



HEMATOPOIETIC & LYMPHATIC SYSTEM

SUBJECT : _____

LEC NO. : 4

DONE BY : Tabark Aldaboubi



وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا

4- Salmonella and Brucella

Hashemite University

Faculty of Medicine, 2nd year

Hematopoietic and Lymphoid system

Dr Mohammad Al-Tamimi, MD, PhD

اسم المرض → Typhoid Fever

Salmonella Typhi and Enteric Fever

General Characteristics of Salmonella

- Gram-negative

(GIT) intestine دخولها عن طريق الطعام

- Coliform bacilli (enteric rods)

عصوية

عندها Flagella بكل مكان

- Motile by peritrichous flagella

متحركة

- Facultative anaerobes

مع الأكسجين أو بدون ما دي بتنمو بس بتفضل بدون

- Can ferment glucose but are **non-lactose fermenter**

lactose Fermentation(+) ⇒ E. coli

- Usually produce **H₂S**

→ Black بتعطي لون

- Resistant to bile salts

الحموضة الي موجودة بال gall bladder

- Contain 3 main antigens O, H and Vi antigens → Flagella

↓ ↪ capsule

outer layer (endotoxine)

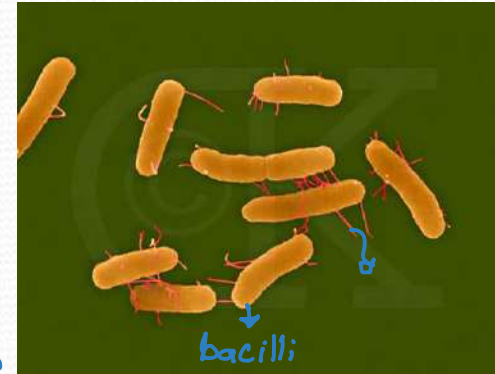
(lipooligosaccharide)

- Important species:

1. *Salmonella typhi*

2. *Salmonella paratyphi*

اخرف



Epidemiology

سبب المرض وللوقاية في كل الدول

- Typhoid fever is still an important cause of morbidity and mortality worldwide (16–33 million cases of typhoid fever occur annually) حالة جديدة تسجل كل سنة

- Typhoid is a strictly human disease ينتقل من شخصه لآخر

- Transmission:

يتدخل للشخص عن طريق الأكل والماء

- Person to person spread through fecal-oral rout by ingestion of contaminated food or water

- If a patient with typhoid has not travelled to an endemic area, the source must be a visitor or someone else who prepared food المناطق ال endemic بصيروا سكانها عندهم فاعاة

* المصابين غالبًا يكونوا اشخاص سافروا للمناطق ال endemic او شخص من مناطق endemic انتقل من مناطق اخرى.

- The pathogen can be transmitted in the water supply when sewage from carriers contaminate drinking water مياه عادمة

