دکتر بهناز زربخش - مؤسسه تحقیقاتی رازی - حصارک کرج

مروری بر بیماری‌زایی کزاز با تکیه بر یافته‌های نو

مقدمه:

کزاز بیماری حاد و کشنده‌ای است که در اثر زهر *Clostridium tetani* ایجاد می‌شود (۳). امکان وقوع بیماری در همه جا هست زیرا باکتری عامل آن به وفور در خاک و مدفوع حیوانات اهلی و انسان یافت می‌شود (۶).

هاگ‌های کزاز را می‌توان از پوشاک، گرد و غبار منزل و حتی هوای ساختمانهای دایر مانند بیمارستانها بدست آورد. در جاهایی که فقر، خدمات بهداشتی ناقص و آب وهوای مرطوب حکم فرما باشد، خطر بیشتر است. گذشته از برنامه‌های ایمن سازی، عوامل دیگری مانند صنعتی شدن، شهرنشینی، صنعتی کردن کشاورزی، جایگزینی کود حیوانی با کودهای شیمیایی، بهبود آموزش، خدمات بهداشت همگانی و ارتقای معیارهای زندگی نیز نقشی عمده در کاهش بروز بیماری داشته‌اند. با این وجود، کزاز هنوز در همه جا خطری برای زندگی است، زیرا هاگ‌های آن تقریباً در همه جا هستند (۶). خوشبختانه اسیدها، قلیاها و آنزیمهای پروتئولیتیک آن را تجزیه و بی اثر می‌کنند به همین جهت از راه گوارش نمی‌تواند بیماری‌زا باشد (۱).

شکل رویشی *Cl. tetani* نسبت به حرارت، بسیاری از مواد ضد عفونی کننده و آنتی بیوتیکها (مخصوصاً پنی‌سیلین) حساس است ولی هاگ‌های آن نسبت به عوامل ضد عفونی کننده فیزیکی و شیمیایی شدیداً مقاوم بوده بطوریکه در اتوکلاو ۱۲۱ درجه سانتیگراد در مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه زنده می‌ماند (۳).

انسان و حیوانات نسبت به بیماری حساسیتهای متفاوتی دارند. بطور کلی پستانداران بسیار حساسند ولی پرندگان و حیوانات خونسرد مقاومند. از بین حیوانات، اسب بیش از همه حساسیت دارد (۱). در بین حیوانات آزمایشگاهی، خوکچهٔ هندی نسبت به آن خیلی حساس است. موش ۴ بار مقاومتر است. خرگوش مقاومتر از موش، سگ ۵۰ بار، گربه ۶۰۰ بار و مرغ ۳۰۰۰۰۰ بار مقاوم‌تر از موش می‌باشد (۸).

باکتری قدرت دست اندازی و پخش اندکی را دارا است و معمولاً در محل دخول هاگ در بدن (زخم جلدی، سوختگی، محل قطع بند ناف، بخیه‌های پزشکی) باقیمانده (۲۱) و در همان محل در صورتی که شرایط مساعد برای رشد آن فراهم باشد، جوانه زده و به شکل رویان تبدیل شده و به تکثیر خود ادامه می‌دهد. اگر هاگ کزاز با بعضی از کلستریدیوم‌ها یا املاح کلسیم یا باکتریهای هوازی دیگر همراه باشد و یا زخم غیر بهداشتی و آلوده به خاک یا تکه لباس، شن، پهن و یا دارای نسوج مرده باشد، به آسانی به شکل رویان تبدیل شده (۱) و در این روند دو نوع زهرابه تولید می‌کند، تتانواسپاسمین و تتانولیزین. تتانولیزین نوعی همولیزین حساس به اکسیژن از جنس پروتئین است که در ایجاد بیماری‌زائی کزاز هیچ نقشی ندارد (۱۰). تتانواسپاسمین در سلولهای رویشی باسیل، تحت کنترل پلاسمید تشکیل می‌شود (۲) و از چندین راه به نخاع شوکی یا مغز می‌رسد و از این میان، انتشار آن از راه خون و انتقال پس‌نورد (بالارونده) آن از طریق اکسون و در طول اعصاب محیطی، از مدتها پیش شناخته شده است. زهرابه با جلوگیری از عمل نورونهای بازدارنده به تحریک پذیری واکنش‌های نورونهای حرکتی می‌افزاید، همچنین ممکن است مراکز نخاعی را متأثر کند (۶). اگر عصب سیاتیک خرگوش را قطع کنیم و مقدار کشندهٔ سم را در عضلاتی که توسط این عصب تعصیب می‌شوند تزریق کنیم، کزاز ایجاد نخواهد شد (۸).

پس از طی دوره کمون که معمولاً از ۵-۴ روز تا چندین هفته طول می‌کشد، انقباضات تشنجی عضلات ارادی از مشخصه‌های بیماری است. اسپاسم‌های عضلانی اغلب ابتدا در حوزه زخم و عفونت و بعد در عضلات فک (تریسموس و قفل شدن فک) تظاهر می‌یابد، به طوریکه بیمار قادر به بازکردن دهان خود نمی‌گردد و به تدریج سایر عضلات ارادی گرفتار اسپاسم می‌شوند (۲۱). اگر سم کزاز از راه خون به تمام قسمتهای عصبی به یک باره می‌رسد، پس چرا تریسموس یا کلید شدن دهان زودتر از سایر علائم ملاحظه می‌شود؟ به نظر می‌رسد که حساسیت و قابلیت جذب سم کزاز برای هسته عصب پنجم بیش از سایر اعصاب باشد، این حساسیت همواره وجود دارد و سم کزاز از هر راهی که به هسته عصب پنجم برسد، انقباض عضلات جونده را فراهم می‌نماید (۸).

