



Oral Patojenler

Giriş

- Ağız boşluğunda
 - bakteriler
 - mantarlar
 - viruslar
 - protozoonlar bulunabilir

Etken konak etkileşimi

- Mutuallik;
 - Birlikte yaşayan iki canlıdan her birisi bu ortak yaşamdan karşılıklı yarar sağlar

Etken konak etkileşimi

- Kommensallik;
 - Ortak yaşayan iki canlıdan birisi bundan yarar sağladığı halde, diğerinin ne yarar ne de zarar görmesi durumuna denir

Etken konak etkileşimi

● Parazitlik;

- Birlikte bulunduğu organizmaya yarar sağlamayan, tersine ona zarar veren mikroorganizmalar için kullanılır
- Bunlar, üreme ve gelişme için gerek duydukları ortamı başka organizmalar üzerinden sağlarlar
- Görünüşte zarar vermeyen birçok mikroorganizma, özel koşullar sonucu üzerinde bulunduğu organizmaya zarar verebilir

Etken konak etkileşimi

- Zorunlu parazitler;
 - Üremek ve yaşamlarını sürdürebilmek için kesinlikle bir konağa gereksinim duyarlar
 - Canlı organizma dışında yaşayamazlar
- Fakültatif parazitler;
 - Organizma ile birlikte iken parazit şeklinde bulunmalarına karşın, ayrıldıkları durumlarda da yaşamlarını sürdürebilirler

Bakteri enfeksiyonlarının patogenezi

- Etken konak ilişkisi, mikroorganizmanın deri ve müköz membranlara kolonize olması ile başlar
- Bu kolonizasyon çeşitli şekillerde sonuçlanır;
 - Alınan mikroorganizma konağı hiçbir şekilde etkilemeden uzaklaşır
 - Kolonizasyon kalıcı olabilir ve kolonize olan mikroplar vücut yüzeylerinde çoğalabilirler
 - Kolonize olan mikroorganizmalar enfeksiyon oluşturabilir

Bakteri enfeksiyonlarının patogenezi

● Enfeksiyon;

- hastalık oluşturabilme yeteneğinde olan bir mikroorganizmanın yani bir patojenin ya da toksik ürünün konak ile ilişkiye geçmesi durumudur

● Enfeksiyon hastalığı;

- enfeksiyon etkeni mikroorganizmanın metabolik ürünleri, enfekte olan kişinin dokularına zarar verecek şekilde bir takım reaksiyonlara neden olma durumudur

Bakteri enfeksiyonlarının patogenezi

- Enfeksiyon aslında bir çeşit kolonizasyondur
 - Aralarındaki fark; kolonizasyonda mikrop ve konak arasında komensal bir etkileşim söz konusudur
- Vücudun iç ve dış yüzeylerinde kolonize olan bu mikroorganizmalar, konak savunma mekanizmalarında ciddi boyutta yetersizlikler ya da değişimler söz konusu olmadıkça hastalık yapmazlar

Bakteri enfeksiyonlarının patogenezi

- Bir mikroorganizmanın **patojenitesi**,
 - onun hastalık oluşturma yeteneğini ifade eder
 - yani; hastalık oluşturan mikroorganizmalar patojen mikroorganizmalardır
- Patojenite, mikroorganizmanın hastalık oluşturma potansiyelinin niteliksel tanımıdır
- Hastalık oluşturma yeteneği nicelikle ifade edilmek isteniyorsa **virülans** terimi kullanılmalıdır

Bakteri enfeksiyonlarının patogenezi

● **Virülans;**

➤ Patojeniteyi veya hastalığa yol açabilme olasılığını kantitatif olarak belirler

● Virülans bir mikroorganizmanın iki özelliğini yansıtır:

➤ **Enfektivitesi;** mikroorganizmanın konak savunma mekanizmalarını alt edip enfeksiyon oluşturma derecesi

➤ **Enfekte ettiği konaktaki zararın derecesi**

Bakteri enfeksiyonlarının patogenezi

- **Gerçek patojen** mikroorganizmalar, normalde sağlıklı kişilerde hastalık oluşturma yeteneğindedir;
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Shigella* türleri
 - *Salmonella* türleri

