

# MIKROBIOLOGIJA-UVOD

## **Bakterije**

- Osnovne značilnosti: vsesplošna razširjenost, hitra rast in razmnoževanje, kratka življenska doba, ogromna biokemična zmožnost in spremenljivost metabolizma.
- Imajo dvojno poimenovanje-ime rodu pišemo z veliko začetnico, ime vrste pa z malo (*Staphylococcus aureus*)
- Sorodnost mikroorganizmov uvrščamo v skupine-kadar imajo organizmi 40 do 60% homologne DNK (zaporedje baz v NK se ujema) pripadajo istemu rodu, če pa je homolognost v DNK 70%, jih uvrstimo v isto vrsto.
- So različnih oblik:
  - ❖ **koki**-okroglasti (posamični-*mikrokoki*; dva –*diplokoki*; verižica-*streptokoki*; grozd –*stafilokoki*; 4 celice skupaj-*tetrade*, 8 celic pa –*sarcina*,
  - ❖ **bacili**-paličasti, lahko so posamični ali po delitvi ostanejo skupaj-*diplo*, lahko se tudi naložijo drug na drugega kot plot-*polisade*
  - ❖ **spirale**-spiralne –rahlo upognjene vejice-*vibrio*; dolge trde palčke z več spiralnimi zavoji-*spirile*; dolge upognjene z mnogimi zavoji-*spirohete*
  - ❖ **arcule** –*štirioglate*
  - ❖ zaradi različnih dejavnikov se lahko bakterije spremenijo- *involutivne*
- vse bakterije so mikroskopsko majhne, da se lahko reproducira in živi so ji potrebni različni encimi, proteini; potrebujejo še NK, lipide, OH, minerale, vodo...
- **Zgradba bakterijske celice**
  - ❖ Osnovni deli so: *ovojnice*, *citoplazma* z »jedrom« in *izrastki*
    - ◇ Bakterije imajo lahko 3 ovojnice, ki ovijajo citoplazmo:
      - **kapsula**-obkroža jo tanjši ali debelejši sloj sluzave –želatinozne mase, kemično je iz polisaharidov, v njej se prepletajo različni sladkorji; v njej se nahajajo kapsularni antigeni (K Ag), ki po vstopu v organizem sprožijo protitelesa; kapsula ščiti bakterijo pred zunanjimi vplivi-pred antibakterijskimi sredstvi – lizocimi, kolicini, bakteriofagi in fagociti. Kapsula pneumokokov, piogenih streptokokov B. antraksa preprečuje fagocitozo in je vzrok njihove virulence.
      - **celična stena**- je elastična, trdna ovojnica, ki leži nad citoplazemsko membrano in pod kapsulo, ščiti bakterijo pred fizičnim vplivi okolja. Ima specialno kemično zgradbo, s posebnimi spojinami, ki niso najdene nikjer drugje v živem svetu. Osnovna sestavina cel. stene je *murein* (peptidoglikan oz. mukopolisaharid), ki je sestavljena iz verig N-acetilglukozamina (NAG) in N-acetilmuranske kisline (NAM), povezanih med seboj z 1,4 glikozidnimi vezmi. Murein ima predvsem varstveno vlogo prepleten in obložen pa je z dodatnimi snovmi. Glede na te snovi razlikujemo *gram-pozitivne* bakterije, ki se obarvajo *vijoličasto*, ki imajo več slojev mureina (60-100%) zelo malo ali nič polisaharidov, malo proteinov, najdemo pa teihoično kislino (polimere glicerolfosforne in ribitolfosforne kisline), ki uravnavajo transport ionov v celico in *gram-negativne* bakterije, ki se obarvajo *rožnato rdeče* in imajo malo mureina (10-20%), ki je enoslojen in na to plast se nalagajo liposaharidi, fosfolipidi in proteini (80%). Ovojnica nad mureinom je strupena za ljudi in živali in je strup poznan kot endotoksin. *Najvažnejše lastnosti c. stene* so:
        - ✓ zavaruje celico pred razpokom
        - ✓ celici daje trdnost in obliko

- ✓ celico varuje pred delovanjem antibiotikov in drugimi kemikalijami
- ✓ vpliva na barvanje po gramu
- ✓ je lahko vzrok toksičnim simptomom, pri boleznih, ki jih povzročajo po gramu neg. bakt.
- ✓ v cel. steni se nahaja bazalno zrno, iz katerega izhaja biček, pri bakt., ki imajo bičke Murein lahko uničimo z mukopolisaharidazami kot je penicilin
- **citoplazemska membrana** - je elementarna membrana, zgrajena iz:
  - ✓ fosfolipidov 15-40%
  - ✓ proteinov 40-70%
  - ✓ nekaj malega OH in RNA

Cel. membrana je ozmotska pregrada, ki uravnava vstopanje in izstopanje snovi v in iz celice. Omogoča tudi selektivni transport hraniv, kar omogočajo »proteinski mostovi«, ki so vloženi v maščobno plast membrane. Vloga celične membrane:

  - ✓ prenos molekul
  - ✓ izločanje eksoencimov in drugih metabolitov
  - ✓ dihanje
  - ✓ razmnoževanje (mezosom)
  - ✓ sinteza celične stene
- ◇ **Citoplazma** je vse kar ovija celično membrano, je tekoča nehomogena, vsebuje trdne delce. Vsebinsko imenujemo *matriks*. V celici se nahaja tudi DNA-jedrni material in ribosomi. Pri sporogenih bakterijah je v citoplazmi tudi spora
- ◇ **Jedrna masa** (bakterijski kromosom):
  - ✓ bakterije so prokariotske celice, nimajo razmejenega, vidnega jedra.
  - ✓ jedrna masa je razsuta po citoplazmi
  - ✓ imajo različna imena kot so nukleotidi, hromatinska telesca ali bakterijski kromosom
  - ✓ kromosom je večinoma eden, kot nitka, ki je večkrat zavita - to je dvojna DNA veriga
- ◇ **Plazmid** - je del bakterijskega genoma, so ekstrakromosomske genetične strukture. Plazmidi določajo lastnosti, ki za bakterijo niso življenjskega pomena (stvarjanje hemolizina, encimov, toksinov...). Znani plazmidi so:
  - ✓ *F-plazmid*, ki determinira fimbrije, ki so potrebni za prenos bakterijskih genov
  - ✓ *Col-plazmid*, ki odreja nastajanje določenega bakteriocina. Ti sevi so lahko za človeka koristni - ubijajo patogene mikrobe (v črevesju), lahko pa tudi škodujejo, če so patogene in pomorijo normalno floro
  - ✓ *R-plazmidi*, ki določajo odpornost bakterij, pa tudi drugih mikroorganizmov na antibiotike, kemoterapevtike, težke kovine in druga antimikrobna sredstva. Prvotno so ta plazmid imenovali R-faktor
  - ✓ *Penicilinilaza-plazmid*, določa sintezo encima penicilinilaze - to je encim, ki razgradi penicilin in te bakterije so rezistentne na penicilin
- ◇ **Ribosomi**, so drobna zrna v citoplazmi, ki jih sestavlja rRNA in beljakovine. So organeli, kjer poteka sinteza beljakovin. Pri bakterijah so ribosomi drugačni kot pri evkariotskih celicah. Ribosomi se v glavnem povezujejo v poliribosom
- ◇ **Citoplazemska zrna** ali metahromatska zrna, ki se z metilenskim modrilom obarvajo drugače, kot ostali deli citoplazme. So okrogla, iz polimetafosfata in encimov. So rezerva energije. V citoplazmi najdemo še polisaharidna, lipidna, glikogenska, žveplena zrna, ...

- ◇ Pigmenti-sposobnost stvarjanja pigmenta je genetsko determinirana lastnost. Pigmenti so rumeni, oranžni in rdeči. Tipične vrste s pigmentom so: Sarcina Micrococcus, Corynebacterium, ... Pigmenti zaščitijo bakterije pred svetlobo in delovanje UV žarkov. Nastajajo v bakteriji kot stranski produkt metabolizma; nekateri imajo tudi antibiotične učinke-sintetizirajo antibiotike
- ◇ Spore, so odporen, mirujoč štadij bakterij, zmožnost stvarjenja spor imajo nekatere paličaste bakterije-te so sporogene. Spora je okroglo ali ovalno telo, ki se pri določenih pogojih nahaja v citoplazmi, nameščene so lahko terminalno, centralno ali subterminalno v telesu bakterijske celice. Vsaka bakterija naredi le eno sporo, ki vsebuje veliko diploikolične kisline, ki je v vegetativni obliki ni. Spora ima veliko odpornost proti sušenju, zvišani temperaturi, dezinfekcijskim sredstvom in drugim antibakterijskim agensom
- ◇ Izrastki na bakterijski celici
  - ✓ dve vrsti izrastkov
    - flageli ali bički-so organeli za gibanje, so dolgi izrastki, ki izvirajo iz bazalnega zrna, ki se nahaja v celični steni, vidni so le, če jih obarvamo po posebni metodi. Bičke sestavlja posebna beljakovina-flagelin, vsebujejo Ag-flagelarni ali H-antigeni, imajo jih predvsem paličaste bakterije. En biček-monotrihne; šop bičev-lototrihne, lahko pa os razporejeni po vsej površini-peritrihne
    - fimbrije ali pili-organeli za pritrjevanje na tkiva gostitelja in konjugacijo, zlasti na sluznico dihal; so kratki, zelo tanki izrastki na celični steni, izvirajo iz citoplazemske membrane, vidni le v elektronskem mikroskopu. Bakterije s fimbrijami imajo zmožnost haemaglutinacije
- **Kaj potrebujejo bakterije za življenje?**
  - ❖ voda-sušenje bakterije uniči, zato je voda potrebna za aktivno življenje
  - ❖ anorganske soli-za uravnavanje ozmotskega pritiska in delovanje encimov
  - ❖ ogljik-izkoriščajo iz zraka ali pa jih dobivajo iz organskih spojin: OH, alkoholov, amino kislin, ...
  - ❖ dušik-vežejo ga iz zraka ali pa ga pridobivajo iz spojin: nitrati, purini, amino kisline, ...
  - ❖ faktorji rasti (rastni faktor)-to so snovi, ki jih morajo sprejeti že pripravljene in so nujno potrebne za rast in normalno življenjsko funkcijo bakterije, so del bakterijskih encimov-bakterijski vitamini (nikotinska kislina-niacin, tiamin-B1, biotin-H, riboflavin-B2, ...)
  - ❖ CO<sub>2</sub>-ogljikov dioksid potrebujejo za svojo presnovo in ga dela v zadostnih količinah sama bakterija (dihanje)
  - ❖ kisik-glede na potrebe so bakterije:
    - ✓ striktni - obligatni aerobi-živijo le ob prisotnosti večjih količin molekularnega kisika
    - ✓ striktni- obligatni anaerobi-ne morejo živeti ob prisotnosti molekularnega kisika
    - ✓ mikroaerofili-lahko živijo ob prisotnosti majhnih količin molekularnega kisika
    - ✓ fakultativni anaerobi-lahko živijo ob prisotnosti in odsotnosti molekularnega kisika. bakt. imajo dvojen sistem encimov
  - ❖ koncentracija H<sup>+</sup> ionov-(pH okolja)-patogene bakt. uspevajo pri pH 7,2-7,6
  - ❖ toplota-optimalna temp. ok. 37°C, mnoge se razmnožujejo v območju 20-43°C, za saprofitne bakt. je najugodnejša temp. 20-30°C, Pseudomonas aeruginosa pa celo pri 4°C. Glede na toploto ločimo skupine bakterij:
    - ✓ mezofilne-srednje temperature
    - ✓ psihofilne-nizke temperature
    - ✓ termofilne-višje temperature