با وجود تمهیداتی که جهت پیشگیری از این بیماری در دنیا اعمال می‌شود و با توجه به اینکه شیوع بیماری در سالهای اخیر در کشورهای پیشرفته دنیا به کمتر از ۰/۱ میزان قبلی کاهش یافته، با این وجود سالیانه ۳۰۰ تا ۵۰۰ هزار مورد کزاز با میزان مرگ و میر ۴۵٪ در سطح جهان گزارش می‌گردد (۳). اگر چه در گزارش دیگری مرگ و میر سالیانه ۸۰۰ هزار نوزاد به علت کزاز ذکر شده است (۲) و بالاخره در آخرین گزارشی که در ۶ ژانویه ۱۹۹۳ اعلام شده، تعداد مرگ و میر ۶۰۰ هزار نوزاد می‌باشد و طبق اهداف سازمان بهداشت جهانی بایستی تا سال ۱۹۹۵ بیماری کزاز نوزادان از لیست بیماریها حذف گردد (۱۵).

برای شناخت مکانیسم اثر سم کزاز بر دستگاه عصبی و نتیجه منطقی آن که تظاهرات بالینی بیماری می‌باشد، ضروری است مروری هر چند کوتاه بر قسمت کوچکی از فیزیولوژی دستگاه عصبی داشته باشیم:

فیزیولوژی دستگاه عصبی

نخاع یکی از ارگان‌های مهم عصبی در بدن است. مقطع عرضی نخاع، یک ناحیه مرکزی خاکستری رنگ به شکل H را نشان میدهد که توسط یک ناحیهٔ خارجی سفید رنگ احاطه شده است. مادهٔ خاکستری دو شاخ قدامی و دو شاخ خلفی دارد (شکل ۱) (۲۶). در ناحیه مرکزی (مادهٔ خاکستری) سلولهای عصبی قرار دارند و در قسمت خارجی (مادهٔ سفید) رشته‌های عصبی قرار دارند (۷). سلول عصبی نورون نام دارد که یکی از واحدهای تشکیل دهندهٔ دستگاه عصبی است.

هر قطعهٔ نخاع دارای چند صد هزار نورون در ماده خاکستری خود است (۵). هر سلول شاخ قدامی، یک رشتهٔ عصبی از خود خارج می‌کند که بطرف واحد حرکتی مربوطه سیر می‌کند (۷). نورون از سه قسمت جسم (Soma) واکسون و دندریتها تشکیل شده است. اکسونها در واقع زایده‌های طویلی هستند که از سلول عصبی تا واحد حرکتی کشیده شده است و دندریتها استطاله‌های نازکی از جسم هستند که تا حدود یک میلیمتر داخل نواحی اطراف نورون در نخاع گسترش می‌یابد (شکل ۲) (۵). حدود ۶ هزار تکمهٔ کوچک موسوم به تکمه‌های سیناپس (Synaptic knobs) بر روی سطوح دندریتها و جسم نورون قرار دارند.

این تکمه‌ها انتهاهای الیاف (فیبریل)های عصبی هستند که از نورونهای متعدد دیگر سرچشمه می‌گیرند.

بسیاری از این تکمه‌های سیناپس از نوع تحریکی بوده و ماده‌ای ترشح می‌کنند که نورون را تحریک می‌کنند و پاره‌ای دیگر از تکمه‌های سیناپس مهاری بوده و ماده‌ای ترشح می‌کنند که نورون را مهار می‌کنند. در بررسی میکروسکوپ الکترونی، این تکمه‌ها دارای شکلهای متنوعی هستند و ترمینالهای پیش سیناپس نامیده می‌شوند (شکل ۳). این تکمه‌ها از جسم نورون بوسیله یک شکاف سیناپس (Cleft) به عرض ۲۰۰ تا ۳۰۰ آنگستروم جدا می‌شوند.

تکمهٔ سیناپس دارای دو ساختمان داخلی است

که برای اعمال تحریکی یا مهاری سیناپس اهمیت دارند. این دو ساختمان، وزیکول‌های سیناپسی و میتوکندری‌ها هستند.

سیناپس نقطهٔ تماس بین یک نورون با نورون بعدی بوده و بنابراین محلی مناسب برای کنترل انتقال پیام‌های عصبی است (۵).

هنگام رسیدن هر موج عصبی، مقدار بسیار اندکی استیل کولین در ناحیه شکاف سیناپسی آزاد می‌شود، این استیل کولین از شکاف گذشته و جذب گیرنده‌های موجود بر روی صفحهٔ حرکتی انتهایی رشتهٔ عضلانی می‌گردد. استیل کولین نفوذ پذیری غشاء صفحهٔ حرکتی انتهایی را به نحوی تغییر می‌دهد که یونهای سدیم به داخل آن هجوم برده و تغییری در ولتاژ ایجاد می‌کنند که پتانسیل صفحهٔ انتهایی نامیده می‌شود (۷).

