

VIBRIO



- *Vibrio* cinsi *Vibrionaceae* ailesi içinde yer alır.
- *Vibrio* cinsinde 30'un üzerinde tür bulunmaktadır.
- Bu türlerin 12 si insan infeksiyonlarıyla ilişkilidir, insanlar için büyük önemi olan tür, *Vibrio cholerae*'dir.

- *Vibrio*'lar yeryüzünde sularda ve su çevrelerinde en yaygın olan bakterilerdir.
- En önemli insan patojenleri
- *V.cholerae*
V. parahaemolyticus'dur.

Bunların diyare yapma mekanizmaları farklıdır.

V. parahaemolyticus öncelikle kolonu etkileyen **invaziv bir organizmadır,**

V. cholerae ise **invaziv değildir ve ekzotoksin salgılayarak ince barsakları etkiler.**

- **VİBRİO CHOLERAЕ :**

- **MORFOLOJİ VE BOYANMA ÖZELLİKLERİ:**



- *Vibrio*'lar sporsuz, gram negatif, kıvrık, 0,5 μm eninde ve 1,5-3,0 μm boyunda bakterilerdir.
- **Çok hareketlidir.**
- Buyyon gibi sıvı ortamlarda üretildiklerinde bir ucunda tek, kılıflı kirpik (flagella) gelişir.

- Fakat katı besiyerinde üretildiklerinde peritriş, kılıfsız kirpikler gelişebilir.
- *Vibrio*'lar değişik üreme ortamlarında oldukça pleomorfik olabilirler.



- **KÜLTÜR ÖZELLİKLERİ:**
- *V. cholerae* fakültatif anaeroptur.
- Alkali ortamı sever, pH 7,4-9,6 arasında iyi ürer.

- Aside çok duyarlıdır. Alkali ortama karşı dayanıklılığından yararlanılarak selektif besiyerleri yapılmıştır.
- Alkali peptonlu suda (% 1) diğer barsak bakterilerinden daha çabuk (4-8 saat) ve bol ürerler.

- Ekildikten 48 saat sonra besiyerinin yüzeyinde giderek kalınlığı artan bir **ZAR** oluşmaya başlar, Besiyeri berraktır.
- ***Biyotip El Tor***, bu besiyerinde daha çabuk bulanıklık ve daha kalın zar yaparak ürer.

- Alkış besiyeri,
- Mansur besiyeri,
- Özsan besiyeri,
- TCBS (tiyosulfat, sitrat, bile, sükroz agar) besiyerlerinde kolaylıkla ürer.
- Ayrıca MacConkey agar ve kanlı agarda da ürer.

- Dışkıdan izolasyon için en sık kullanılan TCBS besiyerinde opak sarı koloniler yapar.



- *Biyotip El Tor* koyun eritrositlerini eritir.
- *Klasik V. cholerae* biyotipi ise hemoliz yapmaz,

- **BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLER:**



- *Vibrio cholerae*, enterobakterilere çok benzer:
- Çeşitli karbonhidratlardan asit yapar, gaz yapmaz (*Shigella* gibi).

- *Enterobakterilerden* ayrıldığı özellikleri de vardır:
- Taze izolatlarda virgül şeklinde, kıvrımlı basil ve tek kutupsal kirpikleri ile çok hareketli bakteriler olmaları.
- Oksidaz reaksiyonunun pozitif olması.
- Alkali ortamlarda iyi üremeleri,
- Asite duyarlılıkları,

- **ANTİJENİK YAPISI:**
- Tüm *V. cholerae* suşlarında ortak bir kirpik (H) antijeni vardır. Somatik (O) antijenleri ile *V. cholerae* suşları altı serogruba ayrılır.
- Kolera hastalığıyla ilgili *klasik suşlar* ve *El Tor suşları 01* içindedir ve 01 antiserumlar ile aglutine olurlar.

- 01 antiserumlarıyla aglutine olmayan *Vibrio cholerae* suşlarına ise kısaca non-01 *V.cholerae* denir.
- Bunlar sporadik ve hafif diyareler yaparlar. *V. cholerae* serogruplarında O antijeninin yapısına göre üç altgrup bulunur.
- Bunlar Ogawa, Inaba ve Hikojima tipleridir.

- **VİRULANS VE PATOJENİTE ÖZELLİKLERİ;**
- V. cholerae tek kirpiği ile çok hareketlidir.
- Çok hareketli oluşu barsak mukozasına ulaşmasına yardım eder.
- Hareketsiz suşların hareketliler kadar virulan olmaması, hareketin bir virulans faktörü olduğunu düşündürmektedir.

