

اصول طب داخلی هاریسون

بیماری‌های عفونی (باکتریال)

ویرایش ۲۰

مؤلفان

لاری جیمسون

آنتونی فوسی

دنيس كاسپر

استفان هوسر

دن لونگو

جوزف لوسکالزو

ترجمه

دکتر عاصفه عباس‌زاده

دکتر رضا ستوده

دکتر روشنک ادهم

ویراستار

دکتر پریشاد قوام

زیر نظر

دکتر شاهین قاسمی

متخصص بیماری‌های عفونی

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

بخش ۱

تغییرات درجه حرارت بدن

تب	فصل ۱۵
تب و بثورات	فصل ۱۶
تب با منشأ ناشناخته	فصل ۱۷

بخش ۲

ملاحظات اصلی در بیماری‌های عفونی

برخورد با بیمار مبتلا به بیماری عفونی	فصل ۱۱۵
مکانیسم‌های مولکولی بیماری‌زایی میکروبی	فصل ۱۱۶
برخورد با بیمار تب‌دار بدحال مبتلا به عفونت	فصل ۱۱۷
اصول ایمن‌سازی و استفاده از واکسن	فصل ۱۱۸
توصیه‌های بهداشتی برای سفرهای بین‌المللی	فصل ۱۱۹
تغییرات آب و هوایی و بیماری‌های عفونی	فصل ۱۲۰

بخش ۳

سندرم‌های بالینی: عفونت‌های اکتسابی از جامعه

پنومونی	فصل ۱۲۱
آبسه ریوی	فصل ۱۲۲
آندوکاردیت عفونی	فصل ۱۲۳
عفونت‌های پوست، عضله و بافت همبند	فصل ۱۲۴
آرتریت‌های عفونی	فصل ۱۲۵
استئومیلیت	فصل ۱۲۶
عفونت‌ها و آبسه‌های داخل شکمی	فصل ۱۲۷
بیماری‌های اسهالی عفونی حاد و مسمومیت غذایی باکتریایی	فصل ۱۲۸
عفونت کلستریدیوم دیفیسیل، شامل کولیت پسودوممبرانو	فصل ۱۲۹
عفونت‌های دستگاه ادراری، پیلونفریت، و پروستاتیت	فصل ۱۳۰
بیماری‌های منتقله از راه جنسی: مرور کلی و رویکرد بالینی	فصل ۱۳۱
آنسفالیت	فصل ۱۳۲
مننژیت حاد	فصل ۱۳۳
مننژیت مزمن و راجعه	فصل ۱۳۴

۳۵۹	آبسه مغزی و آمپیم	فصل ۱۳۵
۳۷۰	عوارض عفونی ناشی از گزیدگی	فصل ۱۳۶

بخش ۴: سندرم‌های بالینی: عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی

۳۸۰	عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی	فصل ۱۳۷
۳۹۴	عفونت‌های دریافت‌کنندگان عضو پیوندی	فصل ۱۳۸

بخش ۵: درمان بیماری‌های باکتریال

۴۱۸	درمان و پروفیلاکسی عفونت‌های باکتریال	فصل ۱۳۹
۴۵۰	مقاومت باکتریایی به داروهای ضد میکروبی	فصل ۱۴۰

بخش ۶: بیماری‌های ناشی از باکتری‌های گرم مثبت

۴۶۴	عفونت‌های پنوموکوکی	فصل ۱۴۱
۴۸۰	عفونت‌های استافیلوکوکی	فصل ۱۴۲
۵۰۰	عفونت‌های استرپتوکوکی	فصل ۱۴۳
۵۱۷	عفونت‌های انتروکوکی	فصل ۱۴۴
۵۲۸	دیفتری و سایر عفونت‌های ایجاد شده توسط کورینه‌باکتری‌ها	فصل ۱۴۵
۵۳۸	عفونت‌های ایجاد شده توسط لیستریا منوسیتوژنز	فصل ۱۴۶
۵۴۳	کزاز	فصل ۱۴۷
۵۴۹	بو تولیسم	فصل ۱۴۸
۵۵۶	گانگرن گازی و سایر عفونت‌های کلستریدیایی	فصل ۱۴۹

بخش ۷: بیماری‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی

۵۶۸	عفونت‌های مننگوکوکی	فصل ۱۵۰
۵۸۳	عفونت‌های گنوکوکی	فصل ۱۵۱
۵۹۶	عفونت‌های هموفیلوسی و موراکسلایی	فصل ۱۵۲
۶۰۵	عفونت‌های هموفیلوس و موراکسلانگروه HACEK	فصل ۱۵۳
۶۱۲	عفونت‌های لژیونلایی	فصل ۱۵۴
۶۲۲	سیاه‌سرفه و سایر عفونت‌های بوردتلایی	فصل ۱۵۵
۶۳۰	بیماری‌های ناشی از باسیل‌های گرم منفی روده‌ای	فصل ۱۵۶
۶۵۴	عفونت‌های اکتینوباکتریایی	فصل ۱۵۷
۶۶۰	عفونت‌های هلیکوباکتر پیلوری	فصل ۱۵۸
۶۷۰	عفونت‌های ناشی از گونه‌های پseudomonas، بورخولدریا، و استنوتروفوموناس	فصل ۱۵۹
۶۸۴	سالمونلوز	فصل ۱۶۰

۶۹۷	شیگلوز	فصل ۱۶۱
۷۰۵	عفونت‌های ناشی از کمپیلوباکتر و ارگانیزم‌های مرتبط با آن	فصل ۱۶۲
۷۱۰	وبا و سایر ویبریوزها	فصل ۱۶۳
۷۲۰	بروسلوز	فصل ۱۶۴
۷۲۸	تولارمی	فصل ۱۶۵
۷۳۶	طاعون و سایر عفونت‌های یرسینیایی	فصل ۱۶۶
۷۵۳	عفونت‌های بارتونلایی، شامل بیماری خراش گربه	فصل ۱۶۷
۷۶۲	دنوووانوزیس	فصل ۱۶۸

