

Arh.farm 2007;57: 231 – 238

Mikroorganizmi i čovek

Marina Milenković

Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Farmaceutski fakultet,
Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

Kratak sadržaj

Mikroorganizmi imaju značajnu ulogu u preživljavanju humane vrste. Populacija mikroorganizama koja kolonizuje organizam čoveka je brojna i raznovrsna. Ona učestvuje u metaboličkim procesima, sintetisuje vitamine, štiti organizam od infekcije virulentnim patogenima i konstantno stimuliše imunski sistem organizma. Sastav fiziološke mikroflore se menja tokom života i uslovljen je brojnim faktorima kao što su starosna dob, ishrana, hormonski status organizma, lična higijena i zdravstveno stanje organizma. U toku različitih patoloških stanja može doći do značajnog narušavanja fine ravnoteže koja postoji između mikroorganizama i humanog organizma. Fiziološka mikroflora u organizmu čoveka ne dovodi do oštećenja njegove funkcije. Nasuprot tome, bolest se razvija kada u toku interakcije mikroorganizam-čovek dođe do patološkog procesa i oštećenja funkcije organizma. Patološki proces može biti uzrokovan samim mikroorganizmom (proliferacijom i produkcijom različitih toksina i enzima) ili prekomernim imunskim odgovorom organizma. Primena antibiotika može dovesti do brze i značajne izmene populacije fiziološke mikroflore i prekomernog rasta rezistentnih sojeva bakterija (*Enterococcus*, *Pseudomonas*) i gljivica. *Clostridium difficile* je vrsta koja ubrzano prolifериše u tim slučajevima dovodeći do patoloških stanja koja se mogu različito manifestovati počev od dijareja do pseudomembranoznog enterokolitisa.

Ključne reči: fiziološka mikroflora, patogeni mikroorganizmi,
oportunističke infekcije

Fiziološka mikroflora i njen značaj

Biološka asocijacija čoveka i brojnih mikroorganizama započinje u ranom neonatalnom periodu i traje tokom čitavog života. Samo u periodu intrauterinog razvoja plod se nalazi u sterilnoj sredini ali već prolaskom kroz porođajni kanal biva kolonizovan različitim mikroorganizmima koji potiču iz organizma majke a kasnije i spoljašnjeg okruženja. Čovek je trajno izložen raznovrsnim bakterijama, virusima, gljivicama i parazitima. I mada je do danas opisano više od 10.000 vrsta bakterija, samo nekoliko stotina je patogeno za ljude. Prema sposobnosti da izazovu oboljenje bakterije se dele na striktno patogene, uslovno patogene i apatogene. Mali broj humanih infekcija je izazvan striktno patogenim mikroorganizmima kao što su *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Francisella tularensis*, *Plasmodium spp.* i virus besnila. Većinu infekcija uzrokuju uslovno patogeni mikroorganizmi koji predstavljaju članove normalne mikroflore kao što su *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* koji ne dovode do patološkog procesa ukoliko se nalaze u svom prirodnom staništu, ali kada dospeju do primarno sterilnih regija (krv, unutrašnji organi i tkiva) ili kolonizuju druge regije, oni izazivaju patološki proces (1, 2).

Mikroorganizmi naseljavaju kožu i veći broj sluzokoža čoveka i predstavljaju normalnu mikrofloru organizma koju dominantno čine bakterije a manjim delom gljivice i protozoe. Bakterije naseljavaju kožu, sluzokože i sve prirodne otvore organizma. Brojni faktori utiču na sastav i osobine normalne mikroflore i njihovu relativnu prevalenciju. Najveći značaj imaju lokalne osobine tkiva (pH, oksido-redukcioni potencijal, hranljive materije), životno doba organizma, antibakterijske supstance i različite interakcije između samih bakterija (kompeticija za hranu, inhibitorna aktivnost metaboličkih produkata, produkcija antibiotika i bakteriocina). Primarno sterilne regije u zdravom organizmu su krv, različite tkivne tečnosti i tkiva. Povremeno mikroorganizmi mogu probiti zaštitne barijere i dospeti do krvotoka i prodreti u tkiva, ali tada oni vrlo brzo bivaju eliminisani od strane ćelija retikuloendotelne sistema domaćina (1,3). Pacijenti sa različitim imunodeficijencijama su mnogo osetljiviji na pojavu oportunističkih infekcija. U toku hospitalizacije može doći do izmene fiziološke mikroflore i često orofarings hospitalizovanih bolesnika kolonizuju Gram negativne bakterije iz roda *Klebsiella* i *Pseudomonas* koje mogu izazvati ozbiljne pneumonije (1,3, 4).

