

**MİKROORGANİZMALAR
ARASINDAKİ İLİŞKİLER,
NORMAL VÜCUT FLORASI,
VİRULANS FAKTÖRLERİ**

Erişkin insan vücudunda

- Yaklaşık olarak 10^{13} ökaryotik hücre
- Yaklaşık 10 katı mikroorganizma bulunur

MİKROORGANİZMALAR

- İster doğada olsun isterse gelişmiş organizmada, nadiren saf kültürler halinde bulunurlar.
- Çoğunlukla diğer mikroorganizmalarla etkileşim halindedirler

Mikroorganizmalar arasındaki ilişkiler

- Mutuallik (*Mutualismus*)
- Kommensallik (*Commensalismus*)
- Sinerjizm (*Synergismus*)
- Antibiyoz (*Antibiosis*)

Mikroorganizmalar arasındaki ilişkiler

Mutuallik (*Mutualismus*) yaşam

- Birliktelikten her iki mikroorganizmanın da yarar sağlamasıdır.
- Mikroorganizmaların herbirine “*mutual= yardımcı mikroorganizma*” denir
 - Ör: *Enterococcus faecalis* ile *Lactobacillus arabinosus* arasındaki beslenme temeline dayalı işbirliği(sintrofizm)

Mikroorganizmalar arasındaki ilişkiler

- Kommensallik (*Commensalismus*)
 - Birliktelikten mikroorganizmalardan biri yarar sağlarken diğeri ne yarar sağlar nede zarara uğrar .
 - Yarar sağlayan mikroorganizma "*kommensal* = *sığıntı mikroorganizma*" olarak anılır.
 - Ör: Ortamda bulunan aerob-fakültatif anaerob bakterilerin, oksijeni tüketerek anaerob bakteriler için uygun bir ortam sağlaması

Mikroorganizmalar arasındaki ilişkiler

■ Sinerjizm (*Synergismus*)

- Mikroorganizmaların ortaklaşa gerçekleştirdikleri etkinin, ayrı ayrı gösterebildikleri etkilerin toplamından daha fazla olmasıdır.
 - Ör: *Treponema vincenti* ile *Fusobacterium nucleatum* ağız florasında denge içinde zararsız halde bulunurlarken vücut direncinin kırıldığı durumlarda "Vincent anjini" yaparlar

Mikroorganizmalar arasındaki ilişkiler

- Antibiyoz (*Antibiosis*)
 - Mikroorganizmalardan birinin ortamda bulunmasının diğer mikroorganizma için zararlı etkiler doğurabilmesidir.
 - Ör: Bazı bakteriler buldukları ortama aynı veya yakın türdeki bakteriler üzerinde inhibitör veya öldürücü etki yapabilen “antibiyotik” özellikteki toksik maddeler veya aynı ya da yakın türdeki bakteriler üzerinde öldürücü etki yapan “bakteriosinler” salarlar.

VÜCUT FLORASI

- Kalıcı flora
- Geçici flora

Kalıcı flora

- Buldukları ortamlardan çeşitli nedenlerle uzaklaştırılsalar bile kısa bir süre sonra tekrar çoğalarak o florada yer alan üyelerdir.

Geçici flora

- Florada birkaç saatten birkaç güne kadar kaldıktan sonra değişen veya kaybolan mikroorganizmalarca oluşturulan floradır.

Normal floranın kökeni

- Doğumdan önce fetusta bakteri bulunmaz
- Yeni doğanda mikrobiyal kolonizasyon yüzeyel temas inhalasyon sonucu
- Mikroorganizmalar hızla çoğalarak ilk florayı oluşturur
- İlk flora birkaç gün-birkaç hafta içinde stabil hale gelir.
- Vücudun değişik bölgeleri kendi çevre koşullarına uygun mikroorganizmalarla kolonize olur.

