

Məşğələ 17.

Korinebakteriyalar, bordetellalar, hemofil bakteriyalar və mikobakteriyaların törətdikləri xəstəliklərin mikrobioloji diaqnostikası.

Müzakirə olunan suallar:

- Korinebakteriyalar. Difteriya törədicisinin morfo-bioloji xüsusiyyətləri, törətdiyi xəstəliklərin mikrobioloji diaqnostikası.
- Bordetellalar. Göy öskürəyin törədicisi, morfo-bioloji xüsusiyyətləri, törətdiyi xəstəliyin mikrobioloji diaqnostika üsulları
- *Haemophilus influenzae*, morfo-bioloji xüsusiyyətləri, törətdikləri xəstəliklərin mikrobioloji diaqnostikası
- Vərəmin törədicisi, morfo-bioloji xüsusiyyətləri, törətdiyi xəstəliyin mikrobioloji diaqnostikası

Məşğələnin məqsədi:

- Tələbələr *korinebakteriyalar, bordetellalar, hemofil bakteriyalar və mikobakteriyaların* morfo-bioloji xüsusiyyətləri, onların törətdiyi xəstəliklərin patogenezi, mikrobioloji diaqnostika, spesifik profilaktika və müalicə prinsipləri ilə tanış etmək.

Korinebakteriyalar. (*Corynebacterium* cinsi) Difteriya törədicisinin morfo-bioloji xüsusiyyətləri, törətdiyi xəstəliklərin mikrobioloji diaqnostikası

Corynebacterium cinsin insan üçün patogen, şərti-patogen və saprofit növləri vardır. Bir-çox növləri insanlarda və heyvanlarda dərinin və yuxarı tənəffüs yollarının, mədə-bağırsaq traktının və sidik-cinsiyyət yollarının selikli qişalarının normal mikroflorasına daxildir.

Cinsin tipik növü olan *Corynebacterium diphtheriae* insanda *difteriya* xəstəliyi törədir.

Cins (Genus): *Corynebacterium*

Növ: (Species): *C. diphtheriae*

Morfo-bioloji xüsusiyyətləri

1-6x0,3-0,8 mkm ölçülü, düz, yaxud bir qədər əyilmiş, ucları girdə, bəzən sivri, Qram müsbət polimorf çöpvari bakteriyadır. Yaxmada V, Y və L latın hərflərini xatırladan formada yerləşir.

C. diphtheriae hərəkətsizdir, spor və kapsula əmələ gətirmir, mikrokapsulaya malikdir, səthində fimbrilər aşkar edilir. Son dərəcə polimorfdur, tipik formalarla yanaşı, karlıq, gıqant, sapşəkilli, şaxələnmiş, bəzən kokabənzər formalara da rast gəlinir.



Corynebacterium diphtheriae

(morfo-bioloji xüsusiyyətləri)

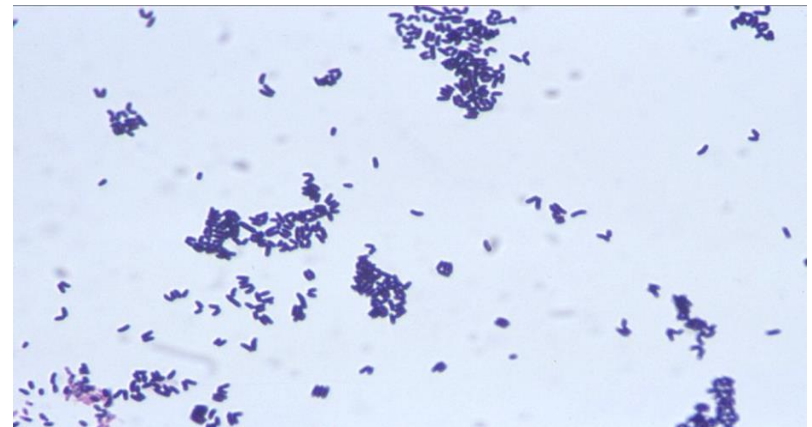
- Hüceyrələrin uclarında yerləşmiş **volyutin dənəcikləri** (*Babeş-Ernest dənəcikləri*) onun hər iki qütbündə toppuzvari şişkinliklər əmələ gətirir. Metilen abısı ilə, həmçinin Neysser üsulu ilə boyandıqda volyutin dənəcikləri tünd göy və ya göy-qara rəngli qranullar formasında asanlıqla aşkar edilir.

Difteroidlər

Corynebacterium cinsindən olan qeyri-patogen korinebakteriyalar - difteroidlər mikropreparatlarda çox vaxt paralel çəpər formasında yerləşirlər, volyutin dənəcikləri ya olmur, ya da bir ucda yerləşir.



C.diphtheriae
Neysser üsulu



Corynebacterium diphtheriae

(kultural xüsusiyyətləri)

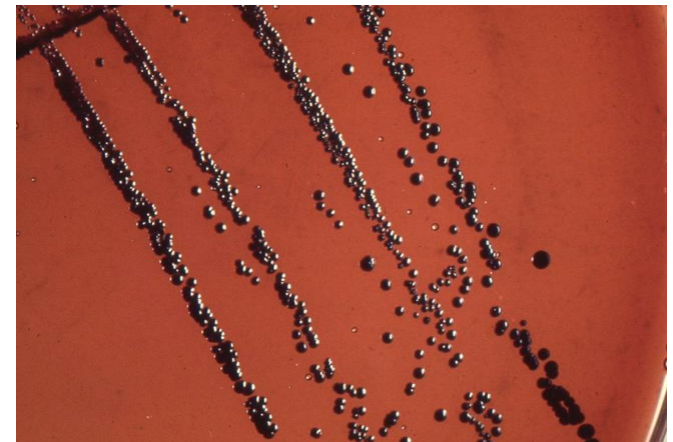
- Fakultativ anaerobdur.
- *C.diphtheriae* qan və zərdab əlavə edilmiş mühitlərdə inkişaf edir.
- ***Ru*** (laxtalanmış öküz yaxud at zərdabı), ***Ru-Leffler*** qabarıq, krem rəngli şaqren dərisini xatırladan koloniyalar əmələ gətirir.



C.diphtheriae

Leffler mühitində inkişaf

Hazırda elektiv qidalı mühitlər - Klauberq mühiti, qanlı aqar, qanlı telluritli aqar tətbiq olunur. Bu mühitlərdə *C.diphtheriae* 8-14 saatdan sonra təcrid olunmuş koloniyalar əmələ gətirir.



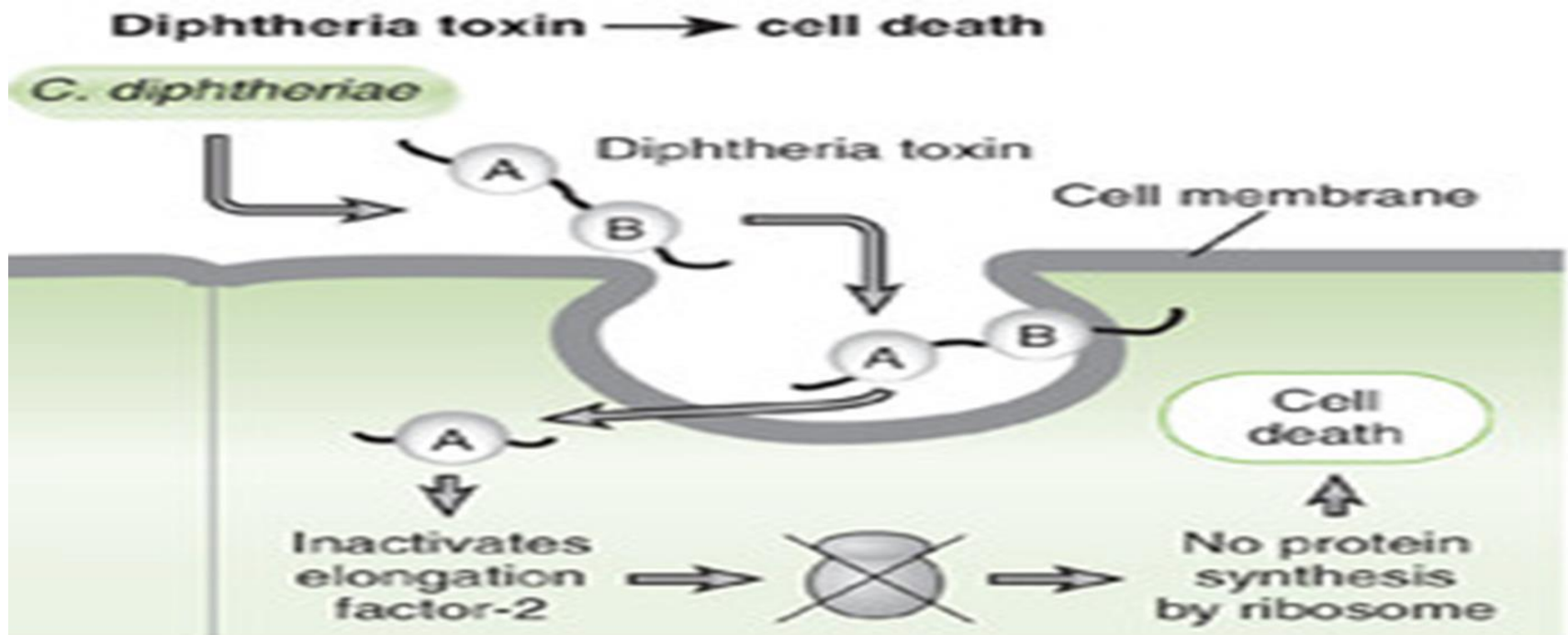
Klauberq mühiti

C. Diphtheria

Antigen quruluşu: O- və K- antigenlərinə malikdir.

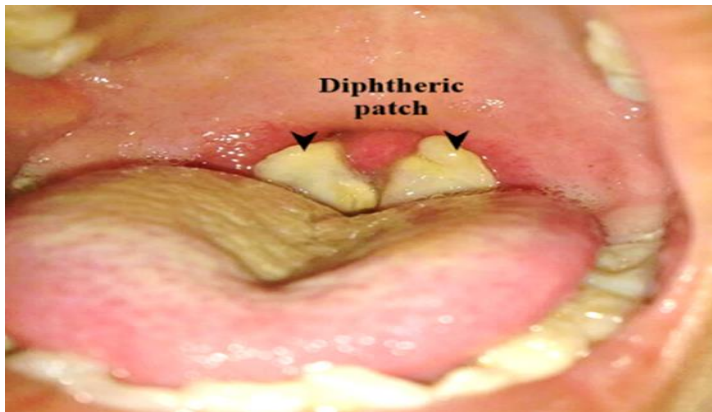
Patogenlik amilləri: Səthi strukturlar(kord- faktor, fimbriyələr), **Aqressiya və invaziya fermentləri** (hialuronidaza, neyraminidaza, fibrinolizin), **Nekrotoksin** (Dermonekrotoksin), **Ekzotoksin** *C. diphtheriae*-nin əsas patogenlik amilidir. Bu toksin - yüksək toksiklik, termolabillik, immunogenlik, antitoksik zərdəblə neytrallaşma, toksoidə çevrilmə və s. malikdir.

C. diphtheriae toksininin təsir mexanizmi:



Difteriyanın patogenezi:

Patogenezinə görə difteriya toksinematik infeksiyadır. Patoloji proses nəfəs yollarında – qırtlaqda, traxeyada və bronxlarda lokalizasiya olunduqda krupoz iltihab baş verir. Toksinin təsirindən infeksiyanın giriş qapılarında epitel hüceyrələrinin **nekrozu** baş verir, qan damarlarının endotel hüceyrələrinin zədələnməsi nəticəsində bol **ekssudat** əmələ gəlir. Ekssudat laxtalanır və toxuma ilə möhkəm birləşir. Beləliklə, **fibrin laxtalarından, nekrozlaşmış epitel hüceyrələrindən və bakteriyalardan ibarət möhkəm fibrinoz ərp – psevdomembran** formalaşır. Infeksiyanın giriş qapısında formalaşan **bozultul-ağ rəngli ərp** difteriyanın xarakterik əlamətidir.



Difteriyanın klinik təzahürləri

**ƏSNƏK
formas
(90-95%)**

İntoksikasiya
simptomları
yüksək hərarətlə
və boğaz ağrısı
ilə təzahür edir.

**QIRTLAQ forması
(həqiqi inaq)**

Prosesin əsnəkdən aşağı
nəfəs yollarına yayılması
qırtlaq difteriyasına
(həqiqi inaq) səbəb olur.
Asifiksiyaya səbəb olur.

HİPERTOKSİK

Ən ağır formadır.
Miokard, böyrəklər,
böyrəküstü vəzlər,
mərkəzi və periferik
sinir sistemi
zədələnir.

**Digər
formalar**

- Burun
- Traxeya
- Göz
- Qulaq
- Dəri
- Cinsi
orqanların

Çoxqatlı yastı epitelə malik selikli qişalarda - əsnəkdə, qırtlaq qapağında, burun boşluğunda əmələ gəlmiş difterik iltihab- fibrinoz ərp toxuma əsası ilə sıx birləşir, tamponla çətinliklə ayrılır və selikli qişada qanaxma baş verir. İnfeksiya mənbəyi- xəstələr və toksigen *C.diphtheriae* şamlarının daşıyıcılarıdır. Toksin əmələ gətirmə qabiliyyəti öz genomunda tox-gen daşıyan lizogen *C.diphtheriae* şamları üçün xasdır.

