

İnfeksiyonun Mekanizması

Doç. Dr. Arzu FINDIK

Tanımlar

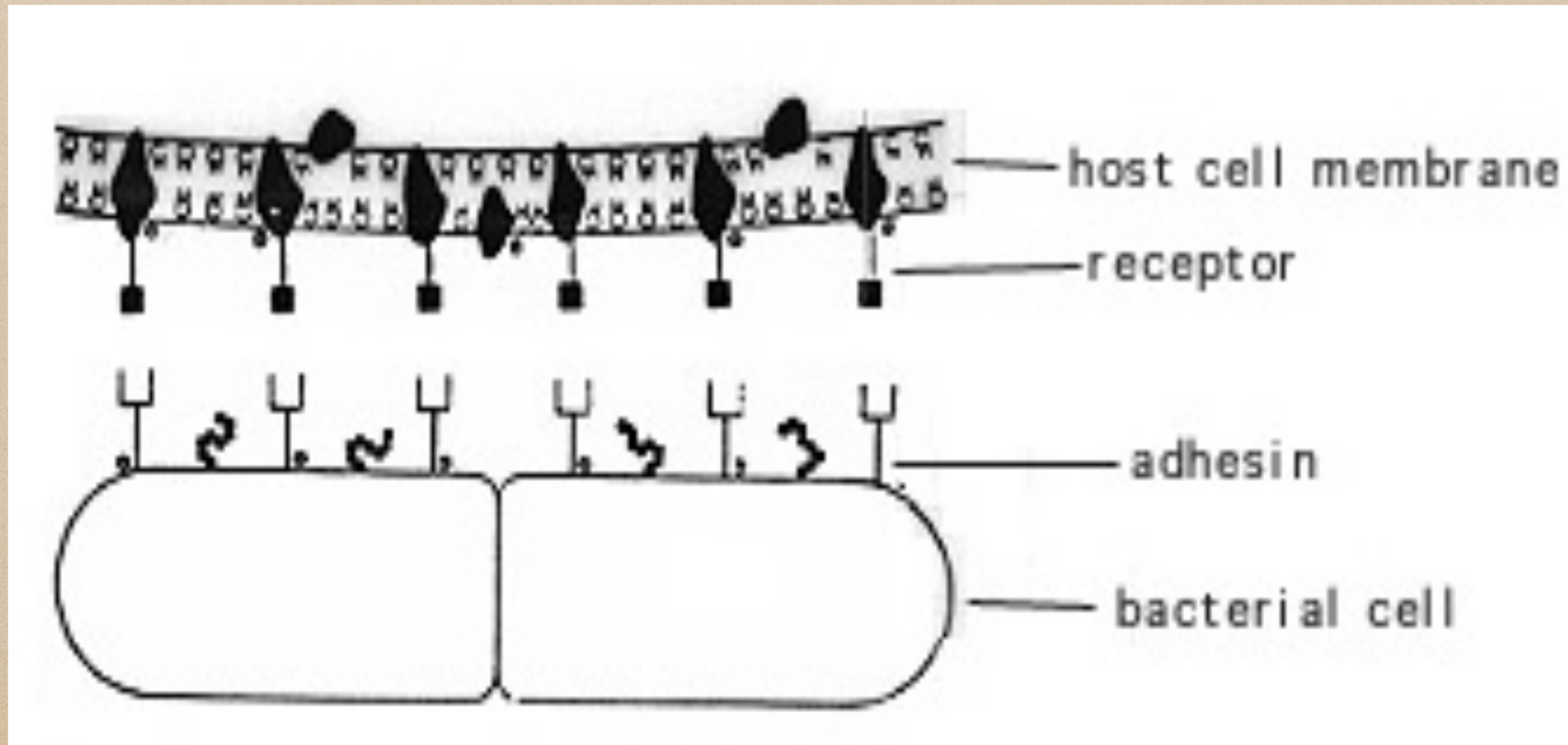
- ◆ Saprofit
 - ◆ besin kaynağı cansızlardır
 - ◆ parazit haline gelebilirler
- ◆ Parazit
 - ◆ Başka bir canlının üzerinde veya içinde beslenir
 - ◆ Ona zarar verir

- ◆ **Patojenite:** Bir mikroorganizmanın hastalık oluşturma **yeteneğidir.**
- ◆ **Virülens:** Bir mikroorganizmanın belirli bir konakçıda **hastalık oluşturma gücünün ve şiddetinin bir ölçüsüdür.**
- ◆ **Patojenik mikroorganizma:** insan ve hayvanlar için hastalık yapıcı nitelikte olan mikroorganizma
- ◆ **Apatojenik mikroorganizma:** infeksiyon veya hastalık oluşturmayan mikroorganizma

- ◆ **Minimal infektif doz, MID;** %100 infeksiyon oluřturabilecek en az m.o. miktarı
- ◆ **Minimal letal doz (MLD);** %100 ölüme neden olabilecek en az m.o. miktarı
 - ◆ MID50 ve MLD50
- ◆ Mikroorganizmalar minimal infektif veya minimal letal dozun altında girerlerse infeksiyonlar veya ölümler %100 olarak gerçekleřemez.

- ◆ **Adezyon:** Mikroorganizmaların sahip oldukları çeşitli moleküller ile konak hücrelerindeki spesifik reseptörlere veya yüzeylere **bağlanması**
- ◆ **Adezin:** Mikroorganizmanın adezyonunu veya diğer hücrelere ve yüzeylere tutunmasını sağlayan hücre-yüzey komponentleri veya uzantıları (eklentileri) olup bir **virülens faktörüdür**
- ◆ **Kolonizasyon:** Etkenin hastalık oluşturabilmesinin ön şartı, adezyondan sonra etkenin vücudun belli bir bölgesinde, özellikle mukoz membranlarda **yerleşip çoğalmasıdır.**

Spesifik aderens



- ◆ **Mikrobiyel patojenite:** Mikroorganizmanın çeşitli yapısal ve biyokimyasal mekanizmalarla hastalığa neden olmasıdır.
- ◆ Bakterilerde patojenite benzersiz **yapısal komponentler** (örn. kapsül, fimbria, LPS veya diğer hücre duvarı komponentleri) veya konak dokusuna zarar veren veya konak defansından bakteriyi koruyan maddelerin aktif **salgılanmasıyla** ilişkilidir.
- ◆ Patojenik bakterilerin hastalığa neden olma yolları bakımından iki ana özelliği vardır: **invazivlik ve toksigenezis.**

- ◆ **İnvazivlik:** Bir patojenin dokuları invaze (istila) etme yeteneğidir. İnvazivliğin kapsamı:
 - ◆ Kolonizasyona yönelik mekanizmalar (**tutunma ve ilk çoğalma**)
 - ◆ Dokuların direkt invazyonunu sağlayan ekstrasellüler maddelerin (**invazinler**) üretimi
 - ◆ Esas invazyon sürecini sağlayan, **konak savunma mekanizmalarını atlatma veya üstesinden gelme yeteneği**

◆ **Toksigenezis:** Toksin üretme yeteneğidir.

- ◆ bakteriler tarafından üretilen toksik maddeler hem eriyebilir hem de hücre-ilişkili olabilir
- ◆ kan ve lenf ile taşınabilir ve orijinal invazyon veya üreme noktasından uzak doku bölgelerinde sitotoksik etkilere neden olabilir

- ◆ **Fakültatif patojenler veya oportünist mikroplar**, fazla stres, konakçı direncinin kırılması, immun yetmezlik hastalıkları, immun supresyon ve gizli infeksiyon gibi durumlarda hastalık yapabilir.
- ◆ Örn; yutak, larinks, sindirim, solunum ve ürogenital sistem de, deri ve mukozalarda bulunan mikroorganizmalar.
- ◆ Bu etkenler, aynı zamanda, bu sistemlerin ve bölgelerin mikroflorasını da oluşturur.

- ◆ **Enfeksiyon:** Patojenik bir mikroorganizmanın **vücuda girmesi, lokalize olması ve üremesi durumu**
- ◆ **Hastalık:** Enfeksiyona bağlı **linik semptomların gözlenmesi** durumunda

Hastalığın Periyotları

- ◆ İnkubasyon periyodu
- ◆ Prodromal Periyot
- ◆ Hastalık
- ◆ Gerileme Periyodu
- ◆ Konvelesan (nekahat, iyileşme) Periyot

Hastalığın Periyotları

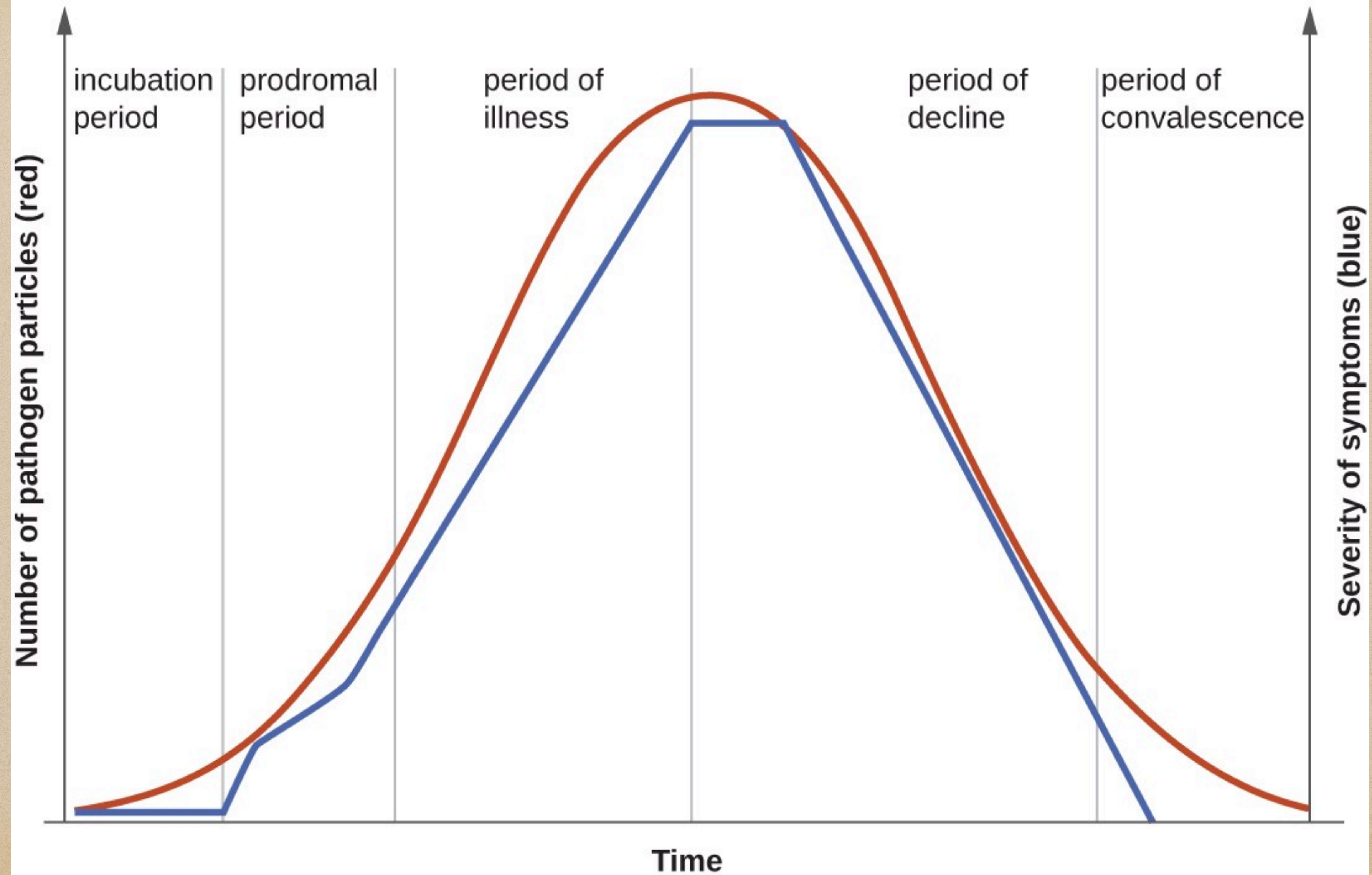
- ◆ **İnkubasyon periyodu (kuluçka süresi):** Patojenik bir ajan vücuda girdikten hastalık belirtilerinin ortaya çıkıncaya kadar geçen süre
- ◆ **İnkubasyon süresi; giren mikroorganizmanın;**
 - ◆ virulensi, miktarı, giriş yolu, yayılış tarzı, konakçının duyarlılığı ve çevre koşulları ile yakından ilişkilidir.

- ◆ **Prodromal periyot**, kuluçka döneminden sonra ortaya çıkar. Bu aşama sırasında, patojen çoğalmaya devam eder ve konakçı, tipik olarak bağışıklık sisteminin aktivasyonundan kaynaklanan, (örneğin ateş, ağrı, şişme veya iltihaplanma gibi) gösterirse de genellikle bu tür belirti ve semptomlar belirli bir hastalığı belirtmek için çok geneldir.
- ◆ Prodromal dönemin ardından, hastalığın belirti ve semptomlarının en belirgin ve şiddetli olduğu **hastalık dönemi** gelir.

