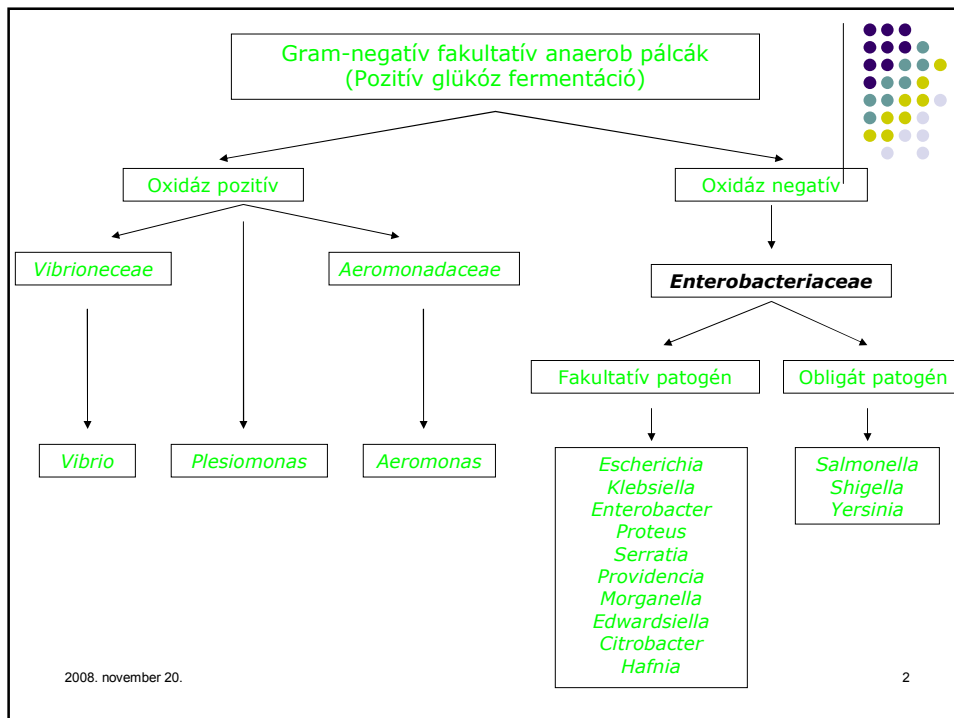


# Gram-negatív fakultatív anaerob pálcák (*Enterobacteriaceae*)

Dr. Szabó Dóra  
Egyetemi adjunktus  
Semmelweis Egyetem  
Orvosi Mikrobiológiai Intézet

2008. november 20.

1



## *Enterobacteriaceae*



- Fakultatív anaerobok
- Ha motilisak, peritrich csillójuk van
- Sok közülük ember és más állat bélrendszerének normál flórájának tagja
- Több enterális pathogén, illetve húgyúti vagy légúti kórokozó
- Elkülönítésük biokémiai reakciókkal és antigén szerkezeti különbségek alapján

2008. november 20.

3

## *Enterobacteriaceae*



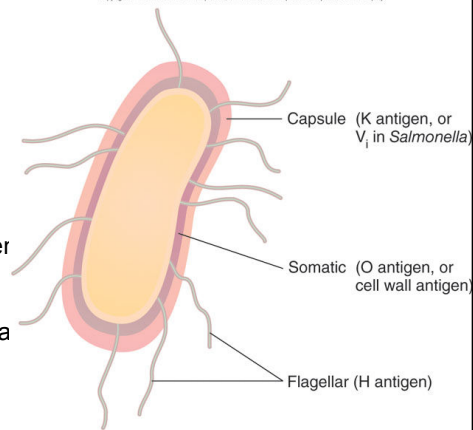
- Morfológia és általános jellemzés
  - Gram-negatív, nem-spórás, pálca alakú baktériumok
  - Oxidáz –
  - Glükózt fermentálják, gáz termeléssel vagy anélkül (aerogenic - anaerogenic)
  - Nitrátot nitritté redukálja (néhány kivétel van)

2008. november 20.

4

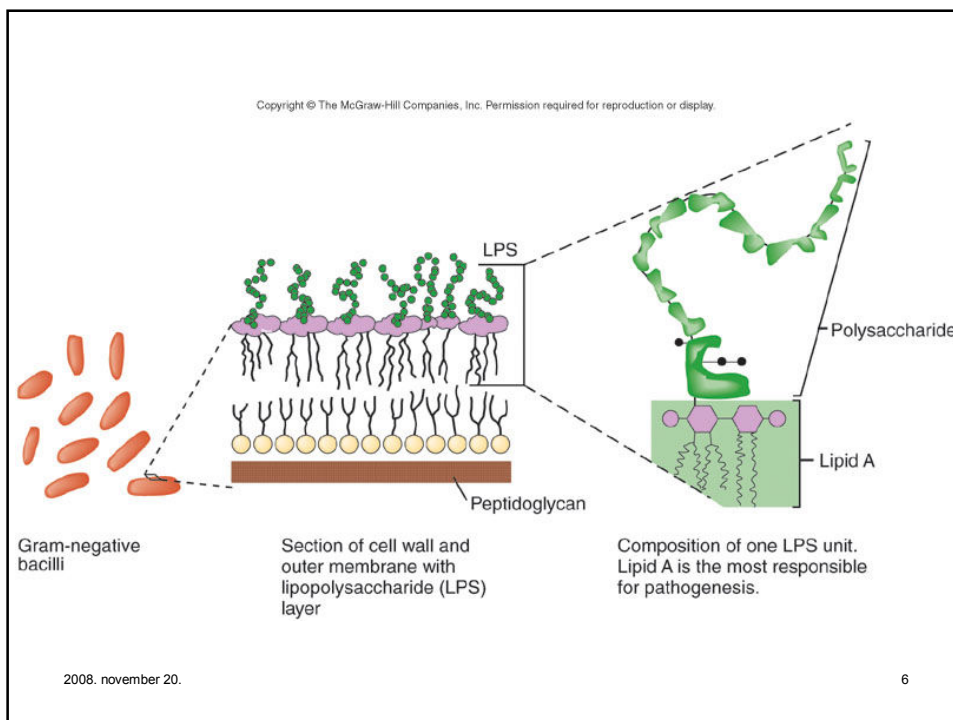
## Enterobacteriaceae

- Sejtes **O** antigén – ez a **hő stabil** polysaccharid része a LPS-nek. Sima és durva felszínű telepek az O antigén jelenlétével vagy elvesztésével van összefüggésben.
- Csilló **H** antigénjei – **hő labilis**
- Tok **K** antigénjei – elfedi a felszíni O antigén és az O specifikus antiszérum az agglutinációt gátolja. 15 perces forralás elpusztítja a K antigént és felszínre hozza a O antigéneket. A K antigént Vi (virulencia) antigénnek hívják *Salmonella*-ban.



2008. november 20.

5



2008. november 20.

6

## **Enterobacteriaceae**

### **Osztályozás - több mint -15 különböző törzs**



- *Escherichia*
- *Shigella*
- *Edwardsiella*
- *Salmonella*
- *Citrobacter*
- *Klebsiella*
- *Enterobacter*
- *Hafnia*
- *Serratia*
- *Proteus*
- *Providencia*
- *Morganella*
- *Yersinia*
- *Erwinia*
- *Pectinobacterium*

2008. november 20.

7

### Escherichia coli

#### **Normál bélflóra tagja**

Morfológia: **2-4 µm, Gram-negatív csillós pálca**

Tenyésztés: **igénytelen, közönséges agar és eozin-metilénkék táptalajon**

Biokémiai tulajdonságok: **glukóz +, laktóz +, indol +, ureáz -, H<sub>2</sub>S -**

Antigén szerkezete:

**“O” 174**

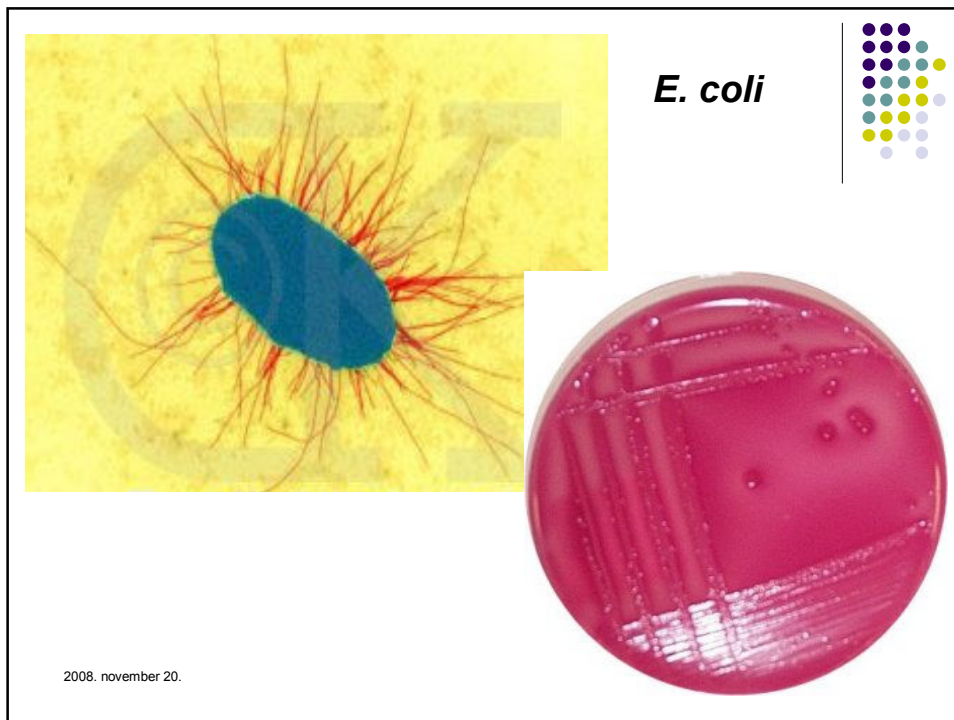
**“H” 55**

**“K” 100 féle**

2008. november 20.