Postoje tri osnovna oblika asocijacije između bakterija i čoveka: **komensalizam** (bakterija koristi domaćina kao sklonište i izvor hrane, pri čemu čovek nema štete npr. saprofitne bakterije na koži koje ne izazivaju bolest svog domaćina), **sinergizam** (interakcija u kojoj i bakterija i čovek imaju korist od zajedničkog života, npr. fiziološka mikroflora i čovek pri čemu humani

organizam obezbeđuje stanište i hranu, a normalna mikroflora štiti čoveka od patogenih bakterija i produkuje vitamine B kompleksa i K vitamin) i **parazitizam** (interakcija u kojoj bakterija izaziva patološki proces u organizmu čoveka i štetna je za čoveka jer dovodi do pojave bolesti).

Bakterije koje izazivaju oboljenja osetljivog domaćina su striktno patogeni mikroorganizmi. Neke bakterije su patogene samo za čoveka (npr. *Neisseria meningitidis*) dok druge mogu izazvati oboljenja i ljudi i životinja (npr. *Salmonella*).

Izlaganje čoveka mikroorganizmima može imati kao krajnji ishod: tranzitornu (tranzientnu) kolonizaciju organizma, permanentnu kolonizaciju i pojavu bolesti.

Više od stotinu bakterijskih vrsta naseljava ljudski organizam i jedna zdrava osoba nosi deset puta više bakterija nego što ima ukupno ćelija (10^{13} ćelija a 10^{14} bakterija). Najveći broj bakterija (10^{11} /g stolice) prisutan je u lumenu debelog creva, dok se na koži zdrave osobe nalazi u proseku 10^3 - 10^4 stafilokoka (*S. epidermidis*) na površini od samo 1 cm^2 (5,6,7).

Rezidentnu ili stalnu mikrofloru čine uobičajeno prisutni mikroorganizmi koji su karakteristični za određenu životnu dob i sredinu. Ona je relativno stabilna i uslovljena je brojnim faktorima kao što su hormonalni status, ishrana, stanje organizma, lična higijena, starosna dob itd. Kada dođe do poremećaja u sastavu rezidentne mikroflore ona se spontano i brzo restituiše. Tranzitornu ili naletnu mikrofloru čine nepatogeni ili uslovno patogeni mikroorganizmi koji potiču iz okruženja i kolonizuju kožu i/ili sluzokožu više sati ili dana, ali se ne restituišu kada se uklone. Vrlo je važno razlikovati pojam kolonizacije od pojave bolesti, naime mikroorganizmi koji kolonizuju kožu i sluzokožu čoveka (tranzitorno ili permanentno) ne interferiraju sa normalnom funkcijom organizma (1,5,7).

Kliconoštvo je prisustvo patogenih mikroorganizama u organizmu osobe koja je otporna (imuna) na tu infekciju. Epidemiološki je značajno jer kliconoše mogu biti izvor i rezervoar zaraze (2,7,8).

Populacija komensalne mikroflore učestvuje u metaboličkim procesima organizma, obezbeđuje esencijalne faktore rasta i organske kiseline koje imaju metaboličke vrednosti, štiti organizam od infekcije patogenim mikroorganizmima i konstantno stimuliše imuni sistem domaćina. Antigenska stimulacija izazvana bakterijama koje potiču iz intestinalnog trakta je značajna za normalni razvoj i sazrevanje imunskog sistema novorođenog deteta (3,7,9). Fiziološka mikroflora je značajna jer sprečava kolonizaciju patogenih bakterija. Bakterije koje su normalno prisutne na koži sintetišu masne kiseline koje suprimiraju naseljavanje i invaziju drugih bakterija. U gastrointestinalnom

