

یرسینیا انتر و کلی تیکا

Yersinia enterocolitica

دکتر لطفعلی حقیقی - محمد رضانجات موسوی*

مجاهد علمی نظام پزشکی

سال ۲، شماره ۶، صفحه ۴۳۴، ۱۳۵۱

مستحضرند *Yersin* کاشف میکرب طاعون بود و علت نامگذاری جنس جدید بنام *Yersinia* بافتخار دانشمند نامبرده بود.

Mollaret پیشنهاد کرد که میکرب *Malassez-Vignal* بنام *Y. malassezii* باسپیل طاعون بنام *Y. pestis* و بالاخره *Germe X* یعنی میکربسی که صحبت درباره آن است بنام *Yersinia enterocolitica* خوانده شود (۵). جالب اینجاست که پاستورلا نه تنها روی تقسیم بندی جدید گونه‌هایی از خود را به یرسینیای تازه نامگذاری شده تحویل داد بلکه یک عضو قدیمی دیگر خود را که عامل تولارمی و بنام *Pasteurella tularensis* خوانده میشد به جنس تازه برپا شده دیگر یعنی *Francisella* تحویل داد و میکرب تولارمی بنام *Francisella tularensis* خوانده شد.

علت اینکه از نظر گونه، کلمه *enterocolitica* به میکرب مورد بحث ماداده شد این بود که بیشتر مواردیکه این میکرب تولید عفونت کرده ناراحتی منتهجه در دستگاه گوارش بوده است. میکرب از نظر فامیلی جزء خانواده آنزروباکتریاسه قرار داده شده است.

شکل میکرب و خصوصیات آن :

کو کوباسیلی گرم منفی هوازی و همچنین ناهوازی است. در اکثر نمونه‌های رنگ شده دو انتهای میکرب رنگ را بیشتر بخود میگیرند این باسپیل باسانی در محیط‌های معمولی قابل کشت است. پروتئولیتیک نیست در حرارت ۲۸ درجه سانتیگراد یا پائین تر، متحرک ولی در گرمای ۳۷ درجه سانتیگراد بیحرکت است. کاتالاز این میکرب مثبت ولی آزمون اکسیداز آن منفی است.

میکرب بیماری‌زائی است و باوجود اینکه نقش بیماری‌زای آن کاملاً مشخص و مشهود و دانشمندان بنامی مقالات متعددی درباره آن نوشته‌اند کمتر مورد توجه قرار گرفته است و در تازه‌ترین کتب کلاسیک میکرب‌شناسی اعم از فارسی و خارجی سخنی از آن نرفته و یابدین اسم ذکر شده از آن نشده است. تنها در این اواخر بطور مختصر از این میکرب در یک کتاب کلینیکال پاتولوژی یاد شده است (۱) و شاید آنهم به این دلیل بوده باشد که یکی از مؤلفین کتاب بموردی از آن برخورد کرده است.

چون میکرب نامبرده در ایران تا آنجا که میدانیم جدا نشده لذا لازم است که در مورد این میکرب بحثی بمیان آید.

منشاء نامگذاری میکرب:

بعلت اینکه میکرب شباهت تمامی با میکرب *Pasteurella pseudotuberculosis* دارد (همان میکربی که در فرانس بنام باسپیل *Malassez-Vignal* خوانده میشود) در اوائل بنام نوع B میکرب نامبرده خوانده میشد. سپس به علت اختلافاتی که بین یرسینیا انتر و کولیتیکا و باسپیل نامبرده دیده میشد توسط عده‌ای از میکرب شناسان بنام *Pasteurella-X* موسوم گردید (۲).

Mollaret آنرا از پاستورلا متمایز دانست و بنام *Germe X* خواند (۳) همانطور که ملاحظه میشود این نام آخری از نظر علمی قابل قبول نیست بهمین مناسبت خود مولاره پیشنهاد کرده این میکرب و باسپیل *Malassez - Vignal* و میکرب طاعون در زیر جنس جدیدی بنام *Yersinia* که قبلاً بوسیله *Van Loghem* پیشنهاد شد، بود قرار بگیرد (۴) (همانطور که خوانندگان محترم

* شیراز - دانشکده پزشکی، دانشگاه پهلوی.

