

اصول طب داخلی هاریسون



بیماری‌های عفونی (باکتریال)

۹	.....	مقدمه
۱۱	.....	<b>بخش اول</b>
۱۲	.....	فصل ۱۸ تب
۱۸	.....	فصل ۱۹ تب و راش
۴۱	.....	فصل ۲۰ تب با منشأ ناشناخته
۵۵	.....	<b>بخش دوم</b>
۵۶	.....	فصل ۱۱۹ برخورد با بیمار مبتلا به بیماری عفونی
۷۲	.....	فصل ۱۲۰ مکانسیم‌های مولکولی پاتوژنز میکروبی
۹۵	.....	فصل ۱۲۱ ژنومیک میکروبی و بیماری‌های عفونی
۱۲۲	.....	فصل ۱۲۲ برخورد با بیمار تب‌دار بدحال مبتلا به عفونت
۱۳۸	.....	فصل ۱۲۳ اصول ایمن‌سازی و استفاده از واکسن
۱۵۳	.....	فصل ۱۲۴ توصیه‌های بهداشتی برای سفرهای بین‌المللی
۱۷۳	.....	فصل ۱۲۵ تغییرات آب و هوایی و بیماری‌های عفونی
۱۸۷	.....	<b>بخش سوم</b>
۱۸۸	.....	فصل ۱۲۶ پنومونی
۲۱۲	.....	فصل ۱۲۷ آبسه ریوی
۲۱۷	.....	فصل ۱۲۸ آندوکاردیت عفونی
۲۴۱	.....	فصل ۱۲۹ عفونت‌های پوست، عضله و بافت همبند
۲۵۳	.....	فصل ۱۳۰ آرتريت‌های عفونی
۲۶۵	.....	فصل ۱۳۱ استئومیلیت
۲۸۱	.....	فصل ۱۳۲ عفونت‌ها و آبسه‌های داخل شکمی
۲۹۴	.....	فصل ۱۳۳ بیماری‌های اسهالی عفونی حاد و مسمومیت غذایی باکتریایی
۳۰۶	.....	فصل ۱۳۴ عفونت کلستری‌دیوئیدس دیفیسیل، شامل کولیت پسودوممبرانو
۳۱۴	.....	فصل ۱۳۵ عفونت‌های دستگاه ادراری، پیلونفریت، و پروستاتیت
۳۲۸	.....	فصل ۱۳۶ بیماری‌های منتقله از راه جنسی: مرور کلی و رویکرد بالینی
۳۵۹	.....	فصل ۱۳۷ آنسفالیت
۳۷۳	.....	فصل ۱۳۸ مننژیت حاد
۳۹۲	.....	فصل ۱۳۹ مننژیت مزمن و راجعه
۴۰۶	.....	فصل ۱۴۰ آبسه مغزی و آمپیم
۴۱۸	.....	فصل ۱۴۱ عوارض عفونی ناشی از گزیدگی

بخش چهارم	سندرم‌های بالینی: عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی.....	۴۲۹
فصل ۱۴۲	عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی.....	۴۳۰
فصل ۱۴۳	عفونت‌های دریافت‌کنندگان عضو پیوندی.....	۴۴۵
بخش پنجم	بیماری‌های باکتریال.....	۴۶۹
فصل ۱۴۴	درمان و پروفیلاکسی عفونت‌های باکتریال.....	۴۷۰
فصل ۱۴۵	مقاومت باکتریایی به داروهای ضد میکروبی.....	۵۰۰
بخش ششم	بیماری‌های ناشی از باکتری‌های گرم مثبت.....	۵۱۳
فصل ۱۴۶	عفونت‌های پنوموکوکی.....	۵۱۴
فصل ۱۴۷	عفونت‌های استافیلوکوکی.....	۵۳۰
فصل ۱۴۸	عفونت‌های استرپتوکوکی.....	۵۵۰
فصل ۱۴۹	عفونت‌های انتروکوکی.....	۵۶۸
فصل ۱۵۰	دیفتری و سایر عفونت‌های ایجاد شده توسط کورینه‌باکتری‌ها.....	۵۷۹
فصل ۱۵۱	عفونت‌های لیستریا منوسیتوزنز.....	۵۹۰
فصل ۱۵۲	کزاز.....	۵۹۵
فصل ۱۵۳	بوتولیسم.....	۶۰۲
فصل ۱۵۴	گانگرن گازی و سایر عفونت‌های کلستریدیایی.....	۶۱۳
بخش هفتم	بیماری‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی.....	۶۲۵
فصل ۱۵۵	عفونت‌های مننگوکوکی.....	۶۲۶
فصل ۱۵۶	عفونت‌های گنوکوکی.....	۶۴۱
فصل ۱۵۷	عفونت‌های هموفیلوسی و موراکسلایی.....	۶۵۵
فصل ۱۵۸	عفونت‌های هموفیلوس و موراکسل‌گروه HACEK.....	۶۶۵
فصل ۱۵۹	عفونت‌های لژیونلایی.....	۶۷۳
فصل ۱۶۰	سیاه‌سرفه و سایر عفونت‌های بوردتلائی.....	۶۸۵
فصل ۱۶۱	بیماری‌های ناشی از باسیل‌های گرم منفی روده‌ای.....	۶۹۳
فصل ۱۶۲	عفونت‌های آسینتوباکتریایی.....	۷۲۱
فصل ۱۶۳	عفونت‌های هلیکوباکتر پیلوری.....	۷۲۹
فصل ۱۶۴	عفونت‌های ناشی از گونه‌های پسودومونا، بورخولدريا، و استنوتروفوموناس.....	۷۳۹
فصل ۱۶۵	سالمونلوز.....	۷۵۵
فصل ۱۶۶	شیگلوز.....	۷۶۹
فصل ۱۶۷	عفونت‌های ناشی از کمپیلوباکتر و ارگانسیم‌های مرتبط با آن.....	۷۷۷
فصل ۱۶۸	وبا و سایر ویبریوزها.....	۷۸۳
فصل ۱۶۹	بروسلوز.....	۷۹۴
فصل ۱۷۰	تولارمی.....	۸۰۲
فصل ۱۷۱	طاعون و سایر عفونت‌های یرسینیایی.....	۸۱۱
فصل ۱۷۲	عفونت‌های بارتونلایی، شامل بیماری خراش‌گره.....	۸۲۹