8





*Klebsiella pneumoniae*  
**normál bélflóra tagja**

Patogenitás:  
**lebenyes tüdőgyulladás (Friedländer-pneumonia)**  
**húgyúti, epe, arcüreg, középfül gyulladás**

*Klebsiella oxytoca*:  
**iatrogén**

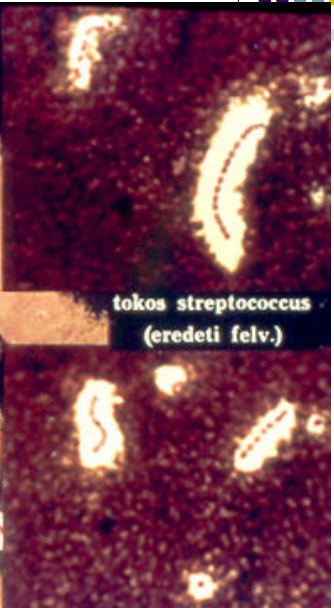
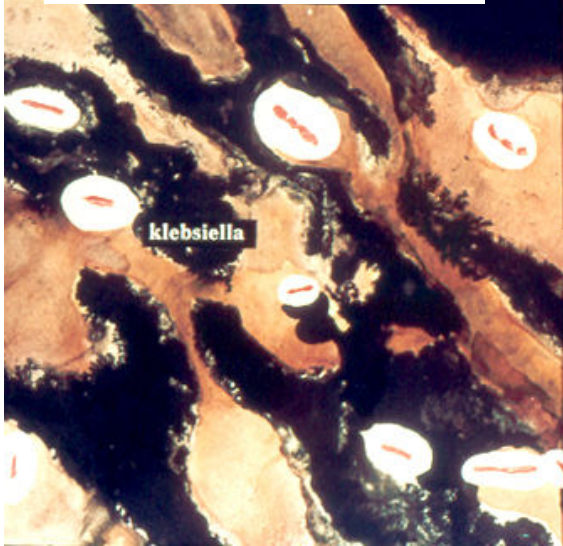
*Klebsiella ozaenae*  
**orrnycákahártya gyulladás**

**ESBL**

2008. november 20.

10

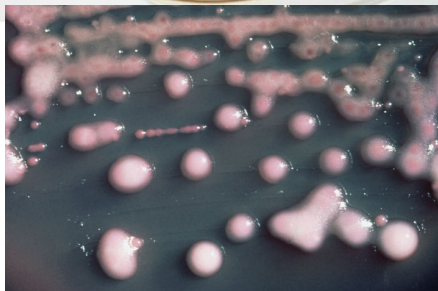
Encapsulated Klebsiella by india ink staining (negative staining)



2008. november 20.

11

## *Klebsiella pneumoniae*



Mucoid telepek – tok

[www.icbm.de](http://www.icbm.de)



**Biokémiai identifikálás:** Laktóz (+), ureáz (+), indol (-), H<sub>2</sub>S (-), citrát (+)

**Szerológiai identifikálás:** Neufeld`s tokduzzadási reakció (Quellung) a különböző szerotípusok detektálása a tokantigének elleni specifikus ellenanyagok segítségével.

**Fágtípezés:** csak epidemiológiai vizsgálatokra.

Kezelés és megelőzés

**Antibiotikumok:** az érzékenység alapján,  $\beta$ -laktám+  $\beta$ -laktámáz gátló kombináció, 3. generációs cefalosporinok

2008. november 20.

13

## **Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) kiterjedt-spektrumú béta-laktamáz termelés**



- Hidrolizálja: 1., 2. és 3. gen cefalosporinokat
- NEM hidrolizálja: karbapenemeket  
monobaktámot

A enzim gátolható klavulánsavval, szlbaktámmal és tazobaktámmal

**LEGGYAKORIBB REZISZTENCIA MECHANIZMUS  
GRAM-NEGATÍV NOZOKOMIÁLIS BAKTÉRIUMOKBAN**

2008. november 20.

14

## *Enterobacter spp.*



- Normál bélflóra
- Klinikai jelentőség
  - Nozokomiális fertőzések
  - Bakteriémia égett betegekben

2008. november 20.

15



*Enterobacter cloacae* *Klebsiella pneumoniae*

Mucoid telepek

2008. november 20.

16



## ***Proteus, Providencia, és Morganella***



- Mind a normál bélflóra tagja (kivéve *Providencia*).
- Mind motilis, *Proteus* rajzik
- Urea + többnyire, erősen + a *Proteus*
- TSI változó
- Indol – csak a *P. mirabilis* -

2008. november 20.

17

## ***Proteus, Providencia és Morganella***



- Virulencia faktorok
  - **Ureáz** – az ammónia termelés károsíthatja a húgyútak epithelialis sejtjeit
- Klinikai jelentősége
  - Húgyúti infekciók, pneumonia, septicemia, és sebfertőzések

2008. november 20.

18



Proteus genus

Morfológia:

**Gram-negatív pálca**  
**peritrich csillós - rajzás**

Tenyésztés:

**igénytelen (lemez agaron is kinő!)**  
**rajzás lemez agaron, véres, csoki agaron,**  
**de EMK táptalajon gátolt a rajzás!**

Patogenitás:

**nosocomiális infekciók**  
**sebfertőzés—postoperatív**  
**urogenitális**

Weil-Felix reakció:

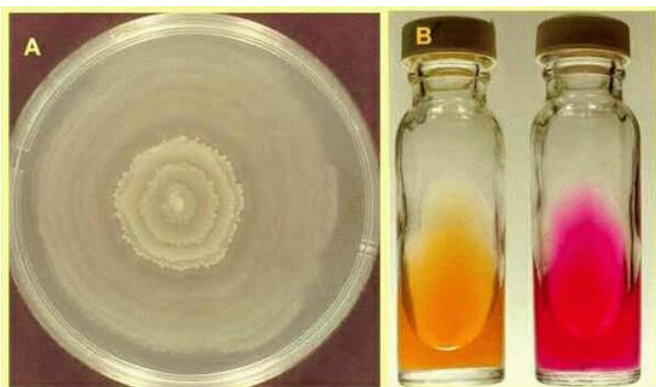
**Proteus OX19 törzs heterofil antigénje a Rickettsiákkal reakciót ad** (kiütéses tífusz diagnózis)

2008. november 20.

19

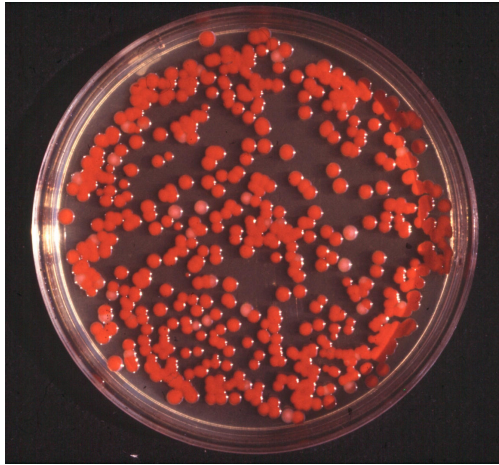


A: Proteus, Providentia –  
B: Ureáz Test - / +



20

*Serratia* (*S. marscescens*, *S. liquefaciens*)  
Gyakori opportunista patogén (pneumonia etc.)

