مهار وبا
(از تئوری تا عمل)

نگارنده:
دکتر بی‌تا بخشی
عضو هیأت علمی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

۱۳۹۹

سرشناسه: بخشی، بی‌تا، ۱۳۵۲ - Bakhshi, Bita
عنوان و نام پدیدآور: مهار وبا (از تئوری تا عمل)/ نگارنده بی‌تا بخشی.
مشخصات نشر: تهران: دانشگاه تربیت مدرس، مرکز نشر آثار علمی، ۱۳۹۹.
مشخصات ظاهری: ۲۸۲ ص.
شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۷۰۳۴۰۱-۱
وضعیت فهرست نویسی: فیپا
یادداشت: واژه‌نامه.
یادداشت: کتابنامه: ص. ۲۱۳.
یادداشت: نمایه.
موضوع: وبا
موضوع: Cholera
شناسه افزوده: دانشگاه تربیت مدرس. مرکز نشر آثار علمی
شناسه افزوده: Tarbiat Modares University. TMU Press
رده بندی کنگره: RC۱۲۶
رده بندی دیویی: ۶۱۶/۹۳۲
شماره کتابشناسی ملی: ۶۱۷۴۹۷۴

مهار وبا (از تئوری تا عمل)

نگارنده: دکتر بی‌تا بخشی
ویراستار ادبی و فنی: رقیه قاسمی نیکو
طراح جلد: ترنج
صفحه‌آرایی: سمیه زهانی
شماره انتشار: ۲۶۳
شماره پیاپی: ۴۰۵
تاریخ انتشار: ۱۳۹۹
شمارگان: ۳۰۰
شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۷۰۳۴۰۱-۱ **شابک الکترونیکی:** ۹۷۸-۶۲۲-۸۳۳۹-۰۱-۶
ناشر: انتشارات دانشگاه تربیت مدرس
نوبت چاپ: اول
کارشناس اجرایی: فریبا کرمانی
ناظر چاپ: مصطفی جانجانی
لیتوگرافی: ایران گرافیک
چاپ و صحافی: شمس
مرکز پخش: تقاطع بزرگراه‌های جلال آل‌احمد و دکتر چمران، انتشارات دانشگاه تربیت مدرس، صندوق پستی: ۳۱۸-۱۴۱۱۵
تلفن: ۸۲۸۸۳۰۹۶
دورنگار: ۸۲۸۸۳۰۳۲
آدرس اینترنتی فروش: pub.modares.ac.ir

مسئولیت صحت مطالب کتاب برعهدهٔ نگارنده است.

تمام حقوق این اثر برای مرکز نشر آثار علمی دانشگاه تربیت مدرس محفوظ است و تکثیر کتاب به هر روشی بدون اجازه کتبی ناشر موجب پیگرد قانونی می‌شود.

