

ENFEKSİYON HASTALIKLARINA GİRİŞ (2 ders saati)

Yard. Doç. Dr. Bilgin ARDA

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

Tel: 3903304, E posta: arda@med.ege.edu.tr

Bu Derse Girmeden Önce Bilinmesi Gerekenler:

1. Enfeksiyon etkenleri, bulaşıcı hastalıklar ve bunları etkileyen faktörler
2. Enfeksiyon etkenlerinin bulaşma yolları ve enfeksiyon zinciri
3. Epidemiyolojide sık kullanılan kavramlar
4. Ülkemizde sık görülen enfeksiyon hastalıkları
5. Ekolojik denge ve sağlık
6. Enfeksiyon hastalıklarına genel yaklaşım (3.sınıf ders kurulu.kliniğe giriş)
7. Bakteriyel hastalıkların patolojisi
8. Viral hastalıkların patolojisi
9. Vücudun savunma sisteminin hücresel düzeni
10. Enfeksiyon hastalıklarına karşı bağışık yanıt mekanizmaları
11. İmmün sistemin aktivasyonu ve antijene özgül immün yanıtın oluşması

Kaynak:

1., 2. ve 3. Sınıf ders kurulları Tıbbi Biyoloji ve Mikrobiyoloji ders notları

2.sınıf 7.ders kurulu ve 3.sınıf ders kurulu Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları derslerine bakınız

Amaç:

Enfeksiyon hastalıklarındaki bazı tanımlar, bulaşma yolları, etkene, konağa ve çevreye ilişkin faktörler ile genel belirti ve bulgular konusunda bilgi kazandırılması

Enfeksiyonlara karşı konak savunmasında yer alan özgül olmayan ve etkene özgül bağışık yanıt mekanizmaları konusunda bilgi kazandırılması

Öğrenme Hedefleri:

Bu dersin sonunda öğrenci:

1. Enfeksiyon hastalıklarına ilişkin sık kullanılan terimlerden en az 10'unu eksiksiz tanımlayabilecektir.

2. Enfeksiyon hastalıklarının bulaşma yollarını eksiksiz sayabilecek ve her biri için en az 3'er örnek gösterebilecektir.
3. Enfeksiyon oluşumundaki basamakları eksiksiz sıralayabilecektir.
4. Enfeksiyon hastalığının dönemlerini sırasıyla ve eksiksiz sayabilecektir.
5. Enfeksiyon hastalıklarının sonuçlarından en az 3'ünü sayıp tanımlayabilecektir.
6. Enfeksiyon hastalıklarının oluşumunda etkili konağa ait faktörlerden en az 5'ini sayabilecek ve örnekleyebilecektir.
7. Enfeksiyon hastalıklarının oluşumunda etkili etkene ait faktörlerden en az 3'ünü sayabilecek ve örnekler üzerinde açıklayabilecektir.
8. Endotoksin ve ekzotoksini tanımlayabilecek ve her birine ait 3 özelliği belirtebilecektir.
9. Enfeksiyon hastalıklarının oluşumunda etkili çevreye ait faktörlerden en az 5'ini sayabilecek ve örnekleyebilecektir.
10. Enfeksiyon hastalıklarının belirti ve bulgularından her sisteme ait en az 3'er tanesini sayabilecektir.
11. Enfeksiyonlara karşı konak savunmasında önem taşıyan ve etkene özgül olmayan savunma mekanizmalarından en az 5'ini sayıp tanımlayabilecektir.
12. Deri-mukoza bütünlüğünü bozan durumlardan en az 5'ini sayabilecektir.
13. Yangının oluşumunda rol alan elemanları eksiksiz sayabilecektir.
14. Yerleşik florada yer alan mikroorganizmalardan buldukları bölgelere göre en az 3'ünü sayabilecektir.
15. Fagositoz işleminin basamaklarını şekil üzerinde eksiksiz gösterebilecektir.
16. Interferonu ve tiplerini tanımlayabilecek, konak savunmasındaki önemli 3 işlevini sayabilecektir.
17. Etkene özgül bağışık yanıt mekanizmalarını eksiksiz sayabilecektir.
18. Sıvısal bağışık yanıt oluşumunun basamaklarını şekil üzerinde sırasıyla ve eksiksiz gösterebilecektir.
19. Hücresel bağışık yanıt oluşumunun basamaklarını şekil üzerinde sırasıyla ve eksiksiz gösterebilecektir.

ENFEKSİYON HASTALIKLARINA GİRİŞ

Epidemiyoloji genel olarak bir toplumda sağlık ve hastalık göstergelerine dayanarak o toplumun sağlıkla ilgili durumunu ve hastalıkların dağılımını, yaygınlığını inceleyen bir bilimdir. Epidemiyolojide sağlık ve hastalık durumları belirlenirken kişi, yer ve zaman özelliklerinden yararlanılır. Bir hastalık hangi kişilerde (cins, ırk, yaş, sosyoekonomik grup, kültür, din, meslek grubu), nerede (hangi coğrafi bölge, şehir, kırsal kesim, ülke, kurum) ve ne zaman (hangi ay, mevsim, yıl, hangi periyodik aralıklarla) görülmektedir? İncelemelerin bu özelliklere dayandırılarak yapılması, sağlık sorunu veya hastalığın tüm boyutlarıyla tanımlanmasını sağlar ve çözümü konusunda ipuçları verir.

Enfeksiyon hastalıkları epidemiyolojisi genel epidemiyolojiden biraz farklı olarak bazı göstergeler ve terminoloji içerir. Ayrıca enfeksiyon hastalıklarının diğer hastalıklardan ayrılan bazı özellikleri bir parça farklı bir bakış açısını gerektirir.

Enfeksiyon hastalıklarının diğer hastalıklardan farklı olan yönleri şunlardır: Enfeksiyon hastalıkları, bir başka canlının vücudumuzda meydana getirdiği hastalıklardır. Burada vücudumuz konak, hastalığı meydana getiren de konaktan daha küçük bir canlı (virüs, bakteri, mantar, protozoon, helmint) dir. Bu canlıya enfeksiyon etkeni, etyolojik ajan, enfeksiyon ajanı, enfeksiyöz ajan, ajan patojen, parazit gibi isimler verilir. Bugün birçok hastalığın kesin etyolojisi bilinmezken enfeksiyon hastalıklarının etyolojisi bilinmektedir. Enfeksiyon hastalıklarının patogeneğinde farklılıklar vardır; kişinin immün sistemi doğrudan doğruya patogeneşte ve hastalığın seyrinde etkili olur. Bir diğer fark enfeksiyon hastalıklarının genel olarak bulaşıcı özellikte oluşlarıdır. Enfeksiyon hastalıklarının çoğunluğu salgınlara yol açar. Zaten epidemiyoloji uzun yıllar yanlış olarak salgın bilimi olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyon hastalıklarının birçoğunda bağışıklık gelişmesi söz konusudur ve son olarak enfeksiyon hastalıklarının bir bölümünden aşılama ve kemoprofilaksi ile korunmak mümkündür.

Enfeksiyon hastalıklarının diğer hastalıklardan farklı olan bu özelliklerine ilişkin terminoloji ile epidemiyolojide kullanılan bazı hızlar aşağıda tanımlanmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ VE ENFEKSİYON HASTALIKLARI İLE İLGİLİ TERİMLER

Atak hızı: Bir enfeksiyon ajanına maruz kalanlar arasında hastalananların oranıdır. Belirli bir toplumda (örneğin bir salgın sırasında) hastalanan kimselerin nüfusa oranı şeklinde ifade edilir.

Sekonder atak hızı: Bulaşıcı bir hastalığın daha çok aile (veya okul gibi kurumlar) içindeki yayılma hızını göstermek için geliştirilmiş bir ölçüttür.

Atak hızları enfeksiyondan enfeksiyona değişir. Örneğin epidemiler sırasında influenza atak hızı geniş topluluklarda %15-25 arasında iken kapalı topluluklarda %40 veya daha yüksek olabilir. Oysa şiddetli epidemilerde bile kolera atak hızı %1-2'yi geçmez.

Atak hızı bulaşıcılık/bulaştıncılığın göstergesidir. Bulaşma yolu atak hızını etkiler.

Prevalans hızı : Bir toplumda herhangi bir zamanda saptanan belirli bir hastalığın tüm toplum nüfusuna oranı olup 100'de veya 1000'de olarak ifade edilir. Belirli bir anda yapılan bir tesbiti ifade eden prevalans nokta prevalansı olarak, belirli bir periyotta tesbit edilen olguların prevalansı da periyod prevalansı olarak tanımlanır. Enfeksiyon hastalıkları genel olarak kısa sürdüğü için prevalans hızı pek kullanışlı değildir. Örneğin streptokoksik anjin, İnfluenza ya da kolera prevalansı eğer uygun mevsimlerde araştırılmazsa çok yanıltıcı sonuçlar verir. Ancak serolojik taramalarla seroprevalans çalışmaları yapılabilir. Burada kişinin serolojik durumu pek çok enfeksiyon için uzun süre veya bazen ömür boyu değişmeyeceğinden enfeksiyonun sıklığı hakkında çok iyi fikir verir. Prevalans hızı uzun süren tüberküloz ve lepra gibi enfeksiyonlar için kullanılabilir.

İnsidans hızı: Bir toplumda belirli bir zaman periyodunda yeni olguların o toplumun nüfusuna oranını belirtir ve 1000'de ya da 100.000'de olarak ifade edilir. Genel olarak yıllık insidanslar hesabedilir. İnsidans, çeşitli yaş veya cinsiyet gruplarına özel olarak hesabedilebilir. Oranlama yaparken payda kısmına gruptaki tüm kişilerin değil de yalnız duyarlı olanların toplamı konursa hastalığın gerçek görülme sıklığını söylemek mümkün olabilir.

Mortalite hızı: Toplumda belirli bir hastalıktan ölüm oranını ifade eder. Bir hastalıktan ölenlerin tüm nüfusa oranı biçiminde ifade edilebilir.

İndeks olgu: Bir aile, kurum veya toplumdaki ilk enfeksiyon olgusu olup diğerleri için enfeksiyon kaynağı oluşturabilir.

Enfeksiyon dozu: Bir enfeksiyonun ortaya çıkabilmesi için vücuda girmesi gereken mikroorganizma sayısıdır. Her enfeksiyon hastalığı için bu sayı değişir. Deneklerin % 50'sini hastalandıran doz, enfektif doz 50 (ID50) olarak tanımlanır.

Enfeksiyon dozları mikroorganizma türüne göre değişir, örneğin, şigeloz için 10^{1-2} , amipli dizanteri için 10^1 , kolera için 10^8 , tularemi için 10-50 bakteri gibidir.

Enkübasyon periyodu: Bir enfeksiyöz ajanın vücuda girişinden hastalık belirtilerinin

ortaya çıkışına kadar geçen süredir. Süre enfeksiyon dozu ile ilişkilidir, yüksek doz genellikle kısa inkübasyona neden olur. Enkübasyon süreleri ifade edilirken ortalama süre, minimum ve maksimumu ile birlikte ifade edilir.

Enfeksiyon ve enfeksiyon hastalığı: Enfeksiyon bir enfeksiyöz ajanın vücuda girip çoğalmasdır. Bu sırada hastalık belirtileri ortaya çıkmayabilir. Buna subklinik, asemptomatik veya inaparan enfeksiyon denir ve laboratuvar tetkikleri ile enfeksiyon varlığı gösterilebilir. Eğer enfeksiyonla birlikte hastalık belirtileri de oluşursa enfeksiyon hastalığından söz edilir.

Etken mikroorganizma ile karşılaşma sonrası gelişebilecek olasılıklar: mikroorganizma konağı terk eder, konak tarafından yok edilir, konağa zarar verir veya latent olarak varlığını sürdürme şeklinde olabilir. Bu olasılıklar sonrasında konakta: hastalık oluşmaması, ölüm, taşıyıcılık, bağışıklık, bağışıklık oluşmaması şeklinde sonuçlanabilir.

