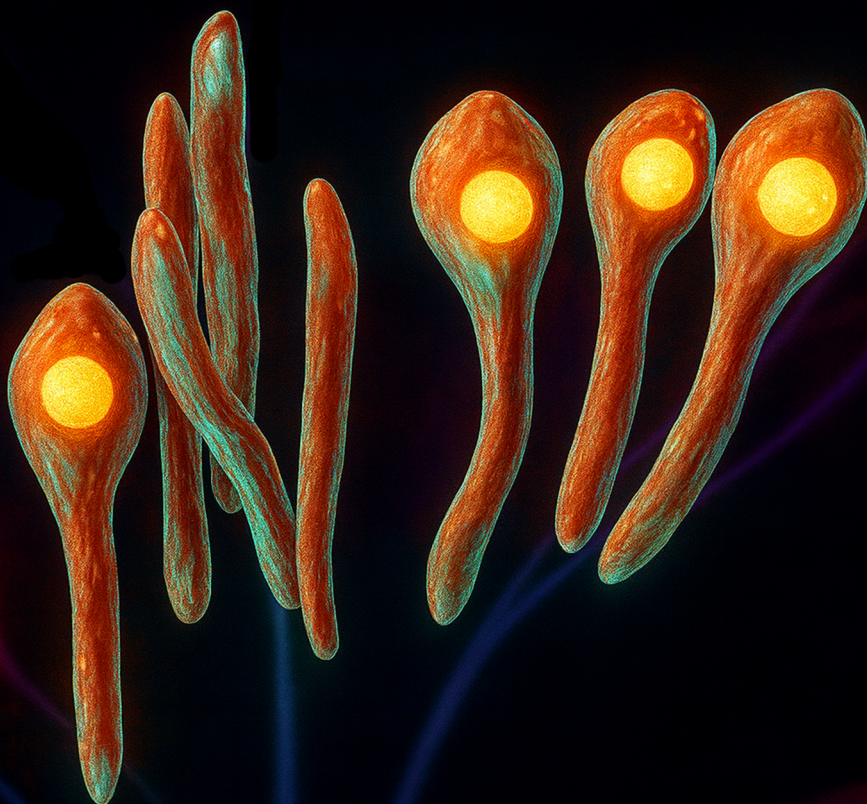


ZHIVAR

ژیوار / هفته نامه انجمن علمی زیست شناسی دانشگاه شاهد / شماره ۲۶ / هفته آخر آذر ۱۴۰۴

اخبار و تازه های زیست شناسی

عفونت نکروزان ناشی از گلستریدیوم تتانی







ژیور، واژه ای ایرانی به معنای زندگی و حیات است...

صاحب امتیاز: انجمن علمی زیست شناسی دانشگاه شاهد

مدیر مسئول و سردبیر:

سید علی حسینی

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد



ناظر ارشد علمی نشریه:

خانم دکتر طوبی السادات احمدی

عضو هیئت علمی گروه زیست شناسی دانشگاه شاهد



مشاور علمی:

مهدی ادریسیان

دانش آموخته ی کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی میکروبی دانشگاه شاهد



مدیر فنی و صفحه آرا:

محمد صدرا محمدی

دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک دانشگاه آزاد تهران مرکز



سرپرست کارگروه ویراستاری:

محمد ابراهیمی آشتیانی

دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی مولکولی دانشگاه شاهد



شورای سردبیری:

محمد صدرا محمدی - ناظر فنی و ویراستار

دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک دانشگاه آزاد تهران مرکز



آقای محمد مهدی آقائی - سرپرست بخش کیس ریپورت

دانشجوی کارشناسی ارشد میکروارگانیسم های بیماری زا دانشگاه آزاد علوم تحقیقات



الهام کندی - سرپرست خبرنامه‌ی ژيووار

دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی مولکولی دانشگاه شاهد



هیئت تحریریه:

حنانه دومهری - تحریریه‌ی خبرنامه

دانشجوی کارشناسی میکروبیولوژی دانشگاه مازندران



سبحان جره‌ای شریف آبادی - تحریریه‌ی خبرنامه

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد



ایلیا نکوئی - تحریریه‌ی خبرنامه

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد



فاطمه جوان بخت

دانشجوی کارشناسی پرستاری دانشگاه علوم پزشکی مشهد



فهرست

۶ اخبار و تازه ها

۱۲ کیس ریپورت

چالش های پزشکی در مواجهه با عفونت نکروزان ناشی از کلستریدیوم تتانی

هشدار تصاویر آزار دهنده در صفحه های ۱۵ و ۱۶





شناخت جزئیات مولکولی اینتگراز HIV و نقش آن در ادغام ژنوم ویروس با سلول میزبان نوشته شده توسط حنا دومهری