- ◆ **Gerileme dönemi:** Hastalık dönemini takiben patojen partikül sayısının azalmaya ve hastalığın belirti ve semptomlarının azalmaya başladığı dönemdir. Bununla birlikte, bu dönemde hastalar, birincil enfeksiyon nedeniyle bağışıklık sistemleri zayıfladığından ikincil enfeksiyonlara karşı duyarlı hale gelebilir.
- ◆ Son dönem, **iyileşme dönemi (konvelesan dönem)** olarak bilinir. Bu aşamada hasta genellikle normal işlevlerine döner, ancak bazı hastalıklar vücudun tam olarak tamir edemeyeceği kalıcı hasarlara neden olabilir.

- ◆ İnfeksiyöz hastalıklar, beş hastalık döneminin tamamında bulaşıcı olabilir. Hangi hastalık dönemlerinin bir enfeksiyonun bulaşabilirliği ile daha olası ilişkili olduğu, hastalığa, patojene ve hastalığın gelişip ilerlediği mekanizmalara bağlıdır.
- ◆ Örneğin menenjitte (beyin zarının enfeksiyonu), enfeksiyon dönemleri enfeksiyona neden olan patojenin türüne bağlıdır. Bakteriyel menenjitli hastalar, prodromal dönemin başlangıcından bir hafta öncesine kadar olan inkübasyon döneminde bulaşıcıdır, oysa viral menenjitli hastalar prodromal dönemin ilk belirti ve semptomları ortaya çıktığında bulaşıcı hale gelir
- ◆ İshalli bir hastalıktan iyileşen insan veya hayvan, patojeni bir süre dışkıda taşımaya ve atmaya devam edebilir, bu da doğrudan temas veya dolaylı temas yoluyla (örneğin kontamine nesneler veya yiyecek yoluyla) başkalarına bulaşma riski oluşturabilir.

Periods of Disease



- ◆ **Bulaşıcılık:** Bulaşıcılık süresi, bulaşıcı bir ajanın enfekte bir kişiden başka bir kişiye, enfekte bir hayvandan insanlara veya enfekte bir kişiden hayvanlara doğrudan veya dolaylı olarak aktarılabilceği süredir. "Bulaşıcı dönem" olarak da bilinir.
- ◆ **Gizli (Latent) Dönem:** Kuluçka döneminden daha kısa veya daha uzun olabilen, maruz kalma ile bulaşma süresinin başlangıcı arasındaki dönem.

Bulgu ve Belirti (“Sign” vs “Symptom”)

- ◆ **Hastalığın bulguları; objektif ve ölçülebilirdir** ve bir klinisyen tarafından doğrudan gözlemlenebilir. Vücudun temel işlevlerini ölçmek için kullanılan yaşamsal belirtiler arasında vücut ısı, kalp atış hızı, solunum hızı ve kan basıncı yer alır. Vücudun herhangi bir yaşamsal bulgusundaki değişiklikler hastalığın göstergesi olabilir. Örneğin, vücut ısısının yüksek olması (ateş durumu) ölçülebildiği için bir hastalık bulgusudur.
- ◆ Diğer gözlemlenebilir durumlar da hastalık bulgusu olarak kabul edilebilir. Örneğin, bir hastanın serumunda antikorların varlığı kan testleri yoluyla gözlemlenebilir ve ölçülebilir ve bu nedenle bir işaret olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte, antikorların varlığının her zaman aktif bir hastalığın belirtisi olmadığına dikkat etmek önemlidir. Antikorlar, enfeksiyon çözüldükten çok sonra bile vücutta kalabilir; ayrıca vücutta bulunan ancak şu anda hastalığa neden olmayan bir patojene yanıt olarak gelişebilirler.

Bulgu ve Belirti (“Sign” vs “Symptom”)

- ◆ Belirtilerden farklı olarak, **hastalığın semptomları öznedir**. Semptomlar hasta tarafından hissedilir veya deneyimlenir, ancak **linik olarak doğrulanamaz veya objektif olarak ölçülemez**. Semptomların örnekleri mide bulantısı, iştahsızlık ve ağrıdır. Bu tür semptomlar, hastalığı teşhis ederken dikkate alınması önemlidir, ancak subjektiftir ve kesin olarak ölçülmesi zordur. Bazı klinisyenler, hastalardan semptomlarına sayısal bir değer atamalarını isteyerek semptomları ölçmeye çalışırlar. Örneğin, Wong-Baker Faces ağrı derecelendirme ölçeği, hastalardan ağrılarını 0-10 ölçeğinde derecelendirmelerini ister. Ağrıyı ölçmenin alternatif bir yöntemi, cilt iletkenlik dalgalanmalarını ölçmektir. Bu dalgalanmalar, ağrının stres faktöründen kaynaklanan cilt sempatik sinir aktivitesinden kaynaklanan terlemeyi yansıtır.

Birlikte Yaşama (Simbiyozis)

- ◆ Konak ile mikroorganizma arasındaki etkileşimler
 - ◆ Mutualizm- hem konak hem konakçı yararlanır.
 - ◆ Kommensalizm – konakçının konağa zararı yoktur
 - ◆ Patojen – parazit konağa zarar verir
 - ◆ Oportunizm – mikroorganizma, ev sahibinin zayıflamış durumundan yararlanır

Mikrobiyel İnfeksiyon

- ◆ Patojenik bir mikroorganizma
- ◆ Vücuda girme
- ◆ Kolonize olma
- ◆ Üreme

◆ Latent-Dormant

etken mikroorganizma, bir süre boyunca konakta inaktif kalır ancak daha sonra hastalığın belirtilerini ve semptomlarını oluşturmak üzere aktif hale gelir.

◆ Taşıyıcılık durumu

- ◆ Geçirilen önceki bir enfeksiyonun sonucu olarak (geçici)
- ◆ Gerçek taşıyıcılık
- ◆ Mikroorganizma konak ile denge halindedir
- ◆ Klinik bulgu meydana gelmez
- ◆ Diğer enfeksiyonlar için **rezervuar** olabilirler

Patojeniteyi etkileyen faktörler

- ◆ Konağa giriş
- ◆ Konağa adaptasyon ve konakta çoğalma
- ◆ Konakta yayılma
- ◆ Konaktan çıkış
- ◆ Yeni (başka bir) konağa bulaşma

Giriş Kapıları

- ◆ sindirim sistemi
- ◆ solunum sistemi
- ◆ ürogenital sistem
- ◆ deri
- ◆ göz ve kulak mukozası
- ◆ dolaşım sistemi
- ◆ meme

- ◆ Tüberküloz ve anthraks etkenleri **solunum** yolu ile bulaştıkları gibi **deriden** de geçebilir.
- ◆ **Deriden**, ayrıca, leptospira, brusella, anaeroblar, anthraks mikroorganizmaları da girebilirler.
- ◆ **Çiftleşme** ile, genital yolla, sifilis, N. gonorrhoea, brusella ve C. fetus bulaşabilir.
- ◆ **Göz yolu** ile leptospiralar, listerialar ve diğer mikroorganizmalar girerek hastalık yapabilirler.
- ◆ Bir mikrop **birçok yollardan** vücuda girerek hastalık yapabilir. Örn, brusella sindirim, deri ve çiftleşme ile; tüberküloz, deri, sindirim ve solunum; antraks basilleri deri, sindirim ve solunum yolu ile bulaşabilir.

Vücuda Adaptasyon

- ◆ Patojenik etkenler, çeşitli yollardan vücuda girdikten sonra, yeni ortam koşullarına (ısı, pH, osmotik basınç, oksijen, gıda maddeleri, humoral, sellüler, fiziksel, kimyasal ve biyolojik anti mikrobial, diğer faktörler, vs) adapte olmaya çalışırlar.
- ◆ Duyarlı konakta enfeksiyöz hastalık oluşturduktan sonra bir etken bu konaktan başka bir konağa geçerek enfeksiyon oluşturabilir. Ancak değişik yollarla konaktan çıkan etkenlerin virülenslerinde az veya çok değişiklikler olabilir. Virülens artabilir, aynı tür, cins ve yaşta başka bir konakta adapte olmak için çok fazla zaman gerekmez.

Vücuda Adaptasyon

- ◆ Enfeksiyöz etken ilk konakta bulunduğu optimal koşulları ikinci konakta bulamazsa; adaptasyon (uyum sağlama ile birlikte canlı kalabilme, yerleşebilme ve üreyebilme) süresi uzun olur.
- ◆ Yeni konağa adapte olabilmek için, mikroorganizmada genetik ve nongenetik reorganizasyonlar meydana gelebilir
 - ◆ Yeni yüzey ligandları (bağlanma molekülleri)

Vücuttan Çıkış

- ◆ deri
- ◆ solunum sistemi
- ◆ sindirim sistemi
- ◆ ürogenital sistem
- ◆ salgılar

Konakta Yayılma

- ◆ hücrelerarası yayılma
- ◆ fagositik hücreler ile yayılma
- ◆ kan yolu ile yayılma
- ◆ lenf yolu ile yayılma
- ◆ sinir yolu ile yayılma

Bulaşma

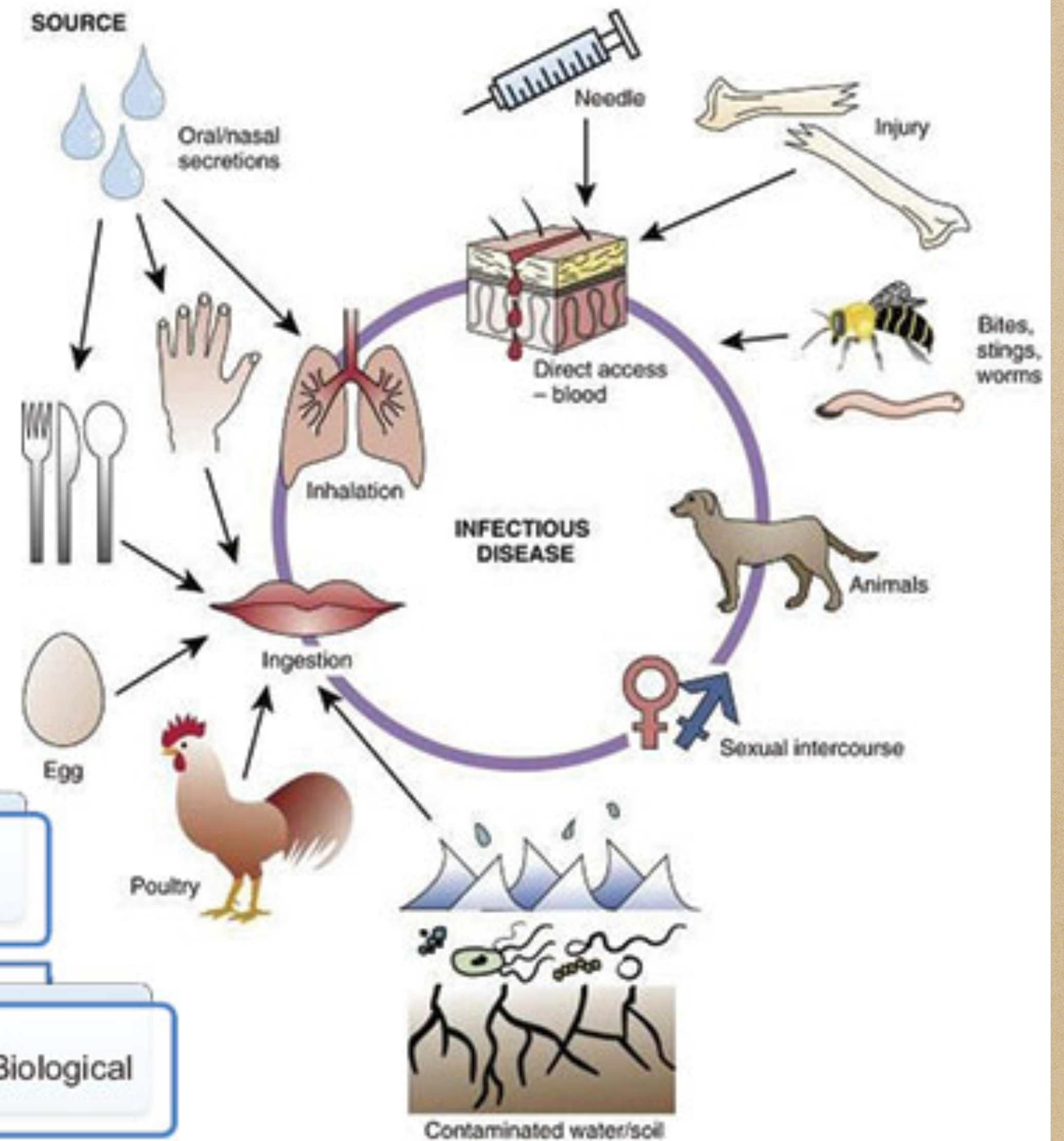
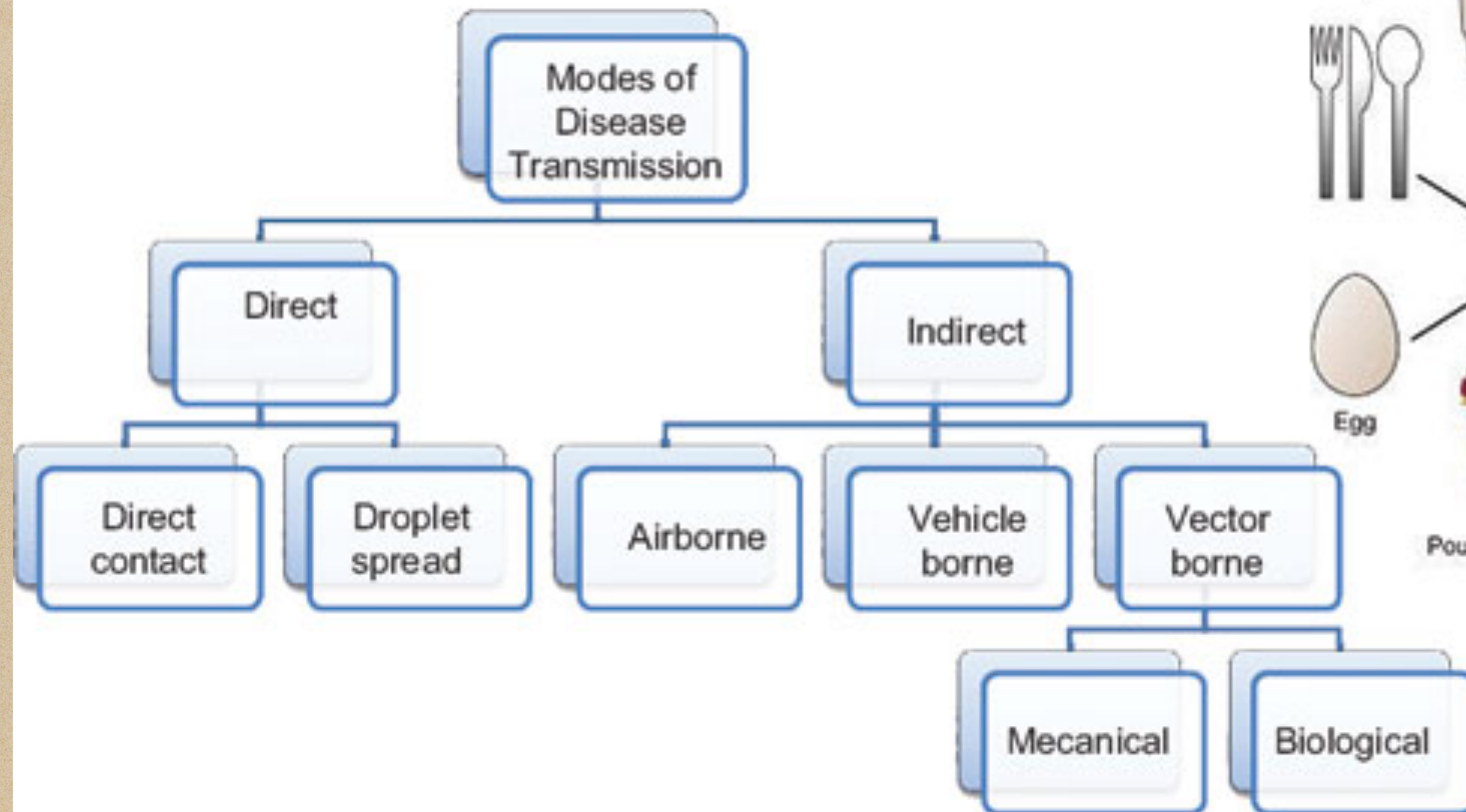
◆ Vertikal (Dikey) Bulaşma