بخش ۸ عفونت‌های باکتریال متفرقه

۷۶۷	نوکاردیوز	فصل ۱۶۹
۷۷۵	آکتینومایکوز	فصل ۱۷۰
۷۸۱	بیماری ویپل	فصل ۱۷۱
۷۸۷	عفونت‌های ناشی از ارگانیزم‌های مخلوط بی‌هوازی	فصل ۱۷۲

بخش ۹ بیماری‌های مایکوباکتریایی

۸۰۶	سل	فصل ۱۷۳
۸۴۷	جذام	فصل ۱۷۴
۸۶۱	عفونت‌های مایکوباکتریایی غیرسلی	فصل ۱۷۵
۸۶۹	داروهای ضد مایکوباکتریایی	فصل ۱۷۶

بخش ۱۰ بیماری‌های اسپیروکتی

۸۹۰	سیفلیس	فصل ۱۷۷
۹۰۴	ترپونماتوزهای بومی	فصل ۱۷۸
۹۰۹	لپتوسپیروز	فصل ۱۷۹
۹۱۸	تب راجعه	فصل ۱۸۰
۹۲۴	بورلیوز لایم	فصل ۱۸۱

بخش ۱۱ بیماری‌های ناشی از ریکتزیا، مایکوپلازما و کلامیدیا

۹۳۶	بیماری‌های ریکتریایی	فصل ۱۸۲
۹۵۵	عفونت‌های ناشی از مایکوپلازماها	فصل ۱۸۳
۹۶۱	عفونت‌های کلامیدیایی	فصل ۱۸۴

۹۷۹ نمایه

افزایش کیفیت بهداشت جهانی از طریق پیشگیری و اصلاح سبک زندگی مورد نظر همگان می‌باشد. برقراری سیستم‌های مراقبت بهداشتی می‌تواند در جهت رسیدن به هدف بالا مؤثر باشد، افزایش مقاومت باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها که عمدتاً به دلیل مصرف بی‌رویه داروهای فوق‌پیش آمده، ضرورت رسیدن به هدف فوق‌الذکر را بیش از پیش نشان می‌دهد، در این راستا شناخت دقیق از عملکرد باکتری‌ها، پاتوژن‌ها و نحوه ایجاد بیماری‌ها و مکانیزم بروز مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها را باید به‌طور دقیق شناخت.

علیرغم پیشرفت‌های شگرف در علم پزشکی همچنان در برخورد با بیمارانی عفونی با ارگانیزم‌هایی روبرو می‌شویم که به تمام یا اکثر آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم هستند و این خطر همواره زندگی میلیون‌ها انسان را که در بیمارستان‌ها بستری هستند تهدید می‌کند. و لذا عمده تلاش‌ها در راستای حذف کامل ارگانیزم‌های پاتوژن با موفقیت کامل روبرو نبوده است و این مسئله لزوم شناخت دقیق‌تر از رفتار باکتری‌ها به‌خصوص در محیط بیمارستان‌ها را بیش از پیش آشکار می‌سازد.

ترجمه فعلی هاريسون تلاشی جزئی ولی صادقانه جهت ارائه دقیق مطالب فوق به اساتید و دانشجویان محترم می‌باشد. باشد که با مطالعه این ترجمه بتوانیم نقشی کوچک اما تأثیرگذار در این راستا ایفا نماییم.

دکتر شاهین قاسمی

متخصص بیماری‌های عفونی

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران



بخش اول

تغییرات درجه حرارت بدن

تب ۱۵

Charles A. Dinarello, Reuven Porat

درجه حرارت بدن توسط هیپوتالاموس کنترل می‌شود. نورون‌های موجود در بخش قدامی پره‌آپتیک هیپوتالاموس و بخش خلفی آن دو نوع سیگنال دریافت می‌کنند: یکی از اعصاب محیطی که اطلاعات حاصل از گیرنده‌های سرما/گرمای موجود در پوست را منتقل می‌کند و دیگری از حرارت خونی که آن ناحیه را مشروب می‌سازد. این دو نوع سیگنال توسط مرکز تنظیم حرارت واقع در هیپوتالاموس، با هم تلفیق شده و درجه حرارت معمول بدن را برقرار می‌سازند. متابولیسم بدن انسان در یک محیط خنثی از نظر حرارت، گرمای بیشتری نسبت به آنچه که لازم است تا درجه حرارت مرکزی بدن در محدوده $36/5-37/5^{\circ}\text{C}$ ($97/7-99/5^{\circ}\text{F}$) برقرار گردد، ایجاد می‌کند.