➤ **Metabolizem**- je sprejemanje snovi iz okolice ,razgrajevanje hraniv na manjše komponente, pridobivanje energije iz teh hraniv in sinteza lastnih sestavin. Procesi ,ki potekajo so razgradnje ali disimilacije-katabolični proces in sinteze ali asimilacije-anabolični procesi. Vse metabolne procese uravnavajo bakterijski encimi-biokatalizatorji, ki so glede na mesto delovanja :

✓ Eksoencimi-se izločajo izven bakterijske celice. Najpogosteje so hidrolaze, ki razgrajujejo UH(karbohidrate), proteine(proteaze) in maščobe(esteraze), po delovanju encimov nastanejo manjše molekule, monosaharidi, aminokisliline, maščobne kisline in gliceril

✓ Endoencimi-so v celici in sodelujejo pri dveh reakcijah-

- razgrajujejo snovi in se pri tem energija sprošča
- udeleženi so pri celični sintezi

Največ endoencimov je v ribosomih, nekaj jih je na celični membrani, predvsem mezosomih. Encimski sestav je karakterističen za določeno bakterijsko vrsto in na osnovi tega encimskega sestava določamo bakterijsko vrsto, na ta način prepoznavamo predvsem črevesne bakterije. Bakterije imajo t.i.

- ✓ konstitutivne encime ,ki so del bakterijskega ustroja, so njihova konstitucija in so vedno prisotni v bakterijski celici
- ✓ inducibilne encime, ki se začnejo stvarjati na pobudo določenega induktorja (snovi v okolju)-ko jih bakterija potrebuje. Geni so za te encime pod vplivom represorja-blokirani, substrat (hrana) deluje kot induktor, sproži sintezo encimov, ki substrat razgradijo.

➤ **Način prehranjevanja bakterij**-so lahko :

❖ **Autotrofne**-majhna skupina žive v anorganskem okolju. Lahko so

- ✓ fotosintetske, izkoriščajo sončno energijo, imajo fotosintetska barvila
- ✓ kemosintetske, energijo dobivajo z oksidacijo CO, CO<sub>2</sub> ,NH<sub>3</sub>, ..

❖ **Heterotrofne**-energijo pridobivajo z razgradnjo organskih snovi ;razgrajujejo polisaharide , monosaharide , proteine , amino kisline , ... Iz te skupine so :

- ✓ saprofiti-kot hrano izkoriščajo nežive organske snovi, pomembni in koristni so kot dekompozitorji, v procesu trohnenja pretvarja organsko snov v anorgansko
- ✓ paraziti-(patogeni), ki ne morejo živeti od unrlih organskih snovi, za življenje dobijo vse od živih celic gostitelja ,ki jih delimo na obligatne (striktne), ki lahko izključno živijo v organizmu in fakultativne(pogojni) ali oportunisti, ki lahko izkoriščajo organsko hrano ali živ organizem; patogeni mikrobi kvarijo tkiva gostitelja.

➤ **Kako bakterije dobe energijo iz organskih molekul?**

❖ **Aerobno**-celično dihanje je razgradnja glukoze (ciklus citronske kisline)

❖ **Anaerobno**-vrenje

➤ **Rast in razmnoževanje bakterij**

- Rast-je proces ,kjer se poveča volumen in teža bakt.celice, lahko pa poimenujemo razmnoževanje(rastejo na gojišču)
- Razmnoževanje-je reprodukcijski proces ,kjer se poveča število bakterij, najpreprostejši način je :
  - ✓ delitev
  - ✓ brstenje
  - ✓ razvejitev
  - ✓ stvarjenje L-oblik

- ✓ spolno razmnoževanje
- dinamika razmnoževanja, poteka v treh fazah:
  - ✓ 1 faza mirovanja
  - ✓ 2 faza logaritmične rasti
  - ✓ 3 faza stacionarna
  - ✓ 4 faza odmiranja
- **Bakterijska genetika**
  - ✓ Nageli 1877-teorija *plemorfizma*
  - ✓ Koch –teorija *monomorfizma*
  - ✓ L.1893-novi *plemorfisti*-so dokazali, da se lastnosti bakterije spreminjajo, vendar ne neomejeno, omejene so z dedno zasnovo
- Genotip-je vsota vseh dednih lastnosti, je celotni potencial. Materialna osnova so geni ki določajo velikost, obliko, vrsto tip metabolizma, ... , vsota genov je genom.
- Fenotip-je vsota vseh lastnosti-morfoloških, fizioloških, ... Fenotip je odvisen od genotipa in okolja.
- Geni-so deli molekule DNK. En gen je odgovoren za sintezo ene polipeptidne verige. Po vlogi so lahko :
  - ✓ *strukturni*-določajo zgradbo in sintezo določenega encima
  - ✓ *regulacijski*-odrejšajo začetek in konec sinteze
- spremembe -variacije :
  - ✓ *fenotipične (fiziološke)*-v okviru določenega genotipa, vse bakterijske celice se spremenijo naenkrat , če populaciji spremenimo pogoje. Spremembe so povratne-reverzibilne.
  - ✓ *genotipične (mutacije)*-spremembe v genetičnem materialu-v molekuli DNA, sprememba se pokaže le na posameznih celicah, so nepovratne-ireverzibilne.
  - ✓ *vrste variacij*-v virulenci-virulenca je stopnja patogenosti, zmanjšanje ali povečanje virulence so zelo pogoste. Popolna izguba virulence=atenuacija, zadržijo pa svoje imunološke sposobnosti in jih uporabljamo kot cepiva-žive vakcine, za preprečevanje nalezljivih bolezni.
- Prenos bakterijskih genov
  - ✓ *Transformacija*-je vgraditev dela DNA molekule iz celice donorja v celico recipienta
  - ✓ *Konjugacija*-je genetska rekombinacija, kjer pride do direktnega stika med dvema celicama
  - ✓ *Transdukcija*-prenos bakterijskih genov s pomočjo bakteriofagov
  - ✓ *Lizogena konverzija ali lizogenija*-gre za pojav ko fagi inficirajo bakterijsko celico, a se iz nje ne sprostijo
  - ✓ *Gensko inženirstvo*-je umetna izolacija delčka DNA iz ene celice in vnos tega dela v drugo celico-za prenos se uporabljajo plazmidi. Uporablja se v biotehnologiji, za proizvodnjo antibiotikov, dušičnih spojin, insulina, rastnega hormona, ...
- Uporabnost genskega inženirstva:
  - ✓ v medicini
  - ✓ v poljedelstvu
  - ✓ v živilstvu

## **Glive-fungi**

- Mikologija-je panoga ,ki preučuje glive:kvasovke,plesni in »prave gobe«.So evkarioti,nefotosintetični,celico ovija celična stena,ki je iz hitina.Glive so lahko enocelične ali veccelične.Od bakterij se razlikujejo po lastnostih:
  - ✓ celice so večje 1 -30um
  - ✓ zgradba celice je drugačna
  - ✓ načini razmnoževanja
- ❖ **Plesni** –so velika skupina gliv,telo sestavljajo cevaste celice brez klorofila,običajno brezbarvne,te celice tvorijo niti,hife ,ki rastejo kot prepletena masa-micelij.Ločimo
  - ✓ *septirane life*-so prečno pregrajene s pregradami ,ki imajo odprtine-*pore za pretakanje citoplazme in organelov*
  - ✓ *neseptirane*-ni fizične pregrade med celicami

Hife so vegetativne ,rastejo in oblikujejo telo plesni.,nastane kolonija,navpično izraščanje-zračne hife,nosijo organe za razmnoževanje-tu nastanejo posebne celice-spore,ki nastajajo v ogromnih količinah in se z lahkoto širijo na velike razdalje.Plesni delajo spolne in nespolne spore Spolne nastajajo v spolnem ciklu razmnoževanja,ki se izmenjuje z nespolnim.Nespolne nastajajo z enostavno delitvijo celice.