Floradaki mikroorganizmaların kolonizasyonlarında rol oynayan faktörler

- Oksijen miktarı
- Bağlanma için uygun reseptör varlığı
- Lokal pH değerinin uygunluğu
- Gıda maddelerinin varlığı
- Aynı ortamdaki diğer mikroorganizmaların etkisi
- Konağın immün cevabı

MİKROBİAL FLORA

- Üst solunum yolları, Kolon ve deride; yoğun
- Özofagus, mide ve alt üriner sistemde; daha az sayıda mikroorganizma içerirken,
- Kan, BOS, idrar, endotelyal dokular normal koşullarda mikrobial floraya sahip değildir ve sterildir

KİŞİSEL NORMAL FLORA

Yaşam boyunca

- Genel sağlık koşulları
- Beslenme
- Hormonal aktivite
- Yaş ve vb. faktörler

Minimal değişkenlikler gösterebilir

Aynı Çevrede Yaşayanlar

- Yıkanma,
- Beslenme,
- Hijyenik alışkanlıklar
- Yaşam koşulları

gibi faktörlere bağlı olarak benzer floraya sahip olurlar.

İnsan dokusu ve normal flora ilişkisi

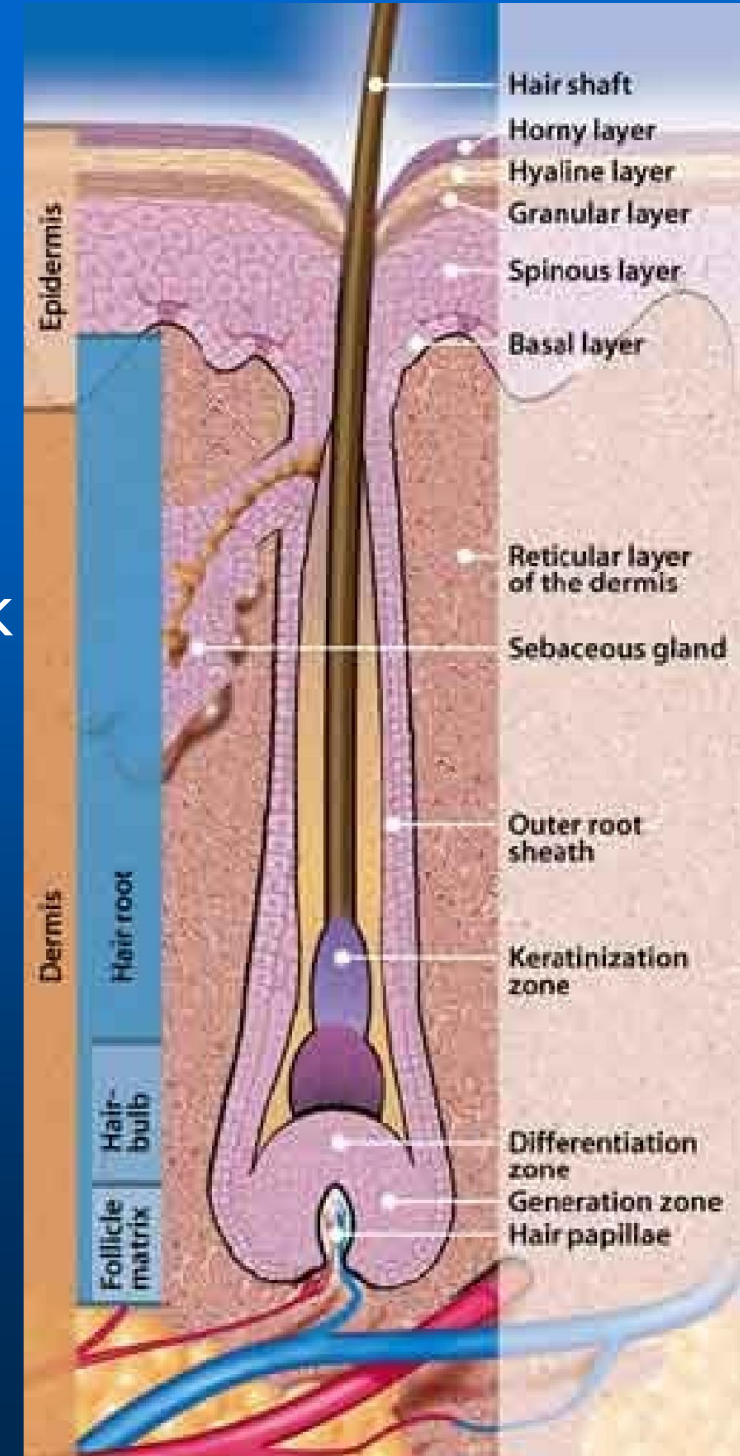
- Mikropsuz (*gnotobiyotik*) yaşam
- Normal flora mikroorganizmalarının özellikleri
- Antimikrobiyal maddelerin üretilmesi
- Vitaminlerin sentezi

