

Corynebacterium pseudotuberculosis

و نقش بیماریزایی آن در حیوانات و انسان

دکتر مهرداد قدیمی

خلاصه:

Corynebacterium pseudotuberculosis باکتری گرم مثبتی است به شکل میله‌ای کوتاه که ممکن است با کوکسی اشتباه شود و غیر یکنواخت هم رنگ می‌گیرد. *Corynebacterium pseudotuberculosis* یک باکتری هوازی بی‌هوازی اختیاری است و واکنش‌های بیوشیمیایی این میکروارگانیسم بسیار متعدد است. ساختمان آنتی‌ژنیکی ارگانیسم نامشخص است ولی آنچه معلوم است وجود یک ساختار هتروژنیک در باکتری است. این باسیل تولید یک آگزوتوکسین می‌کند که برای خوکیه هندی، خرگوش و گوسفند کشنده است. *Corynebacterium pseudotuberculosis* ایجاد بیماری لنفادنیت کازنوز را می‌کند که یک بیماری شایع در گوسفند و بز در بسیاری از نقاط جهان است. این میکروب هم چنین باعث ایجاد بیماری در اسب، شتر، گاو، آهو و انسان می‌شود. ضایعات ایجاد شده در تمام گونه‌ها معمولاً شامل نکروز و چرکی شدن غدد لنفاوی است. از آزمایشاتی که روی خون بمنظور جستجوی *Corynebacterium pseudotuberculosis* انجام شده روشهای سرلوژیک است. این باکتری به پنی‌سیلین حساس است.

مقدمه:

باکتری *C. pseudotuberculosis* میکروارگانیسمی است که جزء خانواده کورینه باکتیوم‌ها می‌باشد و بیماری مزمنی را در انواع مختلف حیوانات و گهگاه انسان ایجاد می‌کند. نقش بیماریزایی این باکتری در حیوانات بخصوص گوسفند در کاهش پتانسیل تولیدی حیوان و ضررهای اقتصادی اجتناب ناپذیر می‌باشد. در این مقاله سعی بر آن داریم تا با شرح جامعی از این ارگانیسم، روشهای جستجو و شناسایی آزمایشگاهی این میکروب را نیز مختصراً توضیح دهیم.

تاریخچه:

C. pseudotuberculosis نامهای مختلفی دارد که عبارتند از: *Corynebacterium ovis* و *Bacillus of Preisz-Nocard*. این باکتری بوسیله Preisz به نام *Bacillus Pseudotuberculosis ovis* نامگذاری شد و بعدها این باکتری را در خانواده کورینه باکتیوم‌ها قرار دادند و در سال ۱۹۲۳ در مجمع باکتیولوژیستهای آمریکا این باکتری به نام *Corynebacterium ovis* نامگذاری شد.

خصوصیات *C. Pseudotuberculosis*:

Coryne در لغت به معنای چماق یا گرز است و چون این باکتری‌ها تورم گرزمانندی را در انتهای خود نشان می‌دهند به نام کورینه باکتیوم معروفند. این باکتریها گرم مثبت می‌باشند ولی بعضی از انواع مانند *C. diphtheriae* به آسانی رنگ را خصوصاً در کشت‌های کهنه از دست می‌دهند. این باکتریها پس از تقسیم اشکالی شبیه به حروف

دارد. همه انواع پرگنه‌ها اسید تولید می‌کنند، اما توانایی تولید گاز از گلوکز، فروکتوز، مالتوز، مانوز و سوزکروز را ندارند. و هیچکدام آرابینوز، گزیلوز، رافینوز، لاکتوز، رامنوز، اینولین، سالیسین، مانیتول و نشاسته را تخمیر نمی‌کنند. این باکتری قادر به تولید اندول نیست و نترات را نیز احیاء نمی‌کند، تولید H₂S به کندی صورت می‌گیرد. باکتری ژلاتین را ذوب نمی‌کند و در شیر رشد می‌کند ولی باعث تغییر محیط نمی‌شود.