است. که اساس آن بر آنتی ژن سوماتیک O قرار گرفته است. (۱۰) نمونه‌های انسانی به سرو تیپ‌های معینی تعلق دارند.

بیماری زائی در حیوان:

یرسینیا آنتر و کلی تیکا علاوه بر انسان در گروهی از حیوانات نیز بیماری زاست.

حیواناتی که بیشتر در معرض این بیماری قرار بگیرند چین چینا Chinchilla و خرگوش سحرانی میباشد. ولی از حیواناتی مانند سگ، خوک و گاو نیز جدا گردیده است (۱۰، ۲).

در ایران تا آنجا که اطلاع داریم هنوز از حیوانات جدا نشده است تزریق این میکروب نزد حیوانات آزمایشگاهی مثل خرگوش، خرگوشه‌های هندی و موش کشنده نمیشود و همین امر نیز وجه تشخیصی بین این میکروب با باسیل Y. pseudotuberculosis میباشد.

بیماری زائی در انسان:

بیماری بطور کلی بیک نسبت در مرد وزن دیده میشود. از نظر سن در تمام مراحل زندگی بیماری مشاهده میگردد ولی بیشتر در کودکان دیده شده است. در یکی از مطالعات بیشتر از نصف بیماران را کودکان کمتر از پنج سال تشکیل میدادند و ۴۳ درصد از کل بیماران کمتر از دو سال داشته‌اند. بیماری در ماههای گرم تابستان نادر بوده و در اوایل پاییز بطور عجیبی افزایش یافته و بتدریج در زمستان و بهار تقلیل مییابد.

Winblad بیماری ناشی از یرسینیا را که در اروپا بنام Masshoff's disease خوانده میشود Yersiniosis خوانده و در مطالعاتی که توسط وی انجام شده بطور خلاصه علائم بیماری در سنین مختلف بشرح زیر ذکر گردیده است (۱۱):

در اطفال بصورت گاسترو آنتریت Gastroenteritis دیده میشود در جوانان بصورت ابلتیت ترمینال حاد و بزرگ شدن غدولنفوای روده بندها و درد شکم و در افراد میان سال و مسن تب، عفونت‌های مفصلی و Erythema nodosum مشاهده میگردد. اسهال در افراد میان سال نیز دیده میشود. گاهی اوقات بیماری در افراد مسن بدون علامت میباشد.

بطور کلی شدت و علائم عفونت روده متفاوت و بر اساس علائم بالینی نمیتوان اسهال بیماران را از سالمونلا در روده یا نمونه‌های بیماریزای E. coli تشخیص داد. مدت بیماری و علائم بالینی در ۸۴ بیمار مبتلا شده توسط Y. enterocolitica در جدول شماره ۱ نشان داده شده است (۹)

نیترات را به نیتريت تبدیل میکند. در محیط سیانور دوپتاسیم قادر بر رشد نیست.

این میکروب مثل سایر میکروبهای خانواده آنتر و باکتریاسه گلوکز را تخمیر میکند. این تخمیر با گاز همراه نیست. در حالیکه جزء میکروبهای لاکتوز منفی قلمداد شده است ولی ضمن مطالعاتیکه ما روی نمونه‌های دریافتی این میکروب از سوئد بعمل آوردیم ملاحظه گردید که پس از کشت‌های متوالی آزمون لاکتوز آن مثبت میشود و البته این موضوع جای تعجب نیست زیرا بطور کلی تست بتا گالاکتوزیداز از Beta-galactosidase آن مثبت است و هر میکروبی که قادر به تهیه این آنزیم باشد میتواند Mutant های لاکتوز مثبت بوجود آورد (۶).