- ◆ Herediter (kalıtsal) bulaşma
- ◆ Konjenital bulaşma
 - ◆ Transplasental
 - ◆ Transovarian

◆ Horizontal (Yatay) Bulaşma

- ◆ Direkt temas
- ◆ İndirekt temas
 - ◆ Canlı araçlar (vektörler)
 - ◆ Biyolojik ve mekanik vektörler
 - ◆ Cansız araçlar (fomitler)

Mode of Transmission of Diseases



İnfeksiyon ve/veya Hastalık oluşması için 3 faktörün iş birliği

- ◆ Mikroorganizmaya ait faktörler
- ◆ Konağa ait faktörler
- ◆ Çevresel faktörler

Mikroorganizmaya ait faktörler

Virülens faktörleri

◆ Adezyon faktörleri

Hemaglutinin

Kapsül

Fimbrial ve afimbrial adezinler

Biyofilm

Mukoid salgı

S katmanı

M proteini

◆ Antifagositik faktörler

Kapsül

Hücre duvarı antijenleri (Protein A, M proteini, vb)

Mikroorganizmaya ait faktörler

Virülens Faktörleri

◆ Invazyon faktörleri

Toksinler

- ◆ Ekzotoksinler
- ◆ Endotoksinler

Süperantijenler (T-hücre mitojenleri)

Yayılma için gerekli olanlar

- ◆ Hyaluronidase (yayılma faktörü)
- ◆ Streptokinase (fibrinolizin)
- ◆ Kollagenaz
- ◆ Nöraminidaz

Mikroorganizmaya ait faktörler

◆ İnvazyon faktörleri (devam)

Hemoliz /lökolize neden olanlar, membranı parçalayanlar

- ◆ Hemolizinler
- ◆ Lökosidinler
- ◆ Lesitinase

Ekstrasellüler parçalayıcı enzimler

- ◆ Proteaz, Lipaz, Nükleaz (DNaz)

Koagulaz

Demir bağlama sistemi (Sideroforlar)

Siderophor Fe^{+3} için yarışır

- ◆ Demir, yaşam için gerekli bir besindir. Enfeksiyon sırasında, konakçı ve bakteriyel patojenler arasında şiddetli bir demir kazanımı savaşı meydana gelir. Bakteriler, küçük ferrik demir bağlayıcı moleküller olan sideroforlar salgılayarak demir alırlar. Yanıt olarak, konakçı bağışıklık hücreleri, demir yüklü sideroforların bakteriyel geri alımını önlemek için bir siderofor bağlayıcı protein olan lipokalin 2 (siderokalin olarak da bilinir) salgılar. Bu tehdide karşı koymak için, bazı bakteriler lipokalin 2'ye dirençli sideroforlar üretebilir.

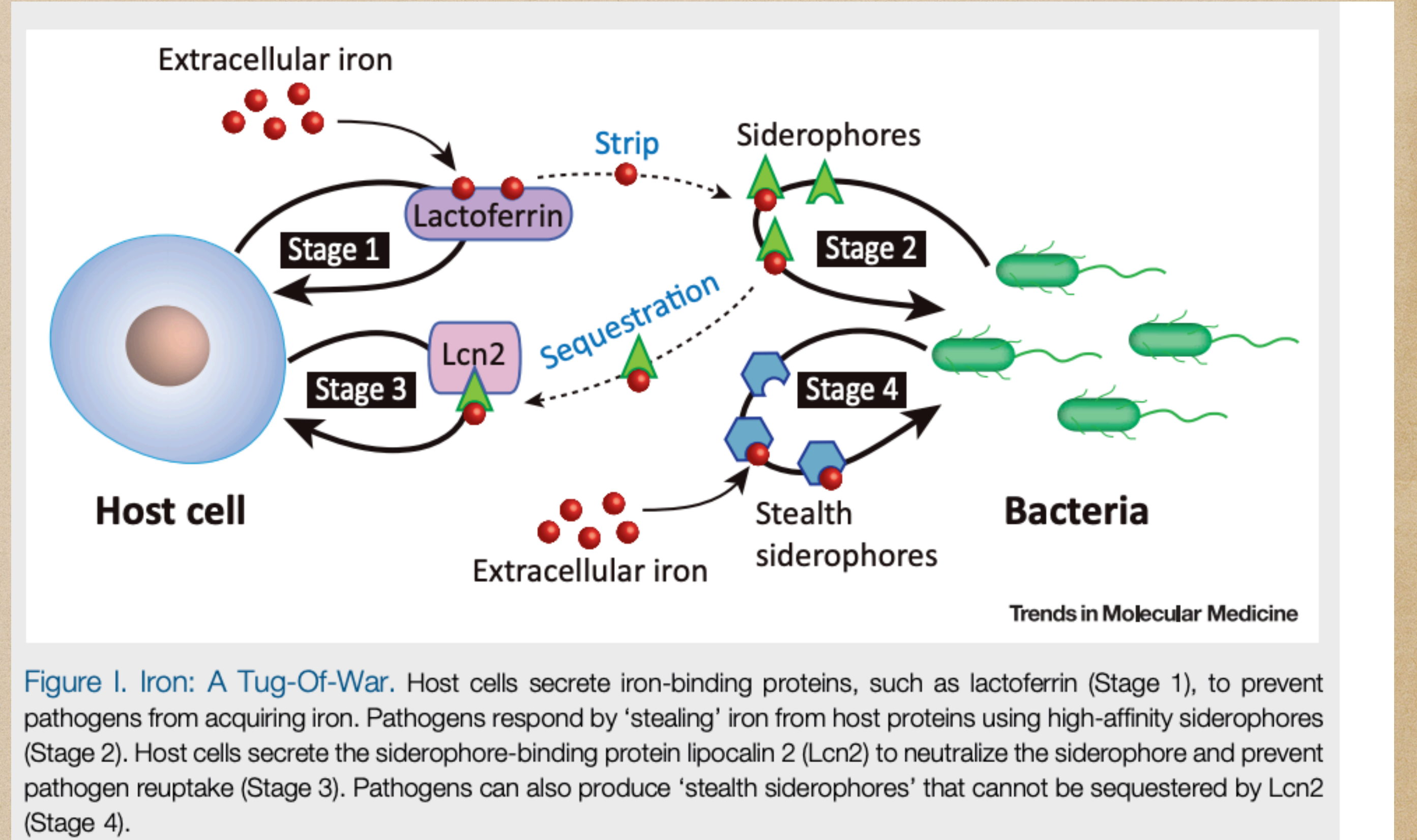


Figure 1. Iron: A Tug-Of-War. Host cells secrete iron-binding proteins, such as lactoferrin (Stage 1), to prevent pathogens from acquiring iron. Pathogens respond by 'stealing' iron from host proteins using high-affinity siderophores (Stage 2). Host cells secrete the siderophore-binding protein lipocalin 2 (Lcn2) to neutralize the siderophore and prevent pathogen reuptake (Stage 3). Pathogens can also produce 'stealth siderophores' that cannot be sequestered by Lcn2 (Stage 4).

Toksijenite (toksin üretebilme ve salabilme)

- ◆ Ekzotoksinler

- ◆ Toksinlerin büyük bir bölümü **ekstrasellüler** bir karakter gösterir.
Bunlar bakteri hücrelerinden dışarı çıkarlar

- ◆ Endotoksinler

- ◆ Yapısal bir özellik taşır ve **ancak hücreler parçalandıklarında**
ortama geçerler

Ekzotoksinler

- ◆ Protein karakterinde,
- ◆ Genellikle, ısıya duyarlı
- ◆ Eriyebilir substanslar olup
- ◆ In vivo ve in vitro koşullarda salgılanabilirler.

Ekzotoksinlerin özellikleri

- ◆ Bazı mikroorganizmalarda plazmidler; bakteriyofaj (profaj) ve bazılarında da genomik DNA (kromozom) tarafından spesifiye edilirler. Eğer plazmid veya fajlar bakterilerden çıkarlarsa veya çıkarılırsa, mikroorganizmalar atoksijenik veya apatojenik hale dönüşürler.
- ◆ **Protein** karakterinde olup genellikle ısıya (60-80°C) duyarlıdırlar (**termolabil**). Buna karşın, *S. aureus* 'un ve *E. coli* 'nin enterotoksinleri, bu derecelerin üstündeki ısıya (100°C) direnç gösterirler (**termostabil, TS**).