فهرست مطالب

فهرست اشکال ..... **ز**

فهرست جداول ..... **ط**

پیشگفتار ..... **ک**

کلیات **۱**

۱-۱ معرفی جنس *ویبریو* ۱

۱-۲ نامگذاری ۳

۱-۳ تاریخچه پاندمی‌های وبا ۳

۲- طبقه‌بندی **۷**

۲-۱ مقدمه ۷

۲-۲ سروتایپ‌های *ویبریوکلرا* ۸

۲-۲-۱ ویبریوکلرا O1 ..... ۸

۲-۲-۲ *ویبریوکلرا* non-O1/non-O139 ..... ۹

۲-۲-۳ *ویبریوکلرا* O139 بنگال ۹

۳- اکولوژی *ویبریوکلرا* **۱۱**

۳-۱ اپیدمی‌های وبا چگونه آغاز می‌شوند؟ ۱۱

۳-۲ بیوفیلم ۱٤

۳-۳ فنوتیپ زنده ولی غیرقابل کشت (Culturable Viable but Non) ۱۹

۳-٤ ارتباط *ویبریوکلرا* با سایر موجودات ۲۱

۳-۵ ارتباط محیط با شیوع ناگهانی وبا ۲۳

٤- ژنتیک *ویبریوکلرا* **۲۵**

٤-۱ مقدمه ۲۵

٤-٢ ساختار کروموزومی *ویبریوکلرا* ٢٥
٤-٣ منشأ و عملکرد کروموزوم ٢ *ویبریوکلرا* ٢٨
٤-٤ ژن‌های کروموزومی در متابولیسم انرژی *ویبریوکلرا* ٢٨
٤-٥ ژن‌های ویرولانس کروموزومی ٣٠
٤-٥-١ توکسین‌ها ٣٠
٤-٥-٢ جزایر بیماری‌زایی ٣١
٤-٥-٣ فاکتورهای کلونیزاسیون ٣٤
٤-٦ ساختار ژن‌های بیماری‌زایی در بیوتایپ‌های *ویبریوکلرا* O1 و O139 ..... ٣٤
٤-٧ *ویبریوکلرا* التور آتیپیک (بیوتایپ نوظهور پاتوژن) ٣٨
٤-٨ تکامل ویژگی‌های ژنتیکی سویه‌های پاندمیک *ویبریوکلرا* ٣٩
٤-٨-١ نقش انتقال افقی ژن در تکامل *ویبریوکلرا* ٤٠
٤-٨-٢ عناصر ژنتیکی متحرک الحاق یابنده(IMGE) ٤٢
٤-٨-٣ SXT به‌عنوان اساس مقاومت آنتی‌بیوتیکی *ویبریوکلرا* ٤٣
٤-٨-٤ سوپراینتگرون‌ها و ایجاد قابلیت تطابق برای ژنوم *ویبریوکلرا* ٤٥
٤-٨-٥ اینتگرون‌های کلاس ١ ..... ٤٦
٤-٨-٦ اینتگرون‌های کلاس ٢ ..... ٤٧
٥- فاکتورهای ویرولانس ٤٩
٥-١ فلاژل ٤٩
٥-٢ فاکتورهای کلونیزاسیون ٥٠
٥-٢-١ هماگلوتینن حساس به مانوز و فروکتوز ٥١
٥-٢-٢ هماگلوتینین ٥١
٥-٢-٣ هماگلوتینین ٥١
٥-٢-٤ پروتئاز محلول ٥٢
٥-٢-٥ Toxin- Coregulated Pilus (Tcp) ٥٢
٥-٢-٦ Accessory Colonization Factor (ACF) ٥٥
٥-٢-٧ Core- Encoded Pilus (CEP) ٥٥
٥-٢-٨ سایر فیمبریه‌ها ٥٥
٥-٢-٩ پروتئین‌های غشای خارجی ٥٦

۵-۳ کپسول پلی‌ساکاریدی ۵۷
۵-٤ سودوپیلی ۵۸
۵-۵ بیوفیلم ۵۹
۵-٦ کوئوروم سنسینگ ٦۲
۵-۷ محدودیت منابع کربن و مواد غذایی ٦٦
۵-۷-۱ گلوکز ٦٦
۵-۷-۲ فسفات ٦٦
۵-۸ توکسین‌ها ٦٦
۵-۸-۱ اندوتوکسین (لیپوپلی‌ساکارید) ٦٦
۵-۸-۲ اگزوتوکسین‌ها ٦۹
۵-۸-۲-۱ کلراتوکسین ۷۰
۵-۸-۲-۲ Zonnula Occludens Toxin (ZOT) ۷۸
۵-۸-۲-۳ Accessory Cholera Enterotoxin (Ace) ۸۱
۵-۸-۲-٤ همولیزین ۸۲
۵-۸-۲-۵ Repeats in Toxin (RTX) ۸۳
۵-۸-۲-٦ فعالیت توکسین CHO Cell Elongation Factor (CEF) ۸٦
۵-۸-۲-۷ New Cholera Toxin (NCT) ۸٦
۵-۸-۲-۸ Heat –Stable Enterotoxin of Nonagglutinable Vibrios (NAG-ST) ۸۷
۵-۸-۲-۹ توکسین WO7 ..... ۸۸
۵-۸-۲-۱۰ Shiga-Like Toxin (SLT) ۸۹
۵-۸-۲-۱۱ Thermostable Direct Hemolysin (TDH) ۸۹
٦- ایمنی ۹۱
٦-۱ مکانیسم ایمنی مخاطی ۹۱
٦-۲ عوامل میزبانی مؤثر بر بیماری وبا ۹٤
٦-۳ مکانیسم ایمنی‌زایی در بیماری وبا ۹۵
٦-۳-۱ مکانسیم ایمنی ذاتی ۹۵
٦-۳-۲ مکانیسم ایمنی اکتسابی ۹٦
٦-٤ پاسخ‌های ایمنی علیه اجزا و فاکتورهای ویرولانس *ویبریوکلرا* در طی عفونت ۹۷