ساکارز را تخمیر میکند (بر خلاف سالمونلا و شیگلا).

رامنوزوملی بیوز را تخمیر نمی‌نماید در حالیکه باسیل Malassez Vignal هر دو قندهای نامبرده را تخمیر میکند.

Y. enterocolitica اوره را سرعت نیدرولیز میکند و آزمون مزبور را همیشه برای میکروب نام برده بایستی انجام داد. ولی نباید از نظر دور داشت که یک مورد از این میکروب که تست اوره اش منفی بوده است ملاحظه گردیده است (۷).

میکروب نام برده نیدرژن سولفورده تولید نمی‌کند آزمون Lysine-decarboxylase + Phenylalanine - deaminase و Arginine-decarboxylase همگی منفی هستند.

این میکروب بطور کلی اندول تولید نمیکند ولی اخیراً یک مورد از این میکروب که اندول تولید کرده است یادداشت شده است (۸). تست‌های IMViC آن در حرارت ۳۷ درجه سانتی گراد (- - + -) است ولی در حرارت ۲۰ درجه تست Voges-proskauer هم مثبت شده لذا بصورت (- + + -) درمی‌آید در صورتیکه باسیل مالاسه وینیال در حرارت‌های نامبرده همیشه فرمول IMViC اش (- - + -) است.

برای جدا کردن میکروب باید از محیط Enrichment آبگوشت Selenite دار برای افزایش میکروب و از محیط S.S. برای جدا کردن مستقیم میکروب استفاده شود (۹).

بطور کلی کولونیهای میکروب کوچک (تقریباً با اندازه یک میلی‌متر) و گرد و محدب و با حاشیه منظم میباشد و بخوبی از کولونیهای سالمونلا، شیگلا، پرتئوس و باسیل پبوسیانیک روی محیط‌های تشخیصی آنتر و باکتریاسه قابل تمایز است.

ساختمان آنتی ژنی:

Y. enterocolitica دارای آنتی ژن سوماتیک لیپوپولی ساکاریدی

جدول شماره ۱

درصد	تعداد	بیماران
۹۱٪	۷۷ نفر	۱- علائم الف - اسهال
۴۰٪	۳۳ نفر	ب - تب
۳۵٪	۳۰ نفر	ج - دل درد
۱۷٪	۱۵ نفر	د - استفراغ
-	-	ه - بدون هیچگونه عارضه
۴۰٪	۳۴ نفر	۲- مدت بیماری الف - کمتر از یک هفته
۳۴٪	۲۹ نفر	ب - ۱-۲ هفته
۷٪	۶ نفر	ج - ۲-۳ هفته
۷٪	۶ نفر	د - ۳-۴ هفته
۱۰/۷٪	۹ نفر	ه - بیشتر از ۴ هفته
۸۷٪	۷۳ نفر	۳- تشخیص بالینی الف - Enteritis
۱۱٪	۱۰ نفر	ب - Pseudo-appendicular syndrom
۱/۲٪	۱ نفر	ج - Acute-terminal ileitis

در مطالعه دیگری که انجام گرفته مشاهده شده است که عفونت یرسینیا انتروکولی تیکا (*Y. enterocolitica*) اغلب همراه با اریتم نودوزوم *Erythema nodosum* میباشد. از مجموع ۲۳۳ بیمار مبتلا به *Erythema nodosum* ۷۳ نفرشان دارای آگلوتی نین در مقابل آنتیژن سوماتیک یرسینیا انتروکولی تیکا بودند. این عده که احتمالاً عامل اصلی بیماریشان همان یرسینیا انتروکولی تیکا (*Y. enterocolitica*) بوده است اکثراً زنانی با سن متجاوز از ۵۰ سال بودند (۱۲).

