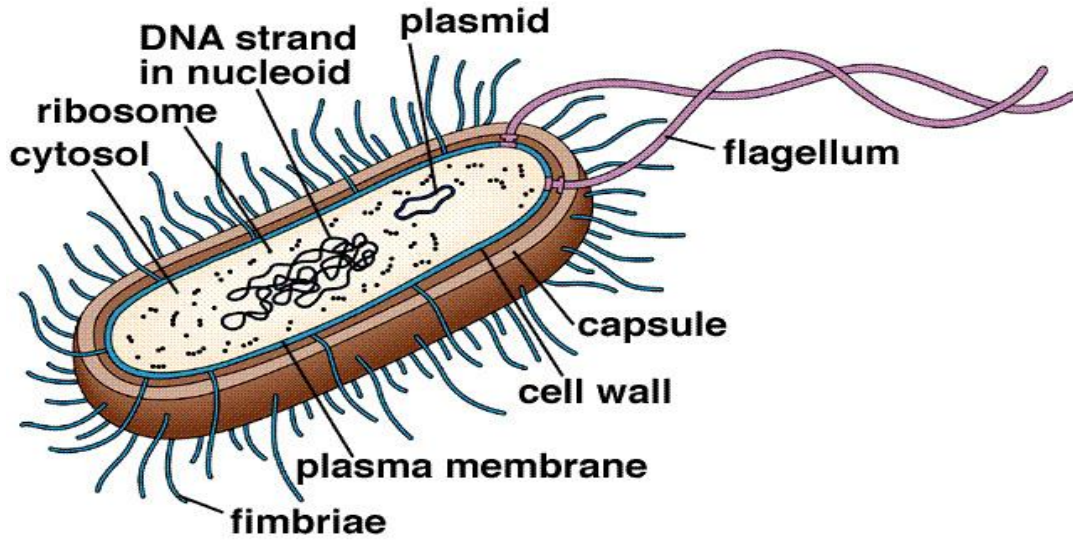


شكل 1: الأشكال العامة للخلايا البكتيرية مع بعض الأمثلة



## التركيب النموذجي لخلية البكتريا:

تمتلك الخلية البكتيرية النموذجية خاصيتين مميزتين هما أمتلاكها جداراً خلوياً صلباً وأمتلاكها الأسواط (إن كانت متحركة)، وفيما يلي وصفا لأجزاء الخلية البكتيرية:-



شكل 2: التركيب النموذجي للخلية البكتيرية

### 1) غلاف الخلية Cell envelope:

تمتلك معظم الخلايا البكتيرية تركيبين هما الجدار الخلوي (Cell wall) والغشاء البلازمي (Cytoplasmic membrane) الذي يحيط بسايتوبلازم الخلية كما أن لبعضها تركيباً ثالثاً هو المحفظة (Capsule).



## المحفظة والطبقة اللزجة:

تكون المحفظة عبارة عن تركيب هلامي ذو وزن جزيئي عالي توجد حول السطح الخارجي لجدار بعض الخلايا البكتيرية تتكون مباشرة عند نمو البكتيريا في أنسجة المضيف وتفقدتها الخلية البكتيرية إذا نقلت خارج الجسم.

تختلف المحفظة بالتركيب الكيميائي إذ يتألف بعضها من سكر متعدد، في حين يتألف البعض الآخر من ببتيدات متعددة وبعضها يتكون من مواد كاربوهيدراتية وبروتينية معاً.

تمنح المحفظة حماية للخلية البكتيرية من الكثير من الظروف غير الملائمة وتساعد الخلايا البكتيرية على الالتصاق بالسطوح الملامسة لها. تمتلك بعض الخلايا البكتيرية طبقة لزجة (Slime layer) حول الخلية غير واضحة تعطي المستعمرات المظهر المخاطي اللزج.

### - جدار الخلية البكتيرية

يعد التركيب الكيميائي لجدار الخلية البكتيرية مسؤولاً عن إعطاء الجدار طبيعته الصلبة ، وهو يختلف عن جدران خلايا الفطريات بل يختلف من نوع بكتيري الى آخر ، وقد قسمت البكتيريا على أساس الاختلاف في تركيب جدارها الى بكتيريا سالبة لصبغة كرام (G - ve) و موجبة لصبغة كرام (G + ve).

يوفر الجدار الدعم الميكانيكي اللازم لحماية الخلية من الانفجار بسبب الضغط الانتفاخي ويعمل كحاجز في البكتيريا السالبة لصبغة كرام يمنع مرور

الجزئيات الكارهة للماء و الجزئيات ذات المجاميع المستقطبة وغير المستقطبة كمضادات الحيوية و المنظفات.

تكون بعض البكتريا في الطبيعة فاقدة للجدار مثل *Mycoplasma* وبذلك فهي تمتلك مرونة عالية جدا في شكلها الخارجي، اما مجموعة Archae فلا تحتوي جدران خلاياها على السكريات الببتيدية (ببتيدوكلايكان Peptidoglycan) بشكلها الاعتيادي، تحوي بعض انواعها على حامض N – acetyl talosamin uronic acid بدلا عن N – acetyl glucosamine ، وصفت أشكال L-form في البداية عام 1935 من قبل معهد Lister و هي تقعد السكريات الببتيدية (Peptidoglycan) في جسم المضيف او تلقائيا خارج المضيف.

ان الجزء الاساس لجدار الخلية البكتيرية الموجبة لصبغة كرام يكون عبارة عن سكريات ببتيدية (Peptidoglycan) و التي تتكون بالأساس من سكريات امينية و احماض امينية و يكون بشكل طبقات متتالية ترتبط فيما بينهما من خلال جسور من الاحماض الامينية.

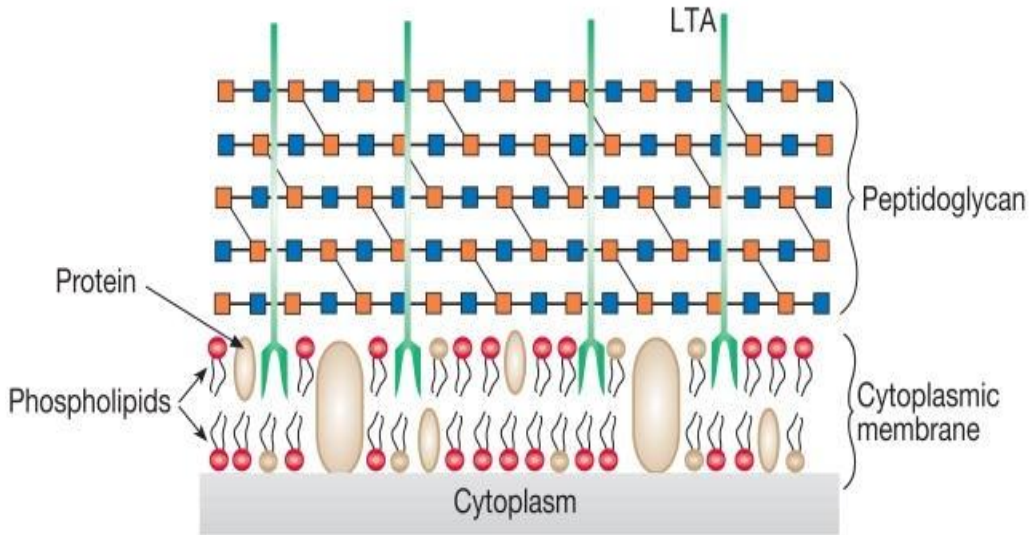
تتكون سلسلة السكريات الببتيدية من تعاقب السكريات الامينية و هي N – acetyl muramic acid و N – acetyl glucose amine ،

وهي مشتقة كيميائياً من الكلوكوز. تتكرر هاتان الوحدتان لتكوين بوليمر ذا وزن جزيئي عالي و يكون موجود فقط في جدران بدائية النواة ، وله علاقة كيميائية بالسليولوز و الكايتين. ترتبط كل سلسلة مع الاخرى بأصرة ببتيدية بين مجموعة أمينية من حامض diamino pimelic acid في واحدة من رباعية الببتيد المرتبطة ب N-acetyl muramic acid و مجموعة الكربوكسيل من حامض Alanine في رباعية ببتيد متصلة بحامض N-acetyl muramic acid من السلسلة المجاورة.

أضافة للببتيدوكلايكان يحتوي جدار معظم البكتريا الموجبة لصبغة كرام على حامض Teichoic acid [Poly (D – ribitol 5 – phosphate)] المؤلف من الكليسيرول كوحدة فرعية متكررة متأصر لـ D – alanine والفوسفات.

يستبدل في بعض البكتيريا حامض Teichoic بحامض Teichuronic  
(Poly (N – acetyl glucosamine – phosphate)

وهو عبارة عن بولمر يحتوي Uronic acid ووحداث N – acetyl hexosamine. الصفة الحامضية للبولمر المرتبط بالبيتيدوكلايكان يعطي سطح الخلية قطبية عالية و يحمل شحنة سالبة ، ويكون لكلا الحامضين القدرة على الارتباط بأيون المغنسيوم مما يساعد في جعل الجدار أكثر قوة و متانة، كما أن لها دورا في التحكم بـ Autolysins و هي أنزيمات تعمل على تحليل الجدار أذ يسمح بتجزئة او أحداث قطع في جدار الخلية القديم مما يفسح المجال بإدخال مفردات بناء الجدار الجديد، فقد يكون التحلل الذاتي مدمراً للخلية . تتحلل بعض الخلايا عند توقف نموها بسبب تحلل جدرانها وتشكل هذه الأحماض ما يقرب من 40-50 % من كتلة الجدار، وتمثل المستضدات الأساس في سطح خلايا البكتيريا الموجبة.



شكل 3 : جدار الخلية البكتيرية الموجبة لصبغة كرام.

يكون جدار البكتريا السالبة لصبغة كرام أكثر تعقيداً وعادة يتم دراسة جدار بكتريا *E.coli* كمثال لجدران البكتريا السالبة لصبغة كرام فهو يتألف من غشاء خارجي

(Outer membrane) يحيط بطبقة رقيقة من الببتيدوكلايكان (بسمك 2 نانومتر تقريباً) وهو أرق من ببتيدوكلايكان جدار البكتريا الموجبة لصبغة كرام ويشكل نسبة 5-10 % من كتلة الجدار.

توجد الفسحة البريلازمية (Periplasmic space) بين الغشاء الخارجي والغشاء البلازمي، يتألف الغشاء الخارجي من طبقة مزدوجة من الدهون المفسفرة (phospholipid) بنسبة 20-25 % ، وتخترق البروتينات طبقة الدهون المفسفرة كلياً أو جزئياً وهي تشكل نسبة 45-50 % ، أما السكريات الدهنية (L.P.S) lipopolysaccharide فتوجد بنسبة 30 % ، وبالرغم من التشابه الواضح بالتركيب بين الغشاء الخارجي والغشاء البلازمي فإن الغشاء الخارجي يختلف بشكل كبير في المكونات والوظيفة عن الغشاء البلازمي.

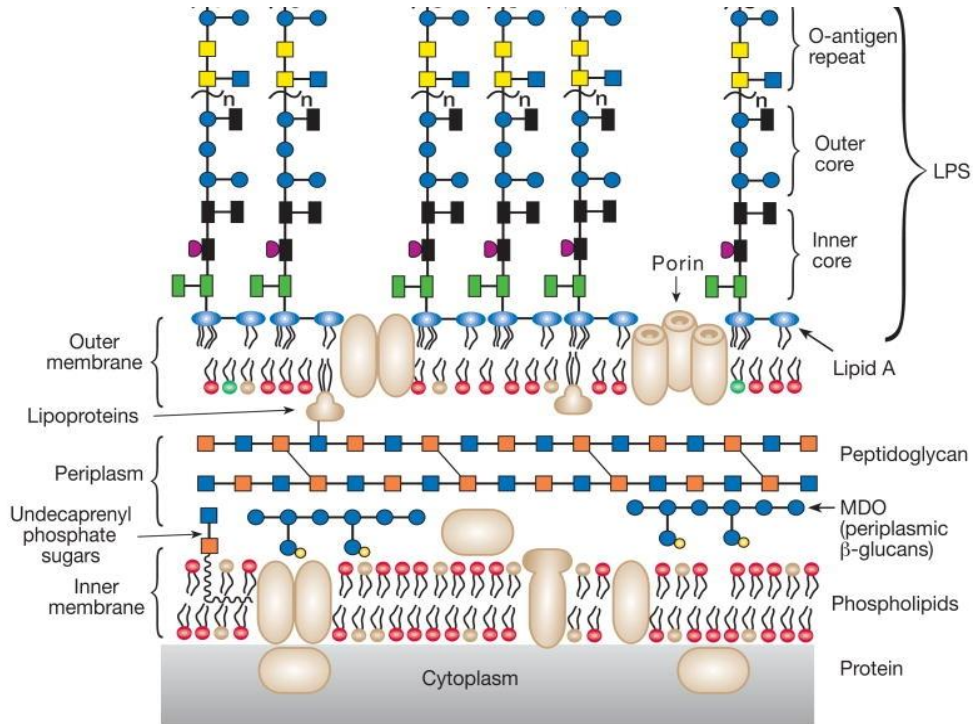
يتألف L.P.S من ثلاث أجزاء مرتبطة ببعضها هي متعدد السكريات المركزي (Core polysaccharide) الذي يبنى من Keto-3 (KDO) deoxyoctanate وهكسوز وأيثانول أمين وحامض الفوسفوريك وهي تعطي ثبوتية للغشاء أذ ترتبط بقوة بأيونات المغنيسيوم والكالسيوم.

أما الجزء الثاني فهو Lipid A ويوجد للداخل من الغشاء وهو قد يتحلل الى كلوكوز أمين وحوامض دهنية طويلة السلسلة وإيثانول أمين ، وهو سام أذ يعد endotoxin وله دور مهم في عملية الإصابة بالأمراض المسببة عن أنواع البكتريا السالبة لصبغة كرام.

الجزء الثالث هي السلاسل الفرعية من السكريات O-specific side chain وهي تختلف من نوع الى آخر وتدعى المستضد O وهي تحفز تكوين أجسام مضادة ويكون هذا الجزء هو الأبعد عن سطح غلاف الخلية البكتيرية.

تكون معظم البروتينات في الغشاء الخارجي عبارة عن بروتينات غشائية وبروتينات دهنية موزعة خلال الغشاء الخارجي . تنتظم البروتينات القنوية (Porins) مكونة قنوات تنتقل من خلالها المواد المذابة بصورة غير نشطة وهي تسمح بمرور الجزيئات المحبة للماء (مثل السكريات الأحادية والثنائية والحوامض الأمينية والأيونات اللاعضوية وبعض مضادات الحيوية مثل البنسلين) بوزن جزيئي أقصاه 700-600 دالتون وكذلك تنتشر الجزيئات المرنة الكبيرة 900-800 دالتون خلال الثقوب لكن بصعوبة كبيرة.

تتميز البكتيريا السالبة لصبغة كرام بوجود حاجزين هما الغشاء الخارجي وغشاء الخلية مما يوفر للخلية قدرة أكبر في التحكم بدخول وخروج المواد. وتضم الفسحة البريلازمية 30-50 نوعاً من البروتينات منها أنزيمات Proteases و Nucleases وغيرها من الأنزيمات المحللة والبروتينات الرابطة لبعض المركبات مثل الكبريتات والمالتوز والكلوتامين.



شكل 4: جدار الخلية البكتيرية السالبة لصبغة كرام.

## غشاء الخلية البكتيرية:

يتكون الغشاء الخلوي ( Cell membrane ) من الدهون الفوسفاتية ( Phospholipids ) والبروتينات ، أذ يتكون من طبقتين من الدهون الفوسفاتية وتكون الأجزاء المحبة للماء الى الخارج والطبقة الوسطى تكون كارهة للماء وهي الأساس في نضوحية الأغشية ، هناك أنبعاجات من الأغشية الخلوية مكونة أجسام وسطية تشارك في عمليات تكوين الجدران العرضية عند الانقسام ويعتقد أنها تزود تلك المناطق بالطاقة لأحتوائها على السلاسل التنفسية .

يكون الغشاء الخلوي في البكتريا فاقدا للستيروولات ( Sterols ) ما عدا في بكتريا *Mycoplasma* يندمج الكولستيرول في أغشيتها عند نموها في وسط يحوي على ستيروولات .

للغشاء الخلوي وظائف عديدة منها : تنتقل من خلاله المواد الذائبة في الدهون كونه شبه ناضح ، تستطيع المواد واطئة الوزن الجزيئي النفوذ عبر الغشاء الى الجزء الداخلي للخلية ويجب ان تكون الجزيئات الداخلة للخلية البكتيرية قطبية قابلة للذوبان في الماء . كذلك يحتوي الغشاء الخلوي على مكونات السلاسل التنفسية ونظام نقل الألكترونات وتوليد الطاقة في البكتريا الهوائية ، وتنتقل من خلاله معظم أنزيمات التحلل المائي ( الأنزيمات الخارجية ) . وتوجد الجزيئات والأنزيمات التي تشترك في صنع العديد من مكونات الخلية مثل الجدران الخلوية والدهون الفوسفاتية الغشائية و DNA ، إضافة الى ذلك فأن الغشاء الخلوي يحمل البروتينات والمستلمات الخاصة بظاهرة الأنجذاب (Taxis).

تدخل المركبات الى سايتوبلازم الخلية البكتيرية من خلال إحدى عمليتين هما : الانتشار المنفعل ( Passive diffusion ) والنقل الفعال ( Active transport ) ، في حالة الانتشار المنفعل تتدفق الجزيئات بصورة حرة داخل وخارج الخلية دون

صرف طاقة من قبل الخلية ، ويحدث الانتشار الى ان يصبح تركيز الجزيئة هو نفسه داخل وخارج الخلية ، أما في حالة النقل الفعال فأن الخلية تستهلك طاقة لنقل الجزيئات داخل وخارج الخلية ، وعادة تنقل الخلية الى داخلها أكثر مما تنقل الى خارجها وبالتالي تتراكم الجزيئات داخل الخلية ، ونظرا لأن البكتريا تعيش في بيئات تحتوي على العديد من المواد المغذية بتركيز واطئة جدا فيكون الانتشار الحر غير كافي ليجهز التراكيز المطلوبة من المواد المغذية لذا يكون النقل الفعال مهما في هذه الحالة.

#### الميزوسومات Mesosomes:

طيات غير منتظمة توجد في الغشاء وتتمركز في الساييتوبلازم ولا توجد في خلايا حقيقية النواة تلعب دوراً في العمليات الأيضية والتكاثر، ويعتقد بأن الميزوسوم هي التي تبدأ بتكوين الحاجز العرضي وتربط DNA البكتريا بالغشاء البلازمي، وهي تعمل على زيادة المساحة السطحية للغشاء البلازمي وبالتالي زيادة تركيز المواد الغذائية داخل الخلية.

#### (2) المحتويات الساييتوبلازمية:

يعد الساييتوبلازم المادة الأساس لبناء الخلية ومركز النمو والتفاعلات

الكيميائية فيها وهو سميك شبه شفاف مرن يضم:-



- **المادة النووية.**

يتكون جينوم خلايا بدائية النواة من كروموسوم حلقي واحد يحوي على حوالي 4600-580 كيلو زوج قاعده وتتراوح أوزانها الجزيئية من  $0.4 \times 10^9$  -  $8.6 \times 10^9$  دالتون . يشكل الكروموسوم في بكتريا *E.coli* حوالي 2-3 % من وزن الخلية الجاف ويصل حجمه الى 4500 كيلو زوج قاعده وبوزن  $3 \times 10^9$  دالتون وهو كافي للتشفير لعدة آلاف من السلاسل الببتيدية ، ويصل طوله الى 1.35 مليمترا فيكون بذلك أطول من الخلية عدة مئات من المرات لذا يلتف مع بروتينات شبيهة الهستونات (Histones like proteins) القاعديه مكونا تركيب Nucleoid الذي يمثل المادة النووية للخلية . ويكون الكروموسوم مفرد مزدوج الشريط دائري (حلقي) مغلق ، ويوجد هناك ما يعرف بالمقاطع (Domains) : وهي قطعه للحامض النووي DNA مكونه من الحلزون فائق اللف (Super coiled) بشريطيه ومحدده بمكانين مقيدتين لدوران الحلزون ويقدر عدد المقاطعات في DNA بكتريا *E.coli* ب 100 مقاطعه كل واحد منها تسلك سلوكا مستقلا عن غيرها.

- **الرايبوسومات Ribosomes:**

وهي تراكيب صغيرة تتألف من الحامض النووي الرايبى rRNA وبروتين وتمثل مصنعاً لبناء البروتين في الخلية ويعتمد عددها على مدى سرعة تصنيع البروتين من قبل الخلية.

#### • الأجسام الاشتمالية **Inclusion bodies**:

وهي حبيبات توجد في أنواع عديدة من البكتريا تقوم بخزن بعض المواد في الساييتوبلازم يعمل بعضها على خزن الكلايكوجين والنشأ كمصدر للطاقة والكاربون ويمكن الاستدلال على هذه الحبيبات بإضافة اليود إلى الخلية فتظهر حبيبات الكلايكوجين باللون البني المحمر وحبيبات النشأ بلون أزرق. وهناك حبيبات Carboxysomes التي تحوي أنزيم Carboxylase المهم للبكتريا التي تستهلك CO<sub>2</sub> كمصدر وحيد للكاربون في عملية البناء الضوئي مثل Cyanobacteria، أما حبيبات الكبريت (Sulfur) فتوجد في بكتريا الكبريت Thiobacillus التي تستمد طاقتها من أكسدة الكبريت ومركباته. وهناك حبيبات Metachromatic التي تخزن الفوسفات وتدعى أيضاً Volutin فتوجد في بكتريا الخناق...، وتوجد مشتملات الدهون في بكتريا السل وتعمل على خزن الدهون.

#### \* الفجوات الغازية **Gas Vacuoles**:

وهي فجوات توجد في العديد من البكتريا المائية التي تقوم بعملية البناء الضوئي والبكتريا الملحية (halobacteria) تعمل على بقاء البكتريا طافية في الماء عند عمق ملائم لتأخذ احتياجاتها الكافية من الأوكسجين والضوء والمواد الغذائية.

### \* **Magnetosomes:**

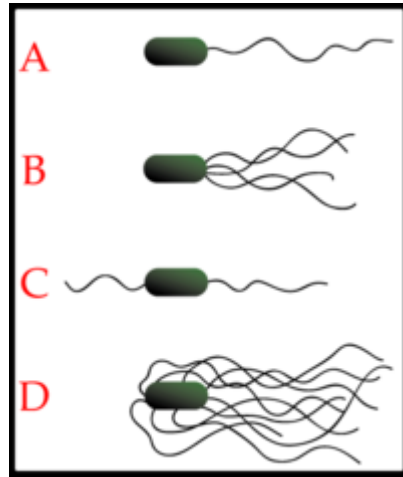
تراكيب تحوي مركبات حديدية مثل  $Fe_3O_4$  تعمل كمغناطيس يوجه البكتريا في مجال المغناطيس الأرضي. توجد في بكتريا *Aquaspirillum* التي لوحظ تحركها بعد انفصالها في مكان التصاقها باتجاهات مغناطيسية لحين وصولها إلى المكان الملائم والتصاقها.

### \* **Flagella الحركة الأسواط**

الأسواط هي خيوط بروتينية طويلة حلزونية مسؤولة عن حركة معظم البكتريا مفردتها سوط (Flagellum) وهو يتألف من ثلاثة أجزاء هي الخيط (Filament) والخطاف (hook) والجسم القاعدي (basal body)، يتألف الخيط من عدة سلاسل من البروتينات المرتبة مع بعضها لتكون حلزون ذي لب مجوف ويتصل الخطاف بالنهاية القريبة للخيط ويتصل الجسم القاعدي بالخطاف مثبتاً السوط بجدار الخلية والغشاء الساييتوبلازمي.

يختلف عدد الأسواط وترتيبها في الأنواع المختلفة من البكتريا ويكون ثابتاً في النوع الواحد، يمكن أن تحوي الخلية سوط واحد في أحد أطرافها (monotrichous) أو تحوي سوطين أو أكثر في قطب واحد (lophotrichous) أو سوط واحد أو أكثر في كلا القطبين (Amphitrichous) أو تحاط الخلية بالأسواط في جميع الجهات (Peritrichous).

تعدّ الأسواط عضيات للحركة ويتضح ذلك من حقيقة أن إزالة الأسواط من الخلية يجعلها غير قادرة على الحركة لكنها تبقى حية.



شكل 5 : ترتيب الأسواط في الخلايا البكتيرية  
A=monotrichous B=cephalotrichous  
C=Amphitrichous D=peritrichous

\* الشعيرات والخمل:

تمتلك العديد من الأنواع البكتيرية لواحق أو زوائد شبيهة بالشعر وهي أقصر وأرفع من السوط وتدعى Pili تتألف من وحدات بروتينية فرعية ملتقة حول بعضها مكونة لب مجوف يمكن رؤيتها بالمجهر الالكتروني ويستدل عليها بالتلازن الدموي (Haemagglutination). ويطلق مصطلح Fimbriae على الشعيرات التي لها وظيفة الالتصاق.

هناك شعيرات تقوم بنقل المعلومات الوراثية بين الخلايا البكتيرية أثناء الاقتران (Conjugation) تدعى الشعيرات الجنسية (Sex pili).

### السبورات (الأبواغ) الداخلية Endospores:

تكون بعض أنواع البكتيريا خاصة العصوية الموجبة لصبغة كرام مثل *Bacillus* و *Clostridium* تراكيب داخل الخلية تدعى السبورات (الأبواغ) الداخلية (Endospores) مقاومة للظروف البيئية غير الملائمة كالحرارة العالية والجفاف وقلة الغذاء، يعد السبور (البوغ) الداخلي نمط خلوي استثنائي يتكون ضمن الخلية الخضرية عند نموها تحت ظروف غذائية أدنى من المثلى.

تتضمن عملية التبوغ (Sporulation) عمليات متتابعة معقدة بعملية التوالد البوغي (Sporogenesis) وهي مثال للتمييز الخلوي في بدائية النواة وتتضمن تنظيمًا معقدًا جدًا للنشاطات الخلوية.