Bulaştırıcılık süresi (Enfeksiyöz periyod): Bir enfeksiyon hastalığının seyrinde hastalığın bir başkasına bulaştınlabildiği süreyi ifade eder. Bu süre enfeksiyondan enfeksiyona değişir. Bazı enfeksiyonlarda enkübasyon ve prodrom dönemi, bulaştıncılığın daha fazla olduğu dönemlerdir. Örneğin, hepatit A'da bulaştıncılık periyodu enkübasyon döneminin son haftası ve sarılık ortaya çıktıktan sonraki bir kaç gün boyunca devam eder. Kızamıkta prodrom döneminden itibaren başlayan bulaştıncılık periyodu döküntünün görülmesini takiben ortalama 4 gün daha sürer. Streptokoksik anjinde bulaştıncılık periyodu tedavi edilmeyen olgularda 10-21 gündür. Uygun penisilin tedavisi ile bulaştırıcılık genellikle 24 saatte ortadan kalkar.

Taşıyıcı (Portör): Enfekte bir kişinin bir enfeksiyon ajanını hastalık belirtileri göstermeksizin etrafa bulaştırmasıdır. Taşıyıcılık çeşitli biçimlerde olabilir, inaparan enfeksiyon geçiren kişilerdeki asemptomatik veya sağlıklı taşıyıcılık şeklinde olabilir; ya da inkübasyon dönemi ve konvelesan dönemi taşıyıcılığı şeklinde olabilir. Bu taşıyıcılık kısa sürebilir veya kronik şekle dönüşebilir.

Taşıyıcılığın söz konusu olduğu mikroorganizmalardan en iyi bilinenleri *S.typhi*, *hepatit B virus*, *Vibrio cholerae* (özellikle El Tor), *Shigella türleri*, *A grubu streptokok*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria meningitidis*'dir.

Toplum bağışıklığı: Bir toplumdaki salgınları önleyecek bağışıklık düzeyine toplum bağışıklığı denir. Aşılama yolu ile elde edilebilecek bir toplum bağışıklığı o enfeksiyonun eradike edilme olasılığını da beraberinde getirir, çiçek enfeksiyonunun yeryüzünden eradike edilmesi gibi.

Rezervuar ve kaynak: Rezervuar, genel olarak bir patojenin içinde yaşadığı, çoğaldığı ekolojik yuvadır. Bunlar insan, hayvan, artropod, bitki, toprak ve sudur. Tatlı su gölleri *Legionella*'ların, tarla faresi ve küçük kemiriciler muhtemelen *Borrelia*'nın rezervuarlarıdır. Toprak, *Clostridium* sporları ve bazı sistemik mikoz etkenlerinin sporlarının rezervuarıdır, Himalaya ve Kayalık Dağlar'daki kemirici toplulukları *Yersinia pestis*'in rezervuarıdır.

Kaynak ise konağın enfeksiyon etkenini aldığı kişi veya objedir. Kızamıklı hasta ya da salmonella ile kontamine tavuk gibi.

Zoonoz: Doğal koşullarda vertebrali hayvanlardan insanlara geçebilen enfeksiyonlardır. Salmonella enfeksiyonlarının çoğunluğu, kuduz, bruselloz, şarbon, tularemi, veba zoonotik enfeksiyonlardır. Artropodlarla insandan insana bulaşan ancak hayvan rezervuarı bulunmayan enfeksiyonlar zoonoz değildir.

İzolasyon (Tecrit): Enfekte kişinin bulaştıncılık periyodu süresince sağlıklı kişilerden ya da diğer hastalardan ayrılmasıdır. Mutlak izolasyon gerektiren hastalıklar sınırlıdır. Örneğin pnömonik vebalı hastalar antibiyotik tedavisinin ilk 2 günü boyunca, kuduzlu hastalar hastalık süresince mutlak izolasyona alınırlar.

Karantina: Bir enfeksiyon ajanı ile temas eden ya da temas etmiş olma olasılığı olan kişinin (ya da evcil hayvan) hastalık için geçerli olan en uzun inkübasyon dönemi boyunca gözlem altında tutulması ve diğer insanlarla temasının engellenmesidir. Örneğin bubonik veya pnömonik vebalı hasta ile temas etmiş kişiler 6 gün süre ile karantinaya alınır. Sürülerinde kuduz görülen köyler 6 ay süresince karantinaya alınır ve köye hayvan giriş çıkışı engellenir. DSÖ bugün karantinayı veba, sarı humma ve kolera için önermektedir.

Sürveys: Belirli bir hastalığın varlığının sistematik veriler toplanarak incelenmesi ve izlenmesidir.

Endemi: Bir enfeksiyonun bir toplumda belirli ya da alışılmış sıklıkta görülmesini ifade eder. Örneğin kolera Ganj deltasında, sıtma Çukurova bölgesinde endemiktir.

Epidemi: Salgın anlamına gelir. Bir hastalığın belirli bir coğrafi bölgede ve belirli bir zaman periyodunda her zaman görüldüğünden daha fazla görülmesidir. Epidemi tanımını yapabilmek için hastalığın o bölgede daha önceki prevalans ve insidansını bilmek gerekir. Olgu sayısının salgın dedirtecek düzeyi, enfeksiyondan enfeksiyona değişir. Bir toplumda uzun süreden beri görülmeyen bir enfeksiyonun tek bir olgu olarak görülmesi, çiçek ya da veba gibi; ya da bir bölgede hiç görülmeyen bir

enfeksiyonun birden ortaya çıkışı potansiyel bir epidemi işareti olarak kabul edilmeli ve hemen sağlık otoritelerine bildirilerek saha taramalarına başlanmalıdır.

Pandemi: Dünya çapında salgın anlamına gelir. Örneğin, *Influenza virusu*, antijenik yapısındaki hızlı değişimler nedeniyle insan topluluklarının daha önce karşılaşmadıkları yapılara bürünerek ülkelerarası bir yayılım gösterebilmektedir. Kolera da pandemiler yapan bir enfeksiyondur. Günümüzde AIDS pandemisinden de söz edilebilir.

Bulaşma yolları: Enfeksiyon hastalıklarının en temel özelliklerinden biri bulaşıcı olmalarıdır. Bulaşma çeşitli yollarla olabilmektedir. Enfeksiyon ajanının vücuda girdiği bölge esas alınarak yapılan sınıflandırmaya göre:

1- Solunum Yolu İle Bulaşma: Solunum yolu ile bulaşma iki şekilde olmaktadır. Bunlar damlacık ve hava yoludur.

a. Damlacık yolu: Öksürük, aksırıkla havaya saçılan ve enfeksiyöz ajan içeren damlacıkların duyarlı kişilerin solunum yolu mukozalarına temas etmesi sonucunda bulaşma olur. Bu damlacıkların bir başka kişinin mukozalarına ulaşabilmesi için iki kişinin birbirine yakın olması ve aradaki mesafenin 1 m'yi aşmaması gerekir. Aksi halde damlacıklar karşıdaki kişinin mukozalarına ulaşamaz ve ağırlıkları nedeniyle çevredeki yüzeyler üzerine düşerler.

Bu şekilde bulaşma gösteren enfeksiyonlar; soğuk algınlığı, influenza ve diğer üst ve alt solunum yolu viral enfeksiyonları, boğmaca, difteri, streptokoksik anjin ve kızıl, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, su çiçeği, bakteriyel konjonktivit, epidemik hemorajik konjonktivit, mikoplazma ve pnömokok pnömonileri, menengokok ve *Haemophilus influenzae* menenjitleridir.

Yukarıda sayılan enfeksiyonların hemen hepsi için damlacık yolu tek bulaşma yolu değildir. Damlacık dışında, hasta sekresyonlarının ellerle temas ve öpme suretiyle direkt olarak veya sekresyonların bulaştığı mendil, oyuncak gibi eşyalar aracılığı ile indirekt olarak bulaştığı bilinmektedir. Örneğin, grup A streptokok esasen direkt temasla geçer.

b. Hava Yolu : Öksürük ve aksırıkla havaya çeşitli büyüklükte damlacıklar saçılır. Bunlardan büyük olanlar yukarda belirtildiği gibi yakın mesafedeki kişilerin mukozalarına ulaşır, çevredeki yüzeylere ve zemine düşerler. Küçük ve hafif olanlar ise havada asılı olarak kalırlar. Bunlara mikrobiyal aerosol denir. Mikrobiyal aerosoller, sıvı kısımlarının buharlaşması sonucu damlacık çekirdeği adı verilen

partiküllere dönüşürler. Havada uzun süre bulunabilirler, bir kısmının içerdiği mikroorganizmalar enfektivite ve virulanslarını kaybederken bir kısmı bu özelliklerini korur. Bunlardan 1-5 mm çapında olanlar inhalasyon yoluyla alındıklarında alveollere kadar ulaşma şansına sahip olurlar. Akciğer tüberkülozu esas olarak damlacık çekirdeği inhalasyonu ile bulaşır. Bulaşma için yeterince gün ışığı girmeyen, iyi havalandırılmayan kapalı ortamlarda hasta ile nispeten uzun süre birlikte bulunmak gerekir.

Yukarıda damlacık yolu ile bulaştığı belirtilen solunum yolu patojenleri ile çocukluk çağı enfeksiyonlarının bir kısmı aynı zamanda mikrobiyal aerosollerin inhalasyonu ile bulaşır. Örneğin su çiçeği, influenza, kızamık gibi.

Brusellalar ağıl ve ahırlarda hayvanların enfektif materyallerinin toza toprağa karışması ve sonra hava akımı ile havaya karışması sonucu inhalasyon yolu ile bulaşabilir. Q humması da en sık bu yolla bulaşır.

Legionella pneumophila havalandırma sistemleri, soğutma kuleleri, sulu hafriyatlar, nebülizör aletlerden bakteri ile kontamine suyun aerosolize olması sonucu meydana gelen damlacık çekirdeklerinin inhalasyonu ile bulaşır.

Histoplasma capsulatum sporları da eski kümes ya da yarasa barınakları civarındaki toz, toprakta bulunur ve inhalasyon yolu ile alınır. *Cryptococcus neoformans* sporlarının bulaşması da muhtemelen inhalasyon yolu ile olmaktadır.

2.Sindirim yolu ile bulaşma (Fekal-Oral Yol): Sindirim yolu ile pek çok mikroorganizma ile protozoon kisti ve helmint yumurtası vücudumuza girmektedir.

Fekal oral bulaşma, feçesle kontamine ellerin ağıza götürülmesi ile doğrudan doğruya olabileceği gibi feçesle kontamine olmuş su ve besinlerin yenmesiyle de olabilmektedir. Örneğin *Giardia intestinalis* kistlerinin bulaşması doğrudan doğruya olabildiği gibi kontamine su ile de olabilmektedir.

Fekal-oral yolla bulaşan (kontamine su ve besinler) mikroorganizmalar; hepatit A ve E virüsleri, *poliomyelit* ve diğer enterovirüsler, rotavirüs ve Norwalk virüsü gibi enteropatojen virüsler, salmonella, şigella, *Escherichia coli* serotipleri, *Campylobacter türleri*, *Yersinia enterocolitica*, *V.cholerae*, *Entamoeba histolytica*, *G. intestinalis* ve diğer intestinal protozoonlardır.

Enterobius vermicularis, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Echinococcus granuloms* yumurtaları ile *Toxoplasma gondii* ookistleri de sindirim yoluyla alınır.

Enfekte hayvanların pastörize edilmemiş sütlerinin içilmesiyle *Brucella türleri*, *Mycobacterium bovis*, *Coxiella burnetii*, *Listeria monocytogenes*, mastitli hayvanların

sütü ile *Streptococcus pyogenes* , *Staphylococcus aureus* bulaşabilir. Süt ve sütlü gıdalar *S.aureus* ve *S. pyogenes* ile enfekte insanlar tarafından da kontamine edilebilir. Enfekte hayvanların pastörize edilmemiş süt ürünleri ile (taze peynir gibi) bruselloz ve listeriyoz bulaşabilir.

Enfekte hayvanların etlerinin çiğ ya da iyi pişirilmeden yenmesi ile çeşitli parazit enfeksiyonları bulaşabilir. Sistiserkus bovis içeren sığır eti ile *Taenia saginata*, sistiserkus sellulosa ve tirişin larvaları içeren domuz eti ile sırasıyla *Taenia sollium* ve *Trichinella spiralis* bulaşır. Ayrıca *T. gondii'nin* bulaşma yollarından biri budur.