  - **Konidiospore** –konidije,so oblika nespolnih spor,ki delajo največ plesni
  - **Sporangiospore**-spravljene so v mošičkih-sporangijih,na koncu zračnih hif
  - **Klamidiospore**-nastajajo na vegetativnih hifah,na koncu ali obstransko,odporne proti visoki temperaturi,izsušitviji in zmrznitvi.
  - **Atrospore** ali oidospore-nastajajo v hifi tako,da celična stena posameznim celicam,na koncu hif ,zadebeli
  - **Spolne spore**-nastajajo s spajanjem jeder pri spojitvi dveh gamet,na najbližjih hifah:
    - ✓ zigospore-velike,okrogle z debelimi stenami
    - ✓ ascospore-okrogle ali ovalne,nastajajo v posebni vreči-ascusu
    - ✓ basidiospore-nastajajo na distalnem delu hife,v posebnem plodnem telesu-basidium
- ❖ **Kvasovke**-razlikujejo se od oblike gliv,so enostavnejše,osnovni tip celice je blastospora-je okrogla ali jajčasta celica ,ki se razmnožuje nespolno-z brstenjem
- ❖ **Patogenost gliv:**
  - ◇ Dermatomikoze ali tinee:bolezni na koži in roževinastih tvorbah-dlake ,nohti
  - ◇ Sistemske mikoze-glivične bolezni v notranjih organih-pljuča,jetra ,treb.slinavka,možgani,ledvica
  - ◇ Mikotoksikoze-zastрупitve s toksini gliv,zlasti aflatoksin
  - ◇ Glivične alergije-seneni nahod,rinitis,astma
  - **Patogenost**-glive so lahko sestavina normalne telesne flore,lahko živijo prosto v okolju.
  - **Predispozicija za zbolevanje:**
    - ✓ sprejemljivost gostitelja,vnetje kože,sluznic ,endokrine motnje,bakterijska infekcija,ranice na koži ,higiena kože
    - ✓ zdravljenje z antibiotiki,kortikosteroidi,citostatiki
    - ✓ poklicna izpostavljenost
- **Mikoze**
  - ✓ dolgotrajne kronične bolezni
  - ✓ sistemske,lahko z letalnim izidom
  - ✓ pogosteje zbolevalo otroci,moški pogosteje od žensk
  - ✓ širijo se z direktnim kontaktom med ljudmi,od živali na človeka,s kontaminiranimi predmeti,prahom ,zemljo

- ✓ poklicna izpostavljenost:brivci,delavci v hlevih,strojarji,rejci živali,delavci pri kanalizaciji,čistilke..

- **Dermatomikoze**

- ✓ povzročitelji: Dermatophytes
- ✓ antropofilni,zoofilni,geofilni
- ✓ 3 rodovi: Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton

- **Sistemske mikoze**

- ✓ eksogene(primarne)-vstop povzročitelja od zunaj(Sporotrix schenckii-na vrtnicah)
- ✓ endogene(sekundarne)-povzročitelj v normalni flori na koži ali sluznici(Cryptococcus neoformans, Candida albicans, Aspergillus, Penicillium, Mucor)

- **Mikotoksikoze**-Amanita falodes in druge strupene gobe

## **Virusi**

Virusi so zelo majhni, enostavno grajeni mikroorganizmi, ki imajo samo eno nukleinsko kislino in se lahko razmnožujejo samo v živih celicah. Beseda virus izhaja iz latinščine in pomeni smrad, strup, sluz.. Pasteur-virus so vsi mikrobi, ki povzročajo nalezljive bolezni.

Viruse delimo na :

- ❖ *bakteriofagi-fagi* –zajedajo v bakterijah;
- ❖ *fitofagi* – se razmnožujejo v rastlinskih celicah ;
- ❖ *zoofagi*- so v živalskih celicah ;
- ❖ *humani virusi*-so v človeku

L.1966 je odkrit *agnes*, ki je manjši kot virus in so ga poimenovali *viroid*, ki ga sestavlja nizkomolekularna RNA, kapside ni.

Razvoj virusov-tri hipoteze:

- ◇ večji virusi nastali iz okrnelih bakterij
- ◇ naj bi bili prva življenska oblika, reproducirali naj bi se v pramorju, ki je bilo polno organskih spojin
- ◇ razvili z odcepitvijo določenega števila genov iz celice gostitelja

Oblika-5 osnovnih oblik :

- ◇ so okrogli
- ◇ daljše ali krajše paličice
- ◇ oblika izstrelka –kratka, široka paličica, na enem koncu ravna, na drugem zaobljena- Rabdo virusi
- ◇ kvader oz. opeka ali elipsa-Pox virusi
- ◇ oblika paglavca(glava+rep)-bakteriofagi

Velikost:

- ◇ so med največjimi molekulami in najmanjšimi bakterijami, veliki so 10 do 300nm, največji so Pox virusi-skoraj tako veliki kot najmanjše bakterije. Za določitev velikosti se uporabljajo metode:
- ✓ filtracija skozi membranske filtre
- ✓ sedimentacija v ultra centrifugi
- ✓ optično merjenje v elektronskem mikroskopu

Zgradba: vsak virusni delec-virion, je zgrajen iz dveh delov :

- ✓ » jedro »-notranjost(sredica) ,ki je bistveni del viriona,je ena od nukleinskih kislin –ali RNA ali DNK in vsebuje gene za razmnoževanje
- ✓ ovoj ali virusna kapsida ovija NK,če nimajo dodatnih ovojníc ima vlogo pri pritrditvi virusa na površino celice.Sestavljajo jo,identične gradbene enote-kapsomere,ki so različnih oblik :okrogle ,v obliki votlih prizem.Število kapsomer je pri isti vrsti virusa stalno
- ✓ nekateri virusi imajo še zunanjo ovojnico,ki izvirajo iz razmnoževane celice.Ovojnica je lahko enoslojna ali dvoslojna,ki je sestavljena iz lipidov in beljakovin včasih pa še ogljikovi hidrati.Ovojnici pravimo *peplos*,na površini se nahajajo še krajši izrastki različnih oblik-peplomeri

Simetrija :viruse delimo v tri skupine ,glede na lego kapsomere :

- ✓ spiralno simetrični
- ✓ kubično simetrični
- ✓ kompleksno grajeni

**Kemična sestava :**

➤ *Virusna nukleinska kislina*

- virusi imajo samo eno NK-ali RNK ali DNK ,ki vsebuje navodila za razmnoževanje virusa;dedna informacija je lahko shranjena v RNK in tudi v DNK.
- RNK je navadno enovrvičarska ,enotna molekula,ali iz več fragmentov;dvojna RNK je pri REO virusih.
- DNK –je večinoma dvojna veriga ;izjema so PARVO virusi ,ki imajo enovrvičasto DNK

➤ *Virusne beljakovine*

- so glavnina viriona
- so zaščita virusnega genoma
- so gradbeni elementi kapside
- so virusni encimi
- pogojujejo antigenske lastnosti virusa(serološka specifičnost)
- uporabljamo jih za izdelavo cepiv iz virusnih podenot

➤ *Virusni lipidi*

- so v obliki fosfolipidov in glikolipidov
- občutljivi so na eter in druga organska topila
- vloga še ni poznana

➤ *Encimi*

- virusi imajo malo encimov
- najbolj proučen je neurominidaza,ki razgrajuje nevraminsko kislino v sluzi in s tem utekočinja sluz

➤ *Gojenje virusov*

- razmnožujejo se le v živih celicah in za gojitev uporabljamo 3 sisteme:
  - ✓ poskusne živali
  - ✓ oplojena kurja jajca
  - ✓ tkivne in celične kulture

**Razmnoževanje virusov:**

- ❖ za razmnoževanje potrebujejo žive celice ,ki jim dajejo energijo in mehanizme za sintezo ,iz nje črpajo vse nizkomolekularne sestavine,ki jih vgradijo v lastne beljakovine in svojo nukleinsko kislino.



- ❖ raziskave so bile narejene z bakteriofagi , šele kasneje z živalskimi virusi
- ❖ z vstopom virusne NK v celico ,se metabolizem celice usmeri v sintezo virusnih delcev in s tem je moten metabolizem celice
- ❖ med razmnoževanjem je prenos dednih informacij znotraj celice različen in tudi različno sintetizirajo informacijsko RNK(mRNK)-odvisno je od njihove nukleinske kisline
- **Razmnoževanje bakteriofagov**-poteka v petih fazah:
  - **prireditvev** ali adsorbicija virusa –da se virus veže na celico mora na površini najti ustrezen receptor,ki morajo biti komplementarni(se prilagajajo)
  - **prodiranje** ali penetracija –v celico prodira le fagova DNK,kapsida ostaja na površini bakterije , pri animalnih virusih vstopa celoten viron ,vendar se kapsida razgradi , za nadaljen razvoj je pomembna njegova NK
  - **eklipa** ali faza pritajenega virusa ,ki traja od 10 minut do nekaj ur,v celici se odigrava živahna biosinteza , v celici nastajajo tudi pataloški produkti;sinteza se odvija v jedru celice in v citoplazmi
  - **integracija** ali pakiranje-virusni delci ,ki so se v fazi eklipse sintetizirali ,se sestavljajo v kompletne virione-tej fazi zato pravimo sestavljanje ali dozorevanje virusov
  - **sproščanje**-sprostijo se zreli virusi ,ki se sproščajo lahko eksplozivno-celica počilizira ali pa celico zapušča počasi ,z brstjenjem , dobijo še dodatne ovojnice
- **Razmnoževanje RNK virusov**-vstopu virusa v citoplazmo celice sledi razgradnja kapside-slačenje virusne NK.Osvobojena RNK polio-virusov je infektivna-+veriga in deluje kot informacijska RNK(mRNK),iz katere se na ribosomih izvrši translacija zapisa za sintezo virusnih beljakovin in novih RNK molekul;sintetizirane virusne sestavine se kompletirajo ,virusna RNK se spaja z virusnimi beljakovinami,zreli virusi se eksplozivno sprostijo ob razpoku celice.
- **Razmnoževanje DNK virusov**-začetek je podoben kot pri RNK,po vstopu virusa v celico se kapsida razgradi,osvobodi se dvovijačna DNK,ki potuje v celično jedro.Iz virusne DNK se prepíše informacija na zgodnjo mRNK,ki ima zapis za virusno DNK in t.i.tumorski T-antigen,ki je odgovoren za ginezo tumorjev(onkogeni virusi).Nato sledi prepis na kasno mRNK ,ki ima informacijo za sintezo virusnih beljakovin in potuje v citoplazmo,kjer se virusne beljakovine sintetizirajo in preidejo v jedro celice ,se komplementirajo z virusno DNK v zrele virione.Ves cikel traja 16 do 20 ur.Med razmnoževanjem se pojavijo tudi nepopolni virioni-manjka jim NK.