Ekzotoksinlerin özellikleri

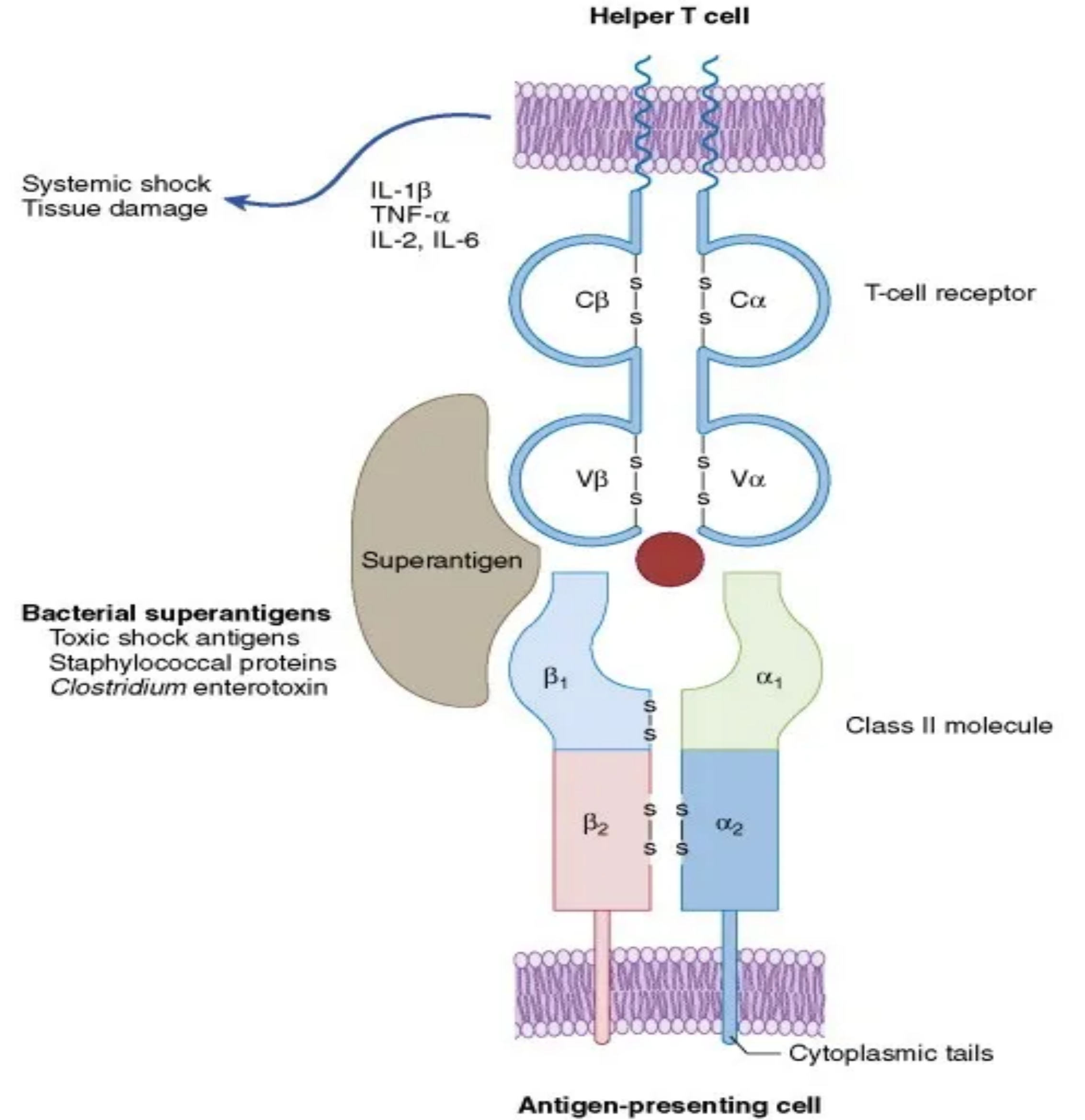
- ◆ Ekzotoksinlerin **çok az miktarları bile**, duyarlı konakçıda hastalık yapıcı güçtedir. Belli bir inkubasyon süresinden sonra, duyarlı deneme hayvanlarında, toksinin etki mekanizmasına göre, **spesifik** hastalık belirtileri ile karakterize olan toksemi tablosu meydana gelir.
- ◆ **İmmunojeniktirler.** Vücutta spesifik antikor sentezini uyarırlar (antitoksik antikorlar, antitoksinler). Bu antikorlar in vivo veya in vitro koşullarda toksini nötralize ederek hastalık yapma kabiliyetini giderirler

Ekzotoksinler vücutta etkiledikleri doku/organlara göre

- ◆ **Nörotoksinler** (*C. botulinum*, *C. tetani*, *S. aureus*)
- ◆ **Enterotoksinler** (*S. aureus*, *E. coli*, *V. cholerae*, *S. dysenteriae*, *C. perfringens*, *Klebsiella* sp, vs)
- ◆ **Sitotoksinler** (bir çok mikroorganizma tarafından sentezlenen, hemolizin, leukosidin, dermonekrotoksin, hepatotoksin, vs) gibi.
- ◆ Ancak, bir mikroorganizma birden fazla türde toksin sentezlediği gibi, bir toksin birkaç doku veya organa da etkileyebilmektedir.

Süperantijenler

- ◆ Çok az yoğunlukta bile (pikomolar düzeyde) T hücrelerini uyarabilme yeteneğine sahip T hücre mitojenleridir.
- ◆ Stafilokok, streptokok, *P. aeruginosa* tarafından sentezlenen bazı ekzotoksinler



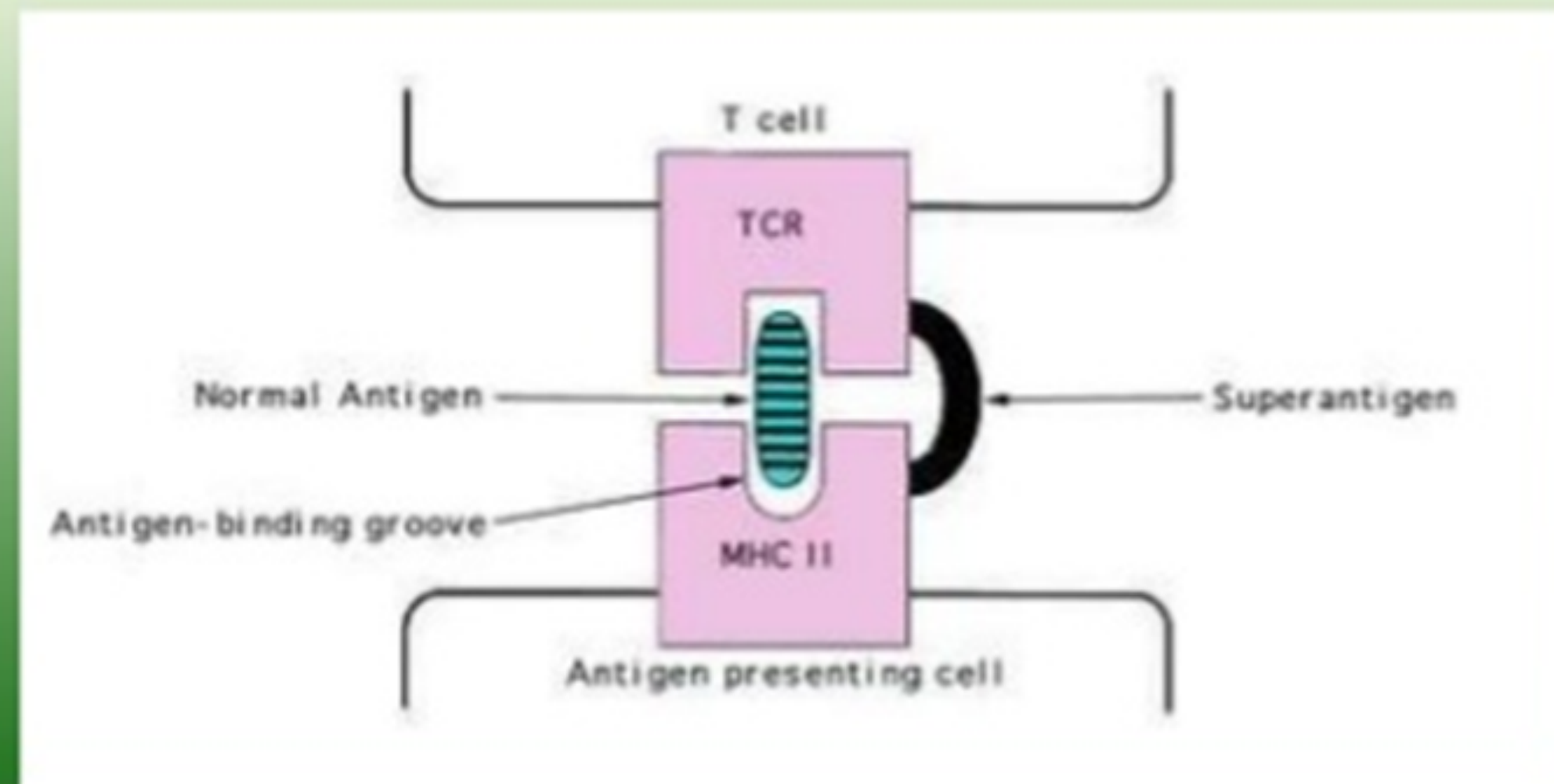
DIFFERENCES

Antigens

- Specific activation of T cells
- Binds to particular epitope on the TCR
- Activate 0.01-0.001% of T cells

Superantigens

- Non specific activation of T cells
- Binds to V β chain of TCR
- Activate 20-30% of T cells



Ekzotoksin salgılayabilen etkenlere örnekler

◆ B. anthracis

◆ E. coli

◆ C. diphtheriae

◆ S. dysenteriae

◆ S. aureus

◆ V. cholerae

◆ C. botulinum

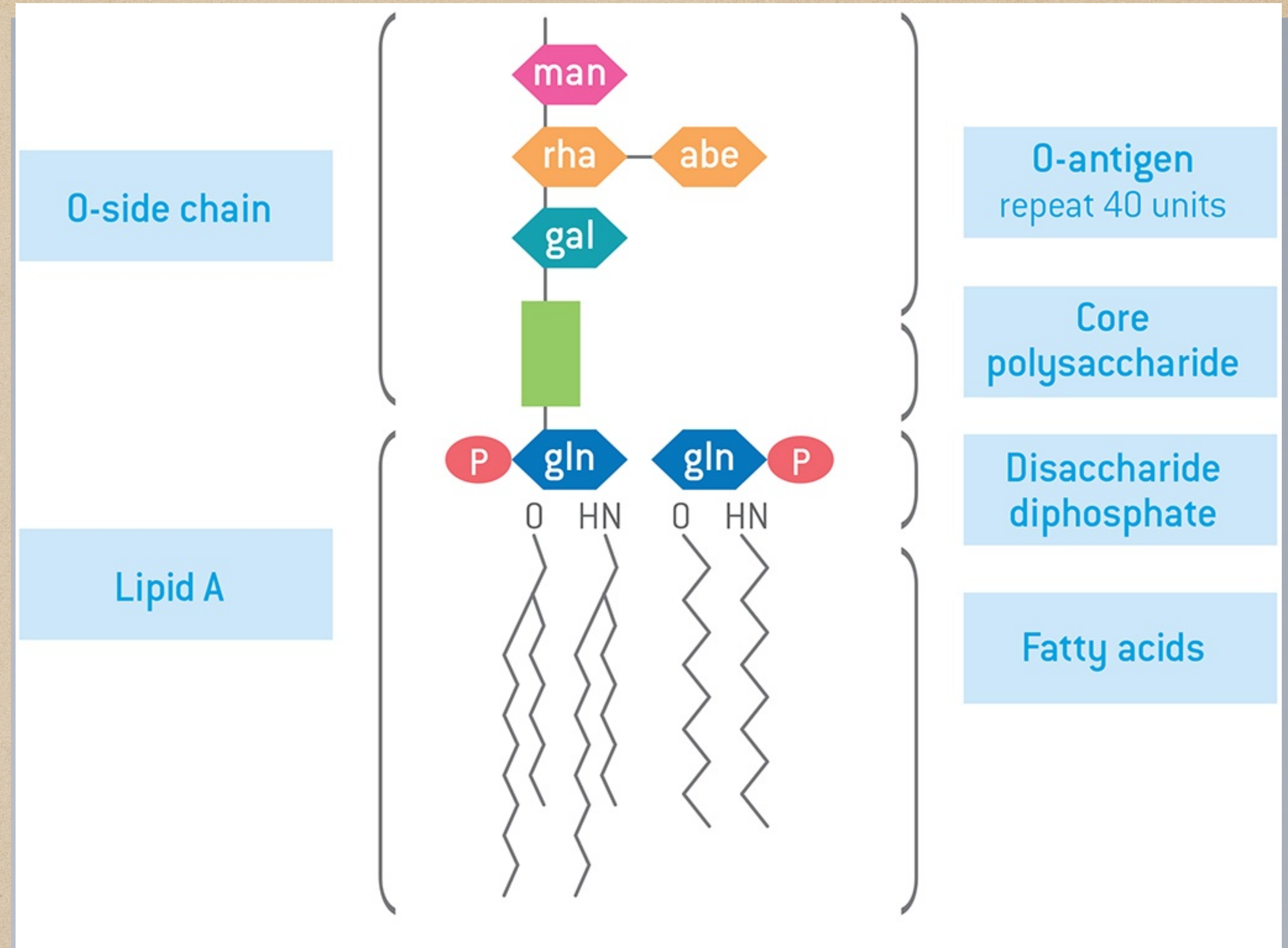
◆ C. tetani

◆ C. perfringens

◆ A. flavus

Endotoksinler

- Gram negatif bakterilerinin hücre duvarının (dış membranının) Lipopolisakkarid (LPS) karakterindeki yapısal bir komponentidir.
- LPS'ler endotoksin olarak da bilinirler



Endotoksinlerin özellikleri

- ◆ Deneme hayvanlarında toksik etki (letal etki) meydana getirebilmeleri için **yüksek dozlarda (ekzotoksinlere oranla)** verilmesi gerekir.
- ◆ **Termostabil** bir özelliktedirler ve **antijeniteleri de zayıftır.**
- ◆ Vücuda fazla miktarda verildiğinde, **nonspesifik** klinik belirtiler meydana getirirler (ateş, septik şok, zafiyet, diare, kan koagülasyonu, intestinal hemorajiler, yangısal reaksiyonlar ve fibrinolizis).
- ◆ Hücre veya dokulara karşı spesifik afiniteleri zayıftır.
- ◆ Toksoid hale dönüştürülemezler.
- ◆ Lipopolisakkarid karakterindedirler.