همانطور که گفته شد دستگاه عصبی جهت کنترل فعالیتهای بدن نیازمند تجزیه و تحلیل اطلاعاتی است که از محیط اطراف بدن و از خود بدن کسب می‌کند. دستگاهی که جهت انتقال این اطلاعات به مغز (CNS) مورد استفاده قرار می‌گیرد، الیاف عصبی است (۵).

الیاف عصبی به انواع A و C و نوع A خود به الیاف α، β، γ و δ تقسیم می‌شوند. الیاف نوع A دارای میلین هستند (۱۵) و قطورترین رشته‌های عصبی در بدن می‌باشند که تا ۲۰ میکرون قطر داشته و سرعت هدایتی برابر با ۱۳۰ متر در ثانیه دارند (۷). الیاف نوع C، رشته‌های عصبی بسیار کوچک بدون میلین هستند که پیامهای عصبی را با سرعتهای بسیار آهسته‌ای هدایت می‌کنند (۵). نورونهای حرکتی نیز دو نوع هستند: α و γ نورونهای حرکتی α از طریق اعصاب نخاعی به عضلات اسکلتی اثر می‌دهند و نورونهای γ بسیار کوچکتر بوده و به الیاف خاصی از عضلات اسکلتی موسوم به رشته‌های عضلانی داخل دوکی عصب می‌دهند (۵).

Takano و همکاران در سال ۱۹۸۷ ادعا نمودند که تشدید تحریک پذیری نورونهای حرکتی α در کزاز، به واسطه عمل مستقیم توکسین بر روی نورنهای حرکتی نیست، بلکه به واسطه فعالیت غیرمستقیم از طریق افزایش فعالیت سیستم γ می‌باشد. این محققین در آزمایش بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که در دوره ابتدائی از کزاز، سیستم حرکتی γ به طور برجسته‌ای فعال می‌شود (۲۸).

ساختمان سم کزاز

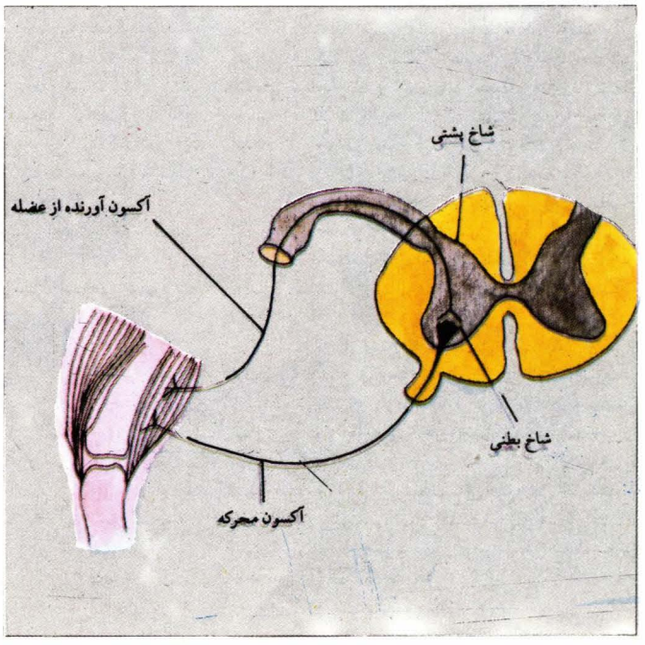
پیش از این، دانسته‌های علم بیوشیمی در ارتباط با ساختمان سم کزاز بسیار محدود بود، حتی در طی سالهای دهه ۸۰ آنچه بر دانسته‌های قبلی افزوده شده، قابل مقایسه با دانسته‌های فعلی نیست. Bizzini و همکاران در سال ۱۹۷۳ مدعی بودند که توکسین کزاز شامل دو Subunit مشابه با وزن مولکولی ۷۵۰۰۰ می‌باشد که هر Subunit نیز از دو زنجیر غیر مشابه، وزن مولکولی ۵۰۰۰۰ و ۲۵۰۰۰ که توسط باندهای دی‌سولفیدی به یکدیگر اتصال یافته‌اند، تشکیل شده است (۱۲). در همان سال نیز Gravien و Dawson مدل پیشنهادی خود را ارائه دادند که براساس آن زهر داخلی (Intracellular toxin) شامل یک زنجیر پلی پپتیدی منفرد با وزن مولکولی ۱۵۰۰۰۰ می باشد که پس از حل (لیز) باکتری و خروج از آن (Extracellular toxin) به صورت دو زنجیر پلی پپتیدی غیر مشابه با وزن مولکولی ۱۰۰۰۰۰ و ۵۰۰۰۰ نمایان می‌شود (۱۷).

Matsuda و Yoneda در سال ۱۹۷۵ با استفاده از آزمایش پالایش روی ژل توانسته‌اند این زنجیرها را جدا کنند (۲۴). این مدل ساختمانی بعدها در سال ۱۹۷۷ توسط Helting و Zwisler نیز مورد حمایت قرار گرفت (۲۰). این محققین اجزاء سم را، با کمک هضم پاپائینی سم بدست آورده بودند. شکل ۴ یکی از طرحهای پیشنهادی جهت نمایش مولکول سم کزاز می‌باشد (۴). با توجه به این شکل مولکول سم کزاز، از دو زنجیر پلی پپتیدی که توسط باند دی‌سولفیدی به یکدیگر اتصال یافته تشکیل شده است.

