

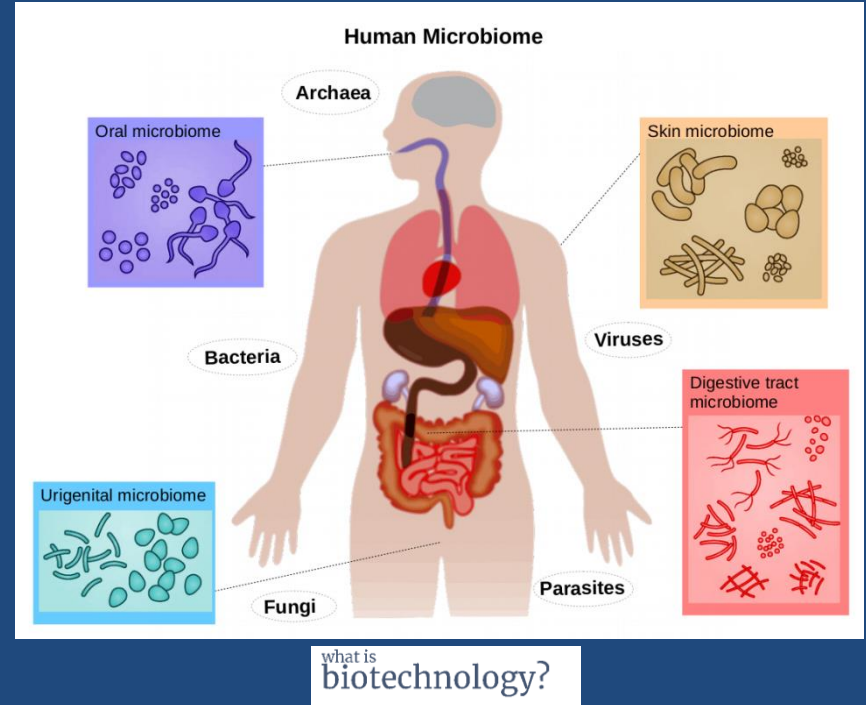
Mikroorganizmaların Hastalık Yapıcı Mekanizmaları

Dr. Öğr. Üyesi Ayça Kırmızı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji ABD

- Etkin aşılama programları ve antibiyotiklere rağmen infeksiyöz hastalıklar tüm dünyada önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmekte
- Yaşlı, immün yetmezlik sendromlu hastalarda (AIDS), kronik hastalığı olan veya immünsupresif ilaç kullanan kişilerde daha da önem kazanmakta
- Gelişmekte olan ülkelerde sağlıksız yaşam koşulları ve malnütrisyon ciddi bir infeksiyöz hastalık yükü oluşturmakta
 - Bu ülkelerde en sık ölüm nedenleri içerisinde çocuklarda respiratuar ve diare yapan infeksiyonlar yer almakta

Mikrobioma nedir?

- İnsanlar ve hayvanlarda mikrobiyal floranın “mikrobioma” denen kompleks bir ekosistemi bulunmakta
- İnsan dokularında ve vücut sıvılarında bulunan tüm mikroorganizmaları kapsar
- Kommensal organizmalar mikroçevresel bir niş oluşturarak diğer infeksiyon ajanlarının yerleşmesini engeller (normal barsak florası, vajen florası)
- İmmün yetmezlikli hastalar, yaşlı kişilerde florada patojen olmayan organizmalar bile hastalık oluşturabilmekte



Mikroorganizmalar vücutta nasıl hastalık oluşturur?

- Çoğu infeksiyöz hastalıkta etken kommensal olmayan, patojenik mikroorganizmalardır
- Mikroorganizmanın
- ⇒ **virulansı yüksek** ise, düşük miktarlarda bile hastalık yapar
 - Çok sayıda sağlıklı bireyde hastalık yapar
- ⇒ **virulansı düşük** ise, hastalık yapabilmesi için çok miktarda mikroorganizma gerekir

DERS İÇERİĞİ

Mikroorganizmaların vücuda giriş yerleri

Mikroorganizmaların vücutta yayılma yöntemleri

Mikroorganizmaların vücuttan çıkışı ve bulaşma

Mikroorganizmaların vücutta hastalık yapma mekanizmaları

Mikroorganizmaların vücuda giriş yerleri

1. Deri
2. Sindirim sistemi
3. Solunum sistemi
4. Ürogenital sistem

Mikroorganizmaların vücuda giriş yerleri

- Mikroorganizmalar konakçıya girmek için epitelyal yüzeyleri parçalar
 - inhalasyon
 - yutulma
 - seksüel ilişki
-
- Sağlıklı bireylerde hastalık oluşması için deri ve mukozal yüzeylerde mikroorganizmalar epiteli hasara uğratırlar yada epitele penetre/invaze olurlar

Mikroorganizmaların vücuda giriş yerleri -Deri

- İntakt keratinize epidermis mekanik bariyer
- ph asidik
- Deride üretilen antimikrobiyal yağ asitleri, defensinler bakteriler için toksiktir
- Deride enfeksiyon oluşması için epidermiste mekanik hasar gerekir
- Ancak yüzeysel dermatofitlerde epidermis sağlamdır



Mikroorganizmaların vücuda giriş yerleri-Deri

Bölge	Lokal Savunma Mekanizması	Lokal Savunmada Eksiklik	Patojenler
Deri	Epidermal bariyer	Mekanik defektler (Sıyrık, yanık, ülser)	S. Aureus, Candida albicans, Psödomonas aeruginosa
		İğne batması, IV kateterler	HIV, Hepatit virüsleri
		Artropod ve hayvan ısırığı	Sarı humma, veba, Lyme hastalığı, malarya, kuduz
		Direk penetrasyon	Şistozoma