traktu komensalna mikroflora sintetiše i oslobađa brojne faktore (bakteriocini, kolicini) i metaboličke produkte koji sprečavaju rast patogenih vrsta. Na vaginalnoj sluznici Lactobacilli su odgovorni za održanje kisele sredine koja je nepovoljna za ostale vrste (7,10,11). Tokom života (sastav) populacija fiziološke mikroflore se menja a pojava različitih bolesti značajno utiče na finu ravnotežu koja se uspostavlja između heterogenih mikroorganizama i čoveka. Fiziološka mikroflora u crevima čoveka ograničava rast *Clostridium difficile* dok je u prisustvu antibiotika komensalna mikroflora eliminisana i navedena vrsta nesmetano proliferiše izazivajući dijareju i pseudomembranozni enterokolitis (3,9,12).

Prisustvo različitih vrsta mikroorganizama u različitim regijama zavisi od starosne dobi (uzrasta) organizma, ishrane i okruženja u kome se jedna osoba nalazi. Vrlo je teško definisati precizno normalnu mikrofloru jer je ona uslovljena brojnim spoljašnjim faktorima. Tako na primer fiziološka mikroflora u crevima dece iz nerazvijenih regiona sveta razlikuje se od one koja potiču iz razvijenih zemalja. Mikroflora odojčadi koja se hrane majčinih mlekom značajno je različita od mikroflore beba koje su na veštačkoj ishrani (7,9,13).

Distribucija fiziološke mikroflore u različitim regijama organizma

Koža je u stalnom kontaktu sa spoljnom sredinom i obilno je kolonizovana brojnim vrstama bakterija. Najveći broj bakterija nalazi se u regijama koje se znoje (pazuh, perineum) a pored rezidentne na koži se nalazi i tranzientna mikroflora u čijoj eliminaciji najveći značaj imaju masne kiseline, sekret lojnih žlezda, lizozim i lokalni pH. Normalnu mikrofloru kože čine aerobne i anaerobne bakterije, od kojih su najznačajnije *Staphylococcus epidermidis* (predstavlja 90% u odnosu na aerobne bakterije), *Staphylococcus aureus* u malom broju, *Micrococcus* spp., *Neisseria* spp.(nepatogene), *Streptococcus* spp. (alfa hemolitične i nehemolitične), difteroidi, *Propionibacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., i mali broj drugih vrsta mikroorganizama (*Candida* spp., *Acinetobacter* spp.). Anaerobni difteroidi (*Propionibacterium acnes*) nalaze se u folikulima dlake, znojnim i lojnim žlezdama i njihov broj se znatno povećava u toku puberteta što je udruženo sa pojavom akni.

Usna duplja i gornji respiratorni trakt -brojne vrste aerobnih i anaerobnih bakterija kolonizuju sluzokožu usta, nosa, ždrela i dušnika (streptokoke, stafilokoke, difteroidi i Gram-negativne koke). U usnoj duplji i gornjim partijama respiratornog trakta dominiraju anaerobne bakterije koje su čak 10 do 100 puta brojnije od aerobnih. Najčešće anaerobne bakterije u ovoj

regiji su *Veillonella*, *Actinomyces* i *Fusobacterium* spp. dok su od aerobnih bakterija najzastupljenije *Streptococcus*, *Haemophilus* i *Neisseria* spp. Neke od aerobnih bakterija koje se nalaze kod zdravih osoba su potencijalno patogene (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*). Broj bakterija u usnoj duplji odgovara broju u debelom crevu što iznosi 10^{11} /g tkiva.