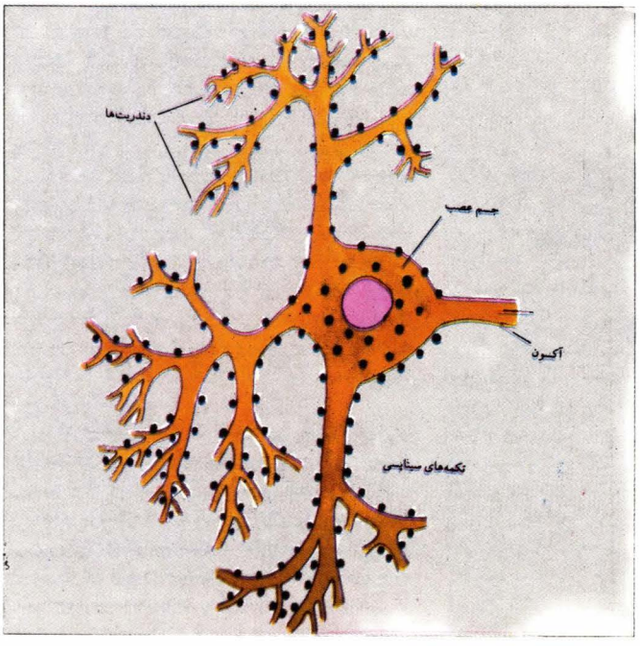
Bizzini و همکاران در هفتمین کنفرانس بین‌المللی کزاز در رم، طرح دیگری ارائه دادند که نقاط تاریک ویژه را در این مورد روشن کرد. استفاده از آنزیمهای خاصی برای شکستن مولکول سم، راه را برای نمایش و تعیین فعالیت بیولوژیکی قطعات پروتئینی سم همواره کرده است. همینطور پادتن‌های تک درمانی (Monoclonal) ضد کزاز، تحقیق پیرامون ساختمان پادگنی سم کزاز را آسانتر و دقیقتر نموده است (۹).

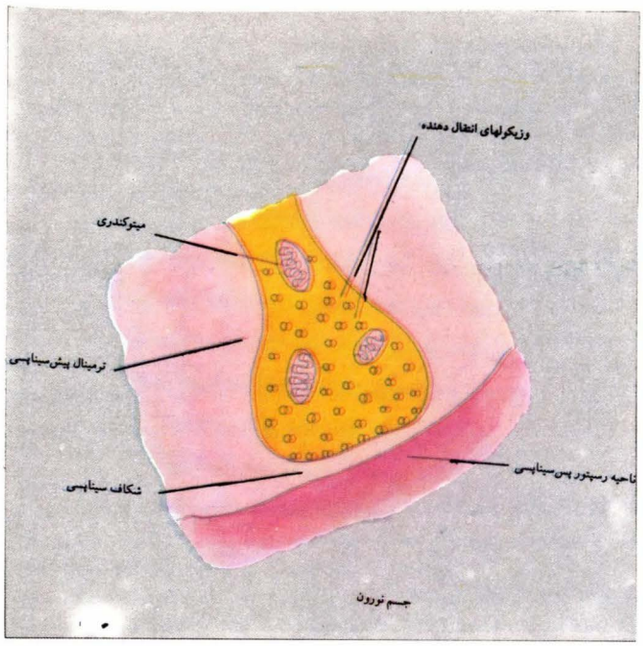
مولکول سم کزاز توسط پاپائین به دو قطعهٔ پپتیدی تقسیم می‌شود، قطعه بزرگتر موسوم به Fragment B و یا $\alpha.\beta_1$ و یا Ibc می‌باشد. این قطعه حدود ۱۰۰۰۰۰ دالتون وزن مولکولی دارد که توسط یک باند دی‌سولفیدی به زنجیر سبک اتصال می‌یابد. این قطعه بزرگتر سمی بوده و مسئول ایجاد

شکل شماره ۱ (۲۶)

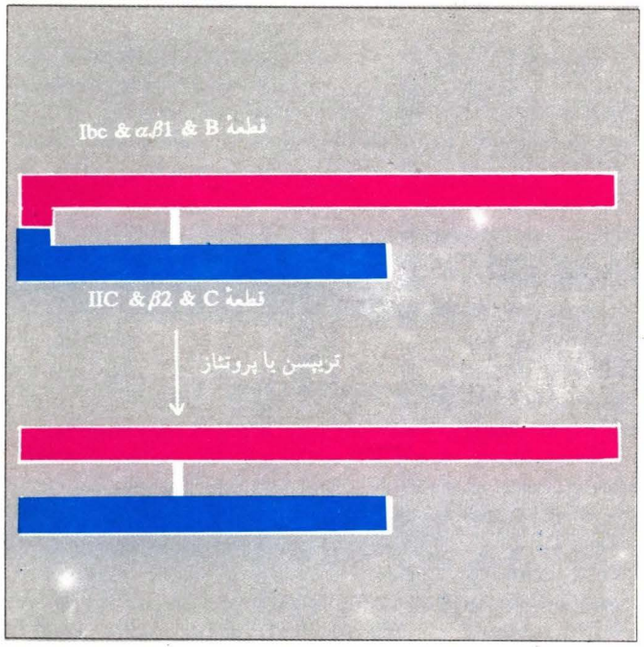


شکل شماره ۲ (۵)





