

# پاتوزنز بالینی تب تیفوئید

شیوع تب تیفوئید عنوان کرد. در هر الگوی بهداشتی و سلامتی، نمی تواند در آفریقا برای کاهش شیوع تب حصبه با آسیا (۱۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر برای هر سال)، مقایسه شده و توصیف شود.

## تفاوت های کلینیکی بین تب تیفوئید و گاستروانتریت

تب تیفوئید از طریق هضم آلودگی آب یا غذا با باکتری میله ای شکل تیفوئید ایجاد می شود. این عفونت ها با حالت غیر تیفوئیدی (NTS) *Salmonella serovars*، مشترک بوده و باعث ایجاد گاستروانتریت می شود. این بیماری ها در دو گروه از باکتری و الگوی کلینیکی یا بالینی متفاوت است. گاستروانتریت از طریق NTS بعد از دوره ۱۲ تا ۷۲ تلقیح و در کمتر از ۱۰ روز مشخص می شود.

تب تیفوئید با دوره کمون ۵ تا ۹ روز، علائم و نشانه های آن تقریباً مشخص می شود. عفونت گاستروانتریت در گره های لنفاوی روده باقی مانده و سیستم ایمنی بیماران را با وجود *S. typhi* در کبد، قفسه سینه و مغز استخوان با گره های لنفاوی ذکر شده تحت تاثیر قرار می دهد. در شرایط بالینی و کلینیکی کوتاه مدت، گاستروانتریت با نتایج عملکرد سیستم ایمنی باعث تشخیص عفونت می شود. *S. typhi* می تواند در طولانی مدت در بافت انسان باقی مانده و با خروج از سیستم ایمنی، شامل واکنش های غیر تیفوئیدی خواهد بود.

## عملکرد مناسب *S. typhi* برای غلبه بر موانع

### مخاطی در سیستم ایمنی افراد

NTS نمی تواند در مکانیسم های دفاعی و انتشار

عفونت های انسانی با سالمونلا انتریکا منجر به دو گروه از بیماری ها می شود: گاستروانتریت و تب حصبه. مشاهدات کلینیکی نشان می دهند که گاستروانتریت ناشی از سرووارهای غیر تیفوئیدی سالمونلا توسط جریان وسیع نوتروفیلی مشخص می شود که این سلول ها سبب لوکالیزه و موضعی شدن عفونت در غشاء مخاطی روده می گردند. برخلاف آن، در هنگام فاز حاد تب تیفوئید، ترشح و اینفلتراسیون نوتروفیلی روده ها وجود ندارد که بیانگر گرایش سرووارهای تیفوئیدی سالمونلا (سالمونلا تیفی، سالمونلا پاراتیفی A، سالمونلا پاراتیفی B، سالمونلا پاراتیفی C) در فرار از پاسخ ایمنی ذاتی و ایجاد عفونت سیستمیک است. در واقع هیچ ژن بیماری زای مشترکی در سرووارهای تیفوئیدی سالمونلا وجود ندارد که سرووارهای غیر تیفوئیدی سالمونلا نداشته باشند که این موضوع نشان می دهد فرار از ایمنی ذاتی از طریق مکانیسم های متفاوتی در سرووارهای تیفوئیدی سالمونلا واسطه گری می شود. در این مقاله به مرور و بازبینی الگوی بیماریزایی بالینی و کلینیکی در تب حصبه یا تیفوئید پرداخته ایم.

تب تیفوئید یکی از مهم ترین عفونت های باکتریایی در سطح جهان بوده که توسط سالمونلا انتریکا سرووار تیفی در انسان ایجاد می شود. در هر ده مورد عفونت *S. typhi*، ۱ یا ۲ مورد از تب پاراتیفوئید ناشی از سرووارهای سالمونلا پاراتیفی A، پاراتیفی B و پاراتیفی C، است. تب شبه حصبه یا تیفوئیدی در حالت کلینیکی و بالینی سالمونلا انتریکا سرووار تیفی، پاراتیفی A، پاراتیفی B و پاراتیفی C، قابل تشخیص نبوده و اطلاعات مربوط به سالمونلا سرووار برای تیفوئید جمع آوری می شود. به دلایل نامشخصی وجود عفونت در پاراتیفی A افزایش یافته که در سطح جهانی است. بیشترین نسبت شیوع تب تیفوئید یا حصبه در آسیا و به ویژه در مناطق جنوبی-مرکزی و جنوب شرقی گزارش شده و ابتلاء به آن ۱۰۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر از جمعیت در هر سال تخمین زده شده است. با گسترش و بهبود شرایط بهداشتی و مراقبت سلامتی، فاکتور اصلی را می توان کاهش

