(Mikrobiyol. Bült., 16: 297 - 302,)

MENENGOKOK'LARIN ANTİJENİK YAPILARI, VİRÜLANS FAKTÖRLERİ, BAĞIŞIKLIK, AŞILAMA VE İLÂÇLA KORUNMA KONUSUNDA BAZI BİLGİLER

ANTIGENIC STRUCTURES, VIRULANCE FACTORS, IMMUNITY, VACCINATION AND CHEMOPROPHYLAXIS OF MENINGOCOCCI

Erdoğan Berkman*

Özet: Bu derleme yazıda, menengokok'ların virülans faktörleri, antijen yapıları, bu bakteriye karşı doğal yolla bağışıklığın kazanılması, immüno-proflaksi ve kemoproflaksi konularında bazı yeni bigiler özetlemeye çalışımıştır.

Summary : In this reiew article, virulence factors in meningococci, antigenic structures, acquisition of natural immunity to meningoccocci, immunoprophylaxis and chemoprophylaxis of meningococcal infections were presented.

Menenjitin salgınlar bilimi açısından önemli bir özelliği, etkenin bir çok kimseyi enfekte etmesi, ancak bunların arasında çok az sayıda hastalık meydana getirebilmesidir. (1). Her hangi bir zaman için hastalığın prevalansı hakkında doğru bir tanımda bulunmak zordur. Araştırmalar genellikle salgın dönemlerinde yapılmaktadır. Halbuki eldeki kanıtlar, bu dönemlerin enfeksiyonların ancak çok ufak bir kısmını kapsadığı yönündedir. Aralarındaki zaman süreçlerinde bu mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlar hakkında pek fazla bilgi mevcut değildir. (1). Eskiden beri büyük salgınların A grubundan olan menangokoklarlar (MC) meydana geldiği, hlbuki ara dönemlerde daha çok B ve C gruplarından mikroorganizmalara raslandığı kabul edilmekte idi. Ancak, büyük salgınlar sırasında da değişen oranlarda B ve C gruplarından suşlarla enfekte kişiler görüldüğü bilinir.

Dopter, daha 1914 yılında MC suşlarındaki heterogenliği tarif etmiştir. Bu, özellikle son 15 yıldır yapılmış olan araştırmalarla aydınlığa çıkarılmıştır. Bakteri bilhassa şu iki noktadan heterogendir:

(Dergiye verildiği tarih : 5.5-1982)

*Doç. Dr., Hacettepe Üniv. Çocuk Sağlığı Enst. Klinik Patoloji Bölümü Öğretim Üyesi, Hacettepe, Ankara/Türkiye.

1. Antijenlik özgüllük,

2. İnsan vücudunu istilâ edebilme ve lokalize veya sistemik enfeksiyonlar meydana getirebilme özellikleri.

Polisakkarit kapsül antijenlerine göre, MC'ları A, B, C, D, X, Y, Z, W 135 ve 29 E olarak 9 gruba ayırmak kabildir. Lipopolisakkaritlerine (LPS) göre de 8 tip tarif edilmiştir (LI-L8) (2). Bunlara ilâve olarak da çoğunluğu protein olmak üzere bir miktar tip antijeni tarif edilmiştir. Frasch, 15 tip tarif etmiştir. (1-15) (3). Zollinger ve Mandrell 18 tip (Pl-P18) (2); Broud, Griffiss ve Baker 12 tip tarif etmişlerdir (I-XII) (4). Hastalardan kapsüllü bakterilerin izole edilmelerine karşılık, taşıganlarda kapsülsüzler yaygındır.

Bakterinin virülansının, onun serolojik özellikleri ile çok yakın ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Ancak, Frach'ın da belirttiği gibi, hangi faktörlerin bakterinin virülansını belirlediği sorusuna verilebilecek basit bir cevap da mevcut değildir. İnsan, patojen MC'lar için tek doğal konaktır, Bakterinin nazofaringeal müköz membranı sonra da, sistemik enfeksiyon sonucunda, menenksleri seçtiği bilinmektedir. Muhtemeldir, ki avirülan MC'lar nazofarenks müköz membranını aşamamakta, yahutta aştıkları zaman kandan süratle temizlenmektedirler. Bakterinin bilinen virülans faktörleri şu şekilde tanımlanabilir:

I. IgAl proteaz'ı : IgA sınıfı immünoglobulinlerin IgA alt-sınıfını degrade eden bu enzim, muhtemelen bir virülans faktörüdür. Hem taşıganlardan hem de hastalardan elde edilmiş olan suşlarda varlığı saptanmıştır. Ancak, non-patojen neisseraia'larda bulunmadığı bilinmektedir (5).