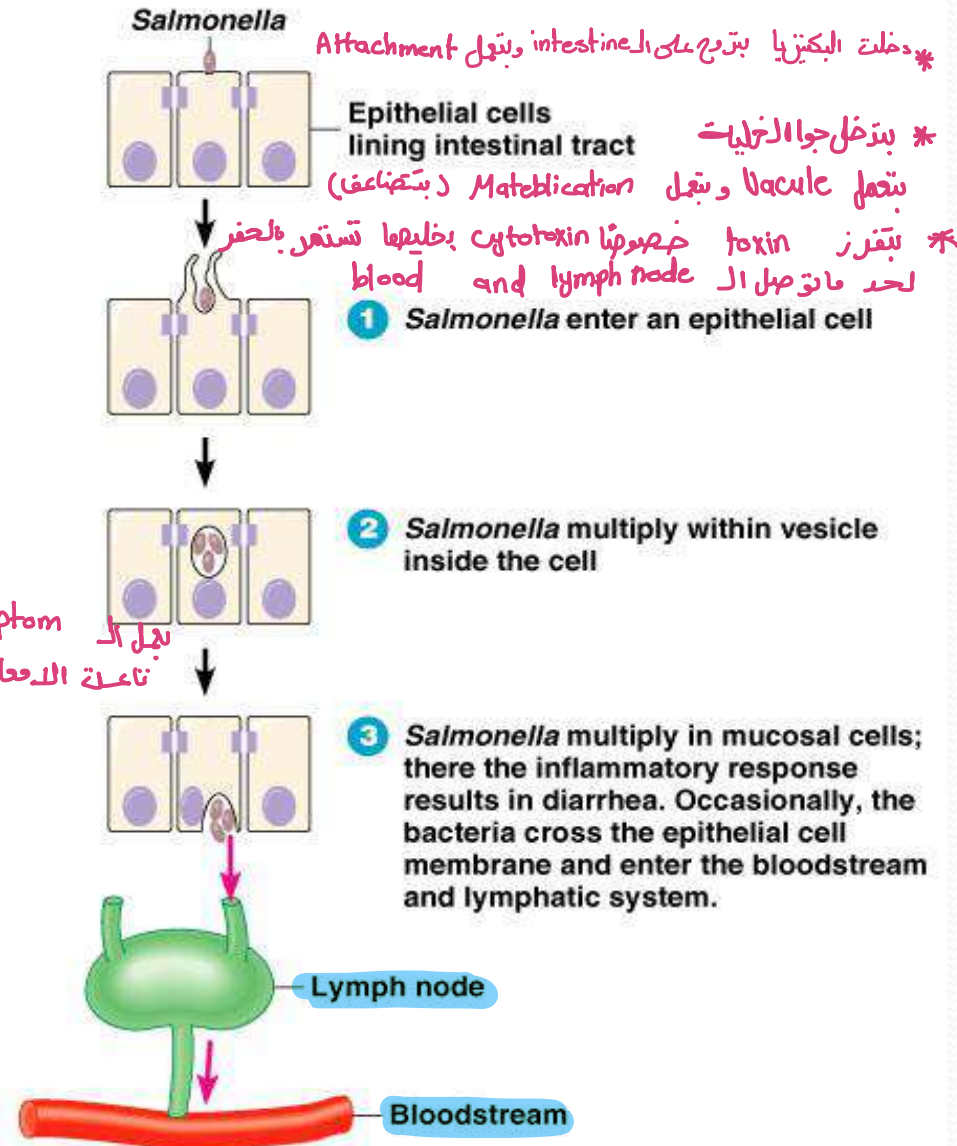
بتنقل بالماء لما يصير contaminated بين ال Sewage and drinking water

- Chronic carriers (5%) are the primary reservoir through chronic infection of the gallbladder and the biliary tract asymptomatic

Pathogenesis and Virulence

Virulence attributable to:

- Invasiveness → قدرتها على اختراق الظلما
- Intracellular survival & multiplication بتعيش جوا الظلما وتتكاثر
- Endotoxin → مثل lipid A
- Exotoxins: enterotoxins, cytotoxin
 بعض البكتيريا ممكن تفرز toxin
 لظلمة البكتيريا
 damage the host cell



بنتج مباشرة من ال Food الحرة ال intestine و (تعمل vacuole وبتبليش تنكاش) جوال ال macrophage

1. In the intestinal submucosa, the Vi antigen retards polymorphonuclear neutrophil (PMN) phagocytosis. This may favor uptake by macrophages. The typhoid bacteria remain within a membrane-bound vacuole and replicate, leading to macrophage death (prolonged intracellular survival in macrophages)

2. As the bacteria proliferate in macrophages, they are carried through the lymphatic circulation to the mesenteric nodes, spleen, liver and bone marrow

موجودة حوالين

← الاعضاء لصيغ

البكتيريا بتزج على

افزب 3 اشهر

Bacteria begin to spill into the bloodstream. This seeding of Gram-negative bacteria and their LPS endotoxin starts the fever, which increases and persists with the continuing of bacteremia

الفر symptom

وجود البكتيريا بالدم

بتطلع على الدم بتزيد البكتيريا بالدم بيلش يفرز الجسم Cytokines بصير فبا Fever

Clinical Presentations

The main clinical presentation:

- **Gastroenteritis (enteritis):**

intestine يكون على الـ

عنا حُرْبِيَّة اللّحوم والبيض الي مش مضبوخ بضر تياح مريح

High infectious dose, transmitted by poultry and eggs

6-48h incubation period

Nausea, vomiting, diarrhea, fever, cramps, headache

مغص

Abdominal Pain

هونا بتكون خفيفا

- **Enteric fever**

Typhoid

Typhoid fever caused by *S. typhi* and less severe

بتبلش توصل (٤٠ - ٤١)

paratyphoid fever caused by *S. paratyphi*

- **Septicemia**

اذ اوصلن للدم بتقل لراضا الجهاز الهضمي وبترتفع درجة الحرارة

من توصل للدم بتدمر الـ macrophage وبتبلش تنقل من Macrophage لـ Macrophage

Particularly *S. typhi*, and *S. paratyphi*

كونها وصلت للدم بتروح على باقي

bacteraemia and systemic dissemination → (Liver and spleen) الأعضاء بالداخل

- **Asymptomatic carriage**

Gall bladder is the reservoir for *S. typhi*

بعض البكتيريا بتروح تتخبي بالـ gall bladder وكل قترخ بتطلع شوي منها (وهي متخبية ما المعالج سبب الجزء الي بتطلعوا بنقصن عليه)

Enteric or Typhoid Fever

- Enteric fever is a multiorgan systemic infection characterized by prolonged fever, sustained bacteremia, and profound involvement of the RES, particularly the mesenteric lymph nodes, liver, and spleen
↳ Reticuloendothelial system
- The mean incubation period is 13 days
- The first sign is fever associated with a headache. The fever rises in a stepwise fashion for 72 hours. A relatively slow pulse is characteristic. In untreated patients, the elevated temperature persists for weeks.
- The fever rises to a high plateau, and the spleen and liver become enlarged. Rose spots (faint rash) on the skin of the abdomen or chest, are seen briefly in rare cases.
- Diarrhea may occur once or twice but is not a consistent feature
- The chief complications is intestinal hemorrhage and perforation rarely bacteremia may lead to dissemination to other organs

Enteric or Typhoid Fever

- Enteric fever is a multiorgan systemic infection characterized by prolonged fever, sustained bacteremia, and profound involvement of the RES, particularly the mesenteric lymph nodes (the closest lymph nodes to the GIT), liver, and spleen → (liver, spleen, lymph node)

- The mean incubation period is 13 days

الفترة التي حكيها عنها قبل وكانت قصيرة هي فترة وصولها للجهاز الهضمي وبتبدأ الأعراض هناك لكن بتطول شوي لحتى توصل لمرحلة ال fever يعني بتقعد حوالي 13 يوم

لما نسأل المريض ممكن يحكي لنا انه قبل أسبوع او عشر أيام اكل اشئ وبعدها صار عنده اعراض مثل الاسهال و وجع في البطن وحرارة خفيفة ولكن من يومين راحت كل الاعراض وضلت بس الحرارة العالية هيك بنعرف انها هاي اعراض ال typhoid fever

- The first sign is fever associated with a headache. The fever rises in a stepwise fashion for 72 hours.

بتزيد بشكل تدريجي وشوي وشوي على مدى 72 ساعة

- A relatively slow pulse is characteristic.

عادة مع الحرارة بزيد نبض القلب كثير لكن هون زيادته ما بتتناسب مع الحرارة العالية، شو يعني؟ يعني بالحرارة العادية لو مثلا كانت 38 بزيد نبض القلب من 60 ل 80 وكل ما زادت الحرارة شوي بزيد النبض اكثر بس بهاد المرض الحرارة بتكون عالية بس نبض القلب مرتفع شوية صغيرة يا دوب، بحيث ممكن تكون الحرارة 40 فأنا بتوقع يكون النبض 120 بس هو بكون 90.

- In untreated patients, the elevated temperature persists for weeks.

- The fever rises to a high plateau, and the spleen and liver become enlarged. Rose spots (faint rash) on the skin of the abdomen or chest, are seen briefly in rare cases. دوائر زي الورد على سطح العصب

الحرارة بتضل ترتفع بعدين بتثبت، من الأعراض تضخم ال spleen and liver وبطلع طفح جلدي.