فصل ۱۷۳ دنوووانوزیس ..... ۸۳۹

**بخش هشتم عفونت‌های باکتریال متفرقه ..... ۸۴۳**

فصل ۱۷۴ نوکاردیوز ..... ۸۴۴

فصل ۱۷۵ آکتینومایکوز ..... ۸۵۲

فصل ۱۷۶ بیماری ویپل ..... ۸۵۹

فصل ۱۷۷ عفونت‌های ناشی از ارگانسیم‌های مخلوط بی‌هوازی ..... ۸۶۷

**بخش نهم بیماری‌های میکوباکتریایی ..... ۸۸۵**

فصل ۱۷۸ سل ..... ۸۸۶

فصل ۱۷۹ جذام ..... ۹۳۳

فصل ۱۸۰ عفونت‌های میکوباکتریایی غیرسلی ..... ۹۵۶

فصل ۱۸۱ داروهای ضد میکوباکتریایی ..... ۹۶۴

**بخش دهم بیماری‌های اسپروکتی ..... ۹۸۵**

فصل ۱۸۲ سیفلیس ..... ۹۸۶

فصل ۱۸۳ تریپونماتوزهای بومی ..... ۱۰۰۱

فصل ۱۸۴ لپتوسپیروز ..... ۱۰۰۶

فصل ۱۸۵ تب راجعه و بیماری بورلیا میاموتی ..... ۱۰۱۵

فصل ۱۸۶ بورلیوز لایم ..... ۱۰۲۲

**بخش یازدهم بیماری‌های ناشی از ریکتزیا، میکوپلاسما و کلامیدیا ..... ۱۰۳۳**

فصل ۱۸۷ بیماری‌های ریکتریایی ..... ۱۰۳۴

فصل ۱۸۸ عفونت‌های ناشی از میکوپلاسماها ..... ۱۰۵۳

فصل ۱۸۹ عفونت‌های کلامیدیایی ..... ۱۰۶۰

نمایه ..... ۱۰۷۹



## بخش اول

### تغییرات درجه حرارت بدن

## تب ۱۸



Neeraj K. Surana, Charles A. Dinar  
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 می‌کنند 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. طبق مطالعه‌ای بر روی بیش از ۳۵ هزار فرد بالای ۱۸ سال در ویزیت‌های روتین، میانگین دمای دهانی  $36/6^{\circ}\text{C}$  (دامنه اطمینان ۹۵٪:  $35/7-37/3^{\circ}\text{C}$ ) بوده است. در سایه‌ی این مطالعه، تب به صورت دمای بالاتر از  $37/4^{\circ}\text{C}$  (بالای  $99/3^{\circ}\text{F}$ )، به عنوان صدک ۹۹ افراد سالم، تعریف می‌شود. حائز اهمیت است که دمای بالاتر محیط با دمای پایه‌ی بالاتر مرتبط هستند. به علاوه، دمای بدن تغییرات روزانه و فصلی دارد که در ساعت ۸ صبح و تابستان کمتر و در ۴ عصر و زمستان بیشتر است. همچنین دمای پایه تحت تأثیر سن ( $0/2^{\circ}\text{C}$  کاهش با هر ۱۰ سال افزایش سن)، ویژگی‌های جمعیت شناختی (زنان آفریقایی - آمریکایی دمای  $0/52^{\circ}\text{C}$  بالاتری نسبت به مردان سفید دارند) و ناخوشی‌های همراه (سرطان با افزایش  $0/2^{\circ}\text{C}$  دمای بدن همراه است؛ هیپوتیروئیدی با دماهای  $0/1^{\circ}\text{C}$  کمتر همراه است) قرار می‌گیرد. پس از کنترل از نظر سن، جنس، نژاد، علائم حیاتی و ناخوشی‌های همراه، افزایش  $0/15^{\circ}\text{C}$  دمای پایه به معنای  $0/52$  درصد افزایش در مرگ و میر یک ساله است.