Mikroorganizmaların vücuda giriş yerleri –GI trakt

- Çoğu gastrointestinal patojen feçes ile kontamine yiyecek veya içecekler ile geçer
- Hijyen azaldıkça diyareik hastalıkların sıklığı artar
- **Asidik gastrik sekresyonlar** mikroorganizmaları öldürmede çok etkilidir. Ancak mide pH'sı nötralizan hale gelirse az miktarda mikroorganizma bile hastalığa sebep olabilir (*V. cholorea*)
- **Gastrik mukus** mide mukozası için koruyucu bir tabaka işlevi görür

Mikroorganizmaların vücuda giriş yerleri –GI trakt

- Pankreatik enzimler ve safra virüs zarflarını hasarlayabilir
- GI sistem hücreleri derideki gibi antimikrobiyal defensinler salgılar
- Mukozal lenfoid dokudan IgA antikorları üretilir ve lümene sekrete edilir. Mikroorganizmaları nötralize ederler
- Peristaltizm mikroorganizmaların lokal aşırı çoğalmasını engeller

Mikroorganizmaların vücuda giriş yerleri –GI trakt

Enteropatojenik patojenler çeşitli mekanizmalar ile hastalık yapar

- Adezyon, lokal proliferasyon ve ekzotoksin: V. cholera ve enterotoksijenik E. coli epitele tutunur mukusta çoğalır ve ekzotoksinler salgılar
- Adezyon ve mukozal invazyon:
 - Shigella, salmonella enterica, campylobacter jejuni ve entamoeba histolitica intestinal mukozayı invaze eder. Dizanteri olarak bilinen ülserasyon, inflamasyon ve hemorajiye yol açar
- Antijen alma yollarını kullanma/gaspetme :
 - Peyer plakları üzerinde yer alan özelleşmiş epitelyal hücreler (M hücreleri) antijen alımı ve dağıtımından sorumludur.
 - Poliovirüs M hücreleri aracılığıyla dokuya girer

Mikroorganizmaların vücuda giriş yerleri –GI trakt

- Bazı mikroorganizmalar dokuya hiç girmeden kontamine besindeki ekzotoksini ile hastalık yapar (*S. Aureus*/akut besin zehirlenmesi)
- Gastrik asiditenin azalması, antibiyotik kullanımı, ileus, mekanik obstrüksiyon düşük virülanslı mikroorganizmaların hastalık yapmasına neden olabilir
- Kandida immün yetmezlikli hastalarda GIS de fırsatçı infeksiyon yapabilir (ağız mukozasında pamukçuk, özofajit)

Mikroorganizmaların vücuda giriş yerleri –GI trakt

- Bazı patojenler lokal savunma mekanizmalarına dirençli
- **Norovirus** (zarf içermez) mide asidi, pankreas enzimleri ve safraya dirençlidir
- **İntestinal protozoa ve bazı helmintler** (kist ve yumurtaları) aside dirençlidir
- **Shigella** da mide asidine dirençli

Mikroorganizmaların vücuda giriş yerleri-GI trakt

Bölge	Lokal Savunma Mekanizması	Lokal Savunmada Eksiklik	Patojenler
GI trakt	Epitelyal bariyer	Mikrobiyal yapışma ve lokal proliferasyon	V. Kolera, Giardia S. Aureus, Candida albicans, Psödomonas aeuginoza
		Mikrobiyal yapışma ve lokal invazyon	Shigella, Salmonella, Campylobacter
		M hücreleri aracılığıyla alım	Poliovirüs, bazı patojenik bakteriler
	Asidik sekresyonlar	Asit rezistan kist ve yumurtalar	Çoğu protozoa ve helmint
	Safra ve pankreatik enzimler	Rezistan mikrobiyal dış kılıflar	Hepatit A, rotavirüs, Norovirüs
	Normal koruyucu flora	Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı	C. difficile