٦-٤-١ ایمنی علیه فاکتورهای کلونیزاسیون *ویبریوکلرا* ۹۷
٦-٤-٢ ایمنی علیه لیپوپلی‌ساکارید ۹۸
٦-٤-٣ ایمنی علیه سم CT (کلرا توکسین) ۱۰۷
٦-٤-٤ ایمنی علیه سایر توکسین‌های *ویبریوکلرا* ۱۰۹
٦-٤-٥ ایمنی علیه سایر آنتی‌ژن‌های باکتری *ویبریوکلرا* ۱۱۰
٦-٥ حافظه ایمنی ۱۱۰
٦-٦ واکسن‌های *ویبریوکلرا* ۱۱۲
٦-٦-١ واکسن‌های خوراکی دارای مجوز علیه *ویبریوکلرا* ۱۱۲
٦-٦-٢ واکسن زنده تخفیف حدت یافته ۱۱٤
٦-٦-٤ دیگر واکسن‌های *ویبریوکلرا* ۱۱٥
۷- تشخیص آزمایشگاهی ۱۱۹
۷-۱ شناسایی ویبریوکلرا ۱۱۹
۷-۱-۱ شناسایی سرولوژیک *ویبریوکلرا* O1 ..... ۱۲۰
۷-۱-۲ تأیید بیوشیمیایی *ویبریوکلرا* ۱۲۰
۷-۲ انواع محیط‌های انتخابی و غیرانتخابی *ویبریوکلرا* ۱۲٤
۷-۲-۱ محیط‌های مایع ۱۲٤
۷-۲-۲ محیط‌های جامد انتخابی ۱۲٥
۷-۲-۳ محیط‌های جامد غیرانتخابی ۱۲٦
۷-۳ جداسازی و شناسایی *ویبریوکلرا* از مدفوع ۱۲٦
۷-۳-۱ تلقیح مستقیم به محیط جامد انتخابی از نمونه‌های مدفوعی ۱۲٦
۷-۳-۲ تلقیح به محیط آب پپتونه قلیایی از نمونه‌های مدفوعی ۱۲٦
۷-۳-۳ آگلوتیناسیون اسلایدی ۱۲۷
۷-۳-٤ تست‌های غربال‌گری بیوشیمیایی ۱۲۷
۷-٤ روش‌های تشخیص سریع ۱۲۸
۷-٤-۱ روش‌های دارک فیلد و فاز کنتراست ۱۲۸
۷-٤-۲ ایمونوفلورسانس ۱۲۹
۷-٤-۳ لاتکس آگلوتیناسیون ۱۲۹
۷-٤-٤ کوآگلوتیناسیون ۱۳۰