Normalna mikroflora gastrointestinalnog trakta - Novorođenče se rađa bez mikroorganizama u crevima, ali ubrzo posle rođenja pojavljuju se laktobacili kao dominantna flora kod dece na prirodnoj ishrani, dok je kod dece na veštačkoj ishrani mikroflora slična onoj kod odraslih osoba. Sastav crevne mikroflora zavisi od načina ishrane a bakterije mogu činiti i do 30% fekalne mase. U jednjaku odraslih osoba nalazi se mali broj bakterija koje dospevaju sa pljuvačkom. U želudcu se nalazi mali broj acido-tolerantnih bakterija (*Lactobacillus* i *Streptococcus* spp.) kao i *Helicobacter pylori*. *H. pylori* izaziva gastritis i ulkusnu bolest. Broj bakterija u duodenumu je takođe mali (10^3 - 10^5 /g), dok se u transverzalnog kolonu znatno povećava (10^8 - 10^{10} /g) i dostiže maksimum u rektumu (10^{11} /g).

Normalnu mikrofloru creva čine sledeći mikroorganizmi : anaerobne bakterije (*Prevotella* spp., *Bacteroides* spp. i dr.), *Enterobacter* spp., *Enterococcus*, Gram-negativne nefermentujuće vrste, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* u malom broju, alfa hemolitične i nehemolitične streptokoke, difteroidi i kvasnice u malom broju.

Normalna mikroflora vagine -zavisi od uzrasta i uslovljena je hormonskim statusom. Posle rođenja vaginu kolonizuju laktobacili koji predstavljaju dominantnu mikrofloru sve dok je nizak pH a kada se pH pomeri ka neutralnom laktobacile zamenjuju koke i bacili i ova mikroflora dominira sve do puberteta. U pubertetu pod uticajem estrogena, laktobacili ponovo postaju predominantna flora i svojim metabolizmom povećavaju aciditet na sluzokoži. Posle menopauze laktobacili nestaju i ponovo se javlja mešana bakterijska flora (5,7,8).

Kako mikroorganizmi izazivaju bolest ?

Bolest nastaje kada interakcija između mikroorganizma i čoveka dovodi do patološkog procesa koji karakteriše oštećenje organizma domaćina. Mikroorganizmi dospevaju u naš organizam preko kože i sluznica respiratornog, digestivnog, i urogenitalnog trakta ili različitih bioloških vektora. Oštećenje organizma u toku interakcije mikroorganizam-čovek nastaje usled: proliferacije mikroorganizama i njihove invazije, produkcije različitih toksina i enzima i prekomernog imunskog odgovora domaćina (10,11). Bakterije

poseduju brojne faktore virulencije koji učestvuju u adherenciji, invaziji ili dovode do oštećenja naših ćelija (toksini –egzotoksini i endotoksin, citotoksični proteini, enzimi). Pored navedenog, u stanju su da indukuju prekomernu inflamaciju, da aktiviraju veliki broj ćelija imunskog sistema (superantigeni) i opstanu u prisustvu antibiotika (razvoj rezistencije). Značajna osobina patogenih bakterija je sposobnost da izbegnu imunski odgovor domaćina (evazija) i da se razmnožavaju (10,13,14) (**Tabela I**).

Tabela I Faktori virulencije patogenih bakterija

| |
|---|
| Adherencija (adhezini) |
| Invazija (enzimi- fosfolipaza C, kolagenaza, hijaluronidaza i proteaza) |
| Produkti metabolizma (kiseline, gas) |
| Toksini (egzotoksin, endotoksin) |
| Citotoksični proteini |
| Superantigeni |
| Evazija imunskog odgovora |
| Indukcija prekomernog inflamatornog odgovora |
| Rezistencija na antibiotike |
| Intracelularni rast |

Bakterijski **egzotoksini** su proteinske prirode, a geni odgovorni za njihovu sintezu se nalaze na plazmidima (npr. enterotoksini *E.coli*) ili su kodirani bakteriofagom (botulinski, difterijski i streptokokni pirogeni egzotoksini) (12,13). Bakterije sintetišu snažne egzotoksine (samo 1gr botulinskog toksina može da usmrti 10 miliona ljudi) koji pored citocidnog efekta dovode i do disfunkcije imunskog sistema tj. ispoljavaju imunomodulatorno dejstvo. Tako na primer stafilokokni enterotoksini i streptolizin u pikogramskim koncentracijama inhibiraju hemotaksu leukocita. Egzotoksine sintetišu i Gram pozitivne i Gram negativne bakterije i oni u ćelijama mogu inhibirati sintezu proteina, dovesti do hiperaktivacije i povećane produkcije cAMP-a, ili delovati kao neurotoksini ili superantigeni.