Bakteri enfeksiyonlarının patogenezi

- Normal florada ve dengede kaldıkları sürece zararsız olan, ancak koşulların değişmesi sonucu hastalandırıcı olabilen mikroorganizmalara **fırsatçı patojen** adı verilir
 - Antibiyotik kullanımı sırasında *Clostridium difficile*'nin aşırı üremesi sonucu tipik barsak hastalığını oluşturması
 - Barsak florasındaki *E. coli*, *Klebsiella* türleri gibi enterik bakterilerin başka vücut bölgelerinde enfeksiyona neden olmaları
 - *Pseudomonas aeruginosa*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carinii* gibi çevresel mikroorganizmaların bağışıklık sisteminde yetersizlik olanlarda ciddi enfeksiyonlara yol açmaları

Bakteri enfeksiyonlarının patogenezi

- Bir mikroorganizmanın enfektivitesi onun **enfeksiyöz dozunu** (ID = infectious dose) belirlenmesi ile ortaya konur;
 - Patojen bir mikroorganizmanın enfektivitesi ne kadar fazla ise o enfeksiyon hastalığını oluşturmak için gerekli mikroorganizma sayısı o kadar az olacaktır
 - Mikroorganizmanın bu özelliği ID_{50} olarak ifade edilir ve deneysel olarak enfekte edilen deney hayvanlarının %50'sini hastalandıran mikroorganizma sayısıdır
 - Bir mikroorganizmanın ID_{50} miktarı ne kadar düşük ise mikroorganizma o kadar virulandır

Bakteri enfeksiyonlarının patogenezi

- Virulansı belirtirken kullanılan bir diğer terimde **letal doz**dur;
 - LD₅₀, deney hayvanlarının %50'sini öldüren mikroorganizma veya toksin miktarını ifade eder

Ağız mikroflorası

- Son dönümlere kadar ağız mikrobiyolojisine duyulan ilgi fazla olmamıştır
 - Ağız hastalıklarının tehlikeli sayılmaması
 - Diş ağrısının diş çekimi ile giderilebilmesi
- Ağız mikroflorasının vücudun sistemik hastalıkları üzerindeki etkisi anlaşıldıktan sonra, ağızdaki mikroorganizmalara duyulan ilgi artmıştır

Ağız mikroflorası

- Ağız boşluğu iyi bir etüv olarak düşünülebilir
 - 35-36°C ısı, nem, çeşitli besinler, değişik oksijen basıncı bulunur
- Aerop, fakültatif ve anaerop mikroorganizmaların üremeleri için elverişli koşullar vardır

Ağız mikroflorası

- Ağız boşluğundaki mikroorganizmalar ağız anatomisindeki değişikliklere göre ayrılır
 - Dişlerin kuron yüzeylerinde yerleşen mikrop topluluğu dişeti cebinde bulunanlardan, bunlar da dil ve yanak mukozasındakilerden değişiktir
- Tükürükteki mikrop topluluğu, tükürüğün yıkayıcı etkisiyle bütün ağız yüzeylerinden ayrılan mikroplardan oluşur

Ağız mikroflorası

- Ağız mikroorganizmalarının nicelik ve nitelik bazı faktörlere bağlı olarak değişir;
 - dişlerin çıkması
 - dişlerin eksilmesi
 - protez kullanılması
 - beslenme rejimi
 - kişinin ağız hijyeni
 - sağlık ve hastalık durumu

Ağız mikroflorası

- Doğumda ağız boşluğu ilk kez mikroorganizmalar ile karşılaştığında, yalnız çoğalmaları için uygun koşullar bulan mikroplar yerleşir
- Çoğalma hızı veya bölünme zamanı, bir tek hücrenin bölünerek iki olması için geçen zaman aralığıdır

Ağız mikroflorası

- Ağız boşluğunda değişik tiplerde çok sayıda mikroorganizma üreyebilir
- Diş yüzeyinden alınan mikrop plağının 24-48 saatte yeniden gelişebileceği saptanmıştır

Ağız mikroflorası

- Ağız boşluğunda mikrofloranın erişebileceği bir üst sınır vardır
- Bu durum, ağız mikroflorasını kontrol eden ve sınırlayan etkenler bulunduğunu gösterir

Ağız mikroflorası

● Bu etkenler;