شن، پژوهشگر پسادکتر و نویسنده‌ی همکار این مطالعه، می‌گوید: «ما توانسته‌ایم نقشه‌ای تازه از ساختار اینتگراز در این مراحل کلیدی ترسیم کنیم؛ دانشی که می‌تواند الهام‌بخش طراحی داروهای جدید برای توقف چرخه تهاجمی و تکثیر ویروس HIV-1 باشد.» برای بیان و پایدارسازی تترامرهای اینتگراز، پژوهشگران از یک دومین پروتئینی میزبان بهره بردند که به‌طور طبیعی در طی فرآیند ادغام DNA ویروسی به اینتگراز متصل می‌شود. تصاویر به‌دست‌آمده از cryo-EM نشان دادند که تترامر دارای تقارن دووجهی است و پایداری آن از طریق پیوندهای میان دومین‌های C و N انتهایی و نواحی لینکری تأمین می‌شود. سپس با استفاده از یک مهارکننده‌ی تجاری اینتگراز، ساختار شانزده تایی اینتازوم تثبیت و نقشه‌ی کامل آن ترسیم شد. نتایج نشان دادند که چهار تترامر با آرایشی منظم به یکدیگر متصل شده و ساختاری مستحکم و پایدار را شکل می‌دهند. نتیجتاً پژوهش‌های اخیر درباره ساختار مولکولی اینتگراز HIV اهمیت حیاتی این آنزیم را در چرخه عفونت ویروس آشکار کرده‌اند. شناخت دقیق شکل و نحوه‌ی عملکرد اینتگراز نه‌تنها به درک بهتر نحوه ورود ژنوم ویروس به سلول‌های انسانی کمک می‌کند، بلکه مسیر طراحی داروهای هدفمند را هموار می‌سازد. داروهایی که با اختصاصیت بالا بتوانند عملکرد اینتگراز را مختل کنند، پتانسیل بالاتری برای مقابله با پایداری ویروس و کاهش مقاومت دارویی خواهند داشت. به این ترتیب، دستاوردهای تازه در سطح ساختار سه‌بعدی اینتگراز می‌تواند زمینه‌ساز توسعه نسل جدیدی از درمان‌های مؤثرتر و دقیق‌تر ضد HIV باشد و امید جدیدی برای بیماران و حوزه درمان این بیماری فراهم آورد.

منبع خبر:

Bradford, S., PhD. (2025, November). Integral HIV protein structure paves the way for new therapeutics. The Scientist. Retrieved from <https://www.the-scientist.com/integral-hiv-protein-structure-paves-the-way-for-new-therapeutics-73676>

پژوهشگران با استفاده از میکروسکوپ الکترونی کربو موفق شده‌اند ساختار سه‌بعدی آنزیم اینتگراز ویروس HIV را آشکار کنند؛ آنزیمی کلیدی که با وارد کردن DNA ویروس به ژنوم سلول میزبان، به پایداری و تکثیر ویروس کمک می‌کند. ویروس HIV بدون درمان ضدویروسی مؤثر، به تخریب سلول‌های ایمنی و در نتیجه بروز عفونت‌ها و سرطان‌های فرصت‌طلب منجر می‌شود. توانایی اینتگراز در ادغام ژنوم ویروس با DNA میزبان، علت اصلی ماندگاری طولانی‌مدت این عفونت است. افزون بر این، پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که این آنزیم در مرحله تشکیل ذرات ویروسی (ویریون‌ها) نیز با RNA ویروس تعامل دارد، که نقش چندگانه و حیاتی آن را برجسته‌تر می‌سازد. اینتگراز برای انجام وظایف خود، به‌صورت مجتمع‌های چندتایی (multimeric) عمل می‌کند. مطالعات پیشین نشان داده بودند که این پروتئین‌ها به‌شکل چهارتایی (تترامر) و سپس در قالب ساختاری شانزده‌تایی موسوم به اینتازوم (intasome) آرایش می‌یابند، اما این فرضیه تاکنون در مورد HIV به‌صورت مستقیم تأیید نشده بود. از آنجا که انتگراز نقشی مرکزی در چرخه عفونت HIV دارد، شناسایی آرایش فضایی دقیق آن می‌تواند مسیر طراحی داروهای مهارکننده‌ی هدفمند علیه این آنزیم را هموار سازد و به توسعه درمان‌های ضدویروسی مؤثرتر بینجامد. در پژوهشی به سرپرستی دیمیتری لیومکیس از مؤسسه سالک برای مطالعات زیستی، ساختار مجموعه‌های اینتگراز در حالت‌های اتصال به DNA و RNA با استفاده از cryo-EM بررسی شد. یافته‌های این گروه که در نشریه Nature Communications منتشر شده‌اند، نخستین تصویر دقیق از اینتگراز در مراحل حیاتی همانندسازی HIV را ارائه می‌دهند. زلین

چگونه تعامل واریانت‌های ژنتیکی، تمایل به بیماری را شکل می‌دهد؟

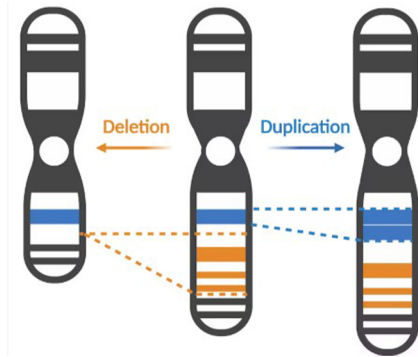
نوشته شده توسط سبحان جره‌ای شریف آبادی

تحقیقات جدید آشکار می‌کنند که چگونه تعاملات پیچیده بین واریانت‌های ژنتیکی (ge-netic variants) می‌تواند نتایج متفاوتی را در اختلالاتی مثل اوتیسم، اسکیزوفرنی و بیشتر توضیح دهد. واریانت‌های ژنتیکی به تغییرات دی‌ان‌ای یک ارگانیسم اشاره دارند. این تغییرات می‌توانند به صورت تک‌نوکلئوتیدی (SNP)، حذف یا اضافه شدن نوکلئوتیدها (Indel) و یا تغییرات کروموزومی باشند. وراثت ژنتیکی ممکن است ساده به نظر برسد: یک ژن باعث یک صفت یا یک بیماری مشخص می‌شود. هنگامی که پزشکان از ژنتیک استفاده می‌کنند معمولاً به دنبال یافتن «ژن عامل بیماری» هستند تا بتوانند تشخیص و درمان را هدایت کنند. اما برای بسیاری از شرایط سلامت، ژنتیک بسیار پیچیده‌تر از آن چیزی است که در حال حاضر در تشخیص، مشاوره و درمان مورد بررسی قرار می‌گیرد. DNA شما حامل میلیون‌ها واریانت ژنتیکی است که شما آن‌ها را از والدینتان به ارث می‌برید یا به‌طور شانس در طول عمرتان بروز می‌دهند. برخی از این واریانت‌ها «شایع» هستند، به این معنی که در بسیاری از افراد دیده می‌شوند. سایر آن‌ها «نادر» هستند، در تعداد بسیار کمی از افراد یا حتی فقط در یک خانواده یافت می‌شوند. این واریانت‌ها باهم شکل می‌دهند که شما چه کسی هستید؛ از صفات قابل مشاهده مانند قد یا رنگ چشم تا شرایط سلامتی مانند دیابت یا بیماری قلبی. در پژوهش تازه‌ای که در ژورنال Cell منتشر شده، محققان به این نتیجه رسیده‌اند که یک جهش ژنتیکی درگیر در شرایط neurodevelopmental و روان‌پزشکی مانند اوتیسم و اسکیزوفرنی توسط چندین واریانت ژنتیکی دیگر تحت تأثیر قرار می‌گیرد و چگونگی بروز این شرایط را تغییر می‌دهد. یافته‌های ما از این ایده پشتیبانی می‌کند که به