شکل شماره ۳ (۵)



شکل شماره ۴ (۴)

نشانه‌های کزاز می‌باشد و شامل گروه NH_2 است. قطعهٔ کوچکتر که قطعهٔ C یا β_2یا IIc نامیده می‌شود و دارای انتهای COOH می‌باشد (با وزن مولکولی ۵۰۰۰۰) سمی نیست و دارای محل اتصال (Binding site) برای چسبیدن به گانگلیوزیدها و محل ثابت (Fixation site) در بافت عصبی می‌باشد (۹).

بر اساس فعالیت بیولوژیکی می‌توان برای مولکول زهر کزاز ۳ حوزه (Domain) را تعریف نمود. حوزه اول که مطابق با قطعهٔ C یا IIc یا β_2 است و دارای Binding site برای اتصال به گانگلیوزید می‌باشد (مولکول‌های سم به گیرنده‌هایی از جنس گانگلیوزید که در انتهای اعصاب حرکتی موجودند، اتصال می‌یابد) (۴). این حوزه همچنین در اتصال پس نورد مولکول سم دخالت دارد.

حوزه دوم با قطعهٔ B یا Ibc یا β_1 نشان داده می‌شود که در ارتباط با توانایی مولکول سم در ایجاد فلجی شل تحت شرایط خاص می‌باشد، تحت شرایط خاص آزمایشگاهی توانسته‌اند توسط زهر کزاز، فلجی شل ایجاد نمایند. البته مؤلفینی اذعان داشته‌اند که علت بروز دو صفت کاملاً متفاوت یعنی فلجی اسپاستیک و فلجی شل، در نتیجهٔ استفاده از سم کزاز هنوز برایشان مهم است [Matsuda و همکاران در ششمین کنفرانس بین‌المللی کزاز، لیون (۱۹۸۱) (۲۲).]

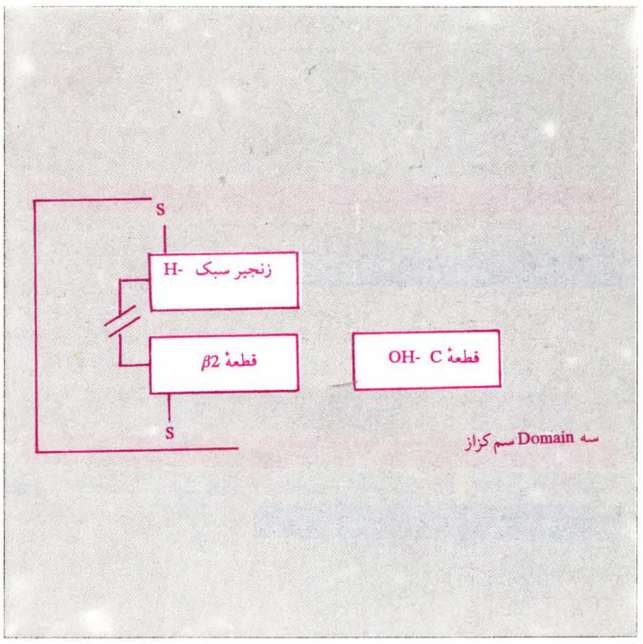
سومین حوزه در ارتباط با قطعه ۵۰کیلو دالتونی حاوی N ترمینال در زنجیر سنگین است و مربوطه به توانایی مولکول سم در شکل دادن کانال بین غشایی است (۹).

در صحبت از توکسینهای باکتریایی و گیاهی اصطلاح عمومی A-B Type را داریم که جزء A فعال (Active) و جزء B در باند شدن مولکول و ورود آن به سلولها نقش دارد. آزمایشهای اخیر به کمک زنجیر خالص شده زهر (Weller, 1989) و همکاران نشان داده‌اند که زنجیر سبک معادل جزء A می‌باشد، چرا که ترشح واسطه‌های عصبی (Mediator) را مهار می‌کند. در مقابل، خواص زنجیر سنگین با جزء B مطابقت دارد. قسمت C-terminal سم که Fragmentic می‌باشد به گانگلیوزید اتصال می‌یابد (۲۰). محل اتصال توکسین در بافت عصبی، منشأ سیناپتیک انتهای اعصاب است. گیرنده‌های زهر در غشاء سلول بافت عصبی، گانگلیوزید یا کمپلکس گانگلیوزید-سربروزید است (۱). مولکول سم کزاز توسط فعالیت آنزیمهائی مثل پاپائین به قطعات پلی پپتیدی تبدیل می‌شود. بعضی از این قطعات غیر سمی بوده و به گانگلیوزید اتصال می‌یابند. برای تولید واکسن به کمک این قطعات، مطالعاتی در حال انجام می‌باشد (۱۶). به نظر می‌رسد Fragment β_2 که حاوی N-terminal زنجیر سنگین است و توسط باند غیر کووالانسی و یک پل دی‌سولفیدی با زنجیره سبک اتصال می‌یابد، در فعل و انفعالات سم با غشاهای سلولی مهم باشد، مثل ایجاد سوراخ در لیپید دو لایه‌ای مصنوعی و یا لیپوزومها. هر چند که چنین فعالیتی در سطح غشاهای بیولوژیکی تا کنون گزارش نگردیده است (۱۸).