علیرغم تغییرات محیط، درجه حرارت بدن بطور معمول در حد طبیعی حفظ می‌شود، زیرا مرکز تنظیم حرارت واقع در هیپوتالاموس میزان حرارت اضافی تولید شده در اثر فعالیت‌های متابولیکی عضلات و کبد را با انتشار حرارت از طریق پوست و ریه‌ها در تعادل نگه می‌دارد. بر طبق مطالعاتی که در افراد سالم ۱۸ تا ۴۰ ساله انجام گرفته است درجه حرارت متوسط دهانی $36/8 \pm 0/4^{\circ}\text{C}$ ($98/2 \pm 0/7^{\circ}\text{F}$) است که کمترین میزان آن در ساعت ۶ صبح و بیشترین میزان آن بین ساعات ۴ تا ۶ بعدازظهر است. حداکثر میزان درجه حرارت طبیعی دهانی $37/2^{\circ}\text{C}$ ($99/0^{\circ}\text{F}$) در ساعت ۶ صبح و $37/7^{\circ}\text{C}$ ($99/9^{\circ}\text{F}$) در ساعت ۴ بعدازظهر است؛ این مقادیر نشان دهنده منحنی صدک نود و نهم در افراد سالم طبیعی است. با توجه به این مطالعات، درجه حرارت صبحگاهی بیش از $37/2^{\circ}\text{C}$ ($99/0^{\circ}\text{F}$) یا درجه حرارت عصرگاهی بیش از $37/7^{\circ}\text{C}$ ($99/9^{\circ}\text{F}$) نشان دهنده تب است. تغییرات درجه حرارت طبیعی روزانه بطور معمول $0/5^{\circ}\text{C}$ ($0/9^{\circ}\text{F}$) است. با وجود این در بعضی از افراد که از یک بیماری تبادر بهبود یافته‌اند، ممکن است این تغییرات تا 1°C نیز برسد. معمولاً در جریان یک بیماری تبادر، این تغییرات روزانه درجه حرارت حفظ می‌شود، ولی معمولاً در محدوده‌ای بالاتر می‌باشد که مؤید تب در بیمار است. به نظر می‌رسد تغییرات روزانه درجه حرارت بدن در اوایل کودکی ثابت هستند؛ در مقابل در افراد مسن توانایی کمتری برای ایجاد تب وجود دارد، به طوری که ممکن است حتی در یک عفونت شدید،

صرفاً تپی نسبتاً کم وجود داشته باشد.

معمولاً درجه حرارت رکتال، $0/4^{\circ}\text{C}$ ($0/7^{\circ}\text{F}$) بیشتر از دهانی است. این کاهش احتمالاً به تنفس دهانی مربوط است که بخصوص در بیماران مبتلا به عفونت تنفسی که دارای تنفس سریع هستند عامل مهمی محسوب می‌شود. درجه حرارت قسمتهای تحتانی مری بازتابی از درجه حرارت مرکزی است. حرارت سنج‌های پرده تمپان (TM) انرژی تشعشعات حرارت را از پرده تمپان و کانال گوش که در مجاورت آن قرار دارد اندازه می‌گیرند و مقدار مطلق (شکل تنظیم نشده) یا مقداری را که بطور اتوماتیک براساس یک سری نوموگرام محاسبه شده است نشان می‌دهند. این نوموگرام‌ها به انرژی حرارتی تابشی مربوط‌اند که با دمای مرکزی واقعی بدست آمده در مطالعات بالینی مطابقت داده شده‌اند (شکل تنظیم شده). این نوع اندازه‌گیری‌ها علیرغم ساده بودنشان ممکن است بیش از درجه حرارت دهانی یا رکتال که بطور مستقیم اندازه‌گیری می‌شوند نوسانات داشته باشند. مطالعاتی که در بالغین انجام گرفته است نشان می‌دهد که درجه حرارت اندازه‌گیری شده به روش تنظیم نشده پایین‌تر از درجه حرارتی است که با حرارت سنج‌های TM به روش تنظیم شده اندازه‌گیری شده است و نیز مقادیر بدست آمده با TM به روش غیر تنظیم شده $0/8^{\circ}\text{C}$ ($1/6^{\circ}\text{F}$) کمتر از درجه حرارت‌های رکتال است.

در خانمهایی که قاعده می‌شوند، معمولاً درجه حرارت صبحگاهی در دو هفته قبل از تخمک‌گذاری پایین‌تر است؛ سپس با تخمک‌گذاری تا حدود $0/6^{\circ}\text{C}$ (1°F) بالاتر می‌رود و تا زمانیکه قاعدگی رخ دهد، بالا می‌ماند. در طول فاز لوتئال، دامنه‌ی نوسان ریتم سیرکادین^۱ یکسان باقی می‌ماند.

تب در مقابل هیپر ترمی

تب عبارتست از افزایش درجه حرارت بدن که از تغییرات طبیعی روزانه آن بیشتر شود و همراه با آن، درجه تنظیم حرارت در هیپوتالاموس (*Set point*) بالا برود (مثلاً از 37°C به 39°C). این تغییر درجه حرارت تنظیم شده بدن از حالت نرموترمیک^۲ به سطوح تبادر خیلی شبیه به تنظیم مجدد ترموستات‌های خانگی در درجات بالاتر است تا حرارت اتاق بالاتر رود. وقتی درجه حرارت تنظیم شده در هیپوتالاموس بالاتر رود، نورون‌های موجود در مرکز وازوموتور فعال شده و انقباض عروق آغاز می‌گردد. ابتدا فرد متوجه انقباض عروق در دست‌ها و پاها

1- circadian rhythm

2- Normothermic

به علت اختلال در عملکرد هیپوتالاموس بکار می‌رود. با وجود این اکثر بیماران مبتلا به آسیب‌های هیپوتالاموس دارای درجه حرارتی کمتر از حد طبیعی و نه بیش از حد طبیعی می‌باشند.