اولین مورد مننژیت و باکتری می که متعاقب آن پانوفالمی-Panoph. *thalmitis* نیز دیده شده اخیراً در آمریکا مشاهده گردیده است. بعلاوه این تنها موردی است که در ۲۱ سال اخیر این میکرب در آمریکا از انسان جدا شده و مورد مطالعه قرار گرفته است (۸).

تشخیص آزمایشگاهی

- مواد مورد آزمایش:
 - الف - مهم ترین ماده آزمایشی مدفوع است که مورد آزمایش قرار میگیرد.
 - ب - آپاندیس پس از عمل آپاندکتومی (بدون استفاده از فرم الدئید).
 - پ - درموارد نادری خون برای کشت با مایع نخاع یا مواد دیگری مورد آزمایش قرار میگیرند.

۲- روش آزمایش:

اگر نمونه مورد آزمایش موادی که در حال عادی استریل هستند باشد جدا کردن و تشخیص میکرب خیلی براحتی انجام میگردد ولی اگر نمونه مورد آزمایش مدفوع باشد بواسطه وجود میکربهای

گوناگون دیگر جدا کردن و تشخیص آنقدرها هم آسان نخواهد بود. برای جدا کردن آن پیشنهاد شده است که مثل سایر میکربهای پاتوژن فامیل آنتروبا کتر باسه یک محیط هم از نظر Enrichment بکار رود و محیط Bacto selenite cystin broth که بدان ۴۰ میلی گرم Novobiocin برای یک لیتر اضافه شده باشد. پیشنهاد شده است که پس از یک شب و مجدداً بعد از ۴ شب از آن روی S.S. کشت داده شود. ولی میتوان مستقیماً ماده آزمایشی را روی محیطهای افتراقی (Differential) و انتخابی (Selective) که برای جدا کردن سالمونلا و شیکلا بکار برده میشوند کشت داد. از S.S. توصیه میشود که استفاده شود. درجه حرارت ۲۲ درجه سانتیگراد مناسب است ولی از درجه حرارت ۳۷ نیز میتوان استفاده کرد. نکته مهم آنست که نبایستی محیطهای کشت ظاهراً منفی در ۲۴ ساعت را از نظر انداخت بلکه بایستی تا ۴ روز بعد هم مجدداً آنها را در حرارت مناسب گزارد. یکی از دلایلی که این میکرب کمتر از آنچه که باید گزارش شده است روی همین اصل عجله در قرائت نتیجه کشت است، بهر صورت کولونیهای ریز را (خیلی کوچکتر از سالمونلا و شیکلا) که معمولاً بیرنگ هستند بر روی محیط T.S.I. می بریم. بهتر است قبلاً یک رنگ آمیزی گرم انجام شود زیرا کوکسیهای گرم مثبت هم با وجودیکه قاعدتاً نبایستی روی این محیطها رشد کنند ولی گاهی رشد مینمایند و کولونی آنها بی شباهت بدین میکرب نیست و در صورت مشاهده باسیلها یا کوکوباسیلهای گرم منفی امتحانات بعدی را بایستی انجام داد. روی T.S.I. فرمول آن اسید بدون گاز و بدون فیدرژن سولفور خواهد بود. یعنی سرتاسر محیط زرد میشود بدون اینکه گازی بوجود آید در روی محیط دو قندی Kligler فرمول آن قلیائی خواهد بود.

یک تست Urease هم انجام میدهم و سپس امتحانات لازم را از نظر تشخیص افتراقی بین آن و میکرب نزدیکش *Y. pseudotuberculosis* انجام میدهم. ضمناً بایستی افزود که در صورتیکه آنتی سرم این میکرب در دسترس باشد میکرب نامبرده در مقابل آن آگلوتینه میشود.

از روش ایمونوفلوراسانس نیز میتوان برای تشخیص میکرب استفاده کرد (۱۳).

سرم شناسی:

با استفاده از آنتی ژن سوماتیک میکرب میتوان میزان پادتن را در خون تعیین کرد.