### Lastnosti virusov

- **selektivnost**-izbor gostitelja
- **tropizem**-histološka selektivnost ,izbor določenega tkiva oz celic,selektivnost je močno izražena pri določenih vrstah bakteriofagov-postopek prepoznavanja se imenuje *fagotipizacija*
- **variabilnost**-lastnosti virusov-njihova antigenska struktura.Virulenco lahko oslabimo ,jih atenuiramo , iz takih sevov pripravimo cepiva.Variabilnost je lahko koristna,povzročča pa pretežno velike težave-epidemije ob pojavu novih patogenih vrst virusov.Za spremenljivost je več vzrokov:
  - ✓ kratek življenjski cikel virusov
  - ✓ množijo se hitreje od bakterij
  - ✓ ob infekciji se jih iz celice sprosti veliko
  - ✓ nimajo samostojnega metabolizma
  - ✓ zgrajeni so samo iz NK
  - ✓ pojav eklipse

- **agresivne spremembe ,ki jih povzročajo virusi v celicah**-so različne :
  - ✓ vidne degenerativne –nekrotične spremembe na koži in sluznicah,v jetrnih celicah , v motoričnih nevronih
  - ✓ prehodna proliferacija-burna množitev inficiranih celic,nato propadejo;lahko je dolgotrajna in vodi v nastanek tumorja
  - ✓ citopatogeni učinki,morfološke spremembe celice in citoza
  - ✓ nekateri virusi izdelujejo toksine
  - ✓ imajo hemolitične zmožnosti
- **virusna hemaglutacija**-zmožnost zlepljenja eritrocitov določene živalske vrste,izkoriščamo jo pri diagnostiki virusnih bolezni
- **teratogene lastnosti**-virusi zaradi svoje majhnosti lahko prehajajo iz materinega krvotoka ,skozi placento v plod in lahko povzročajo prirojene okvare na plodu
- **onkolitične lastnosti**-lahko povzročijo nastanek rakavih tumorjev.Papilom,poliom in vakuola so izrazito onkogeni oz.tumorogeni virusi
- **interferenca in interferoni**-infekcija z enim virusom prepreči razmnoževanje drugega virusa v organizmu
  - ❖ **interferoni**
    - ✓ obstoji vsaj deset vrst interferonov,ki jih proizvajajo človeške celice,vsii so proteini oz.glikoproteini
    - ✓ interferoni različnih živalskih vrst se med seboj razlikujejo
    - ✓ so naravne antivirusne snovi,ki nastajajo v inficiranih živalskih,človeških in drugih celicah
    - ✓ delajo jih celice v organizmu ali v celični kulturi in preprečujejo razmnoževanje virusov
    - ✓ razlikujejo se od specifične imunosti oz. od delovanja specifičnih protiteles:
      - ◇ delujejo na vse viruse
      - ◇ interferenco lahko dokažemo tudi v celičnih ,bakterijskih kulturah , v oplojenih kurjih plodovih,kjer ni limfatičnih organov-ni protiteles
      - ◇ interferenca se pojavi hitro po infekciji
      - ◇ hitro pa se tudi izgubi,ko virus izgine iz organizma(imunost pa je dolgotrajna,lahko trajna
  - ❖ **nastanek interferona(induktorji)**-največkrat sproži indukcijo virus,lahko sama NK ali le del molekule NK,nekatero bakterije in tudi umetno sintetizirane snovi.Interferon je produkt inficirane celice.Hitro množeni virusi so slabi induktorji,počasi množiči pa so dobri induktorji
  - ❖ **mehanizem nastanka interferona**-vsaka celica ima gen v DNK za sintezo interferona,ki je v normalnih okoliščinah »ugasnjen«.Induktorji interfereona vplivajo kot depresorji na DNK,da ta formira interferon specifično mRNK,kjer z delovanjem nje pride v citoplazmi do sinteze interferona,ki :
    - ◇ prepreči sintezo novih virusnih delcev
    - ◇ spremeni celično membrano,da virusi ne izhajajo iz celice
    - ◇ aktivira imunski sistem ,ki spozna inficirano celico kot tujek in jo eliminira
    - ◇ kljub zmožnosti proizvodnje interferona vseh celic ,je za organizem najbolj učinkovit homologni interferon-njegov lastni,humani.
  - ❖ **fizikalne,kemične in biološke lastnosti interferonov** –razvrstimo jih v tri skupine :a in β ,ki sta si kemično podobna,nastajajo v levkocitih in fibroblastih iz vezivnega tkiva mišic in kože ter γ ,ki so drugačnih,proizvajajo jih celice imunskega sistema

❖ **unčinkovitost interferona:**

- ◇ embrio nima zmožnosti stvarjati interferona
- ◇ prevelika tenzija kisika inhibira nastajanje interferona
- ◇ kortikosteroidni hormoni delujejo antagonistično z interferoni
- ◇ nizka temperatura zmanjša proizvodnjo interferonov
- ◇ pomembna vloga interferona v naravni obrambi proti virusnim infekcijam

❖ **uporaba interferonov:**

- ◇ razen antivirusnega delovanja je ugotovljeno tudi antitumorsko delovanje ,zato se jih uporablja za zdravljenje
- ◇ problem je pridobivanje zadostne količine humanega interferona
- ◇ uporabnost interferonov v kliniki je v porastu,njihova prava vrednost se kaže še le sedaj oz.se bo izkazala v prihodnosti

❖ **Prioni**

- ◇ so povzročitelji počasi razvijajočih infekcijskih bolezni,ki so zgrajeni samo iz proteinov.Preživijo vročino ,radiacijo in kemikalije.Poznane so 4 bolezni,ki jih povezujejo s prioni:
  - ✓ KURU-bolezen domorodcev iz Nove Gvineje
  - ✓ SCRAPIE-praskavica ,bolezen ovac in koz
  - ✓ BSS-»bolezen norih krav«
  - ✓ CREUTZFELDT-JAKOBOVA bolezen

## Zaščita pred virusnimi infekcijami

- **Cepiva**

➤ **cepljenje ali aktivna imunizacija –**

- ◇ je vnos *pripravljenega antigena* v telo, s tem spodbudimo organizem ,da stvori imunost(tvorba protiteles)
- ◇ L.1798 odkrito prvo cepivo, za cepljenje ljudi proti *črnim kozam* ,
- ◇ L.1885 naslednje cepivo proti *steklini*
- ◇ L.1934 v ZDA prva cepiva proti *poliomielitisu*
- ◇ L.1935 pripravljeno prvo cepivo proti *influenци*
- ◇ koncem 19.stol. so napravili prva cepiva proti *antraksu,kugi,škrlatinki,..*
- ◇ v 20.stol.obdobje novih cepiv z odkritjem imunološkega učinka *tetaničnega in difteričnega anatoksina*

➤ danes poznamo več vrst cepiva:

❖ **cepiva z živimi mikrobi - žive vakcin**

- ✓ uporabljamo atenuirane viruse(bakterije),
- ✓ so učinkovitejša od mrtvih vakcin,delujejo kot naravna infekcija,
- ✓ vzpodbudijo nastanek velike količine protiteles,
- ✓ antigen se množi ,s tem se podaljša antigenski učinek.
- ✓ zaželeno je ,da so atenuirani mikrobi genetsko stabilni in se ne izločijo iz telesa cepljene osebe
- ✓ z živimi vakcinami spodbudimo tvorbo cirkulajočih protiteles ,kot so IgM in IgG,pa tudi lokalne protitelesa IgA ,ki se nahajajo v izločkih,sluznicah dihalih ,prebavilih

- ✓ slabe lastnosti teh cepiv:
  - ◇ celične kulture ,kjer vzgajamo viruse so lahko inficirani .Novejša cepiva se pripravljajo v humanih diploidnih celičnih kulturah
  - ◇ avirulentni tip virusa se lahko v organizmu sprevrže v divji-virulentni sev
  - ◇ povečano onkogeno delovanje virusa,zlasti skupine Herpes v.
- ✓ s sodobnimi tehnikami je minimalna verjetnost,da pride do omenjenih stranskih učinkov
- ✓ za cepljenje zdrave populacije se največ uporabljajo,ker dajejo najboljše imunološke učinke
- ❖ **cepiva z mrtvimi mikrobi – mrtve vakcine**
  - ✓ dobimo jih ,da s fizikalnimi in kemičnimi postopki uničimo infektivnost mikrobov,zadržijo pa svojo anitigenske lastnosti, antigen se ne množi ,stimulirajo nastanek cirkulirajočih protiteles IgM in IgG
  - ✓ za podaljšanje učinka dodajamo adjuvanse,ki povečajo vsebnost Ag in s tem se delovanje antigena podaljša na več tednov,sicer se učinek porazgubi v 3-7 dneh
  - ✓ mrtva cepiva so slabše imunogena,imunost je kratkotrajna
  - ✓ so neškodljiva
- ❖ **cepiva iz posameznih delov virusa – virusne podenote**
  - ✓ antigenske lastnosti so tudi v ovojnicah
  - ✓ kot cepivo so uporabljali dele kapsid in ovojnic
  - ✓ prvo tako cepiva iz virusa influence
  - ✓ taka cepiva ne vsebujejo infektivnih virusov,niso toksična
  - ✓ antigen se nahaja točno poznane kemične strukture
  - ✓ tvorba protiteles je manjša in a počasnejša
  - ✓ ne spodbujajo nastanka interferona
  - ✓ uspešno uvedena vakcinacija proti virusnim boleznim:
    - ◇ poliomieltis ,ošpice ,rdečke ,mumps – obvezno cepljenje v Sloveniji
    - ◇ influenza ,rabies , rumena mrzlica , variola , meningoencefalitis(ARBO virus),hepatitis B
    - ◇ v pripravi pa so cepiva proti respiratornim virusom,HA ,Herpes v.
    - ◇ obvezno cepljenje v Sloveniji še proti bakterijskimi boleznim –tuberkulozi-BCG ; proti davici in tetanusu , proti oslovskemu kašlju
- ❖ **cepiva iz anatoksinov**
- ❖ **cepiva iz kapsularnih Ag**
  - **pasivna imunizacija –**
    - ◇ v organizem vnašamo že pripravljena protitelesa ,ki jih je izdelal drug organizem –*imuno serumi*
    - ◇ tako pridobljena imunost je kratkotrajna,zato se uporablja redkeje
    - ◇ uporabljamo gama globuline ,to je frakcija serumskih beljakovin,ki delujejo kot protitelesa
    - ◇ uporabljamo jih kot profilaksa pri nekaterih boleznih:tetanus,ošpice,..in pri dolgotrajni uporabi steroidnih zdravil
    - ◇ uporabljamo humani imuni serum ,živalskega se ne priporoča
  - **intrauterino pridobljena pasivna imunost –**
    - ◇ bazira na IgG ,ki tekom intrauterinega razvoja prehajajo iz materinega krvotoka na plod
    - ◇ ta imunost je dolgotrajnejša