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  $0/6^{\circ}\text{C}$  ( $1^{\circ}\text{F}$ ) بالاتر می‌رود و تا زمانیکه قاعدگی رخ دهد، بالا می‌ماند. در طول فاز لوتئال، دامنه‌ی نوسان ریتم سیرکادین<sup>۱</sup> یکسان باقی می‌ماند.

## تب در مقابل هیپرترمی

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  $37^{\circ}\text{C}$  به  $39^{\circ}\text{C}$ ). این تغییر درجه حرارت تنظیم شده بدن از حالت "نرموترمیک"<sup>۲</sup> به سطوح تبادلی 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 می‌شود. جریان یافتن خون از قسمت‌های سطحی بدن به طرف اعضای داخلی اساساً موجب کاهش از

1- circadian rhythm

2- Normothermic

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 هیپوتاموس 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 رفتار 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 ۴۶۵ 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 (هایپریرکسی) 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 هیپریرکسی دوز کافی آسپیرین یا استامینوفن معمولاً تا حدودی منجر به کاهش درجه حرارت بدن می‌شود.

## روند بیماری‌زایی تب

### ■ مواد تب‌زا

لفظ "تب‌زا" (پیروزن) از ریشه‌ی یونانی پیرو به معنی "آتش"

دست رفتن حرارت از پوست شده و فرد احساس سرما می‌کند. در اکثر تب‌ها درجه حرارت بدن  $1^{\circ}\text{C}$  تا  $2^{\circ}\text{C}$  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 (پیروزن‌ها) 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 زمانی که 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  $41.5^{\circ}\text{C}$  ( $>106.7^{\circ}\text{F}$ ) هیپریرکسی<sup>۱</sup> خوانده می‌شود. این میزان تب فوق‌العاده زیاد ممکن است در بیمارانی 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 به علت اختلال در عملکرد هیپوتالاموس بکار می‌رود. با وجود این اکثر بیماران مبتلا به آسیب‌های هیپوتالاموس دارای درجه

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 فرآورده‌های 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"<sup>۱</sup> نیز خوانده می‌شوند از محصولات تب‌زای 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 فرایندهای 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 ( $\text{IL-1}$ )، و  $\text{IL-6}$  بوجود می‌آید. بعضی از سیتوکین‌ها نیز تب ایجاد می‌کنند، این مولکول‌های تب‌زا، سابقاً "تب‌زای اندوژن" خوانده می‌شدند و امروزه به آنها سیتوکین‌های تب‌زا اطلاق می‌شود. سیتوکین‌های شناخته شده تب‌زا عبارتند از:  $\text{IL-1}$ ،  $\text{IL-6}$ ، فاکتور نکروز دهنده تومور<sup>۲</sup> ( $\text{TNF}$ )، فاکتور نوروتروپیک مژه‌ای<sup>۳</sup> که عضوی از خانواده‌ی  $\text{IL-6}$  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  $\text{IL-1}$  و  $\text{TNF}$  با دوز کم ( $10\text{--}1 \text{ ng}/\text{kg}$ ) به انسان تزریق شوند می‌توانند ایجاد تب کنند. در مقابل، دوزی حدود  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  از

$\text{IL-6}$  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 فرایندهای التهابی همچون پریکاردیت، تروما، سکت، و واکسیناسیون متداول می‌توانند موجب القای تولید  $\text{IL-1}$ ،  $\text{TNF}$  و  $\text{IL-6}$  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  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ ) در بافت هیپوتالاموس و بطن سوم مغز بالا می‌رود. غلظت  $\text{PGE}_2$  در نزدیکی اعضای عروقی دور بطنی (ارگانوم واسکولوز<sup>۴</sup> 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 ۱-۱۸ آمده است. سلول‌های میلوئید و اندوتلیال عمدتاً می‌توانند سیتوکین‌های تب‌زا را ایجاد کنند. سیتوکین‌های تب‌زا نظیر  $\text{IL-1}$  و  $\text{IL-6}$  و  $\text{TNF}$  از این سلولها آزاد شده و وارد جریان خون سیستمیک می‌شوند. این سیتوکین‌های در گردش موجب القای سنتز  $\text{PGE}_2$  و در نتیجه موجب تب می‌شود؛  $\text{PGE}_2$  در بافت‌های محیطی نیز توسط این سیتوکین‌ها القا می‌گردد. افزایش  $\text{PGE}_2$  در بافت‌های محیطی، یک علت میالژی و آرتراژی غیراختصاصی است که غالباً هنگام تب وجود دارند. این طور تصور می‌شود که مقداری از  $\text{PGE}_2$  سیستمیک از تخریب توسط ریه فرار کرده و از طریق شریان کاروتید داخلی به هیپوتالاموس می‌رسند. با این حال القای  $\text{PGE}_2$  در مغز است که موجب افزایش نقطه تنظیم