باکتری در غشای مخاطی روده و موقعیت های عفونی بدن موثر باشد. در هر حال باکتری NTS ممکن است در بیماران سبب نقص سیستم ایمنی شود. در بیشتر افراد بیمار، ریسک بالای NTS و باکتری آن روی عامل سندروم نقص ایمنی (AIDS) تاثیر می گذارد. در صحرای آفریقا، بیماری AIDS شیوع بالای داشته و NTS باعث ایجاد باکتری می شود.

در بیماران ایدزی، باکتری NTS بیشتر از افراد سالم بوده و تب تیفوئید نمی تواند در آنها متفاوت باشد. در مشاهدات اپیدمیولوژیکی، واکنش سیستم ایمنی بیماران ایدز نیاز به مطالعه بیشتر در جهت جلوگیری از انتشار NTS در بدن دارد. در مقابل می توان گفت در S. Typhi نیاز به بررسی عامل میزبان در نقص ایمنی نداشته و عفونت تب تیفوئید در بیماران ایدزی و افراد سالم دارای حالت مشابهی است.

برخلاف عامل NTS، ویژگی های شیوع S. typhi در عملکرد های موانع مخاطی و سیستم ایمنی را می توان به صورت مناسب بررسی کرد. مفهوم عملکرد ایمنی برای عفونت کنترل شده NTS بدون S. typhi در سرطان خون اینترفرون- $\gamma$  (IL-12) اینترفرون گاما (IFN- $\gamma$ ) حایز اهمیت است. جهش ژن های رونویسی شده در IL-12، اینترفرون گاما باعث افزایش حساسیت پذیری بیماران در برابر NTS شده، اما عفونت های S. Typhi را در بر نمی گیرد.

اخیراً در مشاهدات کلینیکی روی حالت پلی مورفیک IFNG، IL-12B و IFNGR1 میزان حساسیت پذیری یا قابلیت آسیب پذیری تب حصبه افزایش پیدا نکرده است. این مشاهدات در S. typhi بدون NTS با مکانیسم خروج TLR از IL-12 اینترفرون گاما توصیف می شود. IL-12 اینترفرون گاما عامل مهمی در تنظیم سیستم ایمنی با اتصال در بخش داخلی و القای شبیه سازی گیرنده های موجود به صورت مسیر مشخص (TLRS)، در سلول های دندریت و بیگانه خوار به حساب می آید. IL-12 و IFN- $\gamma$  برای کنترل عفونت سالمونلا تیفی موریوم در موش ها مهم بودند و از طریق خروج از IFN- $\gamma$  / IL-12 در S. typhi باعث افزایش واکنش ایمنی در بافت می شوند.

### عامل باز دارنده واکنش سلول میزبان در NTS و الگوی اصلی با نتایج مربوط به اسهال

تفاوت بین تب تیفوئید و گاستروانتریت مربوط به عملکرد سلول میزبان در غشای مخاطی روده است. گاستروانتریت

از طریق NTS در بیماری اسهال، تورم و ترشح سلول ها توصیف شده و در ورودی روده، با نمونه برداری های مربوط به سلول ها تهیه می شود. حمله به غشای مخاطی روده از طریق NTS با سیستم ایمنی داخلی در سلول میزبان تشخیص داده شده و موقعیت عفونت در سلول ها مورد توجه قرار می گیرد. سیستم ایمنی با روش های مولکولی و ضد میکروبی میکروارگانیزم های پاتوژن را در موقعیت گیرنده های غشایی TLRs و گیرنده های نزدیک گره در سلول (NLRs) بررسی می کند. رونویسی در PRRs در لنف و سلول های مخاطی پوست دارای لایه های مناسب از قبیل سلول های دندریتی و بیگانه خوار بوده که می توانند سیستم ایمنی را در برابر حمله میکروب ها محافظت نماید. عملکرد مناسب در حمله به سلول های مرکزی از قبیل NTS باعث عدم ترشح و تورم آنها می شود. در مقدار کمی از PRRs، تغییرات رونویسی ژن با فاکتور های NF- $\kappa$ B، AP-1 و IRF3 مربوط به حمله باکتری بوده، اما عامل بیماری زایی آن در ارگانیزم های تهاجمی از قبیل Shigella spp، Campylobacter spp و NTS بررسی نشده است. سلول ها و بافت های متورم در ایجاد اسهال و واکنش های تهاجمی میزبان در برابر باکتری، روی غشای مخاطی روده اثر بخش است.

