



AZƏRBAYCAN TİBB UNIVERSİTETİ
TİBBİ MİKROBİOLOGİYA və İMMUNOLOGİYA KAFEDRASİ

Məşğələ 8.

**Vərəm, cüzam, aktinomikoz və nokardiozun mikrobioloji
diaqnostikası**

FAKÜLTƏ: *Müalicə-profilaktika*
FƏNN: *Tibbi-mikrobiologiya - 2*

Müzakirə olunan suallar:

- *Mycobacterium* cinsindən olan bakteriyaların ümumi xüsusiyyətləri, təsnifatı.
- Vərəmin törədiciləri, morfo-bioloji xüsusiyyətləri, patogenlik amilləri. Dərmanlara davamlılığı. Multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (XDR), pandrug-resistant (PDR). Xəstəliyin patogenezi. Mikrobioloji diaqnostikası (mikroskopik, bakterioloji, bioloji, seroloji, molekulyar-genetik üsullar və dəri-allergik sınaq). Vərəmin mikrobioloji diaqnostikasında avtomatlaşdırılmış kultivasiya sistemlərinin tətbiqi. Vərəmin spesifik profilaktikası və müalicəsi. BCG vaksini.
- *Cüzamın törədicişi*. Morfo-bioloji xüsusiyyətləri, digər mikobakteriyalardan fərqləndirici əlamətləri, patogenlik amilləri, yoluxma yolları, patogenezi, klinik formaları. Cüzamın mikrobioloji diaqnostikası (mikroskopik, dəri-allergik, molekulyar-genetik üsullar), spesifik müalicə və profilaktika prinsipləri
- *Aktinomisetlər*, təsnifatı, morfo-bioloji xüsusiyyətləri, patogenlik amilləri. Aktinomikozların patogenezi, klinik formaları və mikrobioloji diaqnostikası.
- *Nokardiyalar*, insan patologiyasında onların rolu

Məşğələnin məqsədi:

- Tələbələrə *Mycobacterium*, *Actinomyces* və *Nocardia* cinslərindən olan bakteriyaların morfo-bioloji xüsusiyyətləri, patogenlik amilləri, bu bakteriyaların törətdiyi xəstəliklərin patogenezi, klinik əlamətləri, mikrobioloji diaqnostikası, spesifik müalicə və profilaktika prinsipləri haqqında məlumat vermək.

***Mycobacterium* - Taksonomiya**

- **Domen** (Domain): Bakteriyalar
- **Aləm** (Kingdom): Actinomycetota
- **Sinif** (Class): Actinomycetia
- **Sıra** (Order): Mycobacteriales
- **Fəsilə** (Family): Mycobacteriaceae
- **Cins** (Genus): Mycobacterium
- **Növ** (Species): ***M.tuberculosis***

Vərəmin törədiciləri

```
graph TD; A[Vərəmin törədiciləri] --> B["M.tuberculosis  
(insan növü-  
90% hallarda)"]; A --> C["M.bovis  
(heyvan növü-  
5% hallarda)"]; A --> D["M.africanum  
(aralıq növ-  
təqribən 3% hallarda)"];
```

M.tuberculosis
(insan növü-
90% hallarda)

M.bovis
(heyvan növü-
5% hallarda)

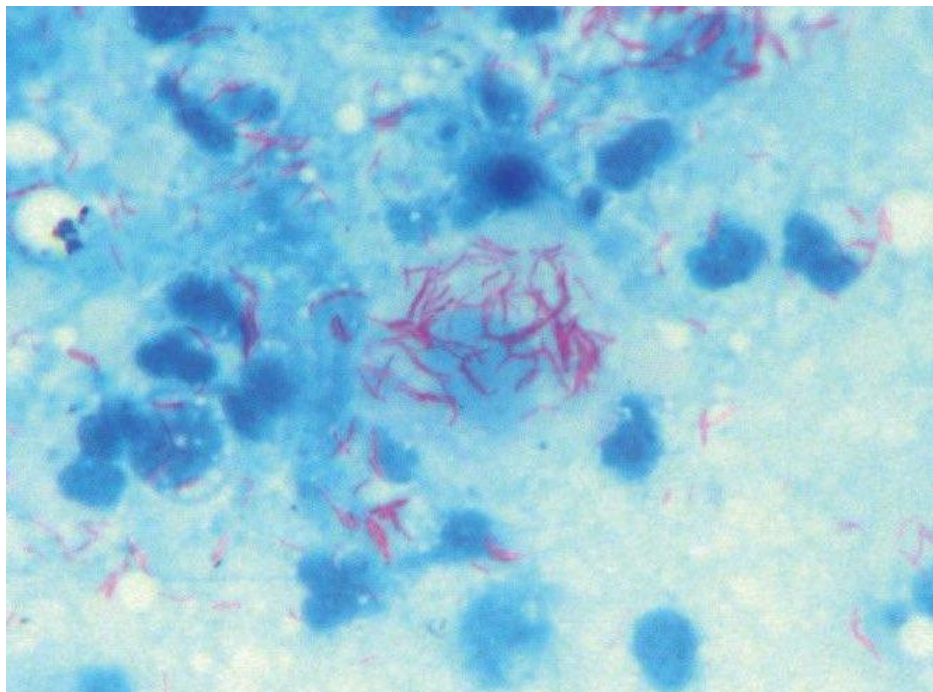
M.africanum
(aralıq növ-
təqribən 3% hallarda)

Mycobacterium tuberculosis

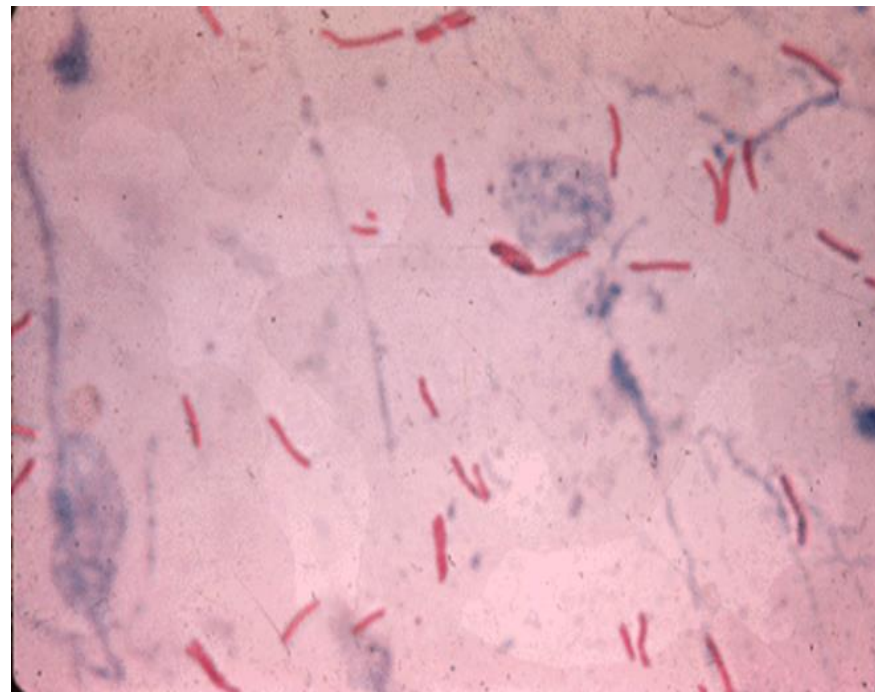
(morfo-bioloji xüsusiyyətləri)

- *M.tuberculosis* 0.4-3.0 mkm uzunluğunda nazik çöpvari bakteriyadır. Süni qidalı mühitlərdə polimorf - düz, əyilmiş, kokabənzər, kolbaşəkilli, eləcə də çox kiçik - bakterial filtrlərdən süzülə bilən ***Mux dənələri*** formasında ola bilər.
- **Hərəkətsizdir, spor və kapsula əmələ gətirmir**, mikrokapsulaya malikdir.
- Hüceyrə divarında mikol turşusundan ibarət çoxlu miqdarda lipidlərin olması ilə əlaqədar anilin boyaları ilə zəif boyanırlar.
- ***Sil-Nilsen üsulu*** ilə boyadılmış preparatlarda mikobakteriyalar tək-tək və ya V rəqəmini xatırladan bir-neçə hüceyrədən ibarət kiçik yığınlar şəklində yerləşmiş qırmızı rəngli ***turşuyadavamlı çöplər*** şəklində aşkar olunur.

Mycobacterium tuberculosis
(Sil-Nilsen üsulu ilə boyama)



Bəlğəmdən hazırlanmış yaxma



Təmiz kulturadan hazırlanmış yaxma

Mycobacterium tuberculosis

(kultural xüsusiyyətləri)

- Tənəffüs tipinə görə **obliqat aerob** olan *M.tuberculosis*-in *fərqləndirici kultural xassəsi* onun qidalı mühitlərə tələbkarlığı və *tədricən* inkişaf etməsidir.
- İnkişaf və çoxalma, əsasən, ikiye bölünmə və ya daha mürəkkəb olan tumurcuqlanma yolu ilə baş verir.
- Kulturada yavaş inkişaf etməsinə səbəb *M.tuberculosis*-in çox gec, təqribən **18-20 saatdan bir bölünməsidir.**

Mycobacterium tuberculosis

(kultural xüsusiyyətləri)

- ***Tərkibində yumurta sarısı olan mühitlər*** (məs., *Levenşteyn-Yensen*, *Finna II mühitləri*) - *Levenşteyn-Yensen* mühitinin tərkibində duzlar, qliserin və kompleks üzvi inqrediyentlər (yumurta sarısı, kartof unu və s.) vardır. *M.tuberculosis* bu mühitdə 3-6 həftə müddətində inkişaf edir, ilkin kultivasiya üçün **az miqdar inokulyat** lazım gəldiyindən bu mühitlər mikobakteriyaların ilkin kultivasiyasında tətbiq edilir.
- ***Levenşteyn-Yensen*** mühitindən fərqli olaraq ***Finna II*** mühitinin tərkibində asparagin qlütaminlə əvəz edilmişdir və mikobakteriyalar bu mühitdə bir qədər tez inkişaf edir.
- ***Maye mühitlər*** (məs., *Middlebrook 7H9* və *7H12* mühitləri) - kompleks mühitlərə nisbətən daha tez müddətdə və az miqdar inokulyatdan istifadə etməklə mikobakteriyaların ilkin kulturasını əldə etməyə imkan verir.



Levenşteyn-Yensen mühiti

Mycobacterium tuberculosis

(kultural xüsusiyyətləri)

- *Yarımsintetik aqarlı mühitlər* (məs., *Middlebrook 7H10* və *7H11* mühitləri) - tərkibində duzlar, kofaktorlar, vitaminlər, albumin, katalaza və qliserin vardır. *Middlebrook 7H11* mühitinin tərkibinə kazein hidrolizati da daxildir.
- *M.tuberculosis* bu mühitdə bir-neçə həftə müddətində inkişaf edir, lakin ilkin kultivasiya üçün **çox miqdar inokulyat** lazım gəldiyindən mikobakteriyaların ilkin kultivasiyasında zəif həssaslığa malikdir. Bu mühitlər əsasən kultural xassələri öyrənmək, eləcə də həssaslıq testləri üçün istifadə edilir.



Middlebrook 7H10

Mycobacterium tuberculosis

(kultural xüsusiyyətləri)

- **Bərk qidalı** mühitlərdə *M.tuberculosis* R- və S-koloniyaalar əmələ gətirir.
- Daha virulentli R-koloniyaalar 15-20 gündən sonra getdikcə **gül kələmini** xatırladan, mərkəzi bir qədər qabarıq, kənarları nahamar, açıq krem rəngli quru ərp şəklində olur.
- **Maye mühitlərdə** 5-7 gündən sonra krem rəngli qalın, bərk və quru qırıxıq ərp şəklində inkişaf edir. Bu ərpın altında qidalı mühit şəffaf qalır.



Mycobacterium tuberculosis

(biokimyəvi xüsusiyyətləri)

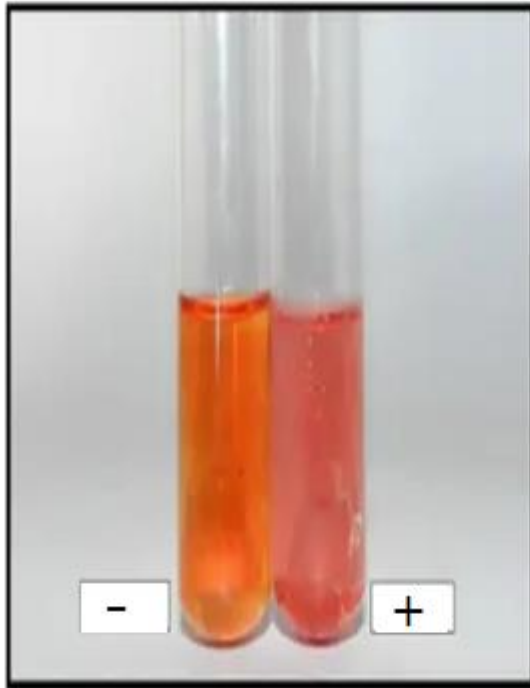
- *M.tuberculosis* zəif biokimyəvi fəallığa malikdir. Onun tərkibində aminotransferaza, esteraza, treqallaza və amidaza tipli fermentlər aşkar olunmuşdur. **Katalaza** və **peroksidaza fermentləri** xüsusi maraq doğurur. Belə ki, *M.tuberculosis*-in virulentliyi və izonikotin turşusunun hidrazidləri qrupundan olan dərman preparatlarına (izoniazidə) qarşı davamlılığı bu fermentlərlə (*KatG* geninin fəaliyyəti ilə) əlaqədardır. Vərəm törədicilərinin izoniazidə həssas şammları yüksək, izoniazidə davamlı şammlar isə zəif katalaza və peroksidaza fəallığına malik olurlar.
- *M.tuberculosis* *M.bovis*-dən və şərti-patogen mikobakteriyalardan fərqli olaraq nikotin turşusu (niasin) əmələ gətirir. Nikotin turşusu maye qidalı mühitdə çoxlu miqdarda toplandığından onu kultural mayedə **niasin sınağı** ilə aşkar etmək mümkün olur. Bu sınaq kalium sianid və xloramin B məhlulunun nikotin turşusu ilə açıq sarı rəngli kompleks birləşmə əmələ gətirməsinə əsaslanır.
- İzoniazidə davamlı şamlar niasin sintez etmirlər.
- *M.tuberculosis* *M.bovis*-dən fərqli olaraq nitratları nitritlərə reduksiya edir.

M.tuberculosis-in *M.bovis*-dən differensiasiyası

XASSƏLƏR	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium bovis</i>
Mikroskopiya	nazik və ya bir qədər əyilmiş çöplər	düz, qalın, qısa və bərabər boyanmış çöplər
Oksigenə tələbat	Obliqat aerob	ilkin izolyasiyada mikroaerofil, köçürülmə zamanı isə aerob olur
Koloniya əmələ gətirmə müddəti	12-25 gün	20-40 gün
Qliserolun təsiri (0.75%)	inkişafını sürətləndirir	inkişafını ləngidir
Koloniyalar	kənarları nahamar, açıq krem rəngli quru ərp şəklində	kənarları hamar, ağ rəngli, nəm, yastı və kövrək koloniyalar
Nitratların reduksiyası	+	—
NİASİN sintezi	+	—
Tween 80 hidroliz	+	—
Pirazinamidə həssaslıq	+	—
Dəniz donuzları üçün patogenlik	+	+
Dovşanlar üçün patogenlik	—	+

Mycobacterium tuberculosis

(biokimyəvi xüsusiyyətləri)



Tween-80 hydrolysis test



Niacin test



Nitrate reduction test

Mycobacterium tuberculosis

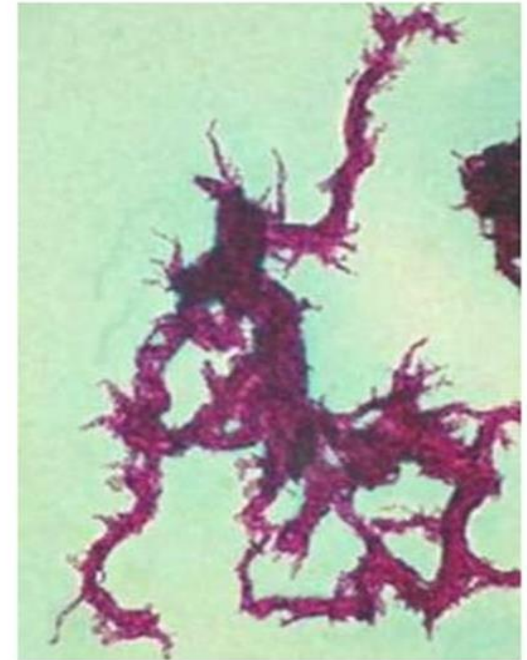
(patogenlik amilləri)

- *M.tuberculosis*-in patogenliyi onun hüceyrə komponentləri ilə əlaqədardır. Mikobakteriyaların tərkibinə lipidlər, proteinlər və karbohidratlar daxildir.
- Mikobakteriyalar *lipidlərlə* xüsusilə zəngindir. Digər bakteriyalardan fərqli olaraq mikobakteriyaların quru kütləsinin 10-40%-ə qədəri lipidlərin payına düşür. Lipidlərin tərkibi mikol turşusularından, mumlardan və fosfatidlərdən ibarətdir. Lipidlər mikobakteriyalara turşuya davamlılıq xüsusiyyəti verir.
- Peptidoqlikanın tərkibindəki muramil dipeptidlə kompleksdə olan mikol turşuları toxumalarda vərəm spesifik iltihabının - qranulomanın formalaşmasında iştirak edir, fosfolipidlər isə kazeoz nekroz törədir.