جای تمرکز بر ژن‌های منفرد، در نظر گرفتن کل ژنوم می‌تواند بینش‌هایی در مورد این که چه چیزی کسی را مستعد ژنتیکی (genetically predisposed) به برخی بیماری‌ها می‌سازد و چگونه آن بیماری‌ها شکل می‌گیرند، فراهم کند. برخی واریانت‌های نادر می‌توانند به‌تنهایی مشکل‌ساز باشند، مانند جهش‌های ژنتیکی که باعث کم‌خونی داسی‌شکل یا فیبروز کیستی می‌شوند. اما در بسیاری از موارد، این که آیا کسی واقعاً علایم بیماری را نشان می‌دهد یا نه، بستگی دارد به آنچه در سراسر ژنوم اتفاق می‌افتد. در حالی که یک واریانت اولیه (primary variant) ممکن است بیماری را راه‌اندازی کند، واریانت‌های ثانویه (secondary variants) می‌توانند نحوه بروز و پیشرفت آن بیماری را تغییر دهند. به همین دلیل است که دو نفر با همان جهش ژنتیکی ممکن است بسیار متفاوت به نظر برسند: یکی ممکن است علایم شدید داشته باشد، دیگری متوسط و دیگری شاید اصلاً علایمی نداشته باشد. این تفاوت‌ها حتی ممکن است داخل یک خانواده رخ دهند. این پدیده که بیان متغیر (variable expression) نامیده می‌شود، از اختلافات در واریانت‌های ثانویه شخص ناشی می‌شود. در اکثر موارد، این واریانت‌های ثانویه اثرات واریانت اولیه را تقویت می‌کنند. تعداد بیشتری از واریانت‌های ثانویه بر روی یک واریانت اولیه معمولاً منجر به بیماری شدیدتر می‌شود. گاهی، یک واریانت اولیه و یک واریانت ثانویه با هم می‌توانند دو اختلال متفاوت در همان شخص ایجاد کنند؛ مانند سندروم پرادر ویلی (Prader-Willi syndrome) و سندروم پیت هاپکینز (Pitt-Hopkins syndrome). گاهی نیز واریانت‌های ثانویه به‌تنهایی اثر واضحی ندارند اما با هم می‌توانند تعادل را به سمت اینکه آیا و چگونه یک بیماری ظاهر شود، حتی در غیاب یک واریانت اولیه، تغییر دهند. این را می‌توان در توسعه بیماری قلبی در کودکان دید.



پژوهشگران یک تغییر ژنتیکی شناخته شده به عنوان حذف 16p12.1 را مطالعه کرده اند، جایی که یک قطعه کوچک از کروموزوم 16 از دست رفته است. پژوهشگران این جهش را به تأخیر رشد، ناتوانی ذهنی و شرایط روان پزشکی مانند اسکیزوفرنی ارتباط داده اند. با این حال، اکثر کودکان این واریانت ژنتیکی را از یکی از والدینشان که علائم خفیف تر، متفاوت یا بعضاً هیچ علائمی ندارد؛ به ارث می برند. برای درک اینکه چرا این اتفاق می افتد، 442 فرد از 124 خانواده ای که این جهش ژنتیکی را داشتند، تحلیل شد. دریافتیم که کودکان فاقد این قطعه کروموزومی 16 نسبت به والدینی که حامل بودند اما علائم کمتری داشتند؛ واریانت های ثانویه بیشتری در سراسر ژنومشان داشتند. این واریانت های ثانویه انواع مختلفی داشتند، از جمله تغییرات کوچک و حذف های بزرگ، تکثیرها و گسترش های بزرگ تر DNA.



دو نوع از جهش های کروموزومی شامل حذف (deletion) و تکثیر (duplication) هستند.