۷-۵ جداسازی و شناسایی *ویبریوکلرا* در نمونه‌های محیطی ۱۳۰
۷-۵-۱ جداسازی *ویبریوکلرا* از فاضلاب ۱۳۲
۷-۵-۲ جداسازی *ویبریوکلرا* از نمونه‌های آب ۱۳۳
۷-۵-۳ جداسازی *ویبریوکلرا* از نمونه‌های غذا، رسوبات و سایر نمونه‌های محیطی ۱۳۵
۷-۵-٤ جداسازی و شناسایی *ویبریوکلرا* ۱۳۷
۷-٦ سایر روش‌های شناسایی *ویبریوکلرا* ۱٤۰
۷-٦-۱ فاژ تایپینگ ۱٤۰
۷-٦-۲ تست سرولوژیک با آنتی‌بادی ۱٤۱
۷-٦-۳ پروب‌های اسید نوکلئیک و انواع PCR ۱٤۲
۷-٦-٤ تست‌های تشخیصی سریع ۱٤٦
۸- درمان و مقاومت دارویی ۱٤۷
۸-۱ مقدمه ۱٤۷
۸-۲ مقاومت دارویی در *ویبریوکلرا* ۱۵۰
۸-۲-۱ مقاومت دارویی ذاتی ۱۵۰
۸-۲-۱-۱ موتاسیون ۱۵۰
۸-۲-۱-۲ افلاکس پمپ ۱۵۱
۸-۲-۲ مقاومت اکتسابی ۱۵۳
۸-۲-۲-۱ ترانسپوزون‌ها ۱۵۳
۸-۲-۲-۲ اینتگرون‌ها ۱۵۳
۸-۲-۲-۳ SXT elements ۱۵۵
۸-۲-۲-٤ پلاسمیدهای کونژوگاتیو ۱۵٦
۸-۳ مقاومت دارویی *ویبریوکلرا* به آنتی بیوتیک‌های مختلف در نقاط مختلف جهان ۱۵٦
۸-٤ مقاومت دارویی *ویبریوکلرا* به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف در ایران ۱٦۰
۸-۵ بررسی ژنتیکی مقاومت آنتی‌بیوتیکی *ویبریوکلرا* در ایران ۱٦۲
۹- اپیدمیولوژی مولکولی ۱٦۷
۹-۱ مقدمه ۱٦۷
۹-۲ روش‌های انگشت‌نگاری مولکولی ۱٦۷
۹-۲ اپیدمیولوژی مولکولی *ویبریوکلرا* در ایران ۱۷٤

۱۰- اپیدمیولوژی وبا ۱۷۷
۱۰-۱ غرب آفریقا ۱۸۳
۱۰-۲ آفریقای مرکزی ۱۸۳
۱۰-۳ جنوب شرق آفریقا ۱۸٤
۱۰-٤ قاره امریکا ۱۸٤
۱۰-۵ آسیا ۱۸۵
۱۰-٦ اروپا ۱۸٦
۱۰-۷ اقیانوسیه ۱۸٦
۱۰-۸ سفر و تجارت بین‌المللی ۱۸٦
۱۰-۹ حمایت سازمان جهانی بهداشت از کشورها ۱۸۷
۱۰-۱۰ پایان وبا، نقشه راه جهانی تا سال ۲۰۳۰ ..... ۱۸۹
۱۰-۱۱ پایان وبا، از تئوری تا عمل ۱۹۷
۱۰-۱۲ گسترده نمودن نقشه راه جهانی ۱۹۸
۱۰-۱۳ خطرها و کمبودها ۱۹۹
۱۰-۱٤ بودجه نقشه‌راه جهانی ۲۰۱
۱۰-۱۵ واکسن‌های خوراکی وبا ۲۰۳
۱۰-۱٦ وضعیت وبا در این دوران ۲۰٤
۱۰-۱۷ نتیجه‌گیری ۲۰۹
۱۰-۱۸ تعاریف ۲۱۰
منابع ۲۱۳
واژه‌نامه فارسی به انگلیسی ۲۵۵
واژه‌نامه انگلیسی به فارسی ۲۵۹
نمایه ۲٦۳