- Bakteri hücresi yüzeyinde demetler oluşturan, uzun flamanlı pilusları vardır.
- Bunlar barsak mukozasına kolonize olmasına yardım eder.
- Tcp pilus (toxin coregulated pili) denen adezyon veya kolonizasyon faktörlerini düzenleyen genler, kolera toksinini kodlayan genleri de düzenlerler.

- *V. cholerae* suşlarının bazıları eritrositleri aglutine eden bir yüzey proteini (hemaglutinin) yaparlar.
- Kesin kanıt olmamasına rağmen hemaglutinin, *V. cholerae*'nin barsaklara kolonizasyonu sağlar.
- Ayrıca adezyon veya kolonizasyon için acf (accessory colonization factor) genlerinde kodlanan çeşitli faktörler vardır.

- *Non 01 V. cholerae* suşlarında olduğu gibi *0139* izolatlarında da kapsül vardır, fakat biraz daha ince yapıdadır. Oysa *01* suşlarında böyle bir kapsül bulunmamaktadır.
- Kapsülün serumun öldürücü gücüne karşı direnç oluşturarak organizmanın virulansını artırdığı düşünülmektedir.
- Ayrıca kapsüllü *V. cholerae 0139* suşlarının *V. cholerae 01* suşlarından daha dayanıklı olduğu ve çeşitli çevre şartlarına daha kolay uyabildiği düşünülmektedir.

- *Vibrio cholerae* suşlarının bazıları, kolera toksini (enterotoksin) salgırlar ve enterotoksinin kolera hastalığında sıvı ve iyon kaybına yol açmaktadır.
- Toksinin ince barsaklarda siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeylerini artırdığı, bildirilmiştir.

- Çalışmalar kolera toksininin adenilat siklaza sahip bütün dokularda bu aktivasyonu yapabildiğini göstermiştir.
- Bu etki sağlam dokuda da görülebilir ve bu özgün bir reseptör olan monosialosil gangliozide (GM1 gangliosid) bağlıdır.

- İki parçası vardır. B parçası enterotoksinin bağlanma parçasıdır, ince barsaklarda gangliosid reseptörlere bağlanmayı sağlar.
- B parçası toksin değil, antijendir.
- Uygun antikolar bağlanmayı önlerler.

- A parçası A1 ve A2 kısımlarından oluşur.
- A1 biyolojik ve enzim aktivitesinden sorumlu esas kısımdır.
- A2 kısmı ise birleştirici kısımdır ,A1 'i B parçasına bağlar.

- Toksin hücreye girdiğinde A parçası ADP-ribozu, sitosolik NAD'den alarak adenilat siklaz sistemini düzenleyen proteini oluşturur.

- Kolera enterotoksini *E. coli*'nin ETEC suşlarının labil toksinine (LT) yapısal ve davranış olarak benzerlikler gösterir.
- *V. cholerae*'nin **Ogavva ve Inaba** antiserumuyla aglutinasyon vermeyen suşları ve diğer *Vibrio*'lar da benzer enterotoksin yapmaktadırlar.
- Ayrıca diyareye neden olan başka bakteriler de enterotoksin benzeri ekzotoksinler yapmaktadır.

Tablo 3.12-5 : V. cholerae'nin virulans faktörleri ve kolera hastalığının patogenezi.*

V. cholerae ağız yoluyla alınır.



Bakteri kirpiği ile hızla hareket ederek mukoza yüzeyine ulaşır.(Kirpik)



Barsak mukozasına tutunur ve kolonize olur. (Tep piluslar, diğer adezinler?, nöraminidaz?, hemaglutinin)



Mukoza hücrelerinde kolera toksini etkili olur



Hipotansiyona, elektrolit dengesizliğine ve ölüme yol açan yoğun sıvı ve iyon kaybı gelişir.

Mide asitliği ve ısı artışı karşısında virulans genleri oluşur.

* Salyers AA, Whitt DD: Bacterial pathogenesis. A molecular approach. ASM Press Washington DC 1994, s. 141-56'dan alınmıştır.

- **DİRENÇLİLİK:**
- *V. cholerae* ısıya, dezenfektanlara, asitlere ve kuruluğa dayanıksızdır.
- Vücuttan suya atıldıklarında, ancak, 4-7 gün gibi kısa bir süre yaşarlar.
- Bu süre başka bakterilerin varlığında, ortamı asitleştirici etkiler karşısında daha da kısalır. Güneş ışınlarına çok dayanıksızdır.