Mycobacterium tuberculosis

(patogenlik amilləri)

- Virulentli mikobakteriyalarda mikol turşusunun karbohidratlarla xüsusi birləşməsinin - «*kord*» *faktorun* olması nəticəsində mikrokulturada vərəm törədiciləri biri-birilə yapışaraq kəndir, yaxud hörük şəklində yerləşir (ingiliscə, *cord* – ip, kəndir) və mikroskopda paralel zəncirlər şəklində görünürlər.
- «Kord» faktor mikobakteriyaların virulentlik amillərindən olaraq leykositlərin miqrasiyasını zəiflədir, xroniki qranuloma törədir və immunoloji adyuvant rolunu oynayır.



«*kord*» *faktor*

Mycobacterium tuberculosis

(patogenlik amilləri)

- *Proteinlər* mikrob hüceyrəsinin quru kütləsinin təqribən 60%-ə qədərini təşkil edir. Onlar yüksək toksikliyə malikdir, mikobakteriyalara antigen xassəsi verir, ləng tipli yüksək həssaslıq reaksiyasının inkişafına və anticisimlərin produksiyasına səbəb olur.
- İlk dəfə 1890-cı ildə R.Kox tərəfindən zülal təbiətli maddə əldə edilmiş və *tuberkulin* adlandırılmışdır.
- «Köhnə Kox tuberkulini» vərəm törədicilərinin 6 həftəlik qliserinli bulyon kulturası filtratının 70°C-də əvvəlki həcmnin onda biri qalana qədər buxarlandırılması nəticəsində alınan konsentratdan ibarət idi.
- Hazırda istifadə edilən yeni tuberkulin kimyəvi təmizlənmə nəticəsində əldə edilir və **PPD** (ingiliscə, *purified protein derivate* – *təmizlənmiş zülal derivatı*) adlandırılır. Onun bioloji aktivliyi «tuberkulin vahidləri» (TV) ilə ölçülür.
- Mikobakteriyaların quru kütləsinin 15%-i *polisaxaridlərin* payına düşür. Bunlar xəstəliyin patogeneizində əhəmiyyətli rola malik olmasalar da, oraqnizmdə ləng tipli yüksək həssaslıq reaksiyasına və anticisimlərin produksiyasına səbəb olur.

Dərmanlara davamlılıq problemi

- Dərmana davamlı vərəmin geniş yayılması qlobal vərəmlə mübarizənin qarşısında duran ən aktual və çətin problemlərdən biridir. İzoniazid və rifampisinə davamlı ştamlarla, çoxsaylı dərmanlara davamlı (MDR-TB) adlanır, yoluxmuş xəstələr standart birinci sıra müalicə ilə praktik olaraq sağalmırlar.
- Dərmanlara davamlı vərəmin yayılmasının əsas səbəbləri tibbi sistemlərin zəif olması, düzgün müalicə olunmamaqla rezistentliyin güclənməsi, icmalarda və müəssisələrdə ötürülməsidir.
- Dərmanlara davamlı ştamları olan xəstələrin müalicəsi böyük çətinlik yaratmasına baxmayaraq, rezistentliyin erkən aşkarlanması və düzgün tərtib edilmiş rejimin istifadəsi ilə müalicə çox vaxt mümkündür.

DARMANLARA DAVAMLILIĞIN NÖVLƏRİ:

- **Mono** davamlılıq: bir dərmana davamlıdır
- **Poli** davamlılıq: 2 və ya daha çox dərmana davamlıdır
- Çox saylı dərmanlara davamlı vərəm (**MDR-TB**) - ən azı izoniazid və rifampinə davamlıdır
- Geniş saylı dərmanlara davamlı vərəm (**XDR TB**) - izoniazid və rifampinə, fluoroxinolona və ikinci sıra inyeksiya (amikasin, kapreomisin və kanamisin) dərmanlarına davamlı vərəm bakteriyaları
- Bütün dərmanlara davamlı vərəm (**PDR-TB**)

Xarici mühit amillərinə davamlılığı

- Mikobakteriyalar spor əmələ gətirməyən bakteriyalar arasında ətraf mühit amillərinə qarşı ən **davamlı** bakteriyalardır.
- *M.tuberculosis* qaynadıldıqda 5 dəqiqə müddətində məhv olur. Qurudulma onların patoloji materialda (bəlğəmdə və s.) həyat qabiliyyətliliyinə az təsir edir. Vərəm törədiciləri günəş şüalarının təsirinə qarşı nisbətən həssasdır, günəş işığı ilə şüalandırılmış kulturası 1,5 saat ərzində, ultrabənövşəyi şüalar altında isə 2-3 dəqiqədən sonra məhv olur.
- Vərəm törədiciləri dezinfeksiyaedici maddələrin təsirinə davamlıdırlar. 5%-li fenol məhlulu onları ancaq 1 gün müddətində məhv edir. **Xloramin və xlorlu əhəng** məhlulları onları daha tez - 3-5 dəqiqə ərzində öldürür, ona görə də dezinfeksiya üçün xlor tərkibli dezinfektantlardan istifadə olunur.

Mycobacterium tuberculosis

- **Heyvanların həssaslığı.** Təbii şəraitdə heyvanlar (iribuynuzlu heyvanlar, quşlar və s.) *M.tuberculosis*-ə az həssasdırlar.
- Eksperimental heyvanlardan dəniz donuzları bu bakteriyaya daha çox həssasdırlar, dərialtı yoluxdurduqda generalizasiya ilə müşayiət olunan və 2-3 ay müddətində ölümə nəticələnən infeksiya inkişaf edir.

İnfeksiya mənbəyi və yoluxma yolları.

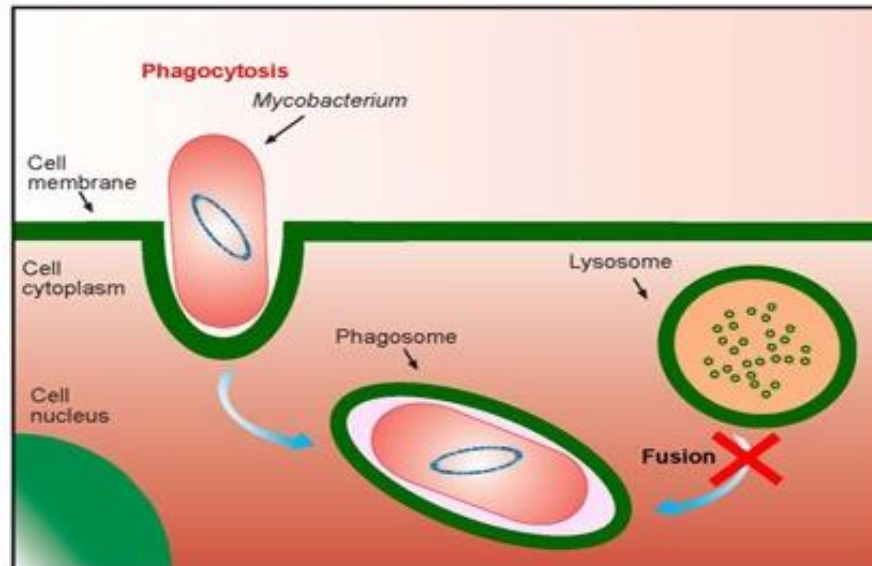
- İnfeksiyanın əsas **mənbəyi vərəmli xəstələrdir**. Bəzi hallarda xəstə heyvanlar, xüsusən mal-qara və donuzlar infeksiya mənbəyi ola bilər.
- Vərəm əsasən **hava-damcı və hava-toz** yolu ilə yoluxur. Giriş qapısı ağız boşluğunun selikli qişası, badamcıqlar, bronxlar və ağ ciyərlərdir.
- Nadir hallarda vərəmə yoluxma **alimantar yolla** - termiki emal edilməmiş ət-süd məhsullarının qəbulu zamanı baş verir. Bu hal *M.bovis* tərəfindən törədilən vərəm üçün səciyyəvidir.
- Xəstəliyin **transplasentar** yolla dölə ötürülməsi mümkündür. Dölün bətn daxili yoluxması nəinki göbək venası və plasenta vasitəsilə, həm də tərkibində mikobakteriyalar olan amnion mayesinin udulması nəticəsində də baş verə bilər.
- Vərəm xəstəliyi praktik olaraq bütün orqan və sistemləri zədələyə bilər, lakin ağciyər vərəmi daha çox rast gəlinir.

Vərəmin patogenezi

- Aerogen yolla yüksək virulentli törədicinin böyük dozasının daxil olması zamanı ağ ciyərlərdə ilkin ocaqların formalaşması ***ilkin vərəm kompleksinin*** yaranması ilə müşayiət olunur. *İlkin vərəm kompleksi* iltihab ocağı, bu ocaqdan regionar limfa düyünlərinə (ağciyər köklərinin limfa düyünlərinə) aparən limfa damarlarının iltihabı (limfanqoit) və regionar limfa düyünlərinin iltihabı (limfadenit) ilə şərtlənir.
- ***İkincili vərəm*** köhnə endogen ocaqların aktivləşməsi nəticəsində əvvəllər infeksiyaya yoluxmuş insanlarda müşahidə edilir və buna görə də proses hər hansı bir orqanda lokalizasiya olunur. Onun üçün hematogen disseminasiya səciyyəvi deyil.

Vərəmin patogenezi - 1

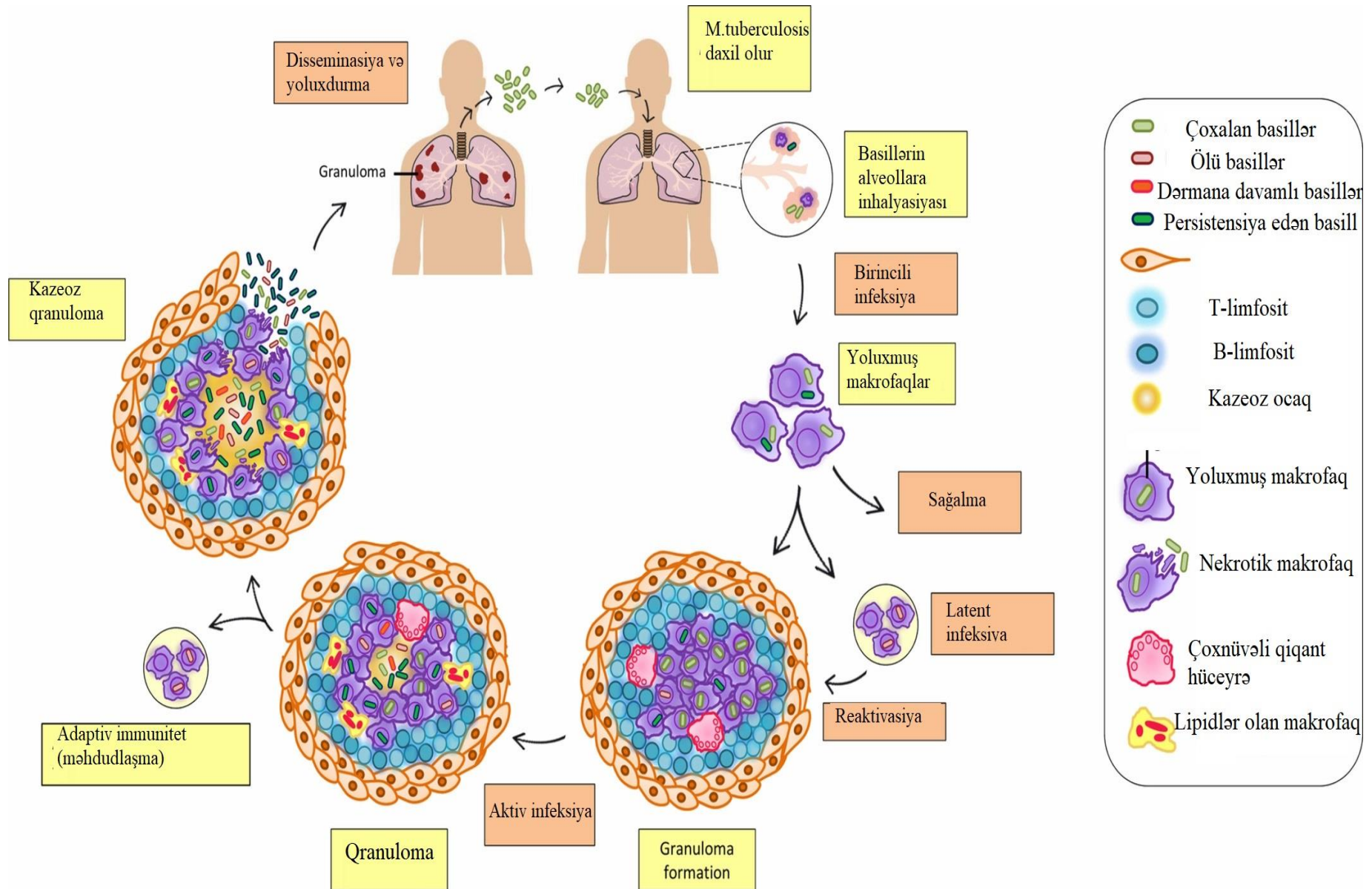
- Praktik sağlam insanların təqribən 80%-i vərəm törədiciləri ilə **yoluxmuş olur**. Onlardan yalnız 10%-də vərəm inkişaf edir.
- Vərəm törədicilərinin əvvəllər yoluxmamış orqanizmdə ağciyərlərə, yaxud digər orqanlara daxil olması zəif iltihaba səbəb olduğundan kliniki cəhətdən nadir hallarda təzahür edir. Bu hallar ancaq tuberkulin sınaqlarının virajı ilə aşkar edilə bilər.
- Selikli qışalarda makrofaqlarla faqositoza məruz qalmış mikobakteriyalar regionar limfa düyünlərinə gətirilir. Vərəm törədicilərinin faqositozu natamam xarakterli olduğundan, törədicilər regionar limfa düyünlərinin faqositar hüceyrələrində «mürgüləyən» vəziyyətdə qalır.



Vərəmin patogenezi - 2

- Aerogen yolla yoluxma zamanı ilkin ocaq ağ ciyərlərdə formalaşır.
- Ağ ciyərlərdə **vərəm spesifik iltihabı** özünü spesifik qranulomaların - düyüncüklərin əmələ gəlməsi ilə göstərir (xəstəliyin latınca «tuberculosis» adı bununla əlaqədardır, tuberculum - düyüncük).
- Patoloji prosesin əsasını toxumalarda spesifik *qranulomaların* əmələ gəlməsi təşkil edir. Qranulomanın mərkəzində kazeoz kütlə ilə birlikdə vərəm mikobakteriyaları, ətrafında isə histiositlərdən, makrofaqlardan və iri epitel hüceyrələrindən (*Piroqov-Lanqhans hüceyrələrindən*) ibarət epitelioid-hüceyrə infiltrasiyası formalaşır.

Vərəmin patogenezi – qranulomanın formalaşması



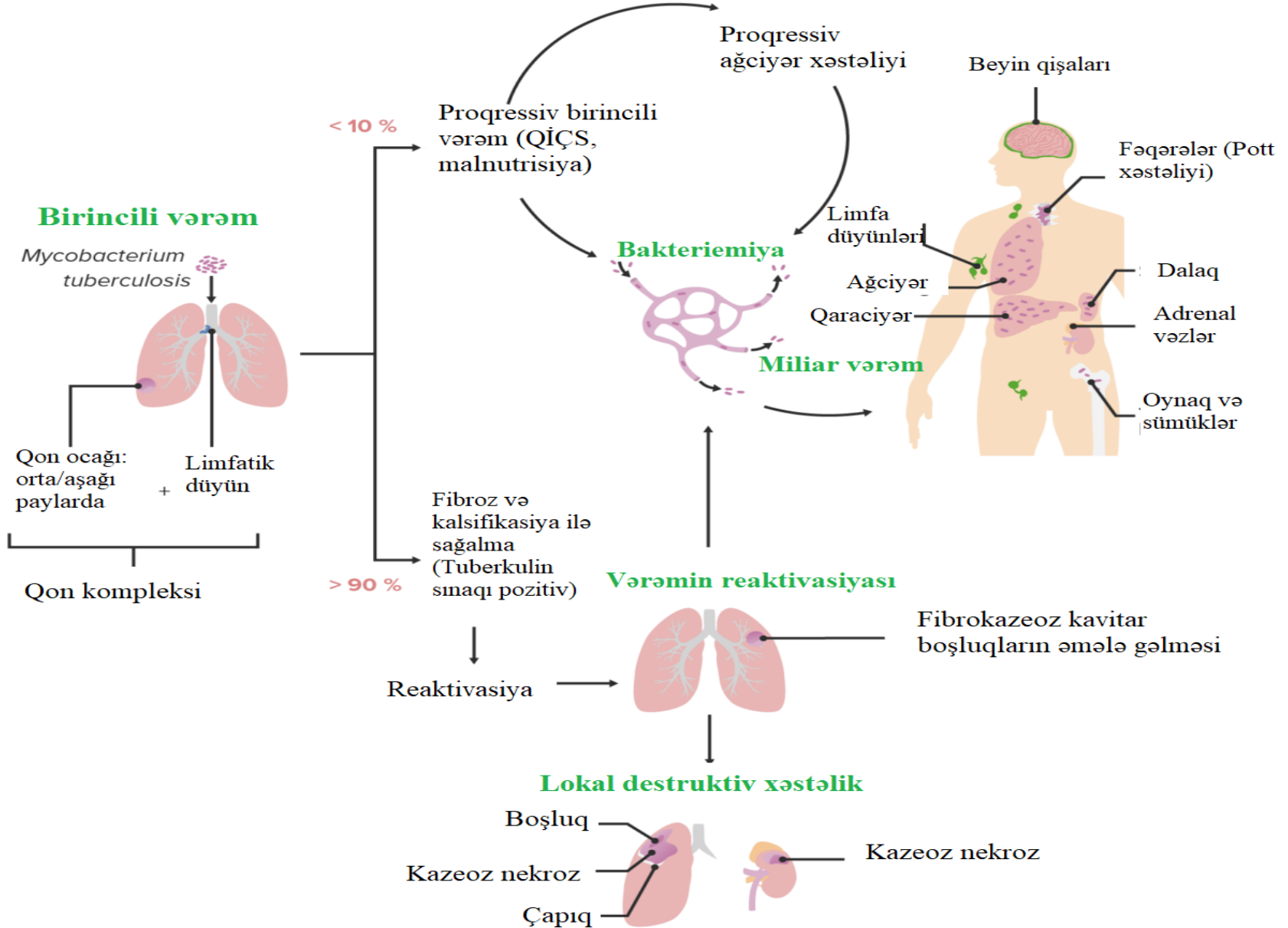
Vərəmin patogenezi - 3

- Orqanizmin müqavimət qabiliyyəti kifayət qədər olduqda qranulomanın ətrafında birləşdirici toxuma kapsulası formalaşır
 - ocağın sağlması baş verir,
 - iltihab sorulur,
 - nekrotik kütlələr bərkiyir və kalsium duzlarının çökməsi nəticəsində əhəngləşir.
- Beləliklə, **Qon ocağı** formalaşır.
- Lakin bu tam sağalma deyildir.