1- Superantigenes

2- Tumor Necrosis Factor

3- Ciliary Neurotropic Factor

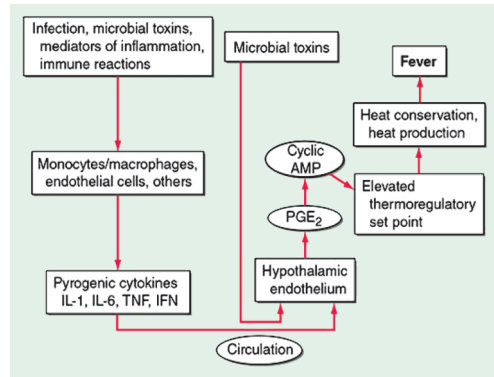
4- Organum vasculosum



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 بطن‌های 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.



شکل ۱۸-۱ وقایع لازم برای ایجاد تب به ترتیب اولویت زمانی. AMP=adenosin 5'-monophate; IFN=interferon; IL=interleukin;  $PGE_2$ =prostaglandin  $E_2$ ; necrosis factor TNF=tumor

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-1 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 '5- مونوفسفات (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 که گیرنده‌های شبیه Toll نامیده می‌شوند از بسیاری جهات شبیه گیرنده‌های IL-1 هستند. گیرنده‌های IL-1 و گیرنده‌های شبیه Toll، مکانیسم تبدیل سیگنال مشابهی دارند. فعال‌سازی مستقیم گیرنده‌های Toll-Like نیز

### رویکرد به بیمار

#### تب

#### شرح حال و معاینه فیزیکی

طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها با تب به عنوان تظاهر اصلی خود را نشان می‌دهند و یک شرح حال دقیق به افتراق بین این دسته‌های بزرگ کمک می‌کند (جدول ۱۸-۱). 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 تبادار 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 سلول‌های جوان یا اشکال باند، گرانولوسایون‌های توکسیک و

## جدول ۱۸-۱ دسته‌های بیماری که با نشانه تب مشخص

می‌شوند

بیماری‌های عفونی
اختلالات خودایمنی و التهابی غیرعفونی
سرطان
مرتبط با دارو (مثلاً، تب واکسن و دارو)
اختلالات درون‌ریز (مثلاً، هیپرتیروئیدی)
اختلال عملکرد داخلی هیپوتالاموس

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 افت پاسخ تب‌دار در این بیماران نامعلوم است. بنابراین تب با درجه پایین در بیمارانی که درمان ضد سیتوکین دریافت می‌کنند اهمیت زیادی دارد. پزشک باید ارزیابی تشخیصی فوری و جدی را در این بیماران به عمل آورد. این پاسخ تب‌دار در بیمارانی که درمان مزمن با گلوکوکورتیکوئیدها یا داروهای ضد التهاب مثل داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) دریافت می‌کنند نیز افت دارد.

## درمان

## تب

## تصمیم به درمان تب

در مورد تصمیم برای درمان تب، لازم است به یاد داشته باشیم که تب به خودی خود یک بیماری نیست: یک پاسخ معمولی به آشفتگی در فیزیولوژی طبیعی می‌باشد. تب‌ها با عفونت‌های خود محدود همراه هستند مانند عفونت‌های ویروسی معمول. استفاده از تب‌برها در این موارد کنتراندیکاسیونی 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 ارگانیزم عفونت‌زا نداشته باشیم. در تب تیفوئید، بروسلوز، لیتوسپیروز، بعضی تب‌های دارویی و تب ساختگی افزایش درجه حرارت با سرعت نبض هم‌خوانی ندارد (برادیکاردی نسبی)، همان‌طور

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 ۳۰۴ 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 مایکوپلازما یا کتریوم توپرکلوزیس 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، آرتريت روماتوئید یا پسوریازیس، توانایی این گونه درمان‌ها در مسدودکردن پاسخ تب‌دار 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. توپرکلوزیس و

بیماری‌های خودالتهاپی 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 خودالتهاپی می‌شوند. با اینکه تب در بیماریهای خودالتهاپی بواسطه IL-1 $\beta$  ایجاد می‌شود، ولی بیماران به داروهای تب‌بر نیز پاسخ می‌دهند.

### مکانیسم اثر تب‌برها

عملکرد مستقیم کاهش میزان PGE<sub>2</sub> در مرکز تنظیم حرارت هیپوتالاموس، کم کردن نقطه حرارت تنظیم شده و به تبع آن کاهش تب است. ساخت PGE<sub>2</sub> 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 PGE<sub>2</sub> است. بنابراین مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز تب‌برهای قوی هستند. میزان قدرت تب‌بری داروهای مختلف مستقیماً به مهار سیکلواکسیژناز مغزی وابسته است. استامینوفن یک مهار کننده ضعیف سیکلواکسیژناز در بافتهای محیطی است و خاصیت ضد التهابی غیرقابل توجهی دارد؛ با وجود این استامینوفن در مغز توسط سیستم سیتوکروم p450 اکسیده می‌شود و فرم اکسیده آن فعالیت سیکلواکسیژناز را مهار می‌کند. علاوه 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 PGE<sub>2</sub> نقشی در تنظیم حرارت طبیعی بدن ایفا نمی‌کند.