- Son epidemiden sorumlu *V.cholerae 0139* suşlarının kapsülü vardır.
- Yapılan çalışmalarda organizmanın virulansını artırdığı gibi çevre şartlarına *V. cholerae 01* 'den daha dayanıklı olduğu gösterilmiştir.

- **YAPTIĞI HASTALIKLAR :**
- *V. cholerae*, kolera hastalığını yapar.
- Kolera belirtisiz bir durumdan,
- çok ağır diyare,
- kusma,
- ileri derecede sıvı kayıpları ve
- ölüme kadar değişen klinik tablolar gösterir.

- Kolera, çok hızlı öldürebilen bir hastalıktır. Sağlıklı bir kişi hastalık belirtileri başladığında tedavi edilmezse, 2-3 saat içinde hipotansiyon geliştiğinden, ölebilir.
- Hastalıkta sıklıkla ilk sıvı dışkılamadan sonra 4-12 saat içinde şok, 18 saat ile birkaç gün içinde ölüm gelişebilir.

- Kuluçka süresi birkaç saatten, birkaç güne kadar değişebilir, ortalama 2-3 gündür.
- Hastalığın ilk belirtisi barsak hareketlerindeki artış nedeniyle hastanın karnında huzursuzluk ve guruldama hissetmesidir.

- Bunu hızlı bir şekilde kolera için tipik olan pirinç suyu görünümündeki sıvı dışkılama takip eder.
- Birkaç sıvı dışkılamadan sonra dışkı bu tipik görüntüsünü alır ve balıĝımsı koku dışında başka koku kalmaz.

- Dışkılama sayısı günde 10-30 olabilir. Ani, bol sıvı içeren ağrısız dışkılamaya bulantısız kusma eşlik edebilir.
- Kolera hastalığının tüm belirtileri barsak boşluğuna su ve tuz kaybı ile ortaya çıkmaktadır. Ağır olgularda sıvı kaybı 15-20 litreyi bulabilir.

- Gözler, yanaklar ker, deri turgoru bozular, eller çamaşırcı eli gibi olur, ses kısılır. Sıvı kaybı nedeniyle, kan koyulaşır (hemokonsantrasyon).
- Buna bağlı olarak hematokrit yükselir, lökosit, eritrosit sayılarında artma görülür.

- Asidoza baėlı kan pH'sı dūřer (7.1-7.2), bikarbonat dūřer, idrar miktarı giderek azalır.

- Tedavi edilmeyen olgularda ölüm oranı % 60'a ulaşır.

Çocuklarda bilinç bulanaklığı veya konvlzyonlar da görülebilir.

Burada anlatılan tipik kolera tablosuna kolera gravis denir.

- Kolerin, kolera gravis'ten daha hafif seyreden şekildedir. Tipik bulgular görülmekle birlikte şiddeti az ve süresi kısadır. Hastalar birkaç günde iyileşirler.
- Kolera sikka, koleranın en ağır şeklidir. Çok ani başlar. Vücut sıvısının aniden barsak boşluğuna toplanmasıyla daha diyare başlamadan kollaps, şok ve ölümlerle sonuçlanır.

- Tifoid Őekil daha çok çocuklarda görülür.
- Yüksek ateŐ, dalgınlık, bilinç bulanıklığı ve konvlzyonlarla seyrederek, tifoyu düşündürür.

- **PATOGENEZ:**

- Besinler ve su ile vücuda giren *V. cholerae*, ince barsaklar dışında vücudun hiçbir organına yerleşmez.

- Hastalık oluşması asitliğe çok duyarlı olan *Vibrio*'ların, ağız yoluyla alındıktan sonra mide asitinden geçerek ince barsağa ulaşmaları gerekir.

- Yiyeceklerin, asiti nötralize etmesiyle veya bol su içinde hızla geçerek ince barsağa ulaşırlar. Herhangi bir nedenle mide asitliği bozulan (aklorhidri, antiasit kullanımı, gastrektomi) kişilerde geçiş daha kolaylaşır.

- Bol yiyecek-içeceklerle fazla sayıda (10^6 - 10^{11} bakteri) alınan bakterilerin hastalık oluşturması kolay olacaktır, ince barsağın alkali ve safıralı ortamında *Vibrio*'lar çoğalmaya başlarlar,

- ince barsak epitelini mukus tabakası korumaktadır, fakat bakterilerin salgıladığı müsinaz mukus bariyeri yıkar.
- Böylece *Vibrio*'lar adezyon veya kolonizasyon faktörleriyle epitel yüzeyine tutunurlar.
- Bakterilerin salgıladığı enterotoksin B kısmı ile GM1 gangliosidlere tutunur.