Endotoksinler vücutta ne oluşturur?

- ♦ **Ateş:** Kan lökositlerinden (özellikle makrofajlardan) sentezlenen ve salgılanan endojenik pirojenlerin (Örn, IL-1, IL-6, TNF, vs), vücut ısını kontrol eden hipotalamusu etkilemesi ve uyarması sonu yükselmesi meydana gelir.
- ♦ **Septik şok:** Vücutta organlarda meydana gelen fonksiyonel bozukluklarla karakterize olan kompleks bir olgudur. Eğer, Gram negatif bakteriler fazla miktarda kanda bulunursa veya damar içi endotoksinler şırınga edilirse tehlikeli septik şok oluşabilir (kan basıncı düşer, nabız zayıflar, solunumda azalma, yüksek dozlar kan dolaşımında bozukluklar, kollaps ve ölümlere yol açar).
- ♦ **Kanda değişiklikler:** Endotoksinler deneme hayvanlarına verilince, geçici bir süre için kan lökositlerinde azalma (lökopeni) ve sonra artmalar meydana gelir. Endotoksinler trombositleri zedeleyerek intravasküler kan pıhtılaşmasına yol açarlar. Ayrıca, endotoksinler damar permeabilitesini de artırarak hemorajilere sebep olurlar.

Ekzotoksinler / Endotoksinler

Ekzotoksinler

- ◆ Genellikle Gram +
- ◆ Ekstrasellüler
- ◆ Canlı hücreden salınır
- ◆ Protein
- ◆ MA 15,000 -100,000
- ◆ Isıya duyarlı
- ◆ Toksoid
- ◆ Antijenik-aşı
- ◆ Oldukça potent

Endotoksinler

- ◆ Gram -
- ◆ Hücre duvarının parçası
- ◆ Ölen hücrelerden salınır
- ◆ Lipopolisakkarit
- ◆ MA milyonlar
- ◆ Isıya dirençli
- ◆ Toksoid haline gelmez
- ◆ Zayıf antijenik
- ◆ Daha az potent

Biyolojik Fonksiyonlar Yönünden

Ekzotoksinler

- ◆ Sitotoksik
- ◆ Nörotoksik
- ◆ Enterotoksik

Endotoksinler

- ◆ Ateşe neden olur
- ◆ Kan basıncında değişiklik
- ◆ Yangı
- ◆ Letal şok

Kapsül

- ◆ Bazı Gram negatif ve pozitif mikroorganizmaların etrafında
 - ◆ hem virulensin artmasında,
 - ◆ bakterinin korunmasında
 - ◆ ve hem de fagositozun önlenmesinde etkili olan kapsül bulunmaktadır.
- ◆ Kapsül, aynı zamanda, bakteriyi, fajların lizisinden de korur.
- ◆ Kapsülsüz etkenin hastalık yapma yeteneği de kaybolur.
- ◆ Kapsül aynı zamanda komplementin aktivitesini azaltır ve fagositoza da mani olur.

Adezyon molek  leri

◆ Hemaglutinin

- ◆ Daha ziyade virusların yüzeyinde bulunan hücrelere tutunmada yardımcı olan ve aynı zamanda, eritrositlere de bağlanarak aglütinasyon (hemaglutinasyon) meydana getiren glikoprotein karakterinde molek  lerdir.

◆ Fimbrial ve afimbrial adhezinler

- ◆ Bazı bakterilerde bulunan fimbriaların (Tip-I pilus) distal uçlarında bulunan özel adhezyon proteinleri (adhezinler, fimbrial adhezinler) veya bakterilerin hücre duvarlarında lokalize olmuş spesifik adhezyon molek  leri (afimbrial adhezinler), konakçı hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlerle (adhezin/reseptör) interaksiyona girebilir ve bunun sonunda mikroorganizmalar hücre yüzeyine bağlanabilir ve kolonize olabilirler.

Adezyon molekülleri

♦ Mukoid salgı:

- ♦ antijenik bir maddedir ve fagositoza mani olur.
- ♦ glikoprotein veya mukopolisakkarit yapısındadır.

♦ S katmanı:

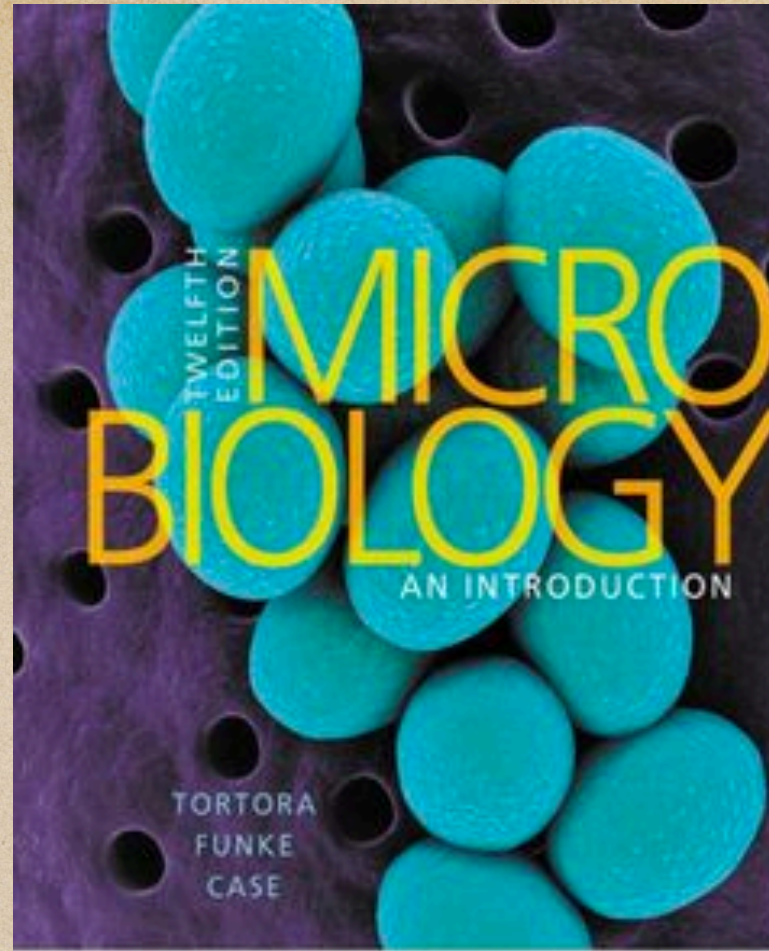
- ♦ Bazı mikroorganizmalarda bulunan ve yüzeylere bakterilerin bağlanmasını kolaylaştıran maddelerdir.

♦ Teikoik asit ve lipoteikoik asit:

- ♦ Gram pozitif mikroorganizmaların hücre duvarında

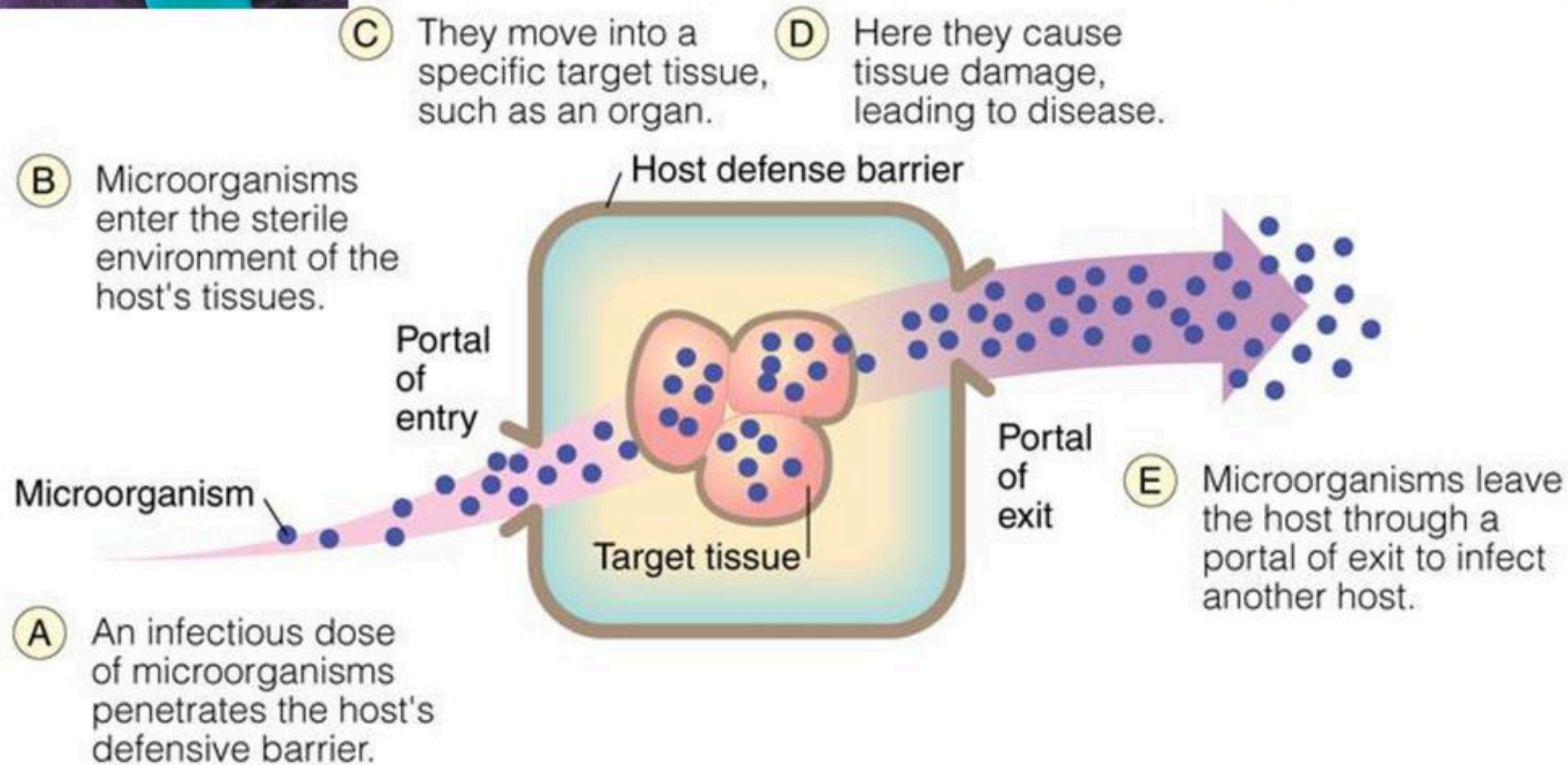
♦ M Proteini

- ♦ S. pyogenes 'lerin hücre duvarındaki M proteini aynı zamanda adherens faktörü olarak ta etkindir.



Ch 15

Microbial Mechanisms of Pathogenicity



Flagella

bacterial mobility & chemotaxis
to colonize under mucosa

Urease

neutralize gastric acid
gastric mucosal injury (by ammonia)

Lipopolysaccharides

adhere to host cells
inflammation

Outer proteins

adhere to host cells

Exotoxin(s)