يتكون السبور (البوغ) داخل الخلية الناضجة، في المراحل النهائية لتكوين البوغ تتكون طبقات سميكة من الأغلفة تحيط بغشاء الخلية للمحافظة على المحتويات من الداخل وأخيراً يتمزق جدار الخلية الخضرية المكونة للسبور وتتحلل ثم ينطلق البوغ ويبقى طليقاً بحالة سبات إلى أن تتوفر الظروف الملائمة له ثانية فيعود للإنبات إلى خلية خضرية جديدة لها صفات البكتريا نفسها المتكون عنها. تقاوم السبورات درجات الحرارة العالية فيمكن أن تقاوم 100 م لمدة ساعات لكنها لاتقاوم حرارة الموصدة (Autoclave).

يكون موقع السبور في الخلية الخضرية ثابتاً في النوع البكتيري ويمكن استعماله كصفة تشخيص للبكتريا، فقد يكون موقعه مركزي أو طرفي أو تحت طرفي.

### انتقال البكتريا المرضية للإنسان:

هناك ثلاثة أنواع رئيسة للبكتريا حسب تأثيرها على جسم الإنسان هي:-

- البكتريا الرمية (Saprophytic): وهي البكتريا التي لا تعيش متطفلة على جسم الإنسان والحيوان إنما تتواجد في التربة ومياه الأنهار والمجاري وتحتاج مواد عضوية لنموها.

- البكتريا المتعايشة (Commensals): بكتريا غير مؤذية للجسم عند تواجدها في موقعها الطبيعي لكنها قد تسبب حالات مرضية عند انتقالها إلى

مواقع أخرى في الجسم مثالها بكتريا *E.coli* التي تتواجد بشكل طبيعي في القناة المعوية لكنها تسبب التهاب المجاري البولية عند انتقالها إلى الجهاز البولي.

- **البكتريا المرضية (Pathogenic):** هي البكتريا التي تسبب أمراض والتهابات مختلفة في الجسم عند دخولها له.

ويمكن أن تنتقل إلى الشخص السليم عن طريق:

- الهواء والغبار.

- التلامس المباشر.

- الحشرات الناقلة.

- الغذاء والماء الملوثين.

ويمكن أن تدخل إلى جسم المضيف عن طريق:

- **الجهاز التنفسي:** باستنشاق الهواء الملوث بالبكتريا المرضية مثل حالة مرض السل.

- **الجهاز الهضمي:** من خلال الماء والغذاء الملوث كما في حالة الإسهال البكتيري.

- **الجلد:** من خلال الجروح والخدوش في الجلد كما في حالة الكزاز.

- **الجهاز التناسلي:** كما في حالة مرض السيلان.



### أمراض الأغذية التي تسببها البكتريا (Bacterial food borne diseases):

يمكن تقسيم أمراض الأغذية (الأمراض المنقولة عن طريق الغذاء) التي تسببها البكتريا إلى مجموعتين:-

**1) التسمم الغذائي (Food poisoning):** يحدث هذا النوع من أمراض الأغذية لقابلية البكتريا المسببة على فرز سمومها إلى الخارج (إلى الغذاء الذي تتواجد فيه) وتدعى هذه السموم بالسموم الخارجية ( Exotoxins )، يمكن أن يحدث التسمم دون الحاجة إلى وجود الميكروب نفسه أثناء تناول المادة الغذائية وإنما يكفي وجود السم الذي يفرزه الميكروب، مثل السموم المعوية ( Enterotoxin ) لبكتريا *Staphylococcus* والسم العصبي (Neurotoxin) لبكتريا *Clostridium botulinum*.

**2) التلوث الغذائي (Food infection):** يختلف عن الأول بكون التلوث الغذائي يشترط وجود الميكروب في الغذاء وان يتم تناوله مع الغذاء ، ثم يقوم بإفراز السم داخل جسم المضيف (في الغشاء المخاطي المبطن للأمعاء) وبالتالي فإن تعريض

الغذاء للحرارة والوقت اللازمين قبل تناوله كفيل بالقضاء على هذه الميكروبات ومنع حدوث الإصابة كذلك فإن الكشف عن التلوث الغذائي يكون أسهل من حالات التسمم الغذائي لأن الميكروب يكون متواجداً في حالة التلوث الغذائي فيمكن تشخيصه بالطرق المجهرية والفحوصات الكيموحيوية.

من الأمثلة على التلوث الغذائي: التلوث بسم Shigatoxin لبكتريا *Shigella* و Cerolysin لبكتريا *Bacillus cereus* وسموم بكتريا *Salmonella* وسم بكتريا *Cl. perfringens* وسم بكتريا *E. coli* O157: H7. تنتج بعض هذه البكتريا السم إلى الخارج ( exotoxin ) لكنها لا تفرزه إلا داخل جسم الكائن المضيف وبذا تعد إصابتها Food infection، مثل بكتريا *B. cereus* و *Cl. perfringens*.

### أنواع السموم البكتيرية :

يمكن تقسيم السموم البكتيرية وفقاً ل :

1) نوع ومكان تأثير هذه السموم (موقع الهدف): وتقسم إلى:

\* السموم العصبية (Neurotoxins): تؤثر على الجهاز العصبي مثالها: سم الكزاز المنتج من بكتريا *Cl. tetani* ، والسم المنتج من بكتريا *Cl. botulinum*.

\* السموم المعوية (Enterotoxins): يكون موقع هدف هذه السموم هو الأمعاء إذ تسبب خللاً في توازن الأيونات أو الالكترولايت الموجودة في الخلايا خاصة  $Ca^{+2}$  و  $Na^{+}$  فيحدث فقدان شديد للسوائل مؤدياً إلى الأسهال، مثالها:

سم الكوليرا Cholera toxin المنتج من بكتريا *Vibrio cholerae* وسموم ST و LT المنتجة من بكتريا *E. coli*.

\* السموم الخلوية (Cytotoxins): تؤثر على خلايا الدم أو خلايا القلب وتؤدي إلى قتل الخلايا وموتها مثالها سم الخناق المنتج من بكتريا *Corynebacterium diphtheria*.

## (2) تركيبها : تقسم الى:

\* سموم بروتينية (Protein toxins): تنتج معظم البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام هذه السموم وتفرز إلى خارج الخلية لذا تعد سموم خارجية (exotoxins) مثل: سم الخناق وسم بكتريا الكزاز ... وغيرها.

\* سموم متعدد السكريد الشحمي (L.P.S. toxins): وهي جزء من جدار خلايا البكتريا السالبة لصبغة كرام ضمن L.P.S وبالتحديد الجزء Lipid-A. يمكن القول أن جميع أنواع البكتريا السالبة لصبغة كرام تمتلك هذه السموم لكونه جزء من تكوين جدارها لذا تعد سموم داخلية (endotoxins) ، وتحرر هذه السموم بعد موت الخلايا البكتيرية.

يتألف L.P.S من ثلاثة مناطق هي:

O-specific polysaccharide و Core polysaccharide و Lipid A وهو المسؤول عن السمية.

## (3) حسب نوع إطلاقها إلى الوسط: تقسم الى :

\* **السموم الخارجية (Exotoxins):** تفرز السموم الخارجية إلى خارج الخلية من قبل أنواع البكتريا الموجبة لصبغة كرام و قليل من أنواع البكتريا السالبة لصبغة كرام (مثل بكتريا الكوليرا و بكتريا الزحار العصوي) وتكون ذات طبيعة بروتينية ومستضدات قوية (highly antigenic) تحفز تكوين الأجسام المضادة للسم (Antitoxins) وذات أوزان جزيئية بين 10.000-900.000 دالتن.

تفرز أثناء طور idiophase وفي حالات قليلة تفرز عند تحلل الخلية (autolysis) ، يمكن معادلتها بالأجسام المضادة وتكون قليلة الاستقرار بالحرارة (تثبط بدرجة 60-80°م) تتأثر بالفورمالين والحوامض والقواعد (يحصل إزالة السمية Detoxification)، وهي أكثر سمية من السموم الداخلية (تكون سامة بتركيز 1 مايكروغرام أو أقل) بينما تتطلب السموم الداخلية عدة مئات من ملغم لقتل الحيوانات المختبرية.

لا تنتج الحمى ويمكن تحويلها إلى Toxoid (مستضد غير سام) بواسطة الفورمالين فتفقد الخاصية السمية وتحتفظ بالخاصية الانتجينية. تتولد ضدها أجسام مضادة وبذلك تستغل لتحضير اللقاحات مثل لقاح DPT.

- تكون أكثر خصوصية من السموم الداخلية وتقسم إلى أربعة أنواع حسب تركيبها:-
- أ- النوع الأول AB: يرتبط الجزء B بمستقبل الخلية الهدف وينفصل عن الجزء A الذي يملك الخاصية الانزيمية السمية.
- ب- النوع الثاني AB: تشمل سموم تؤثر على موقع خاص مثل الأنسجة العصبية أو الأمعاء من خلال فعل خارج خلوي أو داخل خلوي.

ج-النوع الثالث لا يملك الجزء A أو B: يعمل من خلال تأثيره في نظام أغشية خلية المضيف مثل الهيمولايسين و Phospholipase.

د- النوع الرابع Superantigen: يعمل من خلال تحفيز خلايا T وتحرير Cytokines.

في حالة السم الذي يتكون من الأجزاء A و B، فإن الجزء A يحمل الخاصية الأنزيمية السمية لكنه لا يتمكن من الارتباط ثم الدخول بالخلية الهدف، أما تتداخل الوحدة B مع المستقبلات الخاصة على الخلية الهدف مثل  $GM_1$  Gangliosides في حالة سم الكوليرا و  $GT_1$  (GD<sub>1</sub>) لسم الكزاز و  $GD_1$  للسم البوتيوليني. يؤثر السم الخارجي من خلال تثبيط تخليق البروتين أو تثبيط وظيفة المشبك العصبي (nerve synapse) أو تحطيم عملية النقل عبر الغشاء أو إتلاف أغشية الخلية.

تشمل السموم الخارجية السموم العصبية التي تؤثر على الجهاز العصبي بشكل مباشر وعلى الجهاز الهضمي بشكل غير مباشر. والسموم المعوية الحقيقية (true enterotoxins) التي تؤثر بشكل مباشر على الغشاء المخاطي للأمعاء والسموم الخلوية التي تؤثر على الخلايا والأنسجة.



شكل 6 : السموم الخارجية (A) تطلق الى خارج الخلية  
السموم الداخلية (B) تعد جزء من جدار الخلية.

### السموم الداخلية Endotoxins:

تعد السموم الداخلية جزءا من جدار الخلية وتحرر إلى الوسط في حالة تحلل الخلية (Autolysis)، تفرز معظمها من قبل البكتريا السالبة لصبغة كرام ويكون تركيبها دهون ومتعدد السكريد وبروتين ولا يمكن معادلتها بالأجسام المضادة، وتكون أكثر استقرارية بالحرارة من السموم الخارجية فهي تقاوم حرارة 60° م لمدة ساعة وتقاوم الغليان لمدة نصف ساعة، لا يمكن ازالة سميتها بالفورمالين والحامض والحرارة وتكون أقل سمية من السموم الخارجية ولا يمكن تحويلها إلى Toxoid، تسبب غالباً ارتفاع درجة الحرارة (Pyrogenic) وتخثر الدم (Blood coagulation) وإسهال وألتهاب.. وغيرها. وهي أقل خصوصية مقارنة بالسموم الخارجية.

تحفز السموم الداخلية عند التراكيز الواطئة سلسلة من التفاعلات وعند التراكيز العالية تحفز حدوث الصدمة وهذا يعتمد على كمية السم الداخلي وطريقة دخوله والتعرض المسبق للسم الداخلي.

هناك أربع أنواع من الخلايا تمتلك مستقبلات للسم الداخلي تمثل الأهداف الأولية (targets) للسموم الداخلية وهي:

1) The mononuclear phagocyte (monocytes, macrophage of the spleen, macrophage of the liver).

2) Neutrophils

3) Platelets

4) B-lymphocytes

أن من أهم تأثيرات السم الداخلي في التراكيز الواطئة:

(1) الحمى (Fever): تسبب السموم الداخلية الحمى لأنها تحفز إطلاق بروتين

Mononuclear phagocytes من خلايا endogenous pyrogens

مثل انتروكين-1 و  $\text{TNF-}\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ ).

(2) تحفيز نظام المتمم (Activation of complement): يحفز السم الداخلي

المسلك البديل (alternative pathway) لنظام المتمم مما يؤدي إلى إنتاج

$\text{C}_3\text{a}$  و  $\text{C}_5\text{a}$  وبالتالي يسبب زيادة نفاذية الأوعية الدموية الشعرية وإطلاق

الأنزيمات الحالة (Lysozymes) من الخلايا العدلة (Neutrophils)

بعملية Degranulation وبالتالي تحصل الاستجابة الالتهابية

(Inflammatory response).

(3) تنشيط الخلايا البلعمية (Activation of Macrophages) : يحفز السم

الداخلي الخلايا البلعمية على زيادة إنتاجها للأنزيمات الحالة لتسريع عملية

البلعمة لكي تفرز بعض أنزيماتها إلى موقع الإصابة.



4) تحفيز خلايا B-lymphocyte: يحفز السم الداخلي الخلايا اللمفاوية نوع B عن طريق انترولولوكين-1 مما يؤدي إلى انقسامها وتحولها إلى خلايا منتجة للأجسام المضادة فيزداد مستواها.

أما التراكيز العالية للسم الداخلي فتقود إلى وضع قاتل هو endotoxic shock syndrome والذي يتمثل بالحمى وتوليد استجابة التهابية بانخفاض كبير في ضغط الدم وانتشار التخثرات داخل الأوعية الدموية التي تعرف بـ Disseminated Intravascular Coagulation (DIC).

يحصل الانخفاض بالضغط عن طريق سلسلة تفاعلات بوجود IL-1 و TNF ويحصل DIC لترسب التخثرات في الأوعية الدموية الدقيقة مما يؤدي إلى إلحاق الضرر بالأنسجة والأعضاء المحرومة من تجهيز الدم، يلاحظ بشدة في الكليتين (يحصل تنخر بالكلية) والدماغ والرئتين والغدد الكظرية (Adrenals). يعمل السم الداخلي على تخثر الدم من خلال تحفيزه عامل التخثر 12 مما ينشط الصفائح الدموية على إطلاق محتواها من الحبيبات والتي تدخل في عملية التخثر.

## السموم التي تنتجها بكتريا *Staphylococcus*

### بعض الصفات العامة للبكتريا المنتجة:

بكتريا موجبة لصبغة كرام كروية تتجمع بشكل عناقيد العنب، لا تكون سبورات موجبة للكاتليز وسالبة للأوكسيديز، هوائية اختيارية، بعضها موجبة لفحص Coagulase. هناك أكثر من 30 نوعاً تابع لجنس *Staphylococcus* من أهمها *S. aureus* المخمرة للمانيتول والموجبة لفحص Coagulase، تتحمل تراكيز ملحية 10-20% وتراكيز سكرية 50-60% سكروز لا تلون الغذاء ولا تنتج رائحة مميزة لذا يصعب الكشف عن التسمم بها مسبقاً.

تصيب الإنسان والحيوان، تسبب التهاب الضرع لدى الأبقار وتسبب عند الإنسان:

(1) **الخمج (Infection):** مثل التهاب الجروح والحروق والدمامل الجلدية والتهابات المجاري البولية والتناسلية والأنف والأذن والحنجرة واللوزتين وشغاف القلب والسحايا... وغيرها من الإصابات.

(2) **التسمم:** تسبب تسمم غذائي وإصابات بالسم.

درس التسمم الغذائي ببكتريا *Staphylococcus* لأول مرة سنة 1894م من قبل Denys، ثم في سنة 1914م من قبل Borben الذي تناول حليب ملوث متعمداً

وسجل العلامات المرضية التي ظهرت عليه ، وفي سنة 1930م درس Dack قابلية سلالات هذه البكتريا على إنتاج السم.

تنتج بكتريا *Staphylococcus* عددا من السموم أهمها :

**(1) Staphylococcal Enterotoxin (SEs):** تنتج العديد من أنواع بكتريا *Staphylococcus* سموم معوية ، من بين الأنواع الموجبة لفحص Coagulase المنتجة لهذه السموم هي *S. aureus* و *S. intermedius* (توجد بالمجرى الأنفي وعلى جلد الخيول ونادراً توجد على الإنسان وتكون ممرضة للكلاب) و *S. hyicus* (عزلت من القروود) و *S. caprae*. والسالبة لفحص Coagulase مثل *S. epidermidis* و *S. saprophyticus* التي ترتبط مع إصابات الإنسان وتوجد على الجلد و *S. cohnii* التي توجد على جلد الإنسان وقد عزلت من التهابات الجروح والمجاري البولية.

هناك عشرة أنماط سيروولوجية من السم المعوي لهذه البكتريا:

Enterotoxin A, B, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, D, E, H, I, G

أكتشف السم المعوي *Staphylococcus H Enterotoxin* (SHE) سنة 1994م أما SEG و SEI فقد اكتشفت سنة 1998م (شخص جين SEG سنة 1992 أي قبل السم نفسه) ، ويعتقد أن السم SEF تحول إلى سم TSST في عقد 1980.

ترتبط الأوبئة وإصابات الإنسان بالنمط SEA وبصورة أقل مع SEE، ذكرت بعض الدراسات ان 50% من سلالات الإنسان تنتج SEA في أمريكا، لكن فقط 7.8% منها تنتج SEA في سريلانكا، وأثبتت الدراسات الحديثة ان SEB هو الأكثر شيوعاً من السلالات الأخرى.

يكون التسمم بهذه البكتيريا أسرع أنواع التسمم، إذ تظهر الأعراض بعد 4 ساعات وكمدى بين نصف ساعة إلى 6 ساعات بعد تناول الغذاء الملوث.

**الأعراض:** غثيان (Nausea) وتقيؤ (Vomiting) ومغص معدي متقطع (Abdominal cramping) وإسهال (Diarrhea) [بعض الحالات يكون هناك دم ومخاط مع الخروج]، صداع، دوار ونوبات برد وضعف تنفس ثم هبوط درجات الحرارة (تعتمد الأعراض على صحة الشخص وعمره). تستمر الأعراض يوم إلى يومين وتكون نسبة الوفيات قليلة لا تتجاوز 1%، تخف الأعراض بعد 7-10 أيام ويشفى المريض تلقائياً، لا يعطى علاج (لأن البكتيريا غير موجودة) إنما يعطى سوائل و محاليل ملحية

يكون السم مقاوم جداً للحرارة فهو يقاوم 60°م لمدة 30 دقيقة، لا يشترط وجود البكتيريا في الغذاء إنما يكفي وجود السم لأحداث الأصابة ، يقاوم حرارة البسترة. تشير بعض الدراسات إلى أن تعريض السم SEA لدرجة 80°م/3 دقائق و 100°م/1 دقيقة يفقده قابليته السيولوجية وان السم SEC أكبر مقاومة من السم SEB وهو أكثر مقاومة من السم SEA.

ذكرت دراسات ان السم SEB حساس للحرارة 80°م بصورة أكبر من درجات الحرارة 100°م و 110°م، يقاوم السم الإشعاع وأنزيمات التريسين والرنيين لكنه حساس للبيسين.

آلية عمل السم: تكون الجرعة المطلوبة من السم لأحداث الأعراض هي 20 نانوغرام حد أدنى. لوحظ أن حقن السم في الدم يسبب تقيؤ مما يشير إلى أنه لا يعدّ سماً معوياً كلاسيكياً وان آلية عمله على المستوى الجزيئي غير معروفة تماماً، لكنه يسبب التقيؤ من خلال فعله على تنشيط مستقبلات خاصة ضمن القناة الهضمية ( لا يؤثر مباشرة على الطبقة المخاطية للأمعاء ) فتطلق إشارات عصبية تصل إلى مركز التقيؤ في الدماغ عن طريق العصب التائه (السنبثاوي) لذا يعدّ سماً عصبياً (Neurotoxin).

يسبب السم الإسهال لكونه يثبط امتصاص الماء من تجويف الأمعاء ويسبب زيادة تدفق السوائل عبر الغشاء المخاطي إلى تجويف الأمعاء مما يؤدي إلى الإسهال.

تشير بعض الدراسات انه يؤثر على أنزيم Adenyle cyclase أي يؤثر على أيونات الصوديوم والكلور.

تعدّ السموم المعوية مستضدات خارقة ( Superantigens ) لأنها تكون محورات للاستجابة البيولوجية التي تؤثر على آليات الدفاع المناعية، وهو يحفز خلايا T-cell على إنتاج Cytokines مثل IL و إنترفيرون كما و TNF ، من بين 1L هو IL<sub>2</sub> المسؤؤل عن معظم أعراض staphylococcus gastroenteritis.

العوامل المؤثرة في نمو بكتريا *S.aureus* وإنتاجها للسم:

(1) **الوسط الزراعي:** تؤثر مكونات الوسط مثل مصدر السكر (مالتوز، مانيتول، سكروز... وغيره)، ومصدر البروتين (اللحم، الحليب، الجبن، الكريمة... وغيره) في نمو البكتريا وإنتاجها للسم .

أهم الأغذية التي تنمو بها البكتريا: اللحوم ومنتجاتها، الحليب ومشتقاته والأسماك والسلطات والكريمات والمعجنات وبعض العصائر والأطعمة المعاملة حرارياً.

(2) **درجة الحرارة:** تنمو البكتريا بمدى واسع من درجات الحرارة 7 - 47.8 °م (حسب نوع الغذاء) وتكون أفضل درجة حرارة لإنتاج السم هي 40-45 °م والمدى 10-46 °م، كلما انخفضت درجة الحرارة زاد الوقت المطلوب لإنتاج السم. تنمو بعض السلالات بأقل من 6.7 °م، تنمو في الكاسترد بدرجة 114 فهرنهايت ولحم الدجاج بدرجة 112 فهرنهايت لكنها لا تنمو في أغذية أخرى عند هذه الدرجة.

(3) **pH الوسط:** تنمو البكتريا في أس هيدروجيني 4 - 9.8 ، ويكون الأس الهيدروجيني الأمثل هو 6-7، علماً أن الأس الهيدروجيني في الظروف الهوائية يكون أوطأ منه في الظروف اللاهوائية.

(4) **التسخين:** تكون هذه البكتريا حساسة للحرارة، أما السم فإنه يقاوم الحرارة العالية.

(5) **النشاط المائي:** تنمو هذه البكتريا في نشاط مائي واطئ 0.86.

(6) **تحمل تراكيز ملحية عالية و تحمل التليوريت وكلوريد الزئبق وآزاييد الصوديوم والأكريفلافين acriflavin.**

(7) الإشعاع: تتأثر هذه البكتريا بالإشعاع.

(8) منافسة الأحياء المجهرية الأخرى.

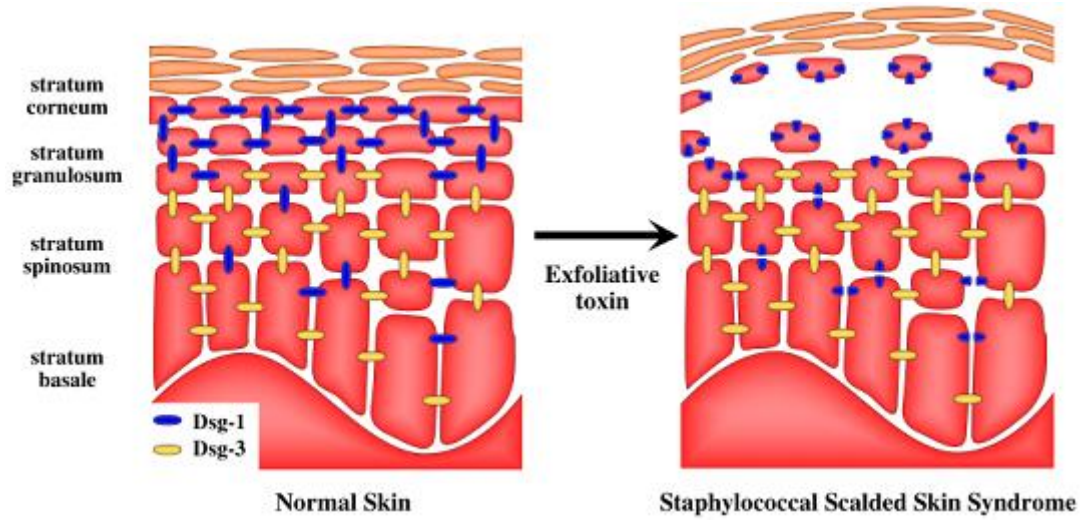
### الوقاية ومنع حدوث التسمم:

- (1) منع حدوث التلوث ببكتريا *S. aureus* .
- (2) إذا حصل تلوث يتم التخلص منه بمعاملة الغذاء حرارياً لإيقاف تكاثر البكتريا وإيقاف إنتاج السم.
- (3) إذا حصل تلوث بعد المعاملة الحرارية يجب الكشف عن وجود السم في الأطعمة.
- (4) أن تجميد الأطعمة وتبريدها يكون مهماً لمنع نمو هذه البكتريا مما يساعد على التخلص من حدوث الإصابة أو يجعل pH حامضي .
- (5) يمكن تقليل أعداد البكتريا في الأطعمة الملوثة من خلال استعمال طرق التعقيم مثل بسترة الحليب.
- (6) إضافة بعض المضادات الحيوية للأغذية يقلل من أعداد البكتريا.

(2) **Exfoliative Toxin** : سم خارجي تنتجه بعض السلالات يحلل الروابط بين خلايا الطبقة الحبيبية للبشرة، يتألف من بروتينين هما ETA (يشفر له كروموسومياً) و ETB (يشفر له بلازميدياً) . يسبب أعراض SSS (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome) أذ ينسلخ الجلد بهيئة قشرة تحتها طبقة حمراء و يحدث عند الأطفال حديثي الولادة (Infants) بشكل كبير مقارنةً بالبالغين والأطفال الأكبر سناً.



يحفز السم على انقسام خلايا T-cell لذا يعد Superantigen ويدعى أيضاً  
(PTSags) Pyrogenic Toxin Super antigen.



شكل 7 : تأثير سم Exfoliative Toxin في خلايا الجلد

### ( 3 TSST-1 (Toxic Shock Syndrome Toxins -1):

تنتجه معظم سلالات بكتريا *S. aureus* التي تدخل القناة التناسلية الأنثوية مما يؤدي إلى ارتفاع درجة الحرارة بشكل عالٍ وغثيان وتقيؤ وإسهال وصداع وطفح جلدي، يتقشر الجلد بعد أسبوع من ظهور الأعراض، ينخفض ضغط الدم عند عدم العلاج مما يؤدي إلى عجز كلوي (Renal failure) وحدوث صدمة ثم الوفاة، يكون للسم علاقة بالتلوث الحاصل عند فترة الدورة الشهرية نتيجة استعمال المحارم

الملوثة وعدم تبديلها بشكل صحيح ، وتحصل الإصابة كذلك عند تلوث جروح العمليات.