Mikroorganizmaların vücuda giriş yerleri –Solunum Sistemi

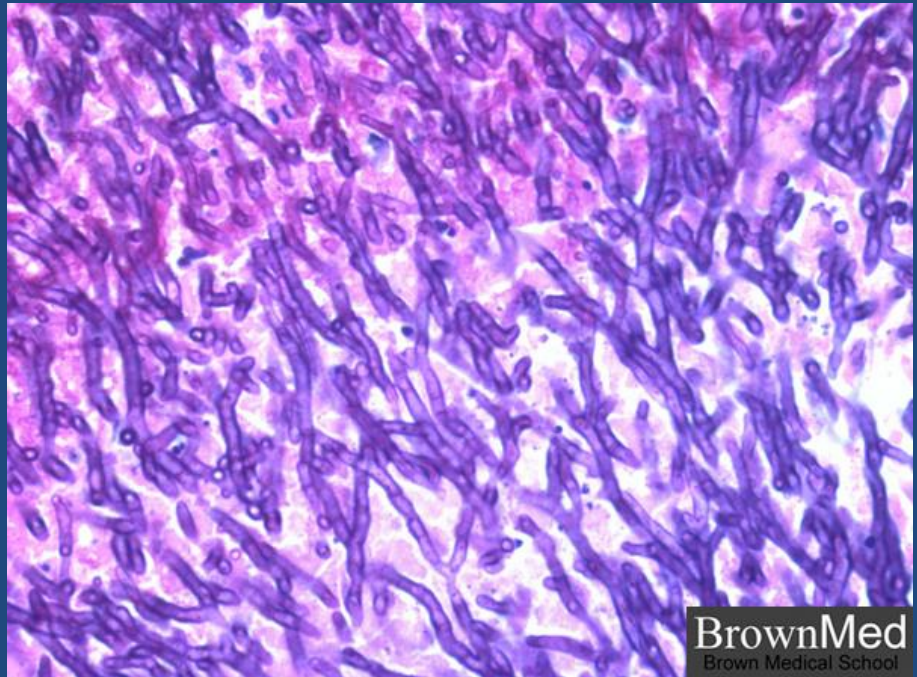
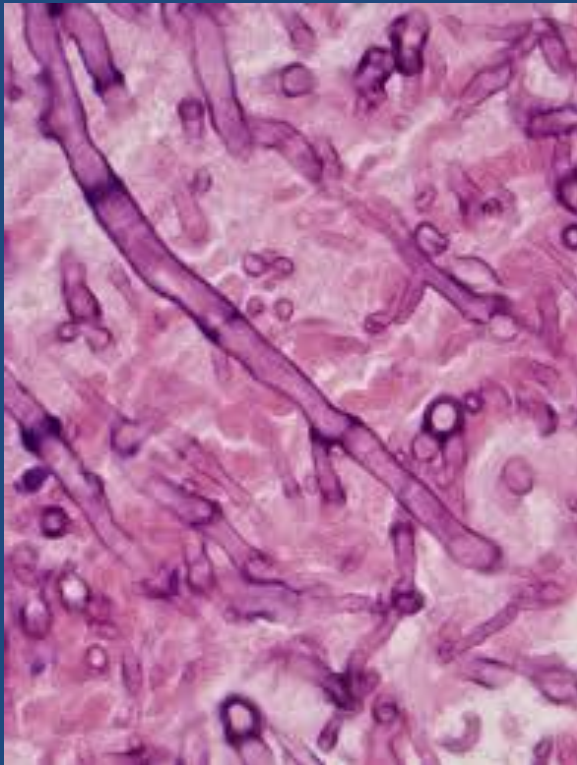
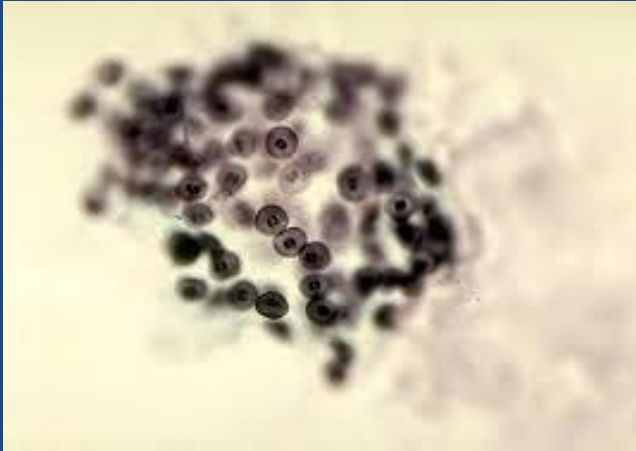
- Virüs bakteri, funguslar toz ve aerosol partikülleri halinde inhale edilir
- Büyük mikroorganizmalar mukosilyer aktivite ile boğaza itilir ve yutularak sindirilir
- Küçük mikroorganizmalar (5 mikrondan küçük) alveollere taşınır ve alveoler makrofajlar veya nötrofiller tarafından fagosite edilir

Mikroorganizmaların vücuda giriş yerleri –Solunum Sistemi

- Bazı patojenik respiratuar virüsler epitelyal hücrelere tutunur ve hücre içerisine girer.
 - **İnfluenza virüsleri** hemagglutinin denen zarf proteinlerine sahiptir epitelyal hücrelerin yüzeyindeki sialik asite tutunur. Bu şekilde virüs endositoz yolu ile hücre içine alınır ve burada çoğalır
 - Respiratuar epiteli hasara uğrattığı için **süperinfeksiyona** yol açabilir (*S . pneumonia*, *S aereus pneumonia*)
- Bazı bakteriler (*H. influenzae*, *M. pneumonia*, *B. pertussis*) mukosilyer aktiviteyi inhibe eden toksin salgılar

Mikroorganizmaların vücuda giriş yerleri –Solunum Sistemi

- *M. tuberculosis* fagositoza dirençlidir . Alveollere tutunarak makrofajlardaki fagolizozomlarda yaşar
- Mukosilyer savunma mekanizması sigara içenler ve kistik fibrozis hastalarında azalmıştır
- Mekanik ventilasyona bağlı hastalarda veya gastrik asid aspire edenlerde mukosilier savunma mekanizmasında akut hasar gelişir.
- İmmün yetmezlikli hastalıklarda özellikle fungal enfeksiyonlar *Aspergillus* , *P. jiroveci* (AIDS)