- vacuolating toxin (vacA)
gastric mucosal injury

Secretory enzymes

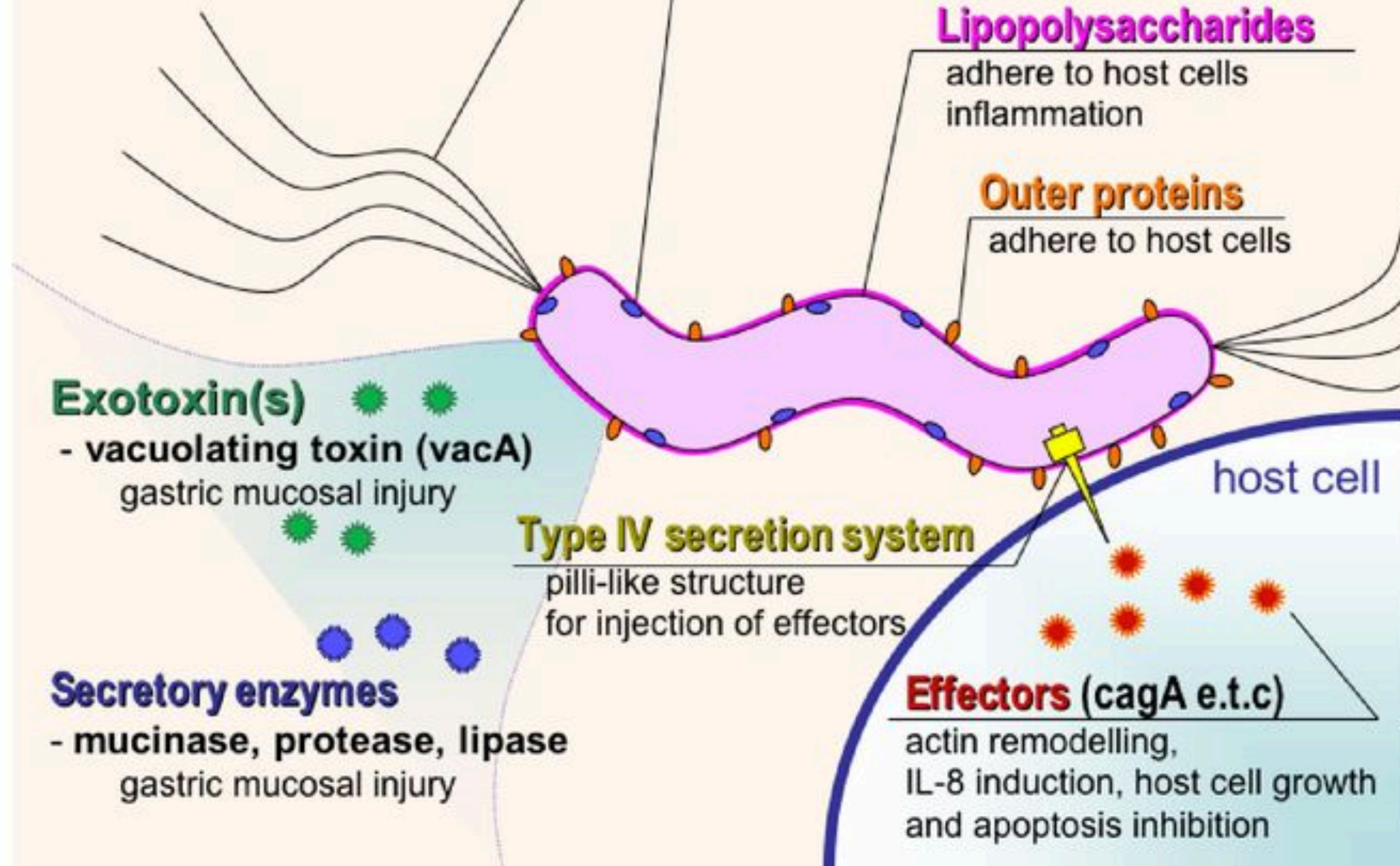
- mucinase, protease, lipase
gastric mucosal injury

Type IV secretion system

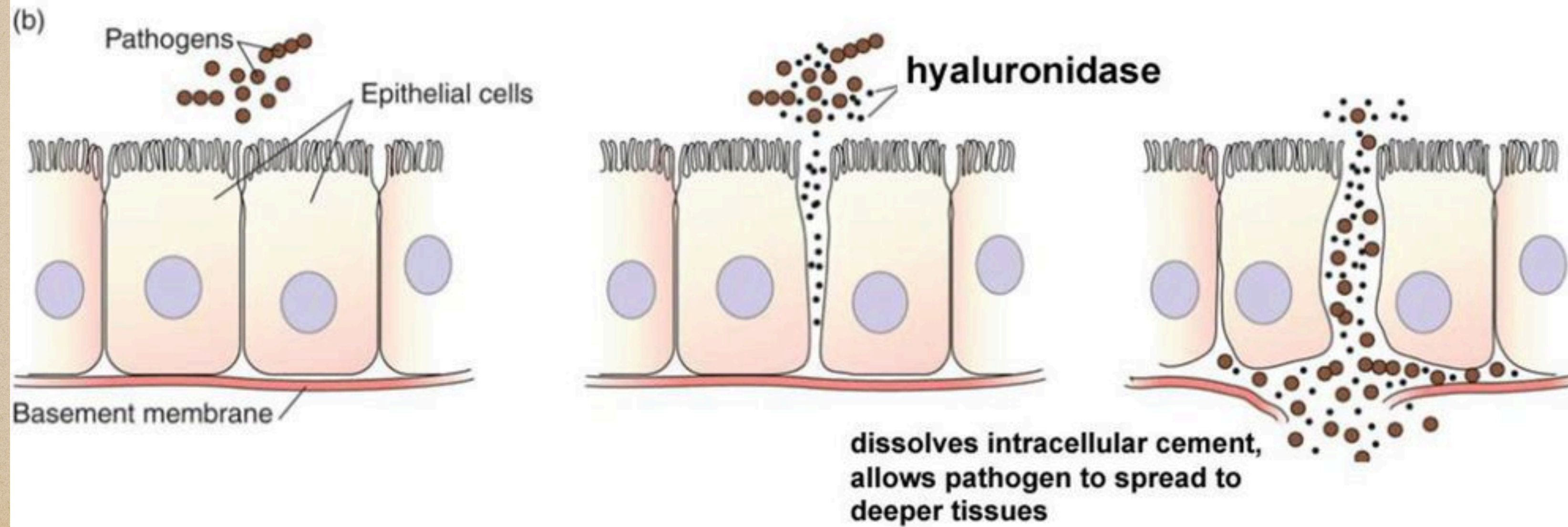
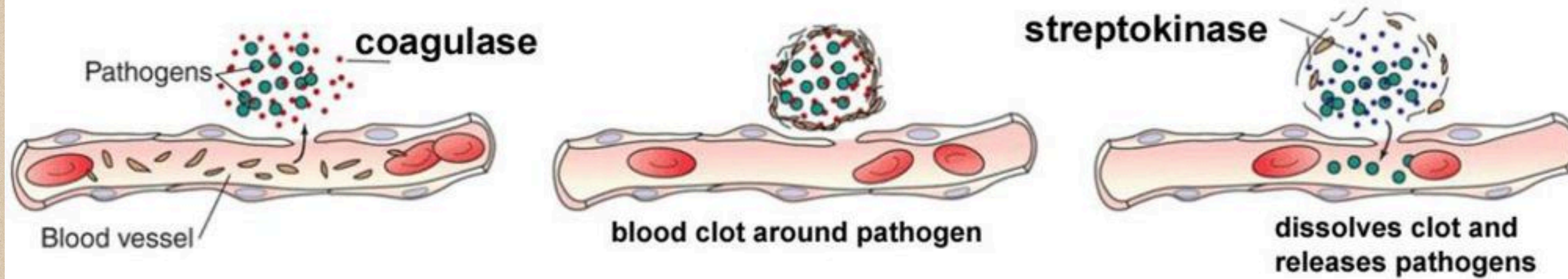
pili-like structure
for injection of effectors

Effectors (cagA e.t.c)

actin remodelling,
IL-8 induction, host cell growth
and apoptosis inhibition

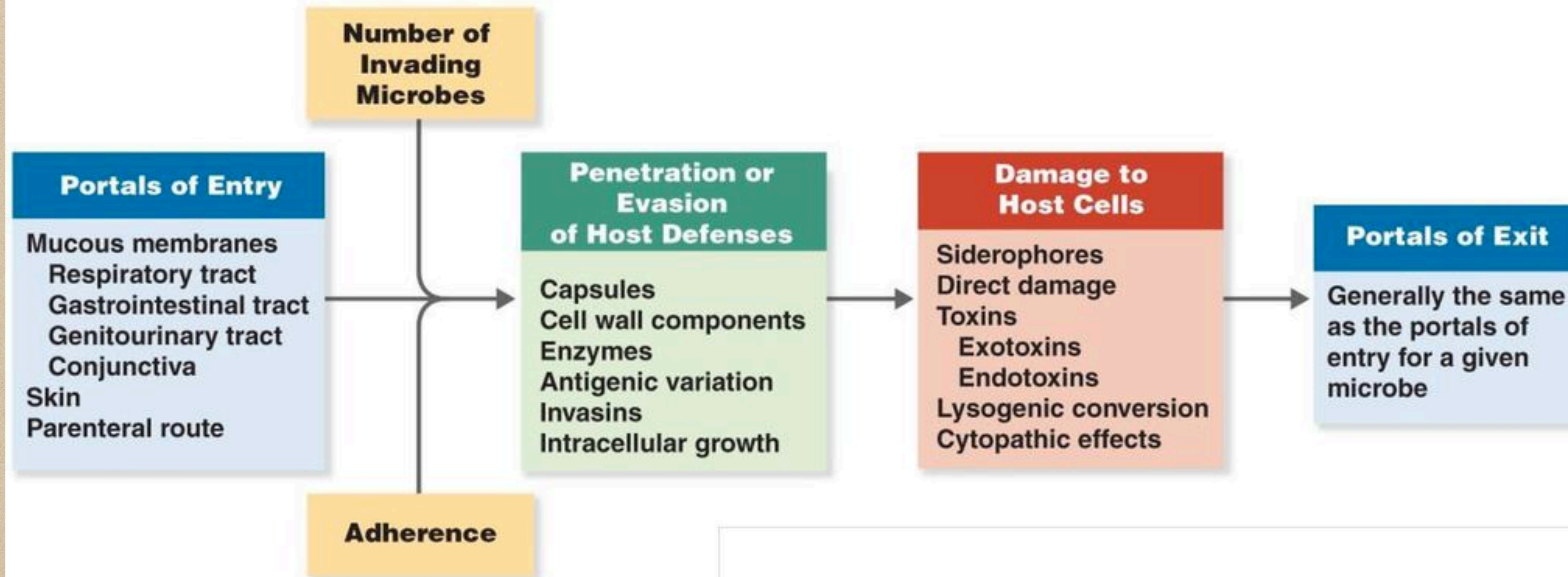


Enzymes Used for Penetration



Microbial Mechanisms of Pathogenicity - Overview

Foundation Fig 15.9



Mikroorganizmanın giriş dozu

- ◆ Vücuda portantrelerden giren mikroorganizmalar, bir infeksiyonu başlatabilecek miktarda, olmalıdırlar (MID minimum infektif doz).
- ◆ Bu limitin altında girenler, vücudun hücresel ve humoral savunma sistemleri ile kolayca yok edilirler.
- ◆ Mikrop sayısı ne kadar fazla olursa, konakçının hastalanma şansı o derece artar.
- ◆ Hastalık yapma veya başlatma limiti mikropların virulensine ve konakçının duyarlılığına göre de değişir.
- ◆ Virulensi fazla olan mikroorganizmalar çok hassas konakçıya az sayıda girseler bile, bir infeksiyonu başlatabilirler.

Konağa ait faktörler

- ◆ Konak direnç mekanizmaları

- ◆ Humoral Direnç Mekanizması

- ◆ Hücresel Direnç

- ◆ Yangı – kombinasyon (Hücresel ve humoral)

Genetik faktörler

Türlere ait direnç

- ◆ İnsanlarda rastlanılan kızıl, kızamık, boğmaca, kolera, kabakulak, tifo, gibi bir kısım hastalığa ait bakteriyel ve viral etkenler hayvanlarda hastalık oluşturmazlar.
- ◆ Kanatlıların bir çok viral hastalığı da (AE, LL, Marek, IB, ILT, EDS, gibi) insan ve diğer memeli hayvanlarda bozukluklar meydana getirmezler.

Irklara (soy) ait direnç

- ◆ Aynı tür içinde bazı ırklar (soylar), türün, genelde duyarlı bulunduğu infeksiyonlara, değişik derecede hassasiyet gösterirler.
- ◆ Örn, koyunlar, genel olarak, *B. anthracis* 'e duyarlıdırlar. Ancak, Cezayir koyunları, bu infeksiyona daha fazla doğal bir direnç gösterir ve hastalığı almazlar.

Genetik faktörler

Bireylere ait direnç

- ◆ Bireyler arasında da hastalıklara yakalanma yönünden bazı farklar vardır. Ancak, bu durum genetik faktörler kadar, diğer nedenlerin etkisi (şahısların konstitüsyonel özellikleri yanı sıra, kondisyonel durumları, beslenme, kendini koruma ve diğer faktörler) altında da oluşmaktadır. İnsanlar arasında bir hastalığa (Örn, Grip), erken veya geç yakalananlar, hiç hastalanmayanlar, çok hafif veya çok şiddetli geçirenler bulunmaktadır. Hayvanlar için de benzer durumlar vardır.

Hücrelere ait direnç

- ◆ Canlılar arasında türlere ve ırklara ait dirençte, hücrelerin yüzeyindeki özel reseptörlerin rolleri fazladır. Eğer, hastalık, ajanları, hücrelere kendinin bağlanmasına yardımcı olan reseptörleri bulamazsa tutunamaz, kolonize olamaz ve üreyemezler. Bunun sonunda da hastalık oluşturamazlar

Fizyolojik faktörler

Vücut ısısı: Normal koşullarda, ısısı yüksek ($41-42^{\circ}\text{C}$) olan kanatlıların hastalıkları (bakteriyel veya viral), ısısı $37-38^{\circ}\text{C}$ arası olan memelilerde görülmemektedir. Bunun tersi de mümkündür. Ancak, kanatlılar normal koşullarda *B. anthracis*'ten ileri gelen infeksiyonlara yakalanmamalarına karşın, bu hayvanların tüyleri yolunduktan sonra belli bir süre 37°C de tutulurlarsa deneysel olarak infekte olabilirler.

Yaş : Yeni doğanlar ile çok yaşlılar, immun sistem fonksiyonlarının yeterince aktif olmamaları ve hücresel aktivite noksanlığı nedenleriyle, gençlere veya erginlere oranla, bir çok infeksiyonlara daha duyarlıdırlar. Ancak, maternal antikorlar yeni doğanlarda önemli koruyucu etkiye sahiptir. Bazı hastalıklar da gençler arasında, erginlerden daha fazladır.