گلوکوکورتیکوئیدها به عنوان یک داروی ضد تب مؤثر در دو سطح وارد فعالیت می‌شوند. اولاً مثل مهار کننده‌های سیکلواکسیژناز، با مهار کردن فعالیت فسفولیپاز A<sub>2</sub> که برای

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 سیتیک نیز ممکن است هیپوترمی دیده شود.

بعضی از بیماریهای تب‌دار الگوهای 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 پلاسمودیم مالاریه هر چهار روز یکبار حمله تب دیده 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 بدنال آن یک دوره ۳ تا ۱۰ روزه بدون تب هست، بطور کلاسیک در هوچکین و سایر لنفوم‌ها دیده می‌شود. در نوتروپنی دوره‌ای<sup>۱</sup> هر ۲۱ روز یکبار تب به همراه نوتروپنی ایجاد می‌شود. همچنین تعدادی سندروم تب دوره‌ای (مثلاً، تب خانوادگی مدیترانه‌ای، سندروم دوره‌ای مرتبط با گیرنده [TRAPS] [TNF]) که از نظر تناوب، طول مدت حمله، الگوی ویژگی‌های بالینی، علل ژنتیکی و درمان‌ها با هم متفاوت هستند (فصل ۳۶۹). شناخت این تفاوت‌های بالینی می‌تواند آزمایش‌های تشخیصی برای تأیید تشخیص و هدایت درمان را متناسب کند.

### درمان ضد سیتوکین برای کاهش تب در

#### بیماری‌های خودایمنی و خودالتهاپی

تب راجعه در مراحل از بیشتر بیماری‌های خودایمنی و بسیاری از بیماری‌های خودالتهاپی دیده می‌شود که شامل سندروم‌های تب دوره‌ای و اختلالات اینفلاموزوم (مثلاً، NLRP3، پیرین) و سایر اجزای سیستم ایمنی ذاتی می‌شود (فصل ۳۴۹). اگرچه تب می‌تواند تظاهراتی از بیماری خودایمنی باشد، تب‌های راجعه مشخصه بیماری‌های خودالتهاپی‌اند. که شامل بیماریهای ناشیایی همچون بیماری Still بالغین و جوانان، تب مدیترانه‌ای فامیلی، و سندرم hyper-IgD و همچنین بیماری‌های شایعی مثل پریکارдит ایدیوپاتیک و نقرس می‌باشند. در کنار تب‌های راجعه، نوتروفیلی و التهاب پرده‌های سروزی مشخصه

آزاد شدن اسید آراشیدونیک از غشا سلولی لازم است موجب کاهش میزان سنتز  $\text{PGE}_2$  می‌شود. ثانیاً، گلوکوکورتیکوئیدها نسخه‌برداری mRNA را برای سیتوکین‌های تب زا بلوکه می‌کنند. مدارک تجربی کمی وجود دارند که نشان می‌دهند مهارگران COX-2 و ایبوپروفن تولید IL-6 القا شده توسط IL-1 را کاهش می‌دهند، ممکن است این مسأله دلیلی برای خاصیت ضد تب NSAIDs باشد.

### رژیم دارویی برای درمان تب

هدف از درمان تب در درجه اول کاهش نقطه تنظیم حرارت هیپوتالاموس و در درجه دوم تسهیل دفع حرارت می‌باشد. پایین آوردن تب به کمک تب‌برها موجب کاهش علائم سیستمیک نظیر سردرد، میالژی، و آرتالژی نیز می‌گردد. آسپیرین خوراکی و NSAIDsها تب را به نحو مؤثری پایین می‌آورند ولی می‌توانند آثار جانبی سوئی بر پلاکت‌ها و سیستم گوارشی داشته باشند. بنابراین، استامینوفن به سایر تب‌برها ارجح است. در بچه‌ها حتماً باید از استامینوفن یا ایبوپروفن خوراکی استفاده کرد، زیرا آسپیرین احتمال ایجاد سندرم Reye را زیاد می‌کند. اگر بیماری نمی‌تواند ضد تب خوراکی مصرف کند، می‌توان از NSAIDsهای تزریقی و شیاف‌های رکتال تب‌برهای مختلف استفاده کرد.

درمان تب در بعضی از بیماران قویاً توصیه می‌شود. تب نیاز به اکسیژن را افزایش می‌دهد (به ازاء هر یک درجه حرارت که از  $37^{\circ}\text{C}$  بیشتر شود، مصرف اکسیژن ۱۳٪ اضافه می‌شود) و این می‌تواند موجب بدتر شدن شرایط در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی، نارسایی عملکرد مغزی و یا نارسایی تنفسی شود. بچه‌هایی که سابقه تشنج یا بدون تب دارند باید شدیداً مورد درمان ضد تب قرار گیرند علیرغم آنکه مشخص نیست چه عاملی موجب بروز تشنج در اثر تب می‌شود و هیچگونه ارتباطی بین میزان افزایش درجه حرارت و شروع تشنج تب‌دار در بچه‌های مستعد وجود ندارد.