- ◇ protitelesa se ohranjajo v otrokovem krvotoku 4 do 6 mesecev
- ◇ ta protitelesa zavarujejo dojenčka v prvih mesecih življenja proti tistim nalezljivim boleznim, ki jih je mati prebolela oz. bila cepljena

### ***Delovanje kemoterapevtikov in antibiotikov na mikroorganizme***

Kemoterapevtska sredstva so kemična antimikrobna sredstva za ubijanje in zaviranje razmnoževanja mikroorganizmov v živem organizmu in jih uporabljamo za zdravljenje nalezljivih bolezni. Kemoterapevtska sredstva ne okvarijo celic oz. tkiv gostitelja in nimajo vpliva na normalno funkcijo organizma. Delimo jih v *kemoterapevtike*, ki jih dobimo sintetsko, v laboratorijih in *antibiotike*, ki so antimikrobna sredstva, izločajo jih živi organizmi, večinoma glivice in bakterije. Danes so antibiotiki sintetsko pripravljene oz. so polysintetski.

#### **Odkritja kemoterapevtskih sredstev**

- V XII stol. so uporabljali *kinin* za zdravljenje malarije, *emetin* za zdravljenje amebiaze.
- V XIX stol. (Paul Erlich) se začne razvoj kemoterapije na znanstveni osnovi. Iskal je »čarobno zrno«, ki ubija povzročitelje bolezni, tkiva bolnika pa ne prizadene – to imenujemo princip *selektivne toksičnosti*.
- L. 1910 je pripravil Neosalvarsan 606, za zdravljenje luesa,
- l. 1935 so iznašale prvi preparat sulfonamida Prontozil, za zdravljenje bolezni, ki jih povzročajo gonokoki, meningokoki in pneumokoki
- pred odkritjem sulfanomidov so spoznali antimikrobna sredstva, ki so jih proizvajale razne bakterije in glivice. Njihovo delovanje temelji na *anabiozi*, sredstva se imenujejo **antibiotiki**. Prvi antibiotik je izoliran l. 1879 iz *B. pyocyanus* **Piocianaza**, ki pa je bil strupen tudi za človeka.
- L. 1929 je Fleming odkril **Penicilin**
- V letih 1938 do 1940 so ta antibiotik izolirali v čistem stanju in dokazali, da je učinkovit pri zdravljenju bolezni, ki jih povzročajo Gram+ in Gram-koki
- L. 1940 so izolirali antibiotik **Streptomycin**, ki ubija Gram-bakterije in tudi *Mycobacterium tuberculosis*

#### **Mehanizem antimikrobnega delovanja**

- Kemoterapevtska sredstva delujejo *mikrobiostatično* ali *mikrobiocidno*, za katera poznamo mehanizem delovanja, a ne še za vse.
  - *metabolični antagonizem*- kemoterapevtsko sredstvo vstopa v reakcijo z encimom, katerega substrat je omenjeni metabolit, blokira encim, ki je bakteriji življensko potreben. V to skupino štejemo v glavnem kemoterapevtike, *sulfonamide*, ki delujejo bakteriostatično na mnoge G+ in G- bakterije (β hemolitični streptokoki, šigele, *B. anthracis*, *salmonelle*,..)
  - *inhibicija sinteze celične stene*- bakterijska celica, ki ne more sintetizirati celične stene-odmre; Inhibitorji so antibiotiki, ki ovirajo sintezo mureina.
    - ❖ **Penicilini** so skupina antibiotikov, ki jih dobimo iz vrst rodu *Penicillium* in *Aspergillus*,
    - ❖ dobimo jih z ekstrakcijo iz raznih sevov
    - ❖ posamezne vrste označujemo s črkami (F; G; K; OV; X) Največ se uporablja penicilin V, ki je stabilen proti kislinam in penicilin G
    - ❖ v nizkih koncentracijah delujejo bakteriostatično, v večjih pa bakteriocidno
    - ❖ penicilin G deluje antibakterijsko na G+ in G- koke in spirohete ter tudi na klamidije, penicilin V ima slabši učinek od penic. G

- ❖ neželjeni učinki-rezistenca proti penicilinu
- ❖ danes dodajajo penicilinom klavulonsko kislino ,ki izniči delovanje penicilinaze(Amoxiklav)
- *inhibicija funkcije citoplazemske membrane*-kemična sredstva preprečujejo difuzijo(onemogočajo prehrano),uničujejo dihalne encime in ovirajo biosintezo na membrani..Citopl.membrana bakterij in glivic je občutljivejša od membr. žival .oz. človeš .celic ,možna je selektivna kemoterapija.najpogosteje uporabljeni antibiotiki :
  - ❖ *Polimyxin* –so bazični peptidi ,uporablja se Polimyxin B in E,ostali so toksični,daje se i.m. in i.v.,dobro deluje na G- bakterije ,je neurotoksičen , nefrotoksičen,povzroča bolečine na mestu aplikacije
  - ❖ *Nistatin* –deluje na *Candido albicans* ,malo toksičen
  - ❖ *Amfotericin* –oba sta antimikotika ,ki delujeta na glive ,je neuro in nefrotoksičen
- *inhibicija sinteze proteinov* –sredstva prekinajo sintezo proteinov,preprečijo prenos aminokislin ,delujejo na
  - ❖ 50S ribosomske podenote –preprečujejo vezavo tRNA na 50S podenote ribosomov.Poznamo *Chloramphenicol*,ki ima širok spekter delovanja,učinkovit za zdravljenje črevesnega tifusa in paratifusa ,...infekcij ,ki jih povzroča *Hemophilus influenzae*,neželjeni učinki so superinfekcije s *Candido albicans*,anemije
  - ❖ inhibirajo 30S ribosomske podenote –preprečuje vezavo mRNA ali ovira premikanje mRNA proti 30S enotam,blokirajo mesto za amonoacetilakceptor ,sem spadajo *Tetraciklini* ,ki so ant.s širokim spektrom delovanja ,delujejo na G+ in G- bakterije,rikacije in nekatere klamidije , neželjeni učinki so ,da se deponirajo v kosteh in zobnem tkivu,uničujejo normalno floro,pride do superinfekcije ; *Streptomycin* .je ototoksičen in se neuporablja,okvari 8.možganski živec ;in *Aminoglikozidi*
  - ❖ prepreči povezavo v poliribosome
- *inhibicija nukleinske kisline*-sredstva delujejo različno,nekatera se vežejo na DNA ,kompleks DNA-kemoterapevtik onemogoča sintezo mRNA;se pa tudi vgradijo v DNA namesto purinskih in pirimidinskih baz
- *nepoznano delovanje*

### **Rezistenca na kemoterapevtska sredstva**

- mnogi povzročitelji nalezljivih boleznih postanejo počasi ali hitro odporni proti enemu ali več kemoterapevtikom ali antibiotikom in s tem se otežuje ali celo onemogoči zdravljenje določene infekcijske bolezni.Rezistenca se razvije z mutacijo ali adaptacijo.

### **Odvisnost mikroorganizma od antibiotika**

- nekateri sevi mikroorganizmov postanejo celo odvisni od antibiotika,izkoriščajo ga kot esencialni metabolit(hrano),brez njega se počasi ali sploh ne množijo.