Hormonlar: Hormonları normal çalışan bireyler, hastalıklara daha dirençli olmasına karşın, hormonal bozukluk hallerinde vücut duyarlı hale gelmektedir. Ayrıca, hormon tedavileri de, doz ve süre iyi ayarlanmazsa, vücut direncinde azalmalara yol açmaktadırlar.

Fizyolojik faktörler

Beslenme: Yeni doğanlar için çok gerekli olan kolostrum ve spesifik antikorlar yanı sıra vitamin, karbonhidrat, yağ, protein, mineraller ve bazı sitokinler yönünden oldukça zengindir. Bu nedenle, neonatallar için çok gerekli bir besini oluşturur ve hayatın ilk günlerinde çeşitli bakteriyel, viral ve mantar infeksiyonlarına karşı koruma sağladığı gibi direnci de arttırır. Dengeli beslenmenin çeşitli infeksiyonlara karşı korumada çok önemli rolü vardır. Yetersiz gıda ve iyi beslenememe vücudun direncini zayıflattığı gibi antikor yapımına da olumsuz yönde etkiler.

Diğer fizyolojik faktörler: Öksürük, tıksırık, barsak peristaltığı, urinasyon, defekasyon, burun akıntısı, deskuamasyon, solunum sistemindeki siliar aktivite vs. gibi fizyolojik olgular mikroorganizmaların dışarı atılmasında önemli rollere sahiptirler.

Primer Savunma mekanizması

Tüyler

Deri

- ◆ Epitel katmanının yaralanmaması ve bütünlüğünün bozulmaması gereklidir. Birçok patojenik mikroorganizma sağlam deriden geçememektedir. Ancak, bazıları (leptospiralar, brucellalar, vs) su ile yumuşamış sağlam deriden girerek infeksiyon meydana getirebilmektedir.
- ◆ Deride bulunan ter ve yağ bezlerinin salgıları, bir çok patojenik mikroorganizmanın deride lokalize olmasına ve deriden içeri girmesine mani olurlar.
- ◆ Bu salgılar, mikroorganizmalar üzerine inhibitör veya öldürücü etkiye sahiptirler.
- ◆ Deri üzerindeki **yerleşik mikrofloranın antagonist etkisi** birçok patojenik etkenin kolonize olmasını önler. Deride komensal olarak bulunan *C. acnea* 'nin, özellikle *S. aureus* ve *S. pyogenes* gibi mikroorganizmalar üzerine bakteriostatik etkisi vardır.

Fiziksel Bariyerler ve Kimyasal Ajanlar

- ◆ Gözler
 - ◆ Yıkama etkisi
 - ◆ lizozim
- ◆ Dış kulak kanalı
 - ◆ Mumsu akıntı

Mukoz membranlar ve salgıları

- ◆ Sağlam mukozal yüzeyler, genellikle, bazı mikroorganizmalar için uygun giriş kapıları olarak düşünülmemektedir.
- ◆ Mikroorganizmaların içeri girmeleri için, önce **mukus bariyerini** geçmesi ve sonra da epitel hücrelere temas ederek onlara tutunması gerekmektedir.
- ◆ Eğer mukozal yüzeylerde, çeşitli nedenlerden ileri gelen **porantreler** varsa, mikropların girişi çok daha kolay olur.
- ◆ Vücutta bazı bölgelerdeki mukoz membranlar (ağız, yemek borusu, mide) **çok katlı epitel** hücrelerden oluştuğundan hastalık ajanlarına girişlerine karşı daha fazla direnç gösterirler.
- ◆ Solunum, sindirim ve ürogenital sistemlerin mukozaları üzerinde mukoid salgı daha fazla bulunmaktadır. Bunların koruyucu etkisi oldukça fazladır.
- ◆ Mukoz membranların yüzeyini örten mukoid tabaka (Mukus, MA: 530000) ve bunun devamlı hareket halinde olması mikropların hücrelerle direk temasını zorlaştırır.

Sindirim kanalında

- ◆ Tükürük
- ◆ Mide asidi
- ◆ Flora
- ◆ İshal

Genitourier kanalda

- ◆ İdrar

- ◆ vaginal pH

Fiziksel bariyerlerden

- ◆ Fagositik hücreler:
 - ◆ Patojenleri sindirir ve parçalar
- ◆ Silli hücreler
 - ◆ Patojenleri süpürür

Kimyasal Ajanlar

Lizozim:

- ◆ Peptidoglikanı parçalar

Yağ asitleri

- ◆ Bakteri üremesine engel
- ◆ Yağ bezleri

Komplement:

- ◆ Fagositoza aracılık eder

Terleme

- ◆ Laktik asit pH'yı düşürür

Çevresel Faktörler

- ◆ Genel olarak canlıları hastalıklara karşı dispoze edici ve hazırlayıcı sebeplerdir.
- ◆ İyi ve uygun olmayan gıda (protein, karbonhidrat, yağ, vitamin ve mineral maddelerinden çok fakir ve tek yönlü beslenme)
- ◆ Hava cereyanlarına maruz kalma, üşüme, tren, otobüs, vapur veya yaya olarak uzun mesafelere yolculuk, paraziter, vs. diğer faktörler (stres, yorgunluk, üzüntü, vs aşırı zihinsel ve bedensel) canlıların direncinin kırılmasına sebep olurlar.
- ◆ Mevsimler, çok sıcak, çok soğuk ve rutubetli havalar bireyler üzerine olumsuz yönde etkilerler. Mikropların etrafa yayılmasında ve bulaşmasında, canlı ve cansız esas faktörler yanı sıra rüzgarlı, tozlu havaların ve su taşkınlarının da önemleri fazladır.

Virölensin deęişmesi

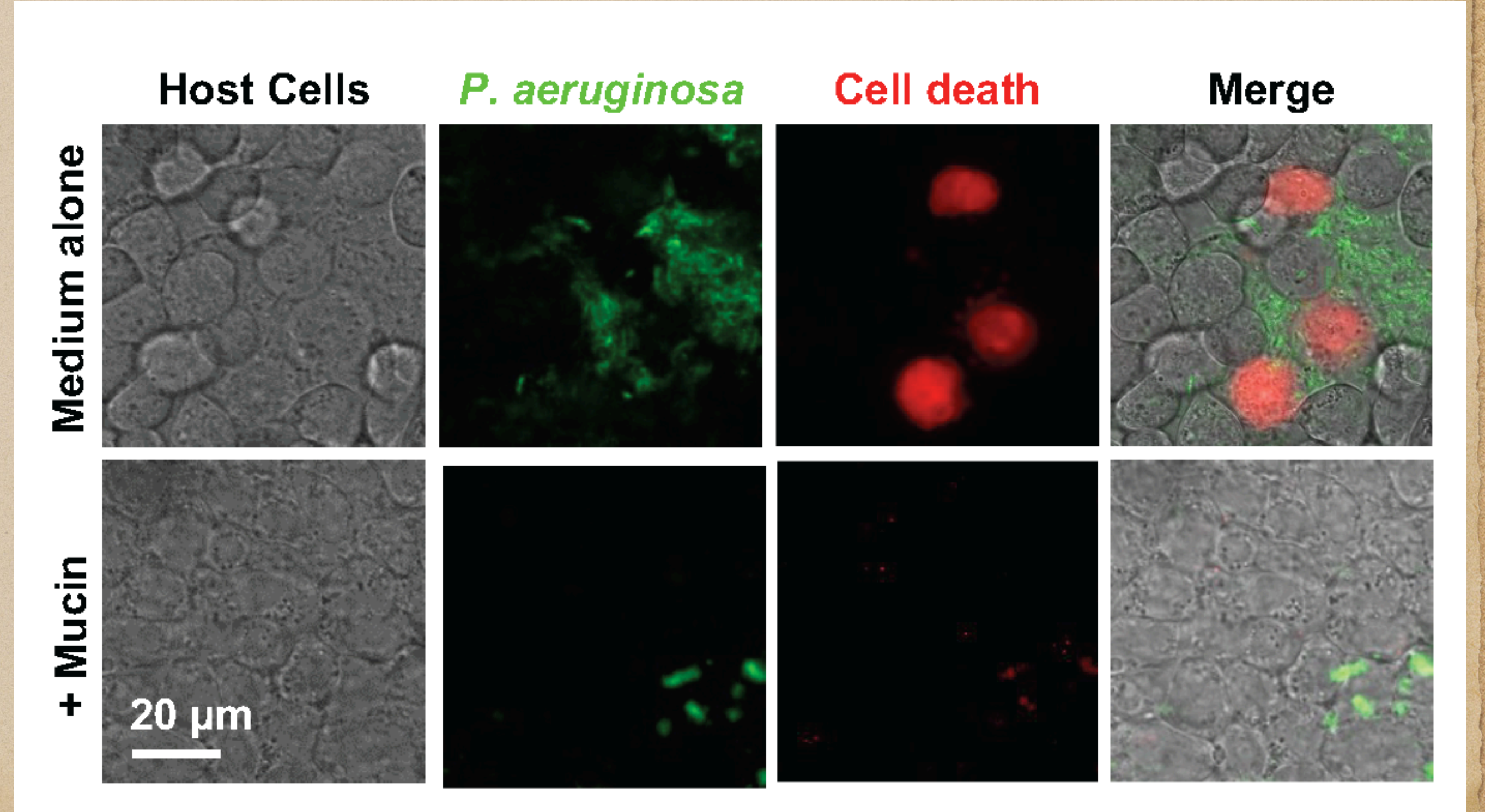
- ◆ Mikropların virulensi pasajlarla veya duyarlı olan konakçıdan diğer bir az hassas olan konakçıya adaptasyonu neticesinde zayıflar ve ilk konakçısı için olan virulensinde azalma olur ve yeni konakçı için virulens kazanır (**attenüasyon**). Attenüasyon muhtelif şekillerde elde edilir.
- ◆ Mikroorganizmaları alışamadıkları (uygun olmayan) yüksek ısıda üretmekle, Örn, *B. anthracis*, 42°C 'de üretilirse, patojenitesinde azalmalar meydana gelir.
- ◆ Mikroorganizmaları alışmadığı ortamlarda, veya içinde asit, alkali, boya ve diğer kimyasal maddelerin bulunduğu besi yerlerinde üretmekle
- ◆ Laboratuvarlarda uzun zaman pasajlarla. Sığır tüberküloz mikropları, safralı patatesli besi yerinde 13 sene müddetle yapılan pasajlarla zayıflatılmış ve BCG haline getirilmiştir
- ◆ S (Smooth) -formdaki mikroorganizmalar, R (Rough)- formuna geçince virulensi azalır. Bunlar duyarlı hayvanlarda pasaj yapılırsa tekrar S-formlu hale dönerler.

Virölensin deęişmesi

- ◆ Doku kültürlerinde devamlı pasajlarla viruslar **attenüe** edilebilirler.
- ◆ Mikroorganizmalar **müsin** ile birlikte verilirse virulensinde artma meydana gelir. S. typhi ve Neisseria meningitidis, müsinle birlikte verilirse virulensi artar. Aynı şekilde, laktik asit şıngası, fagositoza mani olduğu için, mikropların üremesini kolaylaştırır ve infeksiyona yardımcı olur.
- ◆ **Bakteriyofaj aktiviteleri** yardımı ile patojenik veya toksijenik suşlar elde edilebilir. Örn, C. diphtheriae'de bulunan profaj (beta faji) bu mikroorganizmayı toksijenik hale getirir.
- ◆ Biyoteknolojik yöntemlerle **mutasyon oluşturarak** mutant suşlar elde edilebilir ve bunlar aşı suşu olarak kullanılabilirler.
- ◆ Attenüasyonların oluşmasında gen ve organizasyonlarının rolleri vardır.

Müsinsiz ortamda, *P. aeruginosa* (yeşil) konakçı hücrelere (parlak alan) bağlanarak hücreyel yuvarlanmayı ve ölümü (kırmızı) tetikler.

Alt: Müsin varlığı, *P. aeruginosa*'nın konakçı hücrelere bağlanmasını ve onları öldürmesini engeller, böylece yuvarlak morfoloji olmaksızın sağlıklı bir konakçı hücre tek tabakasını korur.



Virulesteki değişiklikler nelere bağlı olabilir?

- ◆ İnfeksiyona neden olan mikroorganizma dozu
- ◆ Giriş yolu
- ◆ Spesifik konak defans mekanizmaları
- ◆ Nonspesifik konak defans mekanizmaları
- ◆ Bakterinin virölens faktörleri

Virülensi nasıl ölçeriz?