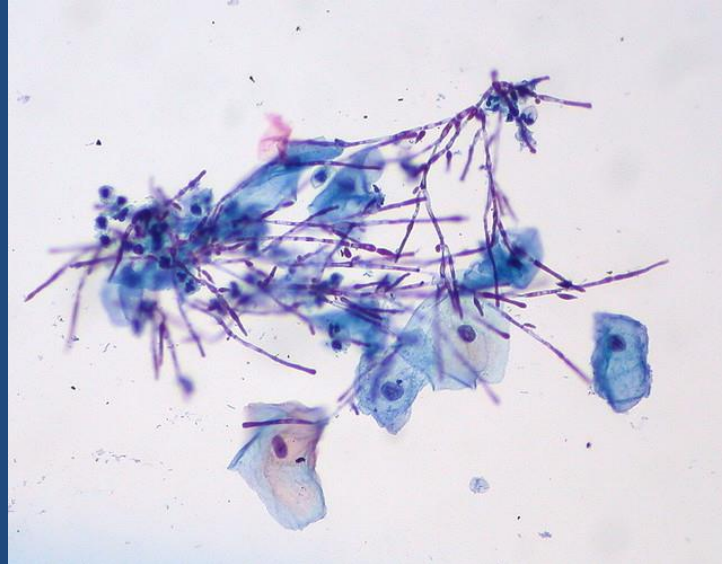
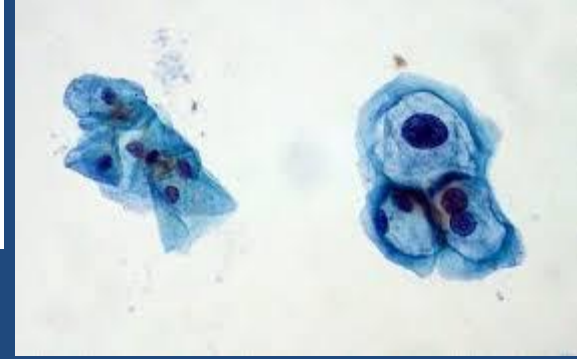
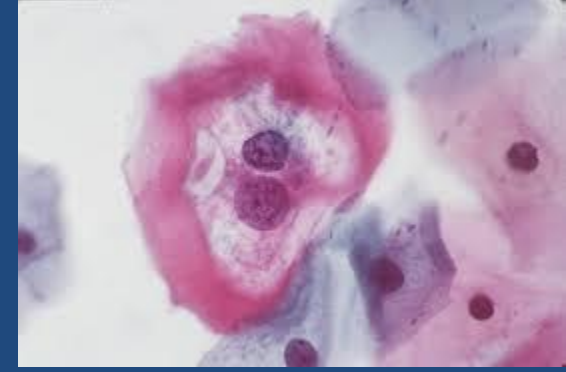
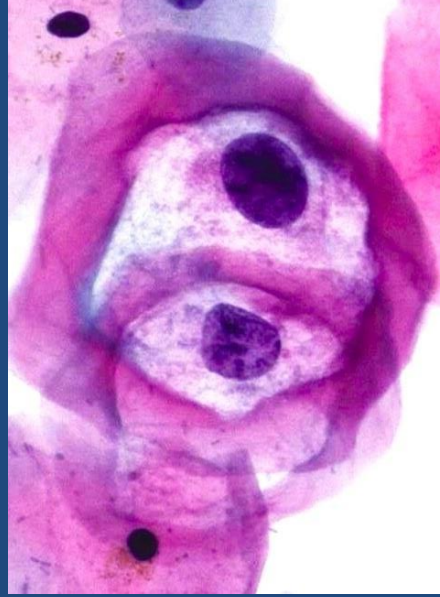
Mikroorganizmaların vücuda giriş yerleri -Solunum Sistemi

Bölge	Lokal Savunma Mekanizması	Lokal Savunmada Eksiklik	Patojenler
Solunum Sistemi	Mukosiliyer aktivite	Mikrobiyal yapışma ve lokal proliferasyon Toksinler ile siliyer paralizi	İnfluenza virüsleri H. influenza, M. pnömonia, B. pertussis
	Alveoler makrofajlar	Fagositoza direnç	M. tüberkülozis

Mikroorganizmaların vücuda giriş yerleri –Ürogenital Sistem

- İdrar sterildir
- Üriner sistem patojenleri (*E.coli*) üretradan giriş yapar
- Ürotelyuma tutunması gerekir.
- Üretra anatomisi önemli:
 - *Kadınlarda üretra daha kısa olduğu için erkeklere oranla enfeksiyona eğilimleri 10 kat fazladır*
- Üriner akıştaki azalma /tıkanma veya idrar reflüsü üriner sistem hastalıklarına zemin hazırlar

- Puberte ile menopoz arasında vajen patojenlere karşı laktobasiller tarafından korunur
- Glukozy laktik aside fermente ederler. Vajen pH'sı asidik olur. Patojenlerin çoğalmasını engeller
- Antibiyotik kullanımı ile laktobasillerin ölmesi fungal enfeksiyonlara yol açar
- Uterin serviks skuamöz mukoza ile örtülü
- Enfeksiyonlara dirençli
- Ancak minör travmalar immatür skuamöz epitel hücrelerini HPV enfeksiyonuna açık hale getirir



Mikroorganizmaların vücuda giriş yerleri-Ürogenital Sistem

Bölge	Lokal Savunma Mekanizması	Lokal Savunmada Eksiklik	Patojenler
Ürogenital Sistem	İdrar yapma	Obstrüksiyon, mikrobiyal yapışma ve lokal proliferasyon	E. coli
	Normal vajen florası	Antibiyotik kullanımı	C.albicans
	İntakt epidermal/epitelyal bariyer	Mikrobiyal yapışma ve lokal proliferasyon Direk infeksiyon/lokal invazyon Lokal travma	N. Gonokok Herpes virüsleri, sfiliz HPV gibi cinsel yolla bulaşan hastalıklar