بررسی داده های کلینیکی S. Typhi نشان داده است که در واکنش های داخلی سیستم ایمنی تاثیر گذارند. گاستروانتریت، تب تیفوئید شامل بیماری اسهال و آسیب روده یا تورم در ترشح حالت چند هسته ای سلول ها و بافت ها نیست. اسهال بعد از تب به وجود می آید و تقریباً در یک سوم از بیماران مبتلا به تب تیفوئید، لکوسیت های منونوکلنار مقابله می کنند.

تب تیفوئید در واقع عفونت تهاجمی به غشای مخاطی روده از طریق S. typhi بوده که از واکنش سلول یا میزبان در عوامل بیماری زایی عفونی جلوگیری نمی کند.

در محیط کشت بافت، عفونت S. typhi باعث کاهش التهاب در مقایسه با NTS شده و این عملکرد مشابه با S. typhimurium است. در تجزیه و تحلیل رونویسی ژن، سلول های غشای مخاطی روده مغایر با S. typhimurium و S. typhi نمی توانند با الگوی شبیه سازی TLR5 از ایجاد تورم جلوگیری کنند. عامل بازدارنده S. typhimurium در انتقال روی سلول های

قطبی و یک لایه در مخاط پوست، عملکرد مشابهی با *S. typhi* ندارد. عفونت سلول های فاگوسیت با *S. typhi* باعث کاهش جذب شیمیایی گلبول های سفید (IL-8) در مقایسه با عفونت *S. typhimurium* می شود. در این مشاهدات، مکانیسم های شیوع *S. typhi* با تنظیم عملکرد PRR در غشاء مخاطی روده و بدون التهاب، تورم و ایجاد اسهال همراه است. طبق این فرضیه، می تواند به واکنش سلول میزبان PRR طبق دو الگوی کلینیکی حمله کند. سیتوکین های پیروژنی از قبیل فاکتور نکروز تومور (TNF)- $\alpha$  و  $\beta$  IL-1 باعث افزایش تب تیفوئید در بیماران در مقایسه با افراد سالم شده اند. اما نظیر مسمومیت عفونی بیماران در اثر جذب باکتری و مواد عفونی به خون در سطح پایینی است. غلظت باکتری خون در بیماران با عفونت باکتری گرم منفی تشخیص داده شده و این مساله برای بیماران تب تیفوئید در نظر گرفته نمی شود. تغییر و اصلاح عملکرد های PRR با مسمومیت عفونی سبب مرگ و میر افراد در مرحله ابتلاء به تب تیفوئید شده است. حالت پلی مورفیسم در محیط پیش رونده آلفا با فاکتور نکروز تومور (TNFA-308) باعث افزایش آسیب پذیری و شدت بیماری تب تیفوئید شده است. بیشتر ژن های پلی مورفیسم (TNFA-238, IL1A, IL1B, TNFRSF1A, CASP1, CRP) در افزایش آسیب پذیری تب تیفوئید موثر نیست. نتایج اپیدمیولوژیکی برای مشاهدات بالینی و مسمومیت عفونی در بیماران مبتلا به تب تیفوئید با *S. Typhi* از تورم سلول ها در سیگنال PRR جلوگیری نمی کند. مشاهده کلینیکی دوم در بیماری مزمن گراتولوم عفونی سیستم لنفاوی (CGD) شامل نقص در عملکرد سیستم ایمنی و ایجاد حالت اکسیدی در گلبول های خون بوده که از طریق NTS و باکتری می شود. همبستگی مثبتی بین شدت تب تیفوئید و بیماری CGD وجود ندارد. القای حالت اکسیدی در سلول های گلبول خون به سیگنال TLR بستگی داشته و فعالسازی اکسیداز NADPH با کیناز MAP به پروتئین تنظیم شده TLR در MyD88 مربوط است. در مرحله عفونت باکتریایی بدن گلبول های سفید خون در قسمت های میانی، سبب افزایش واکنش اکسیژن شده و NBT یا همان تترازولوم نیتروبلو را کاهش می دهند. بر اساس این مشاهده، تست خون NBT با تفاوت کلینیکی در عفونت باکتریایی تب، بیماری های عفونی، ویروسی و عفونت پلاسمودیوم سبب ایجاد عامل های عفونی دیگر