Yoluxma yolları- hava-damcı, hava-toz və təmas-məişət

Difteriyanın mikrobioloji diaqnostikası:

Müayinə materialı - əsnəkdən, burun boşluğundan və digər şübhəli nahiyələrdən dakron tamponla götürülmüş materiallar

Patoloji materialda
toksinin təyini

PZR

Seroloji üsul

İFA

İmmunoxromografik
üsul

Kultural üsul

Kulturanın
alınması

İdentifikasiyası

- Morfoloji
- Kultural
- Biokimyəvi
- Toksigen xassələr

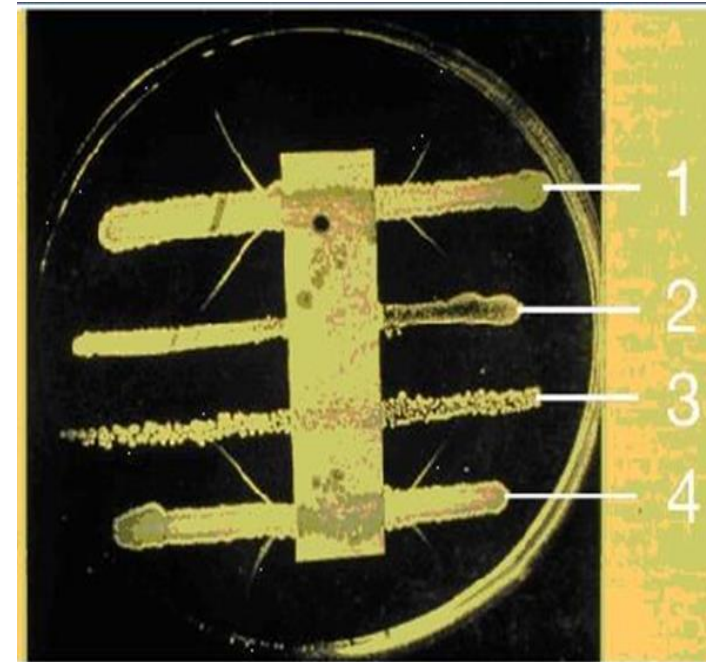
Mikroskopik üsul

-Qram
-Leffler
-Neysser
-İFR



***C.diphtheria* toksigenliyinin təyini - Elek üsulu**

Aqarda presipitasiya reaksiyası difteriya törədicisinin toksini və müvafiq antitoksik arasında gedən reaksiyadır. ***Elek üsulunda***- Petri kasasındakı aqarın səthinə antitoksik zərdabla isladılmış süzgəc kağız disk qoyulur. Toksigenliyi yoxlanılın kultura bu diskdən 7-9 mm aralıda inokulyasiya edilir. Kultura toksigen olduğu təqdirdə 48 saatlıq inkubasiyadan sonra onun ifraz etdiyi toksinin aqara diffuziya edərək süzgəc kağız diskdən aqara diffuziya etmiş anticisimlərlə görüşdüyü yerdə presipitasiya xətti əmələ gəlir.



Müalicə klinik diaqnoz əsasında təcili başlanılmalıdır. Histotoksini neytrallaşdırmaq üçün difteriya əleyhinə antitoksik zərdabdan istifadə edilir. Xəstəlikdən sonra uzunmüddətli antitoksik və antibakterial immunitet formalaşır. Antitoksik immunitetin olmasını Şik reaksiyası vasitəsilə təyin etmək olar. Antibiotiklər - infeksiyanın giriş qapılarında törədicinin çoxalmasının qarşısını alsalarda, antitoksik zərdabı əvəz etmirlər.

Spesifik profilaktikası Adsorbsiya edilmiş göy öskürək-difteriya-tetanus vaksini (AGDT) istifadə edilir.

Bordetellalar. Göy öskürəyin törədicişi, morfo-bioloji xüsusiyyətləri, törətdiyi xəstəliyin mikrobioloji diaqnostika üsulları

- *Bordetellaların* çoxsaylı növləri arasında *B.pertussis* və *B.parapertussis* insan üçün əsas patogen növlərdir ki, bunlar müvafiq olaraq **göy öskürək** və **göy öskürəyə bənzər xəstəliklər** törədirlər.
- *B.bronchiseptica* əsasən heyvanlarda (itlərdə «*it damı öskürəyi*» və s.) xəstəliklər törədir, bəzən birincili immun çatışmazlığı olan insanlarda *respirator xəstəliklər və bakteriyemiya* törədir.

Bordetella - Taksonomiya

Cins (Genus): Bordetella

Növ: (Species): *B.pertussis*, *B.parapertussis* və s.

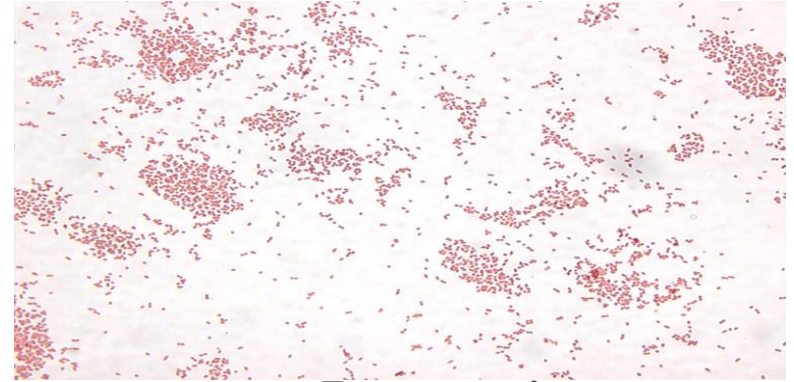
Bordetella pertussis və Bordetella parapertussis

Morfo-bioloji xüsusiyyətləri

B.pertussis və B.parapertussis kiçik ölçülü, Qram mənfi, kapsulalı kokobasillərdir. Hərəkətsizdirlər, spora əmələ gətirmirlər.

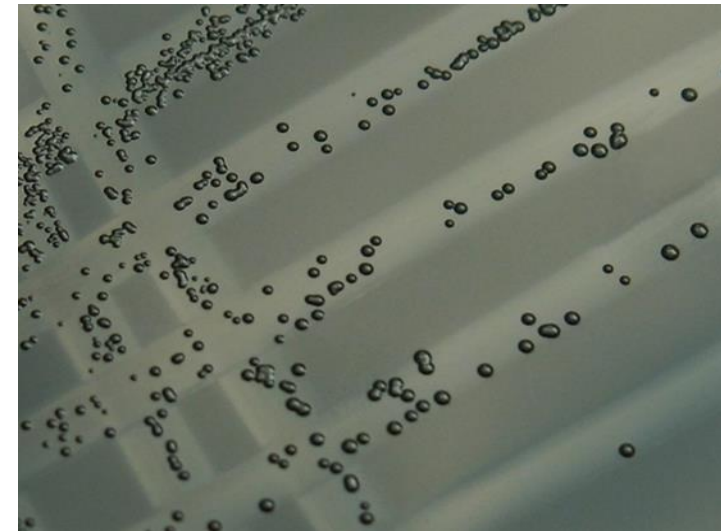
Kultural xüsusiyyətləri

Obliqat aeroblardır. B.pertussis qidalı mühitlərə tələbkardır. Kazeinli-kömürlü aqarda (KKA), yaxud Borde-Janqu mühitində kultivasiya edilir. Kulturasını 35-37°C t-da nəm atmosferdə inkubasiya etməklə almaq mümkündür. Xəstələrdən əldə edilmiş bordetellalar virulentli S-koloniyalara malik olur.



B.pertussis

(təmiz kulturadan hazırlanmış yaxmada)



Kazeinli-kömürlü aqarda koloniyaları

***Bordetella* cinsinin növdaxili differensiasiyası**

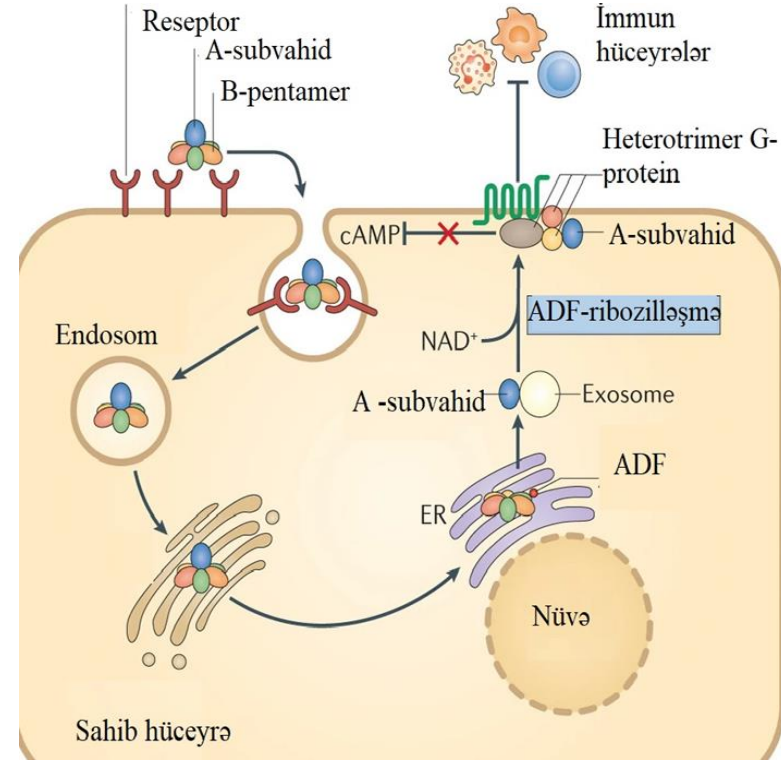
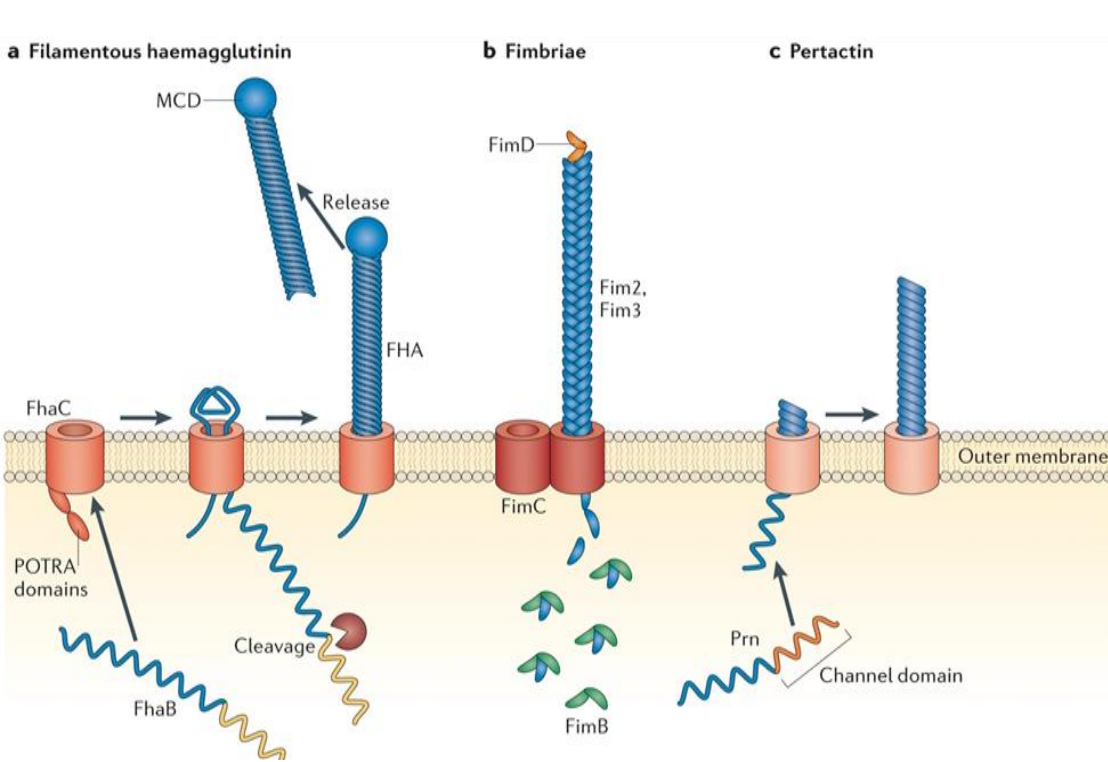
Əlamətlər	<i>B.pertussis</i>	<i>B.parapertussis</i>	<i>B.bronchiseptica</i>
Hərəkət	-	-	+
Adi qidalı mühitlərdə inkişaf	-	+	+
Piqment	-	+	-
Borde-Janqu mühitində kultivasiya müddəti	3-6 gün	2-3 gün	1-2 gün
Ureaza	-	+	+
Oksidaza	+	-	+
Katalaza	+	+	+
Nitratların reduksiyası	-	-	+
Spesifik termolabil antigen			
1-ci amil	+	-	-
12-ci amil	-	-	+
14-cü amil	-	+	-

***Bordetella pertussis* - Patogenlik amilləri**

B.pertussis-in virulentliyi 2 qrup virulentlik genlərilə – bvgA və bvgS ilə təmin edilir. Temperaturun 35°C-dən aşağı olması bu genlərin fəaliyyətini dayandırır.

Səthi stukturlar: Adgesiya amilləri: filamentoz hemaqqlütinin (FHA), pili (fimbri), Pertaktin, kapsulyar aqqlütinogenlər

pertussis toksin



Pertussis-toksin (pertussin, limfositoz-stimullaşdırıcı amil, histamin-sensibilizəedici amil) Ekzotoksin təbiətlidir, hüceyrədən kənara ifraz olunur və anatoksinə çevrilir. **Spesifik-traxeal sitotoksin, Adenilatsiklaza (ACT), Endotoksin.**

Göy öskürək Patogenezi və klinik təzahürlər:

İnfeksiya mənbəyi: xəstələr, bakteriyagəzdircilərdir.

Yoluxma yolu: hava-damcı

Tənəffüs yollarına daxil olmuş bordatellallar traxeya və bronx epitelinin səthinə yapışaraq orada çoxalırlar. İnvazivliyi olmadığından hüceyrələrin daxilinə və qana keçə bilmirlər. Göy öskürək və göy öskürəyə bənzər xəstəlik antroponoz infeksiyadır. Göy öskürəyin kontagiozluğu çox yüksəkdir. Göy öskürəyə bənzər xəstəlik nisbətən yüngül gedişli olur. İnkubasiya dövrü 7-10 gün, bəzən 20 günədək davam edir.