واریانت ها کدام هستند. داستان وقتی پیچیده تر می شود که در نظر بگیریم کودکان نه تنها حذف 16p12.1 را از یکی از والدینشان به ارث می برند بلکه واریانت های ثانویه را از هر دو والدین نیز به ارث می برند. تیم ما دریافت که علائم والد حامل این جهش ژنتیکی اغلب با علائم همسر او مطابقت دارد. برای مثال، یک والد با حذف 16p12.1 که نشانه هایی از اضطراب یا افسردگی دارد؛ بیشتر احتمال دارد که شریکی داشته باشد که چنین علائمی دارد. این الگو، که هم-گزینی جفت شناختی (assortative mating) نامیده می شود، به این معنی است که وقتی والدین ریسک ژنتیکی همپوشان دارند؛ فرزندان می آورند که آن ریسک ها می توانند ترکیب شده و تجمع یابند. در نسل های بعدی، این انباشت واریانت های ثانویه می تواند منجر به کودکانی شود که علائم شدیدتری نسبت به والدین خود دارند. یکی از دلایلی که فهم پژوهشی از واریانت های ثانویه عقب مانده این است که تحقیقات ژنتیک اغلب به اینکه چه کسی برای شرکت در این مطالعات استخدام می شود و چگونه محققان آنها را استخدام می کنند بستگی دارد. بیشتر مطالعات بیماران دارای یک بیماری خاص را ثبت می کنند. خانواده هایی که از کلینیک های ژنتیک جذب می شوند معمولاً فرزندان با نسخه شدیدتر بیماری دارند. اما اگر مطالعات فقط روی بیمارانی با شدیدترین علائم متمرکز باشد، پژوهشگران ممکن است اثرات واریانت های اولیه را بیش از حد برآورد کنند و نقش ظریف تر واریانت های ثانویه را از دست بدهند. اما اگر محققان افرادی از جمعیت عمومی (مثلاً جذب شدگان از یک مرکز خرید بزرگ) را مطالعه کنند، ممکن است برخی از آنها همان واریانت اولیه را داشته باشند اما علائم بسیار خفیف تر یا هیچ کدام نداشته باشند. این تنوع به محققان اجازه می دهد که بهتر بررسی کنند چگونه بخش های مختلف ژنوم با هم تعامل دارند و چگونه بیماری شکل می گیرد. در مطالعه ما، برای

هر نوع از واریانت ثانویه با نتایج سلامت متفاوتی مرتبط بود. برخی با سر کوچک تر و عملکرد شناختی پایین تر همراه بودند، در حالی که برخی دیگر به نرخ بالاتری از علائم روان پزشکی یا رشدی منجر می شدند. این نشان می دهد که در حالی که حذف 16p12.1 ژنوم را نسبت به اختلالات neurodevelopmental حساس تر می کند، این که کدام علائم ظاهر شوند بستگی دارد به اینکه سایر

است که واریانت‌های ثانویه «اهمیت ثانویه» ندارند. با پذیرفتن این پیچیدگی، من معتقدم ژنتیک می‌تواند به وعده نهایی‌اش نزدیک‌تر شود: نه فقط توضیح دادن دلیل وقوع بیماری، بلکه پیش‌بینی اینکه چه کسی بیشترین ریسک را دارد و شخصی‌سازی مراقبت برای هر فرد.

مثال، دریافتیم که افرادی با حذف 16p12.1 که از جمعیت عمومی جذب شده بودند، معمولاً علایم خفیف‌تر داشتند و الگوهای متفاوتی از واریانت های ثانویه نسبت به آن‌هایی که از کلینیک جذب شده بودند، نشان دادند.



این‌که چه کسانی در پژوهش‌های ژنتیکی گنجانده می‌شوند، بر درک دانشمندان از بیماری تأثیر می‌گذارد.

به‌جای دیدگاهی تعیین‌گرایانه که «یک جهش = یک نتیجه»، مدل پیچیده‌تری مطرح است که در آن این‌که آیا بیماری بروز کند و چگونه بروز کند، بستگی دارد به تعامل بین واریانت‌های ژنتیکی مختلف و محیط. در حال حاضر، کودکی که تست ژنتیکی‌اش مثبت است برای یک واریانت ژنتیکی ممکن است براساس همان جهش تشخیص یک بیماری بگیرد. در آینده، پزشکان ممکن است نمایه ژنتیکی گسترده‌تر کودک را نیز بررسی کنند تا بهتر پیش‌بینی کنند مسیر رشدی، ریسک روان‌پزشکی یا پاسخ به درمان‌ها چه خواهد بود. خانواده‌ها می‌توانند با تصویری واقع‌بینانه‌تر از احتمال کودک شان برای ابتلا به بیماری مشاوره شوند؛ به‌جای این‌که فرض کنند «هر کس با همان واریانت ژنتیکی دقیقاً همان نتیجه را خواهد داشت. علم هنوز در حال ظهور است. داده‌های بزرگ‌تر و متنوع‌تر و مدل‌هایی که بتوانند اثرات ظریف واریانت‌های ژنتیکی و عوامل محیطی را بهتر بگیرند هنوز لازم‌اند اما آن‌چه روشن است این

منبع خبر:

<https://www.the-scientist.com/how-genetic-variants-interact-shapes-disease-predisposition-73603>