**(4) Leukocidin** : يعمل على تلف أغشية خلايا PMNs والخلايا البلعية الكبيرة ويقود لزيادة النضوح وخلل في ضخ أيونات  $Na^+$  و  $K^+$  فيسبب خللاً في نفاذية هذه الخلايا للأيونات، ويؤدي الى إفراز كميات كبيرة من البروتينات من قبل خلايا Leukocyte .

يتألف السم من بروتينات تعمل بتوافق، ويمتلك السم خاصية مستضدية عالية يتحول إلى Toxoid ويدعى كذلك Panton-Valentin Leukocidin.

**(5) Hemolysin** : يكون سام للخلايا (Cytotoxin) يسبب موت موضعي للجلد وله تأثير قاتل، يتلف الأغشية الخلوية وأغشية الجسيمات الحاله يقود إلى خلل بالضغط الأزموزي، يحلل كريات الدم الحمراء للإنسان والحيوانات بدرجات متفاوتة حسب نوع السم، ومن أنواعه:

\*  $\alpha$ -hemolysin (Alpha Toxin): يسبب تنخر جلدي (dermonecrosis) يحطم الخلايا البلعية والصفائح الدموية للإنسان، تكون خلايا Monocyte مقاومة له وهو يمتلك فعالية أكبر ضد RBCs للأرانب.

\*  $\beta$ -hemolysin (Staphylococcal sphingomyelinase): يعمل على مادة Sphingomyelin يكون فعالاً ضد الكريات الدم الحمراء الخراف.

\*  $\gamma$ -hemolysin (Gamma toxin): يحلل أنواع قليلة من الخلايا، ميكانيكية عمله غير معروفة تماماً، يتألف من بروتينين يعملان معاً، يثبط بالأكار والكوليستيرول.

\*  $\delta$ -hemolysin (Delta Toxin): يحلل أنواع متعددة من الخلايا يحطم خلايا الدم الحمراء والخلايا البلعمية والخلايا اللمفاوية وخلايا العدلة، يثبط امتصاص الماء من قبل الأمعاء مما يقود إلى زيادة تدفق أيونات الكالسيوم إلى تجويف الأمعاء، وينشط أنزيم acetyltransferase الذي يحول ATP إلى cAMP وعند تجمع الأخير يقود إلى تدفق الأيونات والماء إلى تجويف الأمعاء.

(6) **Lipases**: أنزيمات محللة للدهون فعالة ضد البلازما والدهون المتراكمة في مناطق مختلفة من الجسم وبالتالي يمكن البكتيريا من الاستعمار (Colonization) في المناطق الدهنية وهو مهم لعملية غزو البكتيريا للأنسجة الجلدية وتحت الجلدية.

(7) **Hayluronidase**: يحلل المادة السمنية (hayluronic acid) من مكونات النسيج الرابط (connective tissue) مما يساعد في انتشار الإصابة لذا سمي عامل الانتشار (Spreading factor)، تنتجه معظم سلالات هذه البكتيريا.

(8) **Fibrinolysin**: يحلل Fibrin من خلال تحويل Plasminogen إلى

Plasmin

Plasminogen  $\xleftarrow{\text{Fibrinolysin}}$  Plasmin  $\xleftarrow{\text{يحلل}}$  Fibrin

ويدعى كذلك Staphylokinase

(9) Nuclease: يحطم DNA و RNA ويكون مقاوم للحرارة.

السموم التي تنتجها بكتريا *Streptococcus pyogenes*:

الصفات العامة للبكتريا المنتجة:

بكتريا موجبة لصبغة كرام كروية تترتب بشكل سلاسل مختلفة بالطول، سالبة للكاتليز والأوكسيداز، تقع حسب تصنيف Lancefield ضمن group A streptococcus تنتج هيموليسين  $\beta$  وتسبب تحلل دم كامل.

أهم السموم التي تنتجها:

تنتج بكتريا *S.pyogens* عددا من السموم أهمها :

(1) Streptococcal Pyrogenic Exotoxins (SPEs): مجموعة من السموم الخارجية تسبب: الحمى القرمزية (Scarlet fever) و Streptococcal toxic shock syndrome و Necrotizing fascitis (flesh eating).

\* سم Erythrogenic toxins:

يسبب الحمى القرمزية، توجد ثلاثة أنماط مستضدية للسم A و B و C وهو سم بروتيني، ذو وزن جزيئي واطئ. يشفر للنمط B كروموسومياً، أما الأنماط C و A فيشفر لها عاثي.

يتأثر بالغليان، يعطي نتيجة موجبة لفحص Dick test (حقن السم بالجلد غير الممنوع فيعطي نتيجة إحمرار موضعي متأخر (delayed local erythema) خلال 24 ساعة) عند حقن السم في جلد شخص ممنوع فإنه لا يسبب هذا الاحمرار لأنه يمتلك Antitoxin تعادل السم وبالتالي يعطي نتيجة سالبة لاختبار Dick.

يكون السم عبارة عن Superantigen، وجد في نهاية عقد 1980 أن سلالات هذه البكتيريا المنتجة لهذا السم تسبب أعراض streptococcus Toxic Shock Syndrome تشبه T.S.S. staphylococcus.

\* Exotoxin A: يعد أيضاً Superantigen و Pyrogenic C.

\* Exotoxin B (Serine Protease): مسؤول عن أعراض necrotizing fascitis أو flesh-eating.

يحدث هذا المرض نتيجة تلوث جروح العمليات (Surgical wounds) أو الرضوض الناجمة عن الحوادث.

تمتلك هذه البكتيريا بروتين Fibronectin-binding protein يساعد على الالتصاق بأنسجة المضيف مما يسهل استيطان البكتيريا على الجروح.

يحصل تحطيم للأنسجة تحت الجلدية (Subcutaneous) والأنسجة الشحمية (Fatty tissue)، أشتق مصطلح fascitis من fascia (حزم أنسجة ليفية تقع تحت الجلد تحيط بالعضلات والأعضاء وقد يحصل تحطيم للعضلات أيضاً عند اختراق fascia المحيطة بها). يحصل ورم أو انتفاخ Swelling للمنطقة المصابة نتيجة تدفق السوائل إليها بسبب زيادة الضغط الأزموزي الناتج عن تكسر الأنسجة إلى جزيئات صغيرة.

**(2)  $\beta$ -hemolysins:** تنتج هذه البكتريا هيمولايسين حساس للأوكسجين و مقاوم للحرارة يدعى Streptolysin O (SLO) و هيمولايسين مقاوم للأوكسجين و حساس للحرارة يدعى Streptolysin S (SLS) .

تنتج بعض سلالات *S. pyogenes* هيمولايسين SLS ، أما SLO فينتج من قبل جميع السلالات بسبب تحلل  $\beta$  العادي حول المستعمرات على اكار الدم. يمتلك كلا السمّين أعلاه سمية عالية ضد Neutrophils والخلايا البلعمية ، ويعد SLO على انه Cardiotoxin و Cytotoxin .

يحفز SLO تكوين اجسام مضاده تدعى Antistreptolysin O (ASO) أما SLS فلا يحفز تكوين Ab.

يعد مستوى ASO في المصل دليلاً على إصابة الشخص حديثاً ببكتريا *Streptococcus* ويكون له علاقة بتشخيص الحمى الروماتزمية.

### **(3) Nicotinamide Adenine Dinucleotidase (NADase):**

ينتج من بعض سلالات هذه البكتريا، يحطم مركب NAD (عامل مساعد في الأنزيمات التنفسية). عند ارتباط هذا الأنزيم بالجدار الخلوي للخلية الهدف يقتل الخلية وهي عادة الخلية البلعمية (Phagocytes) ، يمكن اعتبار NADase عامل Leukotoxic.

### **(4) Streptokinase:**

ينتج من جميع سلالات *S. pyogenes* يعمل على تحويل Plasminogen إلى Plasmin، تتكون ضده أجسام مضادة لكنها لا تحد من انتشار الإصابة في الأنسجة.

#### (5) DNase (Streptodornase):

تنتج جميع سلالات هذه البكتريا، هناك أربعة أنواع مستضدية منه D, C, B, A. يعد النوعان D, B على أنها ribonuclease، تعمل على تحلل DNA.

يستعمل Streptokinase و Streptodornase تجارياً لتنظيف الجروح، والخراج (Abscess) من بقايا الفاييرين والقيح (Pus).

#### (6) Hyaluronidase:

ينتج بكميات مختلفة من بعض سلالات هذه البكتريا يهاجم حامض Hyaluronic في النسيج الرابط وبالتالي يساعد على انتشار الإصابة في الأنسجة.

#### (7) Proteinase (Protease):

ينتج عند أس هيدروجيني 6.8 أو أقل وحرارة 37°م، يتخصص للمادة الأساس ويسبب تنخر الأنسجة الرخوة (Soft necrosis) و Toxic shock syndrome.

**Nephrotoxin (8):** يسبب التهاب الكبيبات الحاد (Acute glomerulonephritis) .

**Cardiohepatic toxin (9):** يسبب تحطيم أنسجة القلب والكبد.

### سم الجمرة الخبيثة **Anthrax toxin**:

#### الصفات العامة للبكتريا المنتجة:

البكتريا المنتجة هي بكتريا الجمرة الخبيثة *Bacillus anthracis* وهي بكتريا عصوية، موجبة لصبغة كرام منتجة للسبورات (spores) (سبوراتها تقاوم الحرارة 100 م/5 دقائق)، تصيب الحيوانات (الخنزير والأرانب والخيول..)، تنتقل من الحيوان إلى الإنسان تسبب مرضاً مشتركاً (Zoonosis)، الأشخاص الأكثر عرضة هم عمال المجازر والجلود وفرز الصوف والأطباء البيطريين (يدعى أحياناً مرض حمالي الجلد أو فارزي الصوف).

تملك السلالات الضارية محفظة (Capsule) ، وتكون درجة النمو المثلى لنمو البكتريا 30-35 م ، وهي بكتريا هوائية، تنتج سم خارجي (exotoxin) ، تكون الكلاب والقطط والطيور والجرذان غير مقاومة نسبياً للإصابة لكن يمكن إصابتها بالمختبر .

\* الأنماط السريرية لمرض الجمرة الخبيثة:



### 1) النمط الجلدي Cutaneous anthrax:

يتلوث الجلد والأغشية المخاطية بسبورات البكتريا بعدها تبدأ الأعراض (بعد 2-5 أيام من دخول السبورات) بسبب تنخر الأنسجة، تتكون قرحة مؤلمة في البداية ثم تصبح غير مؤلمة على شكل قشرة سوداء أو ما يعرف بالجمرة الخبيثة (blackened lesion)، ويمكن أن يحصل تسمم الدم (Septicemia) عند الأشخاص ضعيفي المناعة. يحصل عند القصابين وباتري ذبول الحيوانات، والمتعاملين مع أجسام الذبائح وحمالي الجلود المستوردة.

### 2) النمط الرئوي Pulmonary Anthrax (inhalation Anthrax):

يدعى مرض فارزي الصوف (Woolsorter's disease) يحصل عند استنشاق الغبار الحاوي على السبورات ويحصل ارتفاع بدرجة الحرارة وألم بالصدر، يؤدي الى نزف جهازي و يمكن أن يسبب التهاب السحايا ثم الموت. تكون نسبة الوفيات 90%، وتعد الحيوانات آكلة العشب هي الضحية الأساس لهذا النمط.

### 3) النمط المعوي المعدي Gastrointestinal Anthrax:

يشبه النمط الجلدي وينتج من خلال تناول الطعام الملوث بالسبورات ويحصل في الغشاء المخاطي للأمعاء تحصل الآلام الحادة في الجهاز الهضمي وإسهال دموي. تكون نسبة الوفيات عالية وهو نادر بالإنسان.

### عوامل الضراوة الرئيسية لبكتريا B.anthraxis:

1) المحفظة Capsule: تتألف من Poly D-glutamic acid تحمي البكتريا من عملية البلعمة وهي مهمة في طور الغزو.

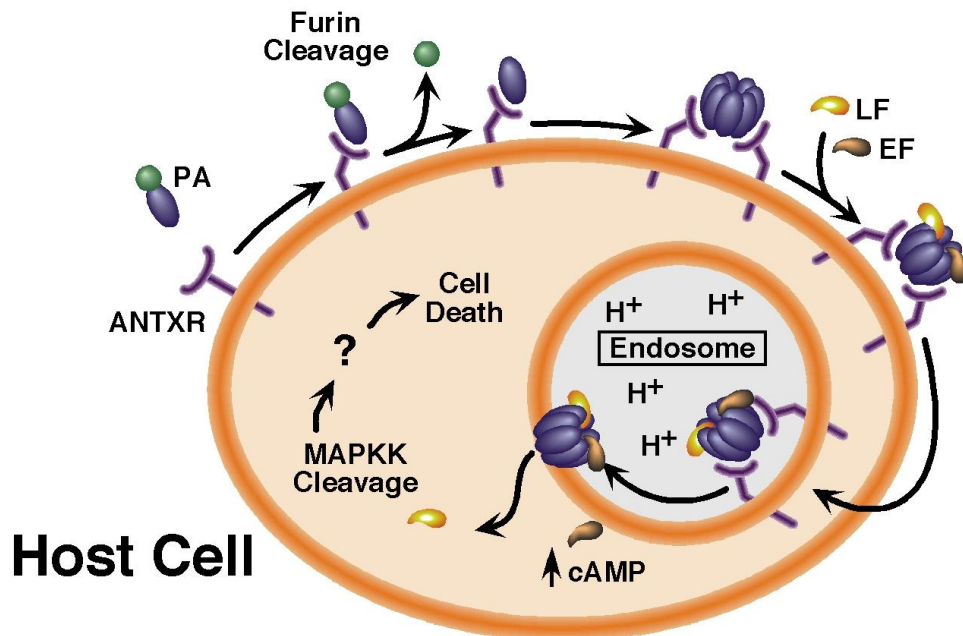
(2) السم الخارجي: سم معقد يتكون من ثلاث عوامل فعالة سيروlogياً مختلفة عن بعضها مستضدياً (تشفر ببلازميد pXO1) وهي:

أ- عامل الاستسقاء Edema factor (EF) مهم في فعالية إنتاج الأدمة.

ب- مستضد الحماية Protective antigen (PA) وهو مهم للارتباط (مثل وحدة (B).

ج- عامل القتل Lethal factor (LF): مهم لفعل القتل.

أن أي من هذه العوامل الثلاث لا يعمل لوحده لكنها تعمل سوياً كسم معقد واحد. يشترك LF مع PA في التعبير عن القتل، ويشترك EF مع PA في التعبير عن الأدمة وفعالية موت النسيج الموضعي، اما EF مع LF فلا ينتج عنهما فعالية ، وعند ارتباط PA مع LF مع EF سويه فأنها تولد الأدمة والنخر والموت.



شكل 9 : التعاون بين مكونات سم الانثراكس ودخولها الى الخلية الهدف

يقع السم تحت سيطرة بلازميدية ويمكن تحييد البلازميد بالزرع المتكرر للعزلة على الأوساط الزرعية بحرارة 42.5° م (استعمل هذه الطريقة باستور لتحضير اللقاح) وجد أن البلازميد pXO<sub>2</sub> مسؤول عن المحفظة أيضاً مما يشير إلى أن العزلات المنتجة للسم تكون منتجة للمحفظة أي أنها ضارية.

تنتشر البكتيريا بشكل كثيف بالدم قبل موت المضيف قد يعود ذلك إلى أن البكتيريا تزيل الأوكسجين من الدم أو لأن الأوعية الدموية تغلق بصورة ميكانيكية لوجود البكتيريا بعدد كبير. أشار بعض الباحثين إلى أن بعض حالات الوفاة لم يسبقها تواجد كثيف للبكتيريا في الدم ويمكن أن يحصل الموت بسبب زيادة السكر بالدم (Hyperglycemia) وضرر بالجهاز الهضمي.

#### \* التمنيع:

- 1) Pasteur's vaccine: عبارة عن بكتيريا مضعفة (attenuated) .
  - 2) Sterines vaccine: بكتيريا ضارية تتحول عن طريق الطفرات إلى غير ضارية لا تحوي كبسول، و يستعمل للحيوان فقط.
- يستعمل للإنسان لقاح Alum Precipitated Toxoid يعطى بشكل ثلاث جرعات في العضلة، بين جرعة وأخرى 6 أسابيع وبعد 6 أشهر تعطى الجرعة المعززة ، يعطى للأشخاص المعرضين للإصابة.

### سم الخناق (DT) Diphtheria Toxin :

#### الصفات العامة للبكتيريا المنتجة:

البكتريا المنتجة للسم هي *Corynebacterium diphtheriae* وهي بكتريا موجبة لصبغة كرام ، هوائية اختيارية غير متحركة غير مكونة للسبورات، تكون بشكل عصيات غير منتظمة (Irregular rods) لا تتفصل الخلايا بعد الانقسام فتعطي أشكالاً غير منتظمة ذات ترتيب يشبه الحروف الصينية (Chinese letters)، الأس الهيدروجيني الأمثل 7.2 - 7.4، تعزل اعتيادياً من موقع الإصابة الأولى المتمثل بالغشاء المحيط بالحنجرة والبلعوم، سجل وباء قاتل بالحناق في أوروبا في القرن السابع عشر أنتقل إلى المستعمرات الأمريكية في القرن الثامن عشر.

أكتشف سم هذه البكتريا من قبل Roux و Yersin سنة 1888 م في راسح المزروع البكتيري، وتم تحضير Toxoid من السم سنة 1929 من قبل Ramon.

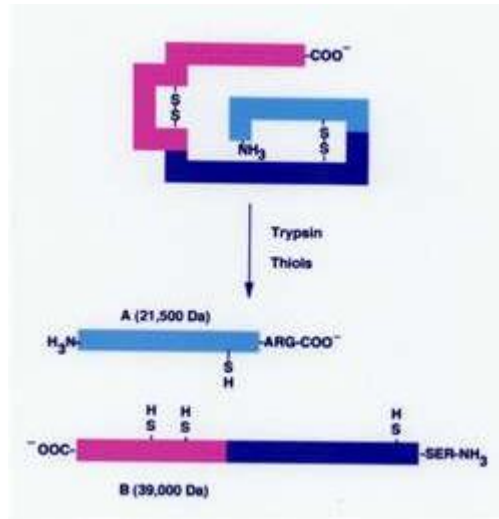
إن إنتاج السم من هذه البكتريا لا يتم إلا في الخلايا المصابة بالعائى (Lysogenic bacteriophage) أي التي تحمل في جينومها الجين المسؤول عن إنتاج السم، ويمكن تحويل السلالات غير السامة (غير المصابة بالعائى) إلى سامه بعد إصابتها بالعائى الحامل للجين المسؤول عن إنتاج السم (*tox gene*) داخل وخارج الجسم الحي. أن العزلات غير السامة يمكن أن تسبب التهاب البلعوم ولكنها لا تسبب الحناق. يشفر لعامل الضراوة الرئيس لهذه البكتريا (DT) من قبل جينات العائى و تقوم البكتريا بالتعبير عن هذا الجين ولا تحمله البكتريا نفسها . يكون سم DT فعال ضد الإنسان والأرانب وخنائير غينيا وبعض الطيور وتكون الجرعة القاتلة بحدود 50-100 نانوغرام/كغم جسم.

#### تركيب السم:

يكون السم عبارة عن بروتين منفرد (Single Polypeptide Chain)، ذو وزن جزيئي واطئ يتكون من وحدتين هما A و B ، تعمل الوحدة الصغيرة A

على ايقاف صنع البروتين في الخلايا المستهدفة، أما B فتتداخل مع المستقبلات الخاصة على الغشاء وهي ضرورية لإدخال الوحدة A إلى الساييتوبلازم ، الوزن الجزيئي للوحدة A بحدود 22000 دالتن وهي تقاوم حرارة الغليان لفترة قصيرة وتقاوم الحموضة ، أما الوحدة B فتكون غير ثابتة بالحرارة ، ذات وزن جزيئي 40000 دالتن.

يكون أنزيم الترسيب قادر على فصل الوحدتين B و A ولكنها تبقى مرتبطة بأصرة ثنائية الكبريت.

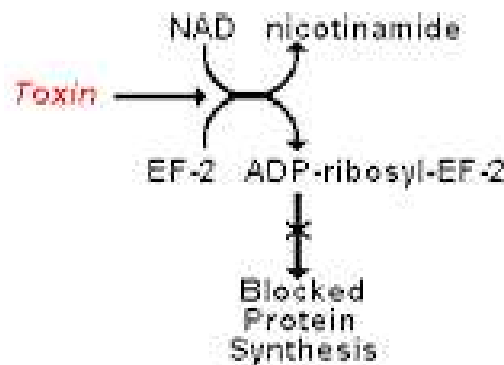


شكل 10 : تركيب سم الخناق

### آلية عمل السم:

يعمل على تثبيط صنع البروتين داخل الخلية الهدف ، تبين الدراسات وجود موقع مستقبل نوعي على غشاء الخلايا الهدف يرتبط به الجزء B للسم ، وجد أكثر من

4000 مستقبل نوعي على خلايا Hela cell culture، وان سبب مقاومة الحيوانات المختبرية مثل الفئران والجرذان للإصابة بالسم هو فقدانها لمثل هذه المستقبلات النوعية ، مع العلم ان الموقع المستقبل النوعي غير معروف تماماً، وتشير الدراسات أن الخلايا المعرضة للإصابة بالسم تحوي موقع بروتيني وزنه الجزيئي -20000 170000 دالتن غير موجود على سطح الخلايا غير المعرضة للإصابة أو المقاومة للإصابة. الجزء A يحمل الفعالية الأنزيمية ADP ribosylation يشطر مركب (NAD) Nicotinamid adenine dinucleotide إلى مركبين هما Nicotinamid و ADP-ribos (Adenine-dinucleotide phosphate) ، يرتبط ADP مع عامل الاستطالة EF<sub>2</sub> المهم في صنع البروتين في مرحلة الاستطالة ضمن عملية الترجمة وبالتالي يثبط صنع البروتين .



شكل 11 : آلية عمل سم الخناق

## الإمراضية:

لا تملك بكتريا الخناق قابلية على الغزو ويعود مرض الخناق إلى التأثيرات الجهازية أو الموضعية لسم DT. تستوطن البكتريا الجزء العلوي من القناة التنفسية، وتفرز السم الذي يمتص عبر الأنسجة المخاطية للبلعوم ثم يدور بالدم، يسبب تتخر ( Necrosis ) للخلايا الظهارية ويسبب التهاب وتكوين غشاء كاذب ( Pseudomembrane ). ومن الأنسجة المعرضة للإصابة أنسجة البنكرياس لكن الضرر الأكبر هو على أنسجة القلب خاصة الألياف العضلية، تظهر الأعراض بعد 2-4 أيام من الحضانة وتشمل التهاب الحنجرة والحمى والسعال وصعوبة البلع ثم إعاقة مرور الهواء بسبب الغشاء الكاذب ونزف ثم اختناق ( Suffocation ) .

## المعالجة:

يمكن تحضير Toxoid للسم بمعاملته بالفورمالين، وتحفيز تكوين Protective Antitoxin ، ان العلاج الأسرع والأفضل هو Antitoxin ويجب الإسراع بإعطائه قبل أن يرتبط السم بالخلايا ، بعد دخول السم داخل الخلايا لن ينفع إعطاء مضاد السم.

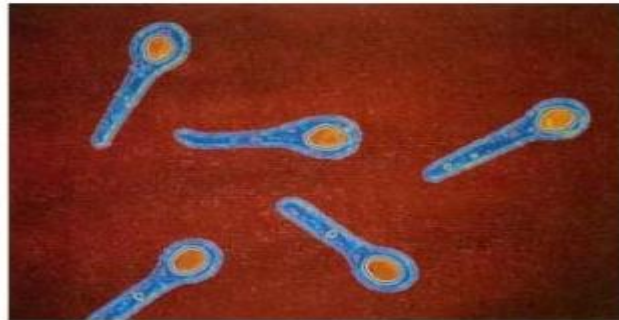
يعطى اللقاح DPT منذ السنة الأولى للطفل بواقع 3-4 جرع، وهو يمنح مناعة جيدة. تكون البكتريا حساسة لمضادات البنسلين والسيفالوسبورينات والارثرومايسين والتتراسايكلين.

## الكزاز Tetanus :

### الصفات العامة للبكتريا المنتجة:

البكتريا المسببة *Clostridium tetani* وهي بكتريا موجبة لصبغة كرام  
عصوية صغيرة متحركة مكونة للسبورات (ذات سبور طرفي يمنح الخلية شكل عصا  
الطبل (Drum stick)) لا هوائية حساسة جداً للأوكسجين تنتشر بشكل واسع في  
التربة، ويمكن ان توجد في القناة المعوية المعدية لبعض الحيوانات مثل الخيول  
وكذلك الإنسان.

يكون الشكل الخضري لهذه البكتريا حساس جداً للأوكسجين، وتكون  
السبورات مقاومة للظروف البيئية الصعبة، توجد سلالات عدة لهذه البكتريا يمكن  
تمييزها بواسطة المستضدات السوطية، وهي تشترك بالمستضد الجسمي (Somatic  
O. antigen).





شكل 12 :سبورات بكتريا *Cl.tetani* ( مكبرة 3000 مرة من حجمها الطبيعي)

**السم:** تنتج هذه البكتريا نوعين من السموم:

\* Tetanolysin: وهو سم بروتيني يقوم بتحليل كريات الدم الحمر (Hemolysin) فيشبه بذلك سم Streptolysin، يكون حساس للحرارة والأكسجين.