Vərəmin patogenezi - 4

- Vərəm ocağının formalaşması zamanı mikobakteriyalar **L-formalara** çevrilərək uzun müddət orqanizmdə saxlanılır.
- Bu hal qapalı proses olduğundan vərəm törədiciləri qranulomalardan ətrafa yayılmır, eləcə də xarici mühitə ifraz edilmir və belə şəxslər praktik sağlam olmaqla heç bir epidemioloji təhlükə yaratmırlar.

Vərəmin patogenezi



Vərəmin patogenezi - 5

- Lakin orqanizmin rezistentliyi zəiflədikdə qranulomalar nekroza məruz qalır və bu ocaqlardakı **L-forma** bakteriyalar **virulentli** formalara çevrilir.
- Nəticədə proses aktivləşir, törədicilər ətraf toxumalara sirayət edir, bəzi hallarda isə ağciyər toxumasında boşluqlar – **kavernalar** formalaşır.



Vərəmin klinik təzahürləri:

- Vərəm müxtəlif orqan və sistemlərinin zədələnməsi ilə müşayiət olunan xəstəlikdir.
- Yoluxmadan sonra inkubasiya dövrü 3-4 həftədən bir ilə qədər, bəzən daha uzun müddət davam edir.
- Patogenetik cəhətdən xəstəliyin inkişafında *ilkin, disseminasiyalı və ikincili vərəm* fərqləndirilir.
- *İlkin vərəm* əvvəllər xəstəliyə yoluxmamış insanlarda baş verir və makroorqanizmin vərəm törədicilərinə qarşı yüksək həssaslığı fonunda toxumalarda nekrotik dəyişikliklərlə səciyyələnir. Onun üçün hematogen disseminasiya səciyyəvidir.

Vərəmin klinik formaları

*uşaq və
yeniymələrdə
ilkin vərəm
intoksikasiyası*

*tənəffüs
orqanlarının
vərəmi*

*digər orqan və
sistemlərin vərəmi*

(ağ ciyər və döş qəfəsi daxili
limfa düyünlərinin vərəmi)

- mədə və bağırsaqların vərəmi
- böyrəklərin vərəmi
- vərəm meningiti
- sümük vərəmi
- dəri vərəmi və s.

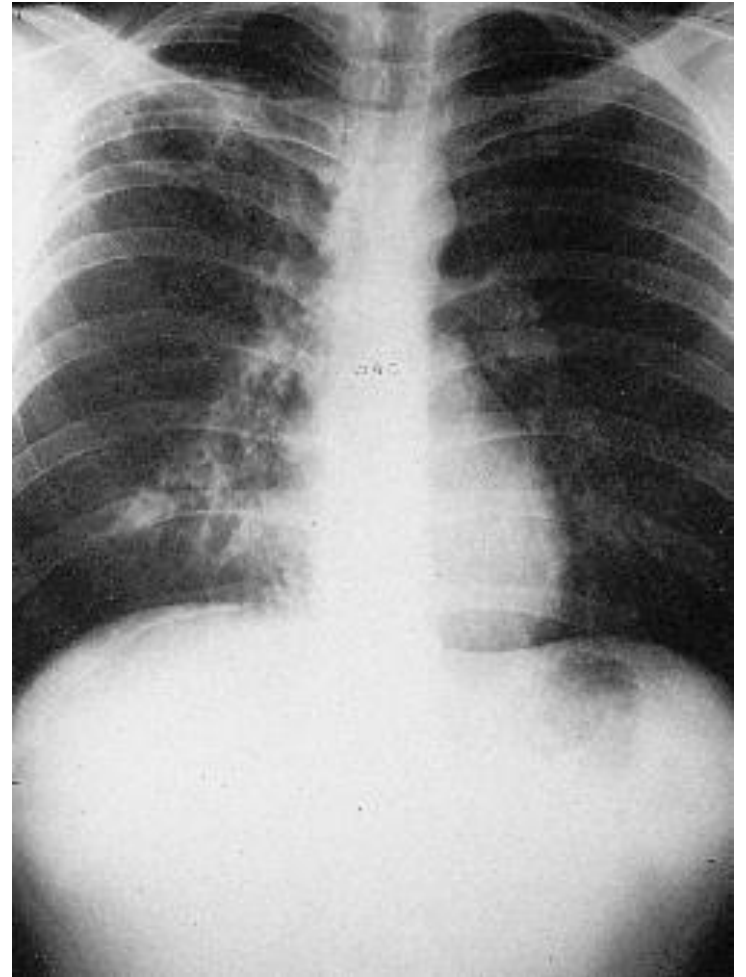
Vərəm: Klinik formalar

- Ağciyər (82,5%)
- Ağciyərdənkənar (17,5%)
- Limfatik 30,9%
 - Plevral 23%
 - Genitourinar 11,9%
 - Sümük-oynaq 9,8%
 - Miliar 7,3%
 - Meningit 4,6%
 - Peritonit 3,3%
 - Digərləri 9,8%

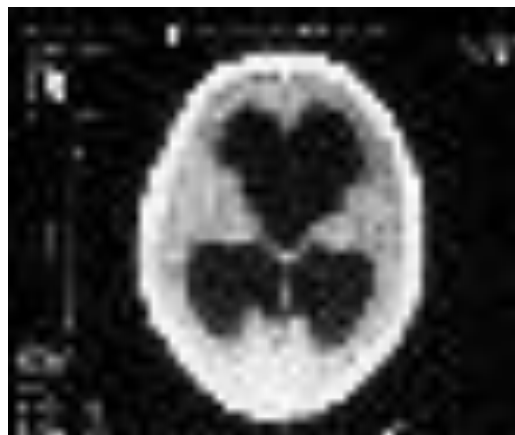
Vərəm: Simptomlar

- Qızdırma (subfebril hərarət)
- Öskürək (3 həftədən çox davam edən öskürək)
- Çəki itirmə
- Gecə tərləmələri
- Yorğunluq
- Halsızlıq
- İştahsızlıq
- Eritrositlərin çökmə sürətinin (EÇS) artması

Ağciyər: yuxarı pay, kaverna



Vərəm meningiti



Sümük-oynaq vərəmi

- Vertebra vərəmi
- (Mall de Pott xəstəliyi)
 - torakal vertebra zədələnir
 - vertebra cisminin qabaq alt və ya üst ucundan l
 - qabaq hissəsindəki çökmə nəticəsində kifoz
 - çökmə nəticəsində medulla üzərinə təzyiq
 - yumşaq toxumalar arasında soyuq abses inkişaf edir (50% nisbətində)

Vertebra vərəmi



Sümük vərəmi



Vərəm limfadeniti: ən çox rast gəlinən ekstrapulmonar vərəm (30.9%)



Dəri vərəmi



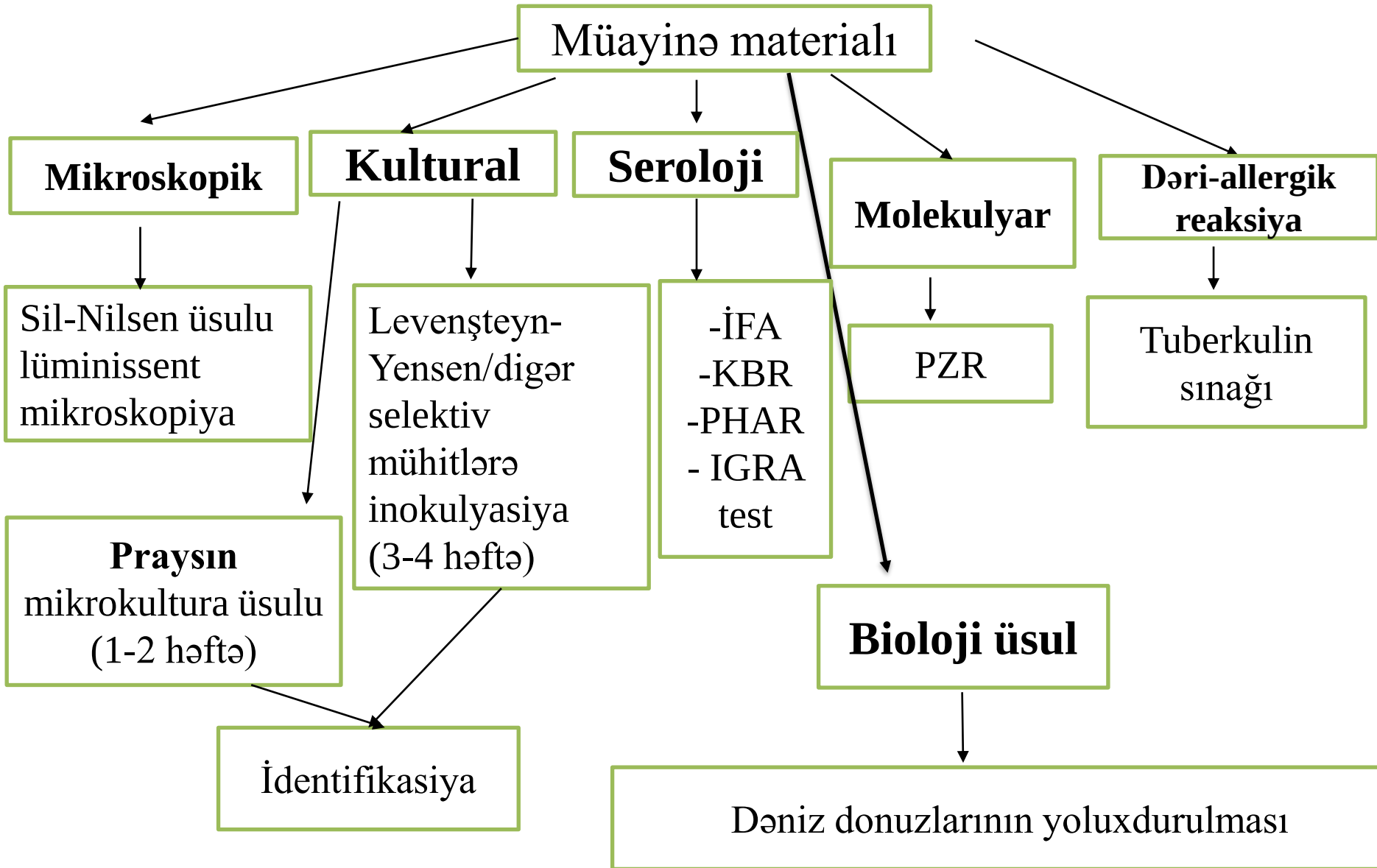
İmmunitet

- Qeyri-steril, infeksiyon xarakterlidir. Mikobakteriyaların əsas kimyəvi komponentləri olan zülallar (tuberkuloproteinlər), karbohidratlar və lipidlərə qarşı əmələ gələn *anticisimlər* **protektiv aktivliyə malik olmur**.
- Vərəm xəstəliyində *immunitetin hüceyrəvi amilləri* həlledici rola malikdir.
 - *Faqositoz* natamam xarakterlidir.
 - Xəstəliyin gedişində vərəm törədicilərinə qarşı *ləng tipli yüksək həssaslıq reaksiyası* inkişaf edir. Bu reaksiya vərəm qranulomasının formalaşmasında mühüm rola malik olmaqla, protektiv funksiya yerinə yetirir, digər tərəfdən isə toxumalarda vərəm törədicilərinin ətrafında hüceyrə infiltrasiyası formalaşdırdığından terapeutik preparatların törədicilərə birbaşa təsirini məhdudlaşdırır.
 - Vərəmin diaqnozunda geniş istifadə edilən dəri-allergik reaksiyalar ləng tipli yüksək həssaslıq reaksiyasının aşkar edilməsinə əsaslanır.

Mikrobioloji diaqnostika:

- Müayinə materialı vərəmin klinik formalarından asılı olaraq seçilir.
- Ağciyər vərəmi zamanı **müayinə materialı** kimi əsasən **bəlgəm**, bəzən isə **bronxların yuyuntusu** və **plevral mayedən** istifadə edilir.
- Digər orqan və sistemlərin vərəminə şübhə olduqda material patoloji prosesin yerləşdiyi nahiyyəyə uyğun olaraq götürülür: serebrospinal maye, sidik, assit mayesi, müvafiq orqanlardan bioptatlar və s. müayinə edilə bilər.
- Vərəmin diaqnostikasında bütün mikrobioloji müayinə metodları tətbiq edilə bilər.

Vərəmin mikrobioloji diaqnostikası:

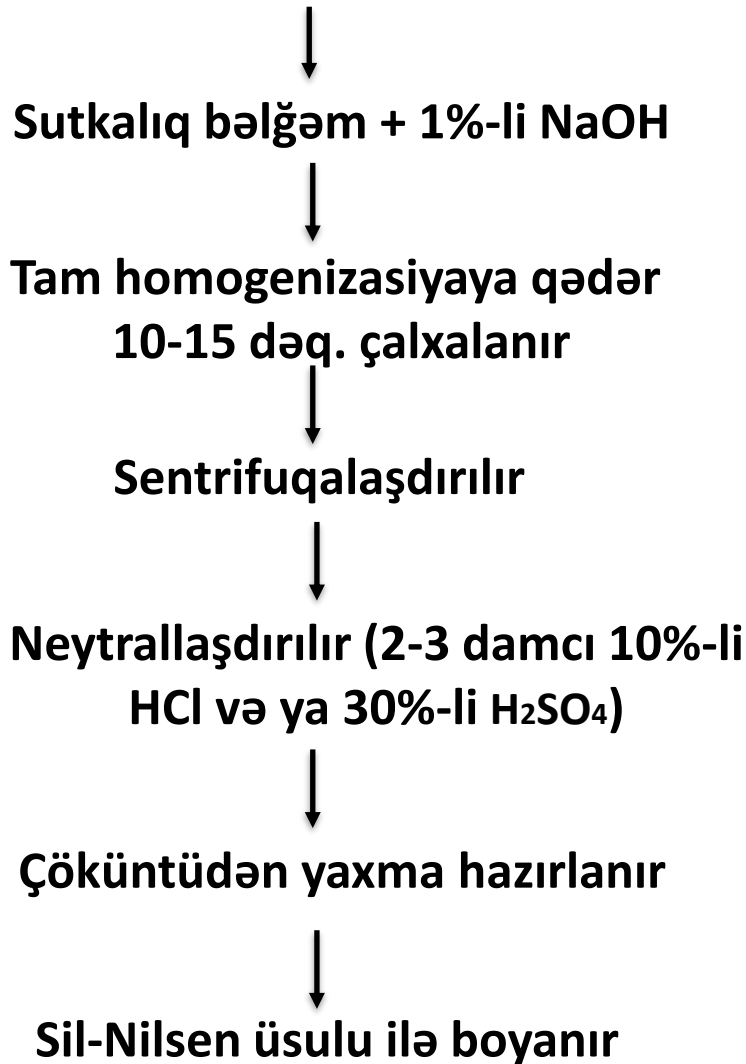


Mikrobioloji diaqnostika:

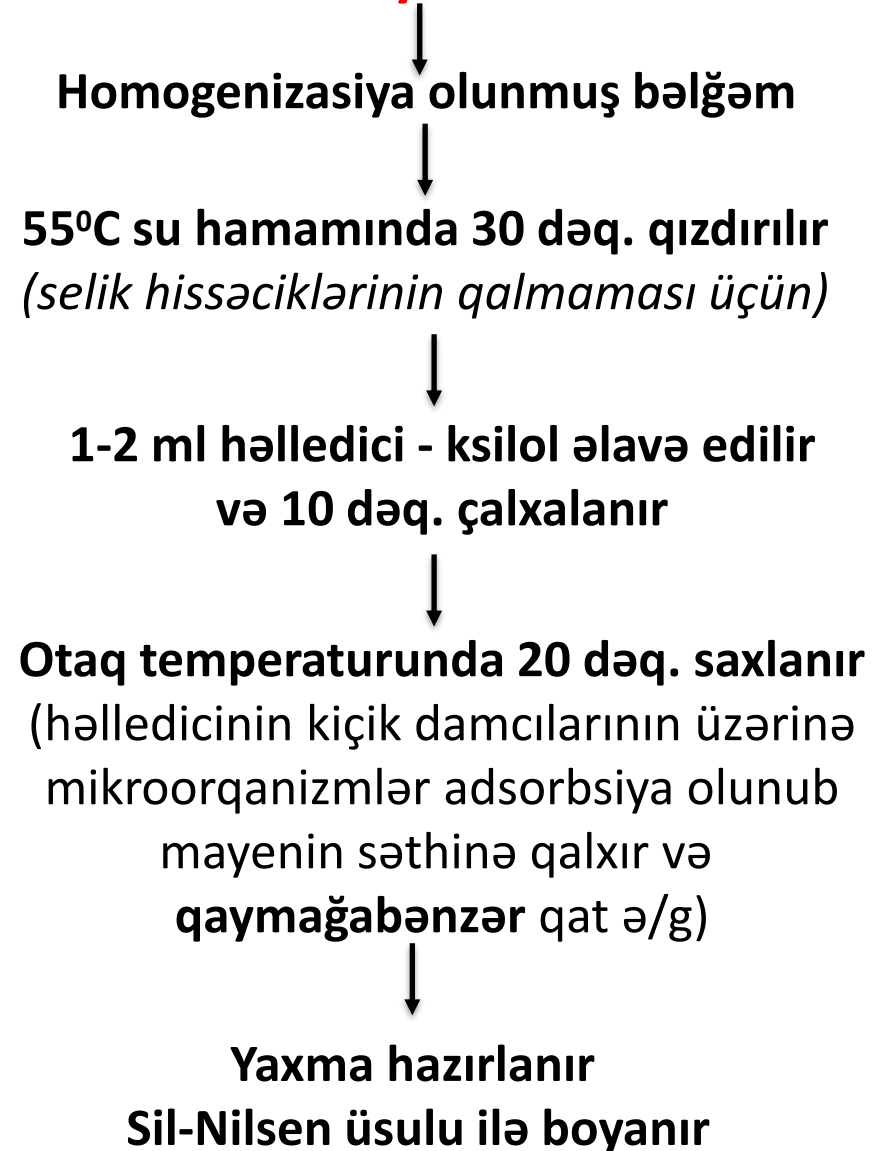
- **Mikroskopik üsul** patoloji materialdan (bəlğəmdən) hazırlanmış və Sil-Nilsen üsulu ilə boyadılmış yaxmalarının birbaşa mikroskopiyasından ibarətdir.
- Bəlğəmin ***birbaşa mikroskopik müayinəsində*** törədiciyi ancaq o zaman aşkar etmək olur ki, onun 1 ml-də təqribən 10^4 - 10^5 bakteriya hüceyrəsi olsun. Mənfi nəticələr alındıqda **zənginləşdirmə üsullarından - flotasiya və homogenizasiyadan** (sedimentasiyadan) istifadə etmək olar. Bu üsullar vərəm mikobakteriyalarını nümunələrin səthində, yaxud çöküntüsündə konsentrasiya etməklə aşkar etməyə imkan verir.

Mikrobioloji diaqnostika - zənginləşdirmə üsulu:

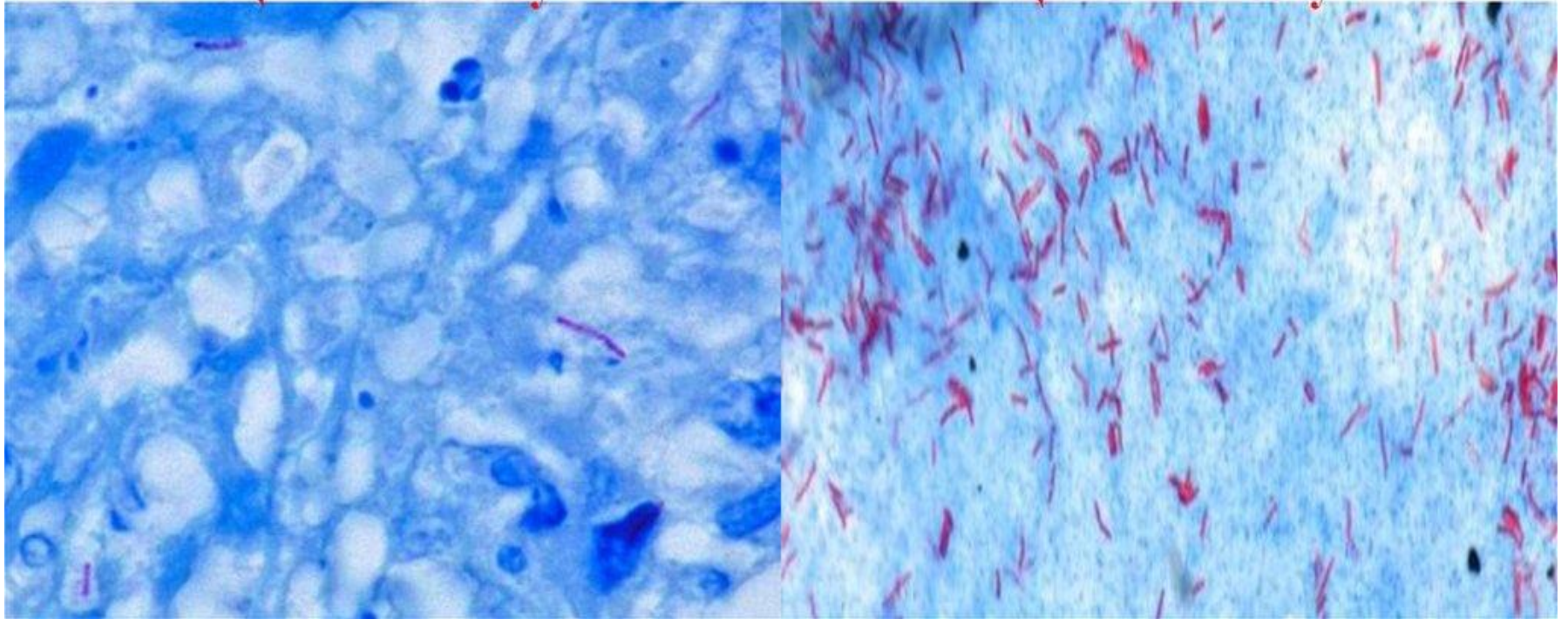
Homogenizasiya üsulu



Flotasiya üsulu



Mikrobioloji diaqnostika – zənginləşdirmə üsulu:



Bəlğəmdən birbaşa hazırlanmış yaxma

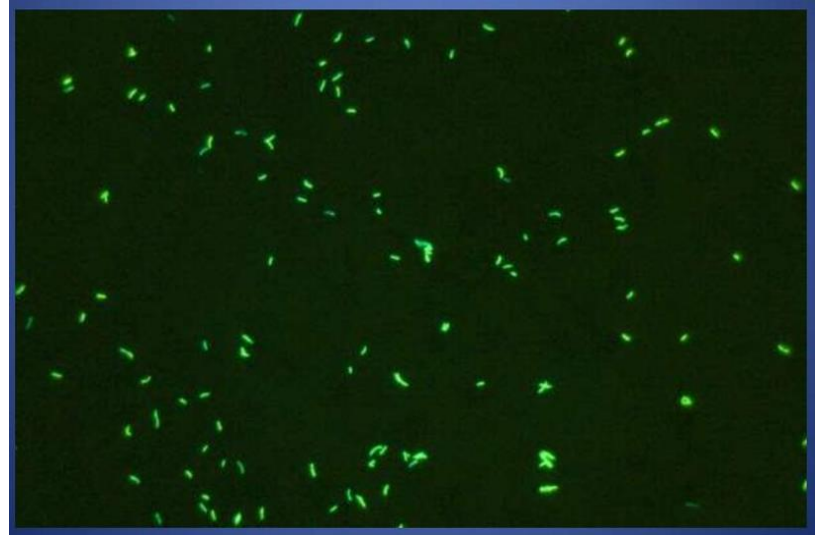
Flotasiyadan sonra hazırlanmış yaxma

Mikrobioloji diaqnostika:

Lüminissent mikroskopiya -

yüksək spesifikliyə malik olan bu üsul mikobakteriya lipidlərinin lüminessent boyaları qəbul etmək və ultrabənövşəyi şüalarla lüminissensiya etmək qabiliyyətinə əsaslanmışdır.

Rəng məhlulu kimi **Auramin-Rhodamin** boyası istifadə edilir.

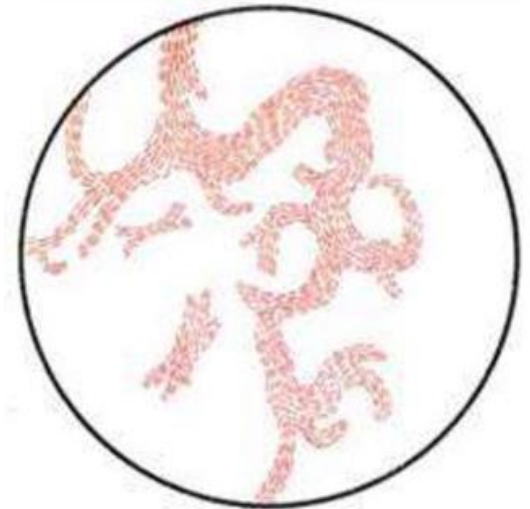
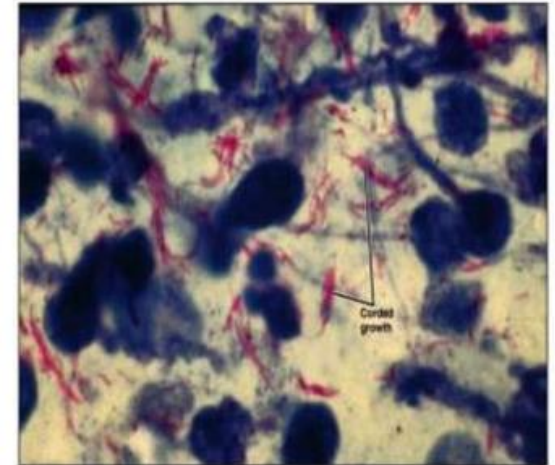


Mikrobioloji diaqnostika:

- **Bakterioloji üsul** vərəmin diaqnostikasında «qızıl üsul» olaraq qalmaqdadır. Belə ki, bu üsulla törədicilərin kulturasını əldə etmək, onları identifikasiya etmək və kimyəvi terapeutik preparatlara həssaslığını təyin etmək mümkündür. Patoloji materialda vərəm törədicilərinin aşkar edilməsi infeksiya prosesin fəallığını tam sübut edir.
- **Klassik bakterioloji üsulda** patoloji materialı müvafiq qidalı mühitlərə, əsasən Levenşteyn-Yensen və digər selektiv mühitlərə inokulyasiya etdikdən sonra, 2 ay müddətində inkubasiya edilir. Mikobakteriyaların növünü, eləcə də onların kimyəvi terapeutik preparatlara həssaslığını müəyyən etmək mümkündür.
- Klassik bakterioloji üsulun çatışmayan cəhəti onun uzun müddətli olmasıdır - müayinənin nəticələri ən azı 4-6 həftə sonra məlum olur.

Mikrokultura üsulu

- Diaqnozu tezləşdirmək üçün *Praysın mikrokultura üsulundan* istifadə edilir. Bu üsul vərəm törədicilərinin əldə edilməsi və identifikasiyası müddətini 1-2 həftəyə qədər qısaltmağa imkan verir:
- əşya şüşəsi üzərində müayinə materialından qalın yaxma hazırlanır, qurudulur və 2-6%-li sulfat turşusu ilə işlədikdən sonra steril izotonik məhlulla yuyulmuş yaxmalar 1:4-1:8 dəfə durulaşdırılmış sitratlı və hemoliz edilmiş qan olan flakonların içərisində termostatda inkubasiya edilir.
- 3-7-14 gündən sonra yaxmaları Sil-Nilsen üsulu ilə boyayıb mikroskopiya edirlər.
- Virulentli vərəm mikobakteriyaları mikrokulturada biri-birilə yapışaraq kəndir, yaxud hörük şəklində yerləşir və mikroskopda paralel zəncirlər şəklində görünürlər (**«kord faktor»**).



Avtomatlaşdırılmış kultivasiya üsulu

- Son zamanlar diaqnozu tezləşdirmək üçün *avtomatlaşdırılmış kultivasiya üsulu* tətbiq edilir.
- Bunun üçün daha çox *BACTEC MGIT* kommersiya sistemindən istifadə edilir. *BACTEC* kultivasiya sistemi içərisində modifikasiya edilmiş *Middlebrook 7H9* qidalı bulyonu olan *MGIT* (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*) sınaq şüşələrindən ibarətdir.
- Sınaq şüşələrinin dibindəki silikon təbəqəsinin altında flüoresent indikator vardır. Mühitdə inkişaf olmadıqda orada oksigenin konsentrasiyası yüksək olduğundan flüoresent indikator işıqlanmır. Mühitdəki oksigen inkişaf edən mikobakteriyalar tərəfindən mənimsənildikcə, ultrabənövşəyi şüaların təsirindən indikator işıqlanmağa başlayır. İşıqlanmanın intensivliyi kompüter təhlili ilə avtomatik qiymətləndirilir.

***BACTEC MGIT* kultivasiya sistemi**



Mikrobioloji diaqnostika:

- Vərəm mikobakteriyalarını müayinə materiallarında tez bir zamanda aşkar etmək üçün tətbiq edilən *zəncirvari polimeraza reaksiyası (ZPR)* müayinəni 2 günə qədər qısaltmağa imkan verir.
- Bu metodun həssaslığı 55-90%, spesifikliyi isə 100%-ə yaxındır.
- ZPR vasitəsilə bakterioskopik və bakterioloji metodlarla aşkar edilə bilməyən törədiciləri (kultivasiya olunmayan formaları) də müəyyənləşdirmək mümkündür.

Mikrobioloji diaqnostika:

- **Seroloji üsul.** Son zamanlar qan zərdabında vərəm törədicilərinə qarşı spesifik anticisimlərin aşkar edilməsinə əsaslanan **İFA** işlənib hazırlanmışdır. İFA xəstəliyi deyil, yoluxmanı aşkar etməyə imkan verir.
- Xəstələrdə anticisimlərin olması prosesin fəallığından xəbər verir.
- Buna görə də yoluxma və xəstəliyin səviyyəsinin aşağı olduğu regionlarda vərəmin, xüsusilə onun ağciyərdən kənar formalarının vaxtında aşkar edilməsi məqsədilə İFA tətbiq edilir.
- **IGRA-test** (*gamma-interferon release assays*) əksər NTM (Non-tuberculous mycobacteria) və BCG ştamlarında olmayan spesifik *M.tuberculosis* antigenləri - ESAT-6 (erkən sekretor antigenik hədəf-6) və CFP-10-na (kultura filtratı zülalı-10) qarşı sahib orqanizmin immun cavabına əsaslanır. IGRA-test bu antigenlərə cavab olaraq həssaslaşmış CD4 T-hüceyrələri tərəfindən sintez olunan interferon-qammanı (γ -IFN) aşkar edir.
- İGRA-test vərəm infeksiyasının diaqnozuna kömək edə biləcək qan testidir. Bu test gizli (latent) vərəm infeksiyasını aşkar etməyə kömək edir.
- IGRA-test insanın *M.tuberculosis*-ə qarşı immun reaktivliyini ölçür.
- Tuberkulin (PPD) dəri testlərində olduğu kimi, *M.tuberculosis* infeksiyasının diaqnostikasında IGRA-testdən yardımçı vasitə kimi istifadə edilməlidir.

Mikrobioloji diaqnostika:

- **Bioloji üsul.** Patoloji materialda vərəm törədicilərini aşkar etmək üçün bəzən bioloji üsuldan da istifadə edilir. Bu üsul müayinə materialında hətta bir-neçə bakteriya hüceyrəsini aşkar etməyə imkan verir.
- Bioloji sınaq patoloji materialın *M.tuberculosis*-ə çox həssas olan dəniz donuzlarında qasıq nahiyəsinin dərisi altına inyeksiya etməklə aparılır. Materialda *M.tuberculosis* olduğu təqdirdə 10-12 gün sonra inyeksiya yerində əvvəlcə bərkləşmə, sonra isə yara əmələ gəlir, regionar limfa düyünləri böyüyür. Dəniz donuzları 2-3 ay sonra generalizasiyalı infeksiyadan ölürlər.
- Bioloji üsul çox etibarlı olsa da, son zamanlar vərəm törədicilərinin kimyəvi terapeutik preparatlara rezistent avirulent şamların əmələ gəlməsi ilə əlaqədar az tətbiq edilir. Digər tərəfdən bu üsulun nəticələri çox gec məlum olur.

Mikrobioloji diaqnostika:

- **Dəri-allergik sınaq** tuberkulinə qarşı ləng tipli yüksək həssaslıq reaksiyasının aşkar edilməsinə əsaslanır. Bu məqsədlə tuberkulinin (PPD) müəyyən dozası saidin ön səthində dəri içərisinə inyeksiya edilir.
- ***Mantu sınağı*** adlandırılan bu sınaq uşaq və yeniyetmələrdə vərəmin diaqnostikasının aparıcı metodudur. Bundan əlavə əhalinin kütləvi müayinəsi, uşaqlarda və yeniyetmələrdə ilkin yoluxmanın (virajın) vaxtında aşkar olunması məqsədilə geniş istifadə edilir.
- Sınağın nəticələri 48-72 saatdan sonra qiymətləndirilir. Uşaqlarda 5 mm-dən, böyüklərdə isə 9 mm-dən böyük ölçüdə infiltrat (papula) əmələ gəldiyi təqdirdə reaksiya müsbət hesab edilir.