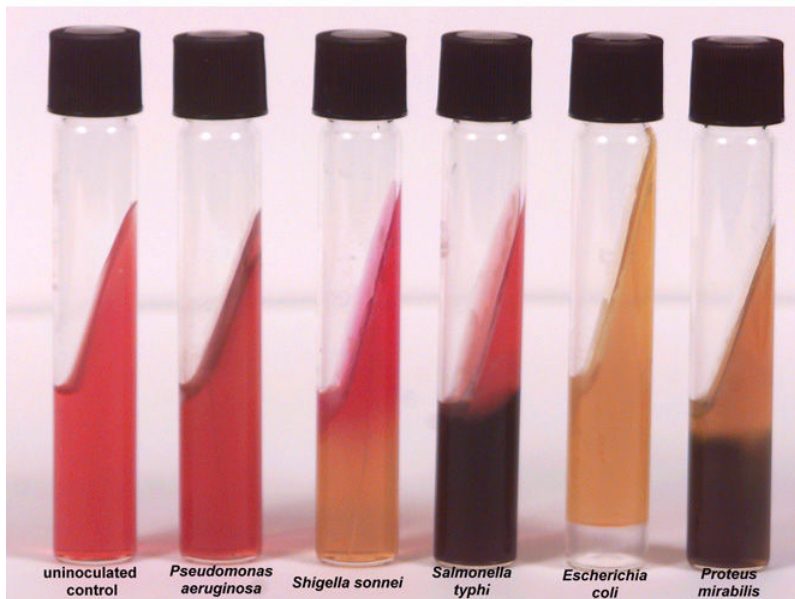


Egy szabadon élő szaprofita  
Motilis  
Urea +/-  
Húgyúti és légúti fertőzéseket okoz  
Számos antibiotikumra rezisztens

2008. november 20.

21

TSI Medium Identification



200  
pathmicro.med.sc.edu

ASM MicrobeLibrary.org©Chambertain 22

Top row, *Proteus vulgaris*; second row, unidentified enteric bacterium; third row, *Klebsiella pneumoniae*; bottom row, *Vibrio alginolyticus*.

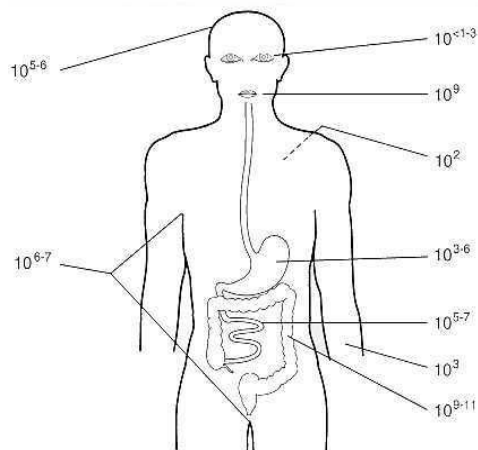


helios.bto.ed.ac.uk

23

## A gyomor bélrendszer normál baktérium flórája

- Jelentőség: csiramentes állatokkal végzett kutatások
- Gyomor ( $10^3$ – $10^6$  cfu/g)
  - alacsony pH
  - Rezidens mikroflóra Ø
  - Tranziens flóra +
  - Anaciditás, pangás  $\Rightarrow$  *Lactobacillus* (Boas-Oppler) és *Sarcina* spp.
- Vékonybél ( $10^5$ – $10^7$  cfu/g)
  - Emésztő enzimek és epe hatása, gyors perisztaltika
  - Rezidens mikroflóra Ø
  - Tranziens flóra +
- Vastagbél ( $10^9$ – $10^{11}$  cfu/g)
  - Bőséges rezidens mikroflóra



2008. november 20.

24

## A vastagbél normál baktérium flórája felnőttekben (>400 faj)



- Anaerobok
  - A fajok 90–95%-a
  - $\sim 10^{11}$  cfu/g széklet
  - Rezidens
    - *Bifidobacterium bifidum*
    - *Bacteroides fragilis*
    - *Eubacterium* spp.
    - *Clostridium* spp.
  - Tranziens
    - *Propionibacterium* spp.
    - *Peptostreptococcus* spp.
- Fakultatív anaerobok
  - A fajok 5–10%-a
  - $\sim 10^3$ – $10^9$  cfu/g széklet
  - Rezidens
    - *Escherichia coli*
    - *Enterococcus* spp.
  - Tranziens
    - *Klebsiella* spp.
    - *Enterobacter* spp.
    - *Proteus* spp.
    - *Providencia* spp.

2008. november 20.

25

## A vastagbél normál baktérium flórája csecsemőkben



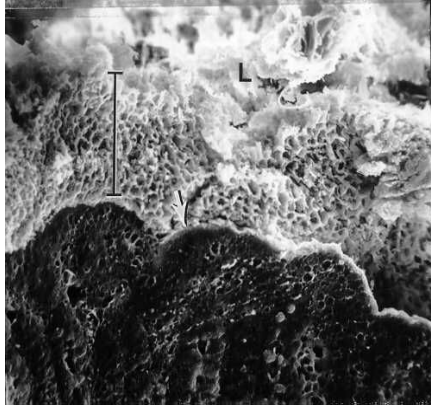
- Anyatejes táplálás
  - Rezidens
    - *Lactobacillus bifidus*
  - Más speciestek elszaporodása gátolt (K-vitamin pótlás!)
- Vegyes táplálás
  - Először
    - Fakultatív anaerobok
  - Később
    - *Bacteroides fragilis*



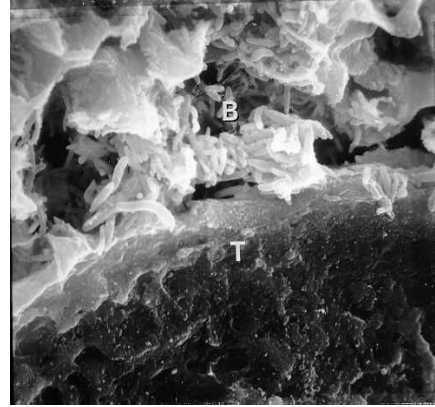
2008. november 20.

26

## Patkány colon mucosájának scanning elektronmikroszkópos képe



Nagyítás: 262x



Nagyítás: 2.624x

| : baktérium réteget, L: lumen, B: baktériumok, T: intestinalis szövet

2008. november 20.

27

## A vastagbél normál baktérium flórájának jelentősége



- Tápanyagok, epefestékek lebontása
- Vitaminok termelése: K- és B-vitaminok
- Gázképzés  $\Rightarrow$  bélfal feszülés  $\Rightarrow$  perisztaltika
- Állandó stimulus  $\Rightarrow$  a mucosa folyamatos megújulása
- Biofilm képzés, receptorok lekötése, tápanyag kompetíció, bakteriosztatikus termékek  $\Rightarrow$  kórokozó baktériumok kolonizációjának gátlása
- Állandó antigén stimuláció  $\Rightarrow$  immunrendszer extrauterin fejlődése és megfelelő működése

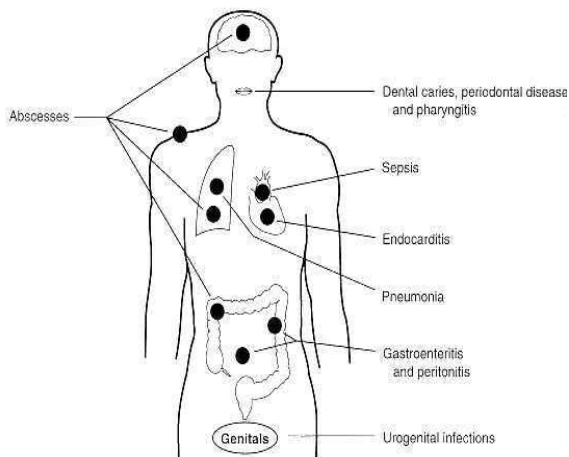
2008. november 20.

28

## A vastagbél normál flórájának szerepe kóros folyamatokban

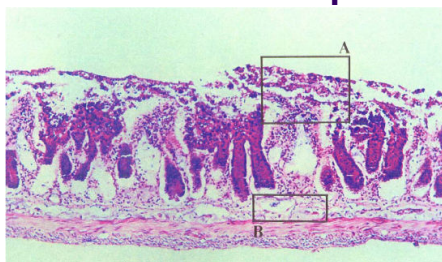


- Extraintestinális fertőzések
- Transzlokáció
  - Immunszupprimált állapotok
  - Obstrukciók
  - Shock
  - Következmény
    - Endotoxaemia
    - Bacteraemia
    - Sepsis



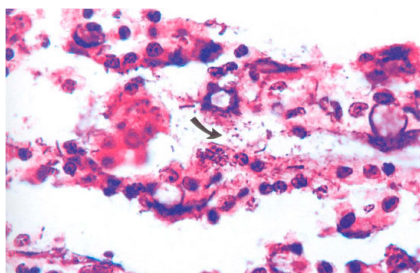
2008. november 20.