- Diarrhea may occur once or twice but is not a consistent feature → Typhoid Fever بحالة ال

The chief complications are intestinal hemorrhage and perforation

لما البكتيريا بتحفز في الخلايا اللي في الأمعاء ممكن تسبب نزيف أو حتى تعمل ثقب في الأمعاء ← ممكن انهم يؤديوا للوفاة.

- rarely bacteremia may lead to dissemination to other organs

عادة بعتمد على مناعة المريض

enteritis
بمالة ال
بتكون عاليت

Typhoid Fever Course

- Untreated typhoid fever have 4 stages:
 1. First week: the temperature rises slowly with fluctuation, general weakness, and cough
اول اسبوع من دخول البكتيريا (تتكون موجودة بال intestine ويتناول تروح على الدم)
 2. Second week: high fever in plateau around 40 °C, possible delirium, tender heptospleenomegally, and rose spots
درجات الحرارة بترتفع لأكثر من 40 درجة مئوية وصول البكتيريا للدم.
 3. Third week: complication start to appear, death can occur up to 30% if untreated
الاسبوع الاضطرار. يموتاً
 4. Fourth week: fever might start to subside and the patient become a chronic carrier
الجهاز المناعي بصحروم هوذا ويبلش يطلع cell (B و T) منه تعصني على العرصة

Laboratory Diagnosis

- **Blood:** CBC (Leucopenia), LFT (elevated transaminases)
↓ WBC Liver Function test
- **Specimens:** Blood, stool, duodenal drainage
← بالعرجلة الحية وسط (الدم مفيد) العفوضين اتاح المريض
- **Gram stain:** gram-negative rods و bacilli
← بالعرجلة الاولى يكون جزا وهم Leucocytosis يكون عنده
- **Culture:**
يس سبب تدبير ال Macrophage Leucopenia بهبير

1. Differential media: MacConkey agar for rapid detection of lactose non-fermenting enterobacteria with inhibition of gram-positive bacteria
2. Selective media: Salmonella-shigella agar (SS agar) which favor growth of *Salmonella* and *Shigella* over other enterbacteriaceae
3. Enrichment culture: enriched broth media that allow growth of *Salmonella* and inhibit normal intestinal flora

Incubation for 24 hours in ambient air at 35-37 °C, produce colorless colony

* ال Antibody تغييد بس بتضوك

- **Biochemical test:**
 - Oxidase-negative
 - Catalase-positive
 - Glucose fermentation positive while lactose fermentation is negative
 - Reduce nitrates to nitrites

• Serological tests:

1. Agglutination test: Known sera (Salmonella specific antibodies) and unknown culture are mixed on a slide and observed for clumping
2. The dilution agglutination test (Widal test):
 - To detect formation of specific anti-Salmonella antibodies in patients serum
 - Serial dilutions of serum are tested against known salmonella antigens (O and H antigens)
 - Positive with titer with O antigen $>1:320$, titer with H antigen $>1:640$, or rise in antibody titer in 2 specimens obtains with 7-10 days interval
 - The test is usually positive after 1-2 weeks of infection, and false-positive and false-negative results occur.
 - The test is not useful in diagnosis of enteric fevers caused by salmonella other than Salmonella Typhi.

- Serological tests:

بدل ما ادور عالبيكتيريا بشكل مباشر ممكن ادور عال antibodies اللي بتعملهم

1. Agglutination test: Known sera (Salmonella specific antibodies) and unknown culture are mixed on a slide and observed for clumping

إذا ال ss agar طلعت positive يعني البيكتيريا اما salmonella او shigella وحتى اعرف إياها بجيب specific antibodies للسالمونيل وادا صار clumping بعرف انها سالمونيل

2. The dilution agglutination test (Widal test):

باخذ عينة من المريض وبخلطها مع antigens خاصة بالسالمونيل وادا صار interaction بعرف انه هاد المريض عنده Antibodies للسالمونيل

- To detect formation of specific anti-Salmonella antibodies in patients serum
- Serial dilutions of serum are tested against known salmonella antigens (O and H antigens)
- Positive with titer with O antigen >1:320, titer with H antigen >1:640

- or rise in antibody titer in 2 specimens obtains with 7-10 days interval
- او ممكن اخذ عينة من المريض وبحكيله روح أسبوع وارجع وبرجع باخذ عينة تانية ، اذا العينة الاولى كانت 1 على 1000 معناته كمية ال antibodies قليلة وبالاسبوع الثاني صارت 1 على 500 يعني زادت او تضاعفت فهذا يعتبر positive
- The test is usually positive after 1-2 weeks of infection, and false-positive and false-negative results occur.