Dəri-allergik sınaq - Mantu sınağı



Result Interpretation

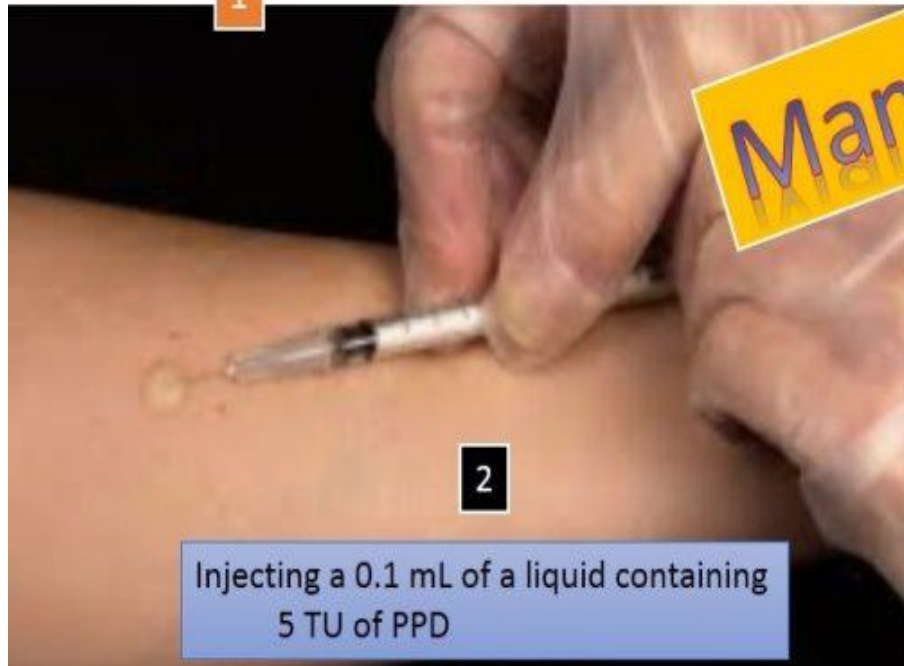
Negative: Induration < 5 mm (always)

Positive: Induration $\geq$ 5 mm not always but conditional e.g. in immunosuppressed persons

10 mm induration to be positive e.g. IV drug abusers, children under 4 years old, people in high risk areas

$\geq$ 15 mm induration to be positive in a healthy person whose immune system is normal

Mantoux test



Vərəmin müalicəsi

- Vərəmin müalicəsində vərəm əleyhinə preparatlarla kimyəvi terapiya aparılır. Vərəm əleyhinə preparatlar birinci və ikinci sıradan olmaqla iki qrupa bölünür.
- Vərəmin ***müasir standart kimyəvi terapiyası*** birinci sıradan olan 4 preparatla – **rifampisin, izoniazid, pirazinamid və etambutol** kombinasiyası ilə 6-9 ay ərzində fasiləsiz aparılır. Bu zaman izoniazid və rifampisin fasiləsiz olaraq, qalan preparatlar isə həssaslıq testlərinin nəticələrindən asılı olaraq təyin edilir.

- **Major dərmanlar:**

- Isoniazid
- Streptomycin
- Rifampicin
- Ethambutol
- Pirazinamid.

- **Minor dərmanlar:**

PAS, Thiocetazon, Cycloserin, Ethambutol, Capreomycine, Ethionamide, Rifabutin, Kanamycine, Ofloxacin ve digər xinolonlar....

Vərəmin spesifik profilaktikası

- **BCG** (*bacillus Calmette-Guerin*) **vaksini** yenidöğulmuş körpələrə peyvənd təqviminə müvafiq olaraq həyatın ilk günlərində çiyin nahiyəsinə dəridaxili inyeksiya edilir.
- Revaksinasiya 7 və 12 yaşlarında, sonralar isə 30 yaşadək hər 5-6 ildən bir aparılır. Yalnız vərəmə yoluxmayan və Mantu sınağı mənfi olan şəxslər revaksinasiya edilirlər. Buna görə də revaksinasiyadan əvvəl Mantu sınağı qoyulur.
- Yarımçıq doğulmuş körpələr az reaktogen - bakteriya hüceyrələrinin sayı iki dəfə azaldılmış BCG-M vaksinini ilə immunizasiya edilir.



Mycobacterium bovis

- Vərəm xəstəliyi təqribən 5% hallarda mikobakteriyaların öküz tipi - *Mycobacterium bovis* ilə törədilir.
- *M.bovis* morfoloji cəhətdən *M.tuberculosis*-dən demək olar ki, fərqlənmir, lakin bir qədər qısadır və şaxələnməyə daha az meyillidir. *M.bovis* kultural xassələrinə görə də *M.tuberculosis* ilə oxşardır, lakin süni qidalı mühitlərdə daha yavaş inkişaf edir və qliserinə tələbkar deyil.
- *M.bovis*-i *M.tuberculosis*-dən differensiasiya etmək üçün niasin testindən və adadovşanları üzərində bioloji sınaqdan istifadə edilir. *M.bovis* nikotin turşusu **(niasin) əmələ gətirmir** və adadovşanları üçün patogendir. Dərialtı yoluxdurmadan 2-3 ay sonra heyvanların ölümü ilə nəticələnən generalizasiyalı infeksiya baş verir. Bioloji sınaq vərəm törədicilərinin differensiasiyası üçün əsas testlərdən hesab olunur.

Mycobacterium africanum

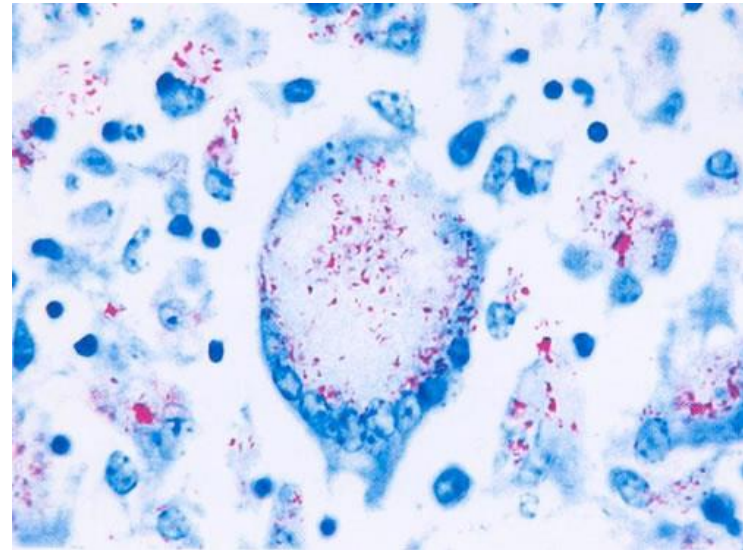
- *Mycobacterium africanum* morfo-bioloji xüsusiyyətlərinə görə oxşar olduğundan çox vaxt *M.bovis* kimi identifikasiya edilir.
- Afrikada vərəmin əsas törədicisi olan *M.africanum* digər öklərdə çox az - təqribən 5% hallarda vərəm xəstəliyinin etioloji agentidir.
- Dəniz donuzları, siçanlar və nisbətən az dərəcədə dovşanlar üçün patogendir.

Atipik mikobakteriyalar

- ***Atipik mikobakteriyaların*** əksəriyyəti ətraf mühitdə geniş yayılmışdır və şərti-patogen bakteriyalardır. İnsanlarda ***mikobakteriozlar*** adlandırılan xəstəliklər törədirlər.
- Mikobakteriozlar kliniki təzahürlərinə görə vərəmə oxşar olan xəstəliklərdir. Bu xəstəliklər insan patologiyasında getdikcə daha çox əhəmiyyət kəsb edir.
- Atipik mikobakteriyalar öz bioloji xüsusiyyətlərinə görə vərəm törədicilərinə oxşadırlar, lakin vərəm əleyhinə preparatların əksəriyyətinə davamlıdırlar.
- Atipik mikobakteriyaların Ranon təsnifatı daha çox istifadə edilir. Burada mikobakteriyalar əsasən pigment əmələ gətirməsinə və inkişaf sürətinə görə təsnif edilir. Bu təsnifata əsasən atipik mikobakteriyalar 4 qrupa ayrılır: fotoxromogen, skotoxromogen, qeyri-xromogen və tez inkişaf edən mikobakteriyalar

M. avium complex

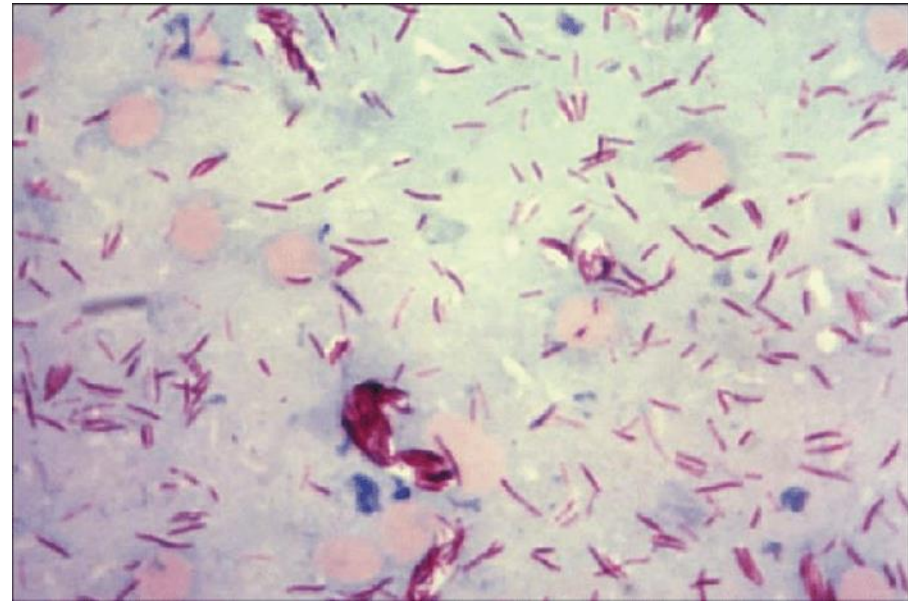
- *M. avium complex* iki bakteriyayı - *M. avium* və *M. intracellulare* növlərini birləşdirir.
- Ətraf mühitdən orqanizmə daxil olur, tənəffüs və gastrointestinal traktı kolonizasiyalaşır.
- Toxumalara invaziya bakteremiya ilə nəticələnə bilər. Ağciyərlərdə qranulomalar, diffuz infiltratlar və kavernalar əmələ gəlir, eləcə də endobronxeal zədələnmələr mümkündür.
- Diaqnoz qan və toxumalardan törədicilərin kulturasının əldə edilməsinə əsaslanır.
- *M. avium complex* vərəm əleyhinə I sıra dərmanlara davamlıdır. Klaritromisin, yaxud azitromisinin etambutolla kombinasiyası effektivdir.



Cüzamın törədicisi (*Mycobacterium leprae*)

(morfo-bioloji xüsusiyyətləri)

- *M.leprae* 4-5 mkm uzunluğa malik, düz, yaxud bir qədər əyilmiş çöpvari bakteriyadır.
- Morfoloji xassələrinə görə vərəm törədicilərinə oxşardır, Qram müsbətdir, spor və kapsula əmələ gətirmir, mikrokapsulaya malikdir, hərəkətsizdir.
- Turşuya və spirtə davamlı olduğundan **Sil-Nilsen** üsulu ilə **qırmızı** rəngə boyanır.
- Düzülüşləri «qutudakı siqarları» xatırladır.



Mycobacterium leprae

Cüzamın törədicişi (*Mycobacterium leprae*) (kultural xüsusiyyətləri)

- Süni qidalı mühitlərdə *M.leprae*-nin kulturasını almaq mümkün olmamışdır.
- Bu bakteriya toxuma makrofaqlarının obliqat hüceyrədaxili parazitidir, **dəri hüceyrələrinə** və **periferik sinirlərin** lemmosilərinə qarşı tropizmə malikdir.
- *M.leprae* çox **ləng generasiya müddətinə** malikdir – 20 gündən bir bölünür.
- *M.leprae* yalnız hüceyrələrin sitoplazmasında köndələn bölünmə yolu ilə çoxalır, bu zaman hüceyrələr bir-birindən tam ayrılmayaraq sitoplazmadan faqolizosom membranı ilə təcrid olunur və cüzam törədiciləri üçün tipik olan **kürəyəbənzər (qlobulyar) yığınlar** əmələ gətirir.

Cüzamın törədicişi (*Mycobacterium leprae*) (kultural xüsusiyyətləri)

- Laborator heyvanlarda eksperimental cüzamı modelləşdirmək, eləcə də *M.leprae*-nin kultivasiyası cəhdləri uzun müddət uğursuzluqla nəticələnmişdir. Lakin, 1960-cı ildə Şepard *M.leprae*-nin siçanların pəncəaltı toxumasında kultivasiyasının mümkünlüyünü göstərmişdir.
- Yalnız doqquz zolaqlı armadilləri *M.leprae* ilə böyük dozalarda venadaxili yoluxdurduqdan 15 ay sonra onların əksəriyyətində generalizasiyalı spesifik proses inkişaf edir.
- Bu heyvanlarda xəstəliyin **kliniki mənzərəsi insanlarda cüzamın lepromatoz tipinə oxşardır**. Lakin insanlardan fərqli olaraq armadillərdə ağ ciyər toxuması daha tez və intensiv zədələnir.
- Armadillərin zədələnmiş toxumalarında törədicinin miqdarı xəstə insanların ekvivalent toxumalarındakı miqdardan 100 dəfələrlə çox olur.



Cüzamın törədicişi (*Mycobacterium leprae*) (biokimyəvi aktivlik)

- *M.leprae* karbon mənbəyi kimi qliserin və qlükozadan istifadə edir, digər mikobakteriyalarda olmayan O-difenoloksidaza (**DOFA-oksidadza**) fermenti vardır.
- Hüceyrədən kənar lipidlər sintez etmə qabiliyyəti vardır (alaninin əsas hissəsini qlisin əvəz edir).
- Mikroorqanizmlərin membran strukturlarında oksidləşmə-reduksiya fermentlərinin - peroksidaza, sitoxromoksidaza, superoksiddismutaza, suksinatdehidrogenaza aşkarlanması bu mikroorqanizmlərin **aerob tənəffüs** tipli olmasını göstərir.

Cüzamın törədicişi (*Mycobacterium leprae*)

(antigen quruluşu)

- Başqa mikobakteriyalarla müqayisədə mikroorqanizmlərin suspenziyasının adyuvantsız hüceyrəvi immun reaksiyaları gücləndirməsi əsas antigenlik xüsusiyyətidir.
- Bir sıra *M.leprae* antigenləribütün mikobakteriyalar üçün ümumidir, həmçinin BCG vaksin ştamları da daxil olmaqla. Bu da cüzamın profilaktikasında istifadə edilir.
- Qan qrupu O (I), M+, Rh- olan insanlarda *M.leprae* heterofil antigenlərinə rast gəlinir. Bu şəxslər bu xəstəliyə daha həssas olurlar, çünki antigen mimikriyası *M.leprae*-nin makroorqanizmdə persistensiyasına səbəb olur.
- *M.leprae* ekstraktından növ spesifik **fenolqlikolipid** alınır (tərkibi 3,6-di-O-metilqlükoza, 3-O-metilramnoza və 2,3-di-O-metilramnozadan ibarət trisaxarid) və ona qarşı anticisimlər yalnız cüzamlı xəstələrdə aşkar olunur. Bu da İFA ilə çoxsaylı xəstələrin aşkar edilməsində istifadə edilir.
- Fenolqlikolipidin, həmçinin dəri-allergik reaksiyalarda istifadəsi təklif edilir.

İnfeksiya mənbəyi və yoluxma yolları:

- Hazırda dünyada 10 milyondan artıq cüzamlı xəstə vardır ki, onların da əksəriyyəti Asiya ölkələrinin payına düşür.
- Xəstəlik *zəif kontagiozluğa* malikdir, ona görə də hər bir konkret halda infeksiya mənbəyini və yoluxma yolunu müəyyənləşdirmək mümkün olmur. Cüzama yoluxma dərəcəsi əsasən makroorqanizmin rezistentlik vəziyyətinə təsir edən sosial-iqtisadi amillərdən asılıdır.
- Xəstəliyin yeganə **mənbəyi xəstə insandır**. Xəstəlik bilavasitə **təmas**, yaxud **hava-damcı** yolu ilə yoluxur. Burun seliyində çoxlu miqdarda *M.leprae* olan lepromatoz formalı cüzamlı xəstələr daha təhlükəlidirlər.
- Yoluxma üçün sıx və uzunmüddətli təmasların olması vacibdir. Bətdaxili yoluxmanın mümkünlüyü sübut edilmişdir, lakin doğrulduqdan sonra valideynlərindən ayrılmış uşaqların əksəriyyəti cüzamla xəstələnmirlər.