## Bakteriális transzlokáció kísérletes intestinális obstrukció után patkányban

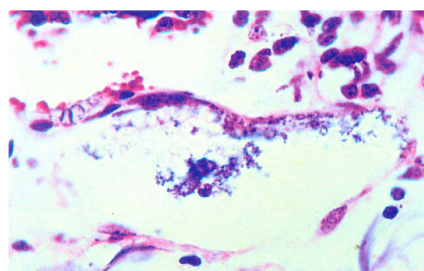


A: epithel sejtek elemelkedése és a lamina propria bakteriális inváziója

B: submucosalis nyirokérben coccosok és pálcák



A



B

## A normál baktérium flóra egyensúlyának felborulása



- Okok
  - Táplálkozás
  - Széles spektrumú *per os* antibiotikum terápia
- Következmények
  - Emésztési és felszívódási zavarok, vitaminhiányos állapotok
  - Bél perisztaltika zavarai, túlzott gázképződés
- Antibiotikum kezeléssel összefüggő kórképek
  - Enyhe: „egyszerű” hasmenés
  - Súlyos: **pseudomembranosus colitis** (*Clostridium difficile*)

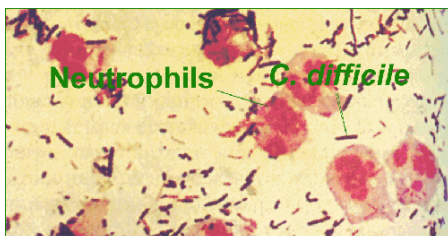
2008. november 20.

31

## Pseudomembranosus colitis



A colon transversum falának megvastagodása



*C. difficile* és neutrophilek

2008. november 20.



Jellegzetes sárgás plakkok

32





## Az *Enterobacteriaceae* család tagjai által okozott extraintestinális fertőzések

2008. november 20.

33



## Extraintestinális kórképek

Általában gennyes fertőzések

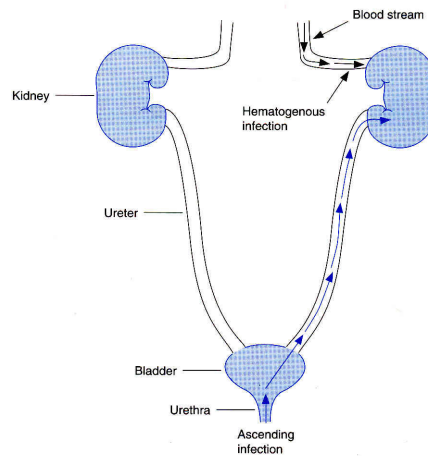
Nosocomiális átvitel gyakori

- Húgyúti fertőzések (UTI)
- Intra-abdominalis fertőzések
  - Cholecystitis, cholangitis
  - Hasüregi tályogok
  - Lokális és diffúz peritonitis
- Sebfertőzések
- Szemfertőzések
- Légző rendszer fertőzései
- Sepsis
- Meningitis

2008. november 20.

34

## Ascendáló húgyúti fertőzések



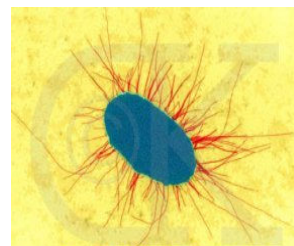
2008. november 20.

35

## Húgyúti fertőzések (UTI)



- *E. coli* (80%)
  - Prediszpozíció
  - Ascendáló (ritkán hematogén)
  - Cystitis, pyelonephritis
  - Virulenciafaktorok (UPEC-törzsek)
    - Haemaggl. adhézions fimbrák
      - Mannóz rezisztens (MR) fibriák (F-antigén), P-fimbriák (vércsoport P anyag) ⇒ pyelonephritis
      - Mannóz szenzitív (MS) fimbrák ⇒ cystitis
    - Haemolysin



*E. coli* fimbrákkal

2008. november 20.

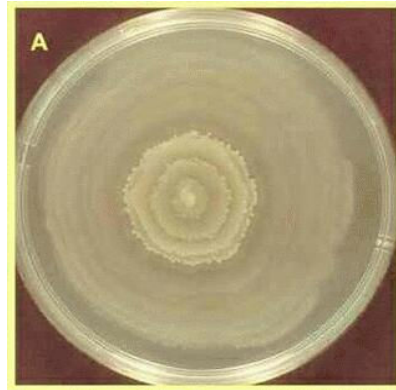
36

## Húgyúti fertőzések (UTI)



- *P. mirabilis*

- Prediszpozíció
- Aszcendáló fertőzés
- Nosocomialis (katéter, műtét)
- Virulencia faktorok
  - Flagellák: erős motilitás
  - Adhéziós fimbriák
  - Ureáz (pH↑, irritáció, kőképződés)



*P. mirabilis* rajzása

2008. november 20.

37

## Újszülöttkori meningitis és sepsis



- *E. coli* K1 (80–85%)
- K1-antigén
  - Meningococcus B-ag-nel identikus
  - Tolerancia ⇒ nincs antitest képzés
  - Transzlokáció



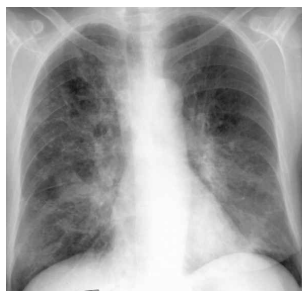
2008. november 20.

38

# Pneumonia



- Nosocomialis
- Predispozíció
- Kórokozók  
*E. coli*,  
*K. pneumoniae*,  
*K. oxytoca*,  
*Enterobacter spp.*



Bronchopneumonia

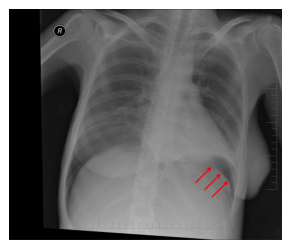
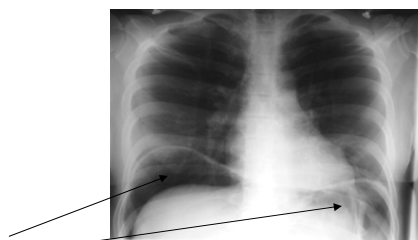


Lobaris pneumonia  
(Friedländer)  
*K. pneumoniae*

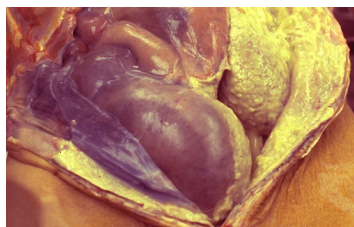
2008. november 20.

39

# Intra-abdominalis fertőzések



Szabad hasüregi levegő a rekesz alatt: perforáció



Diffúz peritonitis vastagbél perforáció után

2008. november 20.

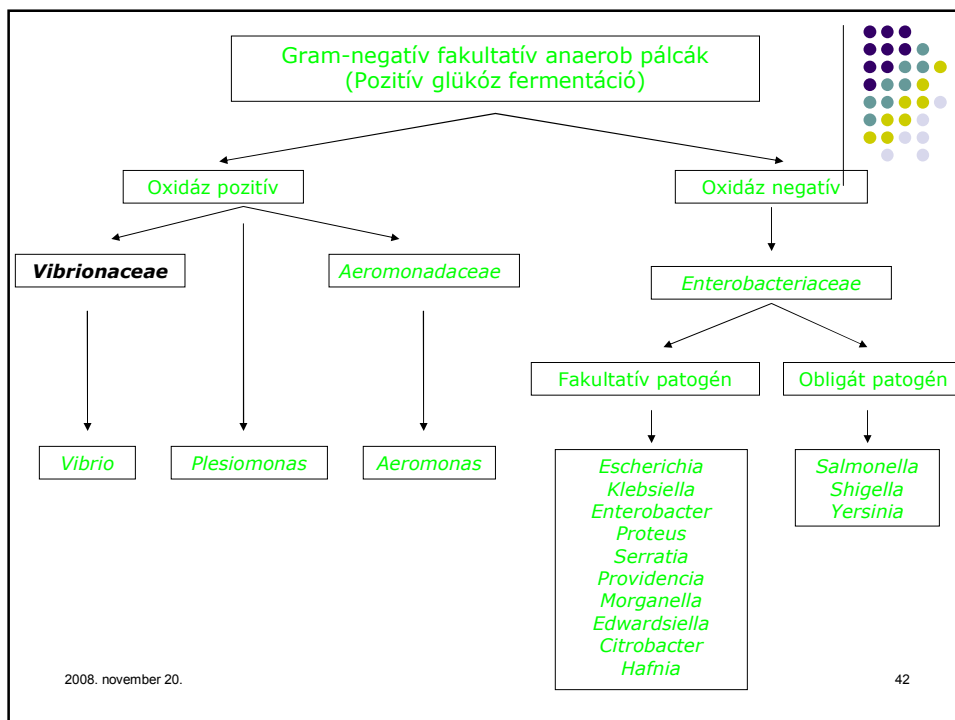
40

# Gram-negatív fakultatív anaerob pálcák



2008. november 20.

41



## Vibrionaceae család

Species	Betegség
<i>V. cholerae</i> O1 klasszikus és El Tor	Kolera
<i>V. cholerae</i> O139	Kolera
<i>V. parahaemolyticus</i>	Gastroenteritis
<i>V. vulnificus</i>	Sebfertőzés, sepsis
Nem agglutináló (NAG) vibriók	Ritkán gastroenteritis

2008. november 20.

43

## V. cholerae osztályozása

### NEM-TOXIKUS

Lehet, hogy nem O1,  
vagy O139 vagyok!  
(de én is tudok  
problémát okozni)



2008. november 20.