Sindirim yolu ile bulaşan Enfeksiyonlardan korunmanın yolu genel olarak el hijyeni, su ve besin sanitasyonudur.

3. Deri ve mukozalardan temas yolu ile bulaşma: Sağlam deri genel olarak mikroorganizmaların girişine engeldir. Bakterilerden *Francisella tularensis*'in sağlam deriden girebileceğine dair görüş bulunmakla birlikte herkes tarafından kabul edilmemektedir. Kancalı kurt ve *Strongyloides stercoralis* larvaları ile *Schistosoma* serkaryaları sağlam deriden girerler.

Derideki sıyrık ve çatlaklardan girebilen mikroorganizmalar *Bacillus anthracis* sporları, *Brucella* türleri, *S.aureus*, *S.pyogenes*, leptospiralar ve siğil virüsleridir. Dermatofitler deri ve eklerine direkt veya indirekt temas ile vücuda girerler. Derideki sıyrık ve çatlaklar ile mukozalardan girebilen viruslar *HBV* ve *HIV*dir.

Kuduz virüsü, kuduz hayvan ısırığı ile deriden ya da mukoza ve bütünlüğü bozulmuş deriye salya teması ile bulaşabilir. *C. tetani* sporları özellikle delici, batıcı yaralanmalar sonucu vücuda girer. Direkt temas ile bulaşan parazitler *Sarcoptes scabiei* ile baş ve vücut bitleridir.

4. Cinsel temas yolu ile bulaşma: Heteroseksüel, biseksüel veya anal ilişki ile pek çok enfeksiyon ajanı bulaşır. *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Chylamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, , *CMV*, genital herpes ve genital siğil virüsleri, *HIV*, *HBV*, *Trichomonas vaginalis* bu yolla bulaşır. Anal ilişki ile etkenlerin bulaşması daha kolay olur. Anal-oral ilişki ile bazı enterik patojenler (*şigella* ve *E.histolytica*) bulaşabilir.

Cinsel temasla ayrıca *S. scabiei* ve pubis biti bulaşabilir. Cinsel bulaşmalardan korunmada kondom bir ölçüde etkilidir.

5. Vertikal bulaşma: Bu yolla enfekte anneden fetüse intrauterin bulaşma söz konusudur. *T. gondii*, *rubella*, *CMV*, *T. pallidum*, *Listeria monocytogenes*, grup B

streptokok, HIV, sıtma plazmodyumu bu yolla bulaşabilir. HBV son trimesterde küçük plasental yırtıklardan fetüse geçebilir. Ancak daha çok perinatal olarak bebeğin vajinal kanı yutması sonucu bulaşma olur. Perinatal bulaşan diğer enfeksiyon ajanları grup B streptokok, *C. trachomatis*, HIV, genital herpes virüsüdür.

6. Kan transfüzyonu ile bulaşma: *T. pallidum*, HIV, HBV, HCV, HDV, CMV ve sıtma plazmodyumu kan transfüzyonu ile bulaşabilir.

7. Vektörler aracılığı ile bulaşma: Enfeksiyon ajanlarını nakleden artropodlara vektör adı verilmektedir. Artropodlar biyolojik ve mekanik olmak üzere iki şekilde vektörlük yaparlar.

Biyolojik vektörler enfeksiyon ajanını enfekte kişiden (ya da hayvan) sokma sırasında alırlar. Daha sonra enfeksiyon ajanı artropod vücudunda bir çoğalma / gelişme dönemi geçirir. Bu dönem sonunda enfekte artropod sağlıklı bir kişiyi soktuğunda enfeksiyon ajanının vücuda girişi sağlanır. Dişi anofel *Plasmodium türlerini*, tatarcık *Leishmania türlerini* ve tatarcık hummasını, çeçe sineği *Trypanosoma türlerini*, sivrisinekler *arbovirusları* ve *Wuchereria bancrofti'yi*, fare piresi *Y. pestis* ve endemik tifüs etkenini, insan biti *Ricketsia prowazeki'yi*, kene *Borrelia burgdorferi'yi* nakleder.

Mekanik vektörler ise karasinek (evsineği), yeşil sinek, hamam böceği ve kalorifer böceği gibi artropodlardır. *S.typhi*, *V.cholerae*, şigella, parazit kist ve yumurtalarını bu şekilde bulaştırırlar. Karasinekler ayrıca trahomun bulaşmasında rol oynar.

NORMAL VÜCUT FLORASI VE KONAK PARAZİT İLİŞKİSİ

Konak-parazit ilişkisi her iki taraf için de yarar sağlıyor ise simbiyoz; bir tarafın yararına olup diğerine zarar vermiyorsa kommensallik; taraflardan biri diğerinin zararı pahasına yarar sağlıyorsa parazitlik olarak tanımlanır. Ancak bu kavramlar tamamen birbirinden bağımsız değildir, örneğin kommensal bir mikroorganizma kendisine uygun bir ortam bulduğunda parazit gibi davranabilir.

Doğumdan önce fetüs steril olarak kabul edilir, ancak doğum anından itibaren mikroorganizmalarla karşı karşıya gelir ve yaşam boyunca bu mikrop topluluğu ile birlikte dir. Abartılı bir ifadeyle, insan vücudundaki mikrop sayısı yeryüzündeki insan sayısından fazladır; sadece kolondaki bakteri sayısı milyarlarla ifade edilebilir. Bu mikropların çoğu, vücudun normal florasını oluşturmak üzere, konak ile kommensal bir ilişki içindedir ve konağın sağlığının idamesi açısından önemli yere sahiptir. Örneğin: barsak florasındaki mikroorganizmalar pantotenik asit, riboflavin, B_{12} gibi çeşitli vitaminlerin sentezinden sorumludur. Yine barsak florası elemanlarının bazı

metabolik ürünleri (yağ asitleri gibi) hastalık yapıcı mikroorganizmaların invazyonunu engeller.

Bütün enfeksiyon hastalıkları, kana doğrudan inokule olanlar hariç, mikroorganizmanın deri ve müköz membranlara kolonize olması ile başlar. Bu kolonizasyon çeşitli şekillerde sonlanabilir:

1. Alınan mikroorganizma konağı hiçbir şekilde etkilemeden uzaklaştırılabilir ki bu durumda geçici kolonizasyondan bahsedilir.
2. Kolonizasyon kalıcı olabilir ve kolonize olan mikroplar vücut yüzeylerinde çoğalabilirler; florayı oluşturan mikroorganizmalar bunun tipik örnekleridir. Kolonize olan mikroorganizmalar vücutta bağışık yanıt oluşumuna neden olabilirler ki bu durumda enfeksiyon terimi kullanılmalıdır.
3. Enfeksiyona neden olan mikroorganizmanın üremesi ya da onun metabolik ürünleri enfekte olan kişinin dokularına zarar verecek şekilde bir takım reaksiyonlara neden olabilirler ki bu durum, enfeksiyon hastalığı olarak tanımlanmalıdır.

Kolonizasyon sıklıkla söz konusu olmasına rağmen enfeksiyon hastalığı nispeten daha az gelişir. Yani her kolonizasyon ya da enfeksiyon, hastalıkla sonlanmaz.

Enfeksiyon ve enfeksiyon hastalığı terimleri içerik olarak farklılık göstermekle birlikte pratikte sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılmaktadır.

Bir mikroorganizmanın patojenitesi, onun hastalık oluşturma yeteneğini ifade eder; diğer bir deyişle hastalık oluşturan mikroorganizmalar patojen mikroorganizmalardır. Patojenite, mikroorganizmanın hastalık oluşturma potansiyelinin niteliksel tanımıdır; mikroorganizmanın hastalık oluşturma yeteneği nicelikle ifade edilmek isteniyorsa virülans terimi kullanılmalıdır. Virülans, bir mikroorganizmanın iki özelliğini yansıtır:

a. Enfektivitesi: Mikroorganizmanın konak savunma mekanizmalarını alt edip enfeksiyon oluşturma derecesi.

b. Enfekte ettiği konaktaki zararın derecesi. Bir mikroorganizmanın enfektivitesi onun enfeksiyöz dozunun 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; ID_{50} , deneysel olarak enfekte edilen laboratuvar hayvanlarının % 50'sini hastalandıran mikroorganizma sayısıdır.

Bir patojenin enfektivitesi ve konağa zarar verme derecesi aslında birbirinden bağımsız özelliklerdir ve o patojenin virülansı ya enfektivitesine ya konaktaki zarar derecesine ya da her ikisine bağlı olabilir. Örnek vermek gerekirse; *M. tuberculosis*'in

enfektivitesi dūşūktūr ama oluřturduėu doku zararı onun virulansım belirler. Buna karřın; soėuk algnlıėına yol ačan virusların enfektivitesi çok fazladır, ama konakta çok az doku hasarına neden olurlar. Bir diėer ifadeyle, bu patojenlere maruz kalan populasyonun çoėu enfeksiyona yakalanır, fakat oluřan hastalık hafif seyirli olduėu gibi enfekte kiřiler genellikle hiėbir ciddi hasar olmadan iyileřirler. En tehlikeli patojenler hem enfektivitesi hem de konaėa verdikleri zarar fazla olanlardır ki buna geėmiř yıllarda iz bırakmıř olan veba ve çiėek hastalıklarının etkenleri örnek olarak verilebilir.

Patojen bir mikroorganizmaya maruz kalındığında ortaya çıkacak sonuç konağın enfeksiyona direnç yeteneği ve mikroorganizmanın hastalık yapma yeteneği arasındaki dinamik dengeye bağlıdır.

MİKROORGANİZMAYA AİT FAKTÖRLER

Mikroorganizmanın enfektivitesini ve oluşturacağı hastalığın ciddiyetini arttıran özelliklerine, topluca, virulans faktörleri denir. Virulans faktörleri, mikroorganizmanın konak hücrelerine tutunmadan sorumlu yüzey yapılarından toksin salgılama gibi çeşitli niteliklerini kapsayan geniş bir yelpaze sergilerler.

A. Konak dokularına tutunma

Bu özellik patojen mikroorganizmalar için olduğu kadar kommensaller için de geçerlidir. Çünkü dokulara tutunamayan mikroorganizmalar, genellikle vücuttan uzaklaştırılırlar (solunum sisteminde silyer aktivite ile, intestinal sistemde peristaltik hareketlerle, üriner sistemde idrar akışı ile).

Konak dokularına tutunmayı sağlayan mikrobiyal yüzey yapılarına adezinler adı verilir; adezinler konak hücre yüzeyindeki özėül reseptörlere tutunurlar. Bu bağlanma antijen-antikor reaksiyonundaki anahtar-kilit modeline benzer şekilde çok özėül olarak gerçekleşir. Konak hücre yüzeyinde yer alan reseptörler genellikle karbonhidrat içeren (glikoprotein, glikolipid gibi) moleküllerdir. Adezinler ise genellikle fimbriya ya da pilus olarak mikroorganizma yüzeyinde yer alan protein nitelikli yapılardır. Bazı bakteriler hedef dokularına yüzeylerindeki kapsül ya da glikokaliksleri ile tutunurlar. Bazı mikroorganizmalar dış membran proteinleri ile (gonokoklar), bazıları da salgılanan ama bakteri yüzeyi ile gevşek bir şekilde bağlı kalan proteinler ile (*Bordetella pertussis*) konak hücrelerine tutunabilirler.