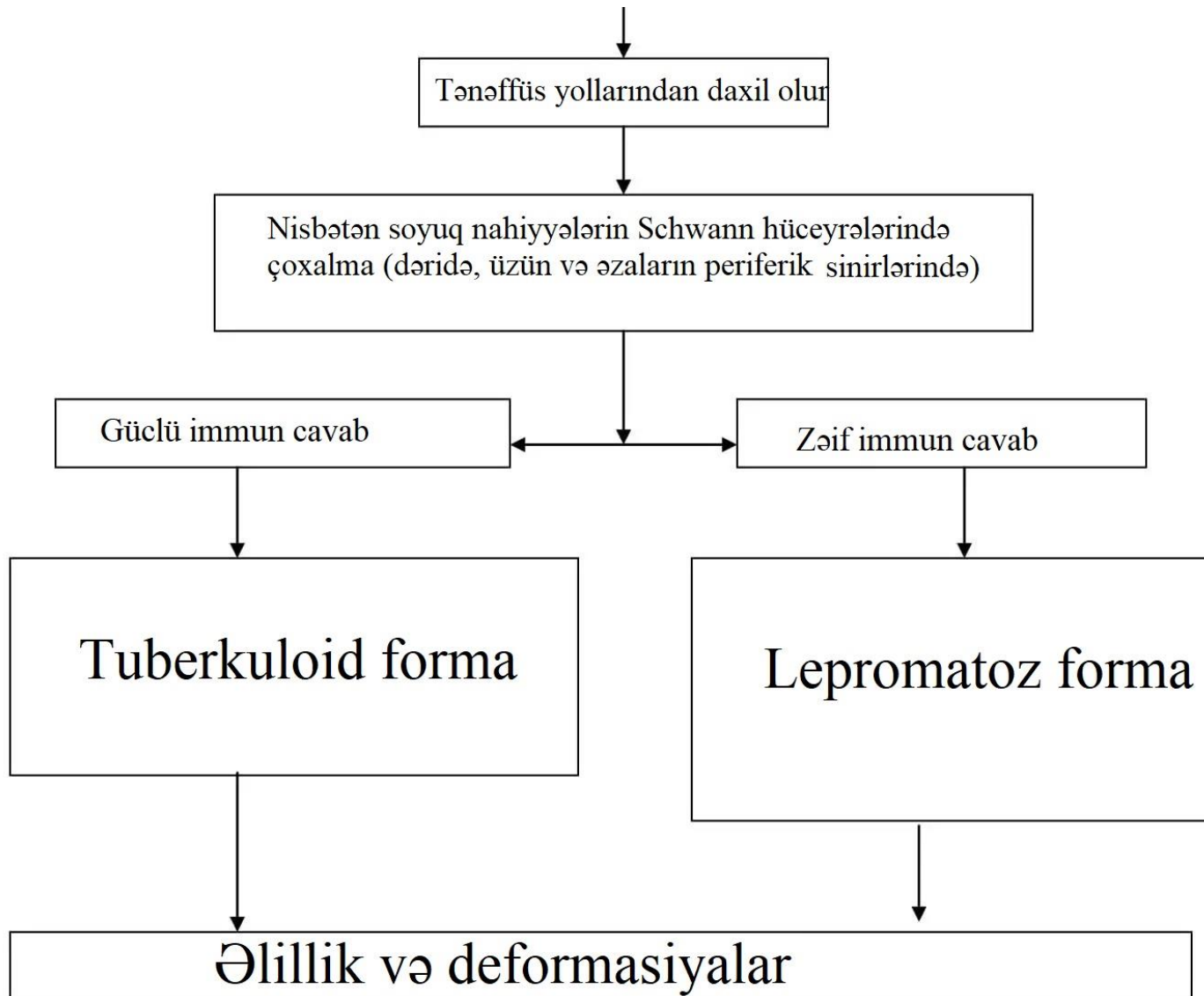
Cüzamın patogenezi

- İnfeksiyanın giriş qapısı yuxarı tənəffüs yollarının selikli qişaları və zədələnmiş dəri örtükləridir. Törədiciin orqanizmə daxil olduğu yerdə dəyişiklik baş vermir. *M.leprae* **fibronektin birləşdirən zülal** sintez edir ki, bu da onların epitel hüceyrələrinə və lemmositlərə daxil olmasına imkan yaradır. Törədici periferik sinir liflərinin lemmositlərinə, buradan isə limfa və qan kapillyarlarına daxil olaraq orqanizmdə yayılır.
- Əksər hallarda törədici orqanizmdən kənarlaşdırılır, yaxud xəstəlik latent gedişə malik olaraq ömür boyu təzahür etmir.
- Normal immuniteti olan şəxslərdə xəstəliyin xoşxassəli **tuberkuloid forması** baş verir. Bu forma dəri və selikli qişalarda epiteloid və gığant hüceyrələrdən ibarət qranulomaların əmələ gəlməsi ilə xarakterizə olunur.
- Zəif rezistentliyə malik şəxslərdə xəstəliyin ağır **lepromatoz forması** inkişaf edir. Bu forma dəri və selikli qişalarda «leproz hüceyrələr» (Virxov hüceyrələri), plazmosit, limfosit və fibroblastlardan ibarət qranulomaların əmələ gəlməsi və periferik sinirlərin zədələnməsilə xarakterizə olunur.
- Bəzi hallarda xəstəliyin aralıq - **differentiasiya olunmamış formalarına** da rast gəlinir.

Cüzamın klinik təzahürləri:

- Cüzam - dərinin və yuxarı tənəffüs yollarının, həmçinin periferik sinir sisteminin və daxili orqanların selikli qişalarının qranulomatoz zədələnmələri ilə müşayiət olunan generalizasiyalı ilkin xroniki xəstəlikdir.
- **İnkubasiya dövrü** orta hesabla **2-10 il**, bəzən 20-30 ilədək davam edir. İnfeksiyaya yoluxanların yalnız 5-10%-də xəstəliyin manifest forması inkişaf edir. Xəstəliyin bir-neçə forması ayırd edilir:

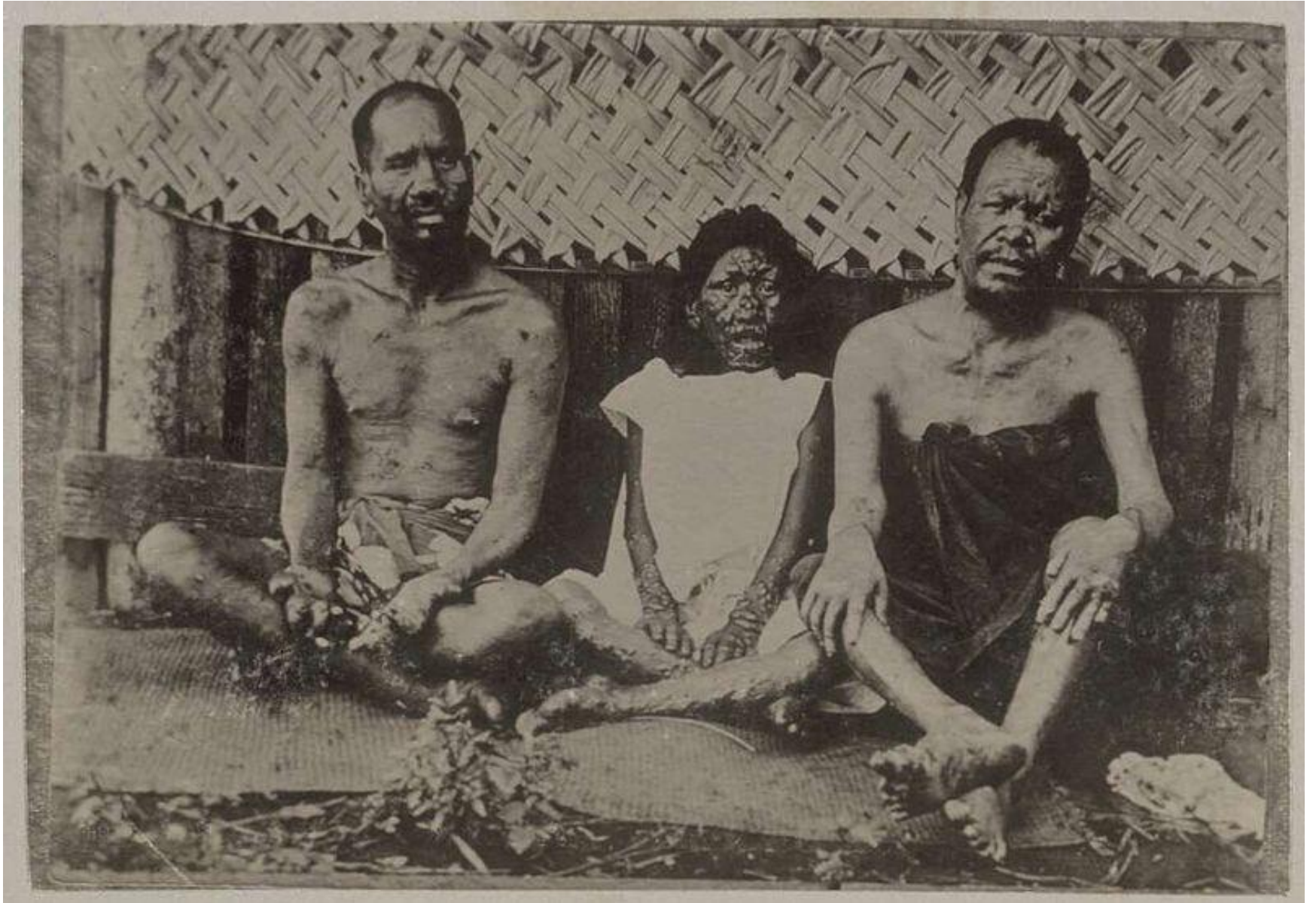
Cüzamın klinik təzahürləri:



Cüzamın klinik təzahürləri:

Klinik formalar	Tuberkuloid	Differensiasiya olunmamış	Lepromatoz
Klinika	İmmunkompetent		İmmunsupressiv
Lokalizasiya	Dəri və sinirlər	Dəri və sinirlər	Dəri və sinirlər
Simptomlar	• Periferik sinirlərin erkən zədələnməsi • Tam hissiyyat itkisi • Barmaqların autoamputasiyası • Səpgilər: hipopigmentasiyalı atrofik mərkəzləri düz və kənarları qabarıq olan səpgilər	• Tuberkuloid, yaxud lepromatoz formaya transformasiya edə bilər. • Dəri səpgiləri müxtəlif ölçülü və rəngli kəskin məhdudlaşmış ləkələr (lepridlər) olub, əvvəlcə hiperestetik, sonra isə anestetik olurlar.	• Sinirlərin daha gec və diffuz zədələnməsi • Nöqtəvi hissiyat itkisi • Səpgilər: burun qığırdaqlarının, sümüklərin, testislərin zədələnməsi, çox sayda makulalar, papulalar və düyünlər; “şir sifəti”

Cüzamın klinik təzahürləri:



Cüzamın klinik təzahürləri:

Cüzamın Lepromatoz forması olan xəstədə *laqoftalmos*:

Xəstə göz qapaqlarını bağlamağa çalışır, lakin bunu edə bilmir.



Cüzamın klinik təzahürləri:



(a)



(b)



Cüzamın klinik təzahürləri:





Patología cutánea infecciosa y parasitaria
Prof. Dr. J. G. Casas

<http://www.seap.es/reuniones/almagro2000/casas/infecg1.htm>

Cüzamın klinik təzahürləri:



«şir sifəti»



Cüzamın mikrobioloji və patoloji diaqnostikası:

Müayinə materialı - burun çəpəri selikli qişasının qaşıntısı, zədələnmiş toxumaların skarifikasiyası, böyümüş limfa düyünlərinin punksiyası ilə alınan toxuma mayesi

Mikroskopik

Sil-Nilsen üsulu
ilə boyama

Bioloji

Heyvanların yoluxdurulması
(armadillərin venadaxili)

Dəri-allergik reaksiya

- *LEPROMİN* sınağı
- **DOPA TESTİ**
- **HİSTAMİN DƏRİ TESTİ**

Seroloji

İFA

Molekulyar

PZR

Histoloji müayinə
(mikrobioloji üsula aid deyil)

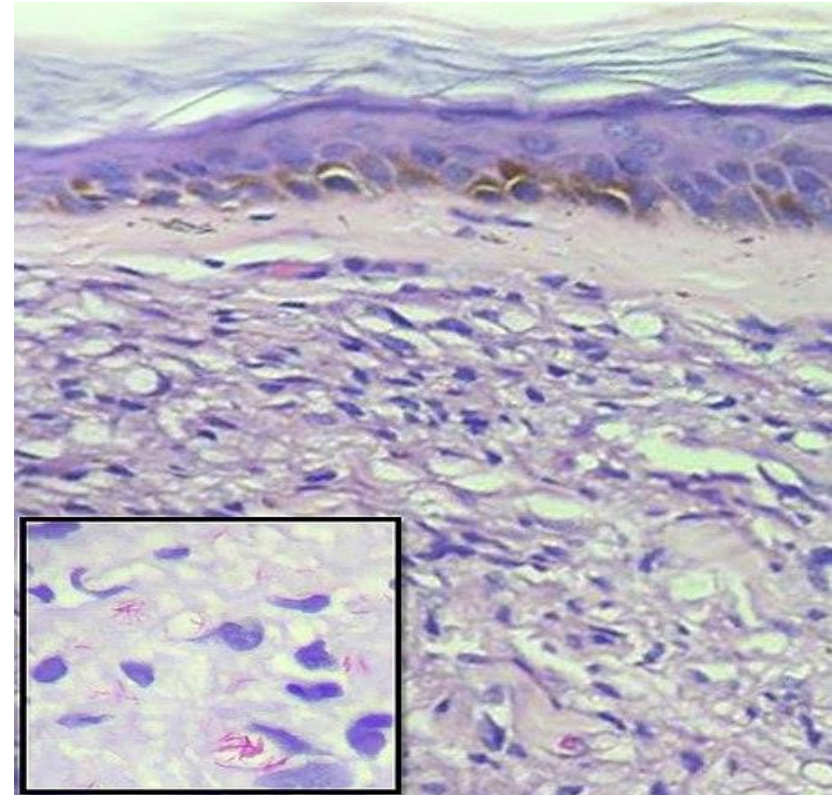
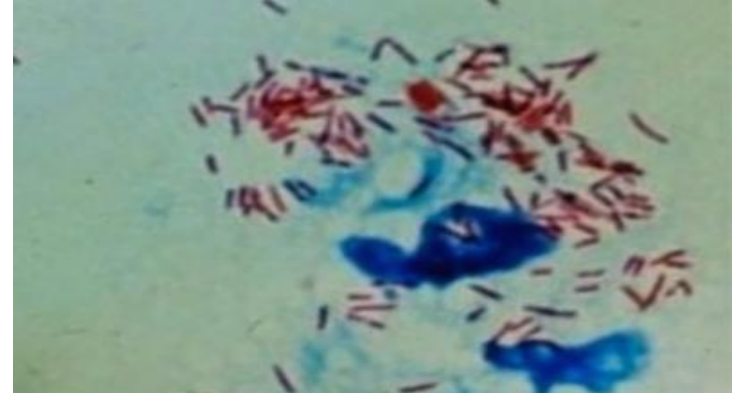
Fenolqlikolipid-1 və
lipoarabinomannanı aşkar edir.

Həssaslığı:

- lepromatoz formada 90-95%
- tuberkuloid formada 35-50%

Mikrobioloji diagnostika:

- **Mikroskopik üsul** Sil-Nelsen üsulu ilə boyadılmış yaxmalarda turşuyadavamlı bakteriyaların aşkar edilməsinə əsaslanır.
- *M.leprae*-nin aşkar olunması, həm də qranulomanın strukturunun müəyyən edilməsinə imkan verən dəri və selikli qişaların biopstatlarının **histoloji** müayinəsinə əsaslanır.



Mikrobioloji diaqnostika:

- Cüzamın kliniki formalarının differensiasiyası üçün *M.leprae* allergeni ilə dəri sınağı - **lepromin sınağı** qoyulur. Lepromin sınağı xəstəliyin lepromatoz formasında mənfi, tuberkuloid formasında və bir çox sağlam insanlarda müsbət olduğundan diaqnostik əhəmiyyətə malik deyil.
- Leprominin dəridaxili inyeksiyası həm ilkin - 48 saatdan sonra inkişaf edən **Fernandes reaksiyası**, həm də gecikmiş - 3-4 həftədən sonra inkişaf edən **Mitsuda reaksiyasına** səbəb olur. Sonuncu reaksiya cüzamın klinik formalarının differensiasiyasında, eləcə də xəstəliyin proqnozunda müəyyən əhəmiyyətə malikdir.
- **Seroloji üsul** *M.leprae* qlikolipidlərinə qarşı anticisimlərin İFA vəsitəsilə aşkar edilməsindən ibarətdir. Spesifik anticisimlər xəstəliyin lepromatoz formasında təqribən 90-95%, tuberkuloid formasında isə 35-50% hallarda aşkar edilir.

Lepromin sınağının təsviri



Tuberkuloid formada eritema və dərinin qalınlaşması baş verir



Lepromatoz formada reaksiya neqativdir

Cüzamın müalicəsi:

- Müalicənin əsasında cüzam əleyhinə preparatlarla **kimyəvi terapiya** dayanır.
- Cüzam əleyhinə preparatlara sulfon sırasından olan preparatlar, əsasən **dapson** aiddir. Dapson cüzamın bütün formalarının müalicəsində əsas preparat hesab edilir.
- Bundan başqa rifampisin və klofazimin tətbiq edilir.
- *M.leprae* əleyhinə digər effektiv preparatlara **minosiklin, klaritromisin** və bəzi **flüorxinolonlar** aiddir.
- Xəstəliyin formasından və mərhələsindən asılı olaraq cüzam xəstələrinin ümumi müalicə müddəti 3-10 ildir.
- Xəstəliyin lepromatoz forması zamanı ambulator residivəleyhinə müalicə bir çox hallarda bütün ömrü boyu aparılır. Belə ki, xəstəliyin bu forması müalicəyə çox çətin təbə olur.