1.Kataral dövr— yoluxucudur, 1-2 həftə davam edir, qripəbənzər əlamətlərlə- yüngül öskürək-asqırma ilə müşayiət olunur, bəzən hərarət azacıq yüksəlir

2.Paroksizmal dövr -təkrarlanan spazmatik öskürək tutmaları ağır hipoksiya, qıcolma sindromu və qusma ilə nəicələnir. Sifətin göyərməsi (sianoz) müşahidə edilir. Quru öskürək tutmaları tənəffüs mərkəzinin qıcıqlanması apnoe və hipoksik ensefalopatiyanın inkişafına gətirib çıxara bilər. Paroksizmal dövr 2-4 həftə davam edir.

3.Sağalma dövrü- öskürək tutmalarının sayı və intensivliyi getdikcə azalır. Bu dövr uzun müddət – 4-6 həftə davam edir.



Göy öskürək və göy öskürəyə bənzər xəstəliyin mikrobioloji diaqnostikası:

- *Müayinə materialı*

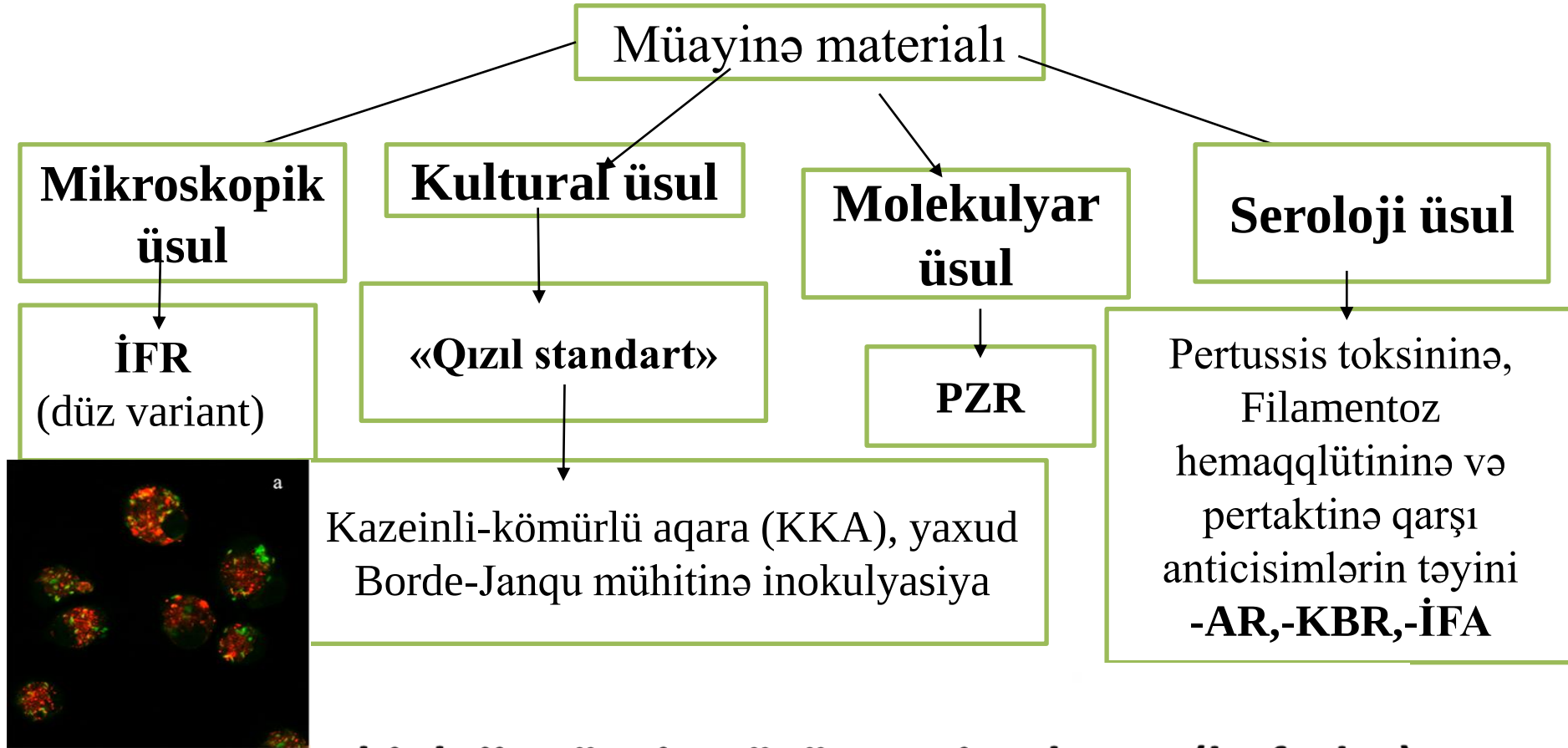
- burunun yuyuntu suyu
- burun-udlaqdan penisillin məhlulunda isladılmış kalisium alginatlı xüsusi tamponlarla, yaxud «*öskürək lövhəsi*» üsulu

Daha tez nəticə almaq məqsədi ilə burun-udlaqdan götürülmüş materialdan hazırlanmış yaxmalarda spesifik flüoressensiyaedici zərdab vasitəsilə birbaşa **IFR** qoyulur. Yalançı müsbət və yalançı mənfi nəticə hesabına bu üsulun həssaslığı və spesifikliyi 50%-dən yüksək deyil.

«Öskürək lövhəsi» üsulu ilə - öskürək tutmaları zamanı içərisində qidalı mühit olan Petri kasasını birbaşa xəstənin sifəti qarşısında 10-15 sm məsafədə tutmaqla material əldə etmək olar.



Göy öskürəyin mikrobioloji diaqnostikasi:



Mikrobioloji müayinə üçün optimal vaxt (həftələr)

Öskürək başlaması



Göy öskürəyin kultural diaqnostikası:

Müayinə materialı - nazofaringeal yaxma, burun yuyuntusu

Kazeinli-kömürlü aqara (**KKA**), qanlı aqara, **Borde-Janqu** mühitinə inokulyasiya və 35°C-də 3-12 gün inkubasiya

Passaj (təmiz kulturanın alınması üçün)

İdentifikasiya

Kultural müayinə Bordetellalara şübhəli koloniyalar olduqda

Koloniyalarla **İFR** və Aqqlütinasiya reaksiyası (AR)

+

Bordetella spp.

-

Biokimyəvi xassələr

Katalaza Oksidaza Ureaza
Nitratların reduksiyası

Hazırda göy öskürək və göy öskürəyə bənzər xəstəliyin diaqnostikasında ZPR ən həssas metod hesab edilir və bütün diaqnostik metodları əvəz edə bilər. Reaksiya *B.pertussis* və *B.parapertussis* praymerlərindən istifadə etməklə aparılır.

Spesifik profilaktika - AGDT

DTaP: Diphtheria, Tetanus, and Acellular Pertussis



Tərkibində qızdırılmaqla və ya mertiolatla inaktivləşdirilmiş göy öskürək törədiciləri, difteriya və tetanus anatoksini olan adsorbsiya olunmuş vaksinlə (*AGDT vaksini*) aparılır.

Xəstəlikdən sonra **uzunmüddətli immunitet** formalaşır. Immunitet **növ spesifikliyinə** malikdir.

Müalicə kataral dövrdə eritromisinin tətbiq edilir. **Paroksizmal dövrdə** klinik simptomlarına təsir göstərən antihistamin və ya sedativ preparatların təyini beynin hipoksiyasını azaldır.

Göy öskürəyin ağır və ya fəsadlaşmış formalarında normal insan immunoqlobulinindən də istifadə edilir.

Təmiz havada gəzinti, otağın havasının dəyişilməsi də xəstələrdə öskürək tutmalarının tezliyini azaldır.

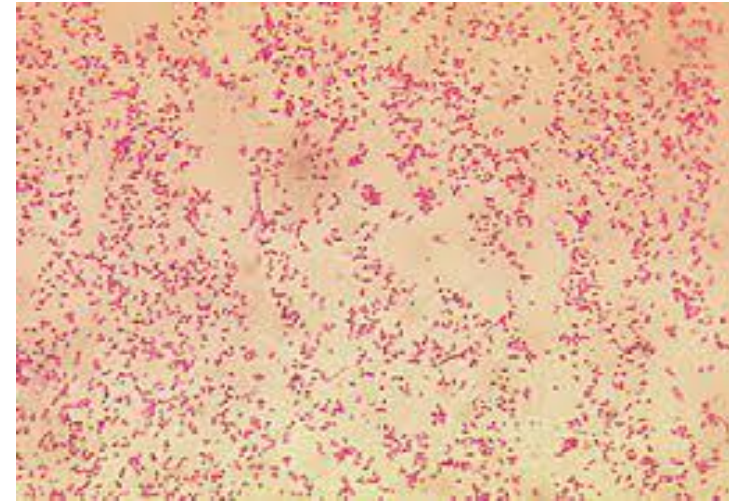
Haemophilus influenzae, morfo-bioloji xüsusiyyətləri, törətdikləri xəstəliklərin mikrobioloji diaqnostikası

- Adətən qanla zənginləşdirilmiş qidalı mühitlərdə inkişaf edirlər (cinsin adı bununla əlaqədardır: yunanca, haima – qan, philos – sevmək). Onların inkişafı üçün eritrositlərin tərkibində olan **X və V** adlandırılan **boy amilləri** tələb olunur. Göstərilən xüsusiyyət hemofil bakteriyaların identifikasiyasında istifadə edilir.
- Cinsin tipik növü olan ***Haemophilus influenzae*** insan patologiyasında daha çox əhəmiyyətə malikdir.
- **Taksonomiya** *Haemophilus* cinsinə aid olan növlər:
- ***H.influenzae, H.ducreyi, H.aegypticus***

Haemophilus influenzae

(morfo-bioloji xüsusiyyətləri)

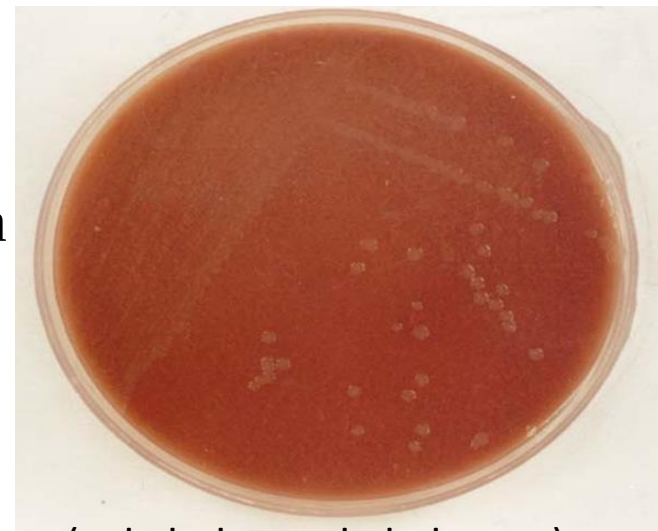
Qram mənfi, ölçüləri 0,3-0,4x1-1,5 mkm olan kiçik, polimorf bakteriyalardır. Əsasən kokobakteriya, çöpşəkilli olub, bəzən cüt, qısa zəncirlər və ya uzun saplar əmələ gətirirlər. Hərəkətsizdirlər, spor əmələ gətirmirlər, xovlara (fimbrilərə) malikdirlər. Bəzi ştamları polisaxarid **kapsula** əmələ gətirir.



Qram boyama

kultural xüsusiyyətləri

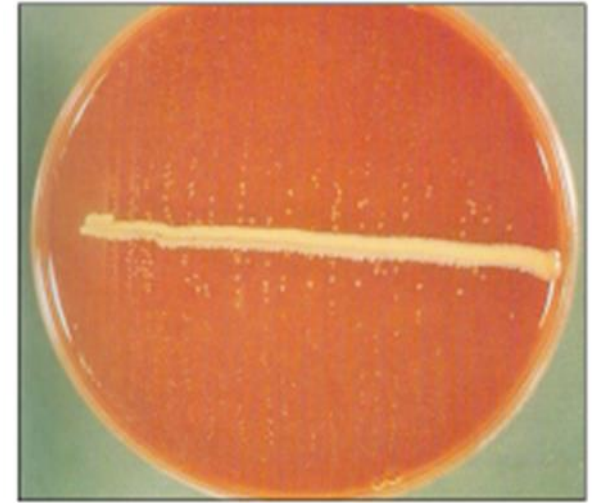
H.İnfluenzae fakultativ anaerobdur, optimal mühit «şokalad aqarıdır». Bu mühitdə 35-37°C-də 1-2 gün müddətində R-və S-koloniya əmələ gətirir. Yüksək virulentli kapsulalı ştamlar selikli, nisbətən iri (3-4 mm) S-koloniya əmələ gətirirlər.



(şokalad aqarda kulturası)

Haemophilus cinsindən olan bakteriyalar boy amillərinə olan tələbata və hemolizə görə fərqlənirlər. **H. İnfluenzae (H.aegyptius)** X- və V- amillərinə tələbatı var, hemoliz əmələ gətirmir. **H. Ducreyi** X amili tələb edir, hemoliz əmələ gətirmir.

Hemofil bakteriyalar hemoliz əmələ gətirən bakteriyaların koloniyalarının ətrafında inkişaf edirlər. Hemofil bakteriyaların inkişafının sürətlənməsi - **satellizm** fenomeni müşahidə edilir. H.influenzae ancaq **insan üçün patogen** olan bakteriyadır. **İnfeksiya mənbəyi** – xəstələr və bakteriyagəzdircilərdir.