نمی شوند. تب تیفوئید بدون باکتری NBT در تست خون باعث کاهش واکنش اکسیدی در عفونت *S. typhi* برای بیماران می شود. موقعیت سلول ها به صورت مشخص با کاهش مصرف اکسیژن بررسی شده و شیوع عفونت *S. typhi* با تاثیر کپسول بیان می شود. در این داده ها، TLR در واکنش سلول میزبان از طریق *S. typhi* باعث ایجاد حالت اکسیدی با عملکرد متقابل سلول های خون می شود. در مرور و باز بینی مشاهدات کلینیکی، تفاوت های زیادی بین تب تیفوئید و گاستروانتریت وجود داشته و تنظیم عملکرد *S. typhi* در سیستم ایمنی بدن مد نظر است.

در برخی از مطالعات به طور مستقیم به بررسی عامل بیماری زایی تب تیفوئید پرداخته و از سلول میزبان موش به جای انسان و *S. typhimurium* به جای *S. typhi* در الگوی مربوط به عفونت استفاده کرده ایم. این روش در تعیین ویژگی و مکانیسم های شیوع تب و NTS به صورت موفقیت آمیز اجرا شده است. محدودیت روش ذکر شده این است که NTS تنها باعث ایجاد بیماری حصبه در موش ها شده و در انسان ها سبب گاستروانتریت می شود.

تب با مکانیسم های شیوع، بدون NTS باعث تیفوئید یا پاراتیفوئید در انسان ها می شود. ویژگی های شیوع بیماری با واکنش میزبان در تمام موارد NTS گزارش شده است؛ موارد مربوط عبارت اند از: (۱) نوع سیستم ترشحی در رونویسی ژن بیماری زا (T3SS-1) که باعث حمله به غشای مخاطی پوست و روده می شود. (۲) نوع سوم سیستم ترشحی که روی عامل (T3SS-2) رونویسی شده و نیاز به حفظ سلول های فاگوسیت بزرگ در آنها داریم. (۳) رونویسی از گیرنده های LPS و و فلاژلین که در بازدارندگی از التهاب و تنظیم موثر است. در این مشاهدات، *S. typhi* باید با فاکتور های اضافی واکنش سلول میزبان در مرحله عفونت را تنظیم نماید. کاهش عملکرد و اصلاح TLR از طریق *S. typhi* با سلول های ترشحی بیگانه خوار روده و در سطوح پایین  $\text{TNF-}\alpha$  در ایجاد باکتری توصیف می شود و از حالت اکسیدی سلول های بیگانه خوار جلوگیری می نماید. کاهش سیگنال TLR با تداخل در محور  $\text{IL-12/IFN-}\gamma$  با مکانیسم های *S. typhi* و مطابق با عملکرد سلول میزبان در سیستم ایمنی توضیح داده می شود.

## موقعیت *ViaB* در *S. Typhi* برای تشخیص عامل *TLR4* و *TLR5*

یکی از موارد مربوط به شیوع *S. typhi* در تنظیم واکنش های سلول میزبان در مرحله عفونت، موقعیت *ViaB*، در رو نویسی از ژن بیماری زای سالمونلا (SPIV) است.

در بیشتر محیط های ژنومی در *S. typhi* وجود داشته و در حالت *S. typhimurium* مشاهده نمی شود. در حضور *ViaB*، *S. typhi* باعث کاهش تولید IL-8 در سلول های مخاطی روده می شود. TNF- $\alpha$  در سلول های بیگانه خوار، غشای مخاطی روده و در محیط و یا بافت زنده مطالعه شده است.