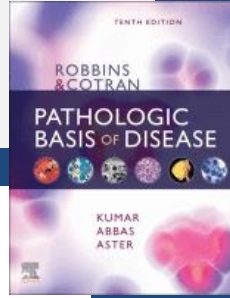
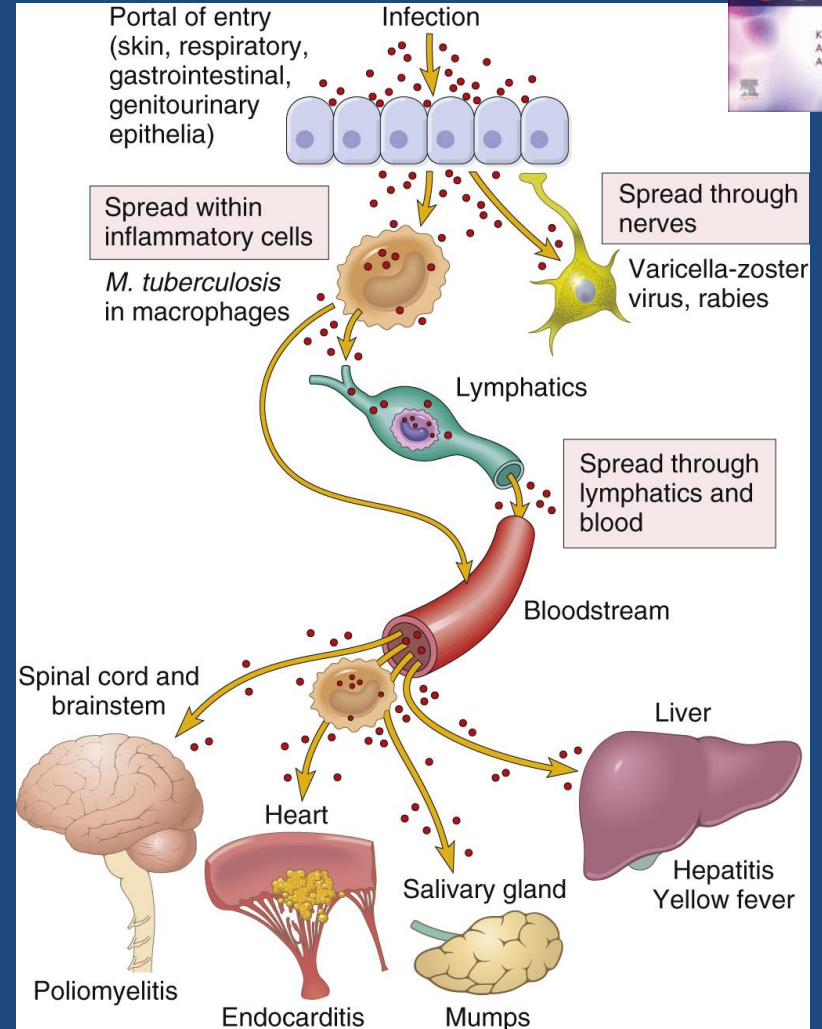
Mikroorganizmaların vücuda giriş yerleri – Vertikal geçiş

- **Vertikal geçiş** anneden fetüse veya yenidoğana geçiş şeklinde olabilir ve 3 ana anatomik yol ile gerçekleşebilir.
 - Plasental-fetal geçiş;
 - Hamilelikte annenin primer infeksiyonu olduğu durumda ortaya çıkar.
 - Fetüsün hangi gelişim aşamasında olduğuna göre hasar ortaya çıkar. Kızamıkçık ilk trimesterde kalp malformasyonları, mental retardasyon, katarakt veya sağırlığa neden olurken, 3. trimesterde hafif hasara neden olabilir.
 - Yenidoğanın doğum kanalından geçişi sırasında bulaş olabilir; gonokokal veya klamidyal konjonktivit
 - Postnatal geçiş: Anne sütü ile geçiş; CMV , HBV,HIV



Mikroorganizmaların vücutta yayılması

Bazı mikroorganizmalar başlangıç infeksiyon alanında lokal olarak proliferer olurken, bazıları ise epitelyal bariyerleri geçerek lenfatikler, kan ve sinirler vasıtasıyla uzak bölgelere yayılım gösterebilirler



Mikroorganizmaların vücutta yayılma yöntemleri

- Bazı hücre dışı bakteriler, mantarlar ve parazitler **litik enzimler** salgılayarak dokuları destrükte ederek **doğrudan invazyon** gösterebilirler
 - S. Aureus → hyalüronidaz enzimi salgılar → konakta hücreler arası ekstraselüler matriksi sindirir → en az dirençli olan doku planlarını takip ederek bölgesel lenfatiklere ulaşır
 - S. Aureus lokalize bir abse odağından lenf nodüllerine drene olabilir. Bakteriyemi ve derin organlara yayılım görülebilir
 - Bazı virüsler ise konak hücrelerini füzyona uğratarak **hücreden hücreye geçebilir veya sinirler** ile taşınabilirler (Rabies , polio ve varicella-zoster virus)

Mikroorganizmaların vücutta yayılma yöntemleri

- Hematojen yayılım en yaygın olanıdır.
- Bazı mikroorganizmalar **kan veya lenf sıvısında serbest olarak veya hücre içinde** yayılabilir
 - Bazı virüsler (poliovirus, HBV), bakterilerin ve mantarların çoğu, bazı protozoalar (Afrika tripanozomiyazisi) ve parazitler plazmada serbest olarak kan ile taşınabilirler
 - Lökositler HSV , HIV, mikobakteri, Leishmania ve Toksoplazma mikroorganizmalarını taşıyabilir. Plazmodium ve Babesia eritrositler ile taşınabilir

Mikroorganizmaların vücutta yayılma yöntemleri

- Virüslerin çoğu replikasyon ve infeksiyöz virionların ortama salınması ile lokal olarak **hücreden hücreye geçiş** gösterebilir
- Bazı virüsler ise konak hücrelerini füzyona uğratarak **hücreden hücreye geçebilir veya sinirler** ile taşınabilirler (Rabies , polio ve varicella-zoster virus)