2. Menengokokların Lipopoisakkaridi: En az E. coli lipopolisakkaridi kadar toksik olduğu bilinmektedir (6). Bir çok biyolojik etkinliği vardır. Bekterinin hem üremesi hem de otolizi sırasında açığa çıkmaktadır (7,8). LPS tarafından komplemanın aktivasyonu, vazoaktif aminlerin açığa çıkmalarına (9) ve koagülasyon sisteminin aktivasyonuna sebep olur (10). Anlaşılacağı gibi, bu komponent, sonuç olarak dolaşım kollapsi ve intravasküler koagülasyona sebep olan mekanizmaları başlatma özelliğine sahiptir. Bunların ikisi de sistemik MC enfeksiyonunun en kötü belirtileridir.

3. Bakteri Adherensi : Bir bakteri için invazyon sırasında mukoza yüzeyine tutunabilme çok önemli bir ilk adımdır. Kuram olarak pilus'lu bakteriler pilus.suz olanlardan daha kuvvetli olarak mukoza

yüzeyine tutunurlar. Bu sebeple, mesela gonokok için bilindiği gibi (11), pilus bir çok Gm(—) bakteri için bir major virülans faktörü oluşturur.

4. **Serumun Bakterisidal Etkisine Direnç:** Bakterisit antikorlar kapsül polisakkaritlerine (12), lipopolisakkarit antijenlerine (13) veya dış membran'ın serotip antijenine karşı (3) oluşabilirler. İlginç bir örnek olarak, dissemine gonokkok enfeksiyonlarına sebep olan suşların normal insan serumları tarafında öldürülmeye dirençli oldukları; halbuki lokalize kalan enfeksiyonlara sebep olanların ise duyarlı oldukları (14) söylenebilir Seruma duyarlı gonokok suşları seruma dirençlihale dönüştürilebilirler ve bu transformasyon sonucunda gonokok'un major dış membran antijeninde değişiklikler meydana gelir (15).

5. **Bakterinin Fagositoza karşı Dirençliliği :** Fagositoz, hernekadar bakterilerle savaşta, Gm (—) bakteriler için Gm (+) lar için olduğu oranda önemli değilse de, gene de belirgin bir yere sahiptir. Bazı çalışmalarda, B grubundaki menengokokların özgül anti-fagositik yüzey faktörlerine sahip oldukları kanısına varılmıştır. (16).

Holten (17) ve Frohomli (18), menengokoksik hastalığa karşı doğal bağışıklığın meydana gelmesine sebep olan uyartanları incelemişlerdir. Sağlam bir kimsede patojen bir kapsül grubu ile (mesela B) taşıganlığın meydana gelişi, karmaşık bir işlemdir. Bu kolonizasyon öncelik eden dönemde antijenik bakımdan benzer, ancak idantik olmayan başka bakterilerin özellikle kapsülsüz ve gruplandırılmayan MC suşları veya başka neisseria suşları) farinkse yerleşmeleriyle, konağı virülan MC suşlarının invazyonuna karşı koruyabilecek, ancak bu bakterilerin kolonizasyonlarını önleyemeyecek düzeyde bağışıklık meydana geldiği kabul edilmektedir. Eğer şahısta önceden böyle bir heterolog kolonizasyon olmamışsa, o halde kuvvetli bir olasılıkla, invazyon meydana gelecektir. Genellikle çocuklarda patojen MC tipleri ile (A, B, C) sağlam taşıganlık durumuna pek rastlanmaz. Ancak, muhtemelen non-patojen bir tür olan Neisseria lactamica taşıganlığın pek sık raslanır ve çok ilginç olarak, MC taşıganlığının çoğaldığı yaş dönemlerinde bu bakterinin taşıganlığı kaybolur (19). N. lactamica, çapraz bağışıklık sağlama yoluyla MC'a karşı doğal bağışıklık meydana getirebilir. Nitekim, N. lactamica kolonizazyonu sonucunda A, B ve C serogruplarından olan menengokoklara karşı bakterisidal antiorlar oluştuğu gösterilmiştir (20). Böyle bir mekanizma, çacuklarda fizyolojik hipogammaglobulinemi yaşına uyan ilk doruktan sonra ogların yavaş yavaş zalmasını i-