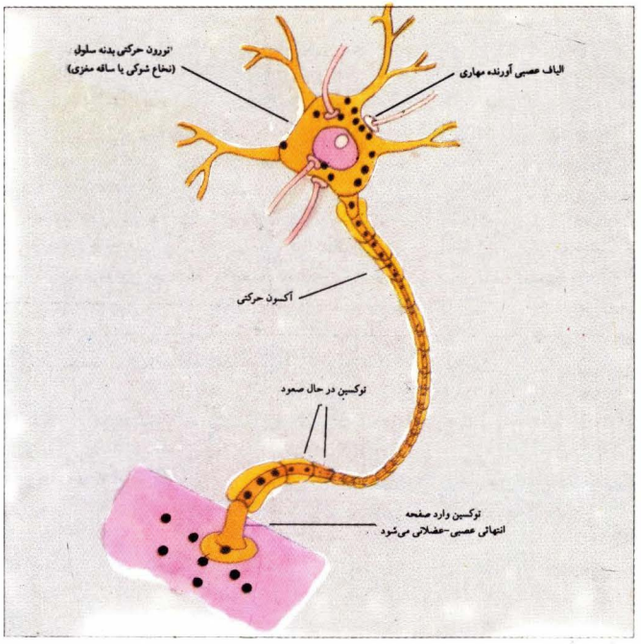
Nagel و Cohen در سال ۱۹۷۳ و Matsuda و همکاران در سال ۱۹۷۷ روی مولکول سم کزاز، حضور سه شاخص پادگنی را نشان داده‌اند که به نامهای anti-α ، anti-β و anti-β_2 نامیده‌اند (۱۹). علاوه بر این، شاخص دیگر بنام γ را نیز تعیین کرده‌اند. هر چند که به نظر نمی‌رسید که مولکولی به اندازهٔ سم کزاز، حامل فقط ۴ شاخص پادگنی باشد. در سالهای ۱۹۸۳ و ۱۹۸۴ به کمک پادتن‌های تک درمانی عده‌ای از دانشمندان توانستند ۲۰ اپی توپ مختلف را بر روی مولکول سم کزاز تعیین کنند. همهٔ این اپی‌توپ‌ها روی نیمهٔ منتهی به NH_2 مولکول و نیمه کربوکسیل از زنجیرهٔ سنگین قرار داشتند. فرضیه‌ای که در اینجا مطرح می‌شود این است که این پپتیدها و مشخص کردن پادگن‌های ایمنی بخش آن، اولین قدم در راه تولید واکسنهای ضد کزاز سنتتیک در آینده برداشته خواهد شد.

مکانیسم عمل سم کزاز

ارتباط خاصیت زهر زایی باکتری با وجود فاکتورهای ژنتیکی هنوز نیازمند مطالعات گسترده‌ای است. کوشش برای ایجاد ارتباط بین خاصیت زهر زایی باکتری و حضور باکتریوفاژ تاکنون موفقیت آمیز نبوده است. جدا کردن باکتریوفاژ *Cl. tetani* اولین بار توسط Cowles در سال ۱۹۳۴ گزارش شد (۱۳). جدا کردن باکتریوفاژ *Cl. tetani* در خاک مزرعه نیز گزارش شده است (۲۷). این فاژ موجب لیز ۱۱ سویه از ۲۶ سویهٔ توکسین‌زای مورد آزمایش شده بود. ولی حضور فاژ جهت تولید زهر، یک فاکتور ضروری نیست. بنابراین هنوز بحث بر سر این که فاژها عامل زهرزایی در باکتری باشند، باقی است. اما فرضیه‌ای که پس از آن عنوان شد، احتمال کنترل پلاسمیدی جهت این خاصیت را بیان می‌کند (۱۱).



شکل شماره ۵ (۱۸)



شکل شماره ۶ حمل رجعتی درون‌اکسونی (۱۴)

سم کزاز توسط رشته‌های عصبی حسی و حرکتی به سیستم اعصاب مرکزی انتقال می‌یابد. سم می‌تواند بطور موضعی بر روی عضلات ناحیه‌ای که قرار دارد، اثر کرده و موجب انقباض آنها شود و در ضمن به وسیلهٔ صفحات حرکتی انتهایی عضلات موجود در ا طراف ناحیهٔ زخم جذب شده و آنگاه از این صفحات حرکتی، جذب سطح انتهایی رشته‌های عصبی حرکتی می‌شود و سپس از راه فضای بین رشته‌های عصبی به سلولهای حرکتی (هم سیستم α و هم سیستم γ) در شاخ قدامی نخاع می‌رسد و در آنجا با جلوگیری از اثر مهاری نورون‌های مهاری قدامی، بر روی نورون‌های شاخ قدامی نخاع، باعث تحریک آنها و در نتیجه موجب انقباض موضعی عضلات ناحیهٔ آلوده مربوط به سم می‌گردد. پس از آن سم در تمام قطعات نخاعی منتشر می‌شود و حتی می‌تواند به تنهٔ مغزی نیز برسد و تمام عضلات بدن را به حالت انقباض در آورد (۱).

