**7. januar 2012 – ordinær**

**Opgave 3.**

Uhensigtsmæssig brug af antibiotika kan føre til udvikling af resistente bakterier.

1. **(a)  Beskriv mulige genetiske årsager til resistensudvikling og angiv mindst tre ændringer i bakteriecellens metabolisme eller struktur, som medfører antibiotikumresistens.**

Den genetiske overførsel af resistens og dermed resistensudvikling hos bakterier, kan foregå ved transformation, transduktion, transposition og konjugation. De hyppigste genetiske elementer ved disse overførsler er plasmider. Plasmider kan overføre multiple resistensfaktorer(store plasmider), og koder for resistens mod mange antibiotika samtidigt. Denne overførsel kan ske på tværs af arter og mellem gramnegative og grampositive bakterier, samt foregår ude i naturen og i normalfloraen på slimhinder og hud.

**Transformation:** Bakteriecellerne kan optage fritliggende genetisk materiale fra miljøet. Det genetiske materiale stammer fra døde bakterier, som ved død, frigiver deres DNA til miljøet. Efter at bakterien har optaget disse gener, betegnes den som *kompetent.* Bakterier kan være kompetente af natur eller blive induceret til kompetence. Udviklingen af kompetence kræver *quorum sensing,* som kodes af generne comC, comD, comE. Transformation er til overførsel af penicllinresistensgener i mundhulen.

**Transduktion**: Ved transduktion overføres genetisk materiale imellem bakterier vha. *bakteriofager.* Bakteriofager kan overleve uden for ”vært-bakterien” fordi den er omsluttet af en proteinkappe. Proteinkappen beskytter således det genetiske materiale. Bakteriofager kan lysere bakterier og optage deres genetiske materiale, sætte det ind i deres eget DNA, og derefter videregive det til andre bakterier – derved sprede resistensgener.

**Transpostion:** Transposition sker inden for den enkelte bakteriecelle, hvor overførslen sker via. et transposon. Overførslen sker fra et plasmid til kromosom, intracellulært. 🡪 (S. mutans og A. Actinomycetemcomitans)

**Konjugation:** Ved konjugation overføres plasmidbårent genetisk materiale fra bakterie til bakterie, via. direkte cellekontakt igennem sexpili. Overførslen sker kun den vej, og donorcellen beholder altid en kopi af det overførte resistensgen/plasmid – og forbliver dermed resistent. Konjugation har en lille specificitet, hvorfor denne mekanisme ofte er årsag til spredning af antitbiotikaresistens. Denne resistens udvikling ses ofte i normalfloraen i tarmen, svælget og hud, pga. stor bakterietæthed.

**Angiv tre ændringer i bakteriecellens metabolisme/struktur:**

**Inaktivering af antibiotikum** – Enzymer som kan spalte penicillin direkte (bakterier som prod. **betalaktamase**, som nedbryder betalaktam-ringen i penicllin).

Eksempelvis β-lactamase, som nedbryder den aktive (kvadratiske) β-lactam-ring i β-lactam-agenter såsom penicillin. β-lactam-ringen binder normaltvis til penicillin-bindende-proteiner (såkaldte PBP’er) og forhindrer således disse i faciliteringen af peptidkrydsbindinger mellem kulhydrater i bakteriecellens peptidoglycanlag. Således svækkes cellevæggen i bakterien, som nu ude af stand til at holde vand ude pga. højt intracellulært osmotisk tryk og svækket cellevæg, opsvulmer og brister.   
Ved enzymatisk nedbrydning af β-lactam-ringen, faciliteret ved nævnte enzym, β-lactamase, er penicillinen (eller anden β-lactam-agent) ufunktionsdygtig.

**Ændring i receptorer** - Mutationer i cellemembranen, således at der sker en ændring af **PBP** og derved kan penicillin ikke binde sufficient nok på bakterien.

**Ændring af permeabilitet** – bakterierne ændre permeabiliteten af cellevæggen og kan fx pumpe antiobiotika ud igen – øget efflux. Eller kan den også ændre porin-proteiner, således at antibiotikaen ikke kan/har sværere ved at trænge igennem.