İnsan vücudunda normal floranın dağılımı

- Bakteriler (*en yüksek oranda*)
 - Funguslar (*özellikle maya türünde olanlar*)
..... (*daha az*)
 - Protozoonlar..... (*daha az*)
 - Virüsler
- (*normal flora içerisinde pek düşünülmez*)

Deri Normal Florası

- Doğal floranın büyük bölümü *stratum corneum* ve kıl follüküllerinin üst bölümünde yerleşir
- Kıl follüküllerinin daha derin bölümleri ve yağ bezleri kalıcı florayı oluşturacak az sayıda mikroorganizma için rezervuar görevi yapar
- Sağlı derinin mikrobial florası derininki gibidir
- Derinin iyi temizlenmesi (yıkama) ile floradaki bakteri sayısı %90 azalır



Derimiz

- Deri yaklaşık olarak 1.5 metre kare alana sahip vücudun en büyük organıdır
- Normal insan derisi bölgelere göre farklı oranda aerobik mikroorganizma barındırır
 - Kafa derisinde 1×10^6
 - Aksillada 5×10^5
 - Karın üzerinde 4×10^4
 - Önkolda 1×10^4 cfu/cm²
- Sağlık personelinin ellerindeki toplam bakteri sayısı
 - 3.9×10^4 - 4.6×10^6

Deride mikrobiyal kolonizasyonu belirleyen faktörler

- Kuruluk
 - nemli bölgelerde 10^6 CFU/ cm²
 - Aksilla (koltuk altı), ayak parmaları arası, perine
 - kuru bölgelerde 10^2 - 10^4 CFU/ cm²
- Düşük pH (pH 3-5 , *Nemli bölgelerde pH daha yüksek*)
- İnhibitör maddeler
(lizozim , uzun doymamış yağ asitleri)
- Çevre faktörleri

Deri Normal Florası

Bakteriler

- Koagülaz negatif stafilokok türleri
- *Corynebacterium*
- *Atipik mycobacteria'lar*
- *Staphylococcus aureus* (%5-24),
- *Bacillus* ve *Clostridium* türü sporlu basiller,
- Alfa ve non hemolitik streptokoklar
- Enterokoklar
- *Micrococcus* türleri
- *Propionibacterium acnes* ve *Peptococcus spp.*
- *Gram negatif enterik basiller* ve *Acinetobacter spp.*

Funguslar

- *Candida* türleri, *Torulopsis glabrata*, *Pityrosporum orbiculare*, *Pityrosporum ovale*
- *Dermatofitler*

GÖZÜN (*KONJEKTİVAL*) NORMAL FLORASI,

Deriden kaynak aldığı düşünülmele birlikte
konjektiva

- Lakrimal sıvının mekanik olarak yıkama özelliği
- Lakrimal sıvının lizozomal aktivitesi ile

SINIRLI SAYIDA BAKTERİ İÇERİR

Göz (*Konjektival*) Flora

- Koagulaz negatif stafilokoklar
 - (*S. epidermidis*)
- *Corynebacterium* türleri,
- *Neisseria* türleri,
- *Streptococcus pneumoniae*,
- *Staphylococcus aureus*
- *Moraxella* türleri
- *Hemophilus parainfluenzae*

Üst Solunum Yollarında Mikrobiyal Kolonizasyonu Etkileyen Faktörler

- Mukus
- Silier ritmik hareket
- Ağızdaki asit salgılar
- Lizozim
- Mikroorganizmaların adezyon yeteneği

Üst Solunum Sistemi Normal Florası (Burun-Nasofarinks)

- Koagulaz negatif staphylococcus
- *Corynebacterium*
- *Staphylococcus aureus* (%20-50)
- *Branhamella catarrhalis*
- *Streptococcus pneumoniae*
(*Pneumococcus*)
- *Haemophilus, Micrococcus*