### TOXIKUS

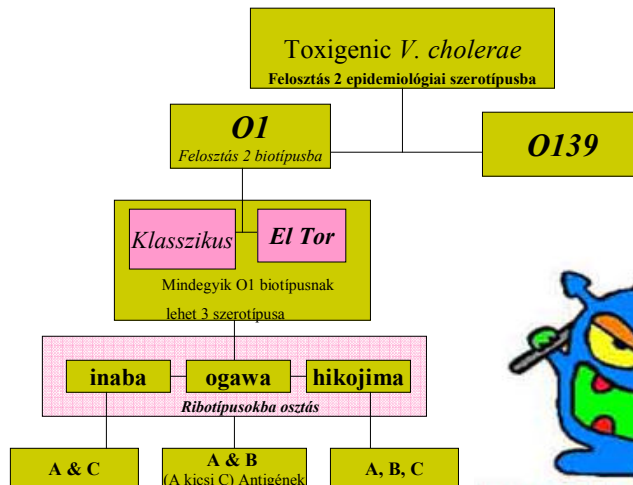
Én vagyok a vibrio!  
O1 vagy O139 törzs



44

[www.forth.go.jp/tourist/panf/cholerae.html](http://www.forth.go.jp/tourist/panf/cholerae.html)

## Osztályozás

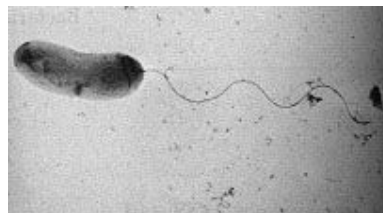
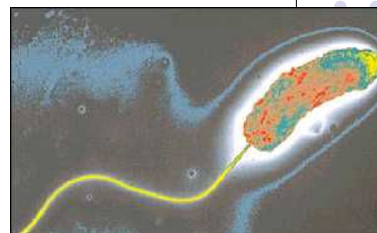


2008. november 20. Designed using information presented in review by NS Crowcroft. 1994. Cholera: Current Epidemiology. The Communicable Disease Report. 4(13): R158-R163.

45

## Kolera vibriók legfontosabb jellemzői

- R. Koch, 1883
- Gr–, hajlított pálcák
- Fakultatív anaerobok
- Glükóz OF ±
- Motilitás +
- Kataláz +
- Oxidáz +
- Nitrát redukció +
- Antigének
  - O1 és O139
  - Fimbriák: A, B, C



2008. november 20.

46

## A kolera vibriók virulencia faktorai



Virulencia faktor	Biológiai hatás
Cholera toxin	Folyadék és elektrolit hiperszekréció
Fimbriák	Adhézió a nyálkahártyához
Járulékos kolonizációs faktor	Adhézió a nyálkahártyához
Haemagglutináló proteáz (mucináz)	Enterális gyulladás „tight junction” degradáció
Sziderofór	Vas szekvesztrációja
Neuraminidáz	Toxin receptor up-reguláció

2008. november 20.

47

## Kolera: patomechanizmus, pathogenezis



- Fertőző forrás: ember, vízi állatok
- Átvitel módja: enterális  $\Rightarrow$  ivóvíz, tenger gyümölcsei
- Behatolási kapu: szájon át
- Célszerv: vékonybél
- Adhézió: fimbriák, járulékos kolonizációs faktor
- Invázió: nincs
- Szervezet károsítása: toxin
- Fertőzés kimenetele
- Kórokozó ürítés: beteg, tünetmentes hordozó  $\Rightarrow$  széklettel üríti
- Immunitás: lokális IgA (vérben IgG)

2008. november 20.

48



## Pathogenézis



- Az emelkedett cAMP okoz:
  - Mucosalis sejtek pumpálnak nagy mennyiségű Cl<sup>-</sup> bélrendszerbe
  - Víz, Na<sup>+</sup>, és más elektrolitok is vándorolnak az ozmotikus és az ion gradiensnek megfelelően
  - Hasmenést eredményez, amely a kolera klasszikus tünetéhez vezet.

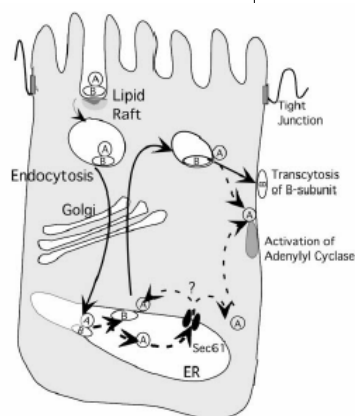
2008. november 20.

49

## CT TOXIN



- CT egy A-B típusú toxin
- *V. cholerae* toxicitása
  1. CT felelős a hatásért. A kórokozó soha sem tör be a sejtbe.
  2. Az A alegység cAMP szint emelkedést okoz.
  3. A magas ic cAMP eredményezi a klorid ion, bikarbonát és víz szekréciót.



Lencer, Wayne. 2001. Microbes and Microbial Toxins: Paradigms for Microbial-Mucosal Interactions. *V. cholerae*: invasion of the intestinal barrier by a stably folded protein toxin. *Am J Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 280: G781-G786. 50

## Terjedés lehetőségei

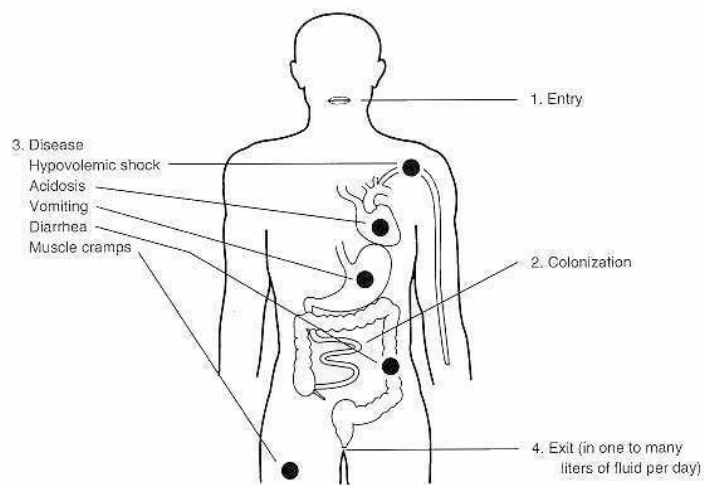


- Víz (fertőző dózis =  $10^9$ )
- Élelem (fertőző dózis =  $10^3$ )
- Emberről emberre

2008. november 20. The 19th-century illustration depicting the spirit of death at a pump was taken from [http://news.nationalgeographic.com/news/2004/06/0614\\_040614\\_tvcholera.html](http://news.nationalgeographic.com/news/2004/06/0614_040614_tvcholera.html)

51

## Klinikai manifesztáció



2008. november 20.

[www.who.int/entity/water\\_sanitation\\_health/dwq/en/admicrob6.pdf](http://www.who.int/entity/water_sanitation_health/dwq/en/admicrob6.pdf)

52

## A kolera pándémiák története

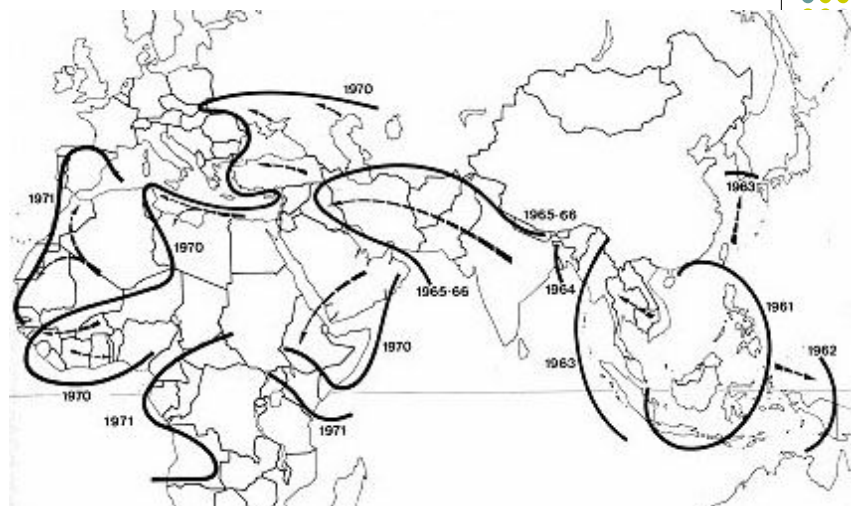


- Őshazája: India, Ganges deltája
- Interkontinentális utazások ⇒ 1817-től hét pándémia
- Jelenleg: hetedik pándémia, V. EL Tor
  - 1961: Ázsia
  - 70–80-as évek: Afrika, Európa, Óceánia
  - 1991: Dél-Amerika
- 1992 : *V. cholerae* O139 „Bengál”
  - Gyors terjedés (Ázsia, Európa, USA)
  - Nincs keresztimmunitás az O1-es törzsekkel
  - Nyolcadik pándémia?