علیرغم آنکه اکثر بیماران مبتلا به افزایش درجه حرارت بدن، تب دارند، شرایطی نیز وجود دارد که در جریان آنها افزایش درجه حرارت بصورت هیپرترمی (گرم‌زدگی) بروز می‌کند. هیپرترمی یعنی افزایش کنترل نشده دمای بدن که فراتر از توانایی بدن برای از دست‌دادن گرما است. تنظیم مرکز کنترل حرارت هیپوتالاموس تغییری نمی‌کند. در مقایسه با تب در عفونتها، هیپرترمی ارتباطی با مولکولهای تب‌زا ندارد. مواجهه با گرمای بیرونی و یا تولید حرارت از منشأ درونی بدن دو مکانیسمی هستند که توسط آنها هیپرترمی می‌تواند منجر به درجه حرارت‌های داخلی بسیار بالا و خطرناک بدن شود. تولید بیش از حد حرارت، علیرغم مکانیسم‌های کنترلی فیزیولوژیک و رفتاری دمای بدن، می‌تواند به راحتی منجر به هیپرترمی شود. برای مثال انجام کار یا ورزش در محیطی با درجه حرارت بالا، سریعتر از آنکه مکانیسم‌های محیطی بدن بتوانند آن حرارت را دفع کنند، ایجاد گرما می‌کند. **برای مطالعه‌ی بیشتر درباره‌ی هیپرترمی به فصل ۴۵۵۰ مراجعه کنید.**

تشخیص تب از هیپرترمی بسیار حائز اهمیت است زیرا هیپرترمی ممکن است بسرعت منجر به مرگ گردد و به تب‌برها نیز پاسخ نمی‌دهد. در حالت اورژانس، افتراق این دو حالت از هم مشکل است. برای مثال در سپسیس سیستمیک، تب (هایپرپیرکسی) ممکن است سریعاً آغاز شده و حرارت بدن به بیش از $40/5^{\circ}\text{C}$ ($104/9^{\circ}\text{F}$) برسد. هیپرترمی معمولاً براساس وقایعی که بلافاصله باعث افزایش حرارت مرکزی بدن می‌شوند، (نظیر مواجهه با گرما یا درمان با داروهایی که تنظیم حرارتی بدن را مختل می‌کنند) تشخیص داده می‌شود. در بیمارانی که مبتلا به سندرم گرم‌زدگی هستند و یا در آنهایی که داروهایی استفاده کرده‌اند که منجر به قطع تعریق شده است، پوست داغ و خشک است. در حالیکه در تب به دلیل انقباض عروق، پوست ممکن است سرد باشد. علاوه بر این، تب‌برها قادر نیستند درجه حرارت را در هیپرترمی پایین آورند، حال آنکه هنگام تب و حتی در هایپرپیرکسی دوز کافی آسپیرین یا استامینوفن معمولاً تا حدودی منجر به کاهش درجه حرارت بدن می‌شود.

می‌شود. جریان یافتن خون از قسمت‌های سطحی بدن به طرف اعضای داخلی اساساً موجب کاهش از دست رفتن حرارت از پوست شده و فرد احساس سرما می‌کند. در اکثر تب‌ها درجه حرارت بدن 1°C تا 2°C بالا می‌رود. ممکن است در این زمان لرز بوجود آید که موجب افزایش تولید حرارت در عضلات شود. با وجود این اگر مکانیسم‌های حفظ حرارتی، درجه حرارت خون را به میزان کافی بالا برند، نیازی به لرز نیست. مکانیسم دیگر، تولید گرما بدون لرز توسط کبد می‌باشد که موجب افزایش درجه حرارت مرکزی می‌شود. در انسان، رفتارهای تطبیق‌دهنده (مثل لباس بیشتری پوشیدن یا در رختخواب قرار گرفتن) نیز با کاهش از دست‌دادن گرمای بدن موجب افزایش درجه حرارت می‌گردند. فرآیند حفظ حرارت (انقباض عروقی) و تولید حرارت (لرز) و افزایش فعالیت‌های متابولیکی گرمازا بدون لرز) تا زمانی ادامه می‌یابد که درجه حرارت خونی که نورونهای هیپوتالاموس را مشروب می‌سازد به تنظیم جدید ترموستات برسد و در این هنگام هیپوتالاموس درجه حرارت بدن در تب را با همان مکانیسمی که در حالات غیر تب‌دار متعادل می‌کند، ثابت نگه می‌دارد. وقتی که حرارت تنظیم شده جدید هیپوتالاموس مجدداً کم شود (یا به علت کاهش غلظت تب‌آورها (پيروژن‌ها) و یا به دلیل مصرف تب‌برها) فرآیند از دست رفتن حرارت از طریق وازودیلاتاسیون و تعریق آغاز می‌شود. از دست رفتن حرارت از طریق تعریق و وازودیلاتاسیون تا زمانیکه درجه حرارت خون هیپوتالاموس به حد کاهش یافته جدید برسد ادامه می‌یابد. تغییرات رفتاری (مانند درآوردن لباس) نیز از دست رفتن گرما را تسهیل می‌کنند.

تب بیش از $41/5^{\circ}\text{C}$ ($106/7^{\circ}\text{F}$) هایپرپیرکسی^۱ خوانده می‌شود. این میزان تب فوق‌العاده زیاد ممکن است در بیماران دچار عفونت‌های شدید ایجاد شود، اما معمولاً در بیمارانی که دچار خونریزی‌های سیستم عصبی مرکزی شده‌اند، اتفاق می‌افتد. قبل از عصر ظهور آنتی‌بیوتیکها تب ایجاد شده در اثر بیماری‌های مختلف عفونی بندرت از $41/1^{\circ}\text{C}$ بالاتر می‌رفت و تصور می‌شد که این "سقف حرارتی" طبیعی توسط نوروپپتیدها که به عنوان یک عامل ضد تب مرکزی عمل می‌کنند، تنظیم می‌گردد.