1. **(b)  Hvilke tiltag anvendes for at reducere udvikling og spredning af resistente bakterier?**

For det første skal man tage prøver, for at klarlægge om hvorvidt sygdomsudbruddet skyldes bakterier, eller fx svampe eller vira. Samtidig skal man ved disse prøver se, om hvorledes det er muligt at finde frem til de bakterier som har forårsaget sygdomsudbruddet. Således kan man give mere ”specifik” antibiotika mod sygdommen. Derved kan man samtidig, i de fleste tilfælde, undgå brugen af bredspektret antibiotika. Et markant overforbrug af bredspektret antibiotika vil føre til øget multiresistens. Derudover er det vigtigt at bruge ”gamle” præparater, og på den måde undgå et overforbrug af nye præparater og dermed større mulighed for resistens for dette. Der skal foretrækkes antibiotika som giver minimal påvirkning af normalfloraen på slimhinder og hud, idet det tit r normalflora som udvikler resistens, og senere hen videregive denne resistens til en patogen bakterie.

**Opgave 4.**

Såvel subgingivale plakbakterier som værtsorganismens reaktion på disse bakterier er af betydning for udvikling af marginal parodontitis.

1. **(a)  Redegør for bakterieegenskaber, som er medvirkende til nedbrydning af det parodontale væv.**

Ved marginal parodontitis skelner der mellem den direkte og indirekte vævsdestruktion.

Den direkte vævsdestruktion skyldes bakteriernes egenskaber, som eks. ennzym aktivitet og udskillelse af **cytotoksiske stoffer**, herunder **kollagenase** fra fx P. gingivalis (gram negativ anaerob kokkoidstav, besidder antifagocytisk kapsel = unddragelse af værtsforsvaret), P. Intermedia (gram negativ anaerob kokkoidestav) og A.A (korte stave, virulensfaktor som leukotoxin = unddragelse af værtsforsvaret). Derudover er der **aminopeptidaser, decarboxylaser og deaminser** som nedbryder proteiner. Fra bakterierne i det røde kompleks, udskilles **gingipainer,** som udover kollagen nedbrydning også kan nedbryde immunoglobuliner, komplement og andre proteiner. Udover det er der enzymer som nedbryder bindevævets grundsubstans samt fosfolipider som nedbryder cellernes cytoplasmamembran.

Fosfataser: nedbryder knogle

Hyaloronidaser og gelatinaser: nedbryder grundsubstans i bindevævet

Der indgår desuden **toksiner** fx leukotoxin, endotoksin (LPS), epitheliotoksin og fibrobasthæmmere – dannes af A.A, C. rectus, P. gingivalis, P.intermedia

Den indirekte vævsdestruktion opstår som følge af inflammation og de immunpatologiske reaktioner, der udløses af massiv tilstedeværelse af mikroorganismer i det gingivale område.

1. **(b)  Nævn bakteriearter, som menes at være af betydning for udvikling af kronisk marginal parodontitis, hurtigt progredierende parodontitis hos voksne, juvenil parodontitis og akut nekrotiserende parodontitis.**

Kronisk marginal parodontitis: Det er bakterier primært fra det orange kompleks – **Prevotella (**ubevægelig kokkoide korte stave, gram negativ, danner kollagenase og nogle lavmolekylære organiske syrer, producerer endotoksiner epithliotoksin og fibroblast hæmmere, flest arter har kapsel) (P. Intermedia), **Campylobacter (**bevægelige, korte og kommaformede)**,** Enterococcus, **Fussibacterium** S. constellatus, E. nodatum

Hurtigt progredierende parodontitis voksne: Bakterierearter primært fra det røde kompleks – P. gingivalis, T. forsythia, T. denticola

Juvenil parodontitis: Aggregatibactor actinomycetemcomitans serotype b (høj leukotoxinproduktion).

Akut nekrotiserende parodontitis: Fusobakterium og Spirokæter (bevægelige skrueformede, fementere kulhydrater, proteolytisk pga gingipainlignende aktivitet)

**20. februar 2012 – reeksamen**

**Opgave 3.**

1. **a)  Hvad er den hyppigste årsag til resistensudvikling hos Staphylococcus aureus stammer**?

S. Aureus kan producere Beta-laktamase, som nedbryder betalaktam-ringen i penicillin hvorved penicillin mister dets funktion. PBP (sørger for peptidkrydsbinding mellem kulhydrater) er et vigtigt enzym ifm. syntesen peptidoglycaner, og dermed syntesen af cellevægen. Hvis penicillin binder sig til PBP, vil PBP derfor inaktiveres og dette resulterer i en svægere cellevæg som ikke kan modstå det osmotiske tryk og kan derved briste (bakteriocid effekt). Samtidig kan S. Aureus ændre konformatinen af receptorerne, PBP, og således forhindre penicillin i overhovedet at binde på bakterien – og på den måde opretholde cellevægssyntesen(syntesen af peptidoglykaner).