Hedef hücreye tutunmada rolü belirlenmiş adezinler ve hedef hücredeki reseptörler Tablo 1. de verilmiştir. *Streptococcus pyogenes* konağın deri ve nazofarenks epiteline tutunarak enfeksiyonu başlatır; bunun için gerekli olan adezin molekölü

mikroorganizmayı çevreleyen fimbriyalar içinde yer alan lipoteikoik asittir (LTA). LTA, bakterinin bir diğer yüzey molekülü olan M proteini ile bakteri yüzeyinde birleşerek konak hücre yüzeyindeki reseptöre uygun adezin molekülünü oluşturur

Tablo 1. Mikroorganizma adezinleri ve konak hücre reseptörleri

Bakteri	Adezin	Hücre reseptörü
<i>E.coli</i>	Fimbriya(P,S,tip1,CFAI,CFAH)	Mannoz siyaloglikprotein vb.
<i>N. gonorrhoeae</i>	Fimbriya ve DMP II	
Salmonella	Fimbriya (tip 1)	
<i>S.pyogenes</i>	LTA + M protein	Fibronektin
<i>B.pertussis</i>	Pertaktin	
Virüs		
<i>HIV</i>	gp120/gp41	CD4, galaktoserebrozid
<i>Hepatit B virus</i>		Interlökin-6
<i>Rinovirus</i>	VPI/VP3	ICAM-I
<i>Epstein-Barr virus</i>		CR2 (B lenfosit)
<i>Echovirüs</i>		VLA-2 (integrin)
<i>Influenza virus</i>	Hemaglütinin	Siyalik asit
Protzoon		
<i>T. gondii</i>		Laminin
<i>E. histolytica</i>	Aderens lektini	Galaktoz

Konak hücre yüzeyindeki reseptör molekülü olan fibronektin sadece *S.pyogenes* için değil birçok bakteri hatta parazit için reseptör görevi görür. *Neisseria gonorrhoeae*'de üriner sistem epiteline tutunmadan sorumlu fimbriya ye Dış Membran Proteini II (DMP II) olmak üzere en az iki yüzey yapısı olduğu düşünülmektedir. Fimbriyalı gonokokların fimbriyasızlara oranla fallop tüplerine ya da sinovyaya çok daha fazla sayıda tutundukları gözlenmektedir. *E.coli* kökenleri ishalden idrar yolu enfeksiyonuna kadar çeşitli enfeksiyonlara yol açarlar; bu bakteri yüzeyinde yer alan değişik adezinlerle değişik hedef hücre reseptörlerine tutunarak enfeksiyonu başlatırlar. Üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan (üropatojen) *E.coli*, tipik olarak yüzeyinde P fimbriya bulundurur ve bu *E.coli* kökenleri özgül olarak üriner sistem

epitel hücrelerine ve eritrositler yüzeyindeki P kan grubu antijenine tutunurlar. Bunun kanıtı; piyelonefritli hastaların idrarlarından izole edilen *E.coli* kökenlerinin % 100'ünde buna karşın asemptomatik bakteriüri hastalardan izole edilenlerin sadece % 17'sinde P fimbriya saptanmasıdır.

B.Mikroorganizma kemotaksisi:

Bazı mikroorganizmaların adezinleri ile tutunabilmesi için öncelikle hedef dokuya önemli ölçüde yaklaşması gerekir. *Vibrio cholerae* ve *Salmonella typhimurium*'ün intestinal mukoza epiteline tutunmasının, kemotaktik uyarılarla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Mikrobiyal kemotaksis; mikroorganizma yüzeyinde taksin reseptörlerinin ve hareket organeli olan flajelin varlığını gerektirir. Bu yüzey yapıları bakterinin, mukus katmanını geçerek hedef epitel hücre yüzeyindeki reseptörlere adezinleri ile tutunmasını sağlar. Hareket organelini bir nedenle kaybetmiş *S. typhimurium* kökenlerinin avirulan hale geldikleri gözlenmiştir. Motilite, mukus engelini aşmak için önemli olmakla birlikte taksin moleküllerinin lokalizasyonu mikrop kemotaksisini belirleyici faktör gibi görünmektedir.

C. Mikroorganizma enzimleri ve toksinleri:

Mikroorganizmanın virulansından sorumlu olan faktörleri sadece adezinleri değildir; mikroorganizma, hastalığa yol açabilmek için, ya bir şekilde daha derin dokulara yayılmasından (invazyon) sorumlu bazı enzimler salgılar ya da hastalık belirtilerinden doğrudan sorumlu olabilecek toksinler üretir.

Mikroorganizmanın invazyonunu sağlayan enzimler, genel olarak yayılma faktörleri olarak adlandırılırlar:

- Kollajenaz: *Clostridium perfringens* bu enzimi sayesinde bağ dokusu kollajenini parçalayarak derin dokulara yayılır.
- Hyaluronidaz: Birçok mikroorganizma tarafından (streptokok, stafilokok, klostridyum gibi) salgılanan bu enzim bağ dokusundaki hyaluronik asidi parçalayarak mikroorganizmanın ilk enfeksiyon bölgesinden yayılmasını sağlar.
- Koagülaz: *S.aureus* tarafından salgılanan bu enzim fibrin oluşumuna neden olur ve bakteriyi çevreleyen fibrin duvar, mikroorganizmanın konak hücreleri tarafından tanınıp fagosite olmalarını engeller.
- Fibrinolizin: *Streptococcus pyogenes*'in streptokinaz adı verilen enzimi lezyon bölgelerinde fibrini eriterek bakterinin yayılmasında rol oynar.
- Proteaz: Neisseria, Haemophilus ve Clostridium türlerinin salgıladığı bu enzim, mukozal yüzeylerde önemli bir savunma molekülü olan IgA 1 i parçalayarak müköz

membranlardaki fonksiyonel bütünlüğü ortadan kaldırır; bakterinin epitel hücrelerine tutunması kolaylaşır.

- Asit proteinaz enzimi: sadece patojen kandidalar tarafından üretilen ve bu mayaların virulansından sorumlu önemli bir salgıdır. *Candida albicans* ve *C. tropicalis* gibi deri epiteline invaze olan türler bol miktarda bu enzimi salgılamakta, invaziv olmayan türler ya salgılamamakta ya da çok az salgılamaktadır.

Bakteri toksinleri, patojeniteye önemli katkıda bulunurlar ya da bizzat patojeniteden sorumludurlar. Bakteriler 2 tür toksin üretirler: endotoksinler ve ekzotoksinler.

Endotoksinler, aslında gram olumsuz bakteri duvarının bir komponenti olup oligosakkarit bir çekirdek yapıya tutunmuş olan lipid A' dan ibarettir. Toksik etkiden sorumlu olan kısım, lipid A' dır. Gram olumsuz hücre duvarının bir parçası olması nedeniyle, genellikle, bakteri hücresi parçalandığı zaman açığa çıkarlar, bazan da bakterinin vejetatif üremesi sırasında salınabilirler. Endotoksinin etkisi kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve kanın pıhtılaşma mekanizmaları üzerine olup ateş (endojen pirojenlerin salınmasına yol açarak) intravasküler koagulopati, hipotansiyon, şok ve ölüme kadar giden olaylarla sonlanabilir. Bu etkiler aslında endotoksinin direkt etkileri olmayıp endotoksinle uyarılmış makrofajlardan salgılanan IL-1, TNF gibi biyolojik aracı moleküllerin etkisi ile ortaya çıkar.

Ekzotoksinler ise bakteri hücresinden dış ortama salgılanan protein yapısında moleküllerdir ve genellikle A-B modeli diye bilinen 2 alt birimden oluşurlar. B alt birimi toksik değildir; görevi, hedef hücre reseptörlerine tutunmak ve toksik olan diğer alt birimin (A) hücre içine girişini kolaylaştırmaktır. Ekzotoksinler, vücuda ilk girdikleri yerde veya üretildikleri yerden vücudun herhangi bir bölgesine taşınıp orada etkilerini gösterebilirler. Örneğin; yara yerinde lokalize kalan *Clostridium tetani*, ekzotoksinin sinir sistemi üzerine olan etkileri sonucu tetanoz hastalığını oluşturur. Ekzotoksinler bu benzerlikleri (etki bölgeleri) dikkate alındığında 3 ana grupta toplanırlar:

- **Enterotoksinler:** *E. coli* (ETEC, VTEC), *V.cholerae*, *S.aureus*, *C.perfringens*, *B.cereus*, *C.difficile* (toksin A)
- **Nörotoksinler:** *C.tetani*, *C.botulinum*
- **Sitotoksinler:** *C.diphtheriae*, *P.aeruginosa* (ekzotoksin A), *C.perfringens* (alfa-toksin), *C.difficile* (toksin B), *B.pertussis*.

Görüldüğü gibi ekzotoksinlerin, endotoksinlerden farklı olarak (bütün gram olumsuz bakterilerin endotoksik etkisi aynıdır), kendilerine özgü etkisi vardır; örneğin difteri toksini difteri hastalığının klinik belirtilerinden, tetanoz toksini tetanozun klinik

belirtilerinden sorumludur. Protein yapısında olan bu toksinler iyi antijenlerdir ve konakta özgül antikor yapımına neden olurlar; bu özellikleri nedeniyle toksoid haline dönüştürülebilir (antijenik özelliği korunmuş, toksik etkileri yok edilmiş) ekzotoksinler, neden oldukları hastalara karşı korunmada aşı olarak başarıyla kullanılmaktadırlar. Endotoksinler için bunu söylemek mümkün değildir, çünkü toksik olan lipid A'nın antijenik özelliği yoktur.

Pirojenik ekzotoksinler olarak da bilinen bazı ekzotoksinler süperantijen gibi davranarak immün sistemin aşırı aktivasyonuna yol açarlar. Bu toksinler, antijen sunan hücreler üzerindeki sınıf II MHC kompleksi ve özgül T hücre reseptörüyle ilişkiye girerek T hücre proliferasyonunu uyarırlar ve çeşitli sitokinlerin aşırı salgınımına ve bunların etkileri sonucu hastalık tablosunun oluşmasına neden olurlar. Süperantijen gibi davranan ekzotoksinler arasında streptokokların eritrojenik toksini, *S.aureus'* un TSST-1 toksini ve enterotoksinleri sayılabilir.

D. Antifagositik faktörler

Mikroorganizmaya karşı en önemli konak savunma mekanizmalarından biri fagositozdur. Mikroorganizmada bu mekanizmaya karşı koyabilecek en önemli yapı kapsüldür, diğer bir deyişle kapsül önemli bir virülans faktörüdür ve bazı mikroorganizmalarda patojeniteden sorumlu tek özellik olabilir; örneğin kapsüllü pnömokoklar ciddi alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurken aynı bakterinin kapsülsüz şekilleri üst solunum yolunun normal florasında bulunabilir ve patojen değildir.

Fagositoza kapsülleri ile direnebilir diğer mikroorganizmalar arasında *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae tip b*, *Cryptococcus neoformans*, *Salmonella typhi*, *Pasteurella multocida* sayılabilir.

E. Yüzey yapılarında değişiklik

Konak immün sisteminin yabancı olarak kabul edip yanıt verdiği mikrop komponentlerinin başında o mikroorganizmanın yüzey yapıları gelir. Mikroorganizma yüzey yapılarında oluşturacağı bir değişiklikle konak savunmasına karşı koyabilir. Dönük ateş ("relapsing fever") etkeni olan *Borrelia* türleri yüzey proteinlerinde sürekli değişiklik yapmak suretiyle konak immün yanıtından kaçabilirler ve ateşli dönemlerin tekrarlamasına neden olurlar. Gonokoklar; yüzeylerindeki DMP II ve pilin proteinlerinde antijenik değişikliğe yol açarak yine konak savunmasından katarlar, bu pilin değişiklikleri nedeniyle bugüne kadar gonoreye karşı etkili bir aşı geliştirilememiştir. *Salmonella typhimurium* da, H1 ve H2 kirpik antijenlerinde faz değişimine yol açarak

(bakteri yüzeyinde iki kirpik antijeninden biri ifade edilir) konak antikor yanıtından kaçabilir. Tripanozomalar, HIV, Influenza A virüsü de çeşitli mekanizmalarla yüzey yapılarında antijenik değişim oluşturan enfeksiyon etkenleridir.