در بعضی موارد نادر، درجه حرارت تنظیم شده در هیپوتالاموس بعلت ضربات موضعی، خونریزی، تومور یا اختلالات عملکرد هیپوتالاموس بالا می‌رود. عبارت "تب هیپوتالاموسی" گاهی به منظور توصیف افزایش درجه حرارت

روند بیماری‌زایی تب

■ مواد تب‌زا

لفظ "تب‌زا" (پيروژن) از ریشه‌ی یونانی پیرو به معنی "آتش" مشتق شده است و به منظور توصیف هر گونه ماده‌ای بکار می‌رود که منجر به ایجاد تب می‌گردد. پیروژن‌های برونزاد که از خارج از بدن بیمار مشتق می‌شوند اغلب عبارت‌اند از فراورده‌های میکروبی، سموم میکروبی و یا خود میکروب (شامل ویروس‌ها). اندوتوکسین لیپوپولی‌ساکاریدی تولید شده از باکتری‌های گرم منفی مثال کلاسیکی از یک پیروژن با منشأ خارجی است. انتروتوکسین‌های استافیلوکوک اورئوس و توکسین‌های گروه A و B استرپتوکوک‌ها که به نام "سوپراآنتی‌ژن‌ها" نیز خوانده می‌شوند از محصولات تب‌زایی ارگانسیم‌های گرم مثبت محسوب می‌شوند. یکی از توکسین‌های استافیلوکوکی که از نظر بالینی حائز اهمیت است توکسین مولد سندرم شوک توکسیک است که از استافیلوکوک اورئوس در بیماران مبتلا به سندرم شوک توکسیک جدا شده است. توکسین‌هایی که از استافیلوکوک و استرپتوکوک بدست می‌آیند، هنگام تزریق داخل وریدی با غلظتی بین $1\mu\text{g}/\text{kg}$ تا $10\mu\text{g}/\text{kg}$ در حیوانات آزمایشگاهی ایجاد تب می‌کند. اندوتوکسین‌ها در انسان مولکول‌هایی با قدرت تب‌زایی بالا به شمار می‌روند: دوز وریدی معادل $3\text{--}2\text{ ng}/\text{kg}$ ایجاد تب، لکوسیتوز، تولید پروتئین‌های فاز حاد و علائم ژنرالیزه نظیر بدی حال عمومی در افراد داوطلب می‌نماید.

■ سیتوکین‌های تب‌زا

سیتوکین‌ها پروتئین‌های کوچکی هستند (جرم مولکولی، $10,000$ تا $20,000$ دالتون) که فرآیندهای ایمنی، التهابی و خونسازی را تنظیم می‌کنند. برای مثال افزایش لکوسیتوز که در بسیاری از عفونت‌ها با نوتروفیلی مطلق دیده می‌شود، در نتیجه سیتوکین‌های اینترلوکین ۱ (IL-1)، و IL-6 بوجود می‌آید. بعضی از سیتوکین‌ها نیز تب ایجاد می‌کنند، این مولکول‌های تب‌زا، سابقاً "تب‌زای اندوزن" خوانده می‌شدند و امروزه به آنها سیتوکین‌های تب‌زا اطلاق می‌شود. سیتوکین‌های شناخته شده تب‌زا عبارتند از: IL-1 ، IL-6 ، IL-6 فاکتور نکروز دهنده تومور^۲ (TNF)، فاکتور نوروتروپیک مزه‌ای^۳ که عضوی از خانواده‌ی IL-6 است؛ یکی از عوارض جانبی عمده‌ی درمان با $\text{IFN-}\alpha$ تب می‌باشد. هر سیتوکین با یک ژن جداگانه رمزگذاری می‌شود و نشان داده شده است که هر سیتوکین تب‌زا در حیوانات

آزمایشگاهی و در انسان ایجاد تب می‌کند. هنگامیکه IL-1 و TNF با دوز کم ($100\text{--}10\text{ ng}/\text{kg}$) به انسان تزریق شوند می‌توانند ایجاد تب کنند. در مقابل، دوزی حدود $10\mu\text{g}/\text{kg}$ از IL-6 برای ایجاد تب مورد نیاز است.

طیف وسیعی از محصولات باکتریایی و قارچی، باعث ساخت و آزادسازی سیتوکین‌های تب‌زا می‌شود. با این حال، تب ممکن است تظاهراتی از بیماری بدون عفونت میکروبی باشد، مثلاً فرآیندهای التهابی همچون پریکاردیت، تروما، سکت، و اکسیناسیون متداول می‌توانند موجب القای تولید IL-1 ، TNF و IL-6 شوند که هر یک به تنهایی یا بطور توأم هیپوتالاموس را تحریک می‌کنند تا نقطه تنظیم حرارت بدن را تا حد سطوح تبی بالا برد.

■ افزایش نقطه تنظیم حرارت هیپوتالاموس

توسط سیتوکین‌ها

در جریان تب، سطوح پروستاگلاندین E_2 (PGE_2) در بافت هیپوتالاموس و بطن سوم مغز بالا می‌رود. غلظت PGE_2 در نزدیکی اعضای عروقی دور بطنی (ارگانوم واسکولوزوم^۴ در لامیناتر مینالیس که شبکه‌هایی از مویرگ‌های بزرگ شده هستند که مراکز تنظیمی هیپوتالاموس را احاطه کرده‌اند) از سایر نواحی بیشتر است. تخریب این اعضا موجب کاهش قدرت مواد تب‌زا در ایجاد تب می‌گردد. با این حال بیشتر مطالعاتی که بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفته‌اند موفق نشده‌اند که عبور سیتوکین‌های تب‌زا از جریان خون به خود مغز را نشان دهند. بنابراین بنظر می‌رسد که مواد تب‌زا، خواه برونزاد و خواه درونزاد، با اندوتلیوم این مویرگ‌ها تعامل دارند و این تعامل، قدم اول در ایجاد تب یعنی در بالا بردن نقطه تنظیم حرارت تا حد تب است. حوادث کلیدی در ایجاد تب در شکل ۱۵-۱ آمده است. سلول‌های میلوئید و اندوتلیال عمدتاً می‌توانند سیتوکین‌های تب‌زا را ایجاد کنند. سیتوکین‌های تب‌زا نظیر IL-1 و IL-6 و TNF از این سلول‌ها آزاد شده و وارد جریان خون سیستمیک می‌شوند. این سیتوکین‌های در گردش موجب القای سنتز PGE_2 در نتیجه موجب تب می‌شود؛ PGE_2 در بافت‌های محیطی نیز توسط این سیتوکین‌ها القا می‌گردد. افزایش PGE_2 در بافت‌های محیطی، یک علت میائزی و آرتراژی غیراختصاصی است که غالباً هنگام تب وجود دارند. این طور تصور می‌شود که مقداری از PGE_2