Den genetiske overførsel af resistens og dermed resistensudvikling hos bakterier, kan foregå ved transformation, transduktion, transposition og konjugation. De hyppigste genetiske elementer ved disse overførsler er plasmider. Plasmider kan overføre multiple resistensfaktorer(store plasmider), og koder for resistens mod mange antibiotika samtidigt. Denne overførsel kan ske på tværs af arter og mellem gramnegative og grampositive bakterier, samt foregår ude i naturen og i normalfloraen på slimhinder og hud.

**Transformation:** Bakteriecellerne kan optage fritliggende genetisk materiale fra miljøet. Det genetiske materiale stammer fra døde bakterier, som ved død, frigiver deres DNA til miljøet. Efter at bakterien har optaget disse gener, betegnes den som *kompetent.* Bakterier kan være kompetente af natur eller blive induceret til kompetence. Udviklingen af kompetence kræver *quorum sensing,* som kodes af generne comC, comD, comE. Transformation er årsag til overførsel af penicllinresistensgener i mundhulen.

**Transduktion**: Ved transduktion overføres genetisk materiale imellem bakterier vha. *bakteriofager.* Bakteriofager kan overleve uden for ”vært-bakterien” fordi den er omsluttet af en proteinkappe. Proteinkappen beskytter således det genetiske materiale. Bakteriofager kan lysere bakterier og optage deres genetiske materiale, sætte det ind i deres eget DNA, og derefter videregive det til andre bakterier – derved sprede resistensgener.

**Transpostion:** Transposition sker inden for den enkelte bakteriecelle, hvor overførslen sker via. et transposon. Overførslen sker fra et plasmid til kromosom, intracellulært. 🡪 (S. mutans og A. Actinomycetemcomitans)

**Konjugation:** Ved konjugation overføres plasmidbårent genetisk materiale fra bakterie til bakterie, via. direkte cellekontakt igennem sexpili. Overførslen sker kun den vej, og donorcellen beholder altid en kopi af det overførte resistensgen/plasmid – og forbliver dermed resistent. Konjugation har en lille specificitet, hvorfor denne mekanisme ofte er årsag til spredning af antitbiotikaresistens. Denne resistens udvikling ses ofte i normalfloraen i tarmen, svælget og hud, pga. stor bakterietæthed.

1. **b)  Giv eksempler på bakterier i subgingival plak ved marginal parodontitis, hvor denne resistenstype er udviklet?**

**Beta-latamase produktion:** hyppigst i prevotella, stafylokokker spp., fusobacterium nucleatum, gram-negative stave, bacillus spp., peptostreptoccous spp., P. acnes

**Opgave 4.**

**Redegør for ætiologiske sammenhænge og risikofaktorer for marginal parodontitis**

Den mikrobiologiske aspekt! - **virulensfaktorerne** for de specifikke bakterier som er med i den plak som udvikler parodontitis - **direkte vævsdestruktion** (gerne nævne indirekte vævsdestruktion)

LPS

Ved marginal parodontitis skelner der mellem den direkte og indirekte vævsdestruktion.

Den direkte vævsdestruktion skyldes bakteriernes egenskaber, som eks. ennzym aktivitet og udskillelse af **cytotoksiske stoffer**, herunder **kollagenase** fra fx P. gingivalis (gram negativ anaerob kokkoidstav, besidder antifagocytisk kapsel = unddragelse af værtsforsvaret), P. Intermedia (gram negativ anaerob kokkoidestav) og A.A (korte stave, virulensfaktor som leukotoxin = unddragelse af værtsforsvaret). Derudover er der **aminopeptidaser, decarboxylaser og deaminser** som nedbryder proteiner. Fra bakterierne i det røde kompleks, udskilles **gingipainer,** som udover kollagen nedbrydning også kan nedbryde immunoglobuliner, komplement og andre proteiner. Udover det er der enzymer som nedbryder bindevævets grundsubstans samt fosfolipider som nedbryder cellernes cytoplasmamembran.