“satellizm” fenomeni

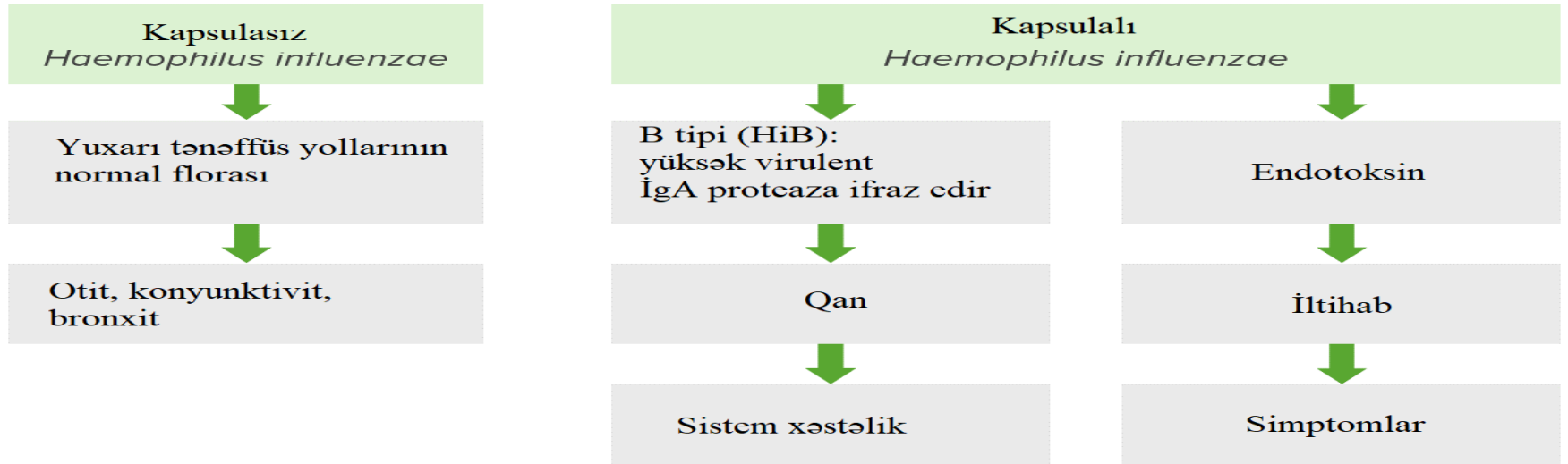
Yoluxma - hava-damcı yolu ilə baş verir.

Antigen quruluşu: H.influenzae somatik O-antigeninə, kapsulalı variantları isə polisaxarid tərkibli K-antigeninə malikdir.

Tənəffüs yollarının normal mikroflorasının nümayəndəsi olan əksər H.influenzae şamları kapsula əmələ gətirmir.

Patogenlik amilləri: LPS, Xovlar və İqA proteaza, kapsula, endotoksin

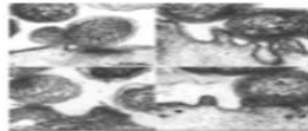
Patogenezi



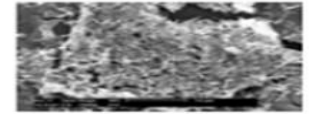
H. influenzae



Kommensal



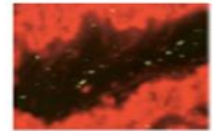
Selikli qışaya
adheziya



Kolonizasiya

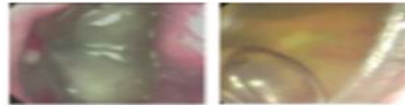


viral
infeksiya

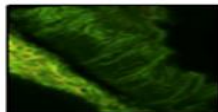


Yevstax
borusunun
zədələnməsi

Otit



Sağalma



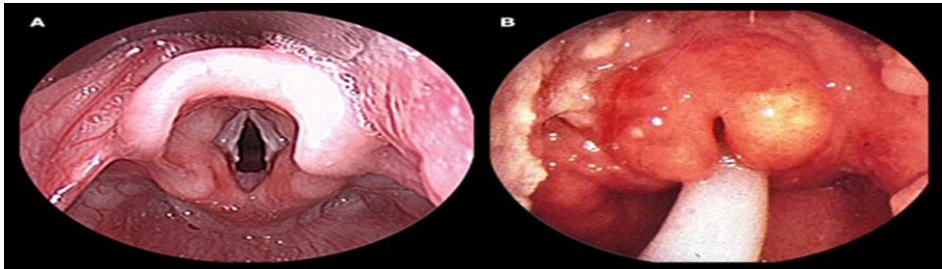
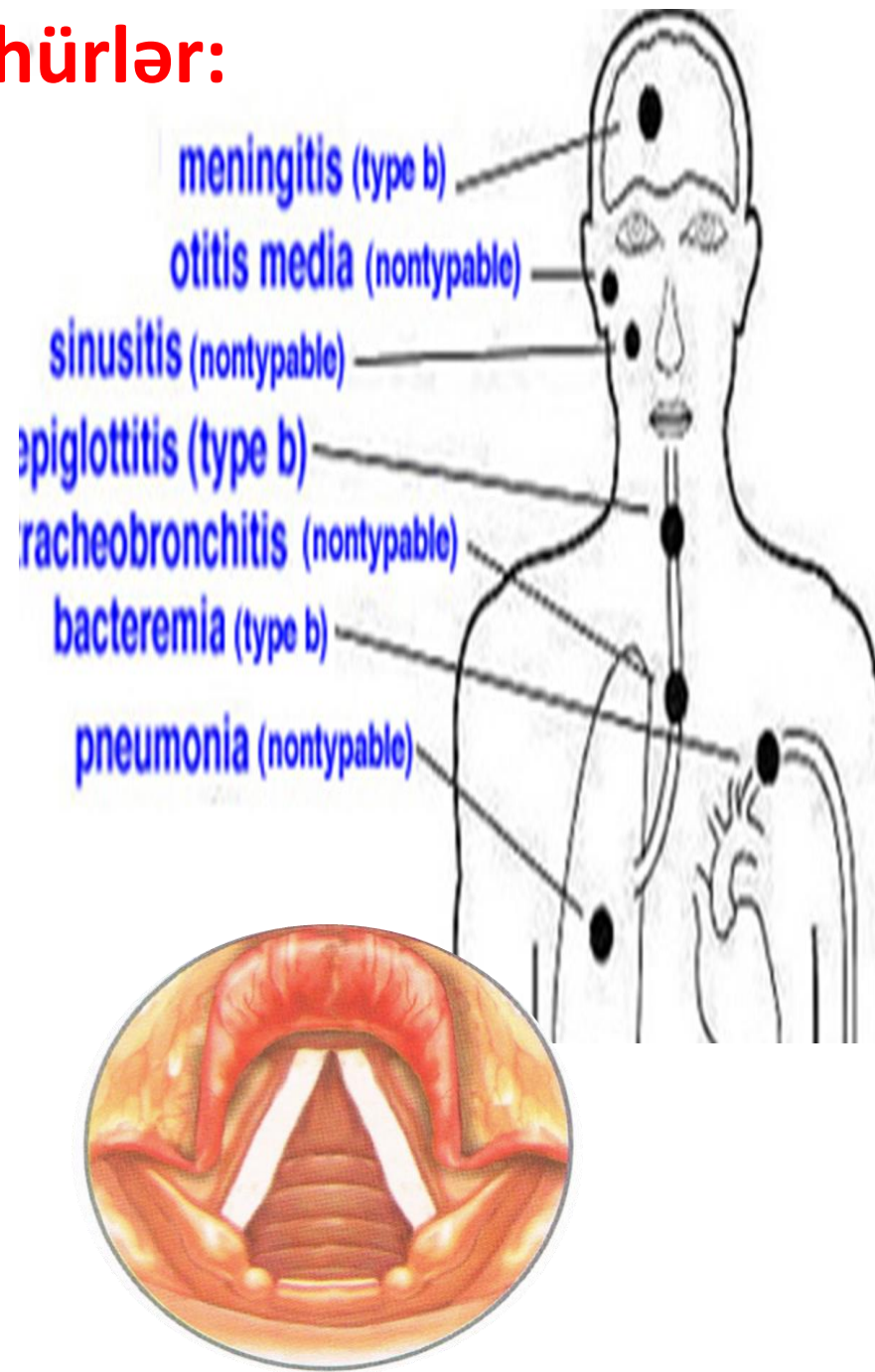
Orta qulaqda biofilm
əmələ gəlməsi



Klinik təzahürlər:

H.influenzae pnevmokoklarla və meningokoklarla birlikdə 5 yaşınadək olan uşaqlarda **meningitin** etioloji amilləri sırasında aparıcı yeri tutur.

Epiqlottit *H.influenzae* b serotipi tərəfindən törədilən ən ağır xəstəliklərdən biridir. Qırtlıq qapağının və ətraf toxumaların fleqmona tipli progressivləşən infeksiyası olan epiqlottit ən çox 2-5 yaşlı uşaqlarda rast gəlinir. Epiqlottit tez bir zamanda asfiksiya nəticəsində ölümə nəticələnə bilər.

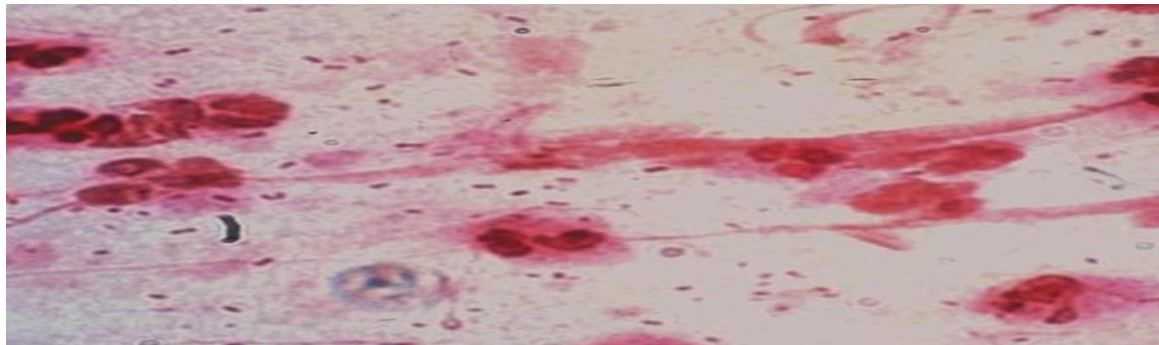


Mikrobioloji diaqnostika:

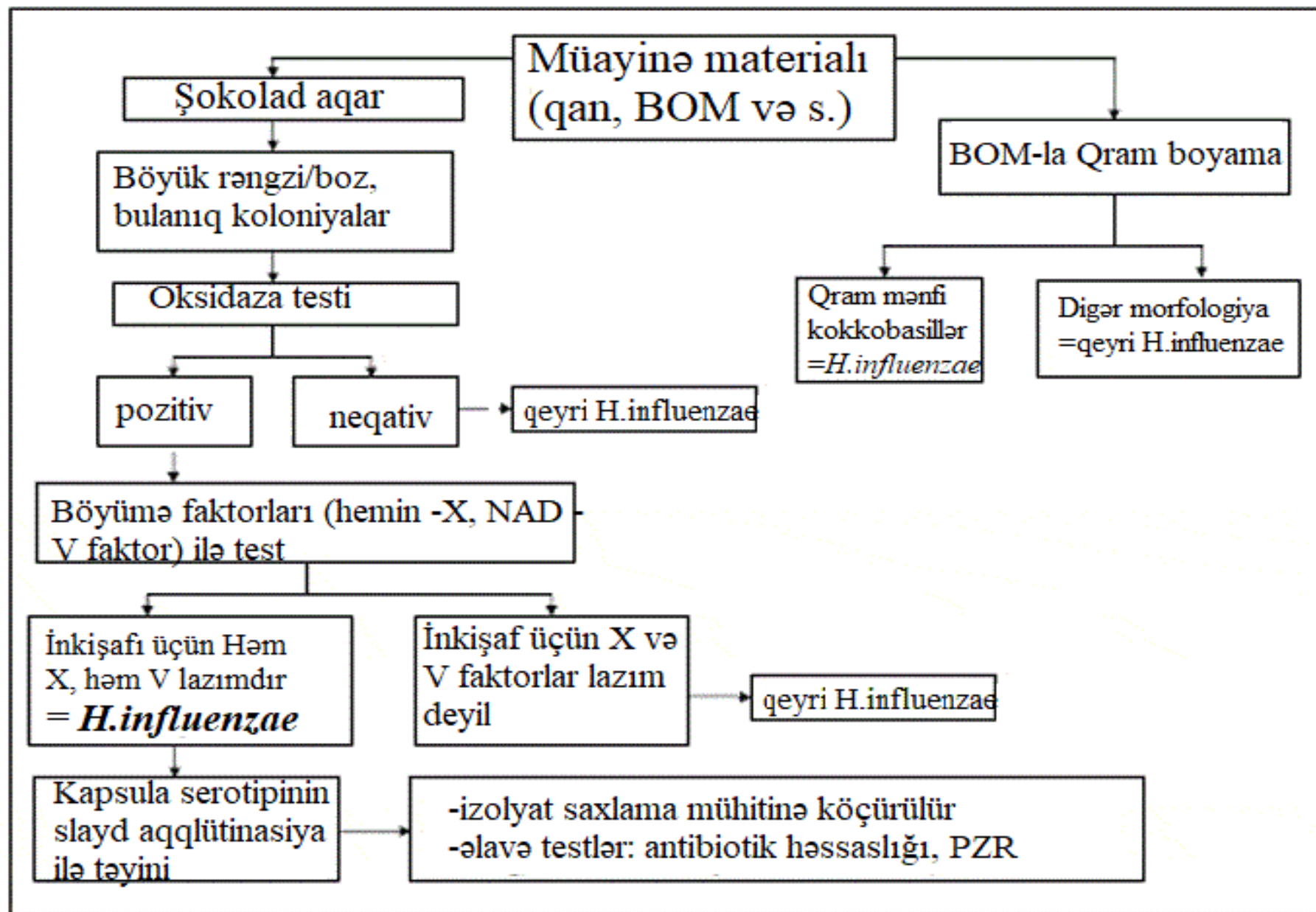
Müayinə materialları: burun-udlaq seliyi, qan, bəlgəm

- likvor (meningit zamanı)

- ***İrinli meningitlərdə*** onurğa beyni mayesindən hazırlanmış yaxma Qram üsulu ilə boyadılıb ***mikroskopiya*** edilə bilər.
- ***Kapsulalı ştamları*** onurğa beyni mayesində aşkar etmək üçün **İFR** tətbiq edilə bilər.
- ***. Patoloji materialda törədicinin əldə edilməsi və identifikasiyası bakterioloji üsulla aparılır. İdentifikasiya parametrləri:*** Adi qidalı mühitlərdə inkişaf etməyən, şokalad aqarında yaxşı, qanlı aqarda isə zəif inkişaf edən, hemoliz əmələ gətirməyən, kiçik Qram mənfi, hərəkətsiz, katalaza müsbət polimorf çöplər ***Haemophilus influenzae*** kimi identifikasiya edilir.