- 1- Superantigens
- 2- Tumor Necrosis Factor
- 3- Ciliary Neurotropic Factor
- 4- Organum vasculosum

که گیرنده‌های شبیه *Toll* نامیده می‌شوند از بسیاری جهات شبیه گیرنده‌های IL-۱ هستند. گیرنده‌های IL-۱ و گیرنده‌های شبیه *Toll*، مکانیسم تبدیل سیگنال مشابهی دارند. فعال‌سازی مستقیم گیرنده‌های Toll-Like نیز منجر به افزایش تولید PGE_2 و ایجاد تب می‌شوند.

تولید سیتوکین‌ها در CNS

سیتوکین‌هایی که در مغز تولید می‌شوند ممکن است مسئول هیپرپیرکسی در خونریزی، وارد آمدن ضربه و یا عفونت CNS باشند. عفونت‌های ویروسی CNS، سلول‌های میکروگلیال و احتمالاً نورون‌ها را تحریک می‌کنند تا IL-1، TNF و IL-6 را بسازند. در حیوانات آزمایشگاهی، غلظت مورد نیاز سیتوکین برای ایجاد تب هنگام تزریق مستقیم به داخل بافت مغز یا بدن‌های آن بسیار کمتر از تزریق سیستمیک است، و بنابراین ظاهراً تولید این سیتوکین‌ها در CNS با دور زدن اعضای مجاور بطنی موجب بالارفتن درجه حرارت تنظیم شده در هیپوتالاموس می‌شود. سیتوکین‌های CNS احتمالاً مسئول هیپرپیرکسی هنگام خونریزی، وارد آمدن تروما و یا عفونت CNS می‌باشند.

رویکرد به بیمار

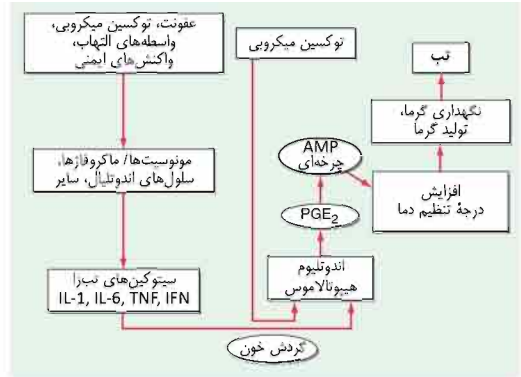
تب

معاینه فیزیکی

بایستی توجه ویژه‌ای به ترتیب وقوع حوادث مقدم بر تب (مثلاً مواجهه با سایر افراد آلوده یا ناقلین بیماری) مبذول کرد. دستگاه‌های الکترونیکی برای اندازه‌گیری دماهای دهانی، پرده صماخ و رکتوم قابل اعتمادند، اما برای نظارت بر یک بیماری تب‌دار همواره باید از یک محل ثابت دما را اندازه‌گیری کرد. به علاوه، پزشکان باید بدانند که نوزادان، بیماران مسن و افراد با نارسایی مزمن کبدی یا کلیوی و همچنین بیمارانی که گلوکوکورتیکوئید دریافت می‌کنند یا تحت درمان با داروهای آنتی‌سیتوکین قرار می‌گیرند، ممکن است به علت یک پاسخ خاموش تب، بدون وجود تب، عفونت داشته باشند.

مطالعات آزمایشگاهی

بررسی باید شامل شمارش کامل خون همراه با شمارش افتراقی سلول‌های خون به صورت دستی یا با ابزاری که بتواند



شکل ۱۵-۱ وقایع لازم برای ایجاد تب به ترتیب اولویت زمانی.

AMP= adenosin 5'-monophate; IFN= interferon;

IL= interleukin ; PGE₂= prostaglandin E₂;

TNF= tumor necrosis factor

سیستمیک از تخریب توسط ریه فرار کرده و از طریق شریان کاروتید داخلی به هیپوتالاموس می‌رسند. با این حال القای PGE_2 در مغز است که موجب افزایش نقطه تنظیم حرارت هیپوتالاموس برای حرارت مرکزی بدن می‌شود.

برای PGE_2 چهار گیرنده وجود دارد که هر کدام سلول را به نوع خاصی تحریک می‌کنند. در بین این چهار گیرنده، گیرنده سوم ($EP-3$) برای ایجاد تب الزامی است: وقتی ژن مربوط به این گیرنده را در موش حذف می‌کنند، متعاقباً تزریق IL-۱ یا اندوتوکسین تب بروز نمی‌کند. در اثر حذف ژن‌های سایر گیرنده‌های PGE_2 مکانیسم تب مختل نمی‌شود. علیرغم آنکه وجود PGE_2 برای ایجاد تب ضروری است، این ماده یک نوروترانسمیتر محسوب نمی‌شود. در عوض، آزاد شدن PGE_2 از اندوتلیوم طرف مغزی هیپوتالاموس موجب تحریک گیرنده‌های PGE_2 در سلول‌های گلیال می‌گردد و این تحریک موجب آزاد شدن سریع آدنوزین حلقوی ۵' ($cAMP$) می‌شود که یک نوروترانسمیتر است. همانطور که در شکل ۱۵-۱ نشان داده شده است آزاد شدن AMP حلقوی از سلول‌های گلیال موجب فعال شدن پایانه نورونی از مرکز تنظیم حرارت می‌گردد که تا این ناحیه امتداد دارد. اینطور تصور می‌شود که بالارفتن AMP حلقوی بطور مستقیم یا غیر مستقیم (با القای آزاد شدن نوروترانسمیترها) مسئول تغییرات نقطه تنظیم درجه حرارت هیپوتالاموس، است. در اندوتلیوم هیپوتالاموس گیرنده‌های مشخصی برای فرآورده‌های میکروبی وجود دارد. این گیرنده‌ها