Oral florada

- Dil üzerinde 10^8 / ml ,
- Dental plaklar 10^8 / mg m.o. içerir
- Doğumdan sonraki ilk iki gün içerisinde sadece *Streptococcus salivarius* bulunur
- Dişler çıkana kadar floradaki m.o. çoğu aerob veya fakültatif anaerob bakterilerdir.
- İlk diş görüldüğünde; *Bacteroides* ve *Fusobacteriumlar* gibi zorunlu anaeroplara daha belirgin hale gelir
- Diş çürümelerinin en önemli etken *Streptococcus mutans*. Etken diş yüzeyinde bulunur.

ORAL KAVİTE

SALYADAKİ,

- NON SPESİFİK DEFANS FAKTÖRLER:
Lizozim, Laktoferrin, Yüksek mol ağırlıklı proteinler (müsin, fibronektin, β -2 mikroglobulin, histidin)
- IMMUN FAKTÖRLER : PMNL(Polymorphonuclear Leukocyte) ve Immunglobulinler

KONTROLÜ ALTINDADIR

Üst Solunum Sistemi Normal Florası (Oral kavite ve Pharynx)

- Alfa hemolitik Streptokoklar (%30-60),
- Non hemolitik streptokoklar, *S.pneumoniae*
- Koagulaz negatif stafilokok, micrococcus'lar
- Non patojen Neisseria'lar ve Haemophilus türleri
- Difteroidler, *S.viridans*, Non A grubu beta hemolitik streptokok
- *S. mitior*, *S.mutans*, *S. salivarius*, *S. sanguis*
- Veillonella, Actinomyces , Laktobasiller,
- Bacterioides, Fusobacterium, Peptococcus ve Peptostreptococcus
- Spirochetes'ler
- Candida albicans ve diğer mayalar(%10-15)
- *Escherichia coli*, Klebsiella spp ve diğer enterik Gram (-) basiller

Alt Solunum Sistemi Normal Florası (*Larynx, Trachea, Bronşlar, Akciğer ve Plevra*)

- Genellikle sterildir

Orta kulak ve Sinüsler

- Genellikle sterildir

Dış Kulak Normal Florası

- Deri florası üyeleri
(*Stafilokok, streptokok, difteroidler*)

GASTRO İNTESTİNAL SİSTEM FLORASI ,

- Mide sıvısı < 10 mikroorganizma /ml içerir
(gıdaların sindirimi sırasında sayı 10^3 - 10^6 bakteri/ml)
- İnce barsak florası , $< 10^3$ bakteri / ml
- Kalın barsak florası , Organizmada en fazla mikroorganizma (10^{14} mikroorganizma / gram feçes) bulunduran bölgedir.
- Feçesin ağırlığının %10-20'si , kuru ağırlığının %50-60'ı mikroorganizmadır
- Farklı, >300 mikroorganizma türü içerir, $> \%95$ 'i zorunlu anaeroptur.

Kalın barsaktan mikrobiyal atılımı etkileyen faktörler

- Peristaltizm
- Barsak epitel hücrelerinin dökülmesi (desquamasyon)
- Mukus
- İmmün sistem (salgısal IgA)
- Dış faktörler

Gastrointestinal sistem florası

- Mide: **Laktobasiller** ve çeşitli maya türleri
- Duodenum: **laktobasiller**
- Jejenum: **Enterokoklar, laktobasiller ve difteroidlerdir.**
Candida albicans
- *İleum*: **Anaerobik bakteriler ve enterobakteriler**
- Kalın barsaklar: ***Bacteroides* ve *Fusobacterium* türleri,**
Prevotella melaninogenicus, Bifidobacterium,
Eubacterium, Clostridium spp., Lactobacillus spp.,
Actinomyces, Anaerob koklar, Difteroidler, Enterokok,
Escherichia, Proteus, Klebsiella ve diğer fakültatif
anaerop enterik bakteriler, Stafilokoklar, Non-A grub
streptokoklar, *Pseudomonas aeruginosa, Spirochet'ler,*
Atipik mikobakteriler, Trichomonas hominis, Entamoeba,
Endolimax ve *Iodamoeba* türleri , *Candida albicans* ve
diğer mayalar