موقعیت و مکان DNA شامل تنظیم ژن های (*tviA*)، حالت بیوسنتز (*tviBCDE*) و انتقال (*vexABCDE*) در شیوع *S. Typhi* برای حفظ سیستم ایمنی و داخلی بدن مورد توجه قرار می گیرد. تولید IL-8 در سلول های مخاطی روده از طریق فلاژلین باکتریایی صورت گرفته و TLR5 در عامل پاتوژنی در رونویسی ژن گیرنده با لایه واحد قطبی و محوری شبیه سازی می شود. عامل تنظیم *TviA* باعث فعالسازی ژن های بیوسنتز شده در اپرون *ViaB* شامل *T3SS-1* و رگولون فلاژل است.

در مطالعات آزمایشگاهی، رونویسی *TviA* با عامل بازدارنده *Vi* بررسی شده و در حالی که *T3SS-1* و فلاژل از قبل رونویسی شده اند. حالت اسمزی سطح پایین برای رونویسی *Vi* در *T3SS-1* مشابه با رگولون فلاژل است.

تحت شرایط اسمزی سطح بالا برای حفره سلولی روده و حالت اسمزی سطح پایین برای غلظت نمک در خون یا بافت، رونویسی *S. typhi* در فلاژل و *T3SS-1* در جداره سلولی روده با افزایش میزان کلونی روده انجام می شود. لایه های *S. typhi* سبب فعال سازی موقعیت سیستم در *ViaB* با عامل تنظیم *TviA* شده و در قسمت پایینی، رونویسی فلاژل، عامل TLR تشخیص داده نمی شود. *TviA* از رونویسی و ترشح *FliC* و لیگاند TLR5 جلوگیری کرده و ترشح IL-8 در سلول های مخاطی روده کاهش می یابد. ژن *TviA* در *S. typhimurium* با ترشح فلاژلین رونویسی شده و سطح پایینی از *S. typhi* در سلول های مخاطی روده با IL-8 رونویسی می شود. تشخیص LPS از طریق رونویسی TLR4 در سلول های مونوسیت ها در ایجاد باکتری صورت گرفته و منع تولید سیتوکین برای TNF- $\alpha$  مهم است در تصفیه LPS *S. Typhi*. عامل TLR4 با وجود باکتری سبب تب تفوئید و افزایش سطح TNF- $\alpha$  می شود. نقش *Vi* در سیگنال، TLR4 با تولید TNF- $\alpha$  با عامل

مسمومیت عفونی در خون و بعد از عفونت گسترده *S. typhimurium* با انتقال اپرون *ViaB* حائز اهمیت. کاهش رونویسی در TNF- $\alpha$  برای کبد در موش ها، به صورت غیر کپسولی بوده و تفاوتی در دو حالت رونویسی در *TLR4*<sup>-/-</sup> موش ها مشاهده نشده است. رونویسی آنتی ژنی *Vi* نیاز به بررسی واکنش ها و عملکرد های TLR4 داشته و *Vi* در *S. typhi* LPS پوشش می یابد.

## نتیجه گیری

تصوری که از این مقاله حاصل می شود، به توصیف موقعیت *ViaB* پرداخته که در آن *S. typhi* سبب اصلاح واکنش های میزبان با فرار از سیستم ایمنی داخلی از میان TLR4 و TLR5 می شود. عامل بیماری زای تب تفوئید بر اساس مکانیسم موجود در مشاهدات کلینیکی با تاثیر *S. typhi* در سیستم ایمنی ذاتی در نظر گرفته می شود. *S. typhi*، *S. typhimurium*، *S. typhimurium B*، *S. typhimurium C* از لحاظ انتشار ژن ها بدون حالت غیر تفوئیدی سالمونلا سروار عملکرد مشابهی در سیستم ایمنی و داخلی نداشته و مکانیسم های آن در عوامل پاتوژنی متفاوت هستند.

## منابع

Manuela Raffatellu, R. Paul Wilson, Sebastian E. Winter, Andreas J. Baumler. Clinical Pathogenesis Of Typhoid Fever: Review Article. J Infect Developing Countries 2008; 2(4): 260-266