پتانسیل استراحت غشاء نورون‌های حرکتی شاخ قدامی نخاع در حدود ۶۵ـ میلی ولت است. در واقع این پتانسیل نمودار برآیند اثرات نورون‌های فوقانی مهاری و تحریکی بر روی نورون‌های حرکتی شاخ قدامی نخاع می‌باشد. آستانه تحریک این نورون‌ها در حدود ۴۵ـ میلی ولت است. برای آنکه بتوان نورون حرکتی شاخ قدامی نخاع را به آستانهٔ تحریک رسانده و آنرا تحریک نمود دو راه وجود دارد که عبارتند از: ۱- زیاد کردن تعداد نورون‌های تحریکی فوقانی که بر روی این نورون سیناپس ایجاد می‌کنند ۲- نورون‌های مهاری فوقانی که بر روی نورون سیناپس ایجاد می‌نمایند یا جلوگیری از اثر نورون‌های مهاری فوقانی بر روی نورون‌های حرکتی شاخ قدامی نخاع بدون اینکه تعداد آنها تغییری کرده باشد. همانطوریکه در شکل ۷ نشان داده شده است (۴). سم کزاز با استفاده از روش دوم با جلوگیری از عمل نورون‌های مهاری فوقانی بر روی نورون‌های حرکتی شاخ قدامی نخاع، یعنی بوسیلهٔ جلوگیری از اثر واسطه‌های شیمیایی ترشح شده (گلیسین) از این نورون‌های مهاری عمل کنند (شکل ۷ و ۸) (۴).

به این ترتیب با وجود اینکه تعداد نورون‌های تحریکی تغییری نمی‌کنند، به علت از بین رفتن اثر مهاری نرون‌های فوقانی، جمع جبری برآیند اثرات نورون‌های تحریکی و مهاری فوقانی به سوی پتانسیل تحریکی میل می‌کند و در صورتی که از بین رفتن اثر نورون‌های مهاری به اندازه کافی باشد، نورون شاخ قدامی می‌تواند در استیل‌کلین مترشحه از انتهای نورون‌های تحریکی فوقانی به آستانه تحریک رسیده و تحریک شود. بدیهی است که نورنهای شاخ قدامی نخاع موجب افزایش فوق‌العاده تونوس و اسپاسم بسیار شدید عضلات اسکلتی می‌گردد که همان حالت کزازی است. به علت پیدایش حالت تحریکی شدید در نورون‌های شاخ قدامی و به عبارت دیگر کاهش آستانه تحریک نورون‌ها، هر گونه عامل تحریکی از قبیل تماس دست با بدن بیمار و محرکات بینایی و شنوایی می‌توانند باعث ایجاد اسپاسم شدید در بیماری گردند (۱).

Takano و همکاران در سال ۱۹۸۷ شدت و حدت بیماری را در چند حالت زیر خلاصه نموده‌اند:

۱- فرم ملایم: در این حالت اساساً دستگاه حرکتی γ متأثر می‌شود. در چنین مواردی می‌توان داروی Diazepam و یا سایر داروهای که مشخصاً بر روی دستگاه حرکتی اثر می‌گذارند را استفاده کرد.

۲- فرم شدید: زهر کزاز نه تنها سیستم حرکتی γ را متأثر می‌سازد، بلکه فعالیت سیستم حرکتی α را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. در چنین مواردی دادن Curare به بیمار ضروری است و به عنوان مسکن بایستی مشتقات باربیتوراتها و یا داروهایی که همچنین بر روی سیستم حرکتی α اثربخشی دارند، استفاده گردد.

۳- فرم سوم یا بسیار شدید: مواردی است که بطور پیچیده کلیه سیستم خودکار عصبی، دچار بی‌نظمی می‌شود. تعدادی از این موارد تحت هیچ شرایطی بهبود نمی‌یابند (۲۸).

منابع مورد استفاده:

۱- ادیب فر، پرویز. میکروبشناسی پزشکی. زمستان ۱۳۶۸ و ۳۰۱ تا ۳۱۱

۲- جلالی، فرزاد. اصول طب داخلی هاریسون- ترجمهٔ بیماریهای عفونی باکتریال- ویراست دوازدهم ۱۹۹۱، ۴۵۷ تا ۴۸۳

۳- حاتمی، حسین. اپیدمیولوژی بالینی بیماریهای عفونی در ایران. جلد اول ۱۳۶۹

۴- دیار اعتمادی، هرمز و ملک‌نژاد، پرویز و میناگر، علیرضا. میکروبشناسی پزشکی (کلیات) زمستان ۱۳۶۸ ۱۱۰ تا ۱۴۱

۵- شادان، فرخ. ترجمهٔ فیزیولوژی پزشکی آرتورگایتون. ۱۳۶۲

۶- شمسا، منصور. ترجمهٔ قسمت کزاز از کتاب درسنامهٔ پزشکی آکسفورد (جلد اول) ۱۳ - ۶۵۰ تا ۶۵۷

۷- صادقی لویه، علی و شادان، فرخ. ترجمهٔ اساس فیزیولوژی بالینی J.H. Fneon- ۱۳۵۷

۸- مولوی، محمد علی و شفیعی، سعید- بیماریهای عفونی (جلد اول) ۲۵۳۵ - ۳۹۳ تا ۴۱۷

9- Bizzini. B, 1985. The chemistry of tetanus toxin as a basis for understanding its immunological and biological activities, Seventh International Conference of Tetanus. Eds. G. Nistico, P. Mastroeni and M. Pitzutra Gangemi Publ. Co. Roma.