Fosfataser: nedbryder knogle

Hyaloronidaser og gelatinaser: nedbryder grundsubstans i bindevævet

Der indgår desuden **toksiner** fx leukotoxin, endotoksin (LPS), epitheliotoksin og fibrobasthæmmere – dannes af A.A, C. rectus, P. gingivalis, P.intermedia

Den indirekte vævsdestruktion opstår som følge af inflammation og de immunpatologiske reaktioner, der udløses af massiv tilstedeværelse af mikroorganismer i det gingivale område.

**1) Kolonisering af den parodontale poche:** Bakterierne har pili, lange fibre eller kapsler →adhærerer bedre til tandoverfladen

**2) Deling i pochen:** vækstfaktorerne stammer fra værten.

**3) Unddrage lokale værtsforsvar:** Flere bakterierarter har **IgA1-protease** aktivitet→ spalter vævets-IgA→ øget inflammation. Dernæst **hæmmes IgG**→ aktivering af komplementsystemet hæmmes. Bakterier med **kapsler→ modstår celledestruktion**. Flere **hæmmer polymorfkærnede leukocyters** funktion (= laver kemotaksi, fagocytose og celledrab). Bakterier med **katalase- og superoxiddismutase** aktivitet hæmmer det ilt-afhængige celledrab via hæmning af brintperoxid. **Fibrinolysin** der nedbryder fibrin → bakterierne lettere kan invadere vævet.

**4) Egenskaber, der bevirker vævsdestruktion:**

1)Direkte vævsdestruktion = enzymer og cytotxiske stoffer. Fx kan bakterier **stoppe** **kollagenase og trypsin-lignende enzym hæmmere** → øget ***kollagenaseaktivitet → øget vævsdestruktion***. **Hyaluronidase og kondroitinsulfatase** → nedbryder bindevævets grundsubstans. **Fosfataser/fosforlipaser** → øger knoglenedbrydningen. **Leukotoxin** → ødelægger leukocytter og monocytter. Ved nedbrydning af svovlholdige aminosyre dannes H2S, methylmercaptan og indol→ dårlig lugt! Husk pH i gingivalvæsken stiger når inflammationen forøges.

2) Indirekte vævsdestruktion = opstår som følge af inflammation og de immunpatologiske reaktioner, der udløses af massiv tilstedeværelse af mikroorganismer i det gingivale område.

**7. januar 2013 – ordinær**

**Opgave 3.**

Ukritisk anvendelse af antibiotika ved behandling af infektionssygdomme, herunder sygdomme i mundhulen, kan resultere i omfattende resistensproblemer.

* **Gør rede for de principielle overvejelser vedrørende brug af antibiotika.**
* For det første skal man tage prøver, for at klarlægge om hvorvidt sygdomsudbruddet skyldes bakterier, eller fx svampe eller vira. Samtidig skal man ved disse prøver se, om hvorledes det er muligt at finde frem til de bakterier som har forårsaget sygdomsudbruddet. Således kan man give mere ”specifik” antibiotika mod sygdommen. Derved kan man samtidig, i de fleste tilfælde, undgå brugen af bredspektret antibiotika. Et markant overforbrug af bredspektret antibiotika vil føre til øget multiresistens. Derudover er det vigtigt at bruge ”gamle” præparater, og på den måde undgå et overforbrug af nye præparater og dermed større mulighed for resistens for dette. Der skal foretrækkes antibiotika som giver minimal påvirkning af normalfloraen på slimhinder og hud, idet det tit r normalflora som udvikler resistens, og senere hen videregive denne resistens til en patogen bakterie.

Smal/bred

Tidsafhængigt - koncentrationsafhængig

Bivirkninger - biologiske/allergiske/toxiske

blanidngsflora i mundhulen hvorfor det typisk ikke kun er én specifik bakterie som er årsag til sygdom (som det fx ellers er ved fx madforgiftning (e coli) derfor er man hyppigt nødt til at bruge bredspektret antibiotika.

* **Nævn de væsentligste punkter i en hensigtsmæssig antibiotikapolitik i**

**forbindelse med forebyggelse af resistensproblemer.**

- Brug smalspektret hvor det kan lade sig gøre.

- Bruge gamle præparater frem for nye for at undgå resistens.

- Antibiotikas farmakokinetiske egenskaber (**lægemidlers optagelse, metabolisme, fordeling og udskillelse i den organisme som de indgives i**) – kan påvirke normalfloraen som derved bliver svækket. Det er typisk i normalfloraen hvor resistens udvikles og herfra videregive denne til patogene bakterier.