### **Neželjeni (stranski)učinki kemoterapevtskih sredstev**

- **toksične reakcije**-mnogi antibiotiki so bolj ali manj strupeni.Na izražanje toksičnosti vplivajo različni faktorji-teles.teža,starost,etnična pripadnost,zdravstveno stanje.Ločimo:
  - *lokalne*-najpogosteje se pojavijo na mestu aplikacije:iritacija ,bolečina ;slabost ,bruhanje,driska –gastrointestinalne motnje;flebitis
  - *sistemske*-na različnih sistemih,najpogosteje prizadenejo jetra ,ledvica, hematopoetske organe,periferno in centralno živčevje
- **preobčutljivost**-nekateri antibiotiki izzovejo različne oblike preobčutljivosti:
  - *lokalna*-urtikarija in druge spremembe na koži,stomatitisi so pogosti
  - *sistemske*-so znatno težje,najtežja oblika je **anafilaktični šok**, ki se lahko konča s smrtjo(penicilin)

- **pojavnost rezistence**-povzorčitelj je lahko že rezistenten ali pa se je rezistenca razvila zaradi premajhne doze antibiotika ,ali ne dovolj dolge oz.nepravilne aplikacije.
- **biološke komplikacije**-po dolgotrajni uporabi antibiotikov;najpogostejše so:
  - **superinfekcije**,- v času zdravljenja in po zdravljenju določene infekcijske bolezni z antibiotikom se bolnik okuži z drugim mikrobom ali pa se razbohoti mikrob,ki je sicer v mešani normalni flori.Komplikacije nastanejo po daljši terapiji z antibiotikom širokega spektra ,vzrok so pogojno patogeni mikrobi-oportunisti-Enterokoki,Candida albicans,Klebsiellae,...,ki predstavljajo normalno floro človeka.Jemanje antibiotikov poruši ravnotežje v normalni flori,preostali mikrobi so brez anatagonizma in se razmnožujejo.Glede na lokalizacijo pride do otitisa,enterocolitisa,bronhopnevmonije
  - **prekinjena naravna imunizacija**,-imunost se stvarja kot odgovor na prisotnost antigena v organizmu.Če v začetnem štadiju zdravimo z učinkovitim antibiotikom,ta hitro uniči velik del mikrobov in pride do izostanka stvarjanja protiteles,bolnik ostane neimuniziran in pri ponovnem kontaktu z istim mikrobom ponovno zbolí.
  - **recidivi** – je ponovno pojavljanje kliničnih znakov bolezni , po njenem izboljšanju,do tega pride pogosto , če ne dajemo dovolj močne doze antibiotikov ali ga ne dajemo dovolj dolgo
  - **hipo oz. avitaminoze**-mnoge glive in bakterije v črevesju proizvajajo znatne količine vitaminov B kompleksa in K vitamin.Antib.širokega spektra uničijo tudi normalno floro.

### Normalna telesna mikroflora

- mikroorganizmi pridejo na in v človeka iz zraka , vode , s hrano , iz zemlje,iz rastlin, živali in od drugih ljudi.naselijo se v človeka takoj ob rojstvu ,že pri prvem vdihu in ga spremlja do smrti.V človeku jih večina hitro propade,ker človek ni okolje za razmnoževanje mikroorganizmov-*slučajna*(prehodna) mikroflora ,ostali ,ki pa se prilagode razmeram v človeškem organizmu predstavljajo *stalno ,normalno mikrofloro* ,
- **flora na površini kože**-ki jo najpogosteje sestavljajo mikrokokaceae in korinebakterije;na koži je predvsem Staphylococcus epidermidis;kot prehodno floro najdemo na koži tudi enterobakterije-Klebsiella;med prsti na nogah so prisotne glive,ki lahko povzročajo dermatomikoze.Sestava in številčnost mikrobov na koži je v veliki meri odvisen od bakteriocidnih snovi,ki jih izločajo nekateri mikrobi,ki onemogočajo razmnoževanje zlasti G- bakterijam
- **flora nosu , nazofarinksa in paranazalnih sinusov**-mikrobi pridejo v dihala z dihanjem , vendar le do nazofarinksa,traheje in bronhijev,običajno hitro propadejo,pljuča zdravih ljudi so sterilna.
- **flora v ustih**-je pestra in komplicirano sestavljena, v usta pridejo mikrobi z zrakom,respikatornim sekretom iz nosne votline, s hrano, vodo,iz rok in predmetov.Stalna mikroflora ust je 40% aerobov in 60% anaerobov.Zobni plaki –so obloge iz organskih snovi,ki se formirajo na površini zob.
- **flora v prebavnem traktu**-v želodec prihajajo mikrobi ,ki pa jih prebavni encim in solna kislina uniči,dvanajstnik je sterilen,v tankem črevesju je malo mikrobov,v spodnjem delu pa najdemo enterokoke,sarcine,..v debelem črevesju je masa bakterij
- **flora v urogenitalnem traktu**-
- kri in tkiva-brez mikrobne flore-sterilna

### Odnosi med mikroorganizmi in človekom

- **klonizacija**-je naselitev mikroorganizmov na telesnih površinah

- **infekcija**-je ,če mikrobi vdrejo v tkiva in se tam razmnožijo
- **bolezen**-je ,ko infekcija povzroči znatne spremembe v delovanju organizma
- **odpornost(rezistenca gostitelja)** -predstavljajo vsi mehanizmi obrambe pred škodljivimi vplivi okolja

### Lastnosti mikrobov ,ki jim omogočajo povzročiti bolezen

- **patogenost**-je potencialna sposobnost mikroba , da povzroči bolezen, ki so nalezljive.Patogenost je genetična (dedna) fiziološka lastnost mikroorganizma, ki različno izzovejo bolezn,nekateri delajo strupene snovi,ki okvarijo celico,drugi mehanično okvarijo celico,mnogi ovirajo normalen metabolizem celice;je stalna ,nespremenljiva lastnost
- **virulenca** –je stopnja patogenosti,lahko je zelo virulenten , srednje ali slabo virulenten(avirulenten)
- **specifičnost gostitelja**-nekateri mikroorganizmi so patogeni samo za človeka ,drugi samo za določeno živalsko vrsto;za določenimi vrstami ,ki so značilne za vrste vretenčarjev lahko zbolijo tudi človek –imenujemo jih *zoonoze*
- **vstopna mesta mikrobov v gostitelja-infektivna doza**-so za posamezne mikroorganizme različna,navadno so to prav določena mesta na oz.v gostitelju:
  - ◇ *sluznice-očesna,ustna votlina, nazofarinks, prebavila,urogenitalne poti*
  - ◇ *poškodovana koža*
  - ◇ *za majhno število mikrobov je lahko vstopno mesto kri*

### Invazivnost in toksičnost

- **invazivnost-napadalnost**
- **toksičnost-strupenost**
- **faktorji adhezije**-pri naselitvi na telesne površine je pomemben tesen stik med mikroorganizmom in gostiteljem ; *adhezini*-so razni receptorji na površini mikrobov ; med različnimi obrambnimi mehanizmi ima pomembno vlogo *fagocitoza*
- **faktorji ,ki zavirajo fagocitozo-**
  - ◇ **kapsula** onemogoča fagocitozo,ker fagociti nimajo encimov za razgradnjo kapsule ,bakterijo požrejo ,ne morejo pa jih razgraditi , take bakterije se v fagocitih širijo po organizmu s krvjo in limfo,kjer se iz fagocitov sprostijo in se začno razmnoževati , tudi sluzne ovojnice ,ki so proteinske inhibirajo fagocitozo tako,da absorbirajo protitelesa ,ki pospešujejo fagocitozo.
  - ◇ **koagulaza**-aktivira encim v krvni plazmi, ki povzroči koagulacijo krvne plazme in izpad fibrina,nastali fibrin se naloži na baktr.celice in oblikuje fibrinsko ovojnico ,ki ščiti bakterijo pred fagocitozo
  - ◇ **levkotoksini**-so proizvodi patogenih bakterij,ki so toksični za levkocite,ubijajo ali okvarijo fagocite
  - ◇ **razmnoževanje bakterij v fagocitih**-patogene bakterije ,ki jih fagociti ne unučijo ,se v njih dobro razmnožujejo in so v teh fagocitih zaščiteni pred učinkom humoralnih bakteriocidnih faktorjev in se s krvjo in limfo širijo po telesu
- **bakterijske kinaze**-so encimi ,ki raztapljajo koagularne fibrine ali zavirajo koagulacijo krvi (streptokinaze,stafilokinaze)
- **hialuronidaza**-je encim,ki razgradi hialuronsko kislino ,ki je »cement« v medceličnini
- **kolagenaza**-je encim ,ki razgrajuje kolagen v mišicah