VİRAL ENFEKSİYON PATOGENEZİ

Virüsle enfekte hücrelerdeki lezyonlar genellikle özgül değildir, diğer bir deyişle ekzotoksin veya fiziksel ve kimyasal ajanlarla olan harabiyete benzerler. En sık görülen ve geriye dönüşebilir olan değişiklik bulanık şişme ile tanımlanan ödemdir. Bu değişiklik membran geçirgenliğinin değişmesi ile ilişkilidir. Bu dönemde elektron mikroskopisi ile endoplazmik retikulum, mitokondriya ve poliribozomlarda değişiklik saptanabilir. Daha sonraki dönemde nükleer kromatin çekirdek kenarına doğru çekilerek yoğunlaşır; hücre bu dönemde ölmüştür. Bazı virüslerin enfeksiyonunda konak hücresinde karakteristik morfolojik değişiklikler de olur. Bunlardan biri inklüzyon cisimcikleridir. Inklüzyon cisimcikleri ya hücre organelleri veya viral komponentlerin sentezlendiği ve toplandığı virüs fabrikalarıdır. Herpesvirus grubu çekirdek içi inklüzyon oluşumuna yol açarken, kuduz ve çiçek virüsleri sitoplazma içi, kızamık virüsü ise hem sitoplazma hem de çekirdek içi inklüzyon oluşumuna yol açarlar. Diğer bir virusa özgül morfolojik değişiklik çok çekirdekli dev hücre oluşumudur. Çok çekirdekli dev hücre, hücre kaynaşması sonucu kızamık ve bazı herpesvirüs enfeksiyonlarında meydana gelir.

Hücre içinde üreyen organizmalar hücrelerin parçalanması ile vücuda yayılırlar. Bir çok virüs bu şekilde davranır. Ancak bazı organizmalar hücre içinde latent de kalabilir. Örneğin *Herpes simplex* ve *Varicella-zoster* virüsü sinir ganglionlarında latent kalabilir. Enfekte olan hücre tipi organizmanın yaşamı üzerine de etki gösterebilir; örneğin HIV, T hücrelerini parçalarken makrofajlarda persistan kalabilir.

Hücre ve doku hasarı bazan mikroorganizmanın doğrudan lokal etkisine bağlıdır. Örneğin poliovirus hücre içinde ürettiğinde konak hücresinin RNA, protein ve DNA sentezinde erken dönemde bir durma olur. Birkaç saat içinde sitopatik etki oluşur ve hücre ölür. Spinal kordun motor sinirleri de enfekte olmuşsa bu sinirler de harap olacağından ilgili kaslar fonksiyon göremez ve hastada paralizi gelişir. Direkt hasar yapan diğer bir virüs rhinovirüstür. *Rhinovirus* burun ve trakea mukozasının silyalı epitelinde ürer ve bu mukozaları harab eder. Silyalı hücreler epitelden dökülerek çıplak bir alan bırakırlar, böylesine virüsle harap olmuş doku bakteri ve mikoplazma ile enfekte olmaya hassastır.

Diğer birçok virüs (poxvirus, herpesvirüs gibi) makromoleküler sentezin durmasına ve bu yolla enfekte ettikleri hücrelerin doğrudan harabolmasına yol açarlar. İlk hasar bölgesi genellikle hücre membranlarıdır ve membran fonksiyonları ile çatışma hücre materyalinin hücre dışına sızmasına neden olur. Lizozomlar da etkilendiği takdirde lizozomal enzimlerin sitoplazmaya sızması sonucu hücre otolitik harabiyete gider .

KONAĞA AİT FAKTÖRLER

Bir mikroorganizmanın enfeksiyon oluşturabilmesi için daha önce de söylendiği gibi deri ve müköz membranlardan bir şekilde vücuda girmesi gerekir. Mikroorganizma, hemen bu giriş yerinde yerleşebilmesi için çeşitli konak faktörleriyle savaşmak durumundadır (tablo 2).

Tablo 2. Konak savunmasında rolü olan faktörler

Normal flora

Morfolojik bütünlük ve mukoza salgıları (müsin, lizozim vb.)

Doğal antikolar

Genetik faktörler

Hormonal faktörler

Beslenme

Fibronektin

Fagositoz

Doğal öldürücü (NK.) hücreler

Antijene özgül olmayan immün yanıt

Kompleman

İnflamasyon

1. Normal flora;

Konağı patojen mikroorganizmaların invazyonundan korumada önemli rol oynar ve bu görevini;

- a. Patojen mikroorganizmalarla aynı besin maddeleri için yarışarak,
- b. Aynı konak hücre reseptörleri için yarışarak,
- c. Diğer bakteriler için toksik etkili bakteriyosinler üreterek,
- d. Çapraz bağışıklık sağlayacak doğal antikor yapımını uyararak (özellikle kapsüllü bakteri enfeksiyonlarından korunmada önemli),

e. Zararlı metabolik ürünler üreterek (barsaktaki anaeroplara ürettiği uçucu yağ asitleri salmonella ve şigellaların dokuya kolayca tutunmasını önler) yerine getirir.

Normal floranın immün sistem üzerine en önemli etkisi, onu sürekli yanıtta hazır durumda tutup patojen mikroorganizmalara daha çabuk ve etkili yanıt vermesini sağlamasıdır. Antijenler, immün sisteme bir sıra dahilinde sunulurlar; yardımcı T hücrelerinin antijen sunan hücre (ASH) üzerindeki antijeni tanınması ancak sınıf II MHC antijenleri ile birlikte mümkün olmaktadır. Normal flora elemanları immün sistemi sürekli uyararak MHC II (DR) moleküllerinin ASH ve makrofajlar üzerinde yüksek düzeyde ifade edilmelerini ve bu şekilde yabancı maddelerin immün sistem tarafından hızla tanınmalarını sağlarlar.

2. Morfolojik bütünlük ve yüzey salgıları:

Vücudumuzu saran deri ve müköz membranlar, mikroorganizmanın enfeksiyona daha açık olan iç dokulara girmesini engeller. Derideki sıyrıklar, kesiler, hayvan ısırıkları, böcek sokmaları gibi travmalar ya da müköz membranlardaki zedelenmeler (kanser kemoterapisi alan hastalarda olduğu gibi), mikroorganizmanın alt dokulara girişi için ortam hazırlarlar.

Derinin ve vücudumuzun dışa açılan bölgelerini (solunum sistemi, gastrointestinal sistem, üriner sistem, vajen, göz) saran müköz membranların bazı ortak koruyucu özellikleri vardır; lizozim, mukus, fibronektin, IgA] ve normal flora gibi bu özelliklerin yanısıra bu vücut bölgelerinin kendilerine özgü antimikrobiyal mekanizmaları vardır.

Derinin nispeten kuru olması, yağ asitlerine bağlı olarak pH' sının düşük olması (pH 5-6) mikroorganizmaların üremesi açısından olumsuz faktörlerdir. Derinin sürekli deskuamasyonu da mikropların yerleşmesine engel oluşturur.

Solunum sistemini saran müköz membranlardaki silyalı epitel, hem mukus salgılayarak solunum sistemine giren partikülleri oradaki türbülant hava akımının da yardımıyla mukus içinde hapsederek, hem de silyaların hareketi ile bu partiküllerin daha aşağılara inmesini engeller. Mukozadaki silyalar, mukus katmanının dakikada yaklaşık 2 cm hareketini sağlayarak mukus içinde hapsedilmiş partiküllerin dışarı doğru uzaklaştırılmalarını sağlar. Solunum sisteminde bir diğer savunma mekanizması öksürme ve hapşırmadır. Bu refleksler, mikroorganizmaların alt solunum yollarına inmesini mekanik olarak önler. Bronş sekresyonlarında bulunan

lizozim gibi antimikrobiyal maddelerin etkisinden de kaçabilen mikroorganizmaları karşılayacak bir diğer engel, alveol makrofajları ve doku histiyositleridir.

Gastrointestinal sistemde tükürüğün antimikrobiyal (lizozim v.b.) içeriği, midenin asit pH'sı, çeşitli pankreatik enzimler, safra ve intestinal salgılar antibakteriyel etki gösterirler. Barsakların peristaltik hareketleri ve defekasyonla birlikte epitel hücrelerinin uzaklaştırılması mikroorganizmaların mekanik olarak uzaklaştırılmasını sağlar. Bütün muköz membranlarda olduğu gibi buradaki normal floranın da koruyucu etkisi çok önemlidir geniş spektrumlu antimikrobiklerle bu floranın değişmesi patojen mikroorganizmaların daha rahat çoğalmasına ortam hazırlar.

Üriner sistemin savunma mekanizmalarının başında idrarın kendi yapısı gelir. İdrarın asit pH' ısı ve içerisinde üre ve diğer kimyasal maddeleri barındırması bazı mikroorganizmaların üremesi için engel oluşturur. Alt üriner sistemin günde 4-8 kez hızlı idrar akımına maruz kalması olası patojen mikroorganizmaları mekanik olarak uzaklaştırır. Üretranın uzunluğu, genellikle asendan yolla oluşan idrar yolu infeksiyonlarından korunmada belirleyici olabilir; üretranın daha kısa olduğu kadınlarda, erkeklere oranla 14 kat daha fazla idrar yolu infeksiyonu gözlenmesi bunun bir göstergesidir. Böbrek medullasında hipertonic bir ortamın olması bir çok mikroorganizmanın yaşamasını engeller; yine böbreklerde üretilen Tamm-Horsfall proteini bazı mikroorganizmaları kendisine bağlayarak onların üriner sisteme yerleşmesini engeller.

Vajenin normal florası ve hormonal faktörler, bu vücut bölgesinin savunmasında önemli rol oynar.

Dışa açık bölgelerimizden olan gözde en önemli koruyucu mekanizma göz yaşıdır; göz yaşı fazla miktarda lizozim içermesi ve aynı zamanda mekanik olarak yabancı partikülleri uzaklaştırması sayesinde konak savunmasına katkıda bulunur.

3. Antijene özgül olmayan immün yanıt:

Akut faz yanıtı olarak da bilinen bu yanıtta invazyonu bir şekilde başarabilmiş mikroorganizmalara karşı koyabilmek üzere bazı sitokin adı verilen biyolojik medyatörler ve çözünür moleküller salgılanmaktadır.

Hormon benzeri peptidler olan sitokinler infeksiyon sırasında çeşitli hücre yanıtlarını düzenlerler; bunların salınması mikroorganizmanın adezyonundan fagositozuna kadar çeşitli basamaklarda gerçekleşebilir ve başlıca 4 hücre türü tarafından salgılanır: Mononükleer fagositik hücreler, endotel hücreleri, doğal öldürücü (NK) hücreler ve gamma, delta reseptörü taşıyan T hücreleri.

Mikroorganizmanın vücut hücreleri ile temasından sonra bazı antimikrobiyal etkili çözünen maddeler de salgılanır. Karaciğerde üretilen ve akut faz reaktanları olarak bilinen bu maddeler (C-reaktif protein, amiloid A proteini, haptoglobin, fibronektin, antitripsin, oc2-makroglobulin); ya mikroorganizma proteazlarını inhibe ederek, ya yüzey reseptörlerini kapatıp mikroorganizma adezyonunu engelleyerek ya da komplemanı fikse edip mikroorganizmanın opsonizasyonunu artırarak antimikrobiyal aktivitelerini gösterirler.

4. İnflamasyon:

Bazı kompleman komponentlerinin (C5a) kemotaktik etkisiyle infeksiyon bölgesine göç eden nötrofil ve makrofajlar ile makrofajlardan açığa çıkan sitokinler ve endotel hücrelerinden salınan çeşitli adezyon molekülleri (ICAM-I, ICAM-II) birbirleriyle etkileşerek enfeksiyon bölgesinde lokal ödem ve fibrin birikimine yol açarak infeksiyonun sınırlı kalmasını sağlarlar

5. Kompleman sistemi:

En az 20 serum proteininden oluşan bu sistem, genellikle özgül immun yanıt (antijen-antikor kompleksi) sırasında klasik yoldan aktive olur; ancak bazı mikroorganizmaların yüzey yapıları komplemanı alternatif yoldan aktive edebilir, bu da mikroorganizmanın parçalanması ile sonuçlanır. Kompleman; bakterinin doğrudan lizisinin yanısıra fagositoz (opsonizasyon), lökosit kemotaksisi ve sitokin salınımında da önemli rol oynar.

6. Fagositoz:

İnvazyonla derin dokulara ya da doğrudan kan veya lenfatik sisteme giren mikroorganizmaları ortadan kaldırmada en etkili yol fagositozudur. Daha önce bahsedilen sitokinlerin (özellikle IL-1, IL-3, TNF-alfa) salınımı fagositik hücrelerin kemik iliği ana hücrelerinden hem daha fazla sayıda olgun şekle dönüşmelerine hem

de bu hücrelerin fagositik fonksiyonlarının artmasına neden olur. Bu sitokinler, aynı zamanda, C_{3b} (CR1) ve iC_{3b} (CR3) reseptörlerinin fagositik hücre yüzeyinde daha fazla miktarda ifade edilmesine ve böylece komplemanla opsonize olmuş mikroorganizmaların daha kolay fagosite edilmesine olanak sağlar.