H.influenzae – kultural və mikroskopik identifikasiyası:

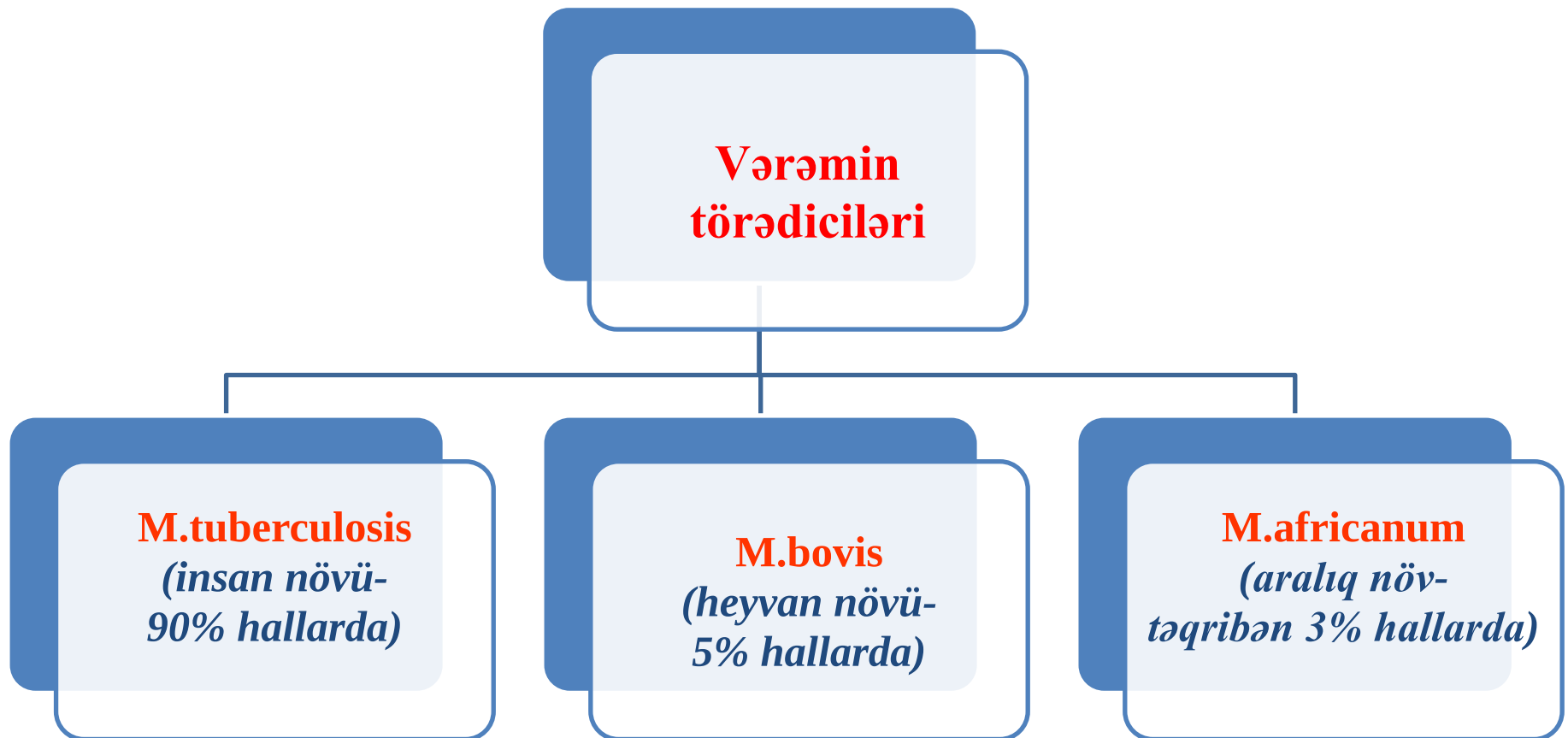


Mycobacterium - Taksonomiya

Fəsilə (Family): *Mycobacteriaceae*

Cins (Genus): *Mycobacterium*

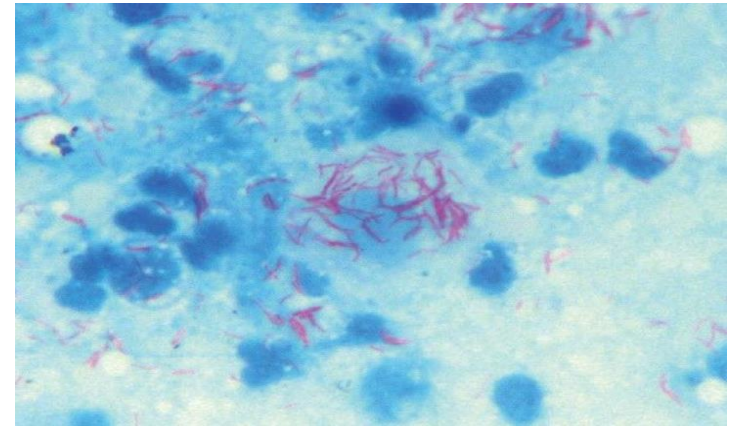
Növ (Species): *M.tuberculosis*



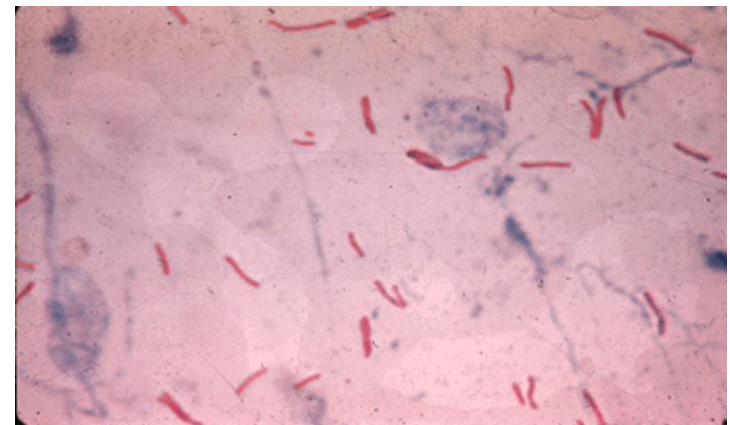
Mycobacterium tuberculosis

(morfo-bioloji xüsusiyyətləri)

M. tuberculosis 0.4-3.0 mkm uzunluğunda nazik çöpvari bakteriyadır. Süni qidalı mühitlərdə polimorf - düz, əyilmiş, kokabənzər, kolbaşəkilli, eləcə də çox kiçik - bakterial filtrlərdən süzülə bilən **Mux dənələri** formasında ola bilər. **Hərəkətsizdir, spor və kapsula əmələ gətirmir**, mikrokapsulaya malikdir. Hüceyrə divarında mikol turşusundan ibarət çoxlu miqdarda lipidlərin olması ilə əlaqədar anilin boyaları ilə zəif boyanırlar. **Sil-Nilsen üsulu** ilə boyadılmış preparatlarda mikobakteriyalar tək-tək və ya V rəqəmini xatırladan bir-neçə hüceyrədən ibarət kiçik yığınlar şəklində yerləşmiş qırmızı rəngli **turşuyadavamlı çöplər** şəklində aşkar olunur.



Bəlğəmdən hazırlanmış yaxma



Təmiz kulturadan hazırlanmış yaxma

Mycobacterium tuberculosis

(kultural xüsusiyyətləri)

- Tənəffüs tipinə görə **obliqat aerob** olan *M.tuberculosis*-in *fərqləndirici kultural xassəsi* onun qidalı mühitlərə tələbkarlığı və *tədricən* inkişaf etməsidir
- İnkişaf və çoxalma, əsasən, ikiye bölünmə və ya daha mürəkkəb olan tumurcuqlanma yolu ilə baş verir.
- Kulturada yavaş inkişaf etməsinə səbəb *M.tuberculosis*-in çox gec, təqribən **18-20 saatdan bir bölünməsidir.**

Tərkibində yumurta sarısı olan mühitlər - Levenşteyn-Yensen mühitinin tərkibində duzlar, qliserin və kompleks üzvi inqrediyentlər (yumurta sarısı, kartof unu və s.) vardır. *M.tuberculosis* bu mühitdə 3-6 həftə müddətində inkişaf edir, ilkin kultivasiya üçün az miqdar inokulyat lazım gəldiyindən bu mühitlər mikobakteriyaların ilkin kultivasiyasında tətbiq edilir

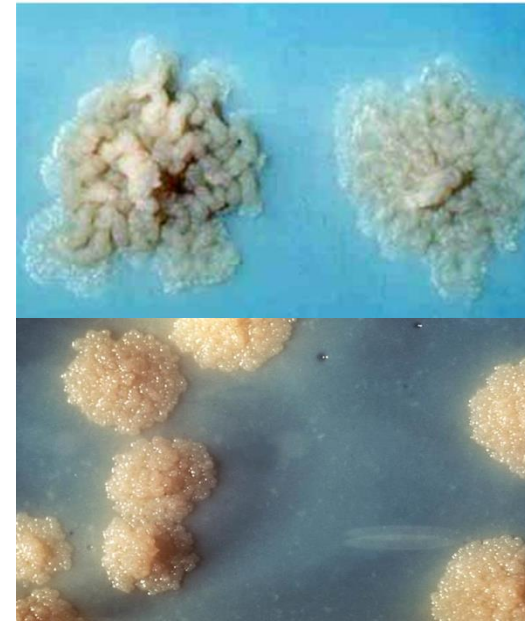


Levenşteyn-Yensen mühiti

Mycobacterium tuberculosis

(kultural xüsusiyyətləri)

Bərk qidalı mühitlərdə *M.tuberculosis* R- və S-koloniyaalar əmələ gətirir. Daha virulentli R-koloniyaalar 15-20 gündən sonra getdikcə gül kələmini xatırladan, mərkəzi bir qədər qabarıq, kənarları nahamar, açıq krem rəngli quru ərp şəklində olur. Maye mühitlərdə 5-7 gündən sonra krem rəngli quru qırıxıq ərp şəklində inkişaf edir. Bu ərpin altında qidalı mühit şəffaf qalır.



(biokimyəvi xüsusiyyətləri)

M.tuberculosis zəif biokimyəvi fəallığa malikdir. *M.tuberculosis* nikotin turşusu (niasin) əmələ gətirir. Onu kultural mayedə niasin sınağı ilə aşkar etmək mümkün olur. Vərəm törədicilərinin izoniazidə həssas şammları yüksək, izoniazidə davamlı şammlar isə zəif katalaza və peroksidaza fəallığına malik olurlar. İzoniazidə davamlı şamlar niasin sintez etmirlər. *M.tuberculosis* *M.bovis*-dən fərqli olaraq nitratları nitritlərə reduksiya edir.



Niacin test



Nitrate reduction test

Mycobacterium tuberculosis

(patogenlik amilləri)

- *M.tuberculosis*-in patogenliyi onun **hüceyrə komponentləri** ilə əlaqədardır. Mikobakteriyaların tərkibinə **lipidlər, proteinlər və karbohidratlar** daxildir. Mikobakteriyaların quru kütləsinin 10-40%-ə qədəri lipidlərin payına düşür. Lipidlərin tərkibi mikol turşusularından, mumlardan və fosfatidlərdən ibarətdir. Peptidoqlikanın tərkibindəki muramil dipeptidlə kompleksdə olan mikol turşuları toxumalarda vərəm spesifik iltihabının - **granulomanın** formalaşmasında iştirak edir, fosfolipidlər isə kazeoz nekroz törədir.

Virulentli mikobakteriyalarda mikol turşusunun karbohidratlarla xüsusi birləşməsi - «kord» faktorun olması nəticəsində mikrokulturada vərəm törədiciləri biri-birilə yapışaraq kəndir, yaxud hörük şəklində yerləşir (ingiliscə, cord – ip, kəndir) və mikroskopda paralel zəncirlər şəklində görünürlər. «Kord» faktor mikobakteriyaların virulentlik amillərindən olaraq leykositlərin miqrasiyasını zəiflədir, xroniki granuloma törədir və immunoloji adyuvant rolunu oynayır.



«kord» faktor

İnfeksiya mənbəyi və yoluxma yolları.

- İnfeksiyanın əsas **mənbəyi vərəmli xəstələrdir**. Bəzən xəstə heyvanlar infeksiya mənbəyi ola bilər.
- Vərəm əsasən **hava-damcı və hava-toz** yolu ilə yoluxur. Giriş qapısı ağız boşluğunun selikli qişası, badamcıqlar, bronxlar və ağ ciyərlərdir.
- Nadir hallarda vərəmə yoluxma **alimantar yolla** - termiki emal edilməmiş ət-süd məhsullarının qəbulu zamanı baş verir. Bu hal *M.bovis* tərəfindən törədilən vərəm üçün səciyyəvidir.
- Xəstəliyin **transplasentar** yolla dölə ötürülməsi mümkündür. Dölün bətn daxili yoluxması göbək venası və plasenta vasitəsilə, amnion mayesinin udulması nəticəsində də baş verə bilər.
- Mikobakteriyalar spora əmələ gətirməyən bakteriyalar arasında ətraf mühit amillərinə qarşı ən davamlı bakteriyalardır. *M.tuberculosis* qaynadıldıqda 5 dəqiqə müddətində məhv olurlar. Xloramin və xlorlu əhəng məhlulları onları - 3-5 dəqiqə ərzində öldürür. Dezinfeksiya üçün xlor tərkibli dezinfektantlardan istifadə olunur.