* **Beskriv hvorledes tandlæger kan forebygge spredning af multiresistente**

**methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) på tandklinikken.**

1. **Korrekt håndhygiejne**

Først er det vigtigt at der udføres korrekt udført håndhygiejne. Udføres før og efter kontakt med patienten. Hånddesinfektion udføres tillige før rene procedurer og efter urene procedurer, samt efter brug af handsker. Hvis hænderne er synlige urene, eller fugtige, skal der først udføres håndvask. Det fjerner transient (opsamlet/midlertidig) mikroflora. Hvis hænderne er synlige rene og tørre, er hånddesinfektioner tilstrækkeligt. Hånddesinfektionen foretages med 2 mL 70-85% ethanol helt med hudplejemiddel (glycerol) og skal holdes fugtig i min. 30 sek. Indtil hænderne igen er tørre. Hånddesinfektionen er langt mere effektiv når det kommer til at dræbe patogene mikroorganismer (herunder MRSA), det er mere skånsomt mod huden og hurtigere end håndvask.

1. **Anvendelse af personlige værnemidler**

Medicinske engangshandsker og væskeafvisende engangskittel med tilsluttende ærmer(kasseres efter brug). Anvendes ved al direkte kontakt med patienten, altså både blod, saliva, og direkte kontakt med huden. Derudover er det direkte kontakt med instrumenter, udstyr og inventar som har været i kontakt med pt. samt affald fra behandling. Dette gælder både for tandlæger, klinikassistenter samt evt. rengøringsfolk som bevæger sig på den pågældende klinik. Ved al kontakt ifm med pt. med luftvejsinfektioner som følge af MRSA skal der altid anvendes kirurgisk maske.

1. **((Vask af kliniktøj))**
2. **Rengøring, desinfektion og sterilisation af udstyr, instrumenter og inventar**

* Røntgenfotografering foregår om muligt på lokal klinik. Røntgenapparat afdækkes med ”stor badehætte”. Ikke afdækkede områder i røntgenrum rengøres og overfladedesinficeres med ethanol (70-85%) umiddelbart efterfølgende
* Efter behandling udføres først rengøring og derefter overfladedesinfektion med ethanol (70-85%) af unit og alle overflader på klinikken/i den berørte behandlingsenhed (ikke gang og venteværelse)
* Instrumenter og udstyr anvendt under behandlingen bringes til skyllerum og placeres i opvaskemaskine af den assisterende klinikassistent (iført overtrækskittel og handsker) – herefter behandles instrumenter mv. som vanligt
* Almindeligt affald samt overtrækskittel og handsker bortskaffes som almindelig dagrenovation umiddelbart efter behandlingen

**Opgave 4.**

Forklar de tre plakhypoteser og vurder disse i forhold til sygdommene gingivitis, kronisk marginal parodontitis og aggressiv marginal parodontitis.

**Uspecifikke plakhypotese:** Hele mikrofloraen, altså alle de tilstedeværende bakterier, som forårsager sygdom. Denne kobles typisk op på ***Gingivitis***, hvor det er mere mængden af bakterier som findes i mikrofloraen, end det er de specifikke bakterier, i sig selv – der forårsager sygdom.

**Specifikke plakhypotese**: Det er bestemte bakterier man mener der forårsager sygdom. Antiseptiske midler bliver induceret på dette grundlag.

**Den økologiske plakhypotese:** Den økologiske plakhypotese lægger vægt på, at det er forholdene som er afgørende. Altså vil det ses som et skift i ligevægten af den permanente mikroflora. Fx vil et øget sukkerindtag skabe favorable forhold for aciduriske/acidogene bakterier, hvilket medfører ændring i pH – pH bliver mere surt.

Ved kronisk marginal parodontitis er det bakterier fra det orange kompleks som primært er tilstede. Ved aggressiv marginal parodontitis er det især P. Gingivalis som er tilstede. Altså har er der ved kronisk/aggressiv marginal parodontitis tale om den ***specifikke plakhypotese***, da der er tale om specifikke bakterier, som er tilstede ved sygdomsforløb.