## Faktorji toksičnosti

- patogene bakterije proizvajajo ali sproščajo iz tkiv gostitelja razne strupene snovi, ki so lahko proizvod bakterijskega metabolizma, nekatere izločajo strupe v okolico, iz drugih se strupi sprostijo, ko bakterije razpadejo, so pa tudi mikrobi, ki ob infekciji povzročijo, da se iz tkiva gostitelja začno sproščati škodljive oz. strupene snovi, ki lahko okvarijo celice in tkiva gostitelja, motijo fiziološko dejavnost in povzročijo različne bolezenske znake
- **toksini**-so strupene snovi, ki imajo antigenske lastnosti in v gostitelju vzpodbudijo nastanek protiteles antitoksinov. Bakterijski toksini so lahko:
  - **eksotoksini**-so strupi, ki jih bakterije izločajo v tkiva gostitelja ali v gojišče oz. živilo, kjer rastejo. Malo je bakterijskih vrst, ki izločajo eksotoksine. *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, ... nekateri sevi *Streptokokov*, *Stafilokokov*, *Pseudomonas aeruginosa*. To so najmočnejši poznani strupi. Eksotoksini kažejo posebno afiniteto do določenih tkiv v telesu, vežejo se na živčno tkivo, srčno mišico, ledvica, ... so *neurotropni*, *kardiotropni*, *nefrotropni*, lahko pa delujejo na več tkiv hkrati. Vsi eksotoksini so *proteini*, so *termolabilni*, razgradi jih UV svetloba, so dobri *antigeni*, ker po vnosu v organizem spodbudijo nastanek velike količine protiteles-*anatoksinov*, ki *nevtralizirajo eksotoksine*, če jih obdelamo s formalinom ali zvišano temperaturo, izgube toksičnost, zadržijo pa antigenost, tako detoksicirani se imenujejo *toksoidni* ali *anatoksini*, ki imajo velik pomen pri *umetni imunizaciji* proti nekaterim boleznim:
    - ◇ ***Corynebacterium diphtheriae***-bacil raste v zgornjih dihalih in ranah, toksin se resorbira v kri, inhibira sintezo beljakovin in povzroča nekrozo epitela mišic, srca, ledvic in živčnega tkiva. Toksin je polipeptid, smrtonosen v količini 40 mg.
    - ◇ ***Clostridium tetani***-kontaminira rane, spore vzklijejo v anaerobnih pogojih, toksin potuje retrogradno, po aksonih do živčnega sistema in se veže na gangliozide, blokira funkcijo inhibitornih sinaps, povečuje refleks vzdržnosti, povzroča močne spazme.
    - ◇ ***Clostridium perfringens***-in drugi klostridiji plinske gangrene pridejo v rano z zemljo ali fecesom, v nekrotičnem tkivu spore vzkale in bakterije začno izločati toksine, pride do nekroze in hemolize, fermentirajo ogljikove hidrate, nastajajo plini. *Cl. perfringens* izloča alfa-toksin, ki je lecitinaza, razgrajuje membrane celic, predvsem eritrocitov, kar vodi v močno hemolizo. Theta-toksin povzroča nekrozo. Klostridiji izločajo tudi kolagenaze, DN-aze, nekateri tudi enterotoksine
    - ◇ ***Clostridium botulinum***-raste v anaerobnih pogojih v živilih, izloča toksin, ki se iz želodca resorbira v kri in s krvnim obtokom pride do motoričnih nevronov, blokira sproščanje acetilholina na sinapsah, kar vodi v dipopijo, disfagijo in respiratorno paralizo.
    - ◇ ***Staphylococcus aureus***-nekateri sevi izločajo enterotoksin, medtem, ko rastejo v mesu, mlečnih izdelkih in slaščičarskih izdelkih, odporen je proti visoki temperaturi, prenese 20 min. segrevanja pri 100°C, enterotoksin se resorbira v črevesju in deluje na živčne receptorje, impulzi gredo od tu v centralni živčni sistem, center za motiliteto črevesja, nato pride čez nekaj ur do močnega bruhanja, driske so redkejše.
    - ◇ ***Streptococcus pyogenes***-nekateri sevi izločajo eritrogeni (Dicov) toksin, delovanje ni znano, značilno je, da nastane zaradi delovanja tega toksina makulopapulozen eritem (škrlatinka)
  - **endotoksini**-so sestavina bakterijske celice (O-Ag), iz bakterij se sprošča še le, ko bakterijska celica propade-lizira, so slabši strupi od eksotoksinov, ne kažejo afiniteto do posameznih tkiv in ne povzročajo značilnih kliničnih znakov.

- ◇ endotoksine imajo :Salmonella,Shigella;escherichia coli, Neisseria in mnoge druge G-bakterije.Endotoksini povzročajo podobne klinične znake,razlikujejo se le po jakosti.
- ◇ simptomi so:zvišana tel.temp.,gastrointestinalne motnje,levkocitoza ,trombocitopenija ,...krvavitve v pljučih,črevesju in drugih trebušnih organih,driske ,edemi ,včasih tudi najtežja oblika klinične oblike *endotoksična sepsa* ,ki navadno vodi do ireverzibilnega šoka.
- ◇ Kemično so endotoksini *glicido-lipido-polipeptidi*,stabilni pri povišani temperaturi,60°C jih ne razgradi ,tudi pod vplivom UV zadržijo toksičnost,kislina in alkalije jih ne uničijo,proteolitični encimi jih tudi nerazgrajujejo,ker so slabi antigeni iz njih ne izdelujemo toksoidov ,razen iz Bordetelle pertussis in Brucellae.
- **pirogene snovi**-so snovi ,ki že ob majhnih koncentracijah povzročijo dvig telesne temperature
- **hemolizini**-so dobri antigeni

### **Obramba organizma pred infekcijo**

- je dvojna,in sicer:
  - **prorojena ali naravna ali nespecifična odpornost** –je najpomembnejša za ohranjanje zdravja,usmerjena je proti vsem škodljivim vplivom okolja.Poznamo več vrst obrambe in različne dejavnike :
    - ◇ **genetični dejavniki**-različne živalske vrste se razlikujejo glede na sprejemljivost za različne mikrobe,tudi filogenetsko sorodne vrste se med seboj razlikujejo
    - ◇ **naravna obramba telesnih površin**-koža in sluznice-mehanična in kemična pregrada
    - ◇ **nespecifične baktericidne snovi v tkivih**,oz.telesnih tekočinah-v določenih tkivih so okoliščine take ,da zavirajo razmnoževanje ali preživetje mikrobov.V izvlečkih tkiv najdemo antimikrobne *bazične peptide* ,ki vsebujejo velike količine aminokislin lizina in arginina(so polilizini ali poliarginini)
    - ◇ **fagocitoza in znotraj celično uničenje mikrobov**-(*notranja obramba*)-je najučinkovitejša obrambna reakcija organizma,ko mikrobi že vdoro v tkiva .Fagociti so razne celice levkocitnega sistema ,ki so sposobne »požirati«mikrobe in tuje delce ,ki vdoro v organizem in jih razgradijo.Fagociti se nahajajo v krvi in drugih tkivih,pojav fagocitoze razdelimo v dve skupini :
      - ❖ **Makrofagi-potujoči ali histiociti(monociti)** nahajajo se v vezivnem tkivu , v krvi ; **pritrjeni** obdajajo krvne k.,sinuse jetr,vranice,pljuč ,...,so izredno pomembni za zaščito telesa in so prva zaščita telesa pri vdoru bakterij in drugih antigenov v telo.Funkcije so:
        - ✓ odstranjujejo tuje antigene ,bakterije,tumorske in lastne ostarele celice
        - ✓ izločajo številne topne snovi,ki sodelujejo pri vnetnih reakcijah in obnavljanju tkiva
        - ✓ sproščajo snovi,ki služijo za povezovanje med makrofagi in limfociti-*interlevkini*
      - ❖ **Mikrofagi-plimorfonuklearni levkociti(nevtrofilci)**,so ameboidne celice,imajo segmentirano jedro in velika citoplazemska zrna,poglavitna naloga je zaščita organizma pred bakterijsko infekcijo,pri fagocitozi se v notranjosti nevtrofilca sproščajo *litični encimi* in posebne beljakovine ,ki imajo baktericidni učinek in razgradijo mikrobov.Pomembna lastnost je *hitra migracija*
    - ❖ **Vnetje**-učinkovita obrambna reakcija organizma-odstranitev tujka in regeneracija tkiva
    - ❖ **Properdin**-normalna sestavina seruma
    - ❖ **Komplement sistem**-sestavlja približno 20 kemično različnih serumskih beljakovin,ki reagirajo druga z drugo,s protitelesi in celičnimi membranami;biološki pojavi ,ki nastanejo pri tem so:

- ✓ liza različnih celic, bakterij, virusov
- ✓ nastanek vnetja
- ✓ usmerjanje potovanja fagocitov, pojačana fagocitoza ,sproščanje litičnih encimov iz fagocitov
- ✓ antitoksičen učinek na bakterije ,viruse in protozoe
- ❖ **interlevkini**-kažejo antiviralno in antitumorsko delovanje
- ❖ **prehrana**
- ❖ **drugi dejavniki ,ki vplivajo na splošno odpornost:**
  - ✓ hormonsko ravnovesje
  - ✓ starost
  - ✓ klima
  - ✓ higienske razmere
- **pridobljena ali specifična odpornost**-ki jo pridobi človek tekom naravne infekcije ali umetno z *aktivno imunizacijo(cepljenje)*,tako jo imenujemo zato ,ker je usmerjena le proti tistemu povzročitelju,ki je vzpodbudil njen nastanek.Imunost je lahko večletna,doživljenska ali kratkotrajna ,ki jo pogojujejo *specifična protitelesa-humoralna imunost*( v telesnih tekočinah raztopljenjena) ,kjer nastala protitelesa uničijo antigene-lizirajo ,nevtralizirajo in *senzibilizirani limfociti T-celična imunost* ,tu pa antigene končno uničijo celice ,jih fagocitirajo ;specifična imunost nastane kot odziv na vdor določenega *antigena* v telo.
- ❖ **Antigeni**-ali imunogen je vsaka tuja snov,ki v organizmu vzbudi *imunski odziv,nastanek protiteles in celično imunost*.Ag so proteini,polisaharidi,glikoproteini in kompleksi med temi snovmi in lipidi in nukleinskimi kislinami.Hapteni so molekule ,ki niso sposobne same sprožiti imunskega odziva.Da neka snov deluje kot Ag,jo moramo vnesti v organizem parenteralno ,osnovni pogoji pa so:
  - ✓ telesu tuja snov
  - ✓ velikost molekule
  - ✓ trdnost molekule
  - ✓ pestrost sestave
  - ✓ genska narava osebe
  - ✓ način vnosa
  - ✓ doza
  - ◇ *antigenske determinante ali epitopi*-so mesta na zunanji površini klobčiča polipeptidne verige , to so mesta ,ki odločajo o nastanku določenih protiteles
  - ◇ *bakterijski antigeni so sestavine bakterijske celice in vsi izločki bakterij*
  - ◇ *specifična imunska toleranca*-imenujemo teorijo,kjer oseba proti lastnim substancam razvije toleranco in reagira samo na tuje snovi
  - ◇ *efektorske celice,ki odgovorijo na vstop Ag (so odgovorne za reakcije specifične imunosti) nastajajo v*
- **limfatičnih organih**-ki so
  - ◇ *primarni* (centralni)-to so timus in Fabricijeva burza(pri ptičih),pri odraslih rdeč kostni mozeg ,pri poldu pa jetra,možno tudi Payerjevi ploji.V teh organih nastajajo imunske zmožni limfociti
  - ◇ *sekundarni* (periferni)-to so vranica in bezgavke.V teh organih se limfociti srečajo z AG in začne se imunski odziv.
  - ◇ *Imunski sistem vključuje primarne in sekundarne limfatične organe in limfocite.*
- ❖ **Izvor in vloga limfocitov T in B**

Iz osnovne totipotentne celice nastane med drugim tudi *limfoidna celica*, iz katere se v timusu razvijejo **T-limfociti**, v Bursi fabricii pa od timusa neodvisni **B-limfociti**, ki se kasneje preselijo v *sekundarne limfatične organe*