Profilaktika

- Cüzamlı xəstələri cəmiyyətdən təcrid edərək onları *leprozoriyalar* adlandırılan xüsusi müəssisələrə yerləşdirirlər.
- Cüzamın spesifik profilaktikası üçün preparatlar işlənib hazırlanmamışdır. Tərkibində lepromin olan BCG vaksini endemik rayonların əhalisində cüzama qarşı şərti immunitet yaratmaq üçün istifadə olunur.
- Hazırda *M.leprae*-nin spesifik antigenləridən gen mühəndisliyi yolu ilə vaksin hazırlanması işi aparılır.

***Actynomyces* - Taksonomiya**

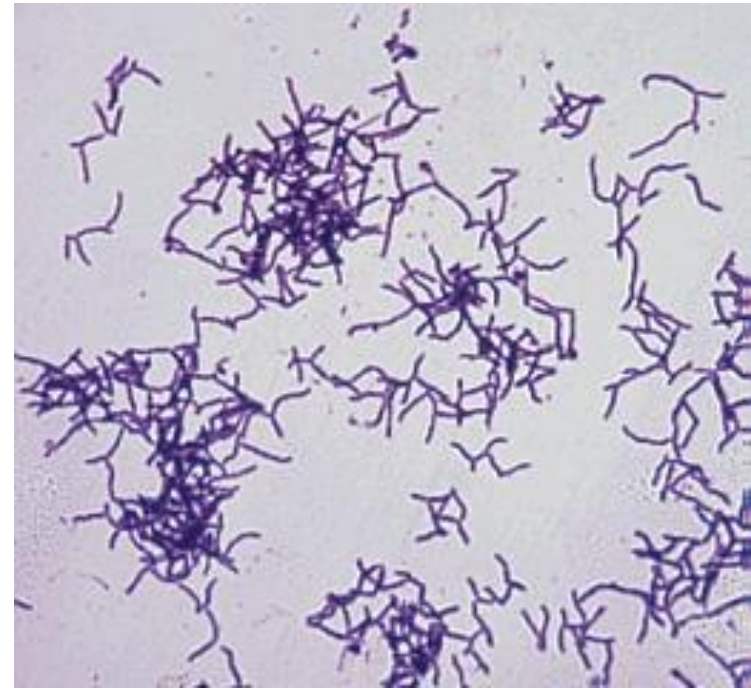
- **Domen** (Domain): Bakteriyalar
- **Aləm** (Kingdom): Actinomycetota
- **Sinif** (Class): Actinomycetia
- **Sıra** (Order): Actinomycetales
- **Fəsilə** (Family): Actinomycetaceae
- **Cins** (Genus): Actinomyces
- **Növ** (Species): ***A.israeli***

Aktinomisetlər (təsnifat):

- Sapşəkilli bakteriyalara aid olan Aktinomisetlər şərti olaraq göbələklər və bakteriyalar arasında keçid mikroorqanizmlər hesab olunur.
- İnsanlar üçün patogen olan növləri *Actinomycetaceae*, *Nocardiaceae* və *Streptomycetaceae* fəsilələrinə, müvafiq olaraq *Actinomyces*, *Nocardia* və *Streptomyces* cinslərinə daxildirlər.
- İnsan patologiyasında *A.israelii* və *A.naerslundii* növləri daha çox iştirak edir. *A.viscosus*, *A.odontolyticus*, *A.bovis* nadir hallarda xəstəliklər törədir.

Morfo-bioloji xüsusiyyətləri:

- *Actinomyces* cinsindən olan bakteriyalar 1-3 mkm uzunluğunda nazik, düz və ya bir qədər əyilmiş çöpvari bakteriyalardır. İnkişaf prosesində bölünmədən sonra onlar bir-birindən ayrılmır, nəticədə 10-50 mkm uzunluqda miseliyəbənzər filamentlər, uzun zəncirlər, bəzən isə şaxələr əmələ gətirir. Yaxmada V- və Y-yə bənzər şəkildə yerləşirlər.
- Aktinomisetlərin xarakter xüsusiyyəti onların yaxşı inkişaf etmiş miseli əmələ gətirməsidir. Mitselilərin hifləri arakəsməsizdir.
- Qram üsulu ilə zəif boyanırlar, adətən Qram müsbətdirlər.
- Bəzi növləri spirtə və turşuya davamlıdır.



Actinomyces

Actinomyces bovis

(kultural xüsusiyyətləri)

- Fakültativ anaeroblardır, karbon qazı ilə zəngin atmosferdə yaxşı inkişaf edirlər - kapnofildirlər.
- Qidalı mühitlərdə 1-2 həftə müddətində inkişaf edirlər, qanlı ürək-beyin ekstraktlı aqar kimi zənginləşdirilmiş qidalı mühitlərdə 24-48 saat sonra substrat miselilərindən ibarət *«hörümçək»* mikrokoloniyalar əmələ gətirirlər.
- Substrat miseliləri sonralar qısa zəncirlər, kokobasillər və difteroidlərə bənzər formalar əmələ gətirməklə fraqmentlərə parçalanırlar.
- Mikrokoloniyalar bir həftə sonra səthi nahamar, *«molyar diş»*ləri xatırladan ağ koloniyalara çevrilirlər.



Actinomyces bovis

Actinomyces cinsindən olan bakteriyaların əsas differensial əlamətləri:

ƏLAMƏTLƏR	NÖVLƏR				
	<i>A.israelii</i>	<i>A.naeshlundii</i>	<i>A.viscosus</i>	<i>A.odontolyticus</i>	<i>A.bovis</i>
Aerob şəraitdə inkişaf	-	+	+	+	+
Katalaza	-	-	+	-	-
Ureaza	-	+	+	-	-
Niştasta	-	-	-	-	+
Arabinoza	±	-	-	-	?
İnozit	+	+	+	-	?
Ksiloza	+	-	-	-	±
Mannit	+	-	-	-	-
Mannoza	+	±	+	-	?

Antigen quruluşuna görə 6 serovara bölünürlər: A, B, C, D, E və F.

Ekologiyası

- *Actinomyces* cinsindən olan bakteriyalar **ətraf mühitdə** geniş yayılmışlar.
- Suda, havada, müxtəlif əşyalarda, bitki, heyvan və insan orqanizmlərində rast gəlinirlər. Əsas yaşayış mühiti **torpaqdır**.
- İnsanın və məməli heyvanların ağız boşluğunun və gastrointestinal traktın normal mikroflorasının nümayəndələrindədir.

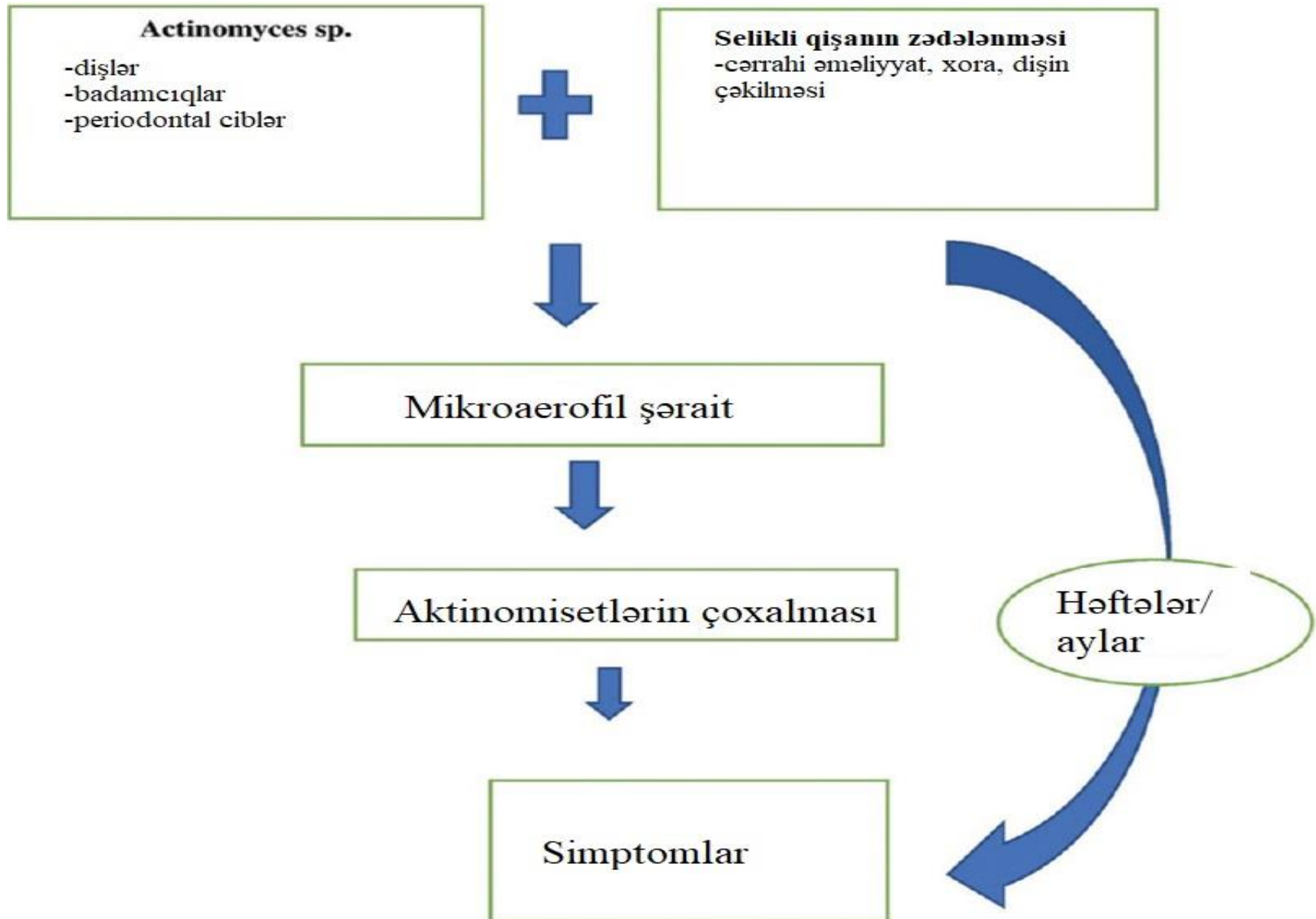
İnfeksiya mənbəyi və yoluxma yolları:

- Endogen və ekzogen infeksiya fərqləndirilir.
- *Endogen infeksiya* çox vaxt ağız boşluğunda və gastrointestinal trakt da olan aktinomisetlərin ətraf toxumalara travmalar, cərrahi müdaxilələr zamanı sirayət etməsi nəticəsində baş verir.
- *Ekzogen infeksiya* zamanı infeksiya mənbəyi torpaqdır. Törədicilər adətən travmalar nəticəsində yara səthindən orqanizmə daxil olur.

Patogenez və klinika

- **Opportunist** infeksiya törədirlər. İnsanın normal mikroflorasının nümayəndələri olduğundan aktinomisetlərə şərti-patogen mikroorqanizmlər kimi baxmaq olar.
- Aktinomisetlərə qarşı həssaslıq bütün şərti-patogen mikroorqanizmlərdə olduğu kimi normal immun statusuna malik olan insanlarda zəif, immun çatışmazlığı olan şəxslərdə isə yüksəkdir.
- İmmunitetin, xüsusən selikli qişaların müdafiə amillərinin zəifləməsi patogenezin əsas amillərindəndir.

Patogenezi

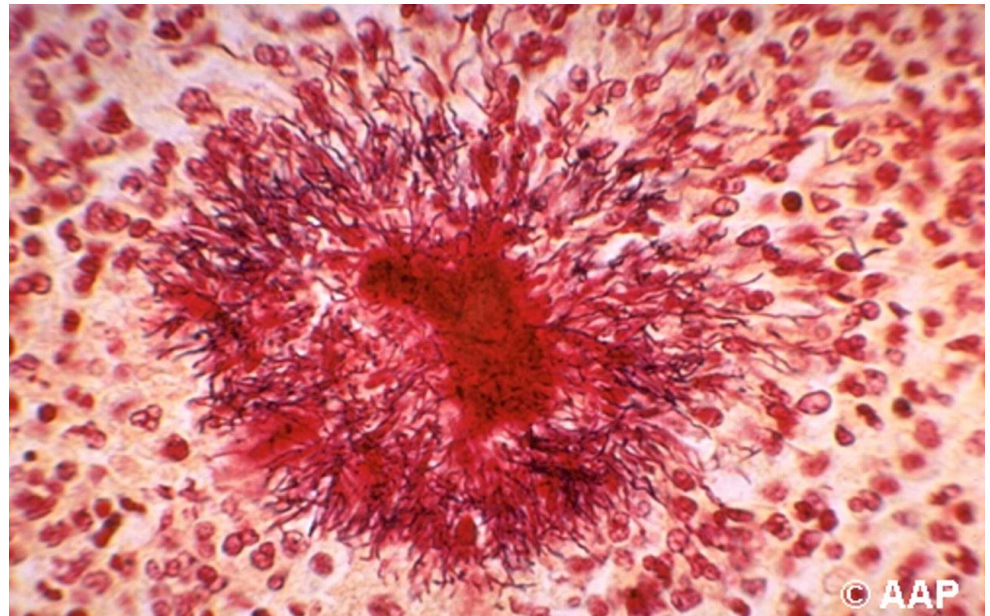


Patogenez və klinika

- Aktinomikoz xroniki irinli-qranulomatoz infeksiyadır. Selikli qişalardan və zədələnmiş dəridən toxumalara daxil olan aktinomisetlərin ətrafında *spesifik qranuloma (aktinomikoma)* formalaşır ki, bunun daxilində törədicilərin toxuma elementləri ilə birləşməsi nəticəsində əmələ gələn druzlar («kükürd dənələri») aşkar edilir.
- Sonradan bu qranulomalar irinli və fibroz ocaqlar əmələ gəlməklə parçalanır, patoloji proses nahiyyəsini xarici mühitlə birləşdirən və irinin xaric olmasına imkan verən yollar əmələ gəlir.
- Lokalizasiyadan asılı olaraq xəstəliyin üç əsas forması - *boyun-üz, torakal və abdominal formaları* fərqləndirilir.

«kükürd dənələri» - druzlar

- Aktinomikoz zamanı dəri və selikli qişaların səthinə açılan irinin içərisində *druzların* («kükürd dənələri», yaxud *Bollinger dənələri*) müşahidə edilməsi diaqnostik əlamət hesab edilir.
- Druzlar sarımtıl rəngli, diametri təqribən 1 mm olan girdə törəmələrdir, çox vaxt makrofaqlar, digər toxuma hüceyrələri və aktinomisetlərdən ibarət olur. Onun periferik hissələrindən dəyənəkşəkilli genişlənmiş eozinofil aktinomiset hüceyrələri çıxır.



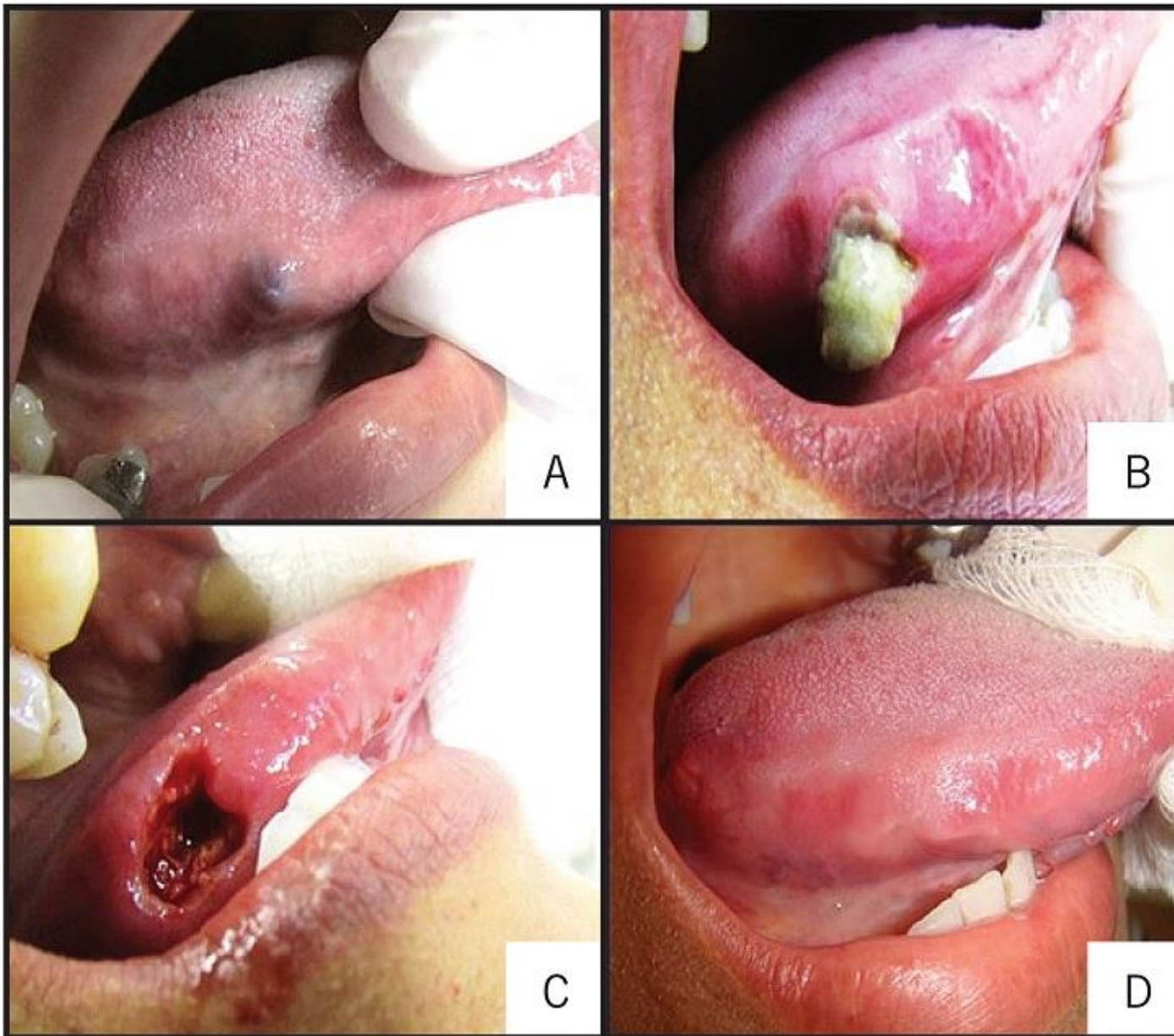
Fasial aktinomikoz



Serviko-fasial aktinomikoz



Oral aktinomikoz



Torakal forma:

- 20% nisbətində rast gəlinir
- Servikofasial növün aşağıya doğru yayılması, ya da törədicinin aspirasiyası ilə yoluxur
- Ağciyər toxumasını zədələyir
- Vertebra və kostalara yayıla bilər, mediasteni dəlib xaricə fistulizə ola bilər.