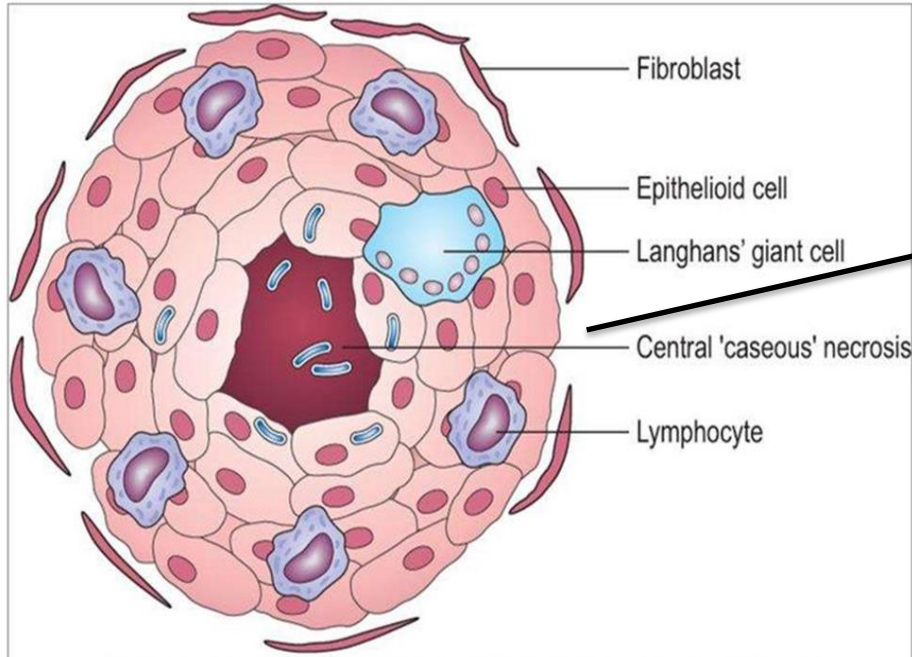
Vərəmin patogenezi

- Praktiki sağlam insanların təqribən 80%-i vərəm törədiciləri ilə **yoluxmuş olur**. Onlardan yalnız 10%-də vərəm inkişaf edir.
- Vərəm törədicilərinin əvvəllər yoluxmamış orqanizmdə daxil olması zəif iltihaba səbəb olduğundan kliniki cəhətdən nadir hallarda təzahür edir. Bu hallar ancaq tuberkulin sınaqlarının virajı ilə aşkar edilə bilər.
- Səlikli qışalarda makrofaqlarla faqositoza məruz qalmış mikobakteriyalar regional limfa düyünlərinə gətirilir. Vərəm törədicilərinin faqositozu natamam xarakterli olduğundan, törədicilər regional limfa düyünlərinin faqositar hüceyrələrində «mürgüləyən» vəziyyətdə qalır.

Qranulomanın formalaşması

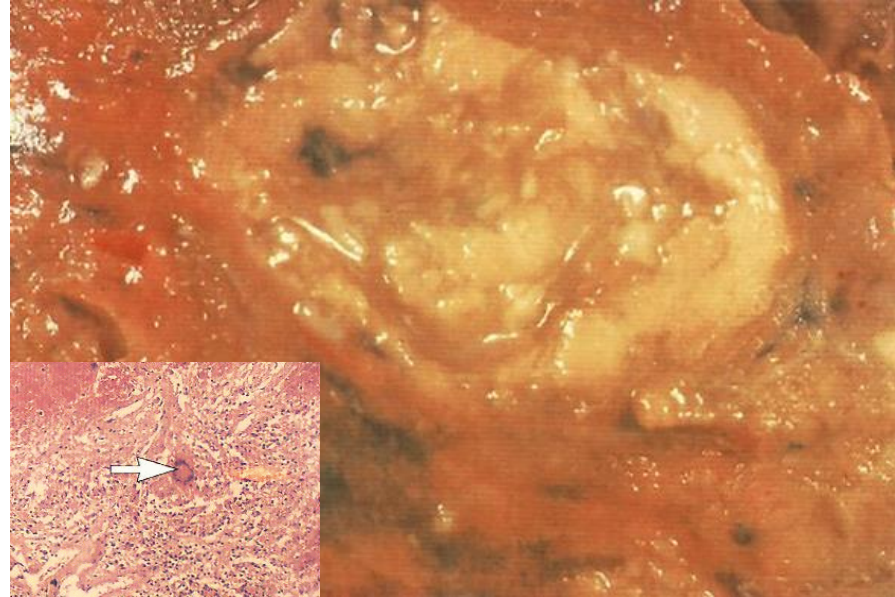
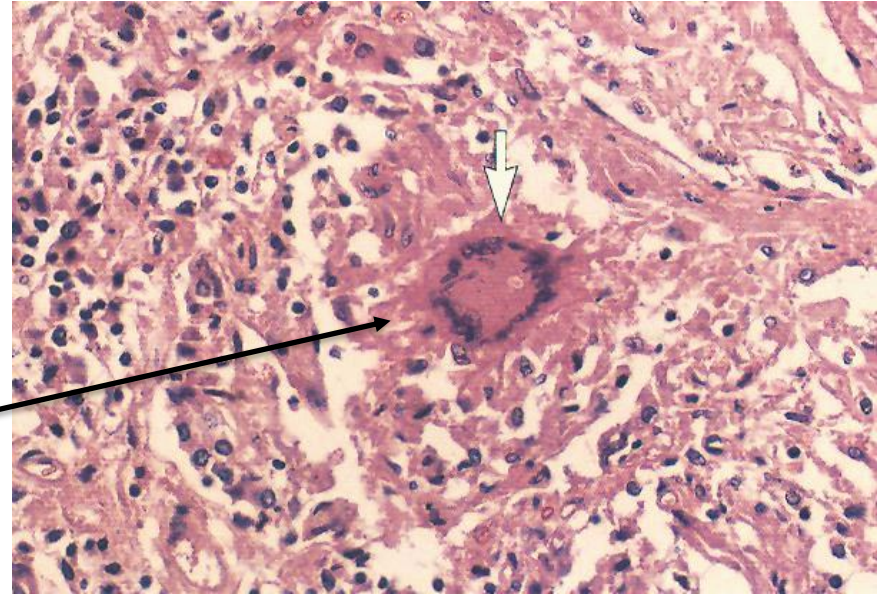
- Aerogen yolla yoluxma zamanı ağ ciyərlərdə vərəm spesifik iltihabı özünü spesifik qranulomaların - düyüncüklərin əmələ gəlməsi ilə göstərir (tuberculum - düyüncük). Qranulomanın mərkəzində kazeoz kütlə ilə birlikdə vərəm mikobakteriyaları, ətrafında isə histiositlərdən, makrofaqlardan və iri epitel hüceyrələrindən ibarət epitelioid-hüceyrə infiltrasiyası formalaşır.

LANGHANS GİQANT HÜCEYRƏLƏRİ



TUBERKULUM

Ortada canlı vərəm basilləri
Çox nüvəli, böyük Langhans hüceyrələr
Radial düzülüşlə epitel hüceyrələr
Fibroblast, limfosit və monosit
Xaricdə fibroz toxuma



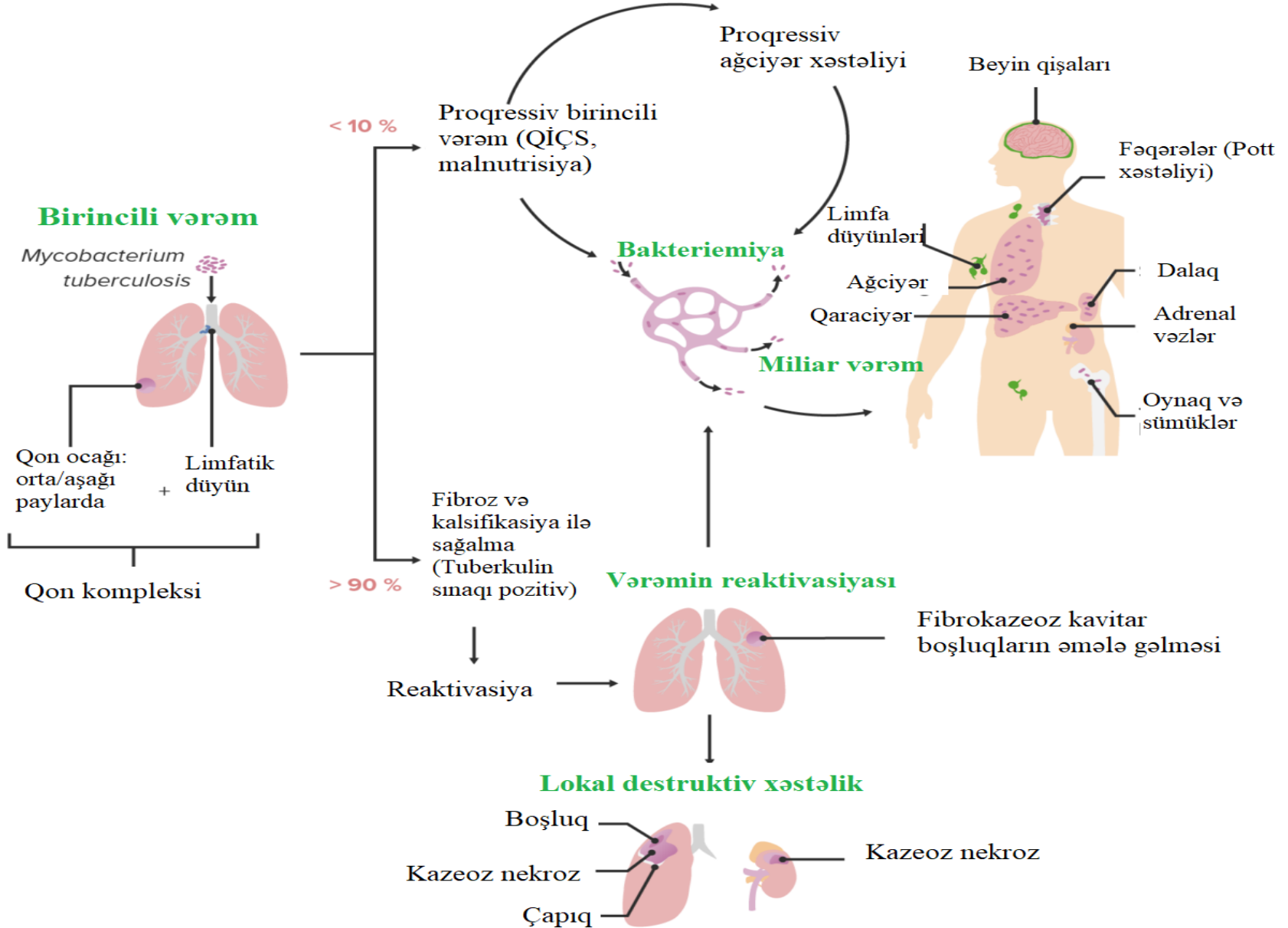
KAZEÖZ NEKROZ

Vərəmin patogenezi -

- Orqanizmin müqavimət qabiliyyəti kifayət qədər olduqda qranulomanın ətrafında birləşdirici toxuma kapsulası formalaşır ocağın sağlması baş verir, iltihab sorulur, nekrotik kütlələr bərkiyir və kalsium duzlarının çökməsi nəticəsində əhəngləşir. Beləliklə, **Qon ocağı** formalaşır. Lakin bu tam sağalma deyildir. Vərəm ocağının formalaşması zamanı mikobakteriyalar L-formalara çevrilərək uzun müddət orqanizmdə saxlanılır.
- Belə şəxslər praktik sağlam olmaqla heç bir epidemioloji təhlükə yaratmırlar.
- Orqanizmin rezistentliyi zəiflədikdə qranulomalar nekroza məruz qalır və bu ocaqlardakı L-forma bakteriyalar virulentli formalara çevrilir. Nəticədə proses aktivləşir, törədicilər ətraf toxumalara sirayət edir, bəzi hallarda isə ağciyər toxumasında boşluqlar – **kavernalar** formalaşır



Vərəmin patogenezi



Vərəmin patogenezi

- Vərəm müxtəlif orqan və sistemlərinin zədələnməsi ilə müşayiət olunan xəstəlikdir. Yoluxmadan sonra inkubasiya dövrü 3-4 həftədən bir ilə qədər, bəzən daha uzun müddət davam edir.
- Patogenetik cəhətdən xəstəliyin inkişafında **ilkin, disseminasiyalı və ikincili vərəm** fərqləndirilir.
- İlkin vərəm əvvəllər xəstəliyə yoluxmamış insanlarda baş verir və makroorqanizmin vərəm törədicilərinə qarşı yüksək həssaslığı fonunda toxumalarda nekrotik dəyişikliklərlə səciyyələnir. Onun üçün hematogen **disseminasiya** səciyyəvidir. Aerogen yolla yüksək virulentli törədicinin böyük dozasının daxil olması zamanı ağ ciyərlərdə ilkin ocaqların formalaşması **ilkin vərəm kompleksinin** yaranması ilə müşayiət olunur. *İlkin vərəm kompleksi* iltihab ocağı, limfa damarlarının iltihabı (limfanqoit) və regionar limfa düyünlərinin iltihabı (limfadenit) ilə şərtlənir.
- **İkincili vərəm** köhnə endogen ocaqların aktivləşməsi nəticəsində müşahidə edilir və proses hər hansı bir orqanda lokalizasiya olunur. Onun üçün hematogen disseminasiya səciyyəvi deyil.