ارزیابی تشخیصی فوری و جدی را در این بیماران به عمل آورد. این پاسخ تبار در بیمارانی که درمان مزمن با گلوکوکورتیکوئیدها یا داروهای ضد التهاب مثل داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) دریافت می‌کنند نیز اکت دارد.

درمان

تب

تصمیم به درمان تب

اکثر تب‌ها با عفونت‌های خود محدود همراه هستند مانند عفونت‌های ویروسی معمول. استفاده از تب‌برها در این موارد کنترااندیکاسیونی ندارد. مدرکی وجود ندارد که نشان دهد داروهای تب‌بر سرعت بهبودی را در عفونت‌های ویروسی یا باکتریال کند می‌کنند. همچنین دلیلی برای اینکه تب، بهبودی بیماری عفونی را تسهیل می‌کند و یا به عنوان یک عنصر کمکی به سیستم ایمنی عمل می‌کند نیز موجود نیست. به طور خلاصه درمان تب و علائم ناشی از آن توسط تب‌برهای معمول، ضرری نداشته و سیر بهبودی عفونت‌های شایع ویروسی و باکتریال را کند نمی‌سازد.

با این حال در مورد عفونت‌های باکتریال، قطع کردن موقت درمان ضدتب برای پی بردن به میزان اثر درمانی یک آنتی‌بیوتیک خاص روی عفونت کمک‌کننده است، علی‌الخصوص وقتی که کشت مثبتی از ارگانسیم عفونت‌زا نداشته باشیم. در تب تیفوئید، بروسلوز، لپتوسپیروز، بعضی تب‌های دارویی و تب ساختگی افزایش درجه حرارت با سرعت نبض هم‌خوانی ندارد (برادیکاردی نسبی). همان‌طور که ذکر شد، در نوزادان، افراد مسن، بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کبد یا کلیه و بیمارانی که کورتون دریافت می‌کنند ممکن است علیرغم عفونت، تب وجود نداشته باشد. در بیماران مبتلا به شوک سپتیک نیز ممکن است هیپوترمی دیده شود.

بعضی از بیماری‌های تبارالگوهای مشخصی دارند و در آنها دوره‌های تب با فواصل زمانی که در آن حرارت بدن طبیعی است از هم جدا می‌شوند. مثلاً منجر به حمله‌های تب هر سه روز یکبار می‌شود، ولی هنگام آلودگی با پلاسماویوم مالاریه هر چهار روز یکبار حمله تب دیده

سلول‌های جوان یا اشکال باند، گرانولاسیون‌های توکسیک و اجسام Dohle (سه مورد اخیر بیانگر عفونت باکتریال هستند) را شناسایی کند، باشد. در بعضی عفونت‌های ویروسی ممکن است نوتروپنی وجود داشته باشد.

از آنجایی که اغلب، سطح سیتوکین‌هایی مانند IL-1 و TNF در خون پایین‌تر از حد شناسایی تکنیک‌های متداول است یا سطوح آنها ارتباطی با تب ندارد، اندازه‌گیری سیتوکین‌های در گردش در بیماران مبتلا به تب، کاربرد اندکی دارد. ارزشمندترین اندازه‌گیری‌ها در بیماران با تب پایین یا بیماری محتمل، ESR و سطح پروتئین C واکنشی می‌باشند. این نشانگرهای روند‌های التهابی، به ویژه در شناسایی بیماری‌های پنهان کمک‌کننده‌اند. از آنجا که IL-6 موجب القای پروتئین واکنش‌دهنده C می‌شود، اندازه‌گیری IL-6 در گردش مفید است. واکنش‌گرهای فاز حاد در فصل ۲۹۷ بحث شده‌اند.

تب در دریافت‌کنندگان داروهای

ضدسیتوکین

بیمارانی که تحت درمان با رژیم دارویی ضد سیتوکین به صورت طولانی‌مدت هستند، به علت کاهش دفاع بدن در معرض خطر بالای ابتلا به عفونت باشند. به‌طور مثال، عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزس مخفی ممکن است در بیمارانی که درمان ضد TNF دریافت می‌کنند انتشار یابد. با افزایش استفاده از داروهای ضد سیتوکین برای کاهش فعالیت IL-1، IL-6، IL-12 یا TNF در بیماری‌های کرون، آرتریت روماتوئید یا پسوریازیس، توانایی این گونه درمان‌ها در مسدودکردن پاسخ تبار باید مورد توجه قرار گیرد.

ایراد مهم بالینی مصرف مزمن داروهای ضد سیتوکین، کاهش ایمنی میزبان در مقابل عفونت‌های باکتریال معمولی و عفونت‌های فرصت‌طلب از جمله م. توبرکلوزس و عفونت‌های قارچی است. استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال جهت کاهش IL-17 در پسوریازیس، خطر کاندیدیازیس سیستمیک را افزایش می‌دهد.