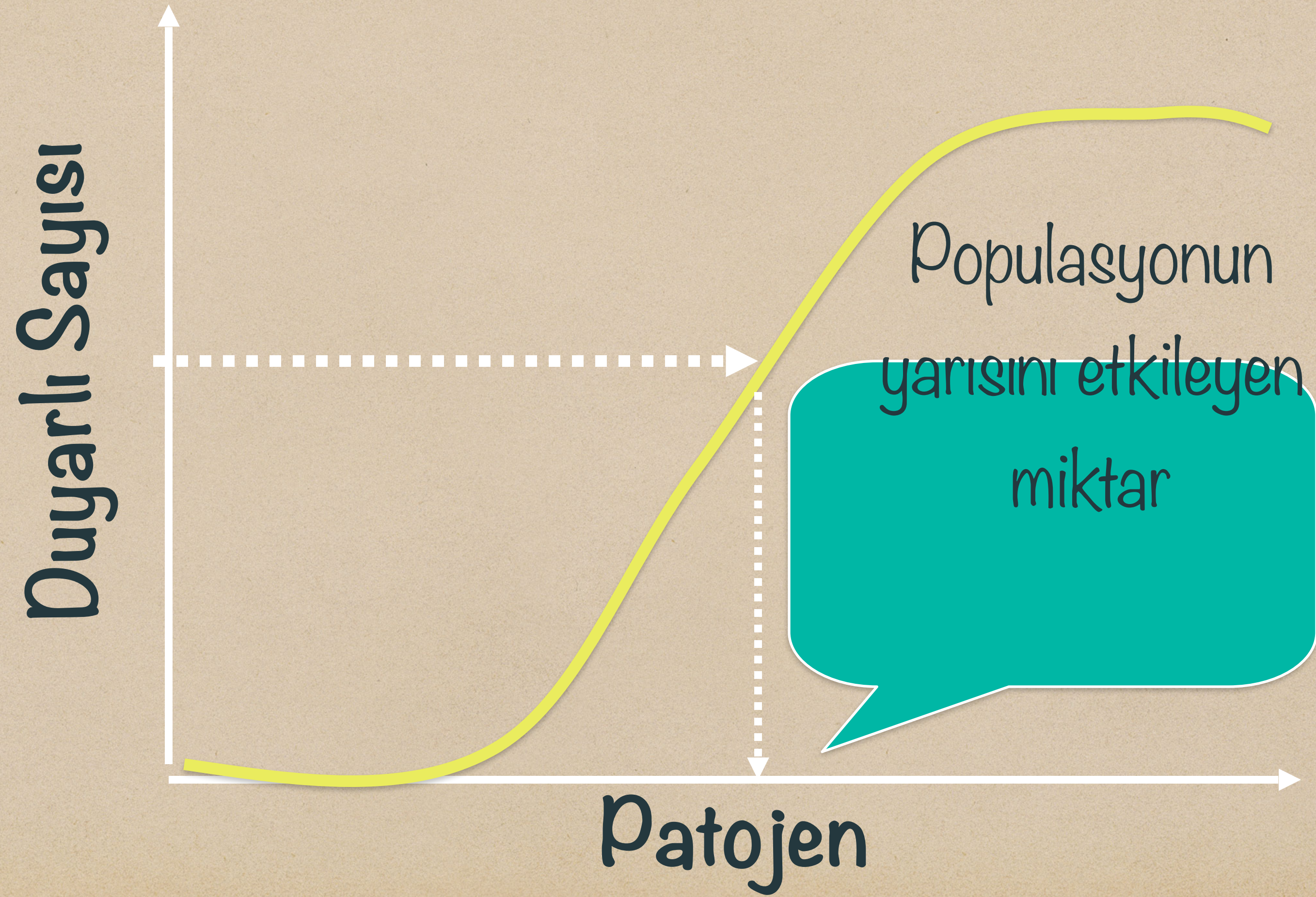
- ◆ Minimum enfektif doz

Minimum enfektif doz₅₀

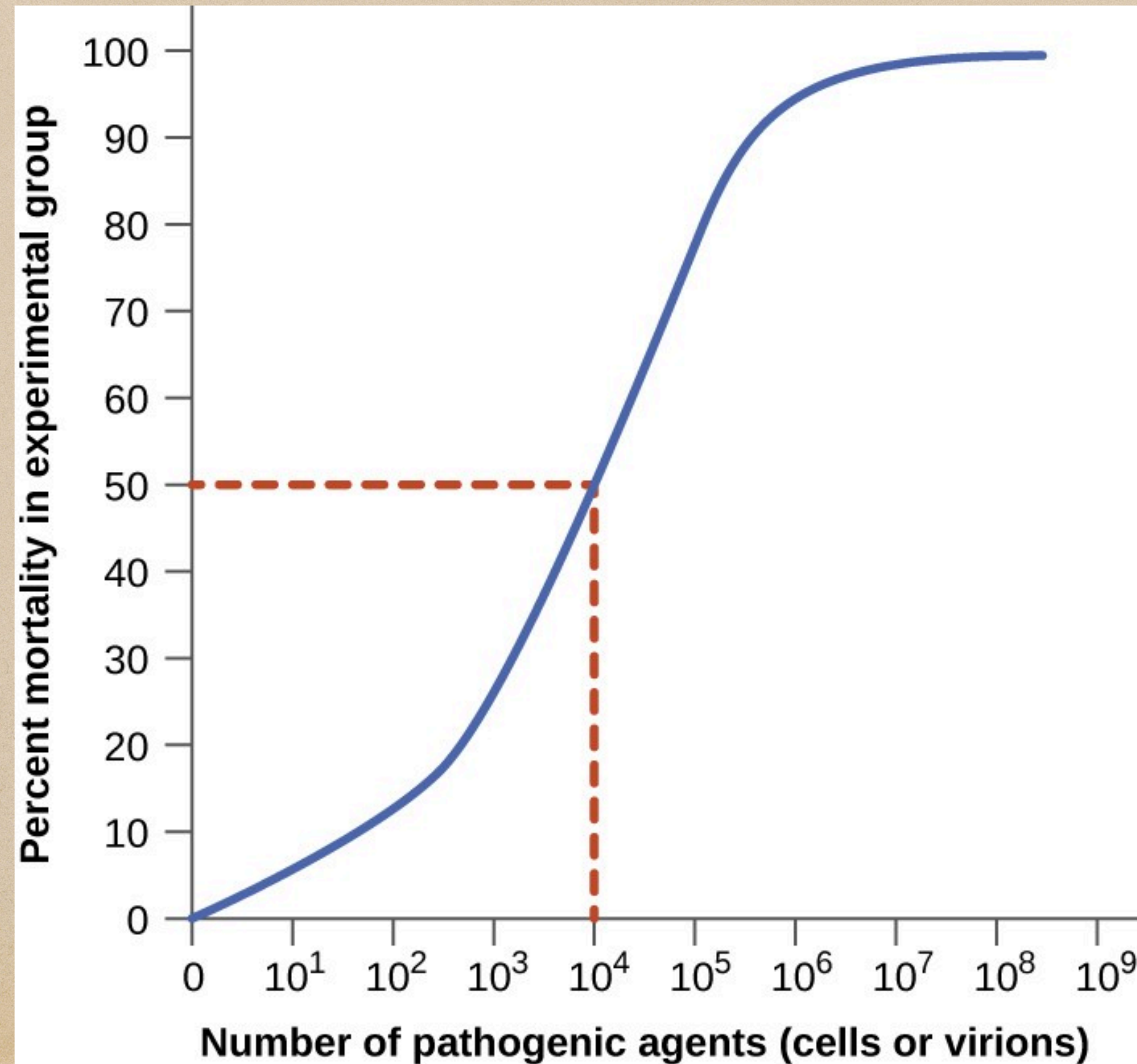
- ◆ Minimum letal doz

Minimum letal doz₅₀

Median Doz (MD₅₀)



Letal Doz 50



Obligat Intraseellüler Bakteriyel Patojenler

- ◆ *Rickettsia* spp
- ◆ *Coxiella burnetii*
- ◆ *Chlamydia* spp

Fakültatif Intraselüler Bakteriyel Patojenler

Salmonella spp

Shigella spp

Legionella pneumophila

İnvaziv Escherichia coli

Neisseria spp

Mycobacterium spp

Bordetella pertussis

Predominant olarak Ekstrasellüler Bakteriyel Patojenler

Mycoplasma spp

Pseudomonas aeruginosa

Enterotoxigenic *Escherichia coli*

Vibrio cholerae

Staphylococcus aureus

Streptococcus pyogenes

Haemophilus influenzae

Bacillus anthracis

İnfeksiyon Tipleri

Vücuttaki konumlarına göre;

♦ GENEL İNFEKSİYON

- ♦ Vücuda girdikten sonra tüm vücuda yayılabilen ve birden çok sistemde belirlenebilen infeksiyonlar
Genel=Sistemik=Generalize İnfeksiyon. örn: at vebası-sığır vebası

♦ LOKAL İNFEKSİYON

- ♦ Vücudun sadece belirli bir dokusunda ,organında veya sistemde görülen infeksiyonlar. Örn: Moraxella bovis İnfeksiyöz Bovine Keratokonjunktivitis

♦ FOKAL İNFEKSİYON

- ♦ Farinks, larinks, tonsil, sinus ve diş yuvaları gibi bezsi ve cepli yapılar bazı özel m.o.lar tarafından kolonize edilir (fokal odak). Ör; Streptokok, korinebakteri. Vücudun direnci kırıldığı zaman ,vücuda yayılır ve enfeksiyon oluşturabilir

İnfeksiyon Tipleri

İnfeksiyonun seyrine göre;

- ◆ PERAKUT İNFEKSİYON
- ◆ AKUT İNFEKSİYON
- ◆ SUBAKUT İNFEKSİYON
- ◆ KRONİK İNFEKSİYON

◆ PERAKUT İNFEKSİYON

- ◆ inkubasyon süresi çok kısa olan ve genellikle çok az klinik belirti gösteren veya hiç göstermeyen infeksiyonlara denir. Örn: Tavuklarda Newcastle hastalığı genellikle ölümlle sonuçlanır.

◆ AKUT İNFEKSİYON

- ◆ inkubasyon süresi kısa olan (1 hafta) ve kısa bir süre de olsa klinik belirtiler oluşturan infeksiyonlara denir. Örn: **tavuk tifosu-anthrax**

◆ SUBAKUT İNFEKSİYON

- ◆ akut ve kronik arası bir **seyirdir**. Örn; **subakut bakteriyel endokarditis**

◆ KRONİK İNFEKSİYON

- ◆ gerek inkubasyon süresi gerekse hastalık süresi çok uzun olan infeksiyonlara denir. Örn: **tüberküloz**

◆ LATENT İNFEKSİYON

- ◆ Bazı m.o.lar hastalık belirtileri oluşturmada vücutta kalabilirler. Örn; buzağı parainfluenza

◆ FIRSATÇI İNFEKSİYON

- ◆ Normal koşullarda hastalık oluşturmada ve konakçının normal florasında bulunan bazı m.o.lar konakçı direnci kırıldığında veya immun sistem baskılandığında hastalık oluşturabilirler. Örn: Candidasis

◆ GİZLİ İNFEKSİYON

- ◆ Bazı m.o.lar konakçıda bulundukları sürede hastalık oluşturma ihtimali yoktur. Örn: Martılarda *Campylobacter jejuni*

◆ ORTAK İNFEKSİYON

- ◆ Bazı infeksiyonlarda hastalığın oluşabilmesi için birden çok etkenin birlikte çalışması gerekir. Örn: koyun pneumonisi/
Mycoplasma spp. ve *P. multocida*

◆ SEKONDER İNFEKSİYON

- ◆ Bir m.o. hastalık oluşturduğu zaman başka bir m.o. olaya katılır ve hastalığı şiddetlendirebilir. Örn: Çiçek lezyonlarına stafilokokların girmesi ile lezyonlar irinlenir.

◆ Toksemik İnfeksiyon

- ◆ Toksikjenik özellikte olan mikropların salgıladıkları ekzotoksinler ve Gram negatiflerin endotoksinleri toksemik infeksiyonlara (toksemi, intoksikasyonlar) yol açarlar ve hatta ölümlere de neden olurlar.
- ◆ Subklinik infeksiyonlar
- ◆ Klinik belirtiler ve ortaya çıkan hastalıklar tespit edilemeyebilir görülmeyebilir (klinik belirtiler çok zayıf veya belli-belirsizdir.)

Diğer bazı tanımlar

- ◆ **Rezervuar:** Bir patojenin orijin aldığı (canlı ya da cansız), doğal yaşamdaki birincil yaşam alanı; insanlar, su gibi
- ◆ **Fomit;** cansız objeler (havlu, zemin, para, vb)
- ◆ **Kontagiyöz:** Bir konaktan diğerine kolayca bulaşan hastalık
- ◆ **Prodromal:** Çok az belirti içeren (periyot); mikroorganizma daha yeni hastalık yapmaya başlamıştır
- ◆ **Konvelesan:** İyileşme dönemi (hala bulaşıcı olabilir)

Tanımlar (devam)

- ◆ **Sendrom:** semptomlar+ bulgular; teşhise götürür
-bir hastalığa eşlik eden bir grup spesifik semptomlar ve bulgular
- ◆ **Sepsis:** Mikropların, özellikle bakteriler veya onların toksinlerinin, bir enfeksiyon odağından yayılmasıyla ortaya çıkan toksik yangısal durum
- ◆ **Bakteriyemi:** Kanda bakterinin bulunması
- ◆ **Septisemi:** Kanda bakterinin üremesi
- ◆ **Toksemi:** Kanda toksin bulunması (sepsis durumuna neden olur)