2008. november 20.

53

## A hetedik kolera pándémia



2008. november 20.

54

## Kolera esetek, WHO: 2000–2001



Cholera, 2000–2001



## A kolera kórképe



- Rizslé szerű hasmenés (25 l/nap)
- Dehydratio
- Haemoconcentratio
- Vér pH ↓
- Se  $K^+$  ↓,  $Na^+$  ↓
- Se Glu ↑
- Shock
- Letalitás
  - Kezeletlen
    - Klasszikus: 60%
    - El Tor: 15–30%
  - Kezelt: 1%



Kolerás csecsemő rehidráció előtt és után

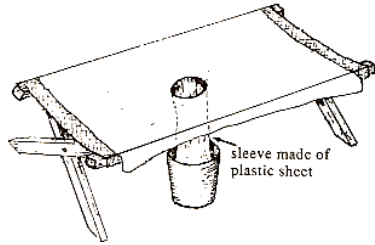


Rizslé szerű hasmenés

2008. november 20.

56

## Kolera ágyak



2008. november 20.

57

## Kolera járványok



Kolera tábor Mozambikban



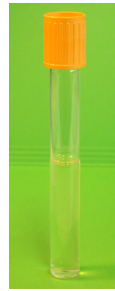
Kolera kórház Mozambikban

2008. november 20.

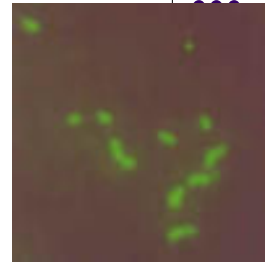
58

## Laboratóriumi diagnózis

- Anamnézis alapján!
- Széklet mikroszkópia: sötétlátóteres vizsgálat
- Transzport
- Tenyésztés
- Azonosítás
  - Biokémia
  - Szerotipizálás (O1, O139)
- Antibiotikum érzékenység



Lúgos peptonvíz



Sötétlátóteres vizsgálat



Biokémiai azonosítás

2008. november 20.



Agglutináció O1 és O139

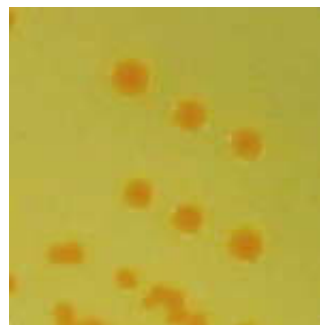


TCBS tenyésztés

## Mikrobiológiai és molekuláris detektáló módszerek



- Mikrobiológiai tenyésztés alapú módszerek, széklet és víz minta felhasználása
- Gyors tesz
  - Sötét látóteres mikroszkóp
  - Rapid immunoassays
  - Molekuláris módszer
- PCR & DNA próbák



2008. november 20.

[www.city.niigata.niigata.jp/info/sikenjo/521s...60](http://www.city.niigata.niigata.jp/info/sikenjo/521s...60)

## Kolera kezelése



Figure 2: A child, lying on a cholera cot, showing typical signs of severe dehydration from cholera. The patient has sunken eyes, lethargic appearance, and poor skin turgor, but within 2 h was sitting up, alert, and eating normally.

### Management of patients with suspected cholera

Assess for dehydration.

Rapidly rehydrate the patient with intravenous Ringer's solution for severely dehydrated patients or ORS for those with less severe dehydration; use rice-based ORS if possible.

Severely dehydrated patients require replacement of 10% of their bodyweight within 2–4 h.

Use cholera cot (if possible) to monitor stool output; monitor status of hydration and monitor severity of purging frequently.

Maintain hydration by replacing continuing fluid losses until diarrhoea stops.

Give an oral antibiotic (eg, doxycycline) to dehydrated patients as soon as vomiting stops.

Provide food as soon as patient is able to eat (within a few hours).

2008. november 20.

Sack, David, *et al.* 2004. Seminar: Cholera. *The Lancet*, 363: 223-233.

61

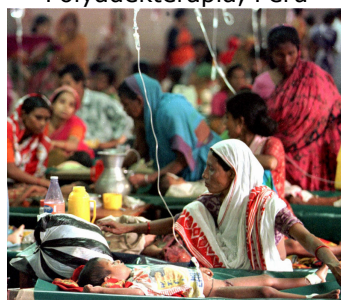
## A kolera kezelése



- Folyadék és elektrolit pótlás
  - Intravénásan
  - Orális rehidráló folyadék
    - ORF
      - Glükóz 20g/l
      - $\text{NaHCO}_3$ : 2,5 g/l
      - NaCl: 3,5 g/l
      - KCl: 1,5 g/l
- Antibiotikum kezelés
  - Ciprofloxacin
  - Doxycyclin



Folyadékterápia, Peru



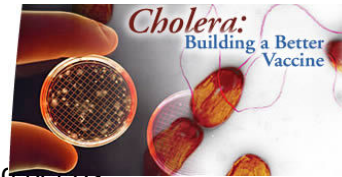
Folyadékterápia, Bangladesh

2008. november 20.

62

## A kolera megelőzése

- WHO-nak is bejelentendő
- Karantén
- Szanitáció
- Higiénés szabályok betartása
- Oktatás
- Védőoltás
  - Vakcinák
    - Elölt baktérium parenterálisan
    - Elölt baktérium + B-alegység toxoid *per os*
    - Génmanipulált gyengített *per os*
  - 3–6 hónapig 50–60% védettség
  - Endémiás területre utazóknak
  - WHO: hamis biztonságérzet (!)



2008. november 20.

63

## Kezelés: Oral Rehidració

- Halálozási rátát csökkenteni lehet 50%-ról kevesebb mint 1% -ra.
- Gyógyulás 3-6 napon belül
- Széklettel elveszített folyadék mennyiség legalább 1.5x-t kell a betegnek adagolni
- Akkor kell használni ha a dehidráció során a testtömeg kevesebb mint 10%-át elvesztette.

2008. november 20.

64



## Kezelés: Oral Rehidrációs Só (ORS)



- **Oral Rehidrációs Só csomagok**
  - WHO, UNICEF osztja
  - 1 L vízben lehet feloldani
  - NaCl, KCl, NaHCO<sub>3</sub>, glükóz

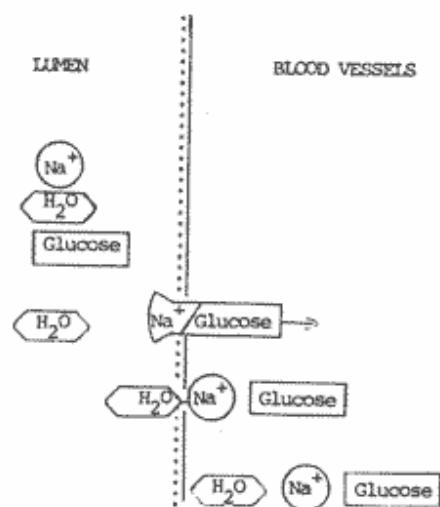


2008. november 20.

## Kezelés: Hogy működik az ORS?



- A Na<sup>+</sup> transzport a glükóz transzporthoz kapcsolt a vékonybélben
- A glükóz elősegíti a hatékonyabb folyadék és só felszívódást
- A kálium passzívan szívódik fel



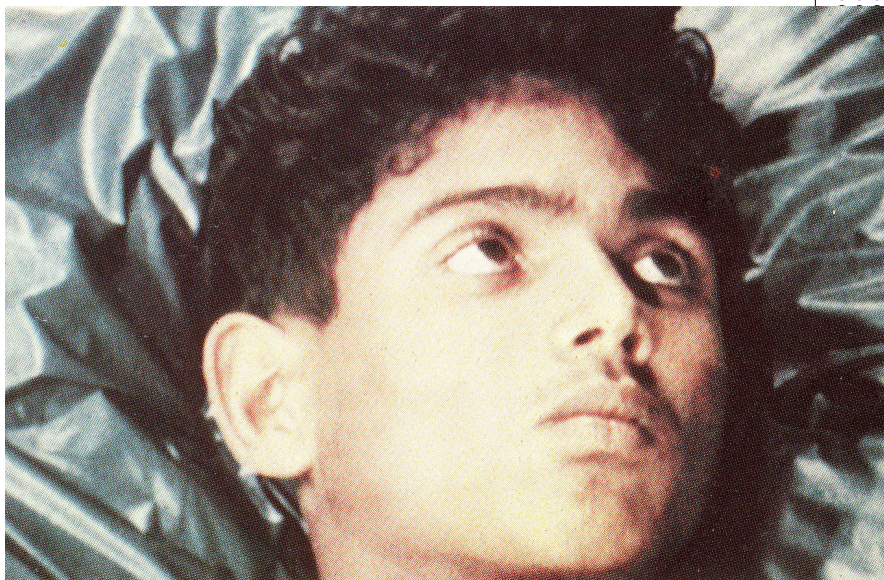
2008. november 20.