در هیپرپیرکسی استفاده از ملحفه‌های خنک کننده، پایین آوردن درجه حرارت را تسهیل می‌کند؛ با وجود این نباید آنها را بدون استفاده از تب‌برهای خوراکی بکار برد. در بیماران مبتلا به هیپرپیرکسی که بیماری CNS یا ضربه به CNS (خونریزی CNS) دارند، پایین آوردن درجه حرارت مرکزی باعث تسکین اثرات زیان‌آور افزایش حرارت بر روی مغز می‌شود.

**درمان هیپرترمی در فصل ۴۶۵ بحث شده است.**

### منابعی برای مطالعه بیشتر

- Dinarello CA et al: Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nature Rev* 11:633, 2012.
- Gattorno M et al: Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 78:1025, 2019.
- Kullenberg T et al: Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatology* 55:1499, 2016.
- Sakkat A et al: Temperature control in critically ill patients with fever: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* 61:89, 2021.



## ۱۹ تب و راش

Elaine T. Kaye, Kenneth M. Kaye

در بیماریهای حادی که با تب و راش همراهند اغلب پزشک با مشکل تشخیصی بزرگی روبروست. ظاهر مشخص بثورات که با سندرم بالینی خاصی هم‌خوانی دارد، ممکن است تشخیص سریع و در نتیجه درمان و نجات جان بیمار و یا کنترل شدید عفونت را تسهیل سازد. **تصویر بسیاری از فصل بحث می‌شوند، A1 راشهایی که در این فصل موجود است.**

### رویکرد به بیمار

#### تب و راش

شرح حال کامل بیمارانی که با تب و بثورات مراجعه می‌کنند باید شامل بدست آوردن اطلاعات مربوطه زیر باشد: وضعیت ایمنی، داروهایی که در طول ماه گذشته دریافت شده است، سوابق مسافرت‌های خاص، وضع ایمنیزاسیون، تماس با حیوانات خانگی یا سایر حیوانات، سابقه نیش یا گاز حیوانات (به ویژه بندپایان)، رژیم غذایی اخیر، وجود اختلالات قلبی، وجود پروتز در بدن، تماس‌های اخیر با افراد بیمار، و تماس با بیماریهای منتقل شونده از راه جنسی. شرح حال باید شامل محل شروع بثورات و جهت و سرعت انتشار آن باشد.

پوستی موضعی (مانند سلولیت، زرد زخم) که ممکن است با تب نیز همراه باشند نمی‌شود (فصل ۱۲۹). این فصل قصد ندارد شامل تمام موارد باشد اما بیماری‌های مهم‌تر و شایع‌تر را که با تب و راش همراهند پوشش می‌دهد. ذیلاً بثورات پوستی براساس شکل ظاهری و نحوه انتشارشان در بدن دسته‌بندی می‌شوند. به منظور برآورده کردن اهداف عملی این سیستم تقسیم‌بندی براساس شایعترین تظاهرات بیماریها نهاده شده است. با این حال، ممکن است در سیر بیماری شکل بثورات تغییر یابد. تظاهرات بیماری بثوری دستخوش تغییرات زیادی است (فصل ۵۸). برای مثال پتشی‌های کلاسیک تب منقوط کوه‌های راکی<sup>۱</sup> (فصل ۱۸۷) ممکن است که در ابتدا شامل ماکولهای اریتماتوز قابل سفید شدن باشد که در نواحی محیطی پخش شده است؛ ولی گاهی بثورات همراه با RMSF ممکن است علامت برجسته‌ای نبوده و یا اصلاً وجود نداشته باشد.

بیماریهایی که با بثورات و تب همراهند را می‌توان برحسب نوع بثورات تقسیم‌بندی کرد؛ ماکولوپاپولر با انتشار مرکزی، محیطی، اریتماتوز توام با پوسته‌ریزی، وزیکولوبولوس، کهیری، ندولر، پورپوریک، زخمی یا دارای اسکار. بیماری‌ها با همین دسته‌بندی در جدول ۱۹-۱ فهرست‌بندی شده‌اند و به بسیاری از آنها در متن اشاره شده است. برای بحث دقیق‌تر در مورد هر یک از بیماریهای همراه با بثورات، خواننده باید به فصل مربوط به هر یک از بیماریها مراجعه کند (فصل‌های مرجع در متن ذکر شده و در جدول ۱۹-۱ فهرست‌بندی شده‌اند).