➤ Tükürüğün yıkayıcı etkisi

- Her gün tükürük ile birlikte 1-2.5 gr bakteri hücresinin yutulur

➤ Çiğneme işlemi

- Dilin, dudakların ve yanak mukozalarının hareketi mikroorganizmaları diş yüzeyinden uzaklaştırılmasına yardımcıdır

Diş plağı mikroflorası

- Diş üstündeki diş plağı,
 - diş yüzeyine, dolgu ve protezlere sıkıca yapışan mikrop kümesi olarak tanımlanır
- Diş plağı; mikroorganizmalar, tükürük glukoproteinleri ve hücre dışı mikrop ürünlerinden meydana gelen bir organik matriksten oluşur

Diş plağı mikroflorası

- Diş, *Streptococcus sanguis* ve *S. mutans*'in yerleşmesi için en elverişli yerlerdendir
- Bunlar ağız ve diş yüzeyindeki egemen streptokok florasını oluşturur
- Dişsiz ağızda pek sık bulunmadıkları bildirilmiştir

Patojenite

- Ağız florasındaki birçok mikroorganizmanın patojenlik sağlayabilecek bazı özellikleri vardır
- Bu özellikler, vücudun diğer dokularında olduğu gibi, ağız boşluğunda da infeksiyon ve hastalığa neden olabilirler

Patojenite

- Normal flora bakterileri ile oluşan infeksiyonlara örnek
 - diş çürüğü
 - periodontal hastalık
 - dişeti iltihabı
 - subakut bakteri endokarditi

Bakteri enfeksiyonlarının patogenezi

- Bakteriyel enfeksiyonlarda, bakteriye ait virülans faktörleri iki kısımda incelenir;
 - Konağa kolonizasyon ve invazyonu sağlayanlar
 - Konakta hasar oluşturanlar

Bakteriye ait virölans faktörleri

Konağa kolonizasyon ve invazyonu sağlayanlar

- Bakterilerin insanda enfeksiyon oluşturabilmesi için öncelikle vücuda alınması gereklidir
- Ancak floradaki bakteriler zaten insan vücudunda yerleşmiş durumdadır
- Eğer bu endojen mikroorganizmaların dengesi bozulursa hastalık ortaya çıkabilir

Bakteriye ait virölans faktörleri

Konağa kolonizasyon ve invazyonu sağlayanlar

- Bazı bakteriyel enfeksiyonlar için en önemli kaynak da ekzojen çevredir
- Hedefe ulaşan bakteriler burada kalabilmek ve yaşayabilmek için değişik virölans faktörleri geliştirmiştir

Bakteriye ait virölans faktörleri

Konağa kolonizasyon ve invazyonu sağlayanlar

● Aderans;

- Konak dokularına tutunmayı sağlayan mikrobiyal yüzey yapılarına adezinler denir
- Bakterilerin konak hücrelerine tutunmaları için geliştirdikleri en önemli yapı piluslarıdır

Bakteriye ait virülans faktörleri

Konağa kolonizasyon ve invazyonu sağlayanlar

● Aderans;

- Pilus, konak hücreesindeki uygun bir reseptöre bağlanarak bakterinin aderansını sağlarlar
- Piluslar konak hücredeki reseptörlerine spesifik olarak bağlanırlar
- Bu özgülük sayesinde hangi vücut bölgesinin bakteri tarafından enfekte edileceği belirlenir

Bakteriye ait virölans faktörleri

Konağa kolonizasyon ve invazyonu sağlayanlar

- İnvazyon ve hücre içi yaşam;
 - Vücuda giren ve hedef dokulara yapışan bazı bakteriler mukoza yüzeylerinde kalırken, diğerleri hücre içi ortamlara kadar ilerleyebilirler
 - Hücre içine girebilme ve yaşayabilme yeteneği bakteriye;
 - rakip bakterilerden uzakta,
 - besinlerden zengin,
 - konak savunma mekanizmalarından yoksun ve
 - bazı antibiyotiklerin etki alanı dışında uygun bir yaşam ortamı sağlar