İnflamasyon bölgesine kemotaksisle gelen nötrofiller ve monositler doğrudan ya da opsoninlerin yardımı ile yabancı partiküle tutunur, fagozom adı verilen bir kesecik içine hapsederek partikülü hücre içine alırlar. Lizozom adlı sitoplazmik granüllerin füzyonla fagozom membran ile birleşmesi, fagolizozom yapısını oluşturur; iki membranın birleşmesi sırasındaki enzimatik aktivite superoksit (O₂) oluşumu ile sonlanır. Bu iyonun, yine vakuol içi bazı enzimlerle, hidrojen peroksit, hipoklorit ve hidroksil radikallere dönüşmesi ile antimikrobiyal aktivite gerçekleşir. Oksijene bağımlı olan bu fagositik öldürme, özellikle gram olumlu mikroorganizmalar için geçerlidir. Oksijenden bağımsız öldürmede; lizozom içindeki lizozim, laktoferrin, katyonik proteinler gibi çeşitli maddeler bakterilerin dış membran proteinlerini parçalarlar; bu tür öldürme daha çok gram olumsuz mikroorganizmalar ve anaeroplara için geçerlidir.

7. Beslenme:

Konağın enfeksiyona karşı koymasında beslenme durumu kritik bir öneme sahiptir. Protein malnütrisyonlarında konak, çeşitli nedenlerle enfeksiyona daha duyarlı hale gelir. Protein malnütrisyonu olan çocuklarda deri oldukça incedir ve kolaylıkla zedelenir. Bu çocukların konjunktiva epitelleri de hem protein hem de beraberindeki vitamin eksikliğine bağlı olarak defektlidir; yine bu çocuklarda barsak mukoza epitelinde de yetersizlik söz konusudur. Protein malnütrisyonu genellikle vitamin (vit. A) ve mineral (özellikle çinko) eksikliği ile beraberdir. Bütün bu eksiklikler sadece deri ve mukozalardaki yetersizlikle sınırlı kalmayıp önemli savunma hücreleri olan fagositik hücre fonksiyonlarında ve özgül immun sistem hücre fonksiyonlarında da (özellikle T hücre fonksiyonları) yetersizliklere neden olmakta, kompleman düzeylerinde (özellikle C₃, C₃ ve faktör B) ve komplemanın hemolitik aktivitesinde azalmaya yol açmaktadır. Konak-parazit ilişkisinde önemi olan bir diğer mineral demirdir. Demirin, bu ilişkide, karmaşık bir etkisi söz konusudur; serumda demir bağlayan proteinlerin (laktoferrin, transferrin gibi) antibakteriyel etkileri vardır. Demir bağlayan proteinlerin doyurulması ve serbest demirin fazla olması konağın enfeksiyona duyarlılığını artırır; enfeksiyon sırasında serum demirinin azalması bakterinin daha fazla çoğalmasını önleyen bir savunma mekanizmasıdır.

8. Yaş:

Çok genç (yenidoğan) ve çok yaşlıların enfeksiyona duyarlı oldukları bilinen bir gerçektir. Yenidoğanların enfeksiyona duyarlılığı, immun sistemlerinin tam anlamıyla olgunlaşmamış olmasından dolayıdır; bunlarda bazı virüslere (Örn: *Herpes simplex*) karşı doğal öldürücü hücre aktiviteleri zayıftır, 2 yaşın altındaki çocuklarda da polisakkarit antijenlere karşı antikor yapımındaki yetersizlik bu çocukları kapsüllü bakteri enfeksiyonlara duyarlı kılar. Yaşlılarda ise hücresel immun sistemde hem sayıca hem de fonksiyon olarak azalma söz konusudur.

Konağın enfeksiyona duyarlılığını ya da direncini önemli ölçüde belirleyen bu özgül olmayan savunma mekanizmalarının yanısıra konak-parazit ilişkisinin özgül sonucu, o antijene karşı özgül antikor yapımıdır.

BAĞIŞIK YANIT

Konak, mikroorganizmaların üremesi, kolonizasyonu ve yapışmasına direnç gösteren bir çok mekanizmaya sahiptir. Bu mekanizmaları kabaca iki bölümde toplayabiliriz: i. Doğal savunma mekanizmaları, ii. Kazanılmış bağışıklık mekanizmaları. Doğal bağışıklık sistemi içinde kompleman aktivasyonu, interferon üretimi, inflamasyon ve fagositoz olayları yer alırken kazanılmış bağışık yanıt sıvısal (immünglobulinler) ve hücresel (lenfosit ve ürünleri) komponentleri içerir.

Konağa özgül doku hasarlarını anlatmadan önce konağın enfeksiyöz ajanlara karşı önemli koruyucu mekanizmaları olan doğal ve kazanılmış bağışıklıktan kısaca söz etmek uygun olacaktır.

A-Doğal bağışık yanıt

Doğal savunma, enfeksiyona özgül savunma tam oluşuncaya kadar enfeksiyöz ajanlara karşı korunmada ilk safları oluşturur. Doğal ve kazanılmış bağışık yanıt bir kaç yönden önemli farklılıklar gösterir. Birinci olarak doğal savunma mekanizması normalde her zaman mevcuttur veya patojenle karşılaşmayı takiben birkaç dakika ile saat içinde aktive olur. Efektör T hücresi veya antikor yanıtının oluşması içinse genellikle birkaç gün gerekir. İkinci olarak birçok farklı organizma aynı doğal mekanizmayı aktive ettiği gibi aynı doğal mekanizma ile de harabedilir. Oysa bağışık savunma genellikle özgüldür, farklı ajanlara karşı gelişen yanıt birbirinden bağımsızdır. Üçüncü olarak bağışık yanıt, ajanla ikinci karşılaşmada daha da artmış olarak belirirken doğal savunmada bu artış olmaz. Son olarak bir patojene karşı gelişen özgül bağışık yanıt antijenle uyarılan lenfositlerin aktivitesiyle yakından ilişkilidir.

1. Fagositler ve NK hücreleri

Eğer bir organizma epitel yüzeyini penetre ederse monosit/makrofaj hücre sistemi ile yani fagositlerle karşılaşır. Fonksiyonları enfeksiyöz ajanlar dahil olmak üzere partikülleri yutmak ve harabettir. Bu amaca hizmet etmek üzere fagositler stratejik olarak yabancı partikülleri karşılayacak yerlerde bulunurlar. Örneğin karaciğerin kuppfer hücreleri kanın aktığı sinuzoidlerin duvarlarında yer alırken sinoviyal A hücreleri sinoviyal boşluğu çevreler. Kan fagositleri nötrofil ve monositlerdir. Bu her iki hücre uygun bir uyarı karşısında damarlardan çıkarak dokulara girebilir. Bu iki hücre arasındaki farklardan biri polimorf nüveli lökositlerin (PML) kısa ömürlü olmaları, monositlerin ise doku makrofajlarına dönebilmeleridir. Makrofajlar da, PML de hareketli hücrelerdir. Özgül yüzey reseptörleri aracılığı ile kemotaktik aktivitesi olan moleküllerin yoğunluklarını farkedebilirler.

Makrofajlar inflamasyonda efektör hücre olmalarının yanısıra özgül immün yanıtı başlatılmak için antijen sunan hücre (APC) olarak da görev görürler. Makrofajlar lenfokinlerle, kompleman aktivasyon ürünleri ile ve interferon gama ile etkileştiğinde aktifleşir. Aktifleşen makrofajlar büyür, daha hızlı yayılır ve yüzeylere daha sıkıca yapışır. Makrofajlar biyolojik ve immünolojik olarak aktif olan bir dizi ürün salgılar; hücre üreme ve farklılaşma faktörleri, akut faz reaksiyonlarını uyaran sitokinler, sistemik ve lokal inflamatuvar etkileri olan araziidonik asit metabolitleri ve doku hasarına yol açan birçok toksik bileşikler aktifleşmiş makrofajlar tarafından salgılanır. Makrofaj üzerinde birçok sitokinler kompleman komponentleri ve imrringlobulinler (Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII gibi) için reseptörler bulunur.

Polimorfonükleer lökositler (PML) çok çekirdekli ve grahüllüdür. PML antijenler için özgüllük göstermez, ancak akut inflamasyonda önemli rol oynar. Nötrofiller için kemotaktik faktörler kompleman komponentleri, fibrinolitik ve kinin sistemi ürünleri, diğer lökositlerin ürünleri, trombosit ve bazı bakteri ürünleridir. PML sitoplazması içinde bulunan granüllerde antimikrobik etkili maddeler bulunur; lizozim, asit hidrolaz, myeloperoksidaz, laktoferrin bunlardan bir kısmıdır. PML ler (nötrofil, bazofil ve eozinofil) C3a, C5a, C3b (CRI), iC3b (CR3) ve IgG'nin Fc kısmı (Fc γ RI.II) için reseptörlere sahiptir.

Doğal öldürücü Naturel killer, (NK) hücreler virüsle enfekte hücrelerin hücre yüzeyindeki değişiklikleri ve bazı tümör hücrelerini tanıyabilen lökositlerdir. NK hücreleri hedef hücrelerle bağlanarak bunları öldürür. Bir lenfositin bir hedef hücreyi öldürdüğü bu tip tepkimelere sitotoksisite denir. Sitotoksisite aktifleşen NK

hücrelerinin granüllerindeki içeriği (perforin) hedef hücre ile efektör hücre arasındaki alana boşaltması ile sağlanır. Doğal öldürücü aktiviteden sorumlu hücreler büyük granüler lenfositlerdir. NK hücreleri, virusla enfekte hücreler veya çoğalan lenfositler tarafından üretilen interferonla uyarılabilir. Uyarılmış NK hücreleri de interferon üretebilir. NK hücreleri ince epitop farklılıklarını tanıyamadıkları halde hedef antijenlerin belirli sınıftakilerine yanıt verme eğilimindedirler. Örneğin belli bir NK hücre klonu belirli bir tümör hücre tipini veya virusla enfekte bir hücre tipini çok etkin bir şekilde öldürürken diğerine etkili olmayabilir.

2. Kompleman (C)

Kompleman sistemi 19 plazma ve en az 9 membran proteininden oluşan, vücut savunmasında ve inflamatuvar yanıtta önemli rol oynayan bir serum proteinleri grubudur. Komponentlerinden birkaçı akut faz proteinleridir. Kompleman komponentleri birbirleri ile ve bağışıklık sisteminin diğer elementleri ile etkileşir. Örneğin birçok mikroorganizma C sistemini alternatif yol (yan yol) denen yoldan spontan olarak aktifleştirir. Bu olay sonucu C molekülleri mikroorganizmaları kaplar ve fagositler tarafından bu organizmaların kolaylıkla yutulmalarını sağlar. Kompleman sistemi patojen yüzeyine bağlanmış antikorlarla da aktifleşir (Klasik yol). C aktivasyonu zincirleme şeklinde gelişen bir tepkimedir. Her komponent sırayla diğerine etki eder ve aktifleştirir. C sistemi her iki yoldan da aktifleştiğinde birçok peptid oluşumuna yol açar. Bu peptidlerin biyolojik etkileri şöyle özetlenebilir (24):

- 1- Oponizasyon: Belli C proteinleri ile hedef hücrelerin kaplanması olayıdır. Bu yolla mikroorganizmalar fagositler tarafından kolaylıkla yutulurlar. Fagosit hücreler bu C proteinleri (C3b, C4b) için reseptör taşırlar. Bu reseptörlere bağlanan C komponentleri yoluyla fagositler opsonize partikülleri yutarlar.
- 2- Enfeksiyon bölgesine fagositlerin çekilmesi (kemotaksis).
- 3- Aktivasyon bölgesine kan akımında artış ve kapillerin geçirgenliğinde (plazma molekülleri için) artış sağlanması.
- 4- Aktivasyonu indükleyen gram negatif bakteriler, zarflı virüsler veya diğer birçok mikroorganizmaların plazma membranlarında harabiyet oluşturulması ve hücrenin erimesi.