سرم را بمدت ۳۰ دقیقه در ۵۶ درجه حرارت سانتیگراد قرار

جدا شده است و سپس با امتحان سرم شناسی ملاحظه گردیده است که هر دوی آنها عیار بالای آگلوتینی نین دارند و بنابراین يك عفونت فامیلی در این مورد هم محرز گردیده است (۱۶).

شیمیوتراپی:

در مطالعاتی که انجام گرفته است (۱۷ و ۱۵ و ۹) یرسینیا انتر و کلی تیکا در مقابل پنی سیلین و آمپی سیلین یا کاملاً مقاوم و یا کمی حساس بوده است. در مقابل اریترومیسین (در اغلب موارد)، Novobiocin و Fucidina نیز مقاوم بوده اند و تعدادی از نمونه های میکروبی در مقابل Neomycin و Kanamycin یا کاملاً حساس و یا بطور نسبی حساس بوده اند. بالعکس در مقابل استرپتومیسین و کلرامفنیکل Chloramphenicol و تتراسیکلین بخوبی حساس بوده اند.

در آزمایشی که ما روی ۵ نمونه دریافتی این میکروب از سوئد بعمل آوردیم علاوه بر نتایج بالا ملاحظه کردیم که میکروب در برابر Albamycin T و Vibramycin کاملاً حساس بوده و بالعکس در برابر Lincocin مقاوم میباشند. بطور کلی از نظر درمانی در مرتبه اول استفاده از استرپتومیسین و کلرامفنیکل و تتراسیکلین توصیه شده اند و نتایج قابل توجهی با کاربرد این آنتی بیوتیک ها بخصوص استرپتومیسین بدست آمده است.

عمل جراحی هم در موارد لازم برای درمان بیماری های حاد ناشی از این میکروب توصیه شده است (مثل آپاندکنومی).

از نظر پیش آگهی بعضی از حقیقین عقیده دارند که بیماری دارای پیش آگهی بسیار خوبی است، در حالیکه دیگران آنرا چندان هم روشن ندانسته و بعضی ها حتی آتیه بیمار را در صورتیکه معالجه نشود خیلی تاریک میدانند. و این موضوع هنوز کاملاً روشن نیست.

از نظر مصنوعیت پس از ابتلای به بیماری و بهبودی هنوز موضوع روشن نیست و واکنس مؤثری هم برای آن تاکنون تهیه نشده است.

میدهم و سپس آزمایش آگلوتیناسیون را در مقابل آنتی ژن میکروبی مثل آزمایش ویدال انجام میدهم.

وجود آگلوتینی نین در سرم بیمارانی که کشت آنها جهت Y. ent. erocolitica مثبت بوده، بسیار زیاد بوده است. آزمایشهای پی در پی نشان داده اند که میزان آگلوتینی نین زیادتر گشته و حداکثر بین $\frac{1}{80}$ و $\frac{1}{512}$ بوده است (۱۴).

بطور کلی برای تشخیص یرسینوز مثل سایر بیماری های باکتریال تشخیص با کتر یولژی در مرتبه نخست قرار دارد. ولی در بعضی از موارد میتوان از سرم شناسی کمک گرفت و مثبت شدن آزمایش با عیار بالا و یا مهم تر بالا رفتن این عیار در آزمایشهای مجدد خیلی به تشخیص کمک خواهد کرد.

اپیدمیولوژی:

چنین تصور میشود که بیماری انسانی از حیوانات منتقل میگردد. هر چند تماس با حیوانات خانگی یا کار در مزرعه احتمال ابتلای به بیماری را افزایش میدهد ولی با احتمال قوی انتقال بیماری از طریق دستگاه گوارش صورت میگیرد، و بواسطه خوردن غذاهای حیوانی آلوده بدین میکروب بیماری ایجاد میشود. این نکته که Y. enterocolitica از دوخوک سالم نیز بدست آمده جالب توجه است (۲) و لذا محتمل است که بیشتر فرآورده های غذایی خوک نقش زیادی در بوجود آوردن بیماری داشته باشند.