Kolon florasında

- Anne sütü ile beslenen infantlarda,
Bifidobacterium
- Mama ile beslenenlerde,
Laktobasiller
- Katı beslenme / yetişkin tip beslenmeye
geçildiğinde, Gram negatif bakteriler
(*Bacterioidesler*)

YOĞUN OLARAK BULUNURLAR

Normal barsak florasını etkileyen faktörler;

- Stres
- Yüksekliğe bağlı basıncın değişmesi
- Açlık
- Diare'ye bağlı barsak içeriğinin hızlı hareketi
- Antibiyotik kullanımı
- Safra asitleri salınımı
- Beslenme alışkanlığı
- Antikor varlığı

Genitoüriner Sistem Normal Florası

Üretralarının distal bölümü ve meatus'ta

- Koagülaz negatif stafilokoklar, non hemolitik streptokoklar, *Corynebacterium* ve *Ureaplasma* türleri ,*Mycobacterium smegmatis*

Üst üretral bölgede,

- Üretral mukozanın bazı antibakteriyel etkileri,
- Üretra epitelinin idrar tarafından sık sık yıkanarak mekanik temizliği az sayıda bakteri görülür

KADIN GENİTAL FLORASI,

- YAŞ
- YAŞAM TARZI
- MENSTRÜEL SİKLUŞ' a göre değişir

Floraya hakim bakteriler

- Yeni doğan kız çocukları ile adolesan çağdan menapoza kadar vajinal pH, asidik olup;
L. acidophylus (Doderlein basili)
- Pubertadan önce ve menapozdan sonra ovarial aktivite yokluęundan vajinal pH, alkali olur ve Normal cilt florasi bulunur

KADIN GENİTAL FLORASI

Vulva ve Vajinal florada

- *Lactobacillus acidophylus* (Döderlein basilleri), *Gardnerella vaginalis*, *Bacterioides* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Eubacterium* spp.
- Enterik basiller, Stafilokoklar, *Candida* türleri, *Torulopsis glabrata* ve *Geotrichum candidum* gibi maya türleri ve *Trichomonas vaginalis* nadiren
- B grubu beta hemolitik streptokoklar (*S. agalactiae*), *Corynebacterium* spp, *Neisseria* spp. *Mycoplasma hominis*

SAĞLIKLI İNSANLARIN

- Kan, Endokardium
- BOS, Menings
- Kemik ve Eklemler, Synovial sıvı
- İdrar kesesi, Üreterler, Böbrekler
- Uterus, Fallopian tüpleri, Prostat ,Epididymis
- Karaciğer, Safra kesesi ve Periton
- Diğer Organ ve Dokuları

NORMAL KOŞULLARDA STERİLDİR

VİRULANS FAKTÖRLERİ

İnfeksiyon etkeni mikroorganizmalar için zorunlu aşamalar

Aşama	Gerekli mekanizma	Olay
Konak organizmaya giriş ve tutunma	Doğal korunma ve temizlenme mekanizmalarından kurtulma	İnfeksiyonun başlaması
Vücutta lokal ya da genel yayılım (invazyon) ve çoğalma	Lokal savunma mekanizmalarından kurtulma	Yayılma
Konak savunmasından kaçış	Konağın bağışıklık ve diğer savunma mekanizmalarından kurtulma	Mikroorganizmanın konak savunmasına yanıtı
Vücut dışına atılma	Uygun bir çıkış yolu	Bulaşma

Tanımlar:

İnfeksiyon: Hastalık etkeni mikroorganizmaların insan organizmasında çoğalması.

Patojen: Hastalık oluşturabilen mikroorganizma.

Fırsatçı (oportünist) patojen: Yalnız direnci düşük konaklarda infeksiyon oluşturabilen mikroorganizma.

Virulans: Patojenliğin derecelerini ifade eden terim.