**Den økologiske plakhypotese** kan derimod kobles op på overgangen mellem gingivitis og aggressiv/kronisk marginal parodontitis. En stigning i plakmængden kan først og fremmest forårsage en inflammation af gingiva, hvilket samtidig fører til en stigning i mængden af gingivalvæsken fra 1 µl til ca. 12-20 µl. Den øgede mængde gingivalvæske giver en øget ernæring til bakterierne samt et lavere redox potentiale. Hermed sker der en udvikling af gramnegative og obligat anaerobe bakterier, der dominerer mikrofloraen på bekostning af andre bakterie. Således er der sket et skifte i økologien mod mere sygdomsfremkaldende forhold.

NÆVN BAKTERIER-KOMPLEKSER + BETYDNING/INDHOLD

**20. februar 2013 – reeksamen**

**Opgave 4.**

1. **Gør rede for forskellene mellem bakterielle ekso- og endotoksiner.**

Toksiner er biologiske våben som bakterier bruger mod andre levende organismer. Både ekso- og endotoksiner betegnes som en direkte vævs-destruktion.

**Eksotoxiner** er proteiner som produceres af både gram-positive og gram-negative bakterier. Eksotoxiner produceres i bakterien hvorefter det typisk secerneres ud i omgivelser – eller i visse tilfælde direkte ind i værtscellen. Meget stabile overfor varme. Har høj toksisk effekt. Specifikke til en bestemt målcelle. Typisk IKKE feberproducerende.

**Endotoxiner:** Integreret i bakteriers cellevægge og frigives hovedsageligt fra døde (gram-negative) bakterier. Ikke så stabile overfor varme. Moderat toksisk effekt. Endotoxiner er ikke specifikke. Normalt feber producerende.

1. **Angiv de tre hovedtyper af eksotoksiner samt det vigtigste endotoksin.**

Eksotoxiner inddeles i 3 typer;

* **Superantigener:** stimulerer T-celler til at udskille en overdreven mængde af cytokiner. Fx S. Aureus(enterotoxin)
* **Pore dannende:** ødelægger værtscellens cellemembran og former kanaler i cytoplasmamembranen. Fx ***S. Aureus***(leukocidin-rammer leukocytter), ***A.A*.(**leukotoxin-rammer leukocytter) (E-coli)
* **Penetrerende:** et såkaldt A-B toksin, da de består af to subunits.B-subunit genkender og binder til en bestemt host-cell receptor hvor A-subunit er den som har celleskadende kapacitet. Kan penetrere cellemembranen og dræber samt deregulerer cellen intracellulært fra. ***C. tetani og Salmonella dysenteriae***

Det vigtigste endotoksin er LPS, som er inkorporeret i gram-negative bakteriers cellevæg(ydre membran). LPS’s hovedfunktion er at stimulere inflammation. Dette sker på følgende måde; LPS kan aktivere den alternative pathway i komplementsystemet. Lipid A vil interagere med makrofager, som vil frigive cytokiner. LPS kan også aktiverer plasminogen (Hageman faktor). Derudover er både peptidoglykaner og teichosyrer endotoksiner – disse er mindre potente end LPS.

1. **Beskriv endotoksins kemiske struktur samt stoffets væsentligste biologiske funktioner.**

Endotoksin er opbygget af 3 dele: Lipid A, O-kæde(lang liniær polysakkarid af 50-100 gentagene sukkerenheder) samt en polysakkarid kerne. Lipid A er apoptose associceret – feber og chok. Polysakkarid kernen er den samme for alle typer bakterier. Derimod er O-kæden/antigen associeret med immunologisk specificitet/respons, hvilket varierer fra bakterie til bakterie. Således bruger man O-kæden til at specificere/inddele bakterier i forskellige serotyper.

**Opgave 5.**

1. **Redegør for sammensætningen af gingival plaque ved henholdsvis sunde gingivale forhold, gingivitis og marginal parodontitis.**

Sunde gingivale forhold:

Ved sunde gingivale forhold ses der næsten ikke nogen bakterier. Dette skyldes at gingivalvæsken, på trods af det lille flow her under sunde forhold, skylder og derved renser tandkødslommen for bakterier. De bakterier som dog findes, vil primært være domineret af aerobe gram-positive stave og kokker -80-90% og i mindre grad gram-negative stave og anaerobe bakterier (10-20%).