Bakteriye ait virölans faktörleri

Konağa kolonizasyon ve invazyonu sağlayanlar

- Konak savunmasından kaçış;
 - Bağışıklık sisteminden kurtulabilmek için bakteriler birçok kaçış yolu geliştirmişlerdir
 - Fagositlerin içinde yaşayabilme
 - Kapsül
 - Fagositer hücrelerin öldürülmesi
 - Demir kazanma mekanizmaları

Bakteriye ait virölans faktörleri

Konağa kolonizasyon ve invazyonu sağlayanlar

● Konak savunmasından kaçış;

➤ Fagositlerin içinde yaşayabilme;

- Fagositer hücreler, ortadan kaldırılması istenilen bakteriyi önce fagozom adı verilen bir membran içine alırlar
- Fagositler içinde çeşitli enzimler ve toksik ürünlerin yer aldığı lizozomlar bulunmaktadır
- Bakterilerin içinde olduğu fagozom ile bu lizozomların birleşmesinden sonra hidrolitik enzimler, defensin adı verilen peptidler, reaktif oksijen ve nitrojen formları oluşturan enzimler açığa çıkar ve bunlar bakteriyi tahrip eder

Bakteriye ait virülans faktörleri

Konağa kolonizasyon ve invazyonu sağlayanlar

● Konak savunmasından kaçış;

➤ Fagositlerin içinde yaşayabilme;

- 1. mekanizma; fagozom ile lizozom birleşmeden önce fagozom membranını parçalayarak sitoplazma içine kaçış
- 2. mekanizma; salgıladıkları çeşitli enzimlerle fagolizozom füzyonunun engellenmesi ve fagozomlar içinde tehlikeli enzimlerle karşılaşmadan yaşayabilmeleri
- 3. mekanizma; salgıladıkları katalaz ve süperoksit dismutaz gibi enzimlerle fagolizozomlar içinde bulunan reaktif oksijen formlarını ve diğer toksik ürünleri detoksifiye ederek fagositler içinde yaşayabilmeleri

Bakteriye ait virülans faktörleri

Konağa kolonizasyon ve invazyonu sağlayanlar

- Konak savunmasından kaçış;

- Kapsül;

- kompleman aktivasyonunu engeller

- bunun sonucu olarak da bakteriyi fagositoz ve lizisten korur

Bakteriye ait virölans faktörleri

Konağa kolonizasyon ve invazyonu sağlayanlar

- Konak savunmasından kaçış;

- Fagositer hücrelerin öldürülmesi;

- Çok hücreli canlıların yaşlanmış, hasar görmüş, anormal veya fonksiyonları bozulmuş hücreleri ortadan kaldırması, yani hücre yapımı ile ölümünü dengede tutması gerekir
- Bu nedenle organizmadaki hücreler işleri bittiğinde kendi kendilerini öldürmeye programlanmışlardır
- Bu programlanmış ya da fizyolojik hücre ölümüne apoptozis denir

Bakteriye ait virülans faktörleri

Konağa kolonizasyon ve invazyonu sağlayanlar

- Konak savunmasından kaçış;
 - Fagositer hücrelerin öldürülmesi;
 - Ancak herhangi bir hücre eğer dışarıdan bir uyarı alır ve bu hücre ölümü programı başlatılırsa, daha hücrenin işi bitmeden de ölebilir
 - Örneğin: *Shigella* türlerinin neden olduğu dizanterilerde bazı *Shigella* komponentlerinin apoptozise bağlı hücre ölümünü tetikler ve fagositer hücreleri öldürerek fagositozdan kurtulmuş olurlar

Bakteriye ait virülans faktörleri

Konağa kolonizasyon ve invazyonu sağlayanlar

● Konak savunmasından kaçış;

➤ Demir kazanma mekanizmaları;

- Demir bakteriler için gerekli temel elementlerden biridir
- Normalde insan vücudundaki demirin çoğu laktoferrin, transferrin ve ferritin gibi proteinlere bağlı olduğu için, serbest demir miktarı düşüktür
- Bu nedenle bakteriler sınırlı demir içeren ortamlardan demiri alabilmek için sideroforları geliştirmişlerdir
- Sideroforlar, bakteriler tarafından ortama salınan ve çok yüksek afinite ile demire bağlanan bileşiklerdir
- Sideroforlar, demiri, demir bağlayan proteinlere bağlı olsa bile alırlar ve bakteri yüzeyindeki siderofor reseptörlerine bağlanarak demiri bakteri içine taşırlar