مسیر نو درمان دیابت با بازبرنامه‌ریزی ارگانوئید های معده به منظور ترشح انسولین

نوشته شده توسط ایلیا نکوئی

هر نوع از واریانت ثانویه با نتایج سلامت متفاوتی مرتبط بود. برخی با سر کوچک‌تر و عملکرد شناختی پایین‌تر همراه بودند، در حالی که برخی دیگر به نرخ بالاتری از علائم روان‌پزشکی یا رشدی منجر می‌شدند. این نشان می‌دهد که در حالی که حذف 16p12.1 ژنوم را نسبت به اختلالات neurodevelopmental حساس‌تر می‌کند، این که کدام علائم ظاهر شوند بستگی دارد به اینکه سایر واریانت‌ها کدام هستند. مطالعه‌ای با عنوان "شبیه‌سازی القای درون‌تنی یاخته‌های ترشح‌کننده‌ی انسولین معده‌ای با استفاده از ارگانوئیدهای معده‌ی انسانی پیوند داده شده" در Stem Cell Reports، به سرپرستی دکتر شیائوفنگ هوانگ از دانشگاه وایل کورنل نیویورک و دکتر چیا شنگ از دانشگاه پکن، منتشر شده است که توجه بسیاری را جلب کرده است. این مطالعه نشان می‌دهد که بافت معده‌ی انسان را می‌توان بصورت درون‌بدن (in vivo) و با استفاده از ترکیب دقیق عوامل ژنتیک خاص، به یاخته‌های عملکردی تولیدکننده انسولین تبدیل کرد. دیابت نوع یک (T1D)، که حدود 9.5 میلیون انسان را در سراسر جهان درگیر خود می‌کند، با تخریب خودایمنی یاخته‌های بتای لوزالمعده، تنها تولیدکنندگان طبیعی انسولین در انسان، همراه است. درمان‌های کنونی این بیماری به تزریقات انسولین یا پیوند جزایر پانکراسی مشتق شده از یاخته‌های بنیادی متکی هستند در حالی که هر دوی آنها محدودیت‌های مختلفی مانند پس‌زده شدن پیوند‌ها توسط دستگاه ایمنی بیمار و یا کمبود اهداکنندگان را دارند. نویسندگان این مطالعه بیان می‌کنند: «می‌توان با استفاده از عوامل ژنتیکی خاص، یاخته‌های ترشح‌کننده‌ی انسولین فعال را مستقیماً در معده‌ی موش تولید کرد. این روش نویدبخش است و می‌تواند برای

تولید مستقیم یاخته‌های انسولین‌ساز خودی (Autologous) کاربرد داشته باشد. در این تحقیق، ما بررسی کردیم که آیا چنین یاخته‌های می‌توانند در بدن انسان از بافت معده‌ی انسانی ساخته شوند یا خیر.» پژوهشگران یک مجموعه ژنی قابل کنترل طراحی کردند که شامل سه عامل مهم بازبرنامه‌ریزی سلول‌های لوزالمعده، یعنی PDX1، NEUROG3 و MAFA است، که نقش کلیدی در تبدیل سلول‌های معده به سلول‌های تولیدکننده انسولین دارند. این مجموعه ژنتیکی را در بخش نسبتاً بی‌خطر و ثابت ژنوم انسان به نام AAVS1 جای دادند تا با افزودن داروی داکسی‌سیکلین بتوانند فعالیت ژنتیکی را فعال یا غیرفعال کنند، بدون اینکه به دیگر ژن‌های حیاتی آسیبی برسد. این یاخته‌های انسولین‌ساز در موش دیابتی توانستند با ترشح انسولین به جریان خون، باعث کاهش موفق سطح قند خون شوند. در حیواناتی که با استفاده از داروی داکسی‌سیکلین بیان NPM فعال شده بود، سطح گلوکز خون به سرعت کاهش یافته و به حالت معمول خود برگشته بود، هر چند که در موش‌هایی که داکسی‌سیکلین را دریافت نکردند، بهبودی جزئی و کندتری را تجربه کرده بودند. طبق گفته نویسندگان، گروهی که داکسی‌سیکلین را دریافت کردند و شاهد بهبود سریع قند خون در آنان بودیم، تا پایان شش هفته آزمایشگاه این حالت خود را حفظ کرده بودند. در سرم موش‌های درمان‌شده (پلاسمای خون اما بدون فاکتورهای انعقادی) انسولین انسانی یافت شد که نشان از فعالیت و پویایی ارگانوئیدهای پیوند زده شده است و پایداری کاهش قند خون فقط چند هفته بوده و بهبود دائمی مشاهده نشده است—این سؤال مهم مطالعات آینده است. محققان این نتایج را نشانه‌ای از توان بالقوه ایجاد سلول‌های ترشح‌کننده انسولین از بافت معده انسان می‌دانند. با این حال، باید تأکید کرد که این قابلیت هنوز «در تئوری» مطرح است، زیرا تمامی آزمایش



در شرایط آزمایشگاهی و مدل‌های حیوانی انجام شده‌اند و ایمنی و اثربخشی واقعی در بدن انسان همچنان نیازمند مطالعات گسترده‌تر بالینی است. بنابراین، اگرچه این رویکرد پزشکی شخصی می‌تواند برخی مخاطرات روش‌های کنونی مانند رد پیوند و کمبود اهداکننده را کاهش دهد، اما انتقال عملی آن به درمان انسانی به بررسی‌های بیشتر و رفع چالش‌های مهم علمی و ایمنی وابسته است. با این حال، پژوهشگران تأکید می‌کنند که به آزمایش‌های بیشتری برای بررسی ایمنی و کارایی نیاز است؛ زیرا در این مطالعه، تنها از یک خط یاخته‌های بنیادی جنینی استفاده شده و سلول‌های القا شده هنوز ساختار جزایر لانگرهانس انسولین‌ساز را شکل نداده‌اند. همچنین، قند خون موش‌های تحت بررسی در بلندمدت، به طور کامل پایدار نشد و بهبودشان موقت بود. با این حال، این یافته‌ها نشان می‌دهند که می‌توان از پتانسیل بازسازی بافت‌های انسانی برای تولید انسولین استفاده کرد؛ رویکردی که می‌تواند روزی درمان عملکردی دیابت نوع 1 را ممکن و البته موفقیت کامل وابسته به رفع چالش‌های ایمنی، پایداری بلندمدت و کاربرد بالینی انسانی است.

منبع خبر:

<https://www.genengnews.com/topics/translational-medicine/stomach-organoids-reprogrammed-into-insulin-secreting-cells/-offer-path-to-diabetes-therapy>



چالش‌های پزشکی در مواجهه با عفونت نکروزان ناشی از کلستریدیوم تتانی: کیس یک بیمار جوان با سابقه مواد مخدر

نوشته شده توسط فاطمه جوان بخت

چکیده

این گزارش مورد، عفونت نکروزان بافت نرم ناشی از عفونت ثانویه کلستریدیوم تتانی، در مصرف کنندگان مواد مخدر تزریقی را نشان می‌دهد. همچنین خطرات موجود که در حال حاضر به‌عنوان استانداردهای مراقبت در نظر گرفته می‌شود را مشخص می‌کند.