هاد التست بطلنا نعتمد عليه، ليش؟

لانه بطيء بحيث فترة تكوين ال antibodies بجسمنا بتاخذ لحد أسبوعين وتخيرو لو بدى استنى أسبوعين لحتى اعرف النتيجة يكون المريض دخل بالاسبوع الثالث واللي هو اخطر أسبوع

وبرضو ممكن يكون المريض عنده سالمونيل بس ما بين عندي انه عنده antibodies وخاصة اذا كانت مناعته ضعيفة شوي لذلك انا بفكره مش مصاب مع انه يكون مصاب وهاد اسمه false negative

او يكون دخل عنا بكتيريا تانية بتشبهه السالمونيل والمريض كوّن antibodies الها واحنا فكرناها سالمونيل فهاد اسمه false positive

Treatment

Enteritis: *Antibiotic* *وَأَنْتِي مِنْزَوْرَةٌ لَلْ*

- Fluid and electrolyte replacement
- Control of nausea and vomiting
- Antibiotics not recommended for enteritis because it prolong disease duration

Enteric fever:

- Antibiotics (chloramphenicol, ceftriaxone, *بِمَلْنَا نَفْصِيَا حَسْبَبِ أَنَّهُ لِيَجْلِيهَا *plasticanemiq** *IV* ciprofloxacin) *الليزيم الطبي* *oral*
- With proper antimicrobial therapy, patients feel better in 24 to 48 hours, their temperature returns to normal in 3 to 5 days, and they are generally well in 10 to 14 days

Prevention

- Control by proper preparation of food "**Boil it, cook it, peel it, or forget it**"
- The provision of clean water supplies
- Hygiene and sanitation with emphasis on proper hand washing
- Vaccination can reduce risk of disease for travelers in endemic areas (vaccination is available and is 50-70% effective)
- Identify & treat carriers of *S. typhi* & *S. paratyphi*

Prevention

- Control by proper preparation of food "Boil it, cook it, peel it, or forget it"

يا بتغليه او بتطبخه منيح او بتقشره وادا كان ما بتقدر تعمله ولا اشى من هداول لا تاكله

- The provision of clean water supplies
- Hygiene and sanitation with emphasis on proper hand washing
- Vaccination can reduce risk of disease for travelers in endemic areas (vaccination is available and is 50-70% effective) effective for 2 years

أي حد بتعرض للمرض لأول مرة بتكون الاعراض عنده كثير قوية وممكن يتوفى لكن اللي بكونو عايشين بالدولة اللي فيها endemic عادي بكونو متعودين بتكون دخلت على جسمهم وهم صغار وعملت اعراض ولكن لما تصير تدخل بعدها بتخف الاعراض كل مرة لحتى تبطل تعمل أي اشى

- Identify & treat carriers of *S. typhi* & *S. paratyphi*

Brucella and Brucellosis

اسم المرض ↗

Introduction

الحصن المالطية

- Brucellosis = Malta fever = Mediterranean Fever = Undulant fever →

الحرارة المتذبذبة

- David Bruce (1855-1931) sent to Malta to provide medical care to the troops. 1887 isolated “micrococcus” from spleens of 4 soldiers died of the disease

جزء من دورة حياة المرض بالحيوانات

- Zoonotic disease

مضيف ملحق بالجيش راح معهم على مالطا في ٤ جنود فجأة توفوا. عمل عليهم ابحاث ولقوا (micrococcus) بال spleen ووجد انه هي سبب

الوفاة

- Six species

1. *B. abortus* - mainly cattle

2. *B. melitensis* - sheeps & goats

3. *B. suis* - pigs خنازير

4. *B. canis* - dogs → كوربا

5. *B. ovis* - sheep (not human pathogen)