فهرست اشکال

شکل ۱-۱ پاندمی‌های وبا ٤
شکل ۲-۱ طبقه‌بندی *ویبریوکلرا*. ۸
شکل ۳-۱ بیوفیلم *ویبریوکلرا* ۱۵
شکل ۲-۳ تولید بیوفیلم ۱٦
شکل ۳-۳ ارتباط بین کوئوروم سنسینگ و c-di-GMP در تنظیم بیان ژن ۱۹
شکل ۳-٤ ارتباط *ویبریوکلرا* با سایرموجودات ۵۸
شکل ٤-۱ مشخصات کروموزوم‌های *ویبریوکلرا* ۲٦
شکل ٤-۲ آرایش شماتیک ساختار ژنتیکی فاژ CTX ۳۱
شکل ٤-۳ آرایش ژنومی فاژ CTX و RS1 ..... ۳۵
شکل ٤-٤ تکامل ژنتیکی سویه‌های پاتوژن *ویبریوکلرا* ۳۷
شکل ۵-۱ تصویر میکروسکوپ الکترونی سلول‌های *ویبریوکلرا* ۵۰
شکل ۵-۲ ساختار ژنتیکی جزیره پاتوژنسیته TCP ۵٤
شکل ۵-۳ تنظیم بیان ژن‌های ویرولانس *ویبریوکلرا* به‌وسیله کوئوروم سنسینگ ٦۵
شکل ۵-٤ ساختار LPS ٦۷
شکل ۵-۵ ساختارآدنیلات سیکلاز ۷٤
شکل ۵-٦ مراحل مختلف فعال شدن کانال‌هایCFTR ۷۵
شکل ۵-۷ سلول‌های اپی‌تلیال روده که محل tight junctions ۷۹
شکل ۵-۸ ساختار ژنومی قطعه RTX در *ویبریوکلرا* سویه التور (N16961) و سویه کلاسیک (O395) ۸٤
شکل ٦-۱ شمای سلولی قسمتی از دستگاه گوارش ۹۲
شکل ٦-۲ Mcell و پاکت این سلول ۹۳

شکل ٦-٣ پاسخ ایمنی حاصل از واکسن کونژوگه.....١٠٥
شکل ٨-١ افلاکس پمپ ها.....١٥١
شکل ٨-٢ ساختار و ترکیب اینتگرون‌های کلاس ١ و ٢.....١٥٤
شکل ٨-٣ فراوانی ژن مقاومت به تتراسایکلین در ناحیه‌های مختلف جغرافیایی ایران در سال ٢٠١٣.....١٦٥
شکل ٩-١ نمونه‌ای از نتایج PFGE حاصل از برش آنزیمی *NotI*.....١٦٩
شکل ٩-٢ نمونه‌ای از نتایج ریبوتایپینگ حاصل از برش آنزیم*BglI*.....١٧٠
شکل ٩-٣ نمونه‌ای از ERIC-PCR.....١٧١
شکل١٠-١ موارد گزارش شده از وبا طی سال‌های ٢٠٠٠ تا ٢٠١٤.....١٨٠
شکل ١٠-٢ موارد گزارش شده وبا طی سال‌های ١٩٨٩ تا ٢٠١٤ از قاره‌های مختلف.....١٨١
شکل ١٠-٣ مداخلات چندجانبه در کنترل وبا.....٣٦٧
شکل ١٠-٤ کشورهای گزارش کننده طغیان وبا، طی سال‌های ٢٠١٤-٢٠١٠.....٢٠٥
شکل ١٠-٥ توزیع دسترسی به امکانات آب و سیستم فاضلاب در ١٣٨ کشور کم درآمد و کشورهایی با درآمد.....٢٠٧