ah edebilir (20). Eğer bu varsayım doğru ise, N. lactamica gene kenisinin meydana getireceği doğal bağışıklığın meydana gelişinden nce de virülan MC kolonizasyonuna karşı çocukları koruyor demekir. Puberteden sonra meydana gelen N. lactamica'dan meningokok olonizasyonuna değişimin sebebi ise bilinmektedir. Her ne kadar azı yaş gruplarında kapsülsüz ve gruplandırılamıyan MC suşla N.lactamica'dan daha az görülmekte iseler de, faringeal taşıgan kla doğal bağışıklık sağlama yönünden daha önemli olabilirler. u cinsten taşıganlığı olan kimselerde çeşitli potojen MC grupların an olan bakterilere karşı yüksek oranda bakterist antikorlar neydana gelir (21). Bu olayın meydana gelmesinde henüz tanımlanamış ortak antijenlerin etkisi olabileceği düşünülebilir. Şu noktayı a belirtmek faydalı olacaktır. ki, insanların boğazlarında normal orak bulunmakta olan neisseria'larda da menengokoklarla ortak e henüz tanımlanmamış bir çok antijen bulunmaktadır.

Genellikle bir taşıganın kendi patojen MC florasına karşı korunuş olduğu kabul edilir. Hastalık, bu patojen etkinin duyarlı bir imseye bulaşması ile meydanl gelir. Bu da muhtemeldir ki, bazı urumlarda invaziv etkinlikle mukoza ve hümörün dirençleri ucu cuna denge halindedir, etkinin virülansının artması veya mukoza- a muhtemel bir zedelenme yahut ta kana ait faktörlerde bir zayıflana, hassas dengeyi olumsuz yönde bozabilir.

A ve C gruplarının polisakkaritlerine karşı oluşan antikorlar akterisit (22); buna karşılık B'ninkilere karşı olanlarsa özellikle psonik'dirler. Üstelik, B grubu polisakkaridi insanlar için zayıf mmünojenik'dir (23). Meningokokların polisakkaritleri de antikor luşumunu stimüle edebilir; bu özellik, hemaglütinasyonla gösterilmiştir. Saflaştırılmış dış membran proteini ise, insan için zayıf immünojen olarak bulunmuştur (24).

Soin yıllarda, sıvı ortamlarda yapılmış olan MC kültürlerinden lde edilen, protein ve lipopolisakkaritlerinden arındırılmış, yüksek olekül ağırlıklı polisakkaritler kullanılarak aşılar hazırlanmıştır. ve C gruplarına karşı hazırlanmış polisakkarit aşıarı ve bunların arması, yılardanberidir başarı ie kullanılmaktadır. Son zamanlara bir de tetravalan aşı geliştirilmiştir. (A, C, Y, W 135) Aşılamadan onra bakterisit antikorlarda % 90 vak'ada 4 katı veya daha fazla ükselme meydana gelmektedir. Bu, 7 yılda yavaş kaybolur. B rubunun kapsül polisakkaridi ise bağışıklayıcı değildir. Son zamanarda değişik yöntemler kullanılarak bu tipe karşı da aşı hazırlanasına çalışılmaktadır (24).

Menengokoklar için ilginç olan noktalardan biri de, hastalığın tedavisi için etkin olan ilâçlardan penicillin'in taşıganlığın kaldırılmasında bir yararının olmayışıdır. Bu iş için ilâç, kendisine karşı dirençli suşlar çıkıncaya kadar, sülfonamidler idi. Minocycline ve rifampicin'in taşıgan adedini azalttığı gösterilmiştir Ancak, bu ilâçlar sulfonamidlerin yerine alamamışlardır. Norveç'de ev-içi temaslarda yüksek risk gurubuna giren kimselerin korunmaları için penicillin, rifampicin ve minocyoline kullanılmıştır (25). Buradaki düşünce fulminan vak'alarda hastalık ortaya çıkmadan penicillin'le tedaviyi başlatmaktadır. Zira, hastalık başladıktan sonra uygulanacak penicillin bazen gecikmiş olabilmekte ve hastayı kurtaramamaktadır. Böyle bir durumda, kaybedilmiş vak'a için endeks vak'anın tanımlanmasından sonraki bir hafta süresince penicillin uygulanmış olan idi enfeksiyonun gelmeyeceği iddia edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. U. S' Department of the Army, the Navy and the Air Force, Washington, D. C. Meningococcal Disease, 22 Mart 1976.