Vərəmin klinik formaları

*uşaq və
yeniyetmələrdə
ilkin vərəm
intoksikasiyası*

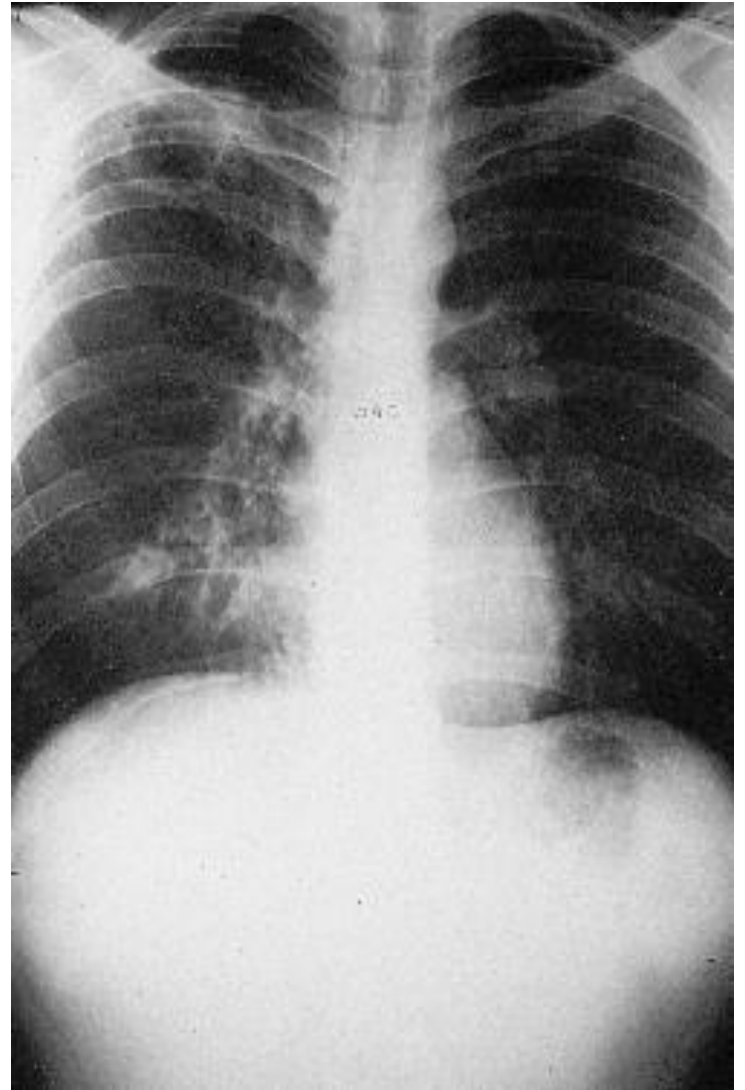
*tənəffüs
orqanlarının
vərəmi*

(ağ ciyər və döş qəfəsi daxili
limfa düyünlərinin vərəmi)

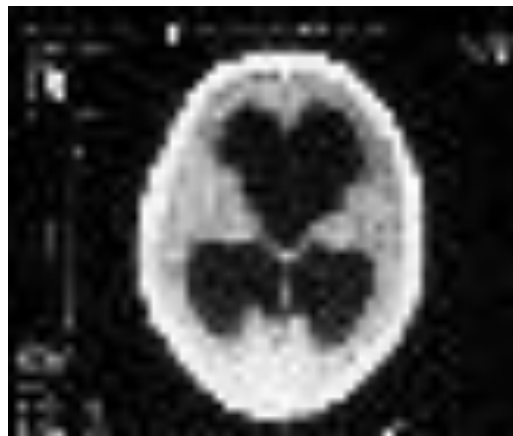
*digər orqan və
sistemlərin vərəmi*

mədə və bağırsaqların
vərəmi
böyrəklərin vərəmi
vərəm meningiti
sümük vərəmi
dəri vərəmi və s.

Ağciyər: yuxarı pay, kaverna



Vərəm meningiti



Vertebra vərəmi



Sümük vərəmi



Vərəm limfadeniti: ən çox rast gəlinən ekstrapulmonar vərəm (30.9%)



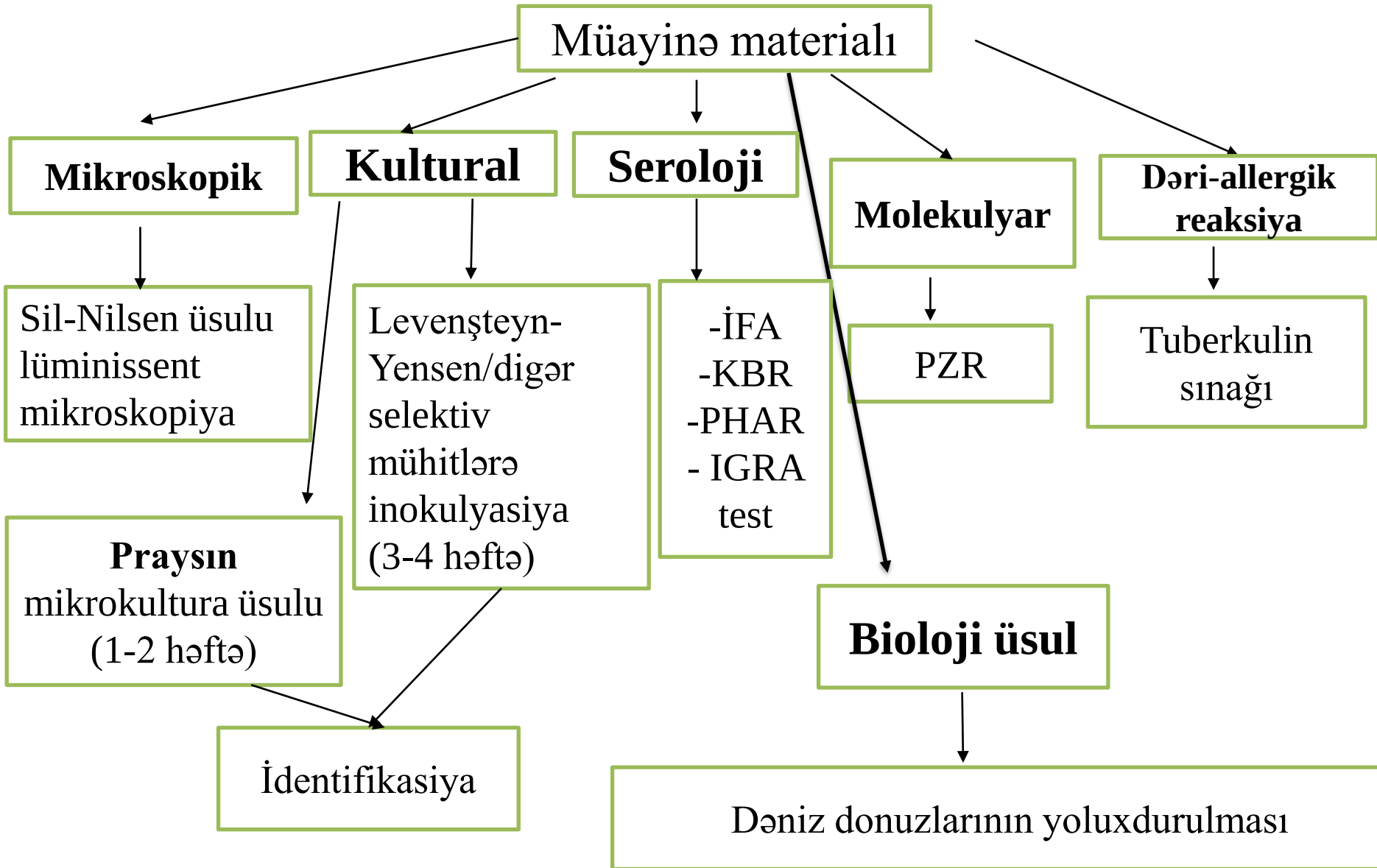
Dəri vərəmi



İmmunitet

- Qeyri-steril, infeksiyon xarakterlidir.
- Vərəm xəstəliyində *immunitetin hüceyrəvi amilləri* həlledici rola malikdir. *Faqositoz* natamam xarakterlidir.
 - Xəstəliyin gedişində vərəm törədicilərinə qarşı *ləng tipli yüksək həssaslıq reaksiyası* inkişaf edir.
 - Vərəmin diaqnozunda geniş istifadə edilən dəri-allergik reaksiyalar *ləng tipli yüksək həssaslıq reaksiyasının* aşkar edilməsinə əsaslanır.
- Vərəm: Simptomlar- Qızdırma(subfebril hərarət), öskürək(3 həftədən çox), çəki itirmə, gecə tərləmələri, yorğunluq, halsızlıq, iştahsızlıq, eritrositlərin çökmə sürətinin (EÇS) artması.

Vərəmin mikrobioloji diaqnostikası:

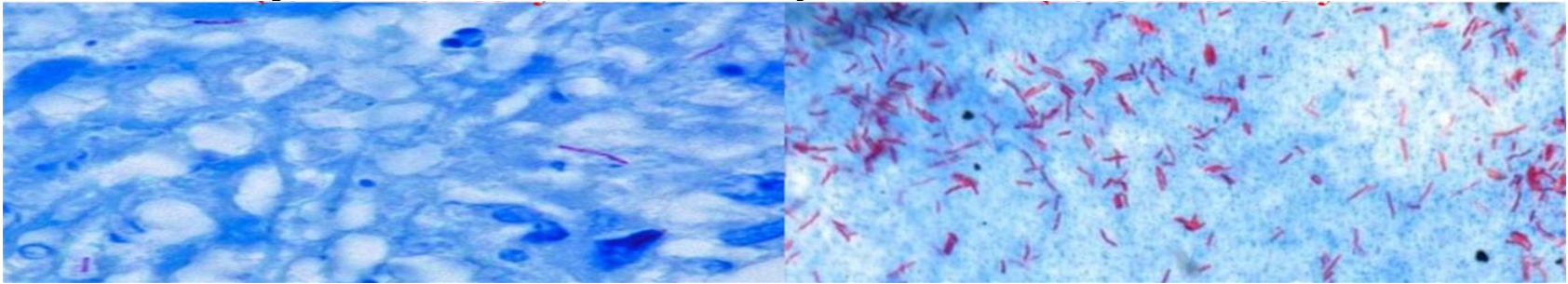


Mikrobioloji diaqnostika:

- Müayinə materialı vərəmin klinik formalarından asılı olaraq seçilir.
- Ağciyər vərəmi zamanı **müayinə materialı** kimi əsasən **bəlgəm**, bəzən isə **bronxların yuyuntusu** və **plevral mayedən** istifadə edilir.
- Digər orqan və sistemlərin vərəminə şübhə olduqda material patoloji prosesin yerləşdiyi nahiyyəyə uyğun olaraq götürülür: serebrospinal maye, sidik, assit mayesi, müvafiq orqanlardan biopstatlar və s. müayinə edilə bilər. Vərəmin diaqnostikasında bütün mikrobioloji müayinə metodları tətbiq edilə bilər. Mikroskopik üsul patoloji materialdan (bəlgəmdən) hazırlanmış və Sil-Nilsen üsulu ilə boyadılmış yaxmalarının birbaşa mikroskopiyasından ibarətdir. Bəlgəmin birbaşa mikroskopik müayinəsində törədiciyi ancaq o zaman aşkar etmək olur ki, onun 1 ml-də təqribən 10^4 - 10^5 bakteriya hüceyrəsi olsun.

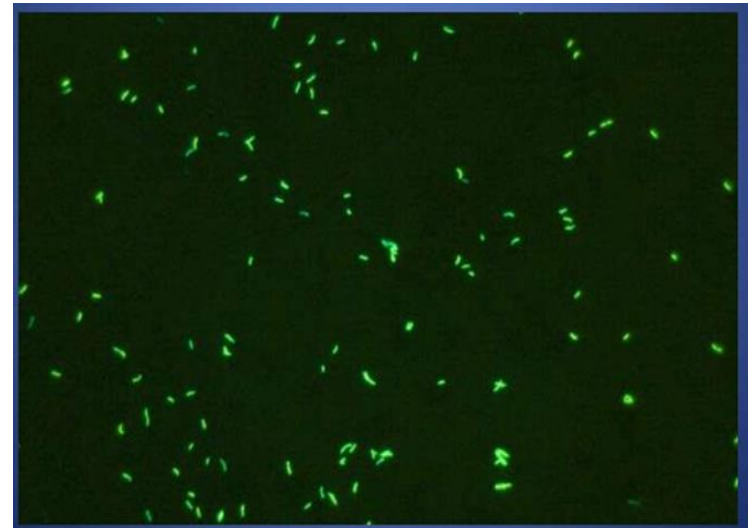
Mikrobioloji diaqnostika:

- Mənfi nəticələr alındıqda **zənginləşdirmə üsullarından - flotasiya və homogenizasiyadan** (sedimentasiyadan) istifadə etmək olar. Bu üsullar vərəm mikobakteriyalarını nümunələrin səthində, yaxud çöküntüsündə konsentrasiya etməklə aşkar etməyə imkan verir.