Bakteriye ait virülans faktörleri

Konakta hasar oluşturanlar

● Toksinler

- Konak hücrelerinin normal metabolizmasını bozan çözünen maddeler olarak tanımlanır
- Patojeniteye önemli katkıda bulunurlar ya da bizzat patojeniteden sorumludurlar
- Bakterilerde iki tür toksin bulunur
 - Ekzotoksinler
 - Endotoksinler

● Enzimler

Bakteriye ait virülans faktörleri

Konakta hasar oluşturanlar

- Ekzotoksinler;
 - Hem gram pozitif hem de gram negatif bakteriler tarafından üretilen toksinlerdir
 - Bakteri hücrelerinden dış ortama salınan protein yapısında moleküllerdir

Bakteriye ait virülans faktörleri

Konakta hasar oluşturanlar

- Ekzotoksinler;

- Direkt olarak mukoza hücrelerine toksik etki gösterip ve hücreden sıvı sekresyonunu artırabilir
- Spesifik olarak sinir hücrelerine toksik etki gösterebilir
- Direkt olarak hücrelere toksik etkisi olan sitotoksinler salgılayabilir

Bakteriye ait virülans faktörleri

Konakta hasar oluşturanlar

- Endotoksinler;

- Gram negatif bakterilerin dış membranında yer alan lipopolisakkarit yapısındaki maddelerdir
- Konak hücre bağışık yanıtını uyararak lokal doku hasarına veya ciddi sistemik hastalık tablolarına neden olabilirler

Bakteriye ait virülans faktörleri

Konakta hasar oluşturanlar

- Endotoksinler;
 - Genellikle bakteri hücresi parçalandığı zaman açığa çıkarlar
 - Direkt etkileri olmayıp; endotoksinle uyarılmış makrofajlardan salınan IL-1, TNF-alfa gibi biyolojik aracı moleküllerin sayesinde etkileri ortaya çıkar

Bakteriye ait virülans faktörleri

Konakta hasar oluşturanlar

● Enzimler;

- Hastalık etkeni olan birçok bakteri salgıladıkları
 - katalaz,
 - hiyalüronidaz,
 - fibrinolizin,
 - lipaz ve
 - deoksiribonükleaz gibi enzimlerle konakta hasar oluştururlar

Bazı virülans faktörleri

- Hiyaluronidaz (Yayıma faktörü) ;
 - Hücre içi maddesi olarak hiyaluronik asidi parçalar ve infeksiyonun dokulara yayılmasını kolaylaştırır
 - Stafilokok, streptokok, pnömokok, difteroid bakteriler, *Clostridium perfiringens* ve diğer birçok bakteride bulunur

Bazı virülans faktörleri

- Koagülaz;

- İnsan ve tavşan plazmasını pıhtılaştırır ve mikroorganizma veya lezyonu fibröz bir kılıfla çevirir
- Mikrobu fagositozdan korur
- Birçok stafilokoklar, barsak bakterileri, *Pseudomonas*, *Serratia marcescens* ve diğerleri tarafından oluşturulur

Bazı virülans faktörleri

- Kinaz (Fibrinolozin);
 - Kan pıhtısını çözer ve mikroorganizmanın vücutta infeksiyonu yaymasını sağlar
 - Birçok streptokoklar streptokinaz ve stafilokoklar stafilokinaz yapar

Bazı virülans faktörleri

- Hemolizin;

- Eritrositleri ve diğer doku hücrelerini eritir
- Birçok streptokoklar, stafilokoklar ve diğer mikroplarca oluşturulur

Bazı virülans faktörleri

- Lökosidin;
 - Polimorf nüveli lökositleri parçalar
 - Birçok mikroorganizma, genellikle streptokok ve stafilokoklar tarafından yapılır

Bazı virülans faktörleri

● Lesitinaz;

- Alfa toksin olarak bilinen lipolitik bir enzim
- Kalsiyumla birleşir, fosfolipidleri etkiler, eritrositleri ve diğer doku hücrelerini eritir
- *Clostridium perfringens* ve diğer clostridium türlerinde bulunur