فهرست جداول

جدول ۳-۱ موجوداتی که *ویبریوکلرا* به آنها متصل می‌شود ٤٠
جدول ٥-۱ فواید زندگی دوگانه *ویبریوکلرا* در کلونیزاسیون در روده کوچک ۱۲۷
جدول ٦-۱ حفاظت و اثربخشی واکسن خوراکی CTB-WC و واکسن کشته شده بدون CTB ۱۱۳
جدول ۷-۱ پرایمرهای ژن recA ۱٤۰
جدول ۸-۱ دستورالعمل استفاده از آنتی‌بیوتیک در درمان *ویبریوکلرا* ۲۸٦
جدول ۸-۲ پلاسمیدهای کونژگاتیو *ویبریوکلرا* ۲۹۸
جدول ۸-۳ مقاومت‌های مهم آنتی‌بیوتیکی *ویبریوکلرا* ۳۰۱
جدول ۸-٤ مقاومت دارویی *ویبریوکلرا* در سال ۲۰۱۳ ..... ۳۰۸
جدول ۸-٥ مقاومت دارویی وبا طی سال‌های ۲۰۰۷-۲۰۰٥ در ایران ۳۰۹
جدول ۹-۱ مقایسه روش‌های تایپینگ مولکولی ۳۲۸
جدول ۱۰-۱ موارد وبا طی سال‌های مختلف ۳۳٥
جدول ۱۰-۲ شیوع وبا در قاره‌های مختلف ۳۳٦
جدول ۱۰-۳ تخمین بار بیماری وبا به تفکیک کشورها ۳۸۳

پیشگفتار

هنوز بسیاری از کشورهای جهان با طغیان‌های بزرگ وبا که با مرگ‌ومیر زیاد همراه است، دست و پنجه نرم می‌کنند. در کشورهایی که زمینه و زیرساخت مناسب برای رعایت اصول بهداشتی در دسترس مردم نیست و نیازهای اولیه از نظر آب سالم و سیستم فاضلاب اصولی هنوز یک رؤیاست، رخدادهایی مانند جنگ و زلزله منجر به طغیان‌های عظیم وبا می‌گردد که بسیار سریع گسترده شده و به نتایج خسارت‌بار می‌انجامد.

در کتاب حاضر سعی شده مباحث کلیدی در خصوص باکتری *ویبریوکلرا* و بیماری وبا به‌روزرسانی شده و به زبان فارسی و شیوا در این مجموعه گردآوری شود. در ادامه، آمار و نقشه راه ترسیم شده به‌وسیله سازمان جهانی بهداشت برای ریشه‌کنی وبا آورده شده است. بدیهی است کتاب حاضر پایان راه تحقیق در راه شناخت بیماری وبا و راه‌های مبارزه با آن نیست؛ ولی سعی دارد به خوانندگان این مهم را القا کند که گرچه در راه شناخت باکتری، بیماری‌زایی و ساخت واکسن بر علیه آن، مباحث مولکولی بسیار پیچیده‌ای مطرح است؛ اما پیشگیری از بیماری با آموزش و فراهم نمودن زیرساخت‌های بهداشت عمومی به راحتی میسر است. همچنین تشخیص سریع، تأیید آزمایشگاهی و پاسخ فوری و مؤثر به طغیان‌ها می‌تواند در کاهش آثار مخرب این بیماری اسطوره‌ای، بسیار تعیین کننده باشد.

تلاش بر این بوده که در هر فصل، از تجربیات نگارنده کتاب در خصوص وبا در ایران و سویه‌های بومی کشور، اطلاعاتی در بضاعت تحقیقات انجام شده، آورده شود. در این خصوص، از تمام دانشجویانی که تحقیقات حاصل، نتیجه روحیه کنجکاوی، علم اندوزی و تلاش و صبر آنهاست، سپاسگزاری می‌شود. همچنین از تمام اساتیدی که در این مسیر، راهنما و روشنگر بوده‌اند و نیز همکاران دانشگاه تربیت مدرس که بستر مناسبی برای تحقیق و پژوهش روی این بیماری را فراهم کردند، بسیار سپاسگزاری می‌شود. بدیهی است هر یک از این عزیزان در راه تدوین این کتاب سهمی در خور توجه داشته‌اند.

بهار ۱۳۹۹

بی‌تا بخشی