10- Bizzini. B, 1984, Bacterial vaccines, edited by Rene Germanier P:38-68.

11- Bizzini. B, 1979, Tetanus toxin, Micro Biological. Rev. Vol. 43 No:2 P: 224-240.

12- Bizzini. B, Turpin, A. and Raynaud, M. 1973. On the structure of tetanus toxin. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 276, 271, 288.

13- Cowles, P. B. 1934. A bacteriophage for *Cl. tetani.* J. Bacteriol. 27. 163-164.

14- Craige. E, Greene. 1984, Clinical microbiology and infectious diseases of the dog and cat.

15- EPI Alert NO. 6 Jan., 1993, Page 1.

16- Galazka, 1993, Medical officer, EPI Geneva. EPI. Immunological basis for immunization, essential information for programe managers.

17- Grauen, C. J. and D. J. Dawson. 1973. The chain composition of tetanus. Biochem. Biophy. Acta 317, 277-285.

18-Högy.B, Dauzenroth. M, Hudel, M. Weller.U., and Habermann. E. 1992, Increase of permeability of synaptosomes and liposomes by the heavy chain of tetanus toxin, Toxico. Vol. 30 No: 1, P: 63-76.

19- Hara, T., M. Matsuda and M. Yoneda, 1977, Isolation and some properties of nontoxicogenic derivatives of a strain of *Cl. tetani*. Biken J. 20, 105-115.

20- Helting, T. B. and O. Zwisler. 1977. Structure of tetanus toxin. I. Breakdown of the toxin molecule and discrimination between polypeptide fragments. J. Biol. Chem. 252, 187-193.

21- Jawetz. E, Melnick. J.I. and Andelberg. E. A, 1991 Medical Microbiology. Sixth Edition P: 133, 184, 187, 259-260.

22- Matsuda. M, Sugimoto, N and Ozutsumi. K, 1987, Acute botulinum like intoxication by tetanus toxin in mice and the localization of the acute toxicity in the N-terminal papain fragment of the toxin. Sixth International Conference on Tetanus. Lyon. P: 21-32.

23- Matsuda. M. and M. Yoneda 1974. Dissociation of tetanus neurotoxin, two polypeptide fragments. Biochem. Biophys. Res. Commun. 57: 1257-1262.

24- Matsuda. M. and M. Yoneda. 1975. Isolation and purification of two antigenically active, complementary polypeptide fragments of tetanus neurotoxin, Infect. Immun. 12: 1147-1153.

25- Matsuda. M. and M. Yoneda, 1976. Reconstitution of tetanus neurotoxin from two antigenically active polypeptide fragments. Biochem. Biophs. Res. Commun. 68, 668-674.

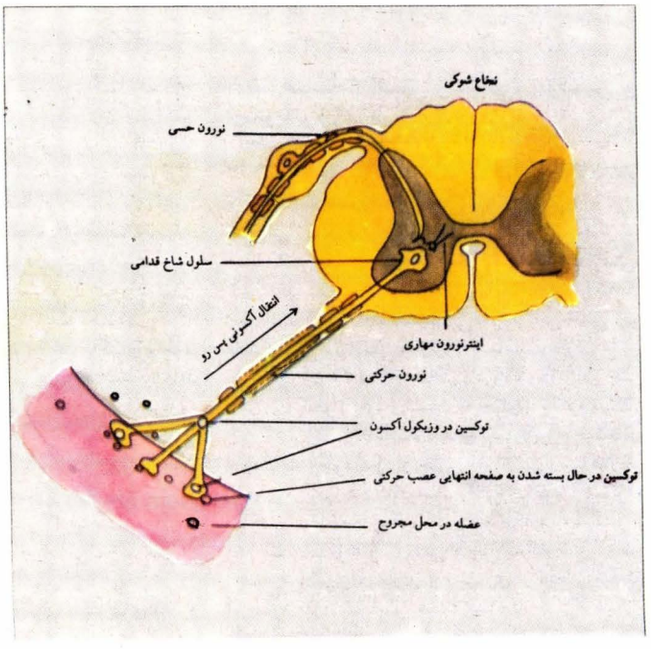
26- Philis. J.W. and Clinch. N. F. 1975, Veterinary Phisiology.

27- Roseman. D. and R. L., Richardson. 1969. Isolation of bacteriophage for *Clostridium tetani* J. Virol. 3: 350.

28- Takano, K., Kirchner. F., 1987, Pathogenesis of tetanus, clinically relevant new concepts, Amini, Review, In: Progress in venom and toxin research, Editors. P. Gopalak Rishnakone. C.K. Tan P. 680-691.

29- Van Heynungens, S. 1976. Binding of ganglioside by the chains of tetanus toxin, FEBS lett. 68: 5-7.

شکل شماره ۷- انتقال سم در سیستم اعصاب مرکزی (۴)



شکل شماره ۸- اثر در سیناپس اعصاب مرکزی (۴)