Mikroorganizmaların vücutta yayılma yöntemleri

- Bazı infeksiyöz hastalıklarda hastalık bulguları **mikrobun giriş alanından uzak bir bölgede** ortaya çıkabilir
 - Varicella-zoster ve kızamık virüsü hava yolu ile girer, ancak deride döküntülerle seyreder
 - Polio virus barsaklardan girer, ancak motor nöronları etkileyerek paraliziye neden olur
 - Schistosoma mansoni paraziti deriden girer, ama portal sistem ve mezenterde kan damarlarında lokalize olarak karaciğer ve barsaklara zarar verir
 - Schistosoma hematobium mesanede yerleşir ve hemorajik sistite neden olur.
 - Kuduz virüsü hayvanın ısırık alanından nöronlar vasıtasıyla retrograd olarak beyne göç eder ve ensefalit ve ölüme neden olur



Mikroorganizmaların vücuttan çıkışı ve bulaşma

- **Bulaşma mikrobun dayanıklılığına bağlıdır**
 - Bazı mikroplar toz, yemek ve suda uzun periodlar boyunca hayatta kalabilir
 - Bakteriyel sporlar, protozoa kistleri ve kalın duvarlı helmint yumurtaları soğukta ve kuru ortamda kalabilir
 - patojenlerin çoğu kişiden kişiye solunum yolu, fekal-oral yol veya seksüel ilişki ile geçer.

Mikroorganizmaların vücuttan çıkışı ve bulaşma

Yayımda mikroorganizmanın konakçıdan çıkış şekli önemlidir

- Deri florası (*S. Aureus gibi*) ve patojenler (dermatofit mantarlar) **dökülmüş deri epitelinde** bulunur
- Bazı seksüel geçişli patojenler **genital deri lezyonları** ile bulaşabilir
- Tükrük bezlerinde replike olan virüsler (kabakulak virüsü, CMV, kuduz virüsü) **tükürük** ile bulaşabilir
- Solunum yolu florasında bulunan ve enfeksiyona neden olabilen bazı virüs ve bakteriler konuşma, öksürme ve hapşırma esnasında **sekresyonlar** ile bulaşabilir

Mikroorganizmaların vücuttan çıkışı ve bulaşma

Fekal oral yolda bulaş dışkı ile kontamine yiyecek veya içeceklerin alınması ile olur.

- Hepatit A ve E virusları , poliovirus, rotavirus (epidemik salgınlara yol açarlar)

- Ayrıca *V. cholerea*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *salmonella*

- Bazı paraziter helmintlerin(hookworms)dışkı ile saçılan yumurtalarından çıkan larvalar deri yolu ile konağa girer

- Seksüel yolla geçişte HSV,HIV, HBV, HPV, T. pallidum, gonokoklar, candida ve artropodlar (phitiris pubis/kasık biti)

Mikroorganizmaların vücuttan çıkışı ve bulaşma

- EBV, Rabies tükürükle / öpücükle- ısırık ile geçebilir.
- Bazı patojenler artropod vektörlerle insana bulaşabilir(sivrisinek, bit, pire, mites)
- Direkt hayvan teması ile insanlara geçiş (zoonotik enfeksiyonlar)

- Vücudu **kan** yolu ile terk eden patojenler; omurgasız vektörler, medikal uygulamalar (kan transfüzyonu) ve ortak kullanılan iğneler ile taşınabilir
- **İdrar** ile bulaşabilen mikroorganizma azdır; *Schistosoma haematobium* mesane venlerinde büyür ve yumurtaları idrara geçer



Mikroorganizmaların vücutta hastalık yapma mekanizmaları

- İnfeksiyöz ajanların infeksiyon ve doku hasarı oluşturması aşağıdaki 3 ana mekanizmadan biri ile olur:
 1. Konak hücreye doğrudan temas edebilir veya hücre içine girerek doğrudan hücre ölümüne neden olabilir ; hücresel metabolizmada değişikliklere yol açabilir
 2. Toksin salabilir (uzak hücreleri de öldürebilen), doku komponentlerini sindiren veya kan damarlarına hasara uğratarak iskemik nekroza neden olabilen enzimler salgılayabilir
 3. Konak immün cevabını indükleyerek; primer olarak patojene yönelik olsa da ek doku hasarlarına neden olabilir

Mikroorganizmaların vücutta hastalık yapma mekanizmaları

- Patojenin infeksiyon oluşturma gücü/ infeksiyonun sonucu
 - Mikroorganizmanın virulansı
 - İnfeksiyonun büyüklüğü
 - Organizmanın savunma mekanizmalarına/ immün yanıtına bağlıdır

Viral Hasar Mekanizmaları

- *Virüsler konak hücreyi doğrudan hücre içine girerek ve hücre içinde replike olarak hasarlandırabilirler*
- *Virüsün spesifik doku ve hücre tiplerine olan tropizmi önemlidir*
 - Doku tropizminin ana belirleyicisi konak hücrede bulunan viral reseptörlerdir.
 - Virüsler bazı konak hücre yüzey proteinleri ile bağlanabilen spesifik hücre yüzey proteinlerine sahiptir
 - Virüslerin çoğu konak hücreye girmek için normal yüzey reseptörlerini kullanırlar.
 - HIV glycoprotein gp120 ; T hücrelerdeki CD4 ve CXCR4 kemokin reseptörlerine ve makrofajlardaki CCR5 reseptörlerine bağlanır

Viral Hasar Mekanizmaları

- Virüsün hücre içinde replike olabilmesi hücre tipi spesifik transkripsiyon faktörlerinin olmasına bağlıdır.
 - Lökoensefalopatiye neden olan JC virus, santral sinir sisteminde spesifik olarak oligodendroglia hücrelerinde replike olur
- Kimyasallar ve ısı gibi fiziksel koşullar da doku tropizmini etkiler.
 - Rhinovirüsler üst solunum yolu hücrelerini infekte edebilirler, çünkü bu virüsler ancak düşük derecelerde optimal replike olabilirler.