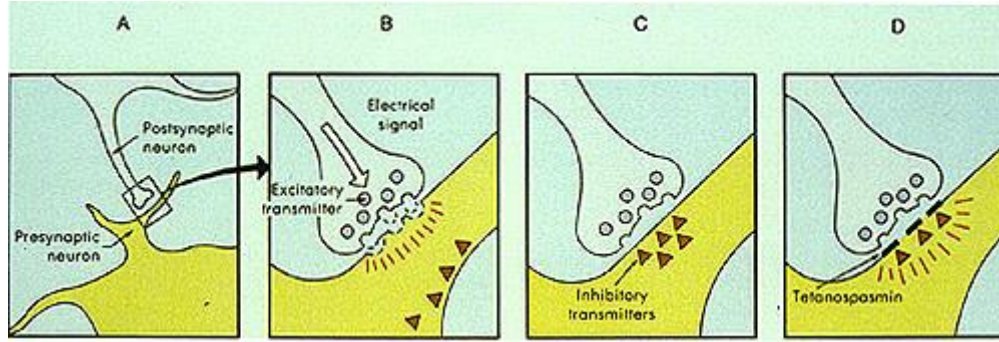
\* Tetanospasmin (TeNT): سم بروتيني حساس للحرارة ذو وزن جزيئي 150 ألف دالتن ، يعد سماً عصبياً ( Neurotoxin ) يعمل على الأعصاب ويسبب مرض الكزاز، يتأثر بالأنزيمات المحللة للبروتين مثل أنزيم Protease وعند تناوله عن طريق الفم يتحلل بالأنزيمات الهاضمة وبالتالي لا يسبب مرض الكزاز. يكون السم Immunogenic يمكن تحويله إلى Toxoid وتتكون ضده أجسام مضادة.

ينتج سم Tetanospasmin أثناء طور الثبوت (Stationary phase) ويتحرر بعد موت وتحلل الخلية ، يتكون من جزئين A و B .

### ميكانيكية عمل السم:

يسبب سم Tetanospasmin مرض الكزاز الذي يسمى أحياناً بالفك المغلق (Lock Jaw). لا تمتلك بكتريا *Cl. tetani* القابلية على الغزو (non

(Invasive) إذ تبقى في نفس موضع دخولها في الجسم ثم تنتج السم. يرتبط السم مع المستقبلات الموجودة على الأغشية قبل المشبكية (Presynaptic) للعصبون المحرك (motor nerve)، ثم ينتقل إلى النخاع الشوكي والمخ أي يؤثر على الجهاز العصبي المركزي ويعمل على منع الإيعازات العصبية إلى العضلات الإرادية واللاإرادية فتبقى العضلات بذلك في حالة تقلص مستمر وعندها لا ينفع العلاج.



شكل 13 : ميكانيكية عمل سم الكزاز ( يرتبط السم بالمستقبلات على الأغشية قبل المشبكية ثم يمنع الإيعازات العصبية إلى العضلات الإرادية واللاإرادية فتبقى العضلات بذلك في حالة تقلص مستمر)

### أعراض المرض:

تكون فترة الحضانة أربعة إلى خمسة أيام وقد تصل إلى أسابيع، تتميز الأعراض بالتقلص المتوتر للعضلات الإرادية، يبدأ التقلص في منطقة الجرح والإصابة ثم عضلات الفك (Jaw) والتي تنقلص بحيث لا يمكن فتح الفم من قبل المريض ثم تصبح العضلات الإرادية الأخرى في حالة تقلص ويكون أي حافز

خارجي سبباً في التشنج العضلي وبعدها يحصل الموت نتيجة التداخل مع آلية التنفس.

هناك أنماط سريرية للكزاز هي:

- الكزاز الموضعي (Local tetanus): تكون التقلصات موضعية قريبة من الجرح الملوث وفي هذا النوع لا يصل السم الحبل الشوكي، ويظهر عند الشخص الذي يعاني نقصاً في المناعة.
- الكزاز العام (General tetanus): تكون نسبة الوفيات في هذا النوع عالية جداً يمتص السم إلى الأعضاء الحركية وفي منطقة الدماغ، وتظهر علامات المرض أولاً في منطقة الوجه لأن الأعصاب الحركية تكون قصيرة. تبدأ علامات المرض بتقلص عضلات العين، بعدها يحصل انغلاق الفكين وتشنج الرقبة والأرجل ويحصل فشل وتقلص العضلات الإرادية واللاإرادية ويسمى الكزاز Descending tetanus.

### انتقال البكتريا للإنسان:

- تتواجد سبورات البكتريا في التربة ويمكن أن تلوث الجروح العميقة أو السطحية أو أثناء إجراء العملية الجراحية وعند قص الحبل السري عند الولادة.
- أهم أسباب تلوث الجروح بسبورات هذه البكتريا اللاهوائية هي :
- عدم وجود الأوكسجين بسبب انقطاع الشريان مما يساعد على إنبات السبور.

- فقدان الأوكسجين نتيجة موت النسيج.
  - وجود أجسام غريبة في الجرح مثل ذرات الرمل أو أملاح الكالسيوم.
  - حصول إصابة بالبكتريا الهوائية مما يؤدي إلى استهلاك الأوكسجين.
- كل ذلك يتطلب من المعالج أن يقوم بتنظيف الجرح وإزالة الأجسام الغريبة وإزالة الأنسجة الميتة لمنع الظروف اللاهوائية وبالتالي عدم السماح للسبور (إن وجد) بالإنبات.

### الوقاية والعلاج:

- تكون الوقاية أكثر فعالية لأن العلاج في حالة الكزاز لا يكون ناجح بشكل كافي. تعتمد الوقاية من الكزاز على:-
- التمنيع بواسطة Toxoid، يوجد لقاح فعال يعطى بثلاث جرعات وجرعة معززة كل عشر سنوات.
  - الاعتناء اللازم بالجروح الملوثة.
- في حالة حصول تلوث يعطى مضاد السم ( Antitoxin ) الذي يرتبط بالسم ويعمل على تثبيطه يعطى 250-500 وحدة من مضاد السم وهو يعطي حماية لمدة 2-4 أسابيع وعند تطور الإصابة تزداد الجرعة إلى 10.000 وحدة عن طريق الوريد.
- ويعطى البنسلين أو Metronidazole لتثبيط البكتريا والسيطرة على الإصابة المتقيحة.

## التسمم الغذائي المتسبب عن البكتريا المكونة للسبورات:

### Food poisoning caused by spore forming bacteria

يشمل التسمم بالبكتريا اللاهوائية المكونة للسبورات *Clostridium botulinum* و *Cl. perfringens* والبكتريا الهوائية المكونة للسبورات *Bacillus cereus*:

#### • التسمم البوتيوليني Botulism:

يحدث هذا النوع من التسمم نتيجة تلوث الغذاء بسموم خارجية (exotoxins) تفرز من قبل بكتريا *CI. botulinum*. درست أول حالات التسمم البوتيوليني من قبل Van Ermengen في اللحوم والنقانق وقد سميت البكتريا باسم النقانق botulus (Sausage) وقد سمي المسبب *Bacillus botulinus*.

#### البكتريا المسببة:

البكتريا المسببة هي *CI. botulinum* وهي بكتريا موجبة لصبغة كرام مكونة للسبورات لا هوائية رمية المعيشة متحركة واسعة الانتشار تتواجد في الغبار والتربة والمياه البحرية والعذبة وترسبات المياه والفضلات ويمكن أن تحتوي الأمعاء على سبورات هذه البكتريا ، كذلك عزلت من أمعاء حشرة النحل ومن الخضر والفواكه وسطوح النباتات، تعد التربة أهم بيئة لهذه البكتريا إذ تتواجد السبورات كامنة في التربة لسنوات عديدة إلى أن تلوث الغذاء، وعند عدم طهي الغذاء بصورة جيدة فأن الظروف تشجع على إنبات السبورات وبالتالي تقوم الخلايا الخضرية بإفراز السم،

يكون السم أقل مقاومة للحرارة يتأثر بدرجة 180م°/10 دقائق أو الغليان لعدة دقائق أما السبورات فتكون مقاومة جداً للحرارة.

يكون السبور بيضوي طرفي الموقع أو تحت طرفي (Sub terminal)، تكون البكتريا منتجة للغاز ليس لها القابلية على التنافس مع الأحياء المجهرية الأخرى فهي لا تنمو عند التنافس مع الكائنات المجهرية الأخرى وبالتالي لا تنتج السم.

### **\* صفات السم وتركيبه (BoNT) Botulinal Neurotoxin:**

هناك سبع أنواع (أنماط) من السم البوتولينيني (BoNT) تنتجها هذه البكتريا يرمز لها A و B و C و (C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>) و D و F و G تختلف فيما بينها اعتماداً على الحالات المرضية التي تسببها السلالة المنتجة، تصيب الأنماط A و B و C و D و F و G الإنسان بينما الأنماط C و D فهي تصيب الحيوانات، يصيب النمط C حيوانات الأبقار (Cattle) والطيور (Fowls) وبعض الحيوانات الثديية الأخرى ويصيب النمط D الأبقار. يكون النمط A أكثر الأنماط سمية ويشار إلى أن النمط السائد في العراق هو النمط E.

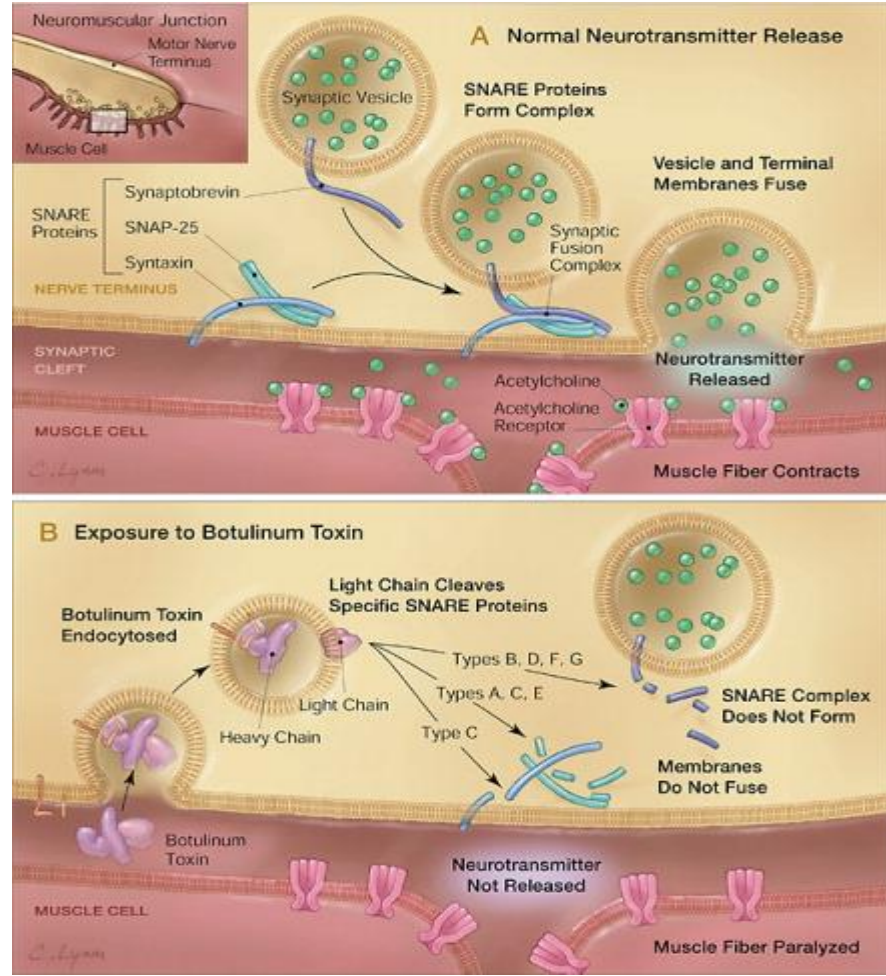
يعد السم BoNT مادة بروتينية منفردة السلسلة ذات وزن جزيئي (150) ألف دالتن تتجزأ السلسلة إلى سلسلتين إحداها ثقيلة والأخرى خفيفة مرتبطة بآصرة ثنائية الكبريت تشبه من الناحية التركيبية سم الخناق.

يكون الجزء B غير سام له القدرة على الارتباط بغشاء الخلية العصبية (الهدف) أما الجزء A فهو الجزء السام المسؤول عن التأثيرات السمية العصبية (Neurotoxin) ويقوم الجزء B بحماية الجزء A من أحماض المعدة.

### آلية عمل السم:

يعد السم البوتيولينيني من أخطر أنواع السموم البايولوجية المعروفة ، على سبيل المثال فإن 1 ملغم من السم يكفي لقتل أكثر من مليون من خنازير غينيا وقدّر أن 3 كغم من السم تكون كافية لقتل سكان العالم وتكون نسبة الوفيات حوالي 65%، وأن LD لقتل 30 مليون فأر هي 0.4-2.5 نانوغرام/كغم وأن أقل من 1 مايكروغرام تكون كافية لقتل إنسان.

لا يؤثر هذا السم على الخلية الهدف أي يكون غير محلل للخلايا ولا يسبب ألم للمريض المتعرض له إنما يكون تأثير السم على الجهاز العصبي إذ يرتبط السم بمناطق الاشتباك العصبي ويمنع إطلاق الإشارات العصبية إذ يمنع إطلاق مادة Acetyl choline من الأعصاب المحيطة مما يسبب شلل الأعصاب وبالتالي يمنع تقلص العضلات خاصة في الجهاز التنفسي.



شكل 14 : التعرض لسـم botulinum ( A ) : الحالة الطبيعية انطلاق أستيل كولين  
B : منع انطلاق استيل كولين بفعل السم

### أعراض التسمم:

عند تناول الغذاء الملوث بالسم يبقى في الأمعاء (12) ساعة على الأقل  
لحين امتصاصه ليذهب إلى مجرى الدم ثم ينتقل إلى أنحاء الجسم لذلك تظهر  
الأعراض بعد 12-36 ساعة وتبدأ بالغثيان والتقيؤ والدوخة وحالات جفاف في  
الحنجرة ثم اضطراب في الرؤية (double vision) وتوسع بؤبؤ العين وصعوبة في  
البلع وضعف عام وأخيراً شلل في العضلات التنفسية مما يقود إلى الوفاة نتيجة  
الاختناق وفقدان الأوكسجين أن هذه الأعراض تعود إلى التأثيرات العصبية للسم (سم



عصبي يعمل على نقطة الاتصال العصبي العضلي مما يؤدي إلى توقف تقلص العضلات وبالتالي يسبب ارتخاء وشلل (شلل ارتخائي Flaccid paralysis) تتراوح نسبة الوفيات 30-60% . لا تصيب البالغين لأن pH الأمعاء والنهاية العليا للأمعاء يكون حامضي.

هناك أنماط من التسمم البوتيوليني عند الأطفال وعند البالغين:

**\* Infant botulism عند حديثي الولادة :** يحدث نتيجة أخذ الأطفال

الرضع (Infant) للغذاء الحاوي على سبورات حية لهذه البكتيريا والتي تثبت في الأمعاء ثم تنتج السم ويكون مصدر السبورات من التربة والماء والغذاء، يعد العسل مستودع السبورات لهذه البكتيريا لذا ينصح بعدم إعطاءهم العسل أو الأغذية الحاوية عليه. يمكن الكشف عن السبورات في البراز وتشخيص السم في البراز باستعمال الفئران المختبرية.

**\* Adult botulism عند البالغين:** يحصل botulism عند ابتلاع السم،

يمكن أن تؤخذ السبورات الحية عن طريق الفم إلا أن القناة الهضمية عند البالغين مستوطنة من قبل العديد من الأحياء المجهرية وبالتالي يحصل تنافس فلا تتمكن السبورات من الإنبات.

هناك Wound botulism يحدث نتيجة تلويث الجروح بهذه البكتيريا وبالتالي ينتج السم الذي يصل إلى أجزاء الجسم الأخرى عن طريق مجرى الدم وليس للغذاء دور في حدوث هذا النوع من التسمم.

توجد إشارات إلى وجود أنواع بكتيرية أخرى تعود لجنس *Clostridium* عدا *Cl. botulinum* تنتج سموم عصبية، مثل النوع *Cl. baratii* تنتج السم نوع F والنوع *Cl. botyricum* تنتج سم عصبي يشبه من الناحية المستضدية النوع E، وجد أن الجين المشفر للسم الأخير ينتقل من بكتريا *Cl. botyricum* إلى السلالات غير السمية (Nontoxigenic) لبكتريا *Cl. botulinum* عن طريق العاثي. يشفر للسم نمط E جين كروموسومي، وكذلك تكون جينات السموم A و B و E و F كروموسومية أيضا ، أما جين السم G فهو بلازميدي الأصل .

### العوامل المؤثرة في نمو هذه البكتريا وإنتاجها للسم:

1- طبيعة الغذاء: تعد التربة مصدر السبورات التي تلوث المحاصيل وتنتقل للحيوانات التي يحضر منها أغذية الإنسان، كذلك فإن التربة تلوث المياه ومن ثم الأسماك التي يتناولها الإنسان أو الطيور وبعد تسمم هذه الطيور وموتها تؤكل من قبل الحيوانات التي تلوث التربة من جديد بعد موتها أو من خلال فضلاتها.

تعد الأغذية البروتينية من أكثر الأغذية التي ينتشر فيها التسمم ومثالها: الدجاج والأسماك والأجبان والبقوليات المعلبة وجميع الأغذية ذات المحتوى البروتيني العالي وذات الحموضة المنخفضة، إن وجود ملح الطعام بنسبة 8% في المواد الغذائية يمنع نمو البكتريا وإنتاج السبورات والسم، كذلك فإن المواد الحافظة مثل نترات الصوديوم تمنع إنتاج السم ، وجد أن هناك اختلاف في إنتاج السم بين السلالات المحللة للبروتين (Proteolytic) وغير المحللة للبروتين (non proteolytic)

2- الأس الهيدروجيني (pH): يعد الأس الهيدروجيني 7 أفضل أس لنمو هذه

البكتريا أما الأقل من 4.5 فيؤدي إلى منع إنتاج السم في أنواع عديدة من

الأغذية لذا فإن تحميص الأغذية يعد طريقة جيدة لمنع إنتاج السم.

3- محتوى الرطوبة: كلما كانت رطوبة الغذاء عالية فإن نمو البكتريا يكون جيداً

وبذا يشجعها ذلك على إنتاج السم وبالتالي كلما كانت المادة جافة يقل

التسمم.

4- درجة الحرارة: تعد درجة الحرارة 35° م الدرجة المثلى لنمو السلالات المحللة

للبروتين وتنمو هذه البكتريا حتى بدرجة 3.5° م ومعنى ذلك أن الأغذية

المحفوظة في الثلاجة (بدرجة 4° م) تكون معرضة ايضاً لنمو هذه البكتريا

خاصة المنتجة للنمط السمي E و B و F. تنمو السلالات المنتجة للنمط G

بدرجة 12° م ولا تنمو بدرجة 8° م.

تكون الأغذية المعلبة هي الأخطر لأنها توفر ظروف لاهوائية تشجع نمو

هذه البكتريا كونها لاهوائية.

### الوقاية والعلاج:

يبدأ العلاج بغسل المعدة للتخلص من السم ثم تعطى بعض المضادات

الحوية مثل البنسلين ( ويعطى ايضاً metronidazole ) لإيقاف تكاثر البكتريا

التي دخلت مع الغذاء. وتعطى مضادات السم (Antitoxin) عندما يكون

التشخيص مبكراً ومازال السموم في المعدة والأمعاء (يعطى مضاد السم ضد

الأنماط A و B و E (Polyvalent Antitoxin A, B ,E) ) ويجب التركيز على

تنشيط القلب والتنفس لمنع حدوث الوفاة.

على الرغم من تطور العلاج إلا أن نسبة الوفيات تكون عالية لذا فإن الوقاية هي الأفضل من خلال إتباع عدة طرق لمنع سبورات البكتريا من النمو في الأغذية بتبريد الأغذية أو تجفيفها أو تحميصها والاهتمام بالتعليب والأهم منع السبورات من الوصول للغذاء.

تكون سموم هذه البكتريا غير مقاومة للحرارة عكس سموم بكتريا *S.aureus*، يتحطم سم BoNT بتسخين الغذاء بدرجة 80° م لمدة 20 دقيقة لكن المشكلة هي في سبورات هذه البكتريا المقاومة للحرارة والتي تبقى في الغذاء بعد طبخه أو تعليبه خاصة سبورات الأنماط A و B التي يتطلب تحطيمها درجة حرارة أكثر من 120° م لنصف ساعة . أما النمط E فيتحطم بدرجة 85° م لمدة ربع ساعة.

### سموم بكتريا *Cl. perfringens*:

#### الصفات العامة للبكتريا المنتجة:

بكتريا عصوية موجبة لصبغة كرام مكونة للسبورات غير متحركة تخمر الكربوهيدرات، لاهوائية واسعة الانتشار في الطبيعة تتواجد في القناة الهضمية كجزء من النبيت الطبيعي، والتربة والمياه، ارتبط اسمها مع مرض الغنغرة الغازية (gas gangrene) كما تسبب عدداً من الأمراض للإنسان والحيوان وتسبب التسمم الغذائي، بعض سلالاتها مقاومة للحرارة والأخرى حساسة وهذه الأخيرة تشيع في القناة الهضمية للإنسان.

تنتج سموم خارجية تقسم إلى خمس مجاميع سيروولوجية على أساسها: A و B و C و D و E.

تقسم السلالات إلى أنماط حسب السموم التي تنتجها وهناك سموم Major وأخرى Minor على سبيل المثال:-

- سلالات Type-A منتجة لسم  $\alpha$  (يؤثر على عضلة القلب )
- سلالات Type-B منتجة لسم  $\alpha$  و  $\beta$  و  $\epsilon$  ايسلون (يسبب السم  $\beta$  زيادة النفاذية الشعرية وهو مسؤول عن necrotic enteritis)
- سلالات Type-C منتجة لسم  $\alpha$  و  $\beta$
- سلالات Type-D منتجة لسم  $\alpha$  و  $\epsilon$
- سلالات Type-E منتجة لسم  $\alpha$  و i آيوتا

تتضمن السموم الرئيسية:  $\alpha$  و  $\beta$  و  $\epsilon$  و i

وتتضمن السموم الثانوية: ثيتا و  $\gamma$  و  $\delta$  وأيتا  $\eta$  وكابا k ولمدا  $\lambda$  وميو  $\mu$  ونيو  $\nu$ .

تسبب هذه البكتريا أمراض عند الإنسان مثل الغنغرة الغازية و Anaerobic Cellulitis وحمى النفاس ( puerperal sepsis ) والتسمم الغذائي والإسهال المرتبط بالمضادات الحيوية (Antibiotic associated diarrhoeae). تدعى بكتريا *Cl. welchii* في بريطانيا، وفي ألمانيا تدعى Frankel's bacillus وفي فرنسا تدعى *Cl. perfringens*.

**السم المعوي enterotoxin:**

تسبب هذه البكتريا نوعين من التسمم الغذائي، النوع A يسبب الشكل المعتدل من التسمم الغذائي، أما النوع الحاد المعروف ب Necrotic enteritis فيسببه النوع C المنتج لسم بيتا  $\beta$ ، تنتج سلالات A السم  $\alpha$  ذو وزن جزيئي 45 ألف دالتون وهو

حساس للحرارة وأنزيمات Protease لكنه مقاوم لأنزيمات Papain و Trypsin و Chemotrypsin، يفقد فعاليته البيولوجية بدرجة 65 م°/5 دقائق ، يدعى السم الذي تنتجه هذه البكتيريا بسم *Cl. perfringens* Enterotoxin (CPE).

### آلية عمل السم CPE :

لا يعد مستضد خارق ( superantgene ) يرتبط بالمستقبلات البروتينية على الخلايا الظهارية (epithelial cells) في القناة المعوية المعدية ويكون معقد يسبب ثقبوب تسمح للجزيئات بالمرور مسببة الإسهال كذلك يمنع امتصاص الأحماض الأمينية، ويسبب موت الخلية (cytotoxic) وهو لا يؤثر على مستوى cAMP مثل سموم بكتيريا *E.coli*.

### أعراض التسمم:

يتم تناول البكتيريا مع الغذاء بأعداد كبيرة (ملايين الخلايا الخضرية الحية) تقوم بتكوين السبورات داخل الأمعاء وأثناء تكوين السبور يتكون السم. وتم إثبات أنها تنتج السم في اللحوم ويمكن أن تظهر الأعراض بعد 6-24 ساعة وتشمل آلام حادة في البطن وإسهال ودوخة وحرارة، نادراً يحدث القيء. تكون حالات الوفاة نادرة ولا تظهر مناعة عند المصاب.

تشمل الأغذية المسببة للحالات المرضية صحن اللحم المحضرة قبل فترة من موعد تناولها والتي تنتج عن عدم كفاءة المعاملة الحرارية لقتل السبورات التي نمت بعد أن برد الطبق.

### العوامل المؤثرة في النمو وإنتاج السم:

1- درجة الحرارة: تنمو البكتريا بمدى واسع من درجات الحرارة (10-50° م) وتكون درجة الحرارة المثلى هي 45° م، ودرجة الحرارة المثلى لتكوين السبورات هي 35-40° م (أما السلالات المسببة للغنغرة الغازية فأنها لا تتحمل الحرارة).

2- pH: يكون مدى pH هو 5-8.3 وأن أفضل pH هو 6-7 أما pH الأمثل للسبورات هو بين 6.5 - 7.

3- طبيعة الوسط: تحتاج البكتريا إلى أحماض أمينية للنمو، الوسط الشائع للنمو هو Cooked meat والوسط الملائم لتكوين السبورات هو Duncan و Sulfate-polymyxin sulfadiazine.

تنشط معظم السلالات بـ 7-8% NaCl.

إن بقاء الطعام في انتظار المدعوين في الحفلات الكبرى تحت درجات حرارية ملائمة مثل 43-47° م يعطي ظروف ممتازة لنمو وتكاثر هذه البكتريا، في حالة كون حرارة المطبخ لم تقض على سبورات البكتريا. تحدث معظم حالات هذا التسمم بعد وليمة طعام كبرى مثل حفلات الأعراس والمستشفيات أو المدرسة والفنادق خاصة اللحوم والدجاج بكميات كبيرة (تسمم مقترن بالضيافة).

تنمو البكتريا أفضل بغياب الهواء لذا فأن تسخين الطعام (خاصة الحساء) يؤدي إلى طرد الأوكسجين فيشجع نمو وتكاثر البكتريا وعند تبريد الحساء إلى درجة حرارة المطبخ قبل نقله للثلاجة يمر في منطقة الخطر فتتكاثر البكتريا وتتضاعف وتنتج السم.

## الوقاية:

توجد هذه البكتيريا في كل مكان، فلا يمكن منع دخولها إلى المطعم وأن سبوراتها مقاومة للحرارة ، تتضمن الوقاية :-

1- تقديم الطعام خاصة اللحوم ساخناً بعد الطبخ مباشرة وتجنب طبخه قبل فترة طويلة من تقديمه.

2- عزل الغذاء الطازج عن الغذاء المطبوخ لمنع التلوث.