خصوصیات آنتی ژنتیکی، توکسین و ایمنوپاتولوژی در *C. pseudotuberculosis*

آنتی ژنهایی که در خانواده کورینه باکتیوم وجود دارند عبارتند از:
۱- آنتی ژن K: آنتی ژن پروتئینی حساس به حرارت است که در سطح میکروب وجود دارد و اختصاصی تیپ است. بر اساس آگلوتیناسیون، آن را به ۸ سروتیپ D1 تا D8 تقسیم می‌نمایند. این آنتی ژن نقش مهمی در ایمنی و ازدیاد حساسیت دارد.
۲- آنتی ژن O: که اختصاصی گروه بوده و در زیر آنتی ژن K قرار دارد و نسبت به حرارت مقاوم است. این آنتی ژن در کلیه نمونه‌های بیماری‌زای انسان و حیوانات وجود دارد و جنس آن از پلی ساکارید حاوی آرابینوز گالاکتان است. آنتی ژن مزبور مسئول واکنش متقاطع با میکوباکتیوم و نوکاردیاهاست.
۳- آنتی ژن نوکلئوپروتئینی و پلی ساکاریدی که در عصاره باکتری دیفتتری و بسیاری از دیفتروئیدها وجود دارد. با این همه ساختار آنتی ژنیکی *C. pseudotuberculosis* هنوز به درستی مشخص

الغیای چینی و نردبانی را بوجود می‌آورند. دیواره سلولی آنها دارای ماده مخصوصی به نام فرودی آمینوبلی‌ملیک اسید که نوعی پلی ساکارید است، می‌باشد.

C. Pseudotuberculosis نوعی کوکوباسیل میله‌ای شکل است به ابعاد: عرض ۰/۵ تا ۰/۶ میکرون و طول ۱ تا ۳ میکرون. از نظر شکل شبیه *C. diphtheriae* بخصوص تیپ گراویس می‌باشد. در زخم‌های طبیعی ارگانیسم مشخصاً پلئومورفیک بوده ولی در روی محیط‌های مصنوعی به شکل کوکوتید است. در اشکال باسیلی، گرانولهای متاکروماتیک در پیکر باکتری به صورت متراکم مشاهده می‌شود اما در اشکال کوکوتید این گرانولها وجود ندارد. ارگانیسم غیر متحرک، بدون کپسول و بدون هاگ بوده و در هنگام رنگ‌آمیزی غیر یکنواخت رنگ می‌گیرد. در تصویری که به وسیله میکروسکوپ الکترونی گرفته شده است لایه متراکمی که الکترون‌ها نمی‌توانند از آن عبور کنند در خارج دیواره سلولی دیده می‌شود که احتمالاً همان لایه لیپید سطحی است که در اطراف باکتری وجود دارد و شبیه فاکتور طناب در *Mycobacterium tuberculosis* است. این باکتری هوازی بی‌هوازی اختیاری است و در ۳۷ درجه سانتیگراد و pH=۷-۷/۲ بهترین رشد را دارد. در روی محیط آگار خوندار پرگنه‌های زرد مایل به سفید کدر و محدب تولید می‌کند که پس از ۲۴ ساعت به بزرگی ۱ میلی‌متر می‌رسد و همولیز ایجاد می‌نماید. همولیز میکروب وابستگی به آگزوتوکسین آن ندارد. این باکتری مشخصاً در گروه باکتریهای مقاوم قرار می‌گیرد. باکتری توانایی متغیری در تخمیر قند

بوسیله سطح کانونی آزمایش مزمن را نشان می داد. همچنین نوعی لنفادنیت مزمن همراه با سفت شدن بافت مربوطه نیز وجود داشته است. در سال ۱۹۸۶ نوعی لنفادنیت در پرورش دهنده گان گوسفند نیوزلند به عنوان یک بیماری شغلی مطرح شده است که منبع عفونت را در گوسفندان تشخیص دادند.

روشهای سروایمنولوژیک جهت تشخیص باکتری:

روشهای معمول که جهت تشخیص آزمایشگاهی و سروایمنولوژیکی بیماری وجود دارند عبارتند از:

- ۱- جستجوی مستقیم باکتری از عقده‌های لاشه‌های کشتار شده ۲- روش واکنش الرژیک پوستی ۳- روش تست محافظت مزمن ۴- روش با آنتی همولیزین (Anti Hemolysin Inhibition AHI) یا همولیزین با آنتی همولیزین ۵- روش سروآگلوتیناسیون مستقیم روی لام و آگلوتیناسیون کند داخل لوله. از میان روشهای بالا کاربردی‌ترین روش سروآگلوتیناسیون مستقیم است که به روش سریع یا Slide Test و روش کند یا آگلوتیناسیون داخل لوله انجام می‌گیرد. در روش کند رقت‌های متفاوت از سرم گوسفندان تهیه کرده و به میزان مساوی آنتی ژن استاندارد که قبلاً تهیه شده به لوله‌ها اضافه کرده و واکنش آگلوتیناسیون مشاهده می‌کنیم و عیلاً به بالا را شبیه به مورد بیمار تلقی خواهیم کرد. در روش آگلوتیناسیون سریع روی لام یک قطره سرم را با یک قطره آنتی ژن مجاور کرده و واکنش آگلوتیناسیون سریع را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

درمان:

معمولاً اقدامی برای درمان بعمل نمی‌آید ولی عامل بیماری به Penicillin حساس است. پنی‌سیلین مهمترین آنتی‌بیوتیکی است که اکثراً توانسته در درمان بیماری مؤثر باشد. ولی در موارد انسانی Erythromycin نیز توصیه شده است.