3. İnterferonlar

İnterferonlar viral enfeksiyonlarda önemli olan bir grup proteini içerir. Bir grup interferon (IFN) virüsle enfekte olmuş hücreler tarafından oluşturulur. Bunlar lökositler tarafından üretilen IFN-alfa ile fibroblastlar tarafından üretilen IFN beta'dır. Diğer tip

IFN, interferon gamadır ve aktifleşmiş belirli T lenfositleri (TH) tarafından salgılanır. IFN gama doğal bağışıklık sisteminin bir komponenti değildir, sitokin ailesinin önemli bir üyesidir.

İnterferoniar enfekte olmamış doku hücrelerinde antiviral direnci sağlar. Aynı zamanda bu hücrelerde protein metabolizması üzerine de etkileri vardır ve bu hücrelerin lenfositlere ve NK hücrelerine nasıl yanıt vereceğini de etkilerler. IFN'lar enfeksiyonun çok erken döneminde oluşur ve birçok virüse karşı ilk direnç mekanizmasını oluşturur. Hücreler bir virüsle enfekte olduklarında IFN sentezler ve salgılar ve bunlar enfekte olmamış hücrelerdeki özgül reseptörlere bağlanır. Bağlı IFN antiviral etkisini iki yeni enzimin sentezlenmesini kolaylaştırarak gösterir. Yeni sentezlenen bu iki enzim (protein kinaz ve 2'-5' oligoadenilat sentetaz) virüsün replikasyonu için gerekli işlemlerle çatışır, viral RNA translasyonunu inhibe eder ve dolayısıyla protein sentezi engellenir.

IFN-alfa ve IFN-beta enfeksiyonun ilk 24 saati içinde üretilir ve virüslere karşı erken yanıtın önemli bir kısmını oluşturur. IFN-gama başlıca T hücre ürünü olması nedeniyle daha sonra üretilir ancak bazı durumlarda NK hücrelerinin oluşturduğu yanıtta daha önce de oluşabilir. IFN lar enfeksiyonun daha geç dönemlerinde virüs toplanmasını da engelleyebilir (retroviruslar). IFN lar hücrel MHC ifadesini arttırmaları, NK ve makrofajları aktive etmeleri gibi diğer bir çok etkileri ile de antiviral etkiye katılır. Sitotoksik T hücrelerinin aksine IFN konak hücrelerini harabetmeden virusları inhibe eder. Virüslerin yanısıra IFN lar diğer bazı mikroorganizmaların etkisi ile de salgılanmakta ve oluşumlarını indükleyen bu organizmalara karşı da etkin olmaktadır. Bu organizmalar arasında riketsiya, mikobakteriler ve protozoonlar bulunmaktadır.

4. İnflamatuvar yanıt

İnflamasyon vücudun bir enfeksiyöz ajanla invazyonuna, antijenle karşılaşmasına ve hatta fiziksel bir travmaya verdiği yanıttır. Bu yanıtın başlıca amacı bağışıklık sistemi hücrelerini enfeksiyon veya hasar bölgesine çekerek vücudu korumaktır. İnflamasyonun karakteristik özellikleri damar sisteminin hemodinamik değişiklikleri, kemotaksis ve fagosit hücrelerinin hasarlı bölgeye göçüdür. İnflamatuvar yanıt sırasında 3 majör olay gelişir:

- 1- Enfeksiyon bölgesinde kan akımı artar
- 2- Kapiller geçirgenliğinde, endotel hücrelerinin retraksiyonu sonucu artış olur. Geçirgenlikteki bu artış büyük moleküllerin endotelden geçişine izin verir. Böylece

antikorlar, kompleman ve diğer plazma enzim sistemlerinin molekülleri damardan çıkarak enfeksiyon bölgesine gelir.

3- Lökositler, önce nötrofiller ve makrofajlar daha sonra lenfositler, kapiller dışına göç eder ve çevre dokuya gelir. Dokulara geçen lökositler kemotaktik uyarıların etkisi ile hasar bölgesine göç eder.

B-Kazanılmış bağışık yanıt

Oluşumundan mikroorganizmalar ve ürünlerinin sorumlu olduğu kazanılmış bağışık yanıt, bu organizmalara özgül olmasıyla karakterizedir. Oldukça yüksek bir uyum ve kontrol edilebilme özelliği gösterir. Dinlenme fazından dinamik faza çok hızla geçebilir. Bağışık yanıt öz antijenle yabancı antijenleri birbirinden ayırabilen karmaşık mekanizmalara sahiptir. Hücre, hücre ürünleri ve sekonder moleküler sinyallerin etkileşimi bağışık yanıtın şeklini belirler. Bunlar immünglobulin yapımı, hücrel bağışık yanıt veya tolerans (özgül immünolojik yanıtsızlık) olarak belirir.

Bağışık yanıtta rol oynayan birçok hücre arasında makrofajlar başta olmak üzere antijen sunan hücreler, B ve T lenfositleri en önemlileridir. B ve T hücreleri sıvısal bağışıklığın oluşmasından, T hücreleri hücrel bağışıklıktan ve özgül bağışık yanıtları kontrolden sorumludur.

Mikroorganizma üzerinde bulunan veya bu mikroorganizmalarla üretilen çeşitli antijenlere karşı gelişen sıvısal ve hücrel bağışık yanıt hemen tüm enfeksiyon hastalıklarından korunmada önemli rol oynar. Bağışıklık sisteminin hangi kolunun uyarılacağı veya hangi T hücrelerinin ve/veya immünglobulin sınıfının katılacağı enfeksiyonun boyutuna, mikroorganizmanın giriş kapısına ve antijene bağlıdır. Aynı enfeksiyöz hastalığın farklı dönemleri bağışık yanıtın farklı hücrelerini uyarabilir. Bunları genellemek oldukça zordur. Ancak kabaca hücre dışı bakterilere karşı antikör oluşumu öncelikli bağışık yanıttır. Oysa hücre içi bakterilerde hücrel bağışık yanıt belirgindir. Protozoa ve helmintler değişik bağışık yanıtlar oluşturur, helmintlere karşı IgE üretimi belirgindir. Mantar hastalıklarına karşı dirençte antikörlerin de rolü olmasına rağmen hücrel bağışıklık birincil derecede önemli görünmektedir. Antikörler ve sitotoksik T lenfositlerinin yanıtı gibi hücrel bağışıklık mekanizmaları viral enfeksiyonlarda önemlidir. Bazı enfeksiyonlar kendilerine özgü bağışık yanıt oluştururlar.

Özetlemek gerekirse konak ve parazit arası ilişki 3 şekilde sonuçlanır:

a. Savuma mekanizmaları sayesinde konak bu savaşı kazanır.

b. Parazit, konak savunma mekanizmalarının üstesinden gelir ve enfeksiyon hastalığı ortaya çıkar.

c. Her ikisi bir şekilde birlikte yaşamayı öğrenirler (taşıyıcılık).

Bu sonuçlardan hangisinin gerçekleşeceğini esas belirleyici olan taraf konaktır.

ENFEKSİYON HASTALIKLARININ GENEL BELİRTİLERİ

Duyarlı bir organizmada enfeksiyon oluştuktan sonra, hastalık şifa ile sonlanıncaya kadar bir dizi aşama vardır. Bu aşamalar boyunca sistem belirtilerindeki değişiklikler tanı konulmasında önemli dayanakları oluşturmaktadır.

Enkübasyon dönemi: Hastalık etkeninin vücuda girmesinden, hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasına kadar geçen dönemdir. Süre, mikroorganizmanın türüne, sayısına, virülansına ve kişinin direnç durumuna göre değişmektedir. Sürenin alt ve üst sınırları vardır. İnkübasyon süresi kısa (1-7gün), orta (7-14 gün), uzun (14-21 gün) olabilir.

Salgınlarla mücadele ederken inkübasyon süresinin bilinmesinin büyük önemi vardır. Hasta ile temas eden ve enfeksiyonu alması muhtemel kişiler izole edilerek epideminin yayılması önlenir.

Prodrom dönemi: Enkübasyon dönemi bitiminden tipik klinik bulgular başlayıncaya kadar olan süredir. Hastalığın tipik belirtileri ile bu belirtiler çıkmadan önce görülen genel belirtiler çoğu kez iç içe geçer. Prodrom dönemi, genellikle birkaç gün sürer. Bu dönemde baş ağrısı, ateş, iştahsızlık, halsizlik, sırt ve bacak ağrıları, mide bulantısı, kusma görülür.

Klinik bulgular dönemi: Sistemlere ait belirti ve bulgular bu dönemde ortaya çıkar. Belirti ve bulguların bir kısmı pek çok hastalıkta görülen çok spesifik olmayan, bir kısmı ise tanı koyduracak kadar spesifik bulgulardır.

Klinik bulgular döneminden sonra hastalık şifa ya da ölümle sonlanabilir. Şifaya giden hastalarda, klinik belirtileri düzelme (**defervesan**) dönemi izler. Bu dönem hızla biter ya da günlerce sürer. Bundan sonra geçirilen enfeksiyonun şiddetine göre bir nekahat (**konvelesan**) dönemi vardır. Nekahat döneminin de geçirilmesiyle gelişen sağlıklı durum, komplikasyonların gelişmesi ya da nökslerle yeniden bozulabilir. Klinik seyir her zaman bu klasik dönemleri göstermez. Etken mikroorganizmanın özellikleri, hastanın daha önceden bağışık olması ya da genel vücut direnci gibi bazı faktörler nedeniyle bir kısım enfeksiyonda klinik bulgular tam olarak gözlenemez. Buna **abortif** enfeksiyon denir. Ayrıca uygunsuz ya da erken tedavi nedeniyle belirti ve bulgular klasik biçimleriyle karşımıza çıkmayabilirler.

ATEŞ

Ateş, vücut sıcaklığının normal günlük değişiminin üzerine çıkmasıdır. Ateş çoğu kez enfeksiyon hastalıkları ile ilgili bir belirtidir ama inflamatuvar, immünolojik ve neoplastik hastalıklar da ateş ile seyrederek. Ateşli hastalarda solunum sayısı, nabız basıncı ve sayısı artar. Vücut sıcaklığındaki her 1°C artış için nabız 10-20 atım/dakika artış gösterir. Ateş, ağız, rektum ve eklemlerin iç kısmından ölçülür. En çok ölçüldüğü yer koltukaltıdır. En sağlıklı vücut sıcaklığı ise rektumdan ölçülür.

Yaşlılarda önemli enfeksiyonların varlığına rağmen ateş yükselmeyebilir. Bebeklerde ve çocuklarda ise önemsiz sayılabilecek enfeksiyonlarda bile ateşin çok yükseldiği görülebilir.

DOLAŞIM SİSTEMİ

Enfeksiyon hastalıklarının tanımında yardımcı belirtilerin başında nabız ve bunun ateş ile olan ilişkisi gelir. Vücut sıcaklığı yükselmesinin nedeni olan endojen ve eksojen pirojenler aynı zamanda miyokard ve sinirsel iletimi ve ilgili merkezi etkileyerek nabız sayısını da artırır. Genellikle 1°C sıcaklık artışı, nabızın 10-20 atım/dakika artmasına neden olur. Buna karşılık bazı hastalıklarda sıcaklık arttığı halde nabız artmayabilir. Buna "diskordans" denir, tifonun karakteristik özelliğidir.

İnfeksiyon hastalıklarında kalp atımının niteliğinde de değişim olabilir. Örneğin nabız sonunda ufak bir vuruş alındığı için çift duyulan ve "dikrot" denilen nabız tifoza özgüdür. Dikrot nabız dolaşım sistemini etkileyen diğer toksik hastalıklarda da bulunabilir. Ciddi seyreden enfeksiyon hastalıklarının sık görülen bulgularından birisi de hipotansiyondur. Çoğunlukla bakteriyemi sırasında saptanır.