3- عندما يراد تقديم الطعام المتبقي مرة أخرى يجب تسخينه إلى 74° م ولا يسمح بترك الغذاء بمنطقة الخطر (60-7° م).

4- عند حفظ الغذاء في الثلاجة يجب تقسيمه إلى كميات صغيرة للإسراع في تبريده.

من الأنواع البكتيرية الأخرى التابعة لجنس *Clostridium* والمهمة في إنتاجها للسموم هناك النوع *difficile* *Cl.* التي تنتج سم A و B (ADP-ribosylation toxin) تسبب Colitis pseudomembranous (antibiotic associated diarrhoea).

وهناك النوع *C. novyi* وهي بكتيريا عصوية كبيرة ذات سبور مركزي أو تحت طرفي، شائعة كنبيت طبيعي في الحيوانات ونادرة في الإنسان، تسبب إصابات



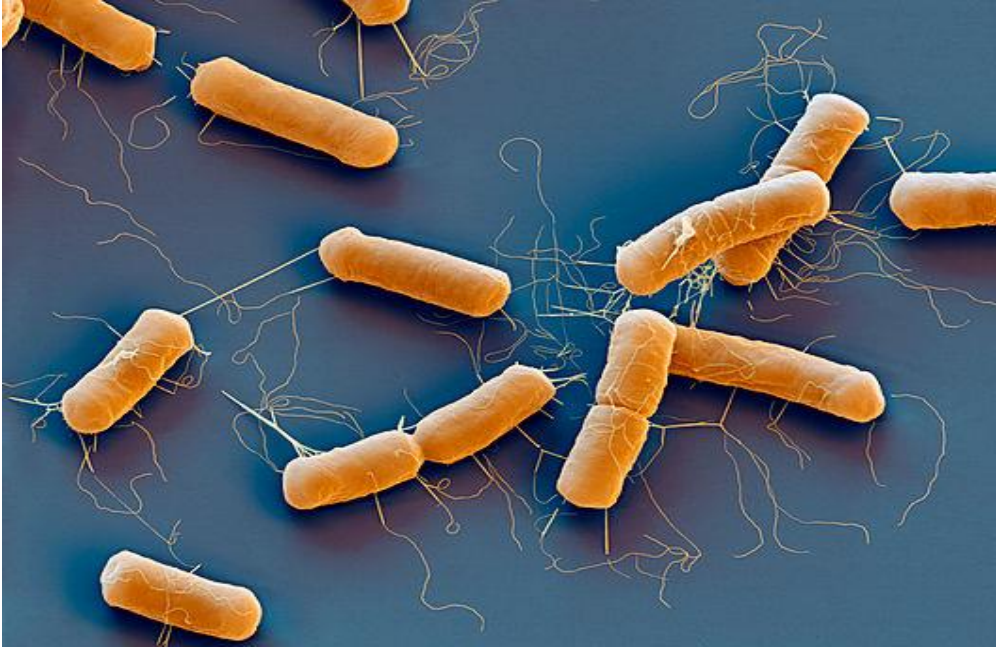
الجروح والأنسجة الرخوة (Soft tissue)، تنتج سم  $\alpha$  وكاما (phospholipase C) وأبسلون (Lipase).

### سموم بكتريا *Bacillus cereus*:

#### الصفات العامة للبكتريا المنتجة:

بكتريا عصوية موجبة لصبغة كرام مكونة للسبورات هوائية موجبة لفحص الكاتليز، تمتلك سبور بيضوي مركزي، تتواجد بصورة طبيعية بالتربة والغبار والماء، تكون درجة الحرارة الصغرى التي تنمو بها بين 4-5° م والعظمى لنموها بين 48-50° م، أما درجة الحرارة المثلى لنموها فهي 37° م ، ومدى الرقم الهيدروجيني 4.9-9.3.

يمكن ان تتواجد في عدد من منتجات الأغذية مثل الرز والذرة أو نشأ الذرة (Corn starch) أو البطاطا واللحم المثلث والمثلث والصوصج والحليب واللحوم المطبوخة والحلويات والكيك.



شكل 15 : خلايا بكتريا *Bacillus cereus*



شكل 16 : مستعمرات بكتريا *Bacillus cereus*

تنتج عدداً من السموم الخارجية (extracellular toxins) إضافة لعدد من الأنزيمات مثل Sphingomyelinases و  $\beta$ -lactamases و Proteases

Lecithinases ، تنتج سم Cereolysin و hemolysin BL و hemolysin I و (mouse lethal toxin).

يشبه سم Cereolysin (Thiol activated toxin) سم perfringoglysin 0 وزنه الجزيئي 55KD.

تسبب هذه البكتريا نوعين من الأعراض:

(1) أعراض الإسهال Diarrheal syndrome

(2) أعراض القيء Emetic Syndrome

### أعراض الإسهال:

تتصف بإسهال غير حاد (معتدل) تظهر الأعراض خلال 8-16 ساعة من تناول الغذاء الملووث وتستغرق 6-12 ساعة، تشمل الأعراض غثيان (nausea) ونادرا ما يصحبة تقيؤ (Vomiting)، وآلام بطنية (Abdominal pains) ولا يصاحبه ارتفاع في درجة حرارة المصاب، تتشابه الأعراض مع أعراض التسمم ببكتريا *Cl. perfringenes*.

تنشأ الإصابة عن تناول أطباق الحبوب (Cereal dishes) المحتوية على الذرة (Corn) ونشأ الذرة والخضروات واللحم المثلوم والصوصج واللحم المطبوخ وأطباق الرز الأندونيسية والشورية.

### أعراض القيء:

تتصف هذه الأعراض بكونها حادة (Acute) أكثر قسوة (Severe) مقارنةً  
 بأعراض الإسهال (diarrheal syndrome). تستغرق مدة الحضانة 1-6 ساعة،  
 وتكون هذه الأعراض شبيهة بأعراض التسمم ببكتريا staphylococci (staphylococci food poisoning). تنشأ الإصابة عند تناول أطباق الرز  
 المسلوق أو المقلي أو الكريما والبطاطا المهروسة الملوثة بهذه البكتريا.  
 تشخص الإصابة بهذه البكتريا من خلال دراسة الأعراض التي تظهر على  
 المصاب أو حساب أعداد البكتريا في الغذاء المشتبه به، وعند تجاوز عدداً معيناً  
 للخلايا/غم فهو دليل أكيد على الإصابة.  
 أدناه جدول يوضح أهم الفروق بين أعراض القيء والإسهال المتسبب عن بكتريا

#### *Bacillus cereus*

أعراض القيء	أعراض الإسهال	
الرز	اللحوم	الغذاء
1-6 ساعة	8-16 ساعة	الحضانة
مقاوم للحرارة	حساس للحرارة (يتأثر بدرجة	مقاومته للحرارة
غثيان وتقيؤ	65 لمدة عشر دقائق) إسهال / ألم بطني	الأعراض
يحصل الشفاء بعد 24 ساعة	يحصل الشفاء بعد 1-2 يوم	الشفاء

عمل السم	يسبب تنشيط أنزيم	لا يسبب تنشيط أنزيم Adenyl cyclase
	Adenyl cyclase	

### ميكانكية عمل سم Diarrheal type:

يشبه ميكانكية عمل سم enterotoxin المنتج من بكتريا *E.coli* وبكتريا الكوليرا ، يعمل على تنشيط انزيم Adenyl cyclase (الموجود بشكل خامل في خلايا بطانة الأمعاء ) الذي يعمل عند تنشيطه على تحويل ATP الى cAMP وعند تجمع cAMP يسبب خلل في توازن الالكتروليطات مسببا طرح السوائل في تجويف الأمعاء ثم الاسهال.

أما في حالة أعراض القيء فيسبب السم فجوات (Vacuoles) في خلايا HEP-2.

**أمراض الغذاء التي تسببها بكتريا *Listeria***

**(Foodborne Listeriosis)**

### الصفات العامة للبكتريا المنتجة:

المسبب بكتريا *Listeria monocytogenes* وهي عصيات موجبة لصبغة كرام غير مكونة للسبورات لا تقاوم الحامض، سميت في البداية *Listerella* ثم في سنة 1940 سميت *Listeria*. موجبة للكاتليز، تخمر السكريات وتنتج حامض اللاكتيك، تكون قريبة وراثياً من بكتريا *Lactobacillus* و *Streptococcus* و *Bacillus* وقريبة جداً لبكتريا *Brochothrix*. يحصل تبادل للمادة الوراثية بين *Listeria* و *Bacillus* و *Streptococcus*. يحوي جنس لستريا حامض teichoic و lipoteichoic.



شكل 17 : خلايا بكتريا *Listeria monocytogenes*

هناك ستة أنواع تابعة لجنس *Listeria* هي *L. monocytogenes* و *L. innocua* و *L. seeligeri* و *L. welshimeri* و *L. grayi* و *L. ivanovii*.

تخمر بكتريا *L.monocytogenes* سكر الرامنوز وتحلل esculin وتنتج تحلل دم نوع بيتا.

تخمر بكتريا *L.grayi* سكر المانيتول، أما الأنواع المخمرة للزايلوز فهي *L.seeligeri* و *L.welshimeri* و *L.ivanovii*.

تكون بكتريا لستريا موجبة لفحص الكاتليز وقد عزلت سلالات سالبة للكاتليز من الغذاء تابعة للنوع *L.monocytogenes* ، ويمتلك هذا النوع 13 ضربا مصليا (Serovars).

بالنسبة لمتطلبات النمو فحتاج اللستريا متطلبات غذائية شبيهة ببقية البكتريا الموجبة لصبغة كرام أذ تنمو على أوساط BHI و Trypticase soy و Tryptose broth.

ينمو النوع *L.monocytogenes* بتركيز 10% أو 40% من bile و 10% NaCl و 0.025% من Thallous acetate و 0.04% تليوريت البوتاسيوم ولا تنمو بوجود 0.02% ازيد الصوديوم. وعلى عكس بقية البكتريا الموجبة لصبغة كرام فهي تنمو على أكار الماكونكي. تنمو في أمثل pH=6-8، مدى pH 4.1-9.6.

تكون درجة حرارة النمو الدنيا 1.1 م° أو 0.5 م° ودرجة حرارة النمو القصوى 45 م° ، فهي تتحمل درجة الحرارة الواطنة لمدة أشهر وتقاوم الملوحة وتقاوم الحرارة العالية. تنمو بدرجة واسعة 1-45 م° و pH 4.1-9.6، لذا فهي توجد في الأغذية لفترة طويلة من الوقت، تبقى في الأجبان 28 يوماً بدرجة 3 م° بنسبة لقاح  $10^4$  خلية/غرام. وتبقى 130 يوماً بوجود 0.3 % حامض Sorbic بنسبة لقاح  $10^2 \times 5$  خلية/غم وتبقى في لحم البقر بنسبة لقاح  $10^5$  خلية/غرام لمدة 14 يوماً بدرجة 4 م°. وفي كبد البقر لمدة 30 يوماً بلقاح  $10^3$  أو  $10^5$  خلية/غرام.

### تواجد البكتريا:

توجد بكتريا لستريا في التربة وخروج الحيوانات والمجاري والمياه وترتبط بأنواع بكتريا حامض اللاكتيك وجنس *Brochothrix* وتتواجد بمنتجات الألبان (Dairy Product) و Silage والحليب الخام والكريمة والأجبان الطرية واللحم المجمد والطازج ولحوم الدواجن والأغذية البحرية.

### السم:

يعد النوع *L.monocytogenes* النوع الممرض للإنسان، وتكون معظم الأنواع الأخرى غير ممرضة. بصورة عامة فإن السلالات الضارية لنوع *L.monocytogenes* تنتج تحليل دم بيتا على أكار الدم نتيجة لإفرازها (SLO) Streptolysin O والذي يكون متماثل مع (LLO) Listeriolysin O و (PLO) Pneumolysin O وهو ذو وزن جزيئي 60 ألف دالتون ويتألف من 504 حامض أميني. ينتج بطور النمو اللوغارتمي بعد 8-10 ساعات، يثبط انتاجه بوجود Sorbate 2% بدرجة 35° م تحت الظروف الهوائية واللاهوائية. السم LLO ينتج من جميع سلالات *L.monocytogenes* حتى تلك السلالات غير المحللة للدم، يرمز للجين المشفر لانتاجه *hly*. تنتج الأنواع *L.seeligeri* و *L.ivanovii* سم خارجي معتمد على Thiol يشبه إلى حد ما سم LLO. يدعى السم المنتج من *L.ivanovii* سم *ivanolysin O*.

### الأمراضية:



عندما تدخل البكتريا عن طريق الفم فإنها تستوطن القناة المعوية بميكانيكية غير معروفة تماماً، بعدها تغزو الأنسجة مثل المشيمة (placenta) عند المرأة الحامل وتدخل مجرى الدم. وتعدّ ممرضاً داخل خلوي (intracellular pathogen) تدخل الخلايا وتتكاثر داخل الخلايا البلعمية (Phagocyte) ، تدخل عن طريق phagosomes ثم ساييتوبلازم الخلية البلعمية أي بخطوتين، بينما يتطلب دخولها إلى الخلايا غير البلعمية بروتينات مرتبطة بسطح البكتريا هي In1A و In1B تساعد في دخول اللستريا إلى داخل الخلية الهدف.

يدعى بروتين In1A ب internalin ويكون له مستقبل على سطح الخلية الهدف (خلية اللبائن) هو E-Cadherin يساعد في دخول اللستريا للخلايا الطلائية المزروعة (cultured epithelial cells) بينما يكون In1B مهماً لغزو خلايا الكبد الفأرية المزروعة.

وهناك بروتين مهم في الغزو يفرز من قبل جميع أنواع لستريا له دور في الغزو يشفر بجين *iap*.

تدخل بكتريا *L.monocytogenes* داخل الخلايا البلعمية (macrophage) ويلعب السم LLO دور مهم في ذلك . وتنتشر خلايا هذه البكتريا بين خلية مضيف إلى أخرى.

أشارت الدراسات إلى امتلاك خلايا هذه البكتريا على Lipid في جدارها وهي لا تملك Outer membrane مثل بقية البكتريا الموجبة لصبغة كرام ، وعند استخلاص مكونات الجدار فإنها تحفز تكاثر خلايا monocyte.

تصيب بكتريا *L.ivanovii* الأغنام وتسبب الاجهاض وهي تحلل الدم (دم الخراف) و تنتج هيمولايسين شبيه بـ LLO يدعى ILO (ILO-like hemolysin) و Sphingomyelinase و Lecithinase. تصيب بكتريا *L.monocytogenes* الإنسان والطيور والقرد والأسماك وغيرها، وتم تسجيل أول حالة إصابة بهذه البكتريا عند الإنسان سنة 1929، تسبب إصابات مفردة (Sporadic) وحصلت إصابات عديدة بـ Foodborne Listeriosis منذ 1953 في مناطق مختلفة من العالم كان مصدرها الحليب الخام ومنتجاته وأغذية أخرى.

#### أعراض الإصابة:

لا توجد علامات محددة بالإنسان، تسبب إجهاض عند الإناث، وإذا ولد الطفل تتطور لديه سحايا بعد 1-4 أسابيع من الولادة، ويحصل عند البعض تقيؤ وألم بطني وإسهال.

تلعب خلايا T-cell دوراً مهماً للسيطرة على هذه البكتريا وكذلك يكون للخلايا البلعمية (macrophage) دوراً في السيطرة عليها . المضادات الفعالة هي الريفامبين والأمبسلين مع مضاد الامينوكلايكوسيد.

**أمراض الغذاء التي تسببها بكتريا *E.coli***

**Food borne Gastroenteritis caused by *E.coli***

#### الصفات العامة للبكتريا المنتجة:

تمتاز بكتريا *E.coli* بأنها عصيات قصيرة سالبة لصبغة كرام معظمها متحرك بأسواط محيطية تحوي محفظة (بصورة عامة) موجبة للكاتليز وسالبة للأوكسديز غير منتجة لليوريز غير مستهلكة للسرات وهي مخمرة لسكر اللاكتوز. يضم النوع *E.coli* عدة سلالات مرضية هي:-

(1) EPEC (*Enteropathogenic E.coli*): تسبب الإسهال وترتبط بإسهال الأطفال الرضع، تمتلك أهداب تساعد على التجمع وبروتين Intimin و ESPs ولها القدرة على الالتصاق.

(2) ETEC (*Enterotoxigenic E.coli*): تسبب الإسهال المائي الحاد المؤدي إلى الجفاف عند الأطفال الرضع وتمتلك القابلية على إنتاج السموم المعوية (Heat stable) ST و (Heat labile) LT. تتميز هذه السلالة بإنتاجها عوامل التصاق خاصة هي CFAs (Colonization Factor Antigens) مقاومة للمانوز مهمة للاستيطان بالأمعاء الدقيقة، وهي أربعة أنواع CFA( I, II, ) III, IV يشفر لها بلازميداً وعادةً يكون نفس البلازميد الذي يشفر لعامل الأستيطان مشفراً للسم ST.

(3) EIEC (*Enteroinvasive E.coli*): لها القدرة على غزو الخلايا الطلائية المبطننة للأمعاء الغليظة تشبه الإصابة بها حالة الزحار العصوي الذي تسببه بكتريا الشكيلة وهي فاقدة للأسواط غير متحركة.

(4) EAEC (*Enterotoxigenic E.coli*): لا تنتج سموم LT أو ST نمط التصاقها نوع متجمع aggregative تحت سيطرة بلازميد. وتنتج سم EAEC (heat stable enterotoxin-1) EAST-1 تسبب الإسهال المستمر المرتبط مع حالات الإسهال عند المرضى الذين يعانون نقص المناعة.

5) VTEC (Verotoxin-Producing *E.coli*): تمتاز بإحداث حالات مرضيتين هي التهاب القولون النزفي (Hemorrhagic colitis) والمتلازمة اليوريمية الحالة للدم (Hemolytic Uremic Syndrome) منتجة لسم Verotoxin شبيه سم Shigatoxin من الناحيتين الوراثة والتركيبية وحتى الوظيفية. يطلق على هذه السلالات أيضاً *Enterohemorrhagic E.coli* (EHEC) مثالها السلالة *E.coli* O<sub>157</sub>: H<sub>7</sub>.

تنتج بكتريا *E.coli* نوعين من السموم:-

1) سموم داخلية Endotoxins

2) سموم خارجية Exotoxins

أمثلة السموم الخارجية لبكتريا *E.coli*:

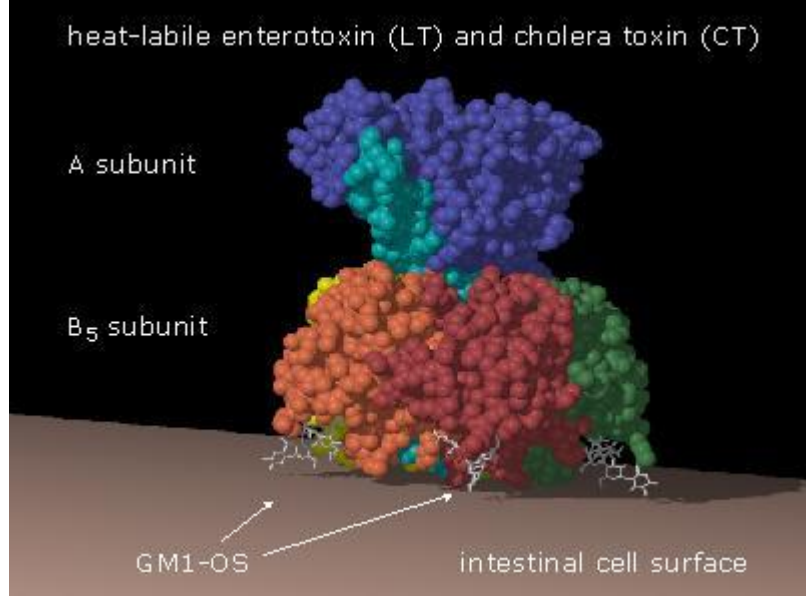
\* السموم المعوية enterotoxin:

1) **Heat labile toxin (LT)**: يتحطم بدرجة 60° م لمدة نصف ساعة، وهو عبارة عن بروتين ذو وزن جزيئي 80-90 ألف دالتون ، تنتجه سلالات ETEC ويدعى LTh عند إنتاجه من سلالات الإنسان و LTP عند إنتاجه من سلالات الخنازير.

وهو يشبه سم الكوليرا في التركيب والفعالية، أذ يمتلكان نفس المحددات المستضدية، تحمل الجينات المشفرة لسم LT بلازميدياً أو على عاثي ويمكن نقل الجينات هذه من خلايا منتجة للسم إلى أخرى غير منتجة له بواسطة العاثي

**تركيب السم:** عبارة عن بروتين يتألف من وحدتين فرعية هي A<sub>1</sub> و B<sub>5</sub> ، ترتبط الوحدة B مع مستقبلات سطحية متخصصة توجد على الخلية الطلائية للأمعاء

الدقيقة هي monosialoganglioside (GM<sub>1</sub>) وبالتالي تساعد على دخول الوحدة A إلى داخل الخلية الهدف.



شكل 18 : تركيب السم المعوي LT وسم الكوليرا CT

آلية عمل السم: بعد دخول الوحدة A إلى داخل الخلية الهدف تعمل على تنشيط أنزيم Adenyl cyclase الذي يعمل على تحطيم ATP إلى cAMP وعند ازدياد مستوى cAMP يؤثر ذلك على التوازن الأيوني، إذ يتم طرح كمية كبيرة من الماء وأيونات الكلورايد والبيكاربونات من خلايا الأمعاء المخاطية إلى تجويف الأمعاء، وهو من جانب آخر يعيق امتصاص  $\text{Na}^+$  إلى الدم. كل ذلك يسبب طرح السوائل بكميات كبيرة ثم حدوث الإسهال . تتشابه هذه الآلية مع عمل سم الكوليرا، ثم يحدث تحمض الدم ( Blood acidosis ).

تحدث الإصابة بتناول الطعام والشراب الملوث بهذه السلالة، تكون الجرعة المطلوبة  $10^6$ - $10^{10}$  خلية حية/غرام أو مل تدخل الأمعاء الدقيقة وتنتج السم المعوي، يكون الاستيطان مهم ويعد الالتصاق الخطوة الأساسية لإحداث المرض.

### **تنظيم إنتاج سم LT:**

تؤثر مكونات الوسط الذي تعيش فيه البكتريا على إنتاج السم، تعمل أحماض لايسين والاسبارتين والمثيونين على تحفيز إنتاج السم بمعدل 2-3 ضعف وتعمل السكريات على تحفيز إنتاجه بشكل كبير. كذلك فإن إضافة Zn للوسط يزيد من إنتاج السم بمعدل 1.5-2 ضعف وإضافة مضادات لنكومايسين وتتراساكيلين تحفز إنتاج السم.

### **(2) Heat stable enterotoxin (ST):**

لا يتأثر هذا السم بالحرارة، يتحمل الغليان لمدة 15 دقيقة، ذو وزن جزيئي 1500-4000 دالتون، لا يمتلك قابلية تمنيعية، يشفر له من قبل جينات بلازميدية.

هناك مجموعتان من هذه السموم :

STA - (ST<sub>1</sub>, STa): تذوب بالميثانول وزنها الجزيئي 1500-4000 دالتون يكشف عنها بفحص الفئران الرضع.

STB - (ST<sub>11</sub>, ST<sub>b</sub>): غير ذائبة بالميثانول، وزنها أعلى من 4000 دالتون يكشف عنها بتجربة الأمعاء المربوطة في اللبائن أو باستعمال الخزائر المفطومة.

### آلية عمل السم:

تسبب مجموعة STA الإسهال عن طريق تنشيط أنزيم Guanylate cyclase الذي يحول GTP الى cGMP مما يحفز إفراز السوائل.

أما مجموعة STB فلا تزال ميكانيكية عملها غير واضحة تماماً.

يشفر للسم ST<sub>1a</sub> بجين قافز 1681 Tn وهناك تشابه بين سم ST<sub>1a</sub> المعزول من الإنسان والخنازير والأبقار. يكون السم ST<sub>1b</sub> محدود في عزلات الإنسان على الأغلب.

وجد أن بعض سلالات *E.coli* تنتج أكثر من سم واحد بنفس الوقت مثل LT و ST<sub>1</sub> أو تنتج نوعين مختلفين من سم ST<sub>1</sub>.

### سم Verotoxin (VT):

تنتج سلالات VTEC المعزولة من الإنسان سم VT<sub>1</sub> أو VT<sub>2</sub> أو كليهما، يشفر لها بجينات *stx1* و *stx2*، يوجد أكثر من 11 ضرباً لسم VT<sub>2</sub> وهو أكثر سمية للفئران 400 مرة مقارنةً مع VT<sub>1</sub>، ويشفر للسم VT من قبل عاثي.

### تركيب السم وآلية عمله:

يكون عبارة عن بروتين 5B:2A، ترتبط الوحدة B بمستقبلات (globotriaryl GB<sub>3</sub> ceramide) الموجودة على سطح خلايا حقيقية النواة تمتلك الوحدة A<sub>1</sub>

الفعالية الأنزيمية للسم N-glycosidase والتي تؤدي إلى قتل الخلية من خلال تثبيط بناء البروتين، إذ تعمل على الرايبوسوم. يؤثر الجزء A1 على 28SrRNA وبالتالي يؤثر على عملية الاستطالة ضمن الترجمة وبالتالي تموت الخلايا الهدف (مثل الخلايا الطلائية للأمعاء والخلايا الاندوثيرالية للكلية وخلايا فيرو أو أي خلية تمتلك المستقبل Gb<sub>3</sub>).

يتسبب السم VT في التهاب القولون النزفي وأعراض المتلازمة اليوريمية وهو يعدّ عامل الضراوة الرئيسي لسلاسل VTEC عند الإنسان. أما في حالة السلالات المعزولة من الأبقار ف لوحظ غياب المستقبلات Gb<sub>3</sub> لسم VT في الخلايا المبطنة للأمعاء.

تمتلك معظم سلالات VTEC بلازميد PO<sub>157</sub> يشفر للهيمولايسين المعروف بـ enterohemolysin (Eh1y) الذي يلعب دوراً في ضراوة هذه العزلات.

تحدث الإصابة ببكتريا *E.coli* O<sub>157</sub>:H<sub>7</sub> المنتجة للسم VT عن طريق تناول الطعام والشراب الملوث بها وعادةً تكون الجرعة المطلوبة لإحداث الإصابة قليلة جداً 100-200 خلية، تقاوم بيئة المعدة ولها القابلية على التنافس مع الأحياء المجهرية الأخرى الموجودة في القناة الهضمية ، بعدها تستعمر الأمعاء الغليظة (القولون) إذ تلتصق بالخلايا المبطنة للأمعاء وتنتج سم VT، يمتص من قبل الخلايا المبطنة للأمعاء ثم ينتقل إلى مجرى الدم.