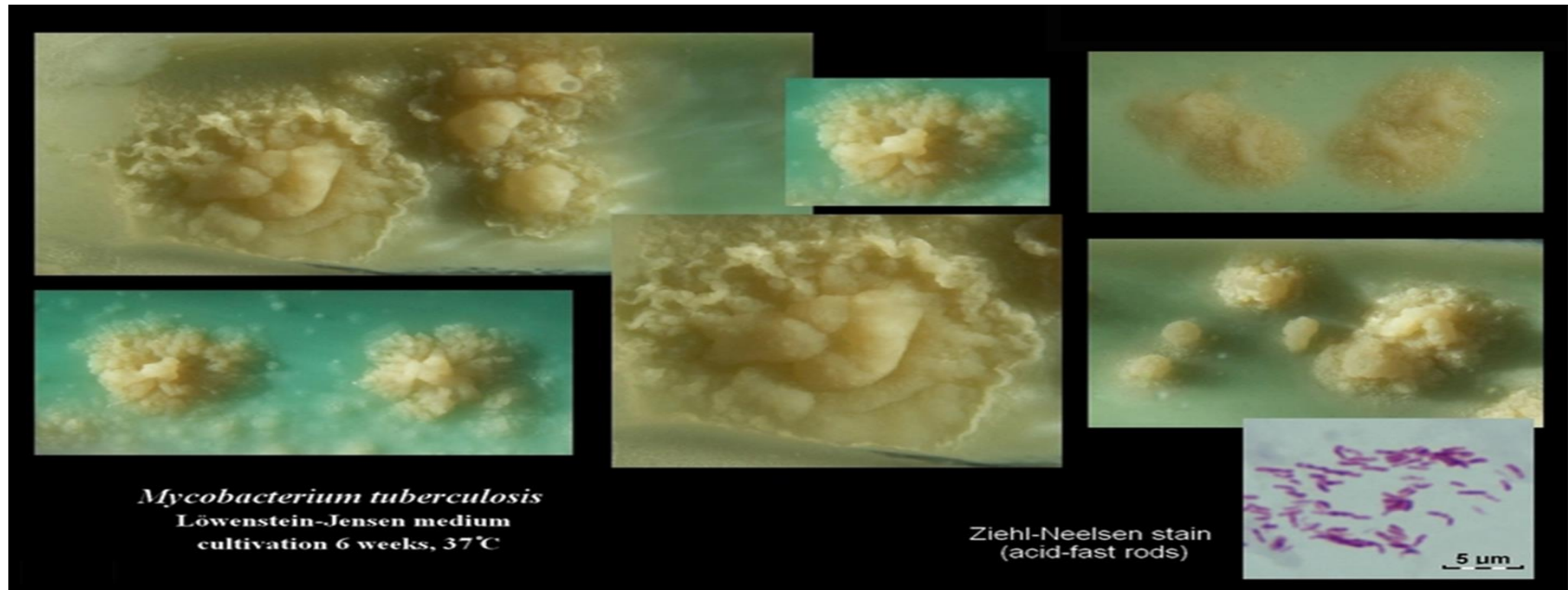
Bəlgəmdən birbaşa hazırlanmış yaxma Flotasiyadan sonra hazırlanmış yaxma

Lüminiscent mikroskopiya - yüksək spesifikliyə malik olan bu üsul mikobakteriya lipidlərinin lüminessent boyları qəbul etmək və ultrabənövşəyi şüalarla lüminissensiya etmək qabiliyyətinə əsaslanmışdır. Rəng məhlulu kimi Auramin-Rhodamin boyası istifadə edilir.



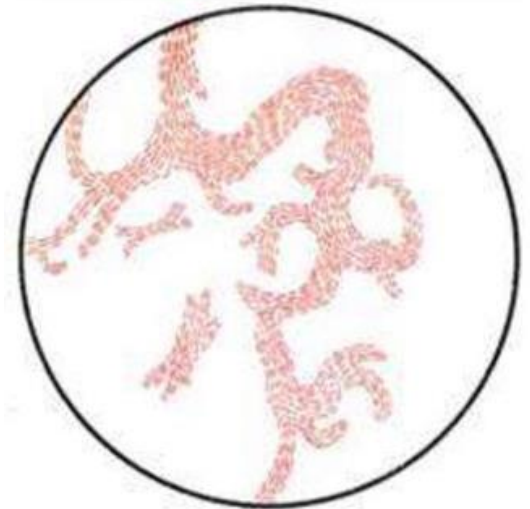
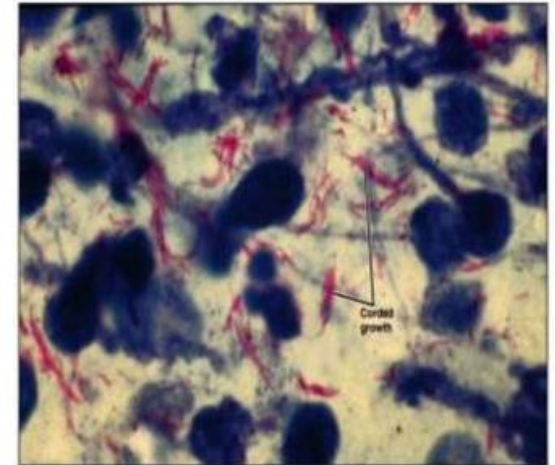
Mikrobioloji diaqnostika: kultural üsul:

- **Bakterioloji üsul** vərəmin diaqnostikasında «qızıl üsul» **Klassik bakterioloji üsulda** patoloji materialı müvafiq qidalı mühitlərə, əsasən Levenşteyn-Yensen və digər selektiv mühüitlərə inokulyasiya etdikdən sonra, 2 ay müddətində inkubasiya edilir. Mikobakteriyaların növünü, eləcə də onların kimyəvi terapeutik preparatlara həssaslığını müəyyən etmək mümkündür. Patoloji materialda vərəm törədicilərinin aşkar edilməsi infeksiyon prosesin fəallığını tam sübut edir.
- Klassik bakterioloji üsulun çatışmayan cəhəti onun uzun müddətli olmasıdır - müayinənin nəticələri ən azı 4-6 həftə sonra məlum olur.



Mikrokultura üsulu

- Diaqnozu tezləşdirmək üçün *Praysın mikrokultura üsulundan* istifadə edilir. Bu üsul vərəm törədicilərinin əldə edilməsi və identifikasiyası müddətini 1-2 həftəyə qədər qısaltmağa imkan verir:
- əşya şüşəsi üzərində müayinə materialından qalın yaxma hazırlanır, qurudulur və 2-6%-li sulfat turşusu ilə işlədikdən sonra steril izotonik məhlulla yuyulmuş yaxmalar 1:4-1:8 dəfə durulaşdırılmış sitratlı və hemoliz edilmiş qan olan flakonların içərisində termostatda inkubasiya edilir.
- 3-7-14 gündən sonra yaxmaları Sil-Nilsen üsulu ilə boyayıb mikroskopiya edirlər.
- Virulentli vərəm mikobakteriyaları mikrokulturada biri-birilə yapışaraq kəndir, yaxud hörük şəklində yerləşir və mikroskopda paralel zəncirlər şəklində görünürlər (**«kord faktor»**).



Avtomatlaşdırılmış kultivasiya üsulu

Son zamanlar diaqnozu tezləşdirmək üçün *avtomatlaşdırılmış kultivasiya üsulu* tətbiq edilir. Bunun üçün daha çox *BACTEC MGIT* kommersiya sistemindən istifadə edilir. *BACTEC* kultivasiya sistemi içərisində modifikasiya edilmiş *Middlebrook 7H9* qidalı bulyonu olan *MGIT* (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*) sınaq şüşələrindən ibarətdir.



Dərmanlara davamlılıq problemi

Dərmana davamlı vərəmin geniş yayılması qlobal vərəmlə mübarizənin qarşısında duran ən aktual və çətin problemlərdən biridir. İzoniazid və rifampisinə davamlı ştamlarla, çoxsaylı dərmanlara davamlı (MDR-TB) adlanır, yoluxmuş xəstələr standart birinci sıra müalicə ilə praktik olaraq sağalmırlar. Dərmanlara davamlı vərəmin yayılmasının əsas səbəbləri tibbi sistemlərin zəif olması, düzgün müalicə olunmamaqla rezistentliyin güclənməsi, icmalarda və müəssisələrdə ötürülməsidir. Dərmanlara davamlı ştamları olan xəstələrin müalicəsi böyük çətinlik yaratmasına baxmayaraq, rezistentliyin erkən aşkarlanması və düzgün tərtib edilmiş rejimin istifadəsi ilə müalicə çox vaxt mümkündür.

Vərəm törədicilərinin kimyəvi terapeutik preparatlara həssaslığının təyini:

- *mütləq konsentrasiya üsulu* vərəm əleyhinə preparatların müxtəlif konsentrasiyaları əlavə edilmiş qidalı mühitlərdə *M.tuberculosis*-in kultivasiyasına əsaslanır. Vərəm əleyhinə preparatların hər hansı birinin minimal inhibisiya konsentrasiyası əlavə edilmiş qidalı mühitlərdə *M.tuberculosis* inkişaf etmir.
- *rezazurin testi* burada rezazurinin reduksiyası və rəngin dəyişilməsinə əsasən mikobakteriyaların inkişafını daha tez qiymətləndirmək mümkündür.
- son zamanlar *M.tuberculosis*-in kimyəvi terapeutik preparatlara həssaslığı **ZPR vasitəsilə rezistentlik genlərini aşkar etməklə** təyin edilir. Bu üsul *M.tuberculosis* kliniki izolyatlarının kimyəvi terapeutik preparatlara rezistentliyini tez bir zamanda müəyyən etməyə imkan verir.
- Vərəm mikobakteriyalarını müayinə materiallarında tez bir zamanda aşkar etmək üçün tətbiq edilən **zəncirvari polimeraza reaksiyası** (ZPR) müayinəni 2 günə qədər qısaltmağa imkan verir.
- Bu metodun həssaslığı 55-90%, spesifikliyi isə 100%-ə yaxındır.
- ZPR vasitəsilə bakterioskopik və bakterioloji metodlarla aşkar edilə bilməyən törədiciləri (kultivasiya olunmayan formaları) də müəyyənləşdirmək mümkündür.

Mikrobioloji diaqnostika:

- **Seroloji üsul.** Son zamanlar qan zərdabında vərəm törədicilərinə qarşı spesifik anticisimlərin aşkar edildməsinə əsaslanan **İFA** işlənib hazırlanmışdır. İFA xəstəliyi deyil, yoluxmanı aşkar etməyə imkan verir. Buna görə də yoluxma və xəstəliyin səviyyəsinin aşağı olduğu regionlarda **ağciyərdən kənar formalarının** vaxtında aşkar edilməsi məqsədilə İFA tətbiq edilir.
- **IGRA-test** (*gamma-interferon release assays*) vərəm infeksiyasının diaqnozuna kömək edə biləcək qan testidir. Bu test gizli (latent) vərəm infeksiyasını aşkar etməyə kömək edir. IGRA-test insanın *M.tuberculosis*-ə qarşı immun reaktivliyini ölçür. Tuberkulin (PPD) dəri testlərində olduğu kimi, *M.tuberculosis* infeksiyasının diaqnostikasında IGRA-testdən yardımçı vasitə kimi istifadə edilməlidir.
- **Bioloji üsul.** Patoloji materialda hətta bir-neçə bakteriya hüceyrəsini aşkar etməyə imkan verir. Patoloji materialın *M.tuberculosis*-ə çox həssas olan dəniz donuzlarında qasıq nahiyəsinin dərisi altına inyeksiya etməklə aparılır. Materialda *M.tuberculosis* olduğu təqdirdə 10-12 gün sonra inyeksiya yerində əvvəlcə bərkləşmə, sonra isə yara əmələ gəlir, regional limfa düyünləri böyüyür. Dəniz donuzları 2-3 ay sonra generalizasiyalı infeksiyadan ölürlər. Son zamanlar vərəm törədicilərinin kimyəvi terapeutik preparatlara rezistent avirulent şamların əmələ gəlməsi ilə əlaqədar az tətbiq edilir. Digər tərəfdən bu üsulun nəticələri çox gec məlum olur.

Mikrobioloji diaqnostika:

Dəri-allergik sınaq tuberkulinə qarşı ləng tipli yüksək həssaslıq reaksiyasının aşkar edilməsinə əsaslanır. İlk dəfə 1890-cı ildə R.Kox tərəfindən zülal təbiətli maddə əldə edilmiş və tuberkulin adlandırılmışdır. Hazırda istifadə edilən yeni tuberkulin «Köhnə Kox tuberkulini» kimyəvi təmizlənmə nəticəsində əldə edilir və PPD (ingiliscə, purified protein derivate – təmizlənmiş zülal derivatı) adlandırılır. Bu məqsədlə tuberkulinin (PPD) müəyyən dozası saidin ön səthində dəri içərisinə inyeksiya edilir. **Mantu sınağı** adlandırılan bu sınaq uşaq və yeniyetmələrdə vərəmin diaqnostikasının aparıcı metodudur. Əhalinin kütləvi müayinəsi, uşaqlarda və yeniyetmələrdə ilkin yoluxmanın (virajın) vaxtında aşkar olunması məqsədilə geniş istifadə edilir. Sınağın nəticələri 48-72 saatdan sonra qiymətləndirilir. Uşaqlarda 5 mm-dən, böyüklərdə isə 9 mm-dən böyük ölçüdə infiltrat (papula) əmələ gəlדיyi təqdirdə reaksiya müsbət hesab edilir.



1

Result Interpretation

Negative: Induration < 5 mm (always)

Positive: Induration ≥ 5 mm not always but conditional e.g. in immunosuppressed persons

10 mm induration to be positive e.g. IV drug abusers, children under 4 years old, people in high risk areas

≥ 15 mm induration to be positive in a healthy person whose immune system is normal

Mantoux test



Injecting a 0.1 mL of a liquid containing 5 TU of PPD

Induration after 48 hours of injection



Vərəmin müalicəsi

Vərəmin *müasir standart kimyəvi terapiyası* birinci sıradan olan 4 preparatla – **rifampisin, izoniazid, pirazinamid və etambutol** kombinasiyası ilə 6-9 ay ərzində fasiləsiz aparılır. Bu zaman izoniazid və rifampisin fasiləsiz olaraq, qalan preparatlar isə həssaslıq testlərinin nəticələrindən asılı olaraq təyin edilir.

Spesifik profilaktikası

BCG (bacillus Calmette-Guerin) vaksini yenidoğulmuş körpələrə peyvənd təqviminə müvafiq olaraq həyatın ilk günlərində çiyin nahiyəsinə dəridaxili inyeksiya edilir. Revaksinasiya 7 və 12 yaşlarında, sonralar isə 30 yaşadək hər 5-6 ildən bir aparılır. Yalnız vərəmə yoluxmayan və Mantu sınağı mənfi olan şəxslər revaksinasiya edirlər. Buna görə də revaksinasiyadan əvvəl Mantu sınağı qoyulur.

- **Major dərmanlar:**

İsoniazid, Streptomycin, Rifampicin, Ethambutol, Pirazinamid.

- **Minor dərmanlar:**

PAS, Thiocetazon, Cycloserin, Ethambutol, Capreomycine, Ethionamide, Rifabutin, Kanamycine, Ofloxacin və s.



**DİQQƏTİNİZƏ GÖRƏ
TƏŞƏKKÜR
EDİRƏM!**