2. Zollinger, W D ve ark.: Outer-memrane protein and lipopolysaccharide serotyping of Neisseria meningitidis by inhibition af a solid-phase radioimmunoassay, İnfect. İmmun 18: 424, 1977.

3. Fransch, C. E.: Role of protein serotype antigens in prouecuion against disease due to Neisseria meningitidis, J İnfect. Dis. 136: Suppl S 84, 1977.

4. Broud, D D. ve ark.: Heterogeneity of serotypes of Neisseria meningitidis that cause endemic disease, J. İnfec Dis 140: 465, 1979.

5. Mulks, M H. ve ark.: IgA protease production as a characteristic distinguishing pathogenic from harmless Neisseriaceae, New Engl. J. Med. 299: 973, 1978.

6. Davis, C. E ve ark.: Role of mrningococcal endotoxin in meningococcal purpura, J. Exp. Med. 140: 159, 1974.

7. Devoe, I W ve ark.: Release of andotoxin in the form of cell well blebs during in-vitro growth of Neisseria meningitidis, J. Exp. Med. 138: 1156, 1973.

8. Johnson, K G be ark: Cellular and free lipopolysaccharides in some species of Neisseria, Can. J Microbiol. 21: 1969, 1975.

9. Bokisch, V A ve ark: İsolation of a fragment (C3a) of the third component of human complement containing anaphylatoxin and chemotactic activity and description of an anaphylatoxin inactivator of human serum J. Exp. Med. 129: 1109, 1969.

10. Zimmerman, T.S. ve ark: Blood coagulation initiation by a complementmediated pathway. J. Exp Med 134: 134, 1601, 1971.

11. Punsalang, A. P ve ark: Role of pili in the virulence of Neisseria gonorrhoeae, İnfect. İmmun 8: 255, 1972.

12. Gold, R M L ve ark: İmmune response of human infants to bolyaccharide vaccines of groups A and C Neisseria meningitidis, J. İnfect. Dis 136: suppl S 31, 1977

13. Tramont, E, C, ve ark.: Cross-reactivity of Neisseria gonorrhoeae and Neisseria meningitidis and the nature of antigens involvel in the bactericidal reaction J. İnnfect. Ds. 130: 240, 1974,

14. Schoolnik, G, K. ve ark: Gonococci causing disseminated gonococcal infection are resistant to the bactericidal actibon of normal numan sera, J. Clin. İnvest. 58: 1163, 1976.

15. Hildebrandt, ve ark,: Neisseria gonorrhoeae acquire a new principal outer membrane protein when transformed to resistance to serum bactericidal activity, İnfect. İmmun. 20: 267, 1978,

16. Roberts, R, B.: The interaction in-vitro between group B menningococci and rabbit polymorphnuclear leucocytes. Demonstration of type specific opsonins and bactericidins, J, Exp, Med. 126: 795, 1967.

17. Holten, E.: İmmunity to Meningococci. Antigens and Host defence, NIPH. Ann 3/2: 65, 1980.

18. Froholm, L, O,: Review of meningococcal baccines with emphasis on possible immunoprophylaxis of griup B disease, NIPH Ann. 3/2: 67, 1980.

19. Berger, U. ve ark: Untersuchungen über die Meningokokhentragerquote im Hinblick auf alter und Geschleht, Z. Mikrobiol. İmmunol, 155: 192, 1970.

20. Gold, R, ve ark: Carriage of Neisseria meningitidis and Neisseria lactamica in infants and children, J. İnfect Dis 137: 112, 1978.

21. Goldschneider, I, ve ark: Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity, J. Exp, Med. 129: 1327, 1969.

22. Gotschlich, E, ve ark: Human immunity to the meningoccoccus. IV. İmmunogenicity of group A and group B meningococcal polyaccharides in human voluteers, J, Exp, Med 129: 1367, 1969.

23 Fransch, C. E, ve ark: Protection against group B meningococcal disease. I, Comparison of group specific and type-specific protection in the chick embryoomodel, J. Exp. Med. 144: 319, 1976.

24. Wyle, F, A. ve ark: İmmunologic respons eof man to group B meningococcal polysaccharides, J. İnfect. Dis. 126: 514, 1972.

25. Artenstein, M. A.: Prophylaxis for meningococcal disease, J, Amer, Med. Assoc 231: 1035, 1975.