- **Limfociti B-**

- ◇ razvoj se začne v primarnih limfatičnih organih
- ◇ drugi štadij poteka v sekundarnih limfatičnih organih in sicer po stimulaciji z antigenom
- ◇ ena veja producira zrele *plazma celice-plazmatke*, druga veja pa *spominske celice*
- ◇ diferenciacijo limfocitov B vzpodbudi antigen ob sodelovanju T-limfocitov
- ◇ B-limfocitov je 20%, imajo kratko življensko dobo,
- ◇ vloga B-limfocitov oz. plazma celic je sinteza in sproščanje protiteles-so odgovorni za *humoralno imunost*
- ◇ *spominske celice*-so pomembne ob vsakem ponovnem vstopu istega antigena, saj potega imunski odgovor od vsake spominske celice in je drugi odziv burnejši

- **Limfociti T-**

- ◇ so bistvene celice za delovanje imunskega sistema. dozorevajo v timusu, sodelujejo v različnih pojavih
- ◇ delujejo kot *regulacijske celice*, vplivajo na aktivnost B-limfocitov in na druge T-celice; regulacija se kaže na dva načina:
  - ✓ **celice T-pomagalk**-reagirajo z antigenom in pomagajo drugim limfocitom, da odgovorijo. Pospešujejo protitelesni in celični imunski odziv
  - ✓ **celice T-zaviralke**-zavirajo odziv imunskega sistema
- ◇ udeležene so pri reakcijah *celične imunosti-senzibilizirani limfociti T* (direktno so odgovorni za celično imunost)
  - ✓ *limfokini* –so mediatorji celične imunosti
- ◇ delujejo *citotoksično*-to so *celice ubijalke*, pomembne so pri transplantacijski imunosti, zavračanju presadka
  - ✓ poleg celic T, so še druge celice, ki ubijajo cele tarče (celice K-ubijajo s protitelesi prekrute celice; naravne celice ubijalke NK-poglavitna obramba proti raku)
- ◇ *T-spominske celice*-ob ponovnem vstopu istega antigena, ta naleti že na večje število imunsko sposobnih limfocitov

- ❖ **Razredi in zgradba imunoglobulinov**

Imunoglobulini nastajajo v limforetikularnem tkivu, učinkujejo kot protitelesa in so zgrajeni iz štirih polipeptidnih verig. Razdelimo jih v pet razredov:

- **IgG**-jih je največ, preko 80%, so monomeri, vsaka molekula ima dve vezišči za Ag(2Fab), ki sta gibljivo pritrjeni na Fc(reakcija lize), molekula zavzame obliko črke T ali Y; so enakomerno porazdeljena po krvi in tkivnih tekočinah, kjer ostanejo do 40 dni. Prehajajo skozi placento vplod, zaščitijo otoka v prvih tednih življenja pred infekcijo. IgG pospešuje fagocitozo, delujejo kot opsonini.
- **IgA**-v serumu jih je ok. 15%, najdemo jih v izločkih, kjer se nahajajo v dimerni obliki, molekuli sta povezani z dvema dodatnima verigama-veriga J(join) in polipeptidna sekrecijska veriga SV, ta veriga zavaruje IgA pred delovanjem proteolitičnih encimov v izločkih. Večina IgA nastaja lokalno, zlasti v črevesju. IgA v mleku prenesejo pasivno imunost na potomce (ta je možna le 36 ur po rojstvu), vendar pa IgA iz mleka zavaruje sluznico prebavil. Pri človeku sestavlja IgA 97% beljakovin kolostruma in 10 do 25% beljakovin iz mleka.

- **IgM**-nastajajo redno pri vseh imunskih odzivih, velika količina IgM kaže na svežo infekcijo, so tudi v mleku in klostrumu
- **IgD**-so monomeri, jih je malo, protitelesna aktivnost ni ugotovljena
- **IgE**-monomeri, sodelujejo pri alergičnih reakcijah zgodnjega tipa-so *alergični reagini*, njihova lastnost je vezava s Fc-na tkivne in krvne bazofilce. V krvi jih je malo, večinoma so v pljučnem krilu in sluznici prebavil. Je izredno občutljiv za segrevanje-temp. 56°C ga uniči v 30 minut. Njihovo delovanje za organizem je škodljivo, koristna vloga je zaščita proti parazitom.

#### ❖ **Preobčutljivostne reakcije**

- ◇ **profilaksa**- je povečana odpornost na delovanje različnih antigenov
- ◇ **anafilaksa**- je povečana reaktivnost ali preobčutljivost pri ponovnem kontaktu z istim antigenom
- ◇ **imunska neodzivnost**- v določenih okoliščinah se posameznik ne odziva na vdiranje antigena
- ◇ **alergija** –ali preobčutljivost je terminus, ki označuje okvare, ki so nastale zaradi imunskih reakcij
- ◇ **alergična reakcija** –je vsaka reakcija kjer lahko
  - ✓ identificiramo Ag
  - ✓ ugotovimo vzorčno povezavo med antigenom in okvaro tkiva
  - ✓ ugotovimo imunološki mehanizem, ki je povzročil poškodbo
  - ✓ alergične reakcije so lahko humoralnega tipa, odvisne od protiteles, ali celične reakcije, ki jih povzročijo senzibilizirani limfociti T

#### • **Tip I ANAFILAKTIČNE reakcije ali reakcije, ki jih povzročajo alergični reagini IgE**

- anafilaksa je najobičajnejša in klinično najpomembnejša oblika alergije, vzrok so protitelesa –reagini, pripadajo pretežno IgE razredu. Reagini imajo lastnost, da se vežejo na membrane posameznih celic, zlasti na *mastocite, bazofilne granulocite pa tudi na trombocite, na celice se vežejo s FC-fragmentom*. Mastocite najdemo v pljučih, sluznici zgornjih dihal, v koži in prebavnem traktu; so polni zrc, organelov, ki vsebujejo histamin in podobne biološko aktivne snovi-mediatorje anafilaktične reakcije. Reagine IgE najdemo proste v obtoku, v serumu in sekretih, pomembni so tisti, ki so vezani na membrane celic. Alergični simptomi izbruhnijo, ko se na reagene veže alergen, ki se veže na 2 Ig molekuli –reakcija med IgE in alergenom je imunološko specifična. Vezava alergena povzroči degranulacijo celic, sproščajo se biološko aktivne snovi, ki povzročijo anafilakso, substanca, ki se sprošča pri tej reakciji je *histamin*, ki povzroča vazodilatacijo krvnih žil, poveča se propustnost kapilar in privede do *edema*, povzroči kontrakcijo gladkih mišic, stimulira izločanje eksokrinih žlez
  - ◇ v bronhijih sluznice natečejo, izloča se sluz, pride do otežkočenega dihanja-predvsem izdih
  - ◇ v koži povzroči oteklino in rdečino –urtikarijo
  - ◇ na očeh –pojavi se solzenje
- Poleg histamina so tudi druge pomembne substance pri anafilaksi:
- ◇ SRS-A-povzroči kontrakcijo gladkih mišic in bronhiov, na njega ne moremo vplivati z antihistaminiki
  - ◇ Bradikinin in prostoglandin-povzročata vazodilatacijo in kontrakcijo gladkih mišic<sup>3</sup>

Simptomi se pokažejo zelo hitro po ekspoziciji alergenom -10 do 20 min., včasih še hitreje, zato se imenuje reakcija takojšnega ali zgodnjega tipa. Reakcije so lahko

lokalne,kožne,skozi sluznice –dihala ali prebavila ali pa sistemske-alergen pride direktno v obtok.Glavni povzročitelji generalizirane anafilakse so:

- ◇ **Penicilin**
- ◇ **piki žuželk**
- ◇ **hrana**

Ljudje ,ki imajo ta tip alergije ,so bolj občutljivi-hipersenzitivni-to je nespecifična hipersenzitivnost.Ta tip alergije ima približno 15% ljudi ,število se veča.Otrok ,enega od staršev ,ki im ta tip alergije ,ima 6x večjo možnost ,da bo alergik,kot otrok nealergičnih staršev.Serum alergičnega človeka lahko senzibilizira(spodbudijo večjo kličino IgG,dane pridejo do mastocitov) ne –alergika-dokažemo s pozitivnim kožnim testom(edem in eritem) ;transfuzija krvi ali seruma alergične osebe ne-alergiku,povzroči preobčutljivost v sprejemniku in je prenosna;reagini ne prehajajo skozi placento in plod ne more biti senzibiliziran z materinimi reagini.

- **Tip II CITOTOKSIČNE (stimulacijske)reakcije ,odvisne od protiteles**
- **Tip III Preobčutljivostne reakcije nastale zaradi imunskih kompleksov**
- **Tip IV Pozna ali CELIČNA preobčutljivost,odvisna od limfocitov T-celična imunost**
  - ◇ **tuberkulinski test**-ugotavljamo imunost proti tuberkulozi ,reakcijo imenujemo tuberkulinski tip preobčutljivostne reakcije,istočasno je to reakcija pozne preobčutljivosti,Zanjo so odgovorni senzibilizirani limfociti T,razvije se počasi,učinki vstopa alergena se pojavijo na vstopnem mestu v 12 do 24 urah ,maksimum doseže v 24 do 72 urah.(pomembna družinska anamneza),kaže se kot eritem in induracija, ne moremo jo pasivno prenesti s serumom, s histološko preiskavo najdemo mononuklearne levkocite,limfocite in makrofage.
  - ◇ **Kontaktni dermatitis**-reakcija nastane ob kontaktu s krznom ,pikih žuželk-komarji ,bolhe
  - ◇ **Zaščitna reakcija celične imunosti**-kadar jo povzročajo bakterije  
**Oblike alergij so:**seneni nahod ,bronhialna astma, urtikarija,ekcem,kontaktni dermatitis,migrena ,gastrointestinalne alergije.