6. *B. neotomae* - desert wood rat (not human pathogen)

اكتر شهرة

ينتقل
عند حُرْبَت

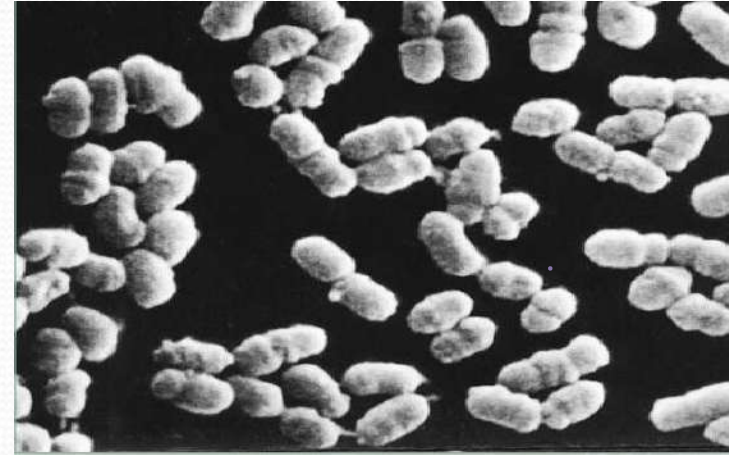
اللحوم او

منتجات الحليب

not
human
Pathogen

General Characteristics

- Gram - ve cocci, coccobacilli, bacilli
- Very small
- Non fermenters
- Strict aerobic
- Non motile
- Non spore forming → اغلب البكتيريا هيئتها
- Grow in regular media -prolonged incubation > 4 weeks
بدها 4 اسابيع حتى يبين الـ culture نوعها
- Two major antigenic variants (A and M)
- True pathogens: isolation always associated with disease, always clinically significant
مستحصل تكون normal flora



Epidemiology

- 500,000 human cases per year worldwide
- The disease is common in Mediterranean and Arabic area
دول البحر الأبيض المتوسط ، بلاد الشام
- Animals are natural reservoir mainly domestic animals
- Brucellosis is a genitourinary infection of sheep, cattle, pigs, and other animals
*بالاصل هي بكتيريا تصيب الحيوانات وتنتقل للإنسان
genitourinary system يتنقل بالحليب لها احنا نشوي الحليب بدون سيطرة ينتقل للإنسان*
- Concentrated in animal milk, urine, genital organs
- Rout of transmission:
 1. Oral : unpasteurised milk & products of raw milk or meet
*حليب غير مبستر
* هاي الطريقة الرئيسية*
 2. Skin: accidental penetration or abrasion; at risk farmers & veterinarians
*العزارع لها يكون يحلب البقرة ليحصل على الحليب اذا كان عنده جرح
بايدهم ممكن تنتقل بالبكتيريا عن طريق الجرح*
 3. Other routes: conjunctival, blood transfusion, and transplacental

- People at risk:
 1. Farmers
 2. Abattoir employees, government meat inspectors, and others who handle livestock or meat products
 3. Veterinarians
 4. Laboratory workers
- An outbreak of *B. melitensis* in Texas was traced to unpasteurized goat cheese brought in from Mexico



Pathology and Virulence

- Facultative intracellular pathogens of mononuclear-phagocyte system
 1. Bacteria are phagocytosed by macrophage or polymorphonuclear leukocyte
 2. Survive intracellularly by inhibiting killing
 3. Carried to spleen, liver, bone marrow, lymph nodes
 4. Form granulomas (mass of granulation tissue produced in response to chronic infections, inflammation, or foreign bodies) and cause destructive tissue damage
 5. Release of bacteria from granuloma into the systemic circulation responsible for the recurrent chills and fever of the clinical illness

Granuloma: Condensation of the microorganism and around it there are macrophages trying to kill the bacteria

5. Release of bacteria from granuloma into the systemic circulation responsible for the recurrent chills and fever of the clinical illness

بتتخبي البكتيريا جوا ال granuloma وتبيلش تتكاثر وبصير ال granuloma يكبر شوي شوي بعدين بفتح ويتنتشر البكتيريا ويتوصل للدم ويتطلع الاعراض، بيجي جهاز المناعة بده يحاربها بترجع تحبس حالها جوا granuloma بتروح تختفي الاعراض لمدة شهرين بترد تطلع البكتيريا ويتنتشر بعدين بترد تختفي وعلى هالحالة، خلو هاي الشغلة ببالكم لانها أساس هاد المرض رح نحكي عنها كمان شوي.