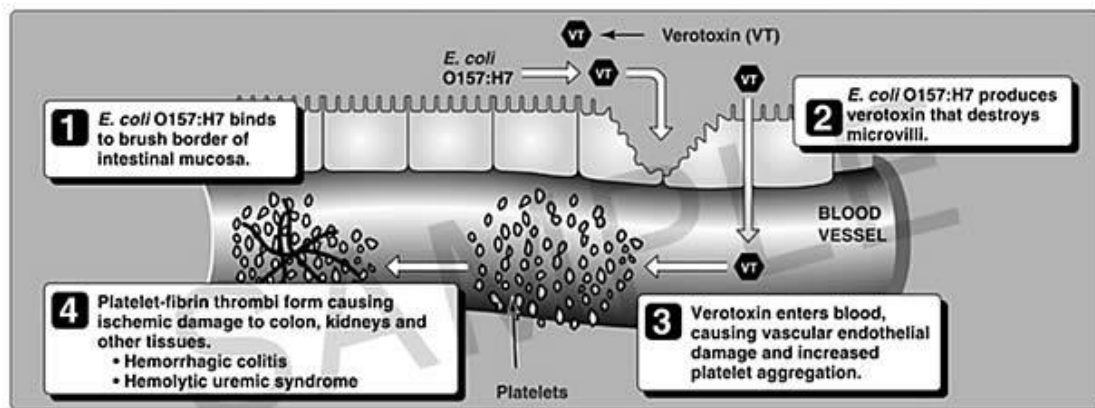
تنشأ الإصابة من الأبقار وهي المخازن الرئيسة لهذه السلالة، تتواجد في الحليب ومنتجاته، ويمكن أن توجد في الماء والفواكه والخضروات، تنتقل من الشخص المصاب إلى الغذاء ومن الغذاء الملوث إلى الغذاء النظيف، تلعب الحشرات دوراً في نقل هذه البكتريا من مصادرها، عزلت أيضاً من أمعاء الحشرات والأبتدائيات في



التربة. وفي أمعاء الأغنام والماعز والخنازير والكلاب والقطط. تتحمل حموضة 3.4 لعدة أيام وبالتالي يمكن أن يكون عصير الفاكهة مصدراً للإصابة عند تلوثه بها وتزداد حالات الإصابة بها في الصيف.

تتضمن الأعراض في حالة التهاب القولون النزفي (HC): حالات إسهال بعد 3-10 أيام من الإصابة ويكون في البداية إسهال عادي مترافق مع ألم بطني وحمى قليلة وتقيؤ عند بعض المرضى ثم بعد يوم أو يومين يصبح الإسهال دموي مع زيادة الألم البطني.

وتتضمن أعراض المتلازمة اليوريمية الحالة للدم (HUS): أعراض فقر دم تحلي وفشل كلوي حاد وتحطم الخلايا الاندوثيلية الشعرية وقلة في عدد الصفائح الدموية وزيادة تجمعها. يعد وجود مستقبلات لسم VT في الخلايا الكلوية عاملاً أساسياً لحصول HUS.



شكل 19 : خطوات امراضية بكتريا *E.coli* O157:H7

(1) ارتباط خلايا البكتيريا ببطانة الأمعاء (2) إنتاج البكتيريا سم verotoxin الذي يحطم الرغابات

(3) دخول السم للدم فيعمل على تحطيم الخلايا الاندوثلالية وزيادة تجمع الصفائح الدموية

(4) حدوث حالات HC و HUS

هناك سلالة *E.coli* O<sub>157</sub>:H<sup>-</sup> تختلف عن *E.coli* O<sub>157</sub>:H<sub>7</sub> إذ تحدث حالات الإصابة بها في الشتاء وعند الأطفال بعمر أكثر من ثلاث سنوات. ولم تعزل من الحيوانات مما يقود للافتراض بأنها تكيفت في أمعاء الإنسان ويكون الإنسان هو الخازن الرئيسي لها وبالتالي تكون الإصابة بها من إنسان الى إنسان. عزلت في السنوات الماضية سلالات *E.coli* O<sub>157</sub>:H<sup>-</sup> لا تمتلك جين *stx* المشفر لسم VT من مرضى يعانون الإسهال وأعراض HUS. إن أصل سلالات *E.coli* O<sub>157</sub>:H<sup>-</sup> التي لا تمتلك جين *stx* غير معروف وكذلك دورها في الأمراض لكن يعتقد أنها نشأت من سلالات *E.coli* O<sub>157</sub>:H<sup>-</sup> التي تمتلك جين *stx* وانها تفقد هذا الجين أثناء الإصابة أو العزل أو بالزرع.

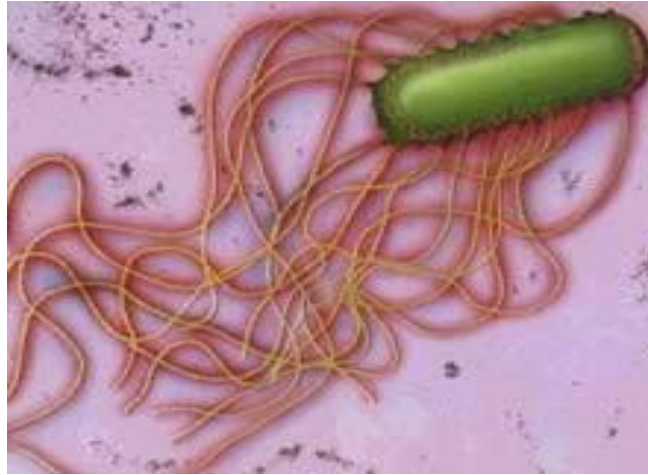
## أمراض الغذاء التي تسببها بكتيريا *Salmonella*

### Foodborne Gastroenteritis caused by *Salmonella*

#### الصفات العامة للبكتيريا :

بكتيريا *Salmonella* سالبة لصبغة كرام عصوية تقع ضمن العائلة المعوية تسبب العديد من الإصابات وهي ضمن مجموعة *Salmonellae* واسعة الانتشار في الطبيعة، يُعد الإنسان والحيوانات مستودع أساسي لها، ينجم عن تناول غذاء

ملوث بأعداد معينة من سلالات السالمونيلا التسمم السالمونيلا *Salmonella* food poisoning . تعد القناة الهضمية للبشر والحيوانات كالطيور والسحالي وحيوانات الحقل والحشرات البيئة الطبيعية لبكتريا السالمونيلا، ويمكن أن توجد خارج الأمعاء في أجزاء أخرى من الجسم وهي تطرح مع البراز فيمكن التحري عنها.



شكل 20: خلية بكتريا *Salmonella*

تلوث مجموعة *Salmonellae* المنتجات الغذائية المحضرة والمعلبة ومنها الأنواع المختلفة من المعجنات والمايونيز والحليب وأغذية أخرى كالبيض ولحوم الدجاج واللحوم الأخرى.

#### أعراض التسمم الغذائي الناجم عن السالمونيلا:

تظهر أعراض الإصابة بعد 12-14 ساعة من ابتلاع غذاء ملوث بأعداد كبيرة من بكتريا *Salmonella*، تكون الأعراض بشكل غثيان وآلام في البطن (أقل حدة من الآلام المتسببة عن التسمم الستافيلي)، صداع وقشعريرة، وإسهال وإجهاد ووهن العضلات (Muscular weakness) ودوار (Faintness) وحمى معتدلة

(moderate fever) وأرق (restlessness) وكسل (drowsiness). تستمر هذه الأعراض يومين أو ثلاثة، معدل الوفيات يصل إلى 4.1%، أما عند الإصابة بالنوع *S.cholerapsuis* فيكون معدل الوفيات أكبر بنسبة 21%.

بالرغم من اختفاء بكتريا السالمونيلا بسرعة من القناة الهضمية إلا أن حوالي 5% من المرضى يستمرون حاملين لها بعد شفائهم ولكن بدون ظهور أعراض الإصابة عليهم أي حاملين للمرض (Carriers).

يتغير تصنيف بكتريا السالمونيلا باستمرار وهي عادة تضم 2324 ضرباً مصلياً توضع جميعها تحت نوعين: *S.bongori* و *S.enterica* المجاميع الرئيسية تقسم إلى تحت أنواع مثلاً:

*S.enterica* subsp. *salamae* ضمن المجموعة II

*S.enterica* subsp. *arizonae* ضمن المجموعة IIIa

*S.enterica* subsp. *diarizonae* ضمن المجموعة IIIb

من الناحية الوبائية توضع بثلاث مجاميع:

(1) المرضية للإنسان:

*S. Typhi* و *S. Paratyphi A* و *S. Paratyphi C*

المسببة للتيفوئيد والباراتيفوئيد.

(2) المرضية للإنسان والمرتبطة بالغذاء (host adapted seravar)

*S.Choleraesuis* و *S.Galinarum* و *S.Dublin* و *S.Abortus-equi*

3) Unadapted serovars: الممرضة للإنسان والحيوانات الأخرى.

تنتج الأنواع المرضية للسالمونيلا سموم enterotoxins و cytotoxins لكن ميكانيكية الأمراض التي تحدثها غير معروفة.

### أمراض الغذاء التي تسببها بكتريا *Shigella*

#### Foodborne infection caused by *Shigella* (Shigellosis)

#### الصفات العامة للبكتريا المنتجة للسم:

تصنف بكتريا *Shigella* ضمن العائلة المعوية ، وهي سالبة لصبغة كرام عصوية لاهوائية اختيارية غير مخمرة لسكر اللاكتوز غير متحركة تضم أربع أنواع مرضية تقسم على أساس المستضد الجسمي O وهي :

*S.dysenteriae* و *S.flexneri* و *S.sonnei* و *S.boydii* .

#### الأمراضية:

تسبب إصابات ترتبط مع المجرى المعدي المعوي (gastrointestinal tract) للإنسان وبعض الثدييات والتي ينتج عنها الزحار العصوي (Bacillary dysentery). تعمل هذه البكتيريا على غزو الخلايا الظهارية الطلائية المخاطية (خلايا M) المبطنة لجدران الأمعاء، تتكاثر وتنتشر من خلية طلائية إلى أخرى مسببة الخراج في الأمعاء الغليظة والذي يؤدي إلى التخر (Necrosis) إضافة إلى تقرحات سطحية للغشاء المخاطي مكونة ما يدعى بالغشاء الكاذب (Pseudomembrane)، يمتلأ الغشاء بالخلايا المحببة التي تملأ الجروح مسبباً تقرحات (Ulcers) وما يدعى بالزحار العصوي.

تنشأ الإصابة عن طريق تناول طعام ملوث بالبكتيريا وتكون الجرعة المطلوبة لأحداث الإصابة هي  $10^5 = \text{Cfu}$  ، تستوطن البكتيريا الطبقة الطلائية للأمعاء الغليظة، تكون مدة الحضانة 1-7 يوم، يحصل الالتهاب بعد ذلك وتشمل علامات المرض:

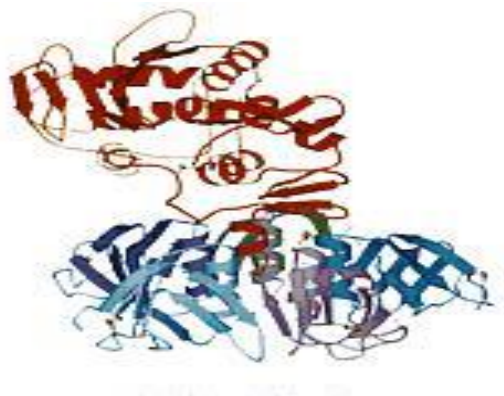
(1) تكرار التغوط ويكون الغائط حاوي على الدم ومواد مخاطية مع إسهال مستمر مصحوب بالألم و زحار.

(2) حمى وتقيؤ مع نقص في عدد WBCs مما يسبب تحمض الدم (acidosis) ، ويحدث ذلك نتيجة لفقدان الكربونات والبيكربونات مع الغائط مما يسبب الوفاة، يمكن أن تحصل مضاعفات مثل الحمى النكفية وآلام المفاصل والتهاب ملتحمة العين .

أنواع السموم التي تنتج من هذه البكتيريا :

1- Endotoxins: هو L.P.S ضمن جدار الخلية البكتيرية يساهم في تهيج (irritation) جدار الأمعاء.

2- Exotoxins: يعد سم Shiga toxin من أهم هذه السموم وهو سم حساس للحرارة (heat-labile) يؤثر على الأمعاء والجهاز العصبي المركزي وهو بروتين وممنوع جيداً (Immunogen) سام للحيوانات المختبرية، يكون Enterotoxin، يشبه هذا السم سم Verotoxin لسلاسل VTEC وهو بروتين ذو وزن جزيئي 100-50 KD ، يتكون السم من جزئين A-5B الجزء A هو الفعال أنزيمياً وهو عبارة عن جزء واحد، أما B فهو خمس أجزاء ترتبط بالمستقبلات (Glycolipid) لخلية الهدف في القناة الهضمية.



شكل 21: تركيب سم Shiga toxin

آلية عمل السم:

مشابه لسم Verotoxin المنتج من سلالات VTEC.

الوقاية والعلاج:

أن أفضل طريقة للوقاية هي تجنب الأغذية الملوثة بهذه البكتيريا ويحدث الشفاء طبيعياً وتلقائياً ويعتمد على مقاومة الجسم، يجب تعويض السوائل المفقودة والأملاح ويمكن أن تستعمل المضادات الحيوية Ciprofloxacin و Ampicillin و Trimethoprim.

هناك لقاح عبارة عن بكتيريا مقتولة تحفز تكوين Ab لكن يفشل في حماية الإنسان من الإصابة.

## **أمراض الغذاء التي تسببها بكتيريا Vibrio**

### **Foodborne Gastroenteritis caused by Vibrio**

#### **الصفات العامة للبكتيريا :**

البكتيريا المنتجة هي *Vibrio cholerae* وهي بكتيريا سالبة لصبغة كرام تشبه الضمة (Coma-shaped) متحركة بسوط قطبي واحد، تلتصق بالنسيج الطلائي للأمعاء الدقيقة والغليظة وتفرز السم المعوي (cholera toxin).





شكل 22 : خلايا بكتريا *Vibrio cholerae*

تضم أنماط classical و Eltor وأنماط Typical و Atypical أو تقسم إلى O- Agglutinable و Non-Agglutinable.

يعدّ مرض الكوليرا (الهيضة) مرض خطير ينتشر بسبب تلوث الأغذية أو المياه بهذه البكتريا وبالأخص تلوثها بمياه المجاري، يعد المرض مستوطناً (endemic) في الهند والباكستان وبنغلادش وبلدان آسيوية أخرى على وجه الخصوص تتراوح فترة الحضانة بضع ساعات ولربما أيام (3 أيام) اعتماداً على حجم الجرعة المبتلعة، تتطلب الإصابة ابتلاع ماء حاوي أعداد خلايا لا تقل عن  $10^8$ - $10^9$  خلية/مل وهي جرعة عالية لأن حموضة المعدة كفيلة بإزالة أعداد لا بأس بها من هذه البكتريا، أما في الغذاء فتكون الجرعة المطلوبة أقل لأن الغذاء ربما يعمل على حماية البكتريا من حموضة المعدة.

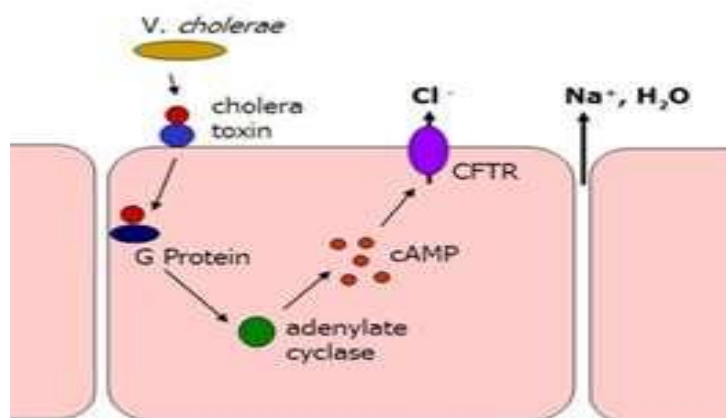
أهم أعراض المرض هو الإسهال الحاد شبيه بماء الرز (Rice water stool). يحوي البراز أعداداً هائلة من الخلايا البكتيرية والخلايا الطلائية والمخاط (Mucus). ويحصل غثيان وتقيؤ وتفقد السوائل بمقدار 20 لتر يومياً مما يؤدي إلى الجفاف الحاد وتنتج عنه الصدمة ثم الوفاة وتصل الوفيات عند عدم

استعمال العلاج إلى 60% ويمكن تقليلها إلى 10% بإعطاء السوائل المغذية عن طريق الوريد.

تمت تنقية السم عام 1960 من قبل Finklestein وجماعته وهو سم بروتيني ذو وزن جزيئي 84000 دالتن ، ويتألف من جزئين 2A:5B الجزء A (28000 دالتن) يتكون من جزئين  $A_1$  و  $A_2$ ، الجزء B خمسة أجزاء ذو وزن جزيئي 56000 دالتن.

**عمل السم:** يعمل السم على تحفيز أنزيم Adenylate cyclase للغشاء المخاطي للأمعاء وبالتالي يزداد مستوى cAMP مما ينتج عنه إفراز كميات كبيرة من أيونات الكلور  $Cl^-$  والبيكربونات من خلايا الأمعاء إلى تجويف الأمعاء (Intestinal lumen) وإحداث الإسهال مع تحمض الدم.

الجزء A هو المسؤول عن تنشيط Adenylate cyclase، أما الوحدة B فهي مسؤولة عن ربط السم ككل مع المستقبل على الخلية الهدف ( $GM_1$ ).



شكل 23 : آلية عمل سم الكوليرا

تفضل البكتريا الوسط القاعدي (pH= 9.6-6.4) لذلك لا تعيش في المعدة إنما في الأمعاء نتيجة إفرازات الصفراء القلوية و تقاوم الملوحة إلى 7% لذا فهي توجد في مياه البحر وتصيب الإنسان فقط. يمكن ان تبقى في الغذاء (اللحم) حية لمدة 90 يوماً بدرجة -5° م .

**الوقاية:** تجنب شرب مياه غير معقمة أو المياه الملوثة أو المشكوك بنظافتها ويتم أخذ لقاح من المناطق الموبوءة عند انتشار وباء، ويتم العلاج بأخذ السوائل ومضادات التتراسايكلين مع مضادات أخرى.

#### اللقاح:

- 1) بكتريا مقتولة بالحرارة تعطي مناعة 3-6 أشهر .
- 2) بكتريا مضعفة وهو يؤخذ عن طريق الفم.

#### ***Vibrio Parahaemolyticus***

بكتريا بحرية (marine) تتصف بقدرتها على النمو عند وجود تراكيز معتدلة من الملح تسبب تسمم غذائي عند تناول أغذية بحرية غير مطبوخة جيداً.

يضم جنس *Vibrio* أكثر من 28 نوعاً، ترتبط ثلاث منها مع

*V.parahaemolyticus* في البيئة المائية والأغذية البحرية هي *V.cholerae*

*V.vulnificus* و *V.alginolyticus* .

تنمو هذه البكتريا بوجود 1-8% NaCl والأمثل هو 2-4%، تموت بالماء المقطر، لا تنمو بدرجة 4°م انما تنمو بين 5-9°م في أس هيدروجيني 7.3-7.2.

تنتج هيمولايسين مستقر بالحرارة (TDH) وآخر غير مستقر بالحرارة.

### **:Pertussis Toxins**

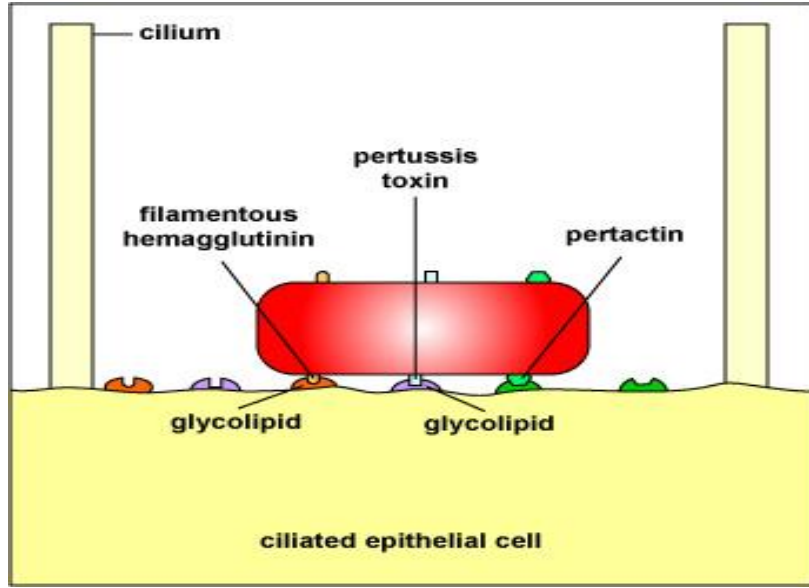
#### الصفات العامة للبكتريا المنتجة للسم:

البكتريا المنتجة للسم *Bordetella pertussis* سالبة لصبغة كرام، تكون بشكل عصيات كروية (Coccobacilli) هوائية مجبرة تسبب السعال الديكي (Whooping cough).

تمتلك سموماً داخلية وتنتج سموم خارجية يعمل بعضها على تثبيط الخلايا البلعمية وتنشط أنزيم Adenylate cyclase الذي يحطم مركب ATP الى cAMP وبعضها يدعى Lethal toxins تسبب تضيق الأوعية الدموية و تحطم موضعي للأنسجة.

السم الآخر هو Tracheal cytotoxin سام للخلايا الطلائية التنفسية المهدبة ويمنع عمل الخلايا المهدبة (ciliated).

السم الآخر هو Pertussis toxin (PT<sub>x</sub>) بروتين يتوسط كل من عملية الاستعمار (Colonization) ويؤثر على الجهاز المناعي.



شكل 24 : ارتباط سم بكتريا السعال الديكي بالخلايا الطلائية المهدبة

يصيب السعال الديكي الأطفال وهناك ثلاثة مراحل للمرض هي:

الطور النزلي: تظهر علامات المرض بشكل زكام وعطاس وسعال خفيف وحمى

ضعيفة يستغرق 1-2 أسبوع وتلاحظ زيادة في WBCs.

طور الاشتداد المفاجئ: يمتاز بسعال وشهقة تشبه صيحة الديك يستغرق 1-6

أسابيع. يكون السعال عنيفاً ومتكرراً، يحصل احتقان للقصبات بسبب السم.

طور النقاهة: تقل شدة السعال تدريجياً إلى أن تزول نهائياً يستغرق 2-3 أسابيع.

يعمل السم على تخريب الخلايا المهدبة المبطنة للقناة التنفسية ويسبب:

إصابات بكتيرية ثانوية ببكتريا *Streptococcus pyogenes* و *S.pneumoniae*

و *Haemophilus influenzae*.

وتظهر تعقيدات بعد الشفاء مثل الاختلاطات العصبية وتخلف عقلي واضطرابات سيكولوجية وعمى وصرع وشلل تشنجي، لذا يعدّ السعال الديكي خطراً من ناحية التعقيدات:

الوقاية: اللقاح الثلاثي DPT

العلاج: يعطى مضاد Erythromycin و Tetracyclin لمنع الإصابات الثانوية.

## أمراض الغذاء التي تسببها بكتريا *Campylobacter* Foodborne Gastroenteritis caused by *Campylobacter*

### الصفات العامة للبكتريا :

يضم جنس *Campylobacter* (14) نوعاً أهمها *C.jejuni* subsp. *jejuni*، الذي يمتاز بمقاومته للسيفالوثين وينمو بدرجة 42° م ويختزل النترات وبذلك يختلف عن النوع *C. jejuni* subsp. *doylei*.

يصنف جنس *Campylobacter* ضمن المجموعة التي يعود لها جنس *Arcobacter* وهو يسبب *Campylobacteriosis*.

تسبب بكتريا *C. jejuni* (تحت النوع *jejuni*) التسمم الغذائي وقد درس تتابع جيناتها أذ تحوي 1.64 مليون قاعدة نيتروجينية .

أكتسبت هذه البكتريا بعد عام 1970 أهمية من الناحية الطبية البيطرية كمسبب للإجهاض في الأبقار والأغنام وممرض للحيوانات وقد صنف على أنها بكتريا *Vibrio sp.*

تمتاز بكتريا *C.jejuni* بكونها عصيات أسطوانية حلزونية منحنية لها سوط قطبي واحد في طرف أو طرفي الخلية ، موجبة للأوكسديز والكاتليز ولا تنمو بوجود 3.5% NaCl أو بدرجة 25° م، محبة للهواء القليل (microaerophilic). تتطلب كميات  $O_2$  بحدود 3-6%، وهي تثبط بوجود 21%  $O_2$ ، تحتاج  $CO_2$  بحدود 10% للنمو الجيد. يكون حجم خلاياها صغيرا لذلك تعزل عن الكثير من أنواع البكتريا السالبة لصبغة كرام باستعمال فلتر بثقوب 0.65 مايكروميتر. تكون هذه البكتريا

حساسة للحرارة ترتبط مع الحيوانات ذات الدم الحار ولا تعدّ بكتيريا بيئية. توجد بشكل كبير في لحوم الحيوانات وخروج الحيوانات (أمعاء الدجاج وخروج الأغنام، ...).



شكل 25 :خلايا بكتيريا *C.jejuni*

تنتج بعض سلالات *C.jejuni* سموماً حساسة للحرارة مثل السم المعوي (CJT) الذي يكون شبيهاً لسم الكوليرا وسم LT لبكتيريا *E.coli*، يعمل على زيادة مستوى cAMP ، يحفز زيادة تجمع السوائل في الأمعاء. تنتج السم بشكل جيد بدرجة 42°م بعد 24 ساعة وهو يعادل Antiserum ضد سم LT لبكتيريا *E.coli* وسم الكوليرا. وتكون الوحدة B لسم CJT مشابهة من الناحية المناعية للوحدة B لسم *E.coli* وسم الكوليرا. وهو فعال ضد خلايا Vero وخلايا HeLa.

تم عزل 200 سلالة لبكتيريا *C.jejuni* ، عزلت من الإنسان منتجة للسم، وقد عزلت بلازميدات من هذه السلالات 1.6-70 MDa لكن دورها في الأمراض غير واضح. كذلك فأن ميكانيكية الأمراض ببكتيريا *Campylobacter* غير واضحة تماماً.