* Virüs hücre içine girdikten sonra; hücreyi hasarlandırması veya öldürmesi farklı mekanizmalarla olabilir

1. Doğrudan sitopatik etki:

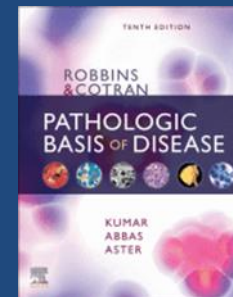
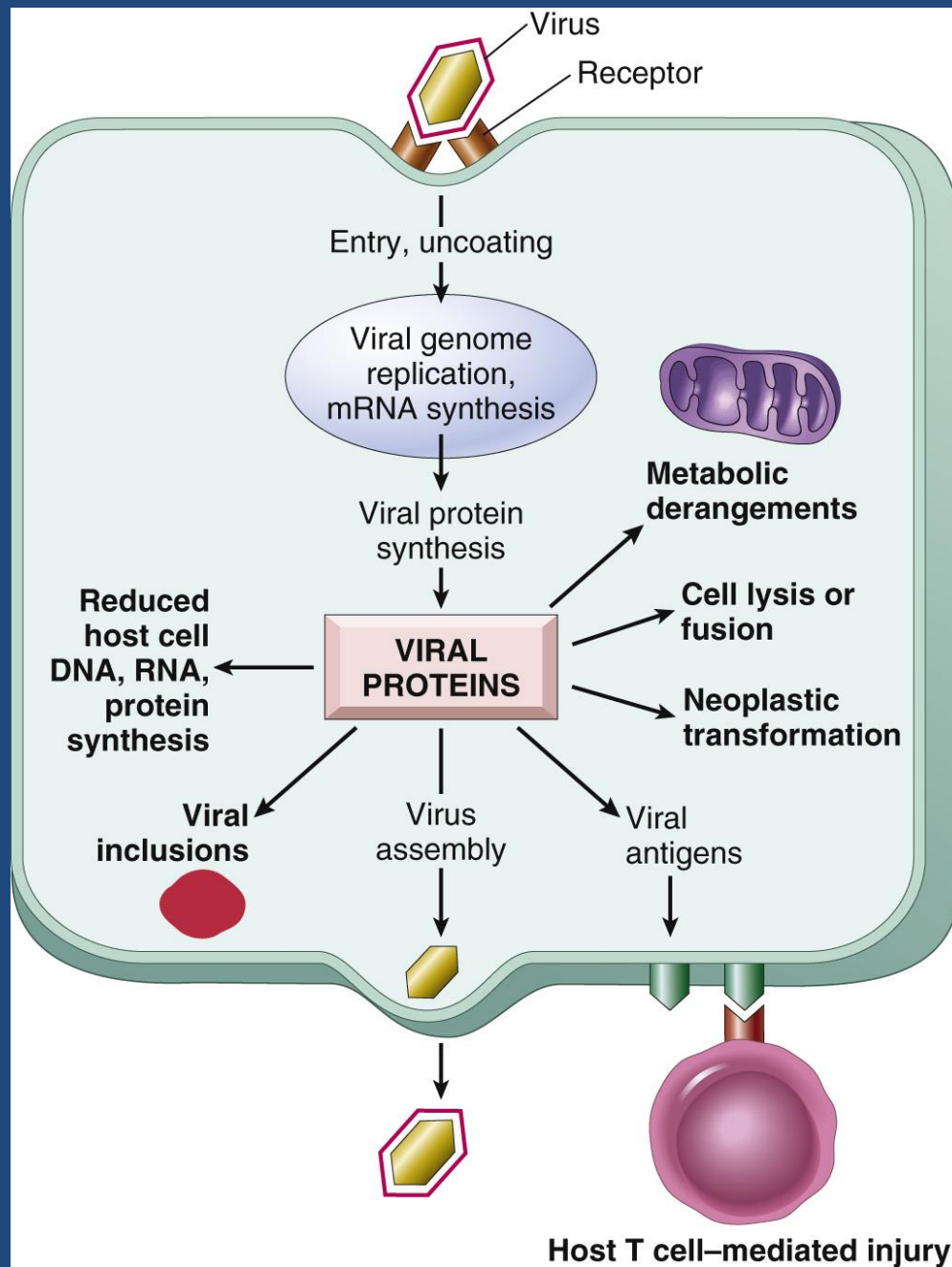
- Konakçının kritik makromolekülleri sentez etmesini önleyerek
- Degrade edici enzimler ve toksinler üreterek
- Apoptozu indükleyerek hücre ölümüne neden olabilirler
 - Örn: Poliovirus; konak proteinleri sentezini bloke eder (mRNA'NIN translasyonunda esansiyel olan cap-binding proteini inaktive ederek)
 - Örn: HSV; hücresel DNA ve mRNA sentezini inhibe eden proteinler ile konak DNA'sını degrade eden proteinler üretir
 - Örn: HIV; proapoptotik proteinler üreterek apoptozis indükler

2. Antiviral immün cevap:

- Konak hücre yüzeyindeki viral proteinler immün sistem tarafından farkedilir ve lenfositler virüs infekte hücreyi atake eder
- Viral enfeksiyona karşı savunmada sitotoksik T lenfositler (CTL) önemlidir, ancak bunlar doku hasarından da sorumlu olabilirler. Hepatit B enfeksiyonu seyrinde infekte hepatositlerin CTL ler tarafından destrüksiyonu akut karaciğer yetmezlik tablosunu ağırlaştırabilir

3. İnfekte hücrelerin transformasyonu

- Onkojenik virüsler farklı mekanizmalar ile hücre büyümesi ve yaşam süresini stimüle edebilirler
 - virus-encoded onkogenler eksprese ederek
 - antiapoptotik stratejiler
 - insertional mutagenез