- Bu arada bakterilerin salgıladığı başka bir hücre dışı ürün nöraminidaz (veya siyalidaz) diğer tip gangliosidleri GM1 gangliosid haline çevirir.
- Böylece *V. cholerae*'nin enterotoksin moleküllerinin yararlanacağı çok sayıda gangliosid hazırlanmış olur.

- Enterotoksinin A ve B kısımları arasındaki sülfidril bağları kopar.
- A1 kısmı hücre içine girer ve adenilat siklaz enzimini aktive eder.
- Bu aktivasyon hücre içinde siklik AMP (cAMP) birikmesine neden olur.
- Bunun sonucunda da hücrelerden barsak lümenine bol sıvı ve elektrolit atılır.

- Lümende biriken sıvı aynı hızla geri emilemediğinden kusma ve diyare şeklinde dışarı atılır.
- Sıvı ve elektrolit kayıplarının miktarına göre hipotansiyon, hipovolemi, metabolik asidoz, hipokalemi gelişir.

- Hastalarda dehidratasyon belirtileri görülür. Erken dönemde tedavi edilmezse, ölüm görülebilir.
- Tüm bu değişikliklere karşın ince barsakta morfolojik değişiklikler yalnızca hafif konjesyon, goblet hücrelerinde hiperplazi ve mononükleer hücre inflamasyonudur.

- *V. cholerae* ile doğal infeksiyondan sonra bakterilerin çeşitli antijen yapılarına ve enterotoksine karşı antikolar gelişir.
- Somatik (O) antijenine karşı oluşan antikolar, ısıtılarak hazırlanan *V. cholerae* antijeni ile lam aglutinasyonu, vibriosidal test ve kompleman fikzasyon testi ile tesbit edilebilir.
- Kolera'dan sonra kirpik (H) antijenine karşı antikolar da gelişir. Ancak bu antikoların tanı değeri yoktur.

- Doğal infeksiyondan sonra somatik (O) antijene karşı oluşan erken yanıt IgM sınıfındandır.
- Doğal infeksiyon veya parenteral aşı antijenleri IgG yanıtı oluşturma eğilimindedir.
- Heriki yanıtta uygulamadan 7-14 gün sonra en üst noktasına ulaşırlar.

- **LABORATUVAR TANISI:**

- Kolera'da kesin tanı için *V. cholerae*'nin görülmesi ve kültürde üretilmesi gerekir.

- Laboratuvar tanı özellikle sporadik olgularda ve salgının başlangıcında önemlidir. Özellikle ilk olgunun tanısı çok önemlidir.

- *V. cholerae*'nin aranacağı klinik örnekler dışkı ve nadiren kusmuktur. Zorunlu hallerde rektal sürüntü de incelenebilir.
- Çok sulu, pirinç suyu görünümündeki balık kokulu tipik dışkı, kolerayı düşündürür. Ancak her olguda ve hastalığın her döneminde dışkıda tipik görünüm olmayabilir.

- Laboratuvar uzaksa
- peptonlu su veya Cary-Blair taşıma besiyeri kullanılır.



- Taşıma için uygun besiyeri bulunmazsa, ya da kırsal bölgelerde dışkı örnekleri 3x5 cm boyutlarında sterilize edilmiş kurutma veya süzgeç kağıdına emdirilerek temiz, kalın, naylon torbaların içinde kurumadan laboratuvara yollanır.

- Kolera dışkısı karanlık alanda incelendiğinde vibrio'ların kayan yıldızlar gibi sıçrayıcı, çılgın, tipik hareketleri gözlenir.

- Spesifik kolera serumları (Ogawa ve Inaba antiserumları) lam-lamel arasındaki örneğe damlatıldığında Vibrio'ların tamamen hareketsizleşmesi ile hızlı ve özgün tanı yapılabilir.
- Bu teste "immobilizasyon" testi denir. Kolera salgınları sırasında çok yararlıdır.

- *V. cholerae*'yi üretmek için çeşitli besiyerleri kullanılabilir. İzolasyon için barsak florasını inhibe edecek besiyerlerinin kullanılması daha elverişlidir.
- Son yıllarda izolasyonda en sık kullanılan besiyeri TCBS agardır.