أهم الأعراض المبطني وإسهال وصداع وحمى تستمر من 1-4 أيام في الحالات الحادة يلاحظ إسهال دموي ومدة الحضانة 48-82 ساعة وقد تطول أحياناً من 7-10 يوم أو أكثر.

### **أمراض الغذاء التي تسببها بكتريا *Yersinia enterocolitica*** **Foodborne Gastroenteritis caused by *Yersinia enterocolitica***

#### **الصفات العامة للبكتريا :**

يقع جنس *Yersinia* ضمن العائلة المعوية *Enterobacteriaceae*، يضم 11 نوعاً ضمنها *Y.pestis* المسبب للطاعون (plague) والنوع *Y.enterocolitica* المسبب للتسمم الغذائي. عزلت سنة 1933 في نيويورك من قبل Coleman سالبة لصبغة كرام عسوية متحركة بدرجة حرارة 30° م ولكن غير متحركة بدرجة 37° م. تكون مستعمراتها بحدود 1 ملم أو أقل على وسط الأكار المغذي ، تخمر الكلوكوز وتنتج غازاً (أحياناً تكون غير منتجة للغاز)، منتجة لأنزيم اليوريز ، درجة الحرارة للنمو 45°C - 2°C- والمثلى 22° م و 29° م. تتواجد هذه البكتريا في البيئة الأرضية وفي البحيرات والمياه الجارية، تعزل من حيوانات ذات الدم الحار والإنسان خاصة النوع *Y.enterocolitica* و *Y.intermedia*، تعزل الأولى أيضاً من القطط والطيور والكلاب وخنازير غينيا

والجرذان والخيول والدجاج والأبقار والأسماك. من أكثر السلالات تحت النوع *Y.enterocolitica* التي تصيب الإنسان هي O:3, O:8, O:9. تنتج بكتريا *Y.entercocolitica* سمّاً معوياً مقاوماً للحرارة ثابت بدرجة 100° م لمدة 20 دقيقة لا يتأثر بأنزيمات Proteases و Lipases ذو وزن جزيئي 9000 دالتن، يعادل بالAntisera من خنازير غينيا. عزلت هذه البكتريا أيضاً من اللحوم والأغذية البحرية والخضروات والحليب والمعجنات. تسبب Gastroenteritis و Pseudoappendicitis و ileitis و Terminal arithritis و Peritonitis وخراجات القولون وغيرها. تعزل من الإدرار والدم وسائل النخاع الشوكي والخروج. يحصل أالتهاب المعوي المعدي بصورة عالية في أشهر اكتوبر ونوفمبر ويقل في الربيع، تظهر أعراضه بعد عدة أيام من تناول الأغذية الملوثة وتتمثل بألم بطني وإسهال، يكون الأطفال أكثر حساسية من البالغين. تبقى البكتريا في الخروج لأكثر من 40 يوماً بعد الإصابة.

#### المصادر المعتمدة وأخرى للاستفادة

-Centers for Disease Control and Prevention (2005). Community-Associated MRSA information for clinicians. [http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar\_mrsa\_ca\_clinicians.html] link current as of May 2006.

- Chambers, H.F. (2001). The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? Emerging Infectious Diseases. 7: 178-182.
- Charoenca, N. and R.S. Fujioka (1993). Assessment of *Staphylococcus* bacteria in Hawaii's marine recreational waters. Water Science and Technology. 27: 283-289.
- Coleman, D.C. *et al.* (1989). *Staphylococcus aureus* bacteriophages mediating the simultaneous lysogenic conversion of  $\beta$ -lysin, staphylokinase and enterotoxin A: molecular mechanism of triple conversion. J Gen Microbiology. 135: 1679-1697.
- Galliot, O. *et al.* (2000). Evaluation of CHROMagar *Staph. aureus*, a new chromogenic medium, for isolation and presumptive identification of *Staphylococcus aureus* from human clinical specimens. Journal of Clinical Microbiology. 38: 1587-1591.
- Henegariu, O. *et al.* (1997). Multiplex PCR: Critical parameters and step-by-step protocol. Biotechniques. 23: 504-511.
- Kluytmans, J.A.J.W. and H.F.L. Wertheim (2005). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and prevention of nosocomial infections. Infection. 33: 3-8.
- Kuroda, M. *et al.* (2001). Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet. 357: 1225-1240.
- Pantucek, R. *et al.* (2004). Identification of bacteriophage types and their carriage in *Staphylococcus aureus*. Archives of Virology. 149: 1689-1703.
- Peacock, S.J. *et al.* (2002). Virulent combinations of adhesin and toxin genes in natural populations of *Staphylococcus aureus*. Infection and Immunity. 70: 4987-4996.
- Robinson, D.A. and M.C. Enright (2004). Multilocus sequence typing and the evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 10: 92-97.
- Stotts, S. N. *et al.* (2005). Virulence and antibiotic resistance gene combinations among *Staphylococcus aureus* isolates from coastal waters of Oahu, Hawaii. The Journal of Young Investigators 12: 4.

[<http://www.jyi.org/research/re.php?id=148>] link current as of May 2006.

-Wertheim, H.F.L. *et al* (2005). The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *The Lancet Infectious Diseases*. 5: 751-762.

-Wilson, B.A. and A.A. Salyers (2003). Is the evolution of bacterial pathogens an out of body experience? *TRENDS in Microbiology*. 11: 347-350.

-Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report; Emerging Infections Program Network; *Streptococcus pneumoniae* [database online]. CDC website: CDC; September 2009. Updated 2009.

-Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. Pneumococcal Infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA. Red Book 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th. American Academy of Pediatrics; 2009:525-335.

-Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction--eight states, 1998-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Feb 15 2008;57(6):144-8.

-Hsu KK, Shea KM, Stevenson AE, Pelton SI,. Changing Serotypes Causing Childhood Invasive Pneumococcal Disease: Massachusetts, 2001-2007. *Pediatr Infect Dis J*. Nov 21 2009.

-Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA*. Apr 25 2007;297(16):1784-92.

-Ongkasuwan J, Valdez TA, Hulten KG, Mason EO Jr, Kaplan SL. Pneumococcal mastoiditis in children and the emergence of multidrug-resistant serotype 19A isolates. *Pediatrics*. Jul 2008;122(1):34-9.

-Eiland LS. Increasing Prevalence of Pneumococcal Serotype 19A Among US Children. *Journal of Pharmacy Practice*. 2008;21(5):356-62.

-Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, *et al*. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among alaska native children with high levels of 7-valent

pneumococcal conjugate vaccine coverage. JAMA. Apr 25 2007;297(16):1784-92.

-McNeil JC, Hulten KG, Mason EO Jr, Kaplan SL. Serotype 19A is the Most Common *Streptococcus pneumoniae* Isolate in Children With Chronic Sinusitis. *Pediatr Infect Dis J*. Sep 2009;28(9):766-8.

-Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, *et al*. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 201(1);2010 Jan 1:32-41.

-Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive pneumococcal disease in young children before licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine - United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Mar 12 2010;59(9):253-7.

-Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR -Morb Mortal Wkly Rep*. Mar 12 2010;59(9):258-61.

-McEllistrem MC, Adams JM, Patel K, Mendelsohn AB, Kaplan SL, Bradley JS, *et al*. Acute otitis media due to penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. Jun 15 2005;40(12):1738-44.

-Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, Martin SW, LaFleur B, Mitchel E, *et al*. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. Apr 2007;119(4):707-15.

-Poehling KA, Lafleur BJ, Szilagyi PG, Edwards KM, Mitchel E, Barth R, *et al*. Population-based impact of pneumococcal conjugate vaccine in young children. *Pediatrics*. Sep 2004;114(3):755-61.

-Mitchell AM, Mitchell TJ. *Streptococcus pneumoniae*: virulence factors and variation. *Clin Microbiol Infect*. May 2010;16(5):411-8.

-Ghaffar F, Friedland IR, McCracken GH Jr. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J*. Jul 1999;18(7):638-46.

-Dagan R, Greenberg D, Jacobs MR. Pneumococcal Infections. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 1. 5th. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders (Elsevier Science); 2004:1204-1258/90.

-Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 2. 6th. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, Churchill Livingstone; 2005:197.

-Lynch JP 3rd, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. Curr Opin Pulm Med. May 2010;16(3):217-25.

-CDC. *Streptococcus pneumoniae* Disease. CDC.gov. Available at [http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/streppneum\\_t.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/streppneum_t.htm). Accessed December 5, 2009.

-CDC. 2009 H1N1 Pandemic Update: Pneumococcal Vaccination Recommended to Help Prevent Secondary Infections. CDC website: CDC; November 16, 2009.

-Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Oct 2 2009;58(38):1071-4.

-WHO Initiative for Vaccine Research Division. Acute Respiratory Infections, *Streptococcus pneumoniae*. World Health Organization (WHO). Available at [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/ari/en/index5.html#vaccine](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index5.html#vaccine).

-National Center for Immunization and Respiratory Diseases / Division of Bacterial Diseases. ABCs Report: *Streptococcus pneumoniae*, PROVISIONAL 2008 Active Bacterial Core Surveillance (ABCs): Emerging Infections Program Network. CDC.gov: CDC; 1 September 2009.

-Goetghebuer T, West TE, Wermenbol V, Cadbury AL, Milligan P, Lloyd-Evans N, *et al*. Outcome of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in children in The Gambia. Trop Med Int Health. Mar 2000;5(3):207-13.

-Eskola J, Black S, Shinefield H. Pneumococcal conjugate vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2004:23.

-Scott JA. The preventable burden of pneumococcal disease in the developing world. Vaccine. Mar 22 2007;25(13):2398-405.

-Fedson DS, Scott JA. The burden of pneumococcal disease among adults in developed and developing countries: what is and is not known. Vaccine. Jul 30 1999;17 Suppl 1:S11-8.

-World Health Organization. Weekly Epidemiological Record. March/2007.

-WHO.INT; Immunization, Vaccines and Biologicals Division. Pneumococcal Vaccines. WHO.INT. Available at <http://www.who.int/vaccines/en/pneumococcus.shtml>. Accessed April 2003.

-Rudan I, Campbell H. The deadly toll of *S pneumoniae* and *H influenzae* type b. Lancet. Sep 12 2009;374(9693):854-6.

-Brunton S, Carmichael BP, Colgan R, Feeney AS, Fendrick AM, Quintiliani R, *et al*. Acute exacerbation of chronic bronchitis: a primary care consensus guideline. Am J Manag Care. Oct 2004;10(10):689-96.

-Peter G, Klein JO. *Streptococcus pneumoniae*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. Principles and Practices of Pediatric Infectious Diseases. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone (Elsevier); 2002:739-746/131.

-Worsoe L, Caye-Thomasen P, Brandt CT, Thomsen J, Ostergaard C. Factors associated with the occurrence of hearing loss after pneumococcal meningitis. Clin Infect Dis. Oct 15 2010;51(8):917-24.

-Waddle E, Jhaveri R. Outcomes of febrile children without localising signs after pneumococcal conjugate vaccine. Arch Dis Child. Feb 2009;94(2):144-7.

-Stoll ML, Rubin LG. Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine: a study from a Children's Hospital Emergency Department and Urgent Care Center. Arch Pediatr Adolesc Med. Jul 2004;158(7):671-5.

-Bradley JS, Kaplan SL, Tan TQ, Barson WJ, Ardit M, Schutze GE, *et al.* Pediatric pneumococcal bone and joint infections. The Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Study Group (PMPSSG). *Pediatrics*. Dec 1998;102(6):1376-82.

-American Academy of Pediatrics/American Academy of Family Physicians. Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. [www.aafp.org](http://www.aafp.org). Available at [http://www.aafp.org/online/etc/medialib/aafp\\_org/documents/clinical/clin\\_recs/otitismedia.Par.0001.File.dat/final\\_aom.pdf](http://www.aafp.org/online/etc/medialib/aafp_org/documents/clinical/clin_recs/otitismedia.Par.0001.File.dat/final_aom.pdf). Accessed March 2004.

-Anevlavis S, Petroglou N, Tzavaras A, Maltezos E, Pneumatikos I, Froudarakis M, *et al.* A prospective study of the diagnostic utility of sputum Gram stain in pneumonia. *J Infect*. Aug 2009;59(2):83-9.

-Casado Flores J, Nieto Moro M, Berrón S, Jiménez R, Casal J. Usefulness of pneumococcal antigen detection in pleural effusion for the rapid diagnosis of infection by *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Pediatr*. May 2010;169(5):581-4.

-Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: 18th Informational Supplement. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.

-Centers for Disease Control and Prevention. Effects of new penicillin susceptibility breakpoints for *Streptococcus pneumoniae*- United States, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*.: CDC; 2008.

-Cunha BA. *Pneumonia Essentials*. 2<sup>nd</sup> ed. Sudbury, MA: Jones & Bartlett, Publishers; 2010.

-Fung HB, Monteagudo-Chu MO. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother*. Feb 2010;8(1):47-62.

-Johnstone J. Review: pneumococcal vaccination is not effective for preventing pneumonia, bacteraemia, bronchitis, or mortality. *Evid Based Med*. Aug 2009;14(4):109.

-Johnstone J, Eurich DT, Minhas JK, Marrie TJ, Majumdar SR. Impact of the pneumococcal vaccine on long-term morbidity and mortality of adults at high risk for pneumonia. *Clin Infect Dis*. Jul 1 2010;51(1):15-22.



-Luján M, Gallego M, Belmonte Y, Fontanals D, Vallès J, Lisboa T, *et al.* Influence of pneumococcal serotype group on outcome in adults with bacteremic pneumonia. *Eur Respir J.* Feb 11 2010.

-Donowitz GR, Mandell GL. Acute pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone; 2000:717-43.

-Madeddu G, Fois AG, Pirina P, Mura MS. Pneumococcal pneumonia: clinical features, diagnosis and management in HIV-infected and HIV noninfected patients. *Curr Opin Pulm Med.* May 2009;15(3):236-42.

-Austrian R. Pneumococcal pneumonia. Diagnostic, epidemiologic, therapeutic and prophylactic considerations. 1986. *Chest.* Nov 2009;136(5 Suppl):e30.

-Clifford V, Tebruegge M, Vandeleur M, Curtis N. Question 3: can pneumonia caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* be treated with penicillin?. *Arch Dis Child.* Jan 2010;95(1):73-7.

-Cunha BA. Clinical relevance of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Semin Respir Infect.* Sep 2002;17(3):204-14.

-Garnacho-Montero J, García-Cabrera E, Diaz-Martín A, Lepe-Jiménez JA, Iraurgi-Arcarazo P, Jiménez-Alvarez R, *et al.* Determinants of outcome in patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia: importance of early adequate treatment. *Scand J Infect Dis.* Mar 2010;42(3):185-92.

-Van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet.* Oct 31 2009;374(9700):1543-56.

-Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* Mar 2004;4(3):139-43.

-Karlowsky JA, Thornsberry C, Jones ME, Evangelista AT, Critchley IA, Sahm DF. Factors associated with relative rates of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: results from the TRUST Surveillance Program (1998-2002). *Clin Infect Dis.* Apr 15 2003;36(8):963-70.

-Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A, *et al.* Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus*

*pneumoniae* in the United States. N Engl J Med. Dec 28 2000;343(26):1917-24.

-Song JH, Jung SI, Ko KS, Kim NY, Son JS, Chang HH, *et al.* High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asia (an ANSORP study). Antimicrob Agents Chemother. Jun 2004;48(6):2101-7.

-Cunha BA. Effective antibiotic-resistance control strategies. Lancet. Apr 28 2001;357(9265):1307-8.

-Shea KW, Cunha BA, Ueno Y, Abumustafa F, Qadri SM. Doxycycline activity against *Streptococcus pneumoniae*. Chest. Dec 1995;108(6):1775-6.

-Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, *et al.* Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. Mar 1 2007;44 Suppl 2:S27-72.

-Hawser SP. Activity of tigecycline against *Streptococcus pneumoniae*, an important causative pathogen of community-acquired pneumonia (CAP). J Infect. Apr 2010;60(4):306-8.

-American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). Pediatrics. Jul 2010;126(1):186-90.

-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. Oct 6 2000;49:1-35.

-Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Updated recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children aged 24-59 months who are not completely vaccinated. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Apr 4 2008;57(13):343-4.

-Domínguez A, Izquierdo C, Salleras L, Ruiz L, Sousa D, Bayas JM, *et al.* Effectiveness of the pneumococcal polysaccharide vaccine in Preventing Pneumonia in the elderly. *Eur Respir J.* Jan 14 2010.

-Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, Zhu Y, Martin SW, Edwards KM, *et al.* National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics.* Sep 2006;118(3):865-73.

-Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Sep 3 2010;59(34):1102-6.

-Rinta-Kokko H, Dagan R, Givon-Lavi N, Auranen K. Estimation of vaccine efficacy against acquisition of pneumococcal carriage. *Vaccine.* Jun 12 2009;27(29):3831-7.

-Hung IF, Leung AY, Chu DW, Leung D, Cheung T, Chan CK. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* Nov 1 2010;51(9):1007-16.

-Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* Dec 2001;20(12):1105-7.

-Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, *et al.* Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics.* Mar 2004;113(3 Pt 1):443-9.

-Grau I, Pallares R, Tubau F, Schulze MH, Llopis F, Podzamczar D, *et al.* Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med.* Jul 11 2005;165(13):1533-40.

-Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* Apr 2009;9(4):228-36.

- Miftode E, Dorneanu O, Leca D, Teodor A, Mihalache D, Filip O, *et al.* [Antimicrobial resistance profile of *E. coli* and *Klebsiella spp.* from urine in the Infectious Diseases Hospital Iasi]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. Apr-Jun 2008;113(2):478-82.
- Tu YC, Lu MC, Chiang MK, Huang SP, Peng HL, Chang HY, *et al.* Genetic requirements for *Klebsiella pneumoniae*-induced liver abscess in an oral infection model. Infect Immun. May 11 2009.
- Weisenberg SA, Morgan DJ, Espinal-Witter R, Larone DH. Clinical outcomes of patients with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* after treatment with imipenem or meropenem. Diagn Microbiol Infect Dis. Apr 1 2009.
- Chan YR, Liu JS, Pociask DA, Zheng M, Mietzner TA, Berger T, *et al.* Lipocalin 2 is required for pulmonary host defense against *Klebsiella* infection. J Immunol. Apr 15 2009;182(8):4947-56.
- Adams-Haduch JM, Potoski BA, Sidjabat HE, Paterson DL, Doi Y. Activity of Temocillin against KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother. Mar 30 2009.
- Al-Rabea AA, Burwen DR, Eldeen MA, *et al.* *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in neonates in a hospital in the Kingdom of Saudi Arabia. Infect Control Hosp Epidemiol. Sep 1998;19(9):674-9.
- Anderson MJ, Janoff EN. *Klebsiella* endocarditis: report of two cases and review. Clin Infect Dis. Feb 1998;26(2):468-74.
- Blaser J, Konig C, Simmen HP, Thurnheer U. Monitoring serum concentrations for once-daily netilmicin dosing regimens. J Antimicrob Chemother. Feb 1994;33(2):341-8.
- Bodey GP, Elting LS, Rodriguez S, Hernandez M. *Klebsiella* bacteremia. A 10-year review in a cancer institution. Cancer. Dec 1 1989;64(11):2368-76.
- Branger J, Florquin S, Knapp S. LPS-binding protein-deficient mice have an impaired defense against Gram-negative but not Gram-positive pneumonia. Int Immunol. Nov 2004;16(11):1605-11.
- Einstein BI. Enterobacteriaceae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin E, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious

Diseases. Vol 2. 5th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2000:. 2294-310.

-Farmer JJ. Enterobacteriaceae: Introduction and identification. In: Murray PR, Baron, EJ, Pfaller MA, eds. Manual of Clinical Microbiology. 7th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1999:. 438-47.

-Fisman DN, Kaye KM. Once-daily dosing of aminoglycoside antibiotics. Infect Dis Clin North Am. Jun 2000;14(2):475-87.

-Gamea AM, el-Tatawi FA. The effect of rifampicin on rhinoscleroma: an electron microscopic study. J Laryngol Otol. Oct 1990;104(10):772-7.

-Hirche TO, Gaut JP, Heinecke JW. Myeloperoxidase plays critical roles in killing *Klebsiella pneumoniae* and inactivating neutrophil elastase: effects on host defense. J Immunol. Feb 1 2005;174(3):1557-65.

-Kaye KS, Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. Infect Dis Clin North Am. Jun 2000;14(2):293-319.

-Khimji PL, Miles AA. Microbial iron-chelators and their action on *Klebsiella* infections in the skin of guinea-pigs. Br J Exp Pathol. Apr 1978;59(2):137-47.

-Kobashi Y, Fujita K, Karino T, *et al.* [Clinical analysis of community-acquired pneumonia requiring hospitalization in a community hospital--comparison of elderly and non-elderly patients]. Kansenshogaku Zasshi. Jan 2000;74(1):43-50.

-Kobashi Y, Ohba H, Yoneyama H, *et al.* [Clinical analysis of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization classified by age group]. Kansenshogaku Zasshi. Mar 2001;75(3):193-200.

-Korvick JA, Bryan CS, Farber B, *et al.* Prospective observational study of *Klebsiella* bacteremia in 230 patients: outcome for antibiotic combinations versus monotherapy. Antimicrob Agents Chemother. Dec 1992;36(12):2639-44.

-Liam CK, Lim KH, Wong CM. Community-acquired pneumonia in patients requiring hospitalization. Respiriology. Sep 2001;6(3):259-64.

-Lucente FE. Rhinitis and nasal obstruction. *Otolaryngol Clin North Am.* Apr 1989;22(2):307-18.

-Mentec H, Vallois JM, Bure A, *et al.* Piperacillin, tazobactam, and gentamicin alone or combined in an endocarditis model of infection by a TEM-3-producing strain of *Klebsiella pneumoniae* or its susceptible variant. *Antimicrob Agents Chemother.* Sep 1992;36(9):1883-9.

-Merino S, Camprubi S, Alberti S, *et al.* Mechanisms of *Klebsiella pneumoniae* resistance to complement-mediated killing. *Infect Immun.* Jun 1992;60(6):2529-35.

-Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, *et al.* Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother.* Mar 1995;39(3):650-5.

-Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect.* Sep 2000;6(9):460-3.

-Paterson DL, Trenholme GM. *Klebsiella* species. In: Yu VL, Merigan TC, Barriere SL, eds. *Antimicrobial therapy and vaccines*. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1999:. 239-48.

-Lightfoot NF, Scott RJ, Turnbull PC. Antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis*: Proceedings of the international workshop on anthrax. *Salisbury Med Bull.* 1990;68:95-8.

-Lincoln RE, Klein F, Walker JS, Haines BW, Jones WI, Mahlandt BG, *et al.* Successful treatment of monkeys for septicemic anthrax. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda).* 1964;10:759-63.

-Maguina C, Flores Del Pozo J, Terashima A, *et al.* Cutaneous anthrax in Lima, Peru: retrospective analysis of 71 cases, including four with a meningoencephalic complication. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* Jan-Feb 2005;47(1):25-30.

-Martin SW, Tierney BC, Aranas A, *et al.* An overview of adverse events reported by participants in CDC's anthrax vaccine and antimicrobial availability program. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Jun 2005;14(6):393-401.

- Mayer TA, Bersoff-Matcha S, Murphy C, *et al.* Clinical presentation of inhalational anthrax following bioterrorism exposure: report of 2 surviving patients. JAMA. Nov 28 2001;286(20):2549-53.
- McKendrick DR. Anthrax and its transmission to humans. Cent Afr J Med. Jun 1980;26(6):126-9.
- Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M, *et al.* The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. Science. Nov 18 1994;266(5188):1202-8.
- Mina B, Dym JP, Kuepper F, *et al.* Fatal inhalational anthrax with unknown source of exposure in a 61-year-old woman in New York City. JAMA. Feb 20 2002;287(7):858-62.
- Moayeri M, Leppla SH. The roles of anthrax toxin in pathogenesis. Curr Opin Microbiol. Feb 2004;7(1):19-24.
- Morb Mortal Wkly Rep. Bioterrorism alleging use of anthrax and interim guidelines for management--United States, 1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Feb 5 1999;48(4):69-74.
- Morb Mortal Wkly Rep. Update: Investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for clinical evaluation of persons with possible anthrax. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Nov 2 2001;50(43):941-8.
- Nalin DR, Sultana B, Sahunja R, *et al.* Survival of a patient with intestinal anthrax. Am J Med. Jan 1977;62(1):130-2.
- Ozkurt Z, Parlak M, Tastan R, *et al.* Anthrax in eastern Turkey, 1992-2004. Emerg Infect Dis. Dec 2005;11(12):1939-41.
- Penn CC, Klotz SA. Anthrax pneumonia. Semin Respir Infect. Mar 1997;12(1):28-30.
- Pile JC, Malone JD, Eitzen EM, *et al.* Anthrax as a potential biological warfare agent. Arch Intern Med. Mar 9 1998;158(5):429-34.
- Plotkin SA, Brachman PS, Utell M, Bumford FH, *et al.* An epidemic of inhalation anthrax, the first in the twentieth century. I. Clinical features. Am J Med. Dec 1960;29:992-1001.
- Pluot M, Vital C, Aubertin J, *et al.* Anthrax meningitis. Report of two cases with autopsies. Acta Neuropathol. Dec 21 1976;36(4):339-45.