Koch Postulaları

- 1-** Belirli bir patojen, belirli bir hastalığın ortak klinik semptomlarını gösteren tüm olgularda bulunmalıdır.
- 2-** Patojen mikroorganizma hastalardan alınan uygun örneklerden in-vitro izole edilebilmelidir.
- 3-** Saf kültür halindeki mikroorganizma duyarlı bir deney hayvanına inoküle edildiğinde tipik hastalık belirtileri oluşturulmalıdır.
- 4-** İnfekte edilmiş olan deney hayvanından aynı mikroorganizma yeniden izole edilebilmelidir.

Moleküler Koch Postulaları

- 1-** Patojen mikroorganizmada aranan özellik, bu türün non-patojen (patojen olmayan) suşlarında bulunmamalıdır.
- 2-** Patojen mikroorganizmada bulunan virulans geni (ya da genleri) inaktive edildiğinde suşun patojenliğinde belirgin azalma olmalıdır.
- 3-** Aynı infeksiyonu taşıyan hastalardan izole edilen suşlarda aynı virulans genlerinin eksprese olduğu belirlenmelidir.

İnfeksiyon Etkenlerinin Saptanmasında Moleküler Kılavuz

- 1-** Çoğu infeksiyon hastalığı olgusunda (özellikle belirgin patoloji saptanan anatomik bölgelerde) etken olduğu düşünülen patojene özgül nükleik asit (NA) dizileri belirlenebilmelidir.
- 2-** Sağlıklı kontrol bireylerde düşünülen patojenin NA dizilerine rastlanmamalıdır.
- 3-** Tedaviden (iyileşmeden) sonraki dönemde patojenin NA dizisinin kopya sayısı azalmış olmalıdır.
- 4-** Etken patojene özgül NA dizilerinin saptanması, etkenin morfolojisi, patogenezi, klinik bulgular ve konağın immün yanıtı ile desteklendiğinde, etken-hastalık ilişkisinin belirlenmesindeki doğruluk oranı yükselir.

Hareketli genetik elementlerdeki genlerde kodlanan bazı virulans faktörleri

Bakteri türü

Virulans faktörü

Plazmitte kodlanan

E.coli

Diyare oluşturan, ısıya duyarlı ve dirençli enterotoksinler

Shigella spp.

Mukozal invazyonda rol oynayan aderans faktörleri

B.anthraxis

Kapsül (bir plazmitte)
Ödem faktör, letal faktör, koruyucu antijen (başka bir plazmitte)

Fajda kodlanan

C.botulinum

Paraliziye neden olan botulinum toksini

C.diphtheriae

Difteri toksini

V.cholerae

Şiddetli diyareye neden olan kolera toksini

Bazı bakterilerde bulunan patojenite adacıkları

Bakteri türü	PAI adı	Virulans özelliği
E.coli	PAI536	Alfa hemolizin, fimbriya
E.faecalis	NPm	Sitolizin, biyofilm üretimi
S.aureus	SaPI1	Toksik şok sendromu toksin-1, enterotoksin
S.aureus	SCCmec	Metisiline ve diğer antibiyotiklere direnç

Bakterilerde virulans genlerinin regülasyonu

- 1- Operatör ve regülatör genler
- 2- Sinyal sistemleri
- 3- Dış ortam koşulları

Sinyal sistemleri

- Sinyal molekülleri aracılığı ile çalışır.
- Bu moleküller açıl homoserin laktonlar (AHL)'dir.
- AHL'ler "quorum sensing"-çoğunluğu algılamayı sağlar.
- AHL'lerce uyarılan bakteri hücrelerinde virulans genleri eksprese olur ve virulans faktörleri sentez edilir.
- Son yıllarda çeşitli quorum sensing inhibitörleri tedavide kullanılabilirlik yönünden araştırılmaktadır.
- Biyofilm oluşumu quorum sensing ile regüle edilir.

Bakteriyel virulans faktörlerinin regülasyonunda rol oynayan dış ortam koşulları

Sıcaklık değişimleri

pH deęişimleri

Demir iyonları oranı

Kalsiyum iyonları oranı

Ozmolalite

Besin varlığı

Bakteriyel adezinlerin sınıflandırılması

- a) Fimbriyalar (fimbriyal adezinler)
- b) Afimbriyal adezinler
- c) Hidrofobik adezyon
- d) Biyofilm
- e) Fibriler yapılar

A Fimbriyal (Pilus) Adhezyon