2008 november 20

479. Dehidrált beteg kezelés előtt

67



480. Rehidráció– dehidrált beteg kezelés után

68

## Kezelés: Antibiotikumok

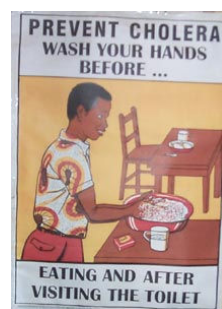
- Kiegészíti az orális rehidrációt
- Felére csökkenti a folyadékvesztést
- Felére csökkenti a gyógyulási időt
  - 2-3 nap, 4-6 helyett
- Tetracyclin, Doxycyclin
- Nem szükséges
  - Betegség rövid időtartama
  - Antibiotikum rezisztencia
  - Használatának kevés haszna

2008. november 20.

69

## Utazók elővigyázatossága

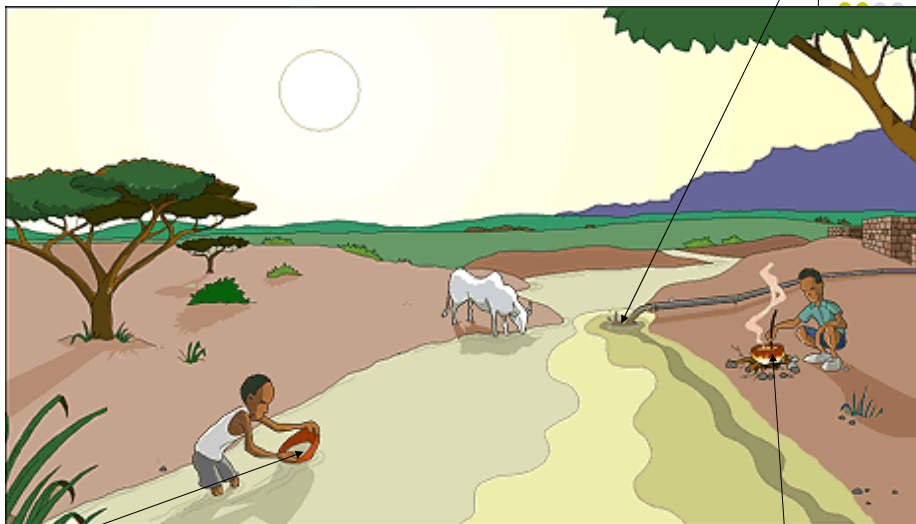
- A vizet főzni kell vagy klórozni/jódozni
- Jégkockát kerülni
- Mindent meg kell főzni
- Jó tanács: “Boil it, cook it, peel it, or forget it.”
- Gyakori kézmosás



2008. november 20.

70

## Kolera megelőzése: higiénés szabályok



2008. november 20.

71

### *A. hydrophila*



*A. hydrophila* fertőzés halban



Természetes vizek

### *P. shigelloides*



„Sea food”



Cellulitis

2008. november 20.



Myonecrosis



Gastroenteritis

72



# Spirális és hajlított Gram-negatív, baktériumok

2008. november 20.

73



Spirális és hajlított Gram-negatív baktériumok

*Spirillaceae*

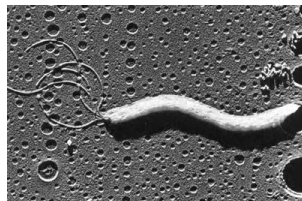
*Campylobacter*

*Helicobacter*

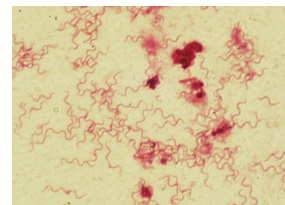
*Spirillum*



*C. jejuni*



*H. pylori*



*S. minus*

2008. november 20.

74

## Campylobacter genus legfontosabb specielsei

Species	Rezevoár	Betegség	Gyakoriság
<i>C. jejuni</i>	Szárnyas, sertés, szarvasmarha, nyúl	Gastroenteritis, sepsis, meningitis, Guillan-Barré	Gyakori
<i>C. coli</i>	Sertés, szárnyas, szarvasmarha, juh	Sepsis, gastroenteritis, meningitis	Mérsékelten gyakori
<i>C. fetus</i>	Szarvasmarha, juh	Sepsis, gastroenteritis, meningitis	Mérsékelten gyakori
<i>C. lari</i>	Szárnyas, kutya, macska, majom, ló	Gastroenteritis, sepsis	Ritka
<i>C. upsalensis</i>	Kutya, macska	Gastroenteritis, sepsis, tályogok	?

2008. november 20.

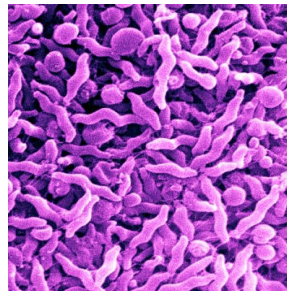
75

## A campylobacterek jellemzése

- Gr–, hajlított pálca, apró (0,3–0,6  $\mu\text{m}$ )
- Végállású flagellum
- Mikroaerofil
  - 5–7%  $\text{O}_2$
  - 5–10%  $\text{CO}_2$
- Termofil: 42°C
- Nem fermentáló
- Kataláz +, oxidáz +
- Nitrát redukció +
- Antigen szerkezet
  - O, H, K



*C. jejuni*, SEM



*C. jejuni*, SEM

2008. november 20.

76

## A campylobacterek virulencia faktorai

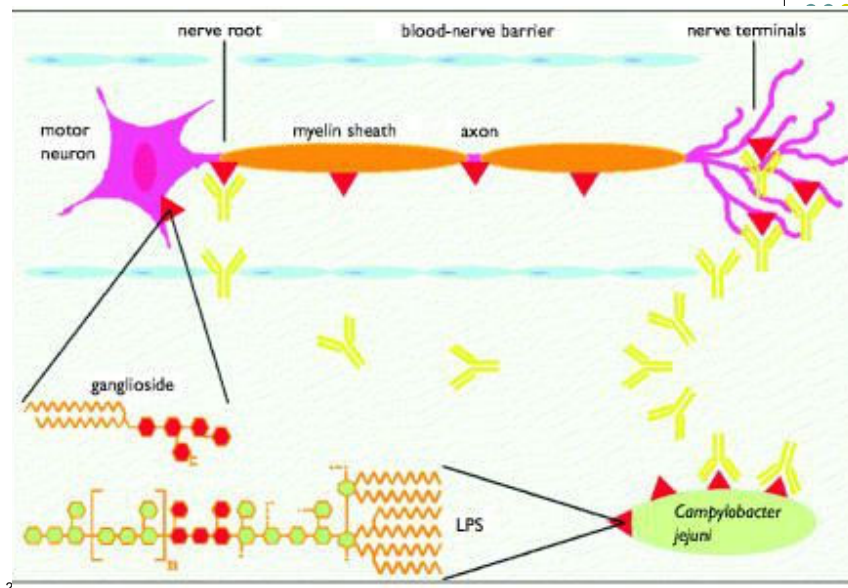


- Flagellum  $\Rightarrow$  motilitás
- Adheziós faktorok (?)
- Inváziós faktorok (?)
- *C. fetus*: S-protein  $\Rightarrow$  C3b kötődésének gátlása  $\Rightarrow$  antifagociter hatás
- Guillan-Barré
  - LPS-core és a myelin hüvely GM1-gangliosidjának hasonlósága  $\Rightarrow$  autoimmun folyamat
  - anti-GM1 antitestek
  - demyelinisatio

2008. november 20.

77

## *C. coli* és a Guillan-Barré szindróma



## A campylobacteriosis epidemiológiája



- Zoonosis: kontaminált élelmiszerek és ivóvíz
- Nem kellően hőkezelt húsfélék
- Emberről-emberre: faecal-oralis úton (gyermekközösségek)
- Alacsony infekciós dózis (500 cfu)
- Rendkívül gyakori (fejldő országokban a hasmenések 80%-a)



2008. november 20.

79

## Campylobacteriosis kórképe



- Lappangási idő: 1–2 nap
- Véres-nyákos hasmenés
- Láz
- Hasi fájdalom, görcsök
- Spontán gyógyulás: 1–7 nap alatt
- Szövődmény
  - Elhúzódó betegség
  - Szisztémás fertőzés
  - Reaktív arthritis
  - Guillan-Barré szindróma



2008. november 20.

80



## Campylobacteriosis diagnosztikája



- Minta
  - Széklet
  - Hemokultúra, liquor
  - Élelmiszer
- Tenyésztés
- Azonosítás
- Antibiotikum érzékenység vizsgálata



Mikroaerofil tenyésztés



Campylo-agar tenyészet



Biokémiai azonosítás

2008. november 20.