مقدمه

بیماری کزاز ناشی از کلستریدیوم تتانی، یکی از چشمگیرترین و شایع‌ترین بیماری‌های انسان و حیوانات مهره‌دار در سطح جهان است و بیش از 24 قرن است که گزارش شده است. این بیماری با حدود 1 میلیون مورد سالانه، در درجه اول مناطق فقیرنشین و جمعیت‌های واکسینه نشده را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد. از سال 1947، موارد گزارش شده کزاز در ایالات متحده بیش از 95٪ و مرگ‌ومیر ناشی از کزاز بیش از 99٪ کاهش یافته است که عمدتاً در نتیجه استفاده از آنتی‌توکسین کزاز برای مدیریت زخم و معرفی واکسن‌های کزاز است. آلودگی زخم، روش ورود معمول است؛ اما در موارد نادر، هیچ محل خاصی برای ورود شناسایی نمی‌شود. سوءمصرف مواد مخدر داخل وریدی (IVDA) هنوز هم خطر ابتلا به کزاز را به ویژه در مصرف‌کنندگان هروئین که به‌صورت زیر جلدی تزریق می‌کنند؛ بالا می‌برد. این عفونت احتمالاً به دلیل وجود هاگ‌های کلستریدیوم تتانی است که می‌تواند آلوده‌کننده کینین باشد؛ دارویی که گاهی برای رقیق کردن هروئین استفاده می‌شود. سوءمصرف مواد مخدر داخل وریدی طیف وسیعی از خطرات بالقوه سلامتی و به‌ویژه عفونت‌های پوستی، بافت نرم و سیستمیک را به همراه دارد. انواع کزاز شامل موضعی، عمومی، نوزادی و سفالیک است. همان‌طور که اشاره کردیم؛ کزاز یک بیماری قابل‌پیشگیری با واکسن است و واکسن‌های حاوی توکسوئید کزاز (TTCV) در برنامه واکسیناسیون روتین دوران کودکی گنجانده شده‌اند. همچنین واکسن پنج ظرفیتی که در برابر دیفتیری، کزاز، سیاه‌سرفه، Hib و هپاتیت B (DTP-Hib-HepB) محافظت می‌کند. عفونت ناشی از C tetani ایمنی ایجاد نمی‌کند و از فردی به فرد دیگر منتقل نمی‌شود.

عوامل بیماری‌زا

کلستریدیوم تتانی یک باسیل بی‌هوازی و اسپورزا است که زیستگاه طبیعی آن خاک، گردوغبار و روده حیوانات مختلف است. پس از تلقیح، این پاتوژن یک سم متالوپروتئاز به نام تتانوسپاسمین تولید می‌کند که از طریق انتقال آکسونی رتروگراد به نخاع و ساقه مغز می‌رسد و انتقال عصبی را مسدود می‌کند و باعث غیرفعال شدن انتقال عصبی مهار می‌شود. این سم باعث سفتی عضلات و فعالیت بیش از حد سمپاتیک می‌شود و منجر به کزاز می‌شود.



(تصویر ۱)

علائم

همان‌طور که گفتیم کلستریدیوم تتانی یک باسیل بی‌هوازی و اسپورزا است که باعث سفتی عضلات و حساسیت عضلانی، کلونوس عضلانی، سفتی شکم، لارنگواسپاسم، تعریق، تاکی‌کاردی و فشارخون بالا هیپرتونی و اختلال عملکرد سیستم عصبی خودکار، فعالیت بیش از حد سمپاتیک می‌شود. اما شایع‌ترین علامت تریسموس است که قفل‌شدن فک نیز نامیده می‌شود و در اثر اسپاسم عضلات جونده ایجاد می‌شود.

تشخیص

تشخیص کزاز در درجه اول بالینی و با معاینه فیزیکی است و از طریق علائم بیمار تشخیص داده می‌شود. تشخیص کزاز باتکیه بر رادیولوژی، خون‌شناسی، شیمی بالینی و میکروبیولوژی عموماً برای تأیید کافی نیست.

درمان

درمان مبتنی بر توقف تولید سم، ایمن‌سازی غیرفعال با ایمونوگلوبولین کزاز انسانی (HTIG) و مدیریت راه هوایی است. زخم‌های مشکوک باید برای ریشه‌کنی اسپورها، بافت‌های نکروتیک و آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند پنی‌سیلین به مدت 7 تا 10 روز درمان شوند. علاوه بر این، ایمن‌سازی فعال ضروری است؛ زیرا بیماری کزاز پس از بهبودی از بیماری حاد، ایمنی ایجاد نمی‌کند. داروهای دیگر شامل بنزودیازپین‌ها، ایمونوگلوبولین کزاز انسانی و توکسوئید کزاز است که به بیش‌فعالی سمپاتیک می‌پردازد.



گزارش بیماری

یک خانم ۲۵ ساله با سابقه پزشکی مصرف مواد مخدر داخل وریدی و عفونت هیپاتیت C، با شکایت از درد، تورم و زخم باز در اندام تحتانی راست، به اورژانس مراجعه کرد. بیمار گزارش داد که چندین ماه است که در این ناحیه زخم مزمن دارد. در طول هفته گذشته، او متوجه شد که اندازه زخم افزایش یافته و دردناکتر و با ترشح بیشتر و بوی بد شده است. او از کاهش توانایی راه رفتن روی اندام آسیب دیده به دلیل درد و بی‌حسی پای راست شکایت داشت. بیمار مصرف اخیر مواد مخدر داخل وریدی و تزریق به پای راست را تأیید کرد.