تقریباً در همه موارد عفونت‌های گزارش شده مرتبط با داروهای ضدتوکسین، تب جزو علائم بیماری بوده است. البته میزان اکت پاسخ تبار در این بیماران نامعلوم است. بنابراین تب با درجه پایین در بیمارانی که درمان ضد سیتوکین دریافت می‌کنند اهمیت زیادی دارد. پزشک باید

جدول 1-15 بیماری‌های خودالتهای که تب در آن‌ها ارزش تشخیصی دارد.

بیماری Still بالغین و جوانان
سندرم‌های دوره‌ای وابسته به گرایوپیرین ³ (CAPS)
تب مدیترانه‌ای فامیلی
سندرم hyper-IgD
سندرم بهجت
سندرم فعال شدن ماکروفاژی
واسکولیت کهریری با کمپلمان نرمال
میوزیت آنتی سنتتاز
سندرم PAPA*
سندرم بلو (Blau)
آرتریت نقرسی

* آرتریت پیوزنیک، پیودرماگانگرنوزوم و آکنه

است. بنابراین مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز تب‌برهای قوی هستند. میزان قدرت تب‌بری داروهای مختلف مستقیماً به مهار سیکلواکسیژناز مغزی وابسته است. استامینوفن یک مهارکننده ضعیف سیکلواکسیژناز در بافت‌های محیطی است و خاصیت ضد التهابی غیرقابل توجهی دارد؛ با وجود این استامینوفن در مغز توسط سیستم سیتوکروم p450 اکسید می‌شود و فرم اکسیده آن فعالیت سیکلواکسیژناز را مهار می‌کند. بعلاوه ممکن است مهار آنزیم دیگری در مغز یعنی مهار COX-3 توسط استامینوفن، علت خاصیت ضد تب استامینوفن باشد. به هر صورت COX-3 خارج از CNS یافت نمی‌شود.

اثر ضد تب آسپیرین خوراکی و استامینوفن در انسان برابر است. داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) نظیر ایبوپروفن و مهارکننده‌های اختصاصی COX2 نیز دارای خاصیت ضد تب عالی هستند. درمان مزمن با دوز بالای تب‌برها نظیر آسپیرین یا NSAIDها، حرارت طبیعی مرکزی بدن را پایین نمی‌آورد. بنابراین به نظر می‌رسد که PGE₂ نقشی در تنظیم حرارت طبیعی بدن ایفا نمی‌کند.

گلوکوکورتیکوئیدها به عنوان یک داروی ضد تب مؤثر در دو سطح وارد فعالیت می‌شوند. اولاً مثل مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز، با مهار کردن فعالیت فسفولیپاز A₂ که برای آزاد شدن اسید آراشیدونیک از غشا سلولی لازم است موجب

می‌شود. تب راجعه دیگر به عفونت‌های بورلیا مربوط است که متعاقب چندین روز تب، چندین روز دوره بی‌تبی هست و سپس مجدداً تب برای چندین روز عود می‌کند. الگوی تب Pel-Ebstein که ۳ تا ۱۰ روز طول می‌کشد و بدنبال آن یک دوره ۳ تا ۱۰ روزه بدون تب هست، بطور کلاسیک در هوچکین و سایر لنفوماها دیده می‌شود. در نوتروپنی دوره‌ای^۱ هر ۲۱ روز یکبار تب به همراه نوتروپنی ایجاد می‌شود. در بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی چنین حالت متناوبی برای تب وجود ندارد. اگرچه در مقایسه با تست‌های آزمایشگاهی اختصاصی و سریع، این الگوها ارزش تشخیصی محدودی دارند و یا فاقد ارزش‌اند.

درمان ضد سیتوکین برای کاهش تب در بیماری‌های خودایمنی و خودالتهای

در سیر اکثر بیماری‌های خودایمنی و همه بیماری‌های خود التهابی^۲ دوره‌ای از تب راجعه ثبت شده وجود دارد. اگرچه تب می‌تواند تظاهراتی از بیماری خودایمنی باشد، تب‌های راجعه مشخصه بیماری‌های خودالتهای‌اند (جدول 1-15). که شامل بیماری‌های ناشیایی همچون بیماری Still بالغین و جوانان، تب مدیترانه‌ای فامیلی، و سندرم hyper-IgD و همچنین بیماری‌های شایعی مثل پریکاردیت ایدیوپاتیکی و نقرس می‌باشند. در کنار تب‌های راجعه، نوتروفیلی و التهاب پرده‌های سروزی مشخصه بیماری‌های خودالتهای هستند. تب مربوط به این بیماری‌ها به طور چشم‌گیری به درمان با بلوک کردن فعالیت IL-1 با استفاده از anakinra یا canakinumab جواب می‌دهد. بنابراین آنتی‌سیتوکین‌ها، باعث کاهش تب در بیماری‌های خودایمنی و خودالتهای می‌شوند. با اینکه تب در بیماری‌های خودالتهای بواسطه IL-1 β ایجاد می‌شود، ولی بیماران به داروهای تب‌بر نیز پاسخ می‌دهند.

مکانیسم اثر تب‌برها

عملکرد مستقیم کاهش میزان PGE₂ در مرکز تنظیم حرارت هیپوتالاموس، کم کردن نقطه حرارت تنظیم شده و به تبع آن کاهش تب است. ساخت PGE₂ به میزان بروز سرشتی آنزیم سیکلواکسیژناز بستگی دارد. سوبسترای سیکلواکسیژناز عبارتست از اسید آراشیدونیک که از غشای سلولی آزاد می‌گردد و این آزاد شدن مرحله محدودکننده‌ی سنتز PGE₂

1- Cyclic neutropenia 2- autoinflammatory
3- Cryopyrin