81

## A campylobacteriosis kezelése és megelőzése



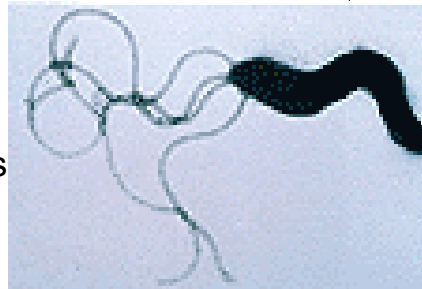
- Tüneti (szupportív) kezelés
- Antibiotikum
  - Gastroenteritisben
    - Erythromycin, doxycyclin, ciprofloxacin, amoxicillin/clavulánsav
  - Szisztémás fertőzésben
    - Carbapenem, aminoglycosid, chloramphenicol
- Megelőzés: élelmiszer higiéné

2008. november 20.

82

## *Helicobacter pylori* jellemzése

- Gr–, spirális pálca
- Mikroaerofil
- Nem fermentáló
- Végálló flagellák: motilitás
- Kataláz +, oxidáz +
- Ureáz +



*H. pylori*

2008. november 20.

83



NOBEL EXPERIENCE

**J.R. Warren and B.J. Marshall (Nobel Prize for Medicine and Physiology, 2005)**

2008. november 20.

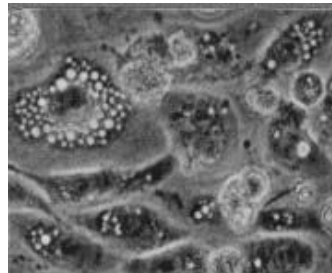
84

## *H. pylori* virulencia faktorai

- Adhezinek
- Flagellák
- Mucináz, foszfolipáz
- Ureáz aktivitás
- HspB  $\Rightarrow$  ureáz  $\uparrow$
- „Acid inhibitory protein”
- Szuperoxid dizmutáz, kataláz
- Vakuolizáló citotoxin
- Egyéb (?)



Ureáz pozitivitás



Citotoxicus hatás HeLa sejteken

2008. november 20.

Patogenezis :

- *H. pylori* motil, több flagella található az egyik végén, ezek segítségével jut át a nyákrétegen a nyálkahártya felszínéhez, ahol a pH már fiziológás.

UREÁZ-enzimet termel, így a keletkező ammónia kivédi a gyomorban lévő savas hatást

A baktérium eljut az epitheliális sejt felszínéhez  
Toxins & LPS  $\Rightarrow$  ammonia termelés, a mucosa sejtek károsítása.

PROTEÁZ-t termelt, amely megváltoztatja a mucosat

2) - Bejutás után  $\rightarrow$  gastritis & hypochlorhydria

2008. november 20.

86



**A mechanizmus még mindig nem teljesen tisztázott!**

**Szövettanilag: krónikus & akut gyulladás, PMN & mononukleáris sejtek inváziója**

**⇒ dyspepsia, peptikus fekély, gyomor daganat**

2008. november 20.

87



## ***H. pylori* fertőzés epidemiológiája**

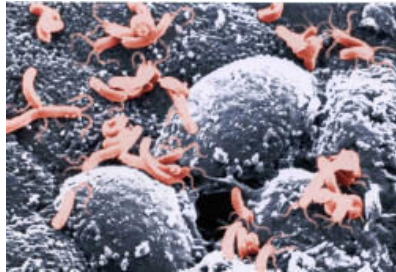
- Világszerte gyakori
- Nincs szezonalitása
- Alacsony szocio-ökonómiai közösségekben incidencia ↑
- Rezervoár: ember
- Átvitel
  - Faeco-oralis
  - Oro-oralis
- Családi halmozódás



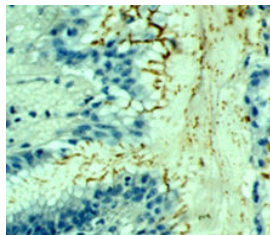
2008. november 20.

88

## H. pylori és fekélybetegség

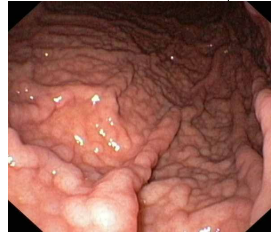


H. pylori gyomor mucosa, SEM



H. pylori hisztológia

2008. november 20.



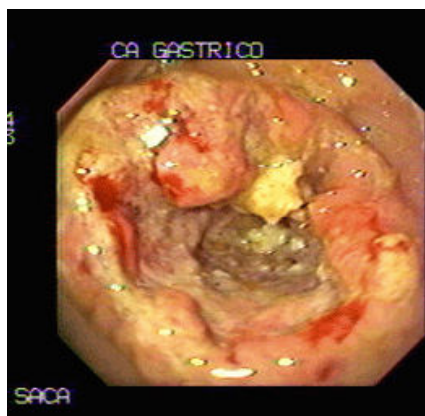
Krónikus gastritis



Duodenalis fekély

89

## H. pylori és gyomorrák



Antralis adenocarcinoma  
gastroscopos képe

2008. november 20.



Gyomor adenocarcinoma:  
máj metastasis és ascites

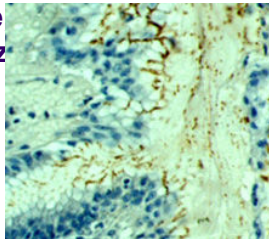
90



Laboratóriumi diagnózis I.

1) Klinikai minta: gasztroszkopiás biopszia, szérumszerológiára.

**Direkt kenet:** gasztroszkopiás biopsziában Giemsa-val festve, vagy ezüst impregnációval felismerhetők a jellegzetes hajlott baktériumok.



*H. pylori* histology, silver impregnation

2008. november 20.

91



Biopsziás anyagból

Laboratóriumi diagnózis II

**Direkt kenet:** gasztroszkopiás biopsziában Giemsa-val festve, vagy ezüst impregnációval felismerhetők a jellegzetes hajlott baktériumok.

**tenyésztés:** - szelektív táptalajon - Skirrow's

Microaerophil körülmények (5 % O<sub>2</sub>, 10 % CO<sub>2</sub>)

optimális pH 6,0 – 7,0

3-6 nap

→ telepek szintelenek, vagy szürkék, kerekék, konvexek.

**Biokémiai reakciók:** ureáz + (!) / kataláz +, oxidase + /



*H. pylori* tenyészet




Biokémiai identifikálás

2008. november 20.

92

Vérszérumból

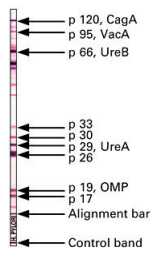


*H. pylori* ELISA (IgG, IgA)

**Szerológia: a gyors tesztek az IgG antitestet mutatják ki a beteg szérumban.**

**A pozitív eredmény nem diagnosztikus akut fertőzésben, a terápia után is pozitív.**

**A teszt negatív eredménye kizárja a *H. pylori* fertőzést.**



*H. pylori* Western blot

2008. november 20.

93

Uréase



Uréáz pozitivitás

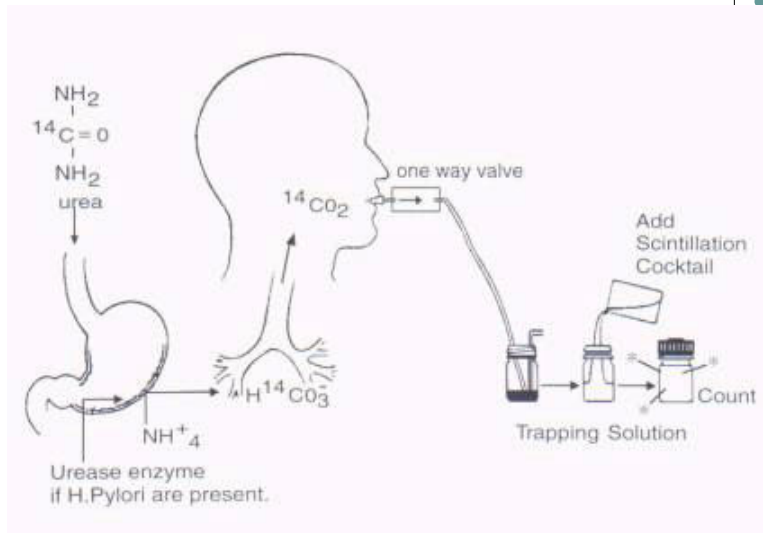
**Speciális tesztek:**

- **gasztrioskopiás biopszia anyag ureáz termelésének vizsgálata** ureumot tartalmazó táptalajba helyezésével. Színreakció jelzi a pozitivitást.  
⇒ ha *H. pylori* van jelen az ureáz enzim gyorsan hasítja az ureumot és a pH változása színváltozást okoz
- **14C-urea belégzési teszt** jelzett urea beadása után ⇒ ha *H. pylori* van jelen jelzett CO<sub>2</sub> detektálható a beteg leheletében.

2008. november 20.

94

## Radióaktív urea kilégzési teszt



2008. november 20.

95

## *H. pylori* eradikáció

- Kombinált, kéthetes kezelés
  - Protonpumpa gátlók
  - Antibiotikumok
    - Clarithromycin + metronidazol
    - Amoxicillin + metronidazol
    - Doxycyclin + metronidazol
  - Bizmut sók

2008. november 20.

96