علائم در معاینه اولیه

بیمار به‌سختی بیدار می‌شد، اما از نظر همودینامیک طبیعی بود. در اندام تحتانی راست، نکروز بافتی قابل توجه، چربی زیر جلدی با ظاهر مومی‌شکل و آشکار و تقریباً 15 سانتی‌متر از استخوان تیبیای قدامی مشاهده شد (شکل شماره دو A: نکروز بافتی و نمایان شدن استخوان درشت‌نی در داخل زخم باز اندام تحتانی راست).
ادم گوده‌گذار قابل توجهی از زانو تا انگشتان پا وجود داشت.
در قسمت خلفی - داخلی ساق پا، یک تاول بزرگ شل و پر از مایع چرکی فعال وجود داشت (شکل شماره دو B: تاول اندام تحتانی راست که مایع چرکی از آن خارج می‌شود).
بیمار نبض‌های پشت‌پا و ساق پای خلفی قابل لمس داشت، اما حس پشت پای راست کاهش یافته و قدرت به دلیل درد کاهش یافته بود.
ضربان قلب: 85 ضربه در دقیقه
فشارخون: 68/113 میلی‌متر جیوه
دمای بدن: 36.2 درجه سانتیگراد
تعداد تنفس: 15 بار در دقیقه و اشباع اکسیژن 99٪ در هوای اتاق بود.

مطالعات آزمایشگاهی

تعداد گلبول‌های سفید خون: 103×39.7 سلول در دسی‌لیتر
هموگلوبین: 6.5 گرم در دسی‌لیتر
غلظت سدیم: 135 میلی‌اکی‌والان در لیتر
غلظت پتاسیم: 5.4 میلی‌مول در لیتر
غلظت کراتینین سرم: 1.6 میلی‌گرم در دسی‌لیتر
غلظت لاکتات سرم: 5.5 میلی‌مول در لیتر
امتیاز محاسبه شده شاخص خطر آزمایشگاهی برای فاشیئت نکروزان (LRINEC) بیمار 6 امتیاز بود که او را در معرض سوءظن متوسط برای عفونت نکروزان بافت نرم (NSTI) قرار می‌دهد.

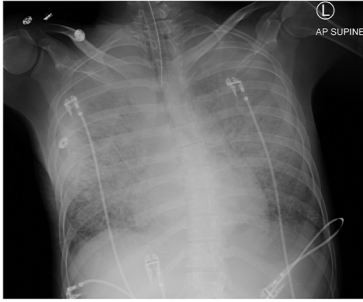


تصویر ۲

A: نکروز بافتی و نمایان شدن استخوان درشتنی در داخل زخم باز اندام تحتانی راست: B: تاول اندام تحتانی راست که مایع چرکی از آن خارج می‌شود

نتایج درمان

- برای بیمار وانکومايسين، کلیندامایسین و پیپراسیلین و تازوباکتام تجویز شد.
- وی فوراً برای قطع عضو زیر زانو با گیوتین به اتاق عمل منتقل شد.
- طی 24 ساعت بعد، بیمار دچار افت بالینی شد. علی‌رغم احیای شدید مایعات و دریافت بیش از 3 لیتر کریستالوئید داخل وریدی، به‌ویژه محلول نمکی 0.9٪، کاهش لاکتات مشاهده نشد.
- او دچار هیپوناترمی به 129 میلی‌مول در لیتر شد.
- تعداد گلبول‌های سفید خون او به 41.2×103 در هر میکرولیتر افزایش یافت.
- وی دچار تنگی نفس بود و رادیوگرافی قفسه سینه، افیوژن پلور با اندازه متوسط را نشان داد که به صورت دولایه در بالا و دو طرف قرار داشت. (شکل شماره سه: رادیوگرافی قفسه سینه)
- با توجه به نگرانی از اینکه عفونت نکروزدهنده بافت نرم در حال گسترش، منبعی برای ادامه وخامت حال بالینی او باشد، تصمیم گرفته شد که بیمار به‌صورت اورژانسی برای ارزیابی مجدد تحت بیهوشی به اتاق عمل منتقل شود.
- در این معاینه، لکه‌های پوستی و میونکروز خفیف عضله گاستروکنمیوس مشاهده شد. هیچ چرک آشکاری مشاهده نشد. (شکل شماره چهار: قطع عضو زیر زانو همراه با میونکروز).
- پوست خلفی زانو کمی اریتم و تاول داشت.
- تصمیم بر قطع عضو بالای زانو برای کنترل قطعی منبع گرفته شد. بیمار در حین عمل دچار هیپوکسی شد، به دلیل افزایش حجم قابل‌توجه؛ او همچنان لوله‌گذاری شد و به بخش مراقبت‌های ویژه منتقل گردید.
- متأسفانه، اندکی پس از ورود، دچار ایست قلبی شد. با وجود چندین دور احیای قلبی ریوی، بیمار فوت کرد.
- چهار روز پس از دبریدمان اولیه، نمونه بافتی که برای کشت به آزمایشگاه میکروبیولوژی ارسال شده بود، نهایی شد و رشد فراوان کلستریدیوم تتانی را نشان داد.