SOLUNUM SİSTEMİ

Bazı enfeksiyonlar mikroorganizmaların inhalasyonu ile boğazda ve solunum sisteminde yerleşirler. Boğaz ağrısı, burun akıntısı ve öksürük bu sistemin ilk belirtileridir. Boğaz ağrısı, bakterinin birinci yerleşim yeri tonsillerdir. Ağrı tonsiliada oluşan inflamatuvar reaksiyonun şiddetine göre değişir. Birçok hastalıkta boğazda az veya çok reaksiyon vardır. İnflamasyonun çevreye yayılmasıyla tonsillofarenjit de oluşabilir. Genellikle mukoza parlak kırmızı renktedir, şiştir ve beyazlık görülmez. Buna "kataral tonsillit" denir. Eğer tonsiller üzerinde beyaz-sarı renkli inflamatuvar noktalar görülürse buna "foliküler" ya da "kriptik tonsillit" denir. Ayrıca tonsillerin üzerini kaplayan membran da olabilir. Membranın alttaki mukozaya yapışık olması ve kaldırılırken kanaması difterinin bir özelliğidir.

Burun akıntısı, üst solunum yolu enfeksiyonlarının ilk belirtisidir. Burun mukozası inflamasyon nedeniyle şişir. Bu nedenle nefes alıp vermede güçlükler görülür ve genellikle mukopürülan bir akıntı da vardır. Burun akıntısı ve bazen ek olarak gözlerin yaşarması, kızamık, kızamıkçık ve boğmaca gibi hastalıkların seyri sırasında da görülebilir.

Öksürük, inflamatuvar olay farenksten aşağıya inince öksürük başlar. Akciğerde reaksiyon uyandıran bütün hastalıklarda öksürük vardır. Öksürüğün niteliği akciğerdeki lezyon hakkında fikir verebilir. Öksürük, akciğerin patolojik ürünlerini dışarı atmak için yararlıdır, kuru veya yaş olabilir. Kuru öksürük, bazı larenks ve bronş inflamasyonlarında ve yabancı cisimler ile irritasyon sonucunda veya plevra hastalıklarında oluşur. Yaş öksürükle birlikte dışarı atılan balgamın görünümü, rengi, miktarı, kanlı olup olmaması gibi Özellikleri ayırıcı tanı açısından önemlidir. Balgam yaymasının mikroskopik incelemesi akciğer enfeksiyonunun tanısı için en yararlı araçlardan biridir.

SİNDİRİM SİSTEMİ

Sindirim sistemi muayenesi, dilin incelenmesi ile başlar. Dilde hipertrofi, atrofi, çatlak, yara ve tümörler olur. Ateşli hastalarda ve bazı sinir hastalıklarında dil titrektir. Çoğu kez paslı dil görülür. Tifoda genellikle ağzın açık kalmasına ve kuruluğa bağlı olmak üzere dil ortası paslanır, çatlak ve kabuklanır ama kenarları şerit şeklinde ve kırmızı bir görünümde kalır.

Kızıl hastalığında mukozanın deskuamasyonu nedeniyle dil kırmızıdır ve papillaları belirgindir. Buna "ağaç çileği dili" denir. Papillaların atrofiye uğraması ve dilin düz bir şekilde soluk ve anemik görünüm kazanmasına da "Hunter dili" denir.

Enfeksiyonların çoğunda gastrik yakınmalar görülür. Enfeksiyona bağlı mide belirtileri hiperkinezi ve hipokinezi şeklindedir. Buna neden olan bakterilerin endo ve ekzotoksinleridir. Gastrik yakınmalar mide bulantısı ile başlar, bazen bunu kusmalar izler. Paratifo besin zehirlenmesinde ve kolerada kusma, toksinin neden olduğu gastrite neden olduğundan süreklidir. Buna karşılık botulismusta irritasyon kısa zamanda paralizisi ile sonuçlandığı için kusma durur.

Gastroenteritlerde, absorpsiyonun bozulması, peristaltizmin artması ve barsak duvarının invazyonuna bağlı olarak ishal meydana gelir. İncebarsak tutulumuna bağlı ishale dışkı ile karışmış halde kan ve mukus bulunur, fazla suludur. Eğer ishal yoğun ise, kolera ve ağır besin zehirlenmelerinde olduğu gibi dışkı beyaz, pirinç suyu rengini alır.

Kalın barsağın dizanteriform enfeksiyonlarında görülen sulu dışkıda kan ve mukus baskındır. Basilli dizanteride mukus, ülserlerden sızan kan ile bulaşıktır. Amipli dizanteride ise parlak renkte kanlıdır. Çünkü bu hastalıkta kolon mukozasında yaygın enflamasyon yoktur.

Birçok enfeksiyon hastalığının seyri sırasında karaciğer fonksiyonlarında bozukluklar görülebilir. Bu değişiklikler, hafif bir iştahsızlık veya tatsızlık hissinden ağır bir sarılığa kadar farklı boyutlarda olabilir. Sepsis sırasında da sarılık görülebilir ve kötü prognozu gösterir. Bir grup enfeksiyon hastalığının seyri sırasında da doğrudan karaciğerde hasar meydana gelir. Hasar, mikroorganizmanın hepatosit içine yerleşmesi (HAV, HBV, CMV, EBV enfeksiyonları), çeşitli bakterilere bağlı kolanjit veya kitle oluşturan lezyonlar (tüberküloz, bruselloz, sifiliz, apseler) nedeniyle oluşabilir. Hepatositlerde oluşan hasara bağlı olarak transaminazlar, tıkanmaya bağlı olarak da alkalen fosfataz değeri yükselir.

ENDOKRİN SİSTEM

Endokrin sistem, enfeksiyonlardan iki şekilde etkilenir. Etken, kabakulak enfeksiyonu komplikasyonu olarak meydana gelen tiroidit ve orşitte olduğu gibi, primer ve sekonder olarak bezlerde yerleşir ve akut inflamasyonlar oluşturur. Enfeksiyonun lokal düzeyde kalması ve hasarın yayılmaması nedeniyle hormon salgısı önemli düzeyde etkilenmez. Lokal tutulum, pankreas nekrozu oluşumu dışında tehlikeli değildir.

LENFATİK SİSTEM

Bazı enfeksiyonlar vücuda lenf kanalları ile girer. Lenfanjit yapar ya da hiç reaksiyon vermeden doğrudan lenf bezlerine ulaşır, orada yerleşir ve tularemi ve vebada olduğu gibi lenf bezlerini şişirirler. Lenf bezi şişmesine (lenfadenopati) yol açan enfeksiyon hastalıkları:

Viral enfeksiyonlar: enfeksiyöz hepatit, enfeksiyöz mononukleoz (CMV,EBV), AİDS, rubella, varisella-zoster, vaksinia

Bakteriyel enfeksiyonlar: streptokoklar, stafilokoklar, salmonella, brusella, *Francisella tularensis*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella pestis*, *Haemophilus ducreyi*, "cat-scratch disease", *Yersinia pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*

Fungal enfeksiyonlar: Koksidioidomikoz, histoplazmoz

Klamidyal enfeksiyonlar: Lymphogranuloma venerum, trahom

Mikobakteriyel enfeksiyonlar: Tüberküloz, lepra

Parazitler: Tripanosomiyaz, mikrofilaryaz, toksoplazmoz

Diğer: Leptospiroz, sifiliz

HEMATOLOJİK SİSTEM

Hemen hemen tüm enfeksiyon hastalıklarının seyri sırasında hafif bir anemi meydana gelebilir. Anemi, kronik enfeksiyonlarda daha da belirgindir. Anemi genellikle normokrom, normositerdir.

Enfeksiyon hastalıklarının seyri sırasında splenomegali görülebilir. Enfeksiyöz mononukleoz, bakteriyal septisemiler, bakteriyal endokardit, tüberküloz, sıtma, leşmanyaz, tripanosomiyaz, AIDS, viral hepatitler, konjenital sifiliz, apseler ve dissemine histoplazmoz splenomegali nedenidirler.

DERİ BELİRTİLERİ

Enfeksiyon nedeni olan mikroorganizmaların kendileri veya toksinleri derinin kılcıl damarlarında patolojik değişimler yaparlar. Bu nedenle döküntüler oluşur. Bunlara raş, erüpsiyon, ekzantem adları verilir. Enfeksiyon hastalıklarında deri belirtileri, eritem, makül, papül, vezikül, purpura, bül, püstül, ürtiker, nodul, pigmentasyon şekillerinde görülür.

Enfeksiyon hastalıklarında deri döküntülerinin birçokları tipik ve spesifiktir. Streptokok enfeksiyonları, kızamık ve tifusta deri döküntüleri tipiktir. Difteri, tetanus, boğmaca gibi hastalıklarda döküntü spesifik değildir. Tifo gibi bazı hastalıklarda ise döküntü şart değildir. Fakat görülmesi tanı için çok yardımcıdır. Döküntülerin hepsi aynı şekilde olursa "monomorf", iki çeşitse "dimorf", ikiden fazla çeşitli ise; "polimorf" adını alır. Kızamıkta monomorf, su çiçeğinde polimorfdur. Döküntü elemanları bazen biraraya gelerek tanıya yardımcı olacak spesifik bir nitelik alırlar:

Skarlatiniform eritem (Kızıl görünümünde eritem): Ufak noktalar halinde, parlak kırmızı renktedir.

Morbiliform eritem (Kızamık görünümünde eritem): Tipik olarak kızamıkta görülen döküntülerdir. Bunların herbiri arasında sağlıklı bölgeler bulunan, koyu kırmızı renkte papül veya makülopapüllerden ibarettir. Birkaçı birleşerek daha geniş bir yüzeyi kapsar.

Roseol: Deri üzerinde yaygın, herbiri arasında geniş sağlıklı deri bölgeleri bulunan, seyrek, pembe-kırmızı papüllerdir. Tifoda görülür. Tifoda roseoller, daha çok göğüs ve karın bölgesinde görülür, basmakla solar.

Eritemli ürtiker döküntüsü: Tipik olarak serum hastalığında görülür. Deriden kabarık, sınırları düzensiz, geniş eritem ve ürtiker plaklarıdır. Pembe-beyaz renkte kaşıntılı lezyonlardır. *Herpes simplex* virüsünün neden olduğu döküntüler eritemli bir

yüzey üzerinde vezikül niteliğindedir, en sık görüldüğü yerler dudak kenarlarıdır. *Herpes zoster*'de ise veziküller bir sinirin dermatomu üzerinde lokalize olurlar.

Kutanöz şarbon: *B.anthraxis* sporlarının deriye girmesiyle, önce küçük ve kırmızı bir makul oluşur. Bir hafta içinde lezyon, papüler, veziküler ve püstüler aşamalardan geçerek, siyah renkli, nekrotik ve karakteristik olarak ödemle çevrili bir hal alır. Lezyon, ilk başlarda kaşıntılı olabilir ama ağrısızdır.

Buraya kadar sayılan döküntüler ekzantem örnekleridir. Ancak deri gibi, mukozaların da kendilerine özgü döküntüleri vardır. Buna enantem denir, genellikle ekzantemden önce görülür. Bazı hastalıklarda erken tanı konulmasını sağlar. Örneğin kızamıkta Koplik lekeleri ateşin ikinci günü ağız mukozasında molar dişler hizasında bulunur.

SİNİR SİSTEMİ

Sinir sisteminde çeşitli düzeylerde bozukluklar olur. Başağrısı en sık görülen belirtidir. Tifo, tifüs ve menenjitte özellikle ateşin yüksek olduğu dönemlerde, bilinç değişiklikleri, sayıklamalar, anlamsız konuşmalar, ajitasyon olabilir. Ajitasyon, hastanın sert hareketler yapması, bağırıp çağırması ve hatta pencereden kendini atmasına kadar ciddi boyutlarda görülebilir. Enfeksiyon hastalıklarında bilinç değişikliklerinin oluşması için santral sinir sistemi tutulumu olması şart değildir. Genel olarak santral sinir sistemi ile ilgili değişikliklerin şiddeti enfeksiyonun şiddeti ile ilgilidir.

Kaynaklar:

1. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Editörler. Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı. Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.
2. Serter D. Enfeksiyon hastalıklarına giriş. Başlıca Bakteriyel.Paraziter ve Mikotik Enfeksiyon Hastalıkları (Ed: Serter D, Ertem D, Gökengin D), Nobel Tıp Kitabevleri, İzmir, 2000.
3. Serter D. Virüslerin bulaşma yolları ve viral enfeksiyonların patogenezi. Virüs, Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, İzmir, 1997.