Bakteriyel Hasar Mekanizmaları

1-Bakteriyel virulans

- Konak dokuda bakteriye bağlı hasarın şiddeti;
 - Bakterinin konak hücreye yapışma kabiliyeti
 - Hücre ve dokuları invaze etme kabiliyeti
 - Toksin üretme kabiliyetine bağlıdır
- Patojen bakterilerin yukarıdaki özellikleri sağlayan proteinleri kodlayan virulans genleri vardır
- Virulans genleri sıklıkla grup halinde küme şeklinde bulunur (patojenisite adası)

Bakteriyel Hasar Mekanizmaları

Bakteriyel virulans

- Bir bakterinin zararlı olup olmadığını virülans geninin varlığı belirler
 - Örn; Salmonella tipinde virulans geni olanlar hayatı tehdit eden ateşli tifo hastalığına neden olurken, virulans geni olmayanlar kendini sınırlayan gastroenterit tablosuna neden olur
 - (virüsler/bakteriyofaj) genetik elemanlar olup bakteriler arasında yayılırlar ve virulans faktörlerini kodlarlar. Non-patojenik bir bakterinin virulan bir suşa dönmesine neden olabilirler. Antibiyotik direncine de neden olabilirler.

- Mobil genetik elemanlar **plazmidler ve bakteriyofajlar** fonksiyonel olarak önemli genleri bakteriye iletirler.
- Bu genler patojenisite ve ilaç/antibiyotik direncini etkiler
- Toksinleri kodlayan genler plazmidlerde bulunabilir.
- Ancak daha çok bakteriyofaj genomunda bulunur

Quorum sensing/ çevreyi algılama sistemi

Bakteriler arası iletişimi sağlayan haberleşme sistemi

- Bu olay bakteriye kendi hücre popülasyon yoğunluğunu izleme ve buna bağlı olarak davranışlarını düzenlenme olanağı verir
- Bakteriler bu sinyal molekülleri aracılığıyla yeterli çoğunluğa ulaşıp ulaşmadıklarını izlemekte ve yeter çoğunluğa ulaştıkları anda da virülans faktörlerinin üretimi gibi kritik gen ekspresyonları tetiklenmektedir

Quorum sensing/ çevreyi algılama sistemi

Bakteriler arası iletişimi sağlayan haberleşme sistemi

- Bakterilerin bu sistemi;
 - antibiyotik biyosentezi,
 - Konjugasyon
 - önemli virülans faktörlerinin üretimi
 - biyofilm oluşumu gibi çok çeşitli fizyolojik işlemlerde kullandığı bulunmuştur

Autoinducer peptides

Biofilm oluşumu

- Bakteri toplulukları visköz bir biofilm tabakası içinde yaşarlar
- Bu tabaka konak dokuya veya intravasküler kateterlere/ protezlere yapışmıştır.
- Biofilmler bakteri virulansını artırır
- *Bakteriyel endokardit*
- *Protez enfeksiyonları kistik fibrozisli hastalarda respiratuar enfeksiyon gelişimi*

2-Bakterilerin konak hücreye tutunması

- Konak hücreye veya ekstrasellüler matrikse bağlanan bakteri yüzey moleküllerine “**adhesin**” denir
- **Pili** bakteri yüzeyinde bulunan ve adhesinler gibi etki gösteren filamentöz proteinlerdir
Pili tipinde ekspresyon değişiklikleri bakterinin immün cevaptan kaçmasını sağlamaktadır.

3- Hücre içi bakteri virülansı

- Fakültatif hücre içi bakteriler sıklıkla **epitelyal hücreleri** (Shigella ve enteroinvaziv E. coli), **makrofajları** (*M.tuberculosis*, *M. leprae*) veya her ikisini birlikte (*S. typhi*) infekte ederler
- Bakterinin hücre içinde büyümesi bakterinin bazı etkin immün mekanizmalardan (antikorlar ve kompleman gibi) kaçmasını sağlar. Aynı zamanda bakterinin vücutta yayılımını kolaylaştırır (makrofajların *M. tuberculosis* akciğerlerden diğer organlara taşınması gibi)

Hücre içi bakteri virülansı

- Bakterilerin konak hücreye girmesinde birçok mekanizma söz konusudur:
 - Bazı bakteriler makrofajlara girmek için konak immün cevabını kullanır. Bakterinin antikorlar veya kompleman proteinleri (C3b) ile opsonizasyonu bakterinin makrofajlar tarafından fagositozunu sağlar
- Hücre içindeki bakteri, konak hücre ile etkileşime girmek için farklı stratejiler kullanabilir
 - Shigella ve E. Coli konak protein sentezini inhibe eder, hızla replike olur ve saatler içerisinde hücreyi lizise uğratar

4- Bakteriyel toksinler

- Hastalık oluşturan bakteriyel substanslar: toksin
- Ekzotoksin ve endotoksin
- Bakteriyel endotoksin gram – bakterilerin dış membranında bulunan lipopolisakkarid yapısında yapılar
- Organizmanın immün yanıtını stimule eder ve organizmada hasara yol açabilir.
- Yüksek seviyedeki endotoksinler septik şok ,DIC, ARDS de rol oynar

- **Ekzotoksin** bakteriyel proteinler tarafından sekrete edilir.
- **-enzimler**: proteaz, hyalüronidaz koagülaz, fibrinolizin
- **-toksinler** : intrasellüler sinyalizasyonu ve düzenleyici yolları değiştirir
- *Bacillus anthracis*, *V.cholerea*, *E.coli*
- **-Nörotoksinler** : *c.botulinum*, *c.perphringes*
- **-Süperantijenler** : T-lenfositleri uyaran bakteriyel toksinler

TEŞEKKÜRLER