- Cunha BA. Pneumonia Essentials. 2nd Ed. Royal Oak, MI: Physicians Press; 2008.
- Ross JM. The pathogenesis of anthrax following the administration of spores by the respiratory route. J Pathol Bacteriol. 1957;73:485-94.
- Sanderson WT, Stoddard RR, Echt AS, *et al.* *Bacillus anthracis* contamination and inhalational anthrax in a mail processing and distribution center. J Appl Microbiol. 2004;96(5):1048-56.
- Sejvar JJ, Tenover FC, Stephens DS. Management of anthrax meningitis. Lancet Infect Dis. May 2005;5(5):287-95.
- Shlyakhov E, Rubinstein E. Evaluation of the anthraxin skin test for diagnosis of acute and past human anthrax. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. Mar 1996;15(3):242-5.
- Shlyakhov EN, Rubinstein E. Human live anthrax vaccine in the former USSR. Vaccine. Jun 1994;12(8):727-30.
- Sirisanthana T, Navachareon N, Tharavichitkul P, *et al.* Outbreak of oral-oro-pharyngeal anthrax: an unusual manifestation of human infection with *Bacillus anthracis*. Am J Trop Med Hyg. Jan 1984;33(1):144-50.
- Sirisanthana T, Nelson KE, Ezzell JW, *et al.* Serological studies of patients with cutaneous and oral-oro-pharyngeal anthrax from northern Thailand. Am J Trop Med Hyg. Dec 1988;39(6):575-81.
- Stepanov AV, Marinin LI, Pomerantsev AP, *et al.* Development of novel vaccines against anthrax in man. J Biotechnol. Jan 26 1996;44(1-3):155-60.
- Swartz MN. Recognition and management of anthrax--an update. N Engl J Med. Nov 29 2001;345(22):1621-6.
- Tabatabaie P, Syadati A. *Bacillus anthracis* as a cause of bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J. Dec 1993;12(12):1035-7.
- Tahernia AC. Treatment of anthrax in children. Arch Dis Child. Apr 1967;42(222):181-2.
- Taylor JP, Dimmitt DC, Ezzell JW, *et al.* Indigenous human cutaneous anthrax in Texas. South Med J. Jan 1993;86(1):1-4.



- Tepper M, Whitehead J. Clinical predictors of bioterrorism-related inhalational anthrax. *Lancet*. Jan 15-21 2005;365(9455):214; author reply 215.
- Tucker JB. Toxic terror: Assessing the terrorist use of chemical and biological warfare. Cambridge, Massachusetts: MIT Press; 2000.
- Turell MJ, Knudson GB. Mechanical transmission of *Bacillus anthracis* by stable flies (*Stomoxys calcitrans*) and mosquitoes (*Aedes aegypti* and *Aedes taeniorhynchus*). *Infect Immun*. Aug 1987;55(8):1859-61.
- Turnbull PC, Leppla SH, Broster MG, *et al*. Antibodies to anthrax toxin in humans and guinea pigs and their relevance to protective immunity. *Med Microbiol Immunol*. 1988;177(5):293-303.
- Vessal K, Yeganehdoust J, Dutz W, *et al*. Radiological changes in inhalation anthrax. A report of radiological and pathological correlation in two cases. *Clin Radiol*. Oct 1975;26(4):471-4.
- Walker DH, Yampolska O, Grinberg LM. Death at Sverdlovsk: what have we learned?. *Am J Pathol*. Jun 1994;144(6):1135-41.
- Wenner KA, Kenner JR. Anthrax. *Dermatol Clin* . Jul 2004;22(3):247-56.
- Wise R. Bioterrorism: thinking the unthinkable. *Lancet*. May 9 1998;351(9113):1378. .
- Xu JJ, Zhang J, Liu SL, *et al*. [Toxin-neutralizing monoclonal antibodies to the different domains of anthrax protective antigen]. *Wei Sheng Wu Xue Bao*. Dec 2005;45(6):947-51.
- Yakupogullari Y, Koroglu M. Nosocomial spread of *Bacillus anthracis*. *J Hosp Infect*. Aug 2007;66(4):401-2.
- Chen RT, Broome CV, Weinstein RA. Diphtheria in the United States, 1971-81. *Am J Public Health*. Dec 1985;75(12):1393-7.
- Dass J FP, Deepika V. Implications from predictions of HLA-DRB1 binding peptides in the membrane proteins of *Corynebacterium diphtheriae*. *Bioinformation*. . 2008;3(3):111-3.

-Dale DC, ed. 16 Infections Due to Gram-Positive Bacilli. In: Infectious Diseases: The Clinician's Guide to Diagnosis, Treatment, and Prevention. WebMD Corporation; 2007.

-Mattos-Guaraldi AL, Sampaio JL, Santos CS, Pimenta FP, Pereira GA, Pacheco LG, *et al.* First detection of *Corynebacterium ulcerans* producing a diphtheria-like toxin in a case of human with pulmonary infection in the Rio de Janeiro metropolitan area, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. Jun 2008;103(4):396-400.

-Bonmarin I, Guiso N, Le Fleche-Mateos A, Patey O, Patrick AD, Levy-Bruhl D. Diphtheria: a zoonotic disease in France?. Vaccine. Jun 24 2009;27(31):4196-200.

-Harnisch JP, Tronca E, Nolan CM, Turck M, Holmes KK. Diphtheria among alcoholic urban adults. A decade of experience in Seattle. Ann Intern Med. Jul 1 1989;111(1):71-82.

-Centers for Disease Control and Prevention. FDA approval of expanded age indication for a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Apr 17 2009;58(14):374-5.

-Webb TR, Cross SH, McKie L, Edgar R, Vizor L, Harrison J, *et al.* Diphthamide modification of eEF2 requires a J-domain protein and is essential for normal development. J Cell Sci. Oct 1 2008;121:3140-5. .

-CDC. Summary of notifiable diseases--United States, 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. May 2 2003;50(53):i-xxiv, 1-108.

-Mattos-Guaraldi AL, Moreira LO, Damasco PV, Hirata Júnior R. Diphtheria remains a threat to health in the developing world--an overview. Mem Inst Oswaldo Cruz. Dec 2003;98(8):987-93.

-Vitek CR, Wharton M. Diphtheria in the former Soviet Union: reemergence of a pandemic disease. Emerg Infect Dis. Oct-Dec 1998;4(4):539-50.

-de Benoist AC, White JM, Efstratiou A, *et al.* Imported cutaneous diphtheria, United Kingdom. Emerg Infect Dis. Mar 2004;10(3):511-3.

-Dallman T, Neal S, Green J, Efstratiou A. Development of an online database for diphtheria molecular epidemiology under the remit of the DIPNET project. Euro Surveill. May 8 2008;13(19).

-Patel UV, Patel BH, Bhavsar BS. A Retrospective Study of Diphtheria Cases Rajkot, Gujarat. Indian Journal of Community Medicine. 2004;XXIX, No 4.

-Mandell, Bennett, Dolin. *Corynebacterium diphtheriae*. Principles and Practice of Infectious Diseases. 2005;2457-2464.

-Murphy TV, Slade BA, Broder KR, Kretsinger K, Tiwari T, Joyce PM, *et al*. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. May 30 2008;57:1-51.

-Centers for Disease Control and Prevention. FDA approval of expanded age indication for a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Apr 17 2009;58(14):374-5.

-Havaladar PV, Sankpal MN, Doddannavar RP. Diphtheritic myocarditis: clinical and laboratory parameters of prognosis and fatal outcome. Ann Trop Paediatr. Sep 2000;20(3):209-15.

-Holmes RK. Diphtheria, other corynebacterial infections and Anthrax. Principles of Internal Medicine. 2001;1:909-912.

-Dittmann S, Wharton M, Vitek C, *et al*. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the Former Union of Soviet Socialist Republics: lessons learned. J Infect Dis. Feb 2000;181 Suppl 1:S10-22.

-Lakkireddy DR, Kondur AK, Chediak EJ. Cardiac troponin I release in non-ischemic reversible myocardial injury from acute diphtheric myocarditis. Int J Cardiol. Feb 15 2005;98(2):351-4.

-Lumio JT, Groundstroem KW, Melnick OB, Huhtala H, Rakhmanova AG. Electrocardiographic abnormalities in patients with diphtheria: a prospective study. Am J Med. Jan 15 2004;116(2):78-83.

-Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of a diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis adsorbed and inactivated poliovirus vaccine and guidance for use as a booster dose. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Oct 3 2008;57(39):1078-9.

-Centers for Disease Control and Prevention. National, state, and urban area vaccination coverage among children aged 19-35 months--United

States, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Jul 29 2005;54(29):717-21.

-Centers for Disease Control and Prevention. Vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years - United States, 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Oct 10 2008;57(40):1100-3.

-Dajani NA, Scheifele D. How long can we expect pertussis protection to last after the adolescent booster dose of tetanus-diphtheria-pertussis (Tdap) vaccines?. Paediatr Child Health. Dec 2007;12(10):873-4.

-Bronson-Lowe D, Anderson SM. Effects of a minimum interval immunization schedule for diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccination during a pertussis outbreak. Arch Pediatr Adolesc Med. May 2009;163(5):417-21.

-Farizo KM, Strebel PM, Chen RT, Kimbler A, Cleary TJ, Cochi SL. Fatal respiratory disease due to *Corynebacterium diphtheriae*: case report and review of guidelines for management, investigation, and control. Clin Infect Dis. Jan 1993;16(1):59-68.

-Gruner E, Opravil M, Altwegg M, von Graevenitz A. Nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* isolated from intravenous drug users. Clin Infect Dis. Jan 1994;18(1):94-6.

-Jayashree M, Shruthi N, Singhi S. Predictors of outcome in patients with diphtheria receiving intensive care. Indian Pediatr. Feb 2006;43(2):155-60.

-Lurie P, Stafford H, Tran P. Fatal respiratory diphtheria in a U.S. traveler to Haiti--Pennsylvania, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Jan 9 2004;52(53):1285-6.

-Maksimova NM, Markina SS, Iatskovskii KA, Cherkasova VV, Lazikova GF, Koshkina NA. [Immunization of adult population of Russia against diphtheria in 2006-2007]. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. Nov-Dec 2008;27-31.

-Prasad KC, Karthik S, Prasad SC. A comprehensive study on lesions of the pinna. Am J Otolaryngol. Jan-Feb 2005;26(1):1-6.

-Tiley SM, Kociuba KR, Heron LG, Munro R. Infective endocarditis due to nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae*: report of seven cases and review. Clin Infect Dis. Feb 1993;16(2):271-5.

-Toxigenic *Corynebacterium diphtheriae*--Northern Plains Indian Community, August-October 1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Jun 6 1997;46(22):506-10.

-Zasada AA, Zaleska M, Podlasin RB, Seferynska I. The first case of septicemia due to nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in Poland: case report. Ann Clin Microbiol Antimicrob. May 5 2005

-Mead PS, Slutsker L, Dietz V, et al. Food-related illness and death in the United States. Emerg Infect Dis 1999; 5:607.

-Scharff, RL. Health-related costs from foodborne illness in the United States. The Produce Safety Project at Georgetown University. Available at: [www.producesafetyproject.org](http://www.producesafetyproject.org) (Accessed April 19, 2010).

-Helms M, Simonsen J, Mølbak K. Foodborne bacterial infection and hospitalization: a registry-based study. Clin Infect Dis 2006; 42:498.

-Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preliminary FoodNet data on the incidence of infection with pathogens transmitted commonly through food - 10 states, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010; 59:418.

-American Medical Association, Centers for Disease Control and Prevention, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration, Food Safety and Inspection Service, US Department of Agriculture. Diagnosis and management of foodborne illnesses: a primer for physicians. MMWR Recomm Rep 2001; 50:1.

-Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2001; 32:331.

-Balaban N, Rasooly A. Staphylococcal enterotoxins. Int J Food Microbiol 2000; 61:1.

-Drobniewski FA. Bacillus cereus and related species. Clin Microbiol Rev 1993; 6:324.

-Mahler H, Pasi A, Kramer JM, et al. Fulminant liver failure in association with the emetic toxin of Bacillus cereus. N Engl J Med 1997; 336:1142.

-Becker KM, Moe CL, Southwick KL, MacCormack JN. Transmission of Norwalk virus during football game. N Engl J Med 2000; 343:1223.

- Lipson SM, Svenssen L, Goodwin L, et al. Evaluation of two current generation enzyme immunoassays and an improved isolation-based assay for the rapid detection and isolation of rotavirus from stool. *J Clin Virol* 2001; 21:17.
- Glass RI, Noel J, Ando T, et al. The epidemiology of enteric caliciviruses from humans: a reassessment using new diagnostics. *J Infect Dis* 2000; 181 Suppl 2:S254.
- Petrillo TM, Beck-Sagué CM, Songer JG, et al. Enteritis necroticans (pigbel) in a diabetic child. *N Engl J Med* 2000; 342:1250.
- Roels TH, Proctor ME, Robinson LC, et al. Clinical features of infections due to *Escherichia coli* producing heat-stable toxin during an outbreak in Wisconsin: a rarely suspected cause of diarrhea in the United States. *Clin Infect Dis* 1998; 26:898.
- Daniels NA, Neimann J, Karpati A, et al. Traveler's diarrhea at sea: three outbreaks of waterborne enterotoxigenic *Escherichia coli* on cruise ships. *J Infect Dis* 2000; 181:1491.
- Slifko TR, Smith HV, Rose JB. Emerging parasite zoonoses associated with water and food. *Int J Parasitol* 2000; 30:1379.
- Mosier DA, Oberst RD. Cryptosporidiosis. A global challenge. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 916:102.
- Mac Kenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, et al. A massive outbreak in Milwaukee of cryptosporidium infection transmitted through the public water supply. *N Engl J Med* 1994; 331:161.
- Sharp SE, Suarez CA, Duran Y, Poppiti RJ. Evaluation of the Triage Micro Parasite Panel for detection of *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*/*Entamoeba dispar*, and *Cryptosporidium parvum* in patient stool specimens. *J Clin Microbiol* 2001; 39:332.
- Lopez AS, Dodson DR, Arrowood MJ, et al. Outbreak of cyclosporiasis associated with basil in Missouri in 1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1010.
- Ranjitham M, Madan M, Chandrasekharan S. *Cyclospora cayentanensis*--an emerging coccidian parasite. *J Assoc Physicians India* 1999; 47:1198.
- Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. *Clin Infect Dis* 2001; 32:263.

- Backer HD, Mohle-Boetani JC, Werner SB, et al. High incidence of extra-intestinal infections in a Salmonella Havana outbreak associated with alfalfa sprouts. *Public Health Rep* 2000; 115:339.
- Kramer JM, Frost JA, Bolton FJ, Wareing DR. Campylobacter contamination of raw meat and poultry at retail sale: identification of multiple types and comparison with isolates from human infection. *J Food Prot* 2000; 63:1654.
- Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic Escherichia coli. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:142.
- Paton JC, Paton AW. Pathogenesis and diagnosis of Shiga toxin-producing Escherichia coli infections. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:450.
- Johnson KE, Thorpe CM, Sears CL. The emerging clinical importance of non-O157 Shiga toxin-producing Escherichia coli. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1587.
- Pai CH, Ahmed N, Lior H, et al. Epidemiology of sporadic diarrhea due to verocytotoxin-producing Escherichia coli: a two-year prospective study. *J Infect Dis* 1988; 157:1054.
- Kehl KS, Havens P, Behnke CE, Acheson DW. Evaluation of the premier EHEC assay for detection of Shiga toxin-producing Escherichia coli. *J Clin Microbiol* 1997; 35:2051.
- Zhang X, McDaniel AD, Wolf LE, et al. Quinolone antibiotics induce Shiga toxin-encoding bacteriophages, toxin production, and death in mice. *J Infect Dis* 2000; 181:664.
- Tarr PI, Fouser LS, Stapleton AE, et al. Hemolytic-uremic syndrome in a six-year-old girl after a urinary tract infection with Shiga-toxin-producing Escherichia coli O103:H2. *N Engl J Med* 1996; 335:635.
- Bowen AB, Braden CR. Invasive Enterobacter sakazakii disease in infants. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1185.
- Ooi ST, Lorber B. Gastroenteritis due to Listeria monocytogenes. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1327.
- Aureli P, Fiorucci GC, Caroli D, et al. An outbreak of febrile gastroenteritis associated with corn contaminated by Listeria monocytogenes. *N Engl J Med* 2000; 342:1236.

-Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis A outbreak associated with green onions at a restaurant--Monaca, Pennsylvania, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52:1155.

-• Barbieri JT, Riese MJ, Aktories K (2002) Bacterial toxins that modify the actin cytoskeleton. Annu Rev Cell Dev Biol 18: 315–344.

• Voth DE, Ballard JD (2005) *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. Clin Microbiol Rev 18: 247–263.

• Just I, Gerhard R (2004) Large clostridial cytotoxins. Rev Physiol Biochem Pharmacol 152: 23–47.

• Kelly CP, LaMont JT (2008) *Clostridium difficile*—more difficult than ever. N Engl J Med 359: 1932–1940.

• Bartlett JG (2002) Clinical Practice: Antibiotic-associated Diarrhea. N Engl J Med 346: 334–339.

• Just I, Selzer J, Wilm M, Von Eichel-Streiber C, Mann M, et al. (1995) Glucosylation of Rho proteins by *Clostridium difficile* toxin B. Nature 375: 500–503.

• Goncalves C, Decre D, Barbut F, Burghoffer B, Petit JC (2004) Prevalence and characterization of a binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase) from *Clostridium difficile*. J Clin Microbiol 42: 1933–1939.

• Geric B, Rupnik M, Gerding DN, Grabnar M, Johnson S (2004) Distribution of *Clostridium difficile* variant toxinotypes and strains with binary toxin genes among clinical isolates in an American hospital. J Med Microbiol 53: 887–894.

• Stubbs S, Rupnik M, Gibert M, Brazier J, Duerden B, et al. (2000) Production of actin-specific ADP-ribosyltransferase (binary toxin) by strains of *Clostridium difficile*. FEMS Microbiol Lett 186: 307–312.

• Martin H, Willey B, Low DE, Staempfli HR, McGeer A, et al. (2008) Characterization of *Clostridium difficile* Strains Isolated from Patients in Ontario, Canada, from 2004 to 2006. J Clin Microbiol 46: 2999–3004.



- McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, et al. (2005) An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. N Engl J Med 353: 2433–2441.
- Perelle S, Gibert M, bourlioux P, Corthier G, Popoff MR (1997) Production of a complete binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase) by *Clostridium difficile* CD196. Infect Immun 65: 1402–1407.
- Popoff MR, Rubin EJ, Gill DM, Boquet P (1988) Actin-specific ADP-ribosyltransferase produced by a *Clostridium difficile* strain. Infect Immun 56: 2299–2306.
- Barth H, Aktories K, Popoff MR, Stiles BG (2004) Binary bacterial toxins: biochemistry, biology, and applications of common *Clostridium* and *Bacillus* proteins. Microbiol Mol Biol Rev 68: 373–402.
- Aktories K, Bärmann M, Ohishi I, Tsuyama S, Jakobs KH, et al. (1986) Botulinum C2 toxin ADP-ribosylates actin. Nature 322: 390–392.
- Vandekerckhove J, Schering B, Bärmann M, Aktories K (1987) *Clostridium perfringens* iota toxin ADP-ribosylates skeletal muscle actin in Arg-177. FEBS Lett 225: 48–52.
- Wegner A, Aktories K (1988) ADP-ribosylated actin caps the barbed ends of actin filaments. J Biol Chem 263: 13739–13742.
- Aktories K, Wegner A (1992) Mechanisms of the cytopathic action of actin-ADP-ribosylating toxins. Mol Microbiol 6: 2905–2908.
- Wiegers W, Just I, Müller H, Hellwig A, Traub P, et al. (1991) Alteration of the cytoskeleton of mammalian cells cultured in vitro by *Clostridium botulinum* C2 toxin and C3 ADP-ribosyltransferase. Eur J Cell Biol 54: 237–245.
- Gülke I, Pfeifer G, Liese J, Fritz M, Hofmann F, et al. (2001) Characterization of the enzymatic component of the ADP-ribosyltransferase toxin CDTa from *Clostridium difficile*. Infect Immun 69: 6004–6011.
- Coluccio LM, Bretscher A (1989) Reassociation of microvillar core proteins: making a microvillar core in vitro. J Cell Biol 108: 495–502

- Fath KR, Burgess DR (1995) Microvillus assembly. Not actin alone. *Curr Biol* 5: 591–593.
- Chhabra ES, Higgs HN (2007) The many faces of actin: matching assembly factors with cellular structures. *Nat Cell Biol* 9: 1110–1121.
- Gundersen GG, Khawaja S, Bulinski JC (1987) Postpolymerization Detyrosination of  $\alpha$ -Tubulin: A Mechanism for Subcellular Differentiation of Microtubules. *J Cell Biol* 105: 251–264.
- Palazzo A, Ackerman B, Gundersen GG (2003) Cell biology: Tubulin acetylation and cell motility. *Nature* 421: 230.
- Spector I, Shochet NR, Blasberger D, Kashman Y (1989) Latrunculins—novel marine macrolides that disrupt microfilament organization and affect cell growth: I. Comparison with cytochalasin D. *Cell Motil Cytoskeleton* 13: 127–144.
- Bubb MR, Senderowicz AMJ, Sausville EA, Duncan KLK, Korn ED (1994) Jasplakinolide, a cytotoxic natural product, induces actin polymerization and competitively inhibits the binding of phalloidin to F-actin. *J Biol Chem* 269: 14869–14871.
- Akhmanova A, Steinmetz MO (2008) Tracking the ends: a dynamic protein network controls the fate of microtubule tips. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9: 309–322.
- Morrison EE, Wardleworth BN, Askham JM, Markham AF, Meredith DM (1998) EB1, a protein which interacts with the APC tumour suppressor, is associated with the microtubule cytoskeleton throughout the cell cycle. *Oncogene* 17: 3471–3477.
- Mimori-Kiyosue Y, Shiina N, Tsukita S (2000) The dynamic behavior of the APC-binding protein EB1 on the distal ends of microtubules. *Curr Biol* 10: 865–868.
- Coquelle FM, Caspi M, Cordelieres FP, Dompierre JP, Dujardin DL, et al. (2002) LIS1, CLIP-170's key to the dynein/dynactin pathway. *Mol Cell Biol* 22: 3089–3102.
- Hoogenraad CC, Akhmanova A, Grosveld F, De Zeeuw CI, Galjart N (2000) Functional analysis of CLIP-115 and its binding to microtubules. *J Cell Sci* 113(Pt 12): 2285–2297.
- Mimori-Kiyosue Y, Grigoriev I, Lansbergen G, Sasaki H, Matsui C, et al. (2005) CLASP1 and CLASP2 bind to EB1 and regulate microtubule plus-end dynamics at the cell cortex. *J Cell Biol* 168: 141–153.
- Akhmanova A, Hoogenraad CC, Drabek K, Stepanova T, Dortland B, et al. (2001) Clasps are CLIP-115 and -170 associating proteins involved

in the regional regulation of microtubule dynamics in motile fibroblasts. *Cell* 104: 923–935.

- Kodama A, Karakesisoglou I, Wong E, Vaezi A, Fuchs E (2003) ACF7: an essential integrator of microtubule dynamics. *Cell* 115: 343–354
  - Carter GP, Lyras D, Allen DL, Mackin KE, Howarth PM, et al. (2007) Binary toxin production in *Clostridium difficile* is regulated by CdtR, a LytTR family response regulator. *J Bacteriol* 189: 7290–7301. JB.00731-07 [pii];10.1128/JB.00731-07 [doi].
  - Lawley TD, Clare S, Walker AW, Goulding D, Stabler RA, et al. (2009) Antibiotic treatment of *Clostridium difficile* carrier mice triggers a supershedder state, spore-mediated transmission, and severe disease in immunocompromised hosts. *Infect Immun*. IAI.00558-09 [pii];10.1128/IAI.00558-09 [doi].
  - Chen X, Katchar K, Goldsmith JD, Nanthakumar N, Cheknis A, et al. (2008) A mouse model of *Clostridium difficile*-associated disease. *Gastroenterology* 135: 1984–1992. S0016-5085(08)01664-8 [pii];10.1053/j.gastro.2008.09.002 [doi].
  - Sarma-Rupavtarm RB, Ge Z, Schauer DB, Fox JG, Polz MF (2004) Spatial distribution and stability of the eight microbial species of the altered schaedler flora in the mouse gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol* 70: 2791–2800.
  - Uematsu Y, Kogo Y, Ohishi I (2007) Disassembly of actin filaments by botulinum C2 toxin and actin-filament-disrupting agents induces assembly of microtubules in human leukaemia cell lines. *Biol Cell* 99: 141–150.
- Rajabian, T., Gavicherla, B., Heisig, M., Muller-Altroch, S., Goebel, W., Gray-Owen, S.D., and Ireton, K. 2009. The bacterial virulence factor InIC perturbs apical cell junctions and promotes cell-cell spread of *Listeria*. 2009. *Nat. Cell Biol.* 11:1212-18
- Goldoni, S., Humphries, A., Mysterom, A., Sattar, S., Owens, R.T., McQuillan, D.J., Ireton, K., and Iozzo, R.V. 2009. Decorin is a novel antagonistic ligand of the Met receptor. *J. Cell Biol.* 185:743-54
- Gao, X., Lorinczi, M., Hill, K.S., Brooks, N.C., Dokainish, H., Ireton, K., and Elferink, L.A. 2009. Met receptor tyrosine kinase degradation is

altered in response to the LRR fragment of the *Listeria* invasion protein InIB. *J. Biol. Chem.* 284:774-83

Dokainish, H., Gavicherla, B., Shen, Y., and Ireton, K. 2007. The carboxyl-terminal SH3 domain of the mammalian adaptor protein CrkII promotes internalization of *Listeria monocytogenes* through activation of host phosphoinositide 3-kinase. *Cell. Microbiol.* 9:2497-616

Ireton, K. Entry of the bacterial pathogen *Listeria monocytogenes* into mammalian cells. 2007. *Cell. Microbiol.* 9 1365-75

Li, N., Lorinczi, M., Ireton, K., and Elferink, L.A. 2007. Specific Grb2-mediated interactions regulate clathrin-dependent endocytosis of the cMet-tyrosine kinase. *J. Biol. Chem.* 282:16764-75

Lee, W., Cosio, G., Ireton, K., and Grinstein, S. 2007. Role of CrkII in Fcg receptor-mediated phagocytosis. *J. Biol. Chem.* 282:11135-43

Ireton, K., *Listeria monocytogenes*, in *Bacterial Genomes and Infectious Diseases*. (Chan, V.L., Sherman, P.M., and Bourke, B. eds.). 2006. Humana Press. Totowa, N.J.

Li, N., Xiang, G.S., Dokainish, H., Ireton, K., and Elferink, L.A. 2005. The *Listeria* protein InIB mimics Hepatocyte Growth Factor-induced Receptor trafficking. *Traffic.* 6:459-73

Basar, T., Shen, Y., and Ireton, K. 2005. Redundant roles for Met docking site tyrosines and the Gab1 Pleckstrin Homology domain in InIB-mediated entry of *Listeria monocytogenes*. *Infect. Immun.* 73:2061-74

Sun, H., Shen, Y., Dokainish, H., Holgado-Madruga, M., Wong, A., and Ireton, K. 2005. Host adaptor proteins Gab1 and CrkII promote InIB-dependent entry of *Listeria monocytogenes*. *Cell Microbiol.* 7:443-57