منابع مورد استفاده:

- ۱- ادیب‌فر، پ ۱۳۶۸، میکروبیولوژی پزشکی، نشر ایران، ۲۳۷ ص
- 2- Hagane, R.J., 1992, Veterinary Microbiology, 250 PP.
- 3- Blood, D. C., Radostits, O. M. 1989, Veterinary Medicine 272 PP.
- 4- Benham C.L., Seaman, A., Woodbine, M., 1962, Corynebacterium pseudotuberculosis and its role in disease of animals. Vetibulletin No.10 645-656.
- 5- Shigidi, M. I. A. 1979, A comparison of five serologic test for the diagnosis of experimental Corynebacterium ovis infection in sheep. Br. Vet J A. 172-177
- 6- Ellis, J.A. 1988, Immunophenotype of pulmonary cellular infiltrates in sheep with visceral caseous lymphadenitis Sep, 2515. 362-8.

Ulcerative lymphangitis) ایجاد می‌کند. ندولها روی پاها پیدا شده و سرباز می‌کنند و فرم اولسر ظاهر می‌شود و نوعی چرک سبز غلیظ از آن خارج می‌شود. که معمولاً آغشته به خون است. این زخم‌ها اغلب محدود به مفصل Fet-lock است. عفونت از راه خراش‌های قسمت‌های خلفی است و پا وارد شده و احتمال وقوع آن بیشتر در مواقعی است که اسبها به انبوه در جایگاههای کثیف و غیر بهداشتی نگهداری می‌شوند. قرحه حاصله و دارای لبه‌های نامنظم و قاعده‌ای نکروتیک می‌باشد و عروق لنفاوی که آن ناحیه را مشروب می‌سازند کلفت و سخت می‌گردند و در امتداد آنها ممکن است قرحه‌های ثانوی ایجاد شود. ب- تورم غده‌های چربی واگردار: این بیماری با ایجاد قرحه به ویژه در جاهایی که پوست با زین و برگ تماس دارد مشخص می‌شود. انتقال از یک دام به دام دیگر به وسیله لوازم تیمار و زین و برگ صورت می‌گیرد. و نشانه‌های بیماری به صورت جراحات پوستی معمولاً به صورت دسته جمعی در نواحی که با زین و برگ در تماس می‌باشند بروز می‌کند. جراحات شکل جوش‌هایی به قطر ۱ تا ۲/۵ سانتیمتر می‌باشد و خراش وجود ندارد. ولی در ملامسه ممکن است دردناک باشند. التیام جراحات حدود یک هفته طول می‌کشد.

۳- گاو: در گاو ممکن است فقط عقده‌های لنفاوی متورم گردند و از قرحه‌ها ترشحات ژلاتینی و زلالی شبیه لنفانژیت قرحه‌ای اسب خارج گردد. Austin Daines در سال ۱۹۳۲ گزارش کردند که گاو آلوده به C. pseudotuberculosis نسبت به تست توپروکلین واکنش نشان داده است و این در حالی است که گله از بیماری سل پاک بوده است.

۴- شتر: Carpano در سال ۱۹۳۲ نوع بیماری را در شتر (در کشور مصر و آسیا) توضیح داد که عبارت بود از جراحاتی که بوسیله یک لنفادنیت عقده‌های خارجی (که شباهت به لنفادنیت کازنوژ گوسفند داشته است) مشخص می‌شود. وی C. pseudotuberculosis را از این زخم‌ها جدا کرده بود.

۵- آهو: Seggett و McKenny در سال ۱۹۴۱ و Gibbons و Hymphrey در سال ۱۹۴۲ در آمریکا شمالی ارگانسیم را از دملهای در بدن آهو جدا کرده‌اند ارگانسیم در آهو بیماری را شبیه به بیماری گوسفند ایجاد می‌کند (به استثنای حضور دملهای زیر جلدی و انتهائی).