Bazı virülans faktörleri

- Nöraminidaz ve ya sialidaz;
 - Tükürükten sialik asit kaybına yol açarak, dişte plak oluşumunda rol oynayabilen bazı glukoprotein elemanlarının çökmesine neden olur
 - Ağızdaki bazı streptokok, mikrokok ve difteroid'ler de bulunur

Bazı virülans faktörleri

- Kollagenaz;

- Kollageni hidrolize eden bir enzimdir
- Kollagen liflerini parçalar
- Birçok clostridium ve bacteroides türlerinde bulunur

Bazı virülans faktörleri

- Kondrosulfataz;
 - Dokulardaki birleştirici polisakkarit olan kondroitin sülfatı parçalar
 - Ağızdaki bazı mikroorganizmalar tarafından yapılır

Bazı virülans faktörleri

- Difosfopiridin nükleotid;
 - Lökositlere karşı toksik etki ile ilgilidir
 - *Streptococcus pyogenes* suşlarında bulunur

Bazı virülans faktörleri

- Müsinaz;
 - *Vibrio cholerae*, *Shigella* ve *E. coli*'nin yaptığı, dokuları parçalayan bir enzimdir

Bazı virülans faktörleri

- Nekrotoksin;
 - Stafilokokların yaptığı, hücreleri öldüren toksin

Bazı virülans faktörleri

- Katalaz;

- *Mycobacterium tuberculosis* ve *Pasteurella pestis* gibi belirli bazı mikroorganizmaların patojenliği ile ilgili olabilen bir enzim

Patojenite

- Bu ögelerin bir çoğu dişeti çökeleğinden ve ağız boşluğunun diğer yerlerinden izole edilen flora bakterileri tarafından yapılır
- Ağız boşluğundaki
 - stafilokoklar ve *Streptococcus mitis*, *S. salivarius* suşlarının hiyaluronik asit
 - mikroaerofil difteroidlerin kondrosulfataz yaptıkları gösterilmiştir

Patojenite

- Bazı *Bacteroides melaninogenicus* suşları, kollajeni hidrolize eden bir enzim oluşturur
- Bu bakteri tükürükte yüksek miktarda amonyak da yapar
 - amonyağın mukoza epitelini eritici etkisi vardır

Patojenite

- *Clostridium welchii*, çürük dişlerden izole edilmiştir
- Bu bakterinin dekalsifiye olmuş dentinin organik matriksini ayrıştırdığı fakat çürük ya da infekte dentini etkilemediği gösterilmiştir

Patojenite

- Ağızdaki plakta bulunan Gram negatif mikroorganizmaların endotoksinleri polimorf nüveli lökositleri parçalar
- Bunun sonucunda lökositlerin lizozomları açığa çıkar ve bunlardan da dişeti dokusunu etkileyerek periodontal hastalıkta önemli rol oynayan asit fosfataz, esterazlar ve diğer enzimler serbest kalır
- Bakteri endotoksininin miktarı ile klinik belirtilerin ağırlığı arasında doğrudan ilgi vardır

Patojenite

- Mikroorganizmaların metabolizma ürünleri de ağız hastalığında patojenlik ile ilgili kabul edilebilir
- Asidojen-asidürik bakterilerin karbonhidratlardan yaptığı asit, minenin dekalsifikasyonuna yol açarak çürük olgusunu başlatabilir

Patojenite

- Periodontal cep mikroflorasında spiroketler, fusiform bakteriler, *Vibrio*, *Veillonella* ve *Bacteroides* gibi çok sayıda anaerop bakteri tipleri bulunur
- Bu mikroorganizmaların H₂S yapan enzimleri vardır
 - bu çok zehirli maddenin derin periodontal ceplerde olduğu bildirilmiştir

Patojenite

- Periodontal sıvının anaerop bakteriler için besleyici değeri vardır ve H_2S için gerekli maddeleri sağlar
- Bu zehirli gaz periodontal hastalıktaki patolojik değışmelerde rol oynayabilir

Patojenite

- Ağızdaki belirli mikroorganizmalarda mukolitik enzimler vardır ve tükürükteki müsinleri hidrolize edebilirler
 - bunun sonucunda sialik asit açığa çıkar
- Bu etki, plak oluşumu ile ilgili görülmektedir