صعب علاجها بنعالج الاعراض فشن المرض

بشكل كلي ، اذا وصلت لـ Spleen بتعالج granuloma

[كمية كبيرة من البكتيريا محاطة بـ macrophage ما بوصلها الـ Antibody ، جهاز المناعة ، ولا حتى الجراثيم]

بصير تطلع بكتيريا من جوانتها للدم (برتفع درجة الحرارة وتبين الاعراض) جهاز المناعة يقتل اللي بالدم بعد فترة بترجع تطلع شوي على الدم وهكذا .

Clinical Presentation

- **Acute disease** often develops with initial nonspecific symptoms of malaise, chills, fatigue, weakness, myalgias (muscles), weight loss, arthralgias, and cough
 - **Chronic disease** and recurrence are common because it can survive in phagocytic cells and multiply to high concentrations
 1. Fever with sweating in the evening (periodic fever)
 2. Headache, anorexia, body aches and weight loss
 3. Lymphadenopathy, hepatomegaly, and splenomegaly
 - **Complications:**
arthritis, epididymoorchitis, spondylitis, neurobrucellosis, liver abscess, and **endocarditis** (the latter potentially fatal)
- ↓
الخطر

- Brucellosis starts with malaise, chills, and fever 7 to 21 days after infection. Drenching sweats in the late afternoon or evening are common, as are temperatures in the range of 39.4 to 40° C. The pattern of periodic nocturnal fever (undulant fever) typically continues for weeks, months, or even 1 to 2 years
- Patients become chronically ill with associated body aches, headache, and anorexia. Weight loss of up to 20 kg may occur during prolonged illness
- Less than 25% of patients show detectable enlargement of the reticuloendothelial organs, the primary site of infection. Of such findings, splenomegaly is most common, followed by lymphadenopathy and hepatomegaly

Laboratory Diagnosis

1. **Specimen:** blood, biopsy tissue from lymph nodes, bone marrow
2. **Gram stain:** small gram-negative coccobacilli
3. **Culture:**
 - Grow on commonly used media, including chocolate and blood agar
 - **Brucella agar** medium is highly enriched selective media that grow *Brucella* species bacteria very well
 - All cultures should be incubated in 8–10% CO₂ at 35–37°C and should be observed for 3 weeks before being discarded as negative
 - Colonies: small, convex, smooth colonies appear on enriched media in 2–5 days

4. Biochemical tests:

Catalase positive

Oxidase positive

Urease positive

5. Serology:

- Plate agglutination test (Brucella ring test)
 1. Drop of serum mixed with drop of Brucella antigen
 2. Clumping indicates infection
 3. If the mixture remains clear, the result is negative
- Antibodies that agglutinate suspensions of heat-killed organisms typically reach titers of 1: 640 or more in acute disease

6. ELISA: detects specific IgG and IgM antibodies

Treatment and Prevention

*** ماضى المطلوب

- Treated with combination of tetracycline and doxycycline
- Prevention:
 1. Serology & confirmatory bacterial culture to identify infected animals
 2. Positive animals are destroyed
 3. Vaccination ^{to Animal} is available but is not a 100% effective and is costly to cattle ranchers
 4. Milk, milk products and meat need to be boiled or cooked properly

اكثروا من قراءة القرآن بتدبير



ادعوا لأنفسكم وألحوا بالدعاء



تذكروا أن للصائم دعوة لا ترد

صلاة التراويح والقيام



تسحروا فإن في السحور بركة



اكثروا من ذكر الله



الصدقة (بالمال / الكلمة الطيبة / الابتسامه)



رمضان كريم
ينعاد عليكم باليمن والبركات 🙏