Endotoksin proizvode samo Gram negativne bakterije i on je po svojoj prirodi lipopolisaharid (LPS) smešten u spoljašnjoj membrani, a oslobađa se u toku dezintegracije i deobe bakterijske ćelije. Lipid A je komponenta LPS-a koja je odgovorna za sve biološke efekte endotoksina kao što su groznica i povećana produkcija proinflamatornih citokina (7,8,13). Endotoksin se vezuje za specifične receptore (CD14 i TLR4) na makrofagima, B limfocitima i drugim ćelijama i stimuliše sintezu i oslobađanje citokina akutne faze inflamacije kao što su IL-1, TNF- α , IL-6 i prostaglandini. Endotoksin takođe deluje i mitogeno na B limfocite. U niskim koncentracijama endotoksin stimuliše protektivni

odgovor organizma na infekciju dovodeći do groznice, vazodilatacije i aktivacije imunskog i inflamatornog odgovora dok u visokim koncentracijama aktivira komplement alternativnim putem, dovodi do povišene temperature, hipotenzije i šoka koji nastaje usled vazodilatacije, povećane propustljivosti krvnih sudova i diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK).

Literatura

1. Nester E, Anderson DG, Roberts CE, Nester MT. Microbiology a human perspective, 5th ed. New York.: McGraw-Hill, 2007.
2. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, Medical Microbiology 5th ed. Elsevier Mosby, 2005.
3. Winn W, Allen JrS, Janda W, Koneman E, Procop G. eds. Koneman s Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
4. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology 23th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2004.
5. Mims C, Dockrell HM, Goering RV, Roitt I, Wakelin D, Zuckerman M. Medical Microbiology third ed. Elsevier Mosby, 2004.
6. Greenwood D, Slack R., Peutherer J. Medical Microbiology 16th ed. Churchill Livingstone, 2002.
7. Black J. Microbiology –Principles and Explorations 5th ed. John Wiley & Sons, 2002.
8. Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Microbiology- an introduction, 8th ed. Pearson Benjamin Cummings, 2004.
9. Prescott LM, Harley JP, Klein DA. Microbiology 2nd ed. Oxford: Wm. C. Brown Publishers, 1993.
10. Švabić Vlahović M. Medicinska bakteriologija, Beograd : Savremena administracija, 2005.
11. Finlay BB, Falkow S. Common themes in microbial pathogenicity revisited, Microbiol Mol Biol Rev 1997, 61: 136-169.
12. Lee CA. Pathogenicity islands and the evolution of bacterial pathogens, Infect Agents Dis 1996, 5: 1-7.
13. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005.
14. Papageorgiou AC, Acharya KR. Microbial superantigens-from structure to function, Trends Microbiol 2000, 8: 369-375.

Microorganisms and humans

Marina Milenković

Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Pharmacy,
University of Belgrade, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

Summary

Microorganisms play a critical role in human survival. The microbial flora that colonizes the human body is numerous and diverse. The normal commensal population of microbes participates in the metabolism of food products, provides essential growth factors, protects against infections with highly virulent microorganisms, and stimulates the immune response. The microbial flora in and on the human body is in a continual state of flux determined by a variety of factors, such as age, diet, hormonal state, health, and personal hygiene. Changes in health can drastically disrupt the delicate balance that is maintained among the heterogeneous organisms coexisting within us. Organisms that colonize humans do not interfere with normal body functions. In contrast, disease occurs when the interaction between microbe and human leads to a pathologic process characterized by damage to the human host. This process can result from microbial factors (the proliferation of the microbe, toxins or cytotoxic enzymes) or the host's immune response to the organism.

Antibiotic treatment can rapidly alter the microbial population causing the proliferation of antibiotic-resistant organisms such as *Enterococcus*, *Pseudomonas*, and fungi. *Clostridium difficile* can also grow rapidly in this situation, leading to diseases ranging from diarrhea to pseudomembranous colitis.

Key words: normal flora, pathogens, oportunistic infections