در ۵ مورد Y. enterocolitica از افرادی که خانواده بدست آمد. در این موارد عوارض و نشانه های بیماری نیز وجود داشتند فقط در يك مورد با کتریها بدست آمده از يك خانواده از نظر نوع فاژ متفاوت بودند (۱۵).

در مطالعه دیگری، يك مورد عفونت فامیلی در بلژیک ملاحظه شده است یعنی خواهر و برادری بفاصله يك هفته مبتلا به اسهال آبکی غیر خونی، درد شکم شده اند و در آزمایش مدفوع برادر میکروب

REFERENCES:

- 1- Frankel, S., Reitman, S., Sonnewirth, A. C. 1970. Gradwoh's clinical laboratory methods and diagnosis. 7th edition. C.V. Mosby Company. St Louis.
- 2- Dickinson, A.B., Mocquot, G. 1971. Enterobacteriaceae and other gram negative bacteria. Studies on the bacterial flora of the alimentary tract of pigs. J. Appl. Bact. 24: 252-284.
- 3- Mollaret, H.H., Chevalier, A., Deplanche, M.C. 1964. Contribution à l'étude d'un nouveau group de germes proches du bacille de Malassez et Vignal I. Caractères cultureux et biochimiques. Ann. Inst. Pasteur. 107: 121-127.

- 4- Loghem, J.J. Van. 1946. La classification du Bacille pesteux. Ann. Inst. Pasteur. 72 : 975-977.
- 5- Mollaret, H.H., Guillon, J. C. 1965. Contribution à l'étude d'un nouveau groupe de germes (*Yersinia enterocolitica*) Proches du bacille de Malassez et Vignal II Pouvoir pathogène experimental. Ann. Inst. Pasteur. 109: 608-613.
- 6- Le Minor, L. 1967. Le diagnostic de laboratoire des enterobactéries. 3e édition. Éditions de la Tourelle. 94-St. Mande.
- 7- Van Noyen, R., Isabaert, A., Vandepitte, J. 1969. Sur un biotype uréase négatif de *Y. enterocolitica* Ann. Inst. Pasteur. 117: 658-662.
- 8- Sonnenwirth, A.C. 1971. Bacterimia with and without meningitis due to *Y. enterocolitica*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 174: 488-494.
- 9- Vandepitte, J., Van Noyen, R., Isebaert, A. 1970. *Yersinia enterocolitica*: Its incidence in patients with infectious diarrhoea: A report of 100 cases. Proceedings Vth International Congress of Infectious Diseases. Vienna. 119-123.
- 10- Winblad, S. International symposium on pseudotuberculosis, Paris 1967, Symp. Series Immunobiol. Standard., Vol. 9, 337-342.
- 11- Winblad, S. 1970. Human infections with *Yersinia enterocolitica*, Proc. Vth Inter. Congress of Inf. Dis. Vienna. 169-187.
- 12- Winblad, S. 1969. Erythema nodosum associated with infection with *Yersinia enterocolitica*. Scand. J. Infect. Dis. 1:11-16.
- 13- Cederberg, A. 1968. Demonstration of *Y. enterocolitica* by the fluorescent antibody technique. Acta. Path. Microbiol. Scand. 73: 646-652.
- 14- Ahvonen, P., Sievers, K. 1969. *Yersinia enterocolitica* infection associated with *Brucella agglutinins*. Acta. Med. Scand. 185: 121-125.
- 15- Nilehn, B. 1969. Studies on *Yersinia enterocolitica*. Acta. Path. Microbiol. Scand. Supp. 206: 31.
- 16- Graux, C., Wauters, G. 1966. Infection familiale à *Yersinia enterocolitica*. Acta. Clin., Belg. 21: 206-215.
- 17- Wauters, G., Mollaret, H. 1965. Un nouveau cas d'infection humaine à *Yersinia enterocolitica*. Rev. Belge. Path. 37: 328-333.