### ■ بثورات ماکولوپاپولار با توزیع مرکزی

بثوراتی که توزیع مرکزی دارند یعنی ضایعاتی که در درجه اول در تنه دیده می‌شوند، شایع‌ترین نوع بثورات هستند. بثورات سرخک<sup>۲</sup> تا ۳ روز پس از بیماری در خط رویش مو ظاهر شده و به طرف پایین بدن حرکت می‌کند ولی کف دست و پا را نمی‌گیرند (شکل ۱-۱۹؛ همچنین شکل A1-P3 را ببینید) (فصل ۲۰۵). این بثورات با ضایعات مشخص اریتماتوز شروع می‌شوند و در حین پخش شدن به هم می‌پیوندند. نقاط Koplik (ضایعات سفید یا مایل به آبی با قطر ۱ تا ۲ میلی‌متر، با یک هاله اریتماتوز در مخاط دهان)

### معاینه فیزیکی

در معاینه بالینی کامل باید توجه کافی به بثورات داشت و ظاهر برجسته آن را بدقت مورد ارزیابی قرار داده و شرح داد. ابتدا، باید نوع ضایعه بثوری را معین کرد. ماکول‌ها ضایعات مسطحی هستند که با یک ناحیه با رنگ متفاوت از اطراف مشخص می‌گردند (یعنی یک اریتم قابل سفید شدن). پاپول‌ها ضایعاتی برجسته و سفت هستند با قطری کمتر از ۵ میلی‌متر؛ پلاک‌ها ضایعاتی هستند با قطر بیش از ۵ میلی‌متر با سطحی صاف و سکویی شکل و ندول‌ها ضایعاتی با قطر بیش از ۵ میلی‌متر هستند که شکل گردتری دارند. کهیرها (hives و Urticaria) پاپولها یا پلاک‌هایی هستند به رنگ صورتی روشن و ممکن است با بزرگ شدن حلقوی (شبيه حلقه) به نظر برسند؛ کهیرهای کلاسیک (غیر واسکولیتی) موقتی و گذرا بوده و حضورشان در هر محل مشخصی بیش از ۲۴ ساعت طول نمی‌کشد. وزیکول‌ها (۵mm < حای و بولها) <mm ضایعاتی برجسته و مدور و مایع هستند. پوستول‌ها ضایعاتی برجسته‌اند که حاوی اگزودای چرکی هستند؛ ممکن است سیر بعضی بیماریهای وزیکولر نظیر آبله‌مرغان و تبخال به سمت ایجاد پوستول پیش رود. پورپورای غیرقابل لمس<sup>۱</sup> ضایعه‌ای است مسطح که به علت خونریزی زیر پوستی ایجاد می‌گردد؛ اگر قطر آن کمتر از ۳mm باشد ضایعه به نام پتشی و اگر بیش از ۳mm باشد به نام اکیموز خوانده می‌شود. پورپورای قابل لمس ضایعه برجسته‌ای است که به علت التهاب دیواره عروقی (واسکولیت) و متعاقب آن خونریزی ایجاد می‌شود. زخم یا ulcer به ایجاد نقصی در پوست اطلاق می‌شود که حداقل تا لایه فوقانی درم گسترش یافته است و اسکار<sup>۲</sup> (tâche noire) یک ضایعه نکروتیک است که با دلمه‌ای سیاه پوشیده شده است.

سایر خصوصیات بثورات عبارتند از: ترکیب‌بندی آن (یعنی حلقوی یا هدف شکل بودن)، نحوه آرایش آنها و انتشارشان (یعنی مرکزی یا محیطی).

برای بحث‌های بیشتر به فصول ۵۶ و ۵۸ و ۱۲۲ و ۱۲۹ مراجعه کنید.

### ■ طبقه‌بندی بثورات

در این فصل بثوراتی مورد بحث قرار می‌گیرند که به نوعی بازتابی از یک بیماری سیستمیک هستند ولی شامل بثورات

1- Nonpalpable purpura 2- eschar

3- Rocky Mountain Spotted Fever

جدول ۱۹-۱. بیماریهایی که با تب و بثورات همراهند		شرح	
نام بیماری	علت بیماری		
<b>بثورات ماکولوپاپولر منتشر در نواحی مرکزی بدن</b>			
منگولوکسمی حاد <sup>a</sup>	-	-	-
سندرم افزایش حساسیتی ناشی از دارو / واکنش دارویی با آنزیموفیلی و علائم سببستیک (DIHS/DRESS) <sup>b</sup> ؛ chikungunya <sup>c</sup> ؛ COVID-19 <sup>c</sup>	-	-	-
سرک (بیماری اول) (شکل ۱۹-۱، شکل ۱۹-۲، شکل ۱۹-۳)	پارامیکسوپوروس	ضایعات مشخص که با انتشار بثورات از خط رویش مو به طرف پایین به هم متصل می شوند و در کف دست و پا دیده نمی شود سه روز یا بیشتر طول می کشند. لکههای koplik از خط رویش سر به پایین گسترش می یابد و با انتشار نواحی قبلی پاک می شوند. لکههای forschheimer	افراد این نشده
سرچجه (سرک آلمانی، بیماری سوم) (شکل ۱۹-۴)	توگلاویروس	از خط رویش سر به پایین گسترش می یابد و با انتشار نواحی قبلی پاک می شوند. لکههای forschheimer	افراد ایمنیزه نشده
اریتم عفونی (بیماری پنجم) (شکل ۱۹-۱)	پاروویروس B19 انسانی	گونه‌های سیلی خورده به رنگ قرمز روشن که بدنبال آن بثورات شبکه‌ای تور مانند که شدید و ضعیف می شوند و سه هفته طول می کشد. ایجاد می گردد. ندرتاً سندرم پاپولوپوریتریک دستکش - جوراب در دست و پا دیده می شود.	اکثر در بچه‌ها بین ۱۲-۲ سال شایعتر است و در زمستان و بهار رخ می دهد
اگزانتم سونیتوم (rosolia - بیماری ششم) (شکل ۱۹-۱) (شکل ۱۹-۵)	ویروس هرپس ۶ انسانی و ویروس هرپس ۷ انسانی	بثورات منتشر ماکولوپاپولر در تنه و گردن. در عرض ۲ روز از بین می رود	معمولاً بچه‌های >۳ سال را گرفتار می کند
عفونت اولیه HIV (شکل ۱۹-۶)	HIV	ماکول‌ها و پاپولهای منتشر غیر اختصاصی عمدتاً در قسمت فوقانی قفسه سینه، صورت و یقه که ممکن است زخم‌های دهانی یا تناسلی کهبیری یا وزیکولی در بعضی موارد دیده می شود	افراد که اخیراً مبتلا به عفونت HIV شده‌اند