Abdominal forma:

- Bağırsaq zədəsi nəticəsində baş verir
- Appendisit ya da xora perforasiyasından sonra meydana gələ bilər
- Ən çox sekum və appendiksə yerləşir
- Qaraciyər və sümüklərə yayıla bilər
- Qarın divarından fistulizə olur



Aktinomikozun mikrobioloji diaqnostikasi:

Müayinə materialı - bəlğəm, likvor, irin, qranulyasiya toxumalarından bioptat

Mikroskopik

Nativ mikroskopiya zamanı *druzların* aşkarlanması

Kultural

Qanlı ürək-beyin ekstraktlı aqarı, tioqlikol bulyon, şəkərli aqar, Saburo mühiti və s. inokulyasiya

Dəri-allergik reaksiya

Aktinolizat ilə sınaq

Seroloji

-KBR, -PHAR

Molekulyar

PZR

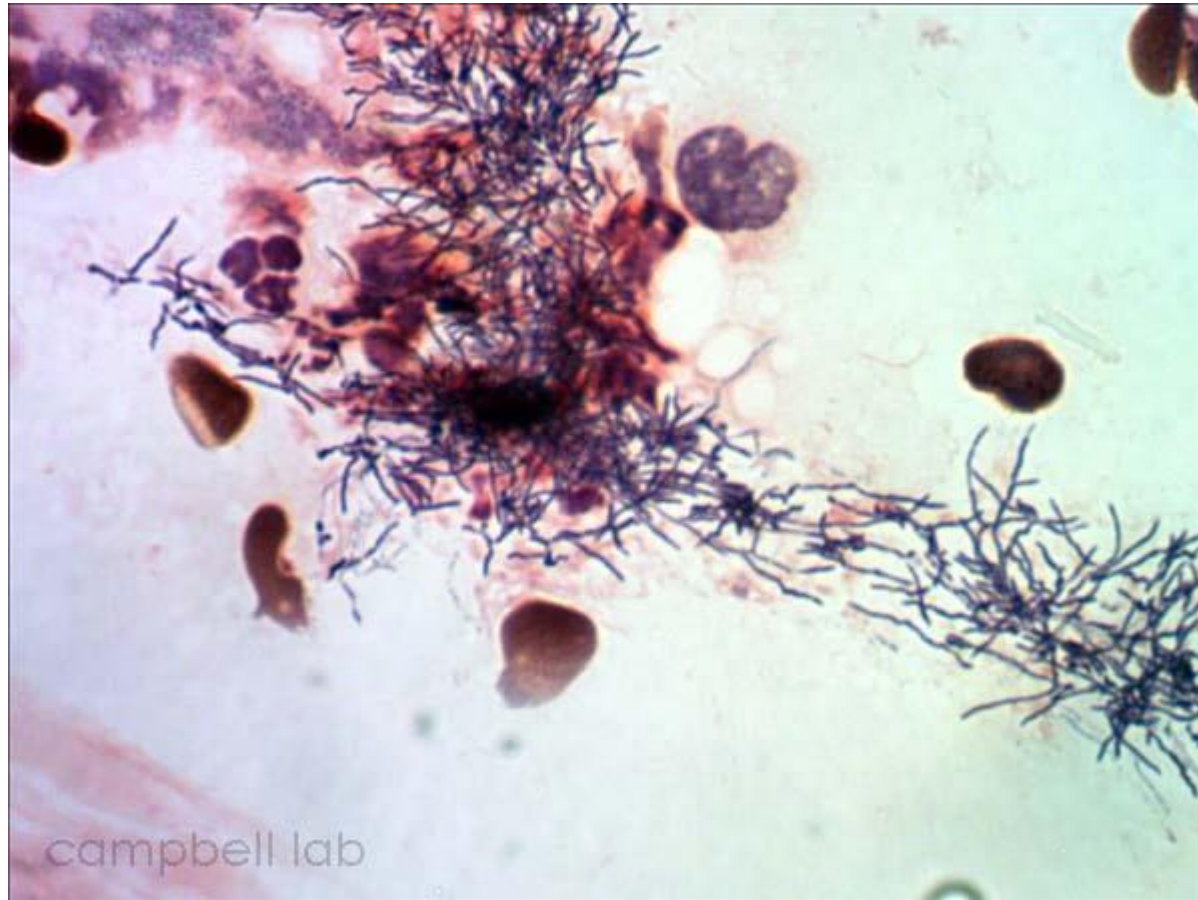
İdentifikasiya

Mikrobioloji diaqnostika:

- **Mikroskopik üsul.** Nativ materialda druzların aşkar edilməsi diaqnostik əhəmiyyət kəsb edir.
 - Kiçik obyektivlə müayinə etdikdə mərkəzində struktursuz kütlə və periferiyasında isə radial strukturları olan girdə törəmələr görünür.
 - Böyük obyektivlə isə mərkəzdə pigmentləşmiş dənələrlə nazik hiqlərin yığılı görünür, buradan periferiyaya doğru radial şüalar formasında ucları dəyənəkşəkilli qalınlaşmış hiqlər çıxır.
 - **Qram üsulu** ilə sporalar tünd bənövşəyi, miselilər bənövşəyi, druzlar isə çəhrayı rəngə boyanır. **Sil-Nilsen** üsulu ilə miselilər göy, sporalar isə qırmızı rəngə boyanırlar.

Actinomyces israelii

irindən hazırlanmış yaxmada



Mikrobioloji diaqnostika:

- **Bakterioloji üsul** törədicinin təmiz kulturasının alınmasına əsaslanır və diaqnozu şəxsiz təsdiq edir.
 - Patoloji material qidalı mühitlərə (qanlı ürək-beyin infuziya aqarı, tioqlikol bulyon, nişastalı-ammonyaklı aqar, şəkərli aqar, Saburo mühiti və s.) inokulyasiya edilir, kapnofil, yaxud anaerob şəraitdə kultivasiya edilir.
 - Əldə edilmiş kulturanı morfoloji və bioloji xüsusiyyətlərinə görə identifikasiya edilir.
- Bəzi hallarda aktinolizatlə **allergik sınaq** qoyulur. Müsbət və kəskin müsbət sınaqlar diaqnostik əhəmiyyətə malik olur.
 - Visseral aktinomikozda allergik sınaq çox hallarda mənfi olur.

Müalicə

- Aktinomisetlər penisillin, tetrasiklin, eritromisin və klindamisinə həssas, lakin antifunqal preparatlara davamlıdırlar.
- Penisillinin uzun müddət (6-12 ay) müddətində tətbiqi qənaətbəxş nəticə verir.
- Penisillin tətbiq edilə bilmədiyi təqdirdə tetrasiklin, klindamisin və eritromisindən istifadə etmək olar.
- Lakin abses boşluqlarına və qranulomaların daxilinə antibiotiklər nüfuz edə bilmədiyindən, bəzi hallarda cərrahi müdaxilə tələb edilir.

Nokardiyalar

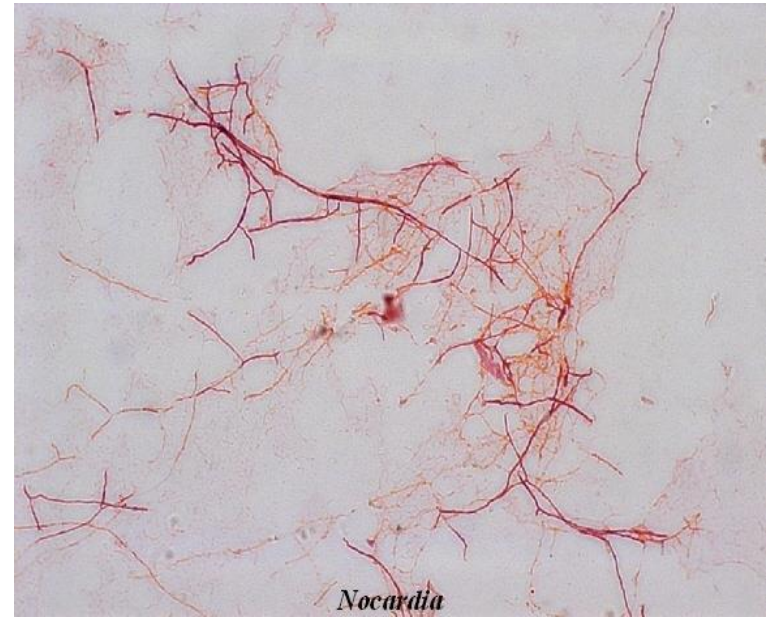
- *Nocardia* cinsindən olan bakteriyalar insanlarda nokardioz xəstəliyi törədir.
- Nokardioz əsasən *Nocardia asteroides* kompleksi (*Nocardia farcinica*, *Nocardia nova*, *Nocardia abscessus* və s. növlər), az hallarda isə *Nocardia brasiliensis* və *Nocardia otitidiscaviarum* növləri, nadir hallarda isə digər növlər tərəfindən törədilir.

***Nocardia* - Taksonomiya**

- **Domen** (Domain): Bakteriyalar
- **Aləm** (Kingdom): Actinomycetota
- **Sinif** (Class): Actinomycetia
- **Sıra** (Order): Mycobacteriales
- **Fəsilə** (Family): Nocardiaceae
- **Cins** (Genus): *Nocardia*
- **Növ** (Species): ***N.asteroides***

Nocardia asteroides

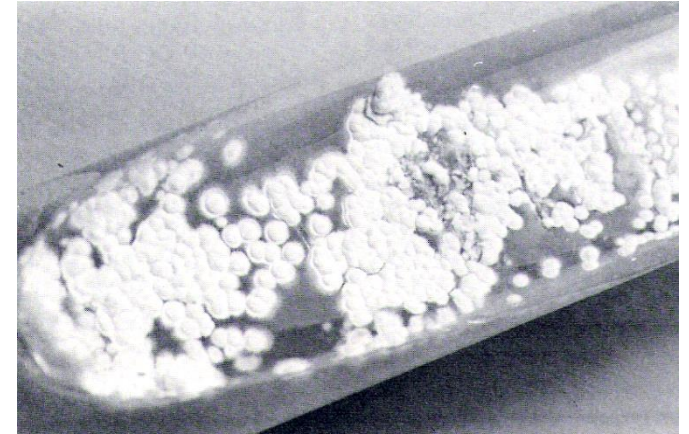
- Nokardiyalar 0.3-1.3 mkm ölçüdə, çox şaxələnən substrat və hava miselilərinə malik çöpvari bakteriyalardır. İnkişafın ilk saatlarında miselilər arakəsmələrə bölünmür və bir hüceyrədən ibarət olur.
- Miselilər tədricən arakəsmələr (septalar) əmələ gətirməklə ayrı-ayrı çöpşəkilli və kokşəkilli elementlərə parçalanırlar.
- Qram müsbətdirlər, köhnə kulturalarda Qram mənfidirlər,
- Qismən turşuyadavamlıdırlar.



Nocardia asteroides

(kultural xüsusiyyətləri)

- Adi qidalı mühitlərdə, **aerob** şəraitdə 28-37⁰C-də inkişaf edirlər.
- Qidalı mühitlərdə bir neçə gün, yaxud bir həftə və daha uzun müddət ərzində yumaqcıq, qeyri-müntəzəm, **mumabənzər** qidalı mühitin dərinliyində inkişaf edən koloniyalar əmələ gətirirlər.
- Qidalı mühitə diffuziya edən ağ rəngdən narıncı və qırmızı rəngə qədər pigmentlər sintez edirlər.



Nokardiyalar

- **Ekologiyası.** Patogen nokardiyalar da saprofitlər kimi ətraf mühitdə
 - torpaqda, suda və çürümüş üzvi substratlarda geniş yayılmışlar.
 - *Actinomyces* cinsindən fərqli olaraq onlar insan orqanizminin normal mikroflorasının tərkibinə daxil deyillər.
- **İnfeksiya mənbəyi və yoluxma yolları.** İnfeksiya mənbəyi **torpaqdır.**
 - *N.asteroides* əsasən **hava-toz (aerogen)** yolla orqanizmə daxil olaraq xroniki ağciyər infeksiyası törədir.
 - *N.brasiliensis* torpaqdan travmalar nəticəsində yoluxaraq dərialtı zədələnmələr törədir.

Nokardiozlar

- **Nokardiozlar** nadir xəstəliklərə aiddir və əsasən immun çatışmazlığı olan şəxslərdə rast gəlinir.
 - Kortikosteroidlərlə müalicə, orqan transplantasiyaları, QİÇS, vərəm və s. kimi hallar nokardiozların inkişafına şərait yarada bilər.
- Əsas formaları **ağ ciyər və dərialtı** nokardiozlardır.
 - *Nocardia asteroides* tərəfindən törədilən ağ ciyər zədələnmələri və
 - *Nocardia brasiliensis* tərəfindən törədilən dərialtı zədələnmələr daha geniş yayılmışdır.

Nokardiozlar

- *Nocardia asteroides infeksiyalarında* ağciyərlərin parenximasında çoxsaylı abses və qranulomalar formalaşır. İltihabi prosesə adətən divararalığı orqanları, döş qəfəsinin yumşaq toxumaları və s. cəlb olunur. İmmun çatışmazlığı olan şəxslərdə disseminasiya - beyin abseslərinin əmələ gəlməsi ilə infeksiyanın mərkəzi sinir sistemində və digər orqanlara yayılması müşahidə edilə bilər.
- *Nocardia brasiliensis infeksiyalarında* dərialtı birləşdirici toxumalarda törədicinin daxil olduğu yerdə çox da dərin olmayan fistulalar əmələ gəlir. Xəstəliyin proqressivləşməsi ilə dəri aktinomikozunu xatırladan abses və qranulomalar formalaşır.

Nokardiozlar

Nocardia asteroides infeksiyaları



Çoxsaylı ağ ciyər absesləri
(pato-morfoloji təsvir)

Nokardiozlar

Nocardia brasiliensis infeksiyaları



Mikrobioloji diaqnostika:

- **Müayinə materialı** kimi patoloji proses nəhiyyəsindən asılı olaraq götürülən bəlğəm, irin, likvor və toxuma biopatlari ola bilər.
- ***Mikroskopik müayinədə*** Qram müsbət kokobasillər, eləcə də şaxələnmiş filamentlər aşkar edilir.
- ***Bakterioloji üsuldan*** istifadə etməklə törədicinin kulturasının əldə edilməsi diaqnozu tam təsdiq edir.

Müalicə

- **Sulfometaksazol trimetoprim (biseptol)** seçim preparatıdır.
- Onun effekti az olduğu təqdirdə **amikasin, imipenem, sefotaksim** və s. antibiotiklər istifadə edilir.
- Abses boşluqlarına və qranulomaların daxilinə antibiotiklər nüfuz edə bilmədiyindən, bəzi hallarda **cərrahi müdaxilə** tələb edilir.

Aktinomisetomanın törədiciləri:

- Aktinomisetoma misetomanın bir növü olub, aktinomisetlər, əsasən *Nocardia asteroides*, *Nocardia brasiliensis*, *Streptomyces somaliensis* və *Actinomadura madurae* tərəfindən törədilir.
- Aktinomisetomanın törədiciləri torpaqda və bitkilər üzərində məskunlaşmışlar.

Aktinomisetoma

- Törədici orqanizmə zədələnmiş **dəridən** daxil olur. Tədricən **papula, dərin düyünlər və abseslər** əmələ gəlir.
- Destruktiv proses fassiyalara, əzələlərə və sümüklərə də yayılır. Fibrinoz toxuma inkişaf gedir. Çox vaxt aşağı ətraflar zədələnir. Pəncə şişir və proses sümüklərə nüfuz edərək pəncəni deformasiyaya uğradır. Dəri səthinə açılan fistulalardan irin ifraz olunur.



Aktinomisetoma

- **Mikrobioloji diaqnostika** irində və bioptatlarda druzlar və şaxələnmiş nazik aktinomiset miselilərinin aşkar edilməsinə əsaslanır.
- **Müalicədə** streptomisin, sulfometaksazol trimetoprim (biseptol) və dapson kombinasiyası effektivdir.
 - Müalicənin effekti toxuma destruksiyasının dərəcəsindən asılı olur, gecikmiş hallarda cərrahi müdaxilə ətrafları amputasiya etməklə aparılır