۶- انسان: Barratt در سال ۱۹۳۳ و McLean Petrie در سال ۱۹۳۴ اذعان داشته‌اند که توانسته‌اند میکروارگانسیم دیفتروئید بیمارزائی را از گلوئی انسانی جدا نمایند که خواص رفتاری آن شبیه C. pseudotuberculosis است. Lopes در سال ۱۹۶۶ اولین مورد ابتلا به C. pseudotuberculosis در انسان گزارش کرد. چهره بالینی عبارت بود از: خستگی و گرفتگی، داروهای عضلانی، حساسیت غیر طبیعی نسبت به فشار لمس و بزرگی کبد لنفادنوپاتی لوکانیزه. تشخیص قطعی باکتریولوژیک بیماری از طریق خارج نمودن عقده لنفاوی مبتلا به وسیله جراحی انجام گرفت و آزمایش روی عقده باز شده نوعی ضایعات پاتولوژیک آشکار شده

نیست ولی بطور کلی دارای ساختاری هتروژنیک است. این باکتری سمی ترشح می‌کند که آن را می‌توان به کمک فرمالین به توکسوئید تبدیل کرد و سرم آنتی توکسین تهیه نمود. بعضی از نمونه‌های C. pseudotuberculosis نسبت به باکتروفاژهای که برای تیپ کردن C. diphtheriae به کار می‌رود حساس است. از باکترین این میکروارگانسیم واکنشهایی جهت تولید ایمنی در مقابل بیماری تهیه کرده‌اند. استفاده از فرمولیزه کردن توکسوئید جهت ایمنی زائی در گوسفند نیز گزارش شده است. حدس زده می‌شود که این باکتری بطور اختیاری و طبیعی درون سلولی باشد. ایمنی با واسطه سلولی و موادی که در اثر تحریک این سیستم ایجاد می‌شود واکنش‌های زنده را از بین برده و یا اثر آن را کاهش می‌دهد. از لحاظ ایمنوپاتولوژی، امروزه با استفاده از تکنیک رنگ‌آمیزی و ایمنوپراکسیداز غیر مستقیم با استفاده از پادتنهای مونوکلونال مشخص شده که در ضایعات C. ovis سلولهای غالب در دیواره آبه‌ها (در سلولهای محاصره کننده پارانیشیم ریه (در عفونتهای ربوی)، ماکروفاژهای بزرگ (که MHC کلاس II در سطح آنها مظاهر است) و لنفوسیت‌های T (که غالباً از نوع T4 است) می‌باشند و نسبت بین T4 و T8 برابر ۳/۵ است. سلولهای لنفوسیت B و گرانولوسیت‌ها جمعیت کمتری از سلولهای نفوذ یافته به محل ضایعه را تشکیل می‌دهند.

بیماری زائی C. pseudotuberculosis

۱- گوسفند: C. pseudotuberculosis در گوسفند باعث بیماری لنفادنیت کازنوژ می‌شود که با حضور نکروز کازنوژ در غدد لنفاوی مشخص می‌شود. این بیماری ظاهراً در هر منطقه‌ای که گوسفند به تعداد زیادی پرورش می‌یابد واجد اهمیت است. زمینه ظهور میکروارگانسیم با عواملی چون آلودگی پوستی، اخته کردن، زخم‌های ناشی از پشم چینی و یا قطع دمبه مهیا می‌گردد. Hymphreys و Gibbons نشان داده‌اند که بلعیدن کنه ماده Dermacenter albipicrus می‌تواند باعث آلودگی شود. اخیراً نشان داده شده که حمامهای ضد کنه نیز یکی از منابع عفونت است و باکتری عامل این بیماری حداقل به مدت ۲۴ ساعت در این حمامها زنده می‌ماند. نشانه‌های بالینی بیماری در گوسفند شامل بزرگ شدن یک یا چند عقده لنفاوی می‌باشد. عقده‌هایی که بیشتر آلوده می‌شوند عبارتند از: تحت‌فکی، روی کتفی، رانی، فوق پستانی و پشت زانویی و دملها معمولاً سرباز می‌کنند و چرک غلیظ سبز رنگی از آنها خارج می‌شود. در موارد نادری که بیماری در بدن پخش می‌شود ذات‌الریه مزمن، پیلونفریت و اشکال در حرکت و فلجی ممکن است وجود داشته باشد. در میش‌ها اغلب سرایت بیماری از عقده‌های لنفاوی پستان صورت می‌گیرد.

۲- اسب: بیماری در اسب به دو شکل وجود دارد:

الف- لنفانژیت قرحه‌ای: C. Pseudotuberculosis در اسب بیماری به نام لنفانژیت قرحه‌ای