- Daha sonra polivalan kolera antiserumları ile lam aglutinasyonu yapılır.
- Sonuç olumlu ise Ogawa ve Inaba antiserumları ile aglutinasyon yapılır.

- Kolera hastalığının tanısında serolojik testlerden yararlanılmaz.
- Geçirilmiş bir infeksiyon tanısı konulabilir. Hasta serumunda oluşan antikorlar ikinci haftadan sonra ölçülebilir düzeye ulaşır ve 6 ayda kaybolur.

- **TEDAVİ :**

- Kolera hastalığında tedavide esas, kaybedilen sıvı ile elektrolitlerin yerine konmasıdır.

- Tedaviye başlamak için mikrobiyolojik tanı beklenilmemelidir.

- Kaybedilen sıvının miktarı ve içeriği, etyolojiye dikkat edilmeyecek kadar önemlidir.

- Kaybolan sıvı ve elektrolitlerin çabuk ve uygun olarak verilmesi gereklidir.
- Uygun miktarda sodyum bikarbonat veya sodyum asetat ile potasyum klorür eklenmiş izotonik suyun damar içine verilmesi hayat kurtarıcıdır.

- Hastaların çoğu, tedaviye erken dönemde başlanıldığında sadece oral rehidratasyon sıvıları (ORS) ile düzelmektedir.
- Hastalıktan etkilenen toplumlarda ORS'nın nasıl karıştırılıp verileceği öğretilmelidir.

- Kolerada antibiyotik tedavisi ikinci plandadır. Kusmalar kesildikten hidrasyon sağlandıktan sonra başlanmalıdır.
- Diyare süresini kısaltacağı için antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Doksisisiklin (300 mg, tek doz), Tetrasiklin (4x500 mg, üç gün) veya TMP/SMX (2x160/800 mg, üç gün) önerilmektedir.

- **EPİDEMİYOLOJİ :**

- Kolera'nın rezervuarı insandır. Vektörü, ara konakçısı yoktur, insandan insana fekal-oral yolla bulaşır.

- Dışkıyla dışarı atılan *Vibrio*'lar içme ve kullanma sularına, pişirilmeden tüketilen yiyeceklere, sebze ve meyvelere, sütlere bulaşarak sağlıklı kişilerce ağız yoluyla alınır.

- *V. cholerae* durgun kuyu sularında 3-4 hafta yaşayabilir.
- Bu suları içenlerde birçok kişilerin bir anda hastalanması ile salgınlar patlak verebilir.
- Çiğ sebzeler, daha çok insan dışkısının gübre olarak kullanıldığı ve kanalizasyon sularının sulamada kullanıldığı bölgelerde bulaşırlar.

- Nemli yerlerde bırakılan bu sebzelerde *Vibrio*'lar, 4-7 gün canlı kalabilirler.
-
- Süt, meyve ve diğer besin maddeleri kolera taşıyıcısı olan insanların elleriyle ve sinek, böcek gibi artropodların mekanik taşımaları ile kirlenirler.

- Dışkılamadan sonra elle temizlik alışkanlığı olan ülkelerde, tuvaletten sonra ellerin sabunlanmaması nedeniyle, besin maddelerinin kirletilmesinde eller önemli rol oynar.



- Kolerada infeksiyonu belirtisiz veya hafif geçirenler ve taşıyıcılar hastalığın yayılmasında önemli rol oynarlar.
- Kolerada nekahat taşıyıcıları genellikle 50 yaşın altındadır ve hastalığı geçirdikten sonra birkaç ay (ençok bir yıl) bakteriyi dışkılıyla çıkarırlar.

- Bir yıldan daha uzun süre taşıyıcılık varsa kronik taşıyıcılık sözkonusudur. Genellikle yaşlılar uzun yıllar boyunca, zaman zaman bakteriyi dışkılarıyla atarlar.
- Kronik taşıyıcılarda bakteri genellikle safra kesesine yerleşmiştir.
- *V. cholerae* biyotip *El Tor* kolerasında taşıyıcılık oranı daha fazladır.

- Kolera *Vibrio*'larını alan herkes hasta olmaz. Konak organizmanın kişisel direnç faktörleri, mide asitliğinin düzeyi, alınan bakteri sayısı, bol yiyecek-içeceklerle alınmış olması, alınan bakterilerin virulansı hastalık gelişmesini belirler.

- Kolera hastalığı uluslararası bildirim zorunlu hastalıklardandır.
- Bildirim sorumluluğu Sağlık Bakanlığı'na aittir.