تصویر ۳- رادیوگرافی قفسه سینه



تصویر ۴- قطع عضو زیر زانو همراه با میونکروز

بحث

عفونت نکروزان بافت نرم ناشی از کزاز می‌تواند منجر به عوارض سیستمیک شدید، عوارض بالا، از جمله سپسیس و نارسایی سیستم‌های چند اندامی، و مرگ شود. این بیماری تهدیدکننده زندگی توسط نوروپروتوکسین تولید شده ایجاد می‌شود که توسط کلستریدیوم تتانی، یک باسیل گرم مثبت اسپورزا که به طور گسترده در خاک و روده حیوانات توزیع شده است. این سم ترجیحاً آزادسازی نورون‌های ترشح کننده γ -آمینوبوتیریک اسید (GABA) مهار می‌کند. جوانه‌زنی اسپوره‌های *C. tetani* در شرایط بی‌هوازی، مانند بافت نکروزه که می‌تواند ناشی از زخم‌های سوراخ شده‌ای باشد رخ می‌دهد که معمولاً در جمعیت مصرف‌کننده تزریقی مواد مخدر یافت می‌شود. اکثر موارد در عرض هشت روز پس از مواجهه ظاهر می‌شوند؛ اما دوره کمون می‌تواند از 3 تا 21 روز متغیر باشد. باوجود کاهش چشمگیر در میزان بروز و مرگ ناشی از کزاز، مصرف‌کنندگان تزریقی مواد مخدر همچنان یک جمعیت پرخطر خاص برای عفونت‌های کزاز بیماری‌زا هستند. پیشگیری و درمان عفونت‌های ثانویه در کزاز شامل ایمن‌سازی فعال، توقف تولید و جذب سم، مدیریت اسپاسم‌های عضلانی و اقدامات حمایتی است. توصیه می‌شود نوزادان و کودکان خردسال یک دوز واکسن کزاز را همراه با واکسن‌های دیفتری و سیاه‌سرفه (DTaP)، به همراه یک دوز یادآور توکسوئید کزاز برای نوجوانان، همراه با واکسن کاهش‌یافته توکسوئید دیفتری و سیاه‌سرفه بدون سلول (Tdap) دریافت کنند. پس از دریافت Tdap، توصیه می‌شود که نوجوانان و بزرگسالان هر 10 سال یک دوز واکسن یادآور دریافت کنند. پیشگیری مناسب و تجویز آنتی‌توکسین ضروری است. در مورد این بیمار، فرض بر این بود که ایمن‌سازی‌های او به‌روز است؛ زیرا او اخیراً در مؤسسه دیگری تحت دبریدمان زخم قرار گرفته بود. مدیریت زخم عنصر مهمی در کنترل عفونت کزاز است. معتادان تزریقی ممکن است اجسام خارجی در زخم‌های خود داشته باشند و تصویربرداری رادیولوژیک می‌تواند به تعیین محل و برداشتن آنها کمک کند. دبریدمان جراحی برای کنترل منبع، همراه با درمان تجربی آنتی‌بیوتیکی، جزء مهمی از درمان زخم‌های سوراخ شده است. در صورتی که بیمار از نظر بالینی پایدار باشد، درمان آنتی‌بیوتیکی باید متناسب با آزمایش حساسیت کشت زخم باشد. بنزودیازپین‌ها آگونیست‌های گیرنده نوع A گابا و درمان خط اول برای کنترل اسپاسم هستند. در دسترس بودن تهویه مکانیکی با بهبود نتایج کزاز مرتبط است؛ زیرا امکان کنترل اسپاسم‌ها توسط عوامل مسدودکننده عصبی - عضلانی یا دوزهای بالای آرام‌بخش‌ها را فراهم می‌کند.



نتیجه‌گیری

همان‌طور که گفتیم؛ کزاز یک بیماری بالقوه کشنده است که توسط اگزوتوکسین تتانوسپاسمین، تولید شده توسط باسیل بی‌هوازی کلستریدیوم تتانی، ایجاد می‌شود. این عفونت یک خطر عمده مرتبط با مصرف مواد مخدر تزریقی است. پیشگیری از طریق پروفیلاکسی دقیق ایمن‌سازی، می‌تواند خطر وقوع آن را تا حد زیادی کاهش دهد. در بیماران آلوده، شناسایی زودهنگام و درمان بعدی بسیار مهم است. عدم تمایل به پذیرش رفتار مصرف مواد مخدر، به دلیل انگ اجتماعی، می‌تواند مانعی برای شناسایی بیماران در معرض خطر باشد. این بیماران اغلب از پیگیری محروم می‌شوند و دوره درمان خود را کامل نمی‌کنند. علاوه بر این، ایمن‌سازی پیشگیرانه کزاز باید برای بیمارانی که وضعیت ایمن‌سازی کزاز آنها مشخص نیست، در نظر گرفته شود. از طریق آموزش مناسب به بیماران و ارائه‌دهندگان مراقبت از آنها، می‌توان عفونت‌های کزاز مرتبط با مصرف تزریقی مواد مخدر را کاهش داد.

منابع:

1. Birch, T. B. and T. P. Bleck (2019). Tetanus (Clostridium tetani). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th Edition: Volume 1-2, Elsevier: 2948–2953. e2942.
2. Raia, P. J. (2001). "Tetanus: a case study." The Journal of the American Board of Family Practice 14(3): 223–224.
3. Pérez-González, A., et al. (2022). "Tetanus, analysis of 29 cases." Medicina clínica 159(3): 147–151.
4. Cardinal, P. R., et al. (2020). "Fatal necrotizing soft-tissue infection caused by Clostridium tetani in an injecting drug user: a case report." Surgical Infections 21(5): 457–460.
5. Felter, R. A. and L. E. Zinns (2015). "Cephalic tetanus in an immunized teenager: an unusual case report." Pediatric Emergency Care 31(7): 511–513.
6. Brüggemann, H., et al. (2003). "The genome sequence of Clostridium tetani, the causative agent of tetanus disease." Proceedings of the National Academy of Sciences 100(3): 1316–1321.
7. Cardinal, P. R., et al. (2020). "Fatal Necrotizing Soft-Tissue Infection Caused by Clostridium tetani in an Injecting Drug User: A Case Report." Surgical Infections 21(5): 457–460.