گروه مبتلا/

عوامل ایدئوپوریک

سندرم بالینی

فصل

۱۵۵

۶۰

۲۰۵

۲۰۶

۱۹۷

۱۹۵

۲۰۲

## جدول ۱۹-۱ بیماریهایی که با تب و بیثورات همراهند (ادامه)

فصل	سندرم بالینی	گروه مبتلا/ عوامل اپیدمیولوژیک	شرح	علت بیماری	نام بیماری
۱۹۴	هسپاتواسپائونومگالی، فاز نژیت، لنفادنوپاتی گردنی، لنفوسیتوز آتیپیک، آنتی بادی هتروفیل	نوجوانان و نوزگسلان جوان	بیثورات منتشر ماکروپاپولار (۵٪ موارد) و ۹۰٪ آکر امی سیلین تجویز شود) بعضی موارد حالت کبهیری یا پنتشی دارند؛ ادم پری آریتال (۵۰٪)، پنتشی کام (۶۵٪)	ویروس ایشیتن بار	مونونوکلئوز عفونی
۲۰۴	سندرم‌های غیر اختصاصی ویروسی	بچه‌ها را بیش از ببالغین مبتلا می‌کند	یاقته‌های پوستی با طیف وسیع شبیه سرخچه یا سرخک	اکوویروس‌های A۱، A۲، A۹، A۱۱، A۱۶، A۱۹، A۲۵؛ کوکساکسی ویروس‌های B۱، B۵ و غیره	سایر اگزانه‌های ویروسی (شکل A1-7)
۳۰	یاقته‌های متغیر تب و ائوزینوفیلی	در افرادی که قبلاً حساس شده‌اند ۲ تا ۳ روز پس از تماس ایجاد می‌شود ولی در سایر افراد پس از ۲ تا ۳ هفته (ولی در هر زمان ممکن است رخ دهد حتی کمی پس از قطع دارو)	خارش شدید، پاپولها و ماکولهای قرمز روشن، بطور قریبه روی تنه یا اندامها دیده می‌شوند، ممکن است به هم نپیوندند	داروها (آنتی بیوتیکها، ضد تشنجها؛ دیورتیکها و غیره)	بیثورات اگزانه‌ی دارویی
۱۸۷	سردرد، میالژی، سردرد بدون درمان، قرم راجعه بیماری ملازم تر است.	مواجهه با شپش بدن، تیفوس راجعه بعد از ۳-۵۰ سال دیده می‌شود.	بیثورات ماکروپاپولار که در ناحیه آگزیلا ظاهر شده به تنه و سپس به اندامها کشیده می‌شود و معمولاً در صورت و کف دستها و پاها دیده نمی‌شود. در سیر بیماری از ماکولهای قابل سفید شدن به سمت بیثوراتی که به هم می‌پیوندند و همراه با پنتشی پیش می‌روند. در تیفوس راجعه بیثورات محو شونده هستند (بیماری Brill-Zinsser)	دیکتیلا پروازکی	تیفوس اپیدمیک
۱۸۷	سردرد و میالژی	سابقه مواجهه با کک، موش و گربه	بیثورات ماکروپاپولار که معمولاً در کف دستها و پاها ظاهر نمی‌شوند.	ریکتریا تائیفی	تیفوس اندمیک (murine)
۱۸۷	سردرد، میالژی، آدنوپاتی ناحیه‌ای، در صورت عدم درمان مرگ و میر تا ۳۰٪	اندمیک در جنوب اقیانوس آرام، استرالیا، آسیا، منتقل شونده با ملایت	بیثورات منتشر ماکولر از تنه شروع می‌شود، اسکار در محل نیش ملایت	<i>Oriente tsutsugamushi</i>	Serub