Gingivitis:

Her vil der ske en ændring i miljøet, hvilket vil medfører en ændring i mikrofloraen. Der vil ske adhærering af bakterier på tandoverfladen hvorved en inflammation opstår. Som respons på denne inflammation vil der ske kardilation, øget celle-migration samt et øget gingival exudat flow. Selvom der sker en øgning i det gingivale exudat flow, vil det ikke være tilstrækkeligt til at rengøre tandkødslommen for bakterier. Fordelingen af bakterien ved gingivitis er nu mere ligeligt fordelt mellem gram-positive og gram-negative bakterier samt anaerobe bakterier (dog få gram-negative kokker). De mest gram-positive bakterier er orale streptokokker samt Actinomyces spp. – begge fakultative og anaerobe. Dominerende for de gram-negative, anaerobe bakterier er; veilonella, fusobacterium og prevotella.

Marginal parodontitis:

Ved marginal parodontitis ses en øget inflammation samt parodontal vævsdestruktion. Her ser man et fuldstændigt skifte i bakteriefloraen. Nu er forholdene mere domineret af gram-negative stave og kokker samt anaerobe bakterier og i mindre grad af gram-positive kokker (5-10%) samt gram-positive stave(10-20%). Det er typisk bakterier fra det orange kompleks; ***Prevolla*** (P. intermedia, P. nigrescens, P. micra), **Fusibacterium nucleatum, *Campylobacter(***C. rectus, C. gracilis) samt ***E.nodatum og s. constellatus.*** Hvis den marginale parodontitis udvikler sig til en aggressiv parodontitis er der også bakterier fra det røde kompleks;  ***P. gingivalis, T.forsythia, T.denticola.***

Kronisk marginal parodontitis: Det er bakterier primært fra det orange kompleks - **Prevotella** (P. Intermedia), **Campylobacter,** Enterococcus, **Fussibacterium** S. constellatus, E. nodatum

Hurtigt progredierende parodontitis voksne: Bakterierearter primært fra det røde kompleks – P. gingivalis, T. forsythia, T. denticola

Juvenil parodontitis: Aggregatibactor actinomycetemcomitans serotype b.

Akut nekrotiserende parodontitis: Fusobakterium og Spirokæter

1. **Angiv og beskriv effekten af de bakterielle virulensfaktorer i plaquen, der har betydning for udviklingen af marginal parodontitis.**

godt at nævne overordnet, ligesom herunder. Men også hvilke virluensfaktorer som er specielt specifikke for de bakterier som er kendetegnet for den biofilm som har med parodontitis at gøre – altså kollagenaser(vævsnedbrydning), hyruolunsyre(vævsnedbrydning), fosfataser(knoglenedbrydning).

Parodontale patogener har deres virulensfaktorer tilfælles. Virulensfaktorer gør det muligt at fortsætte udviklingen er parodontitis. Virulensfaktorerne er som følger:

**Kolonisation:**

Her kræves det at bakterien er i stand til at overvinde værtens fysiske og kemiske barriere. Kolonisationen foregår ved adhæsion via adhæsiner. ***Adhæsionen*** inddeles i to typer: ***specifik*** og ***uspecifik***, som videre kan inddeles. ***Specifik adhæsion*** indebærer ***fimbrial*** adhæsion, hvor pili binder til overfladereceptorer på epithelceller samt ***non-fimbrial*** adhæsion, hvor det er binding via glycolayx(kapslen) eler lipoteichosyre. Denne type binding kan også binde bakterier til hinanden – co-agregation. Non-fimbriale er stærkere end de fimbriale.

De ***uspecifikke*** adhæsioner kan opdeles i ionbindinger og kapsel. Iobindinger er van der waals samt hydrofobe bindinger. Kapsel (slimet) klistrer til værtscellen.

**Multiplikation:**

Vigtigt for multiplikation hos bakterierne er, at der er gode forhold for bakterierne til at dele sig. Disse forhold indebærer tilstrækkeligt tilførsel af ***nærringsstoffer*** 🡪 ***essentielle for vækst.*** Samtidig er det vigtigt for bakterierne at det ***lokale miljø*** er optimalt🡪 pH, Temperatur, osmolaritet, tilgængelige ioner (fx Calcium og Jern). Fx kræver Porphyromonas spp. og prevotella spp. ***Hæmin*** og ***Vitamin K*** for vækst.

**Invasion:**

***Uspecifik – vævet:*** brud på hud eller slimhinde eller kolonisation af en vævsoverflade, som fører til inflammation 🡪 og dermed brud i den mekaniske barriere. Invasionen kan fortsætte helt ind til blodkarrene hvorfra patogenet yderligere kan spredes.

***Specifik – celler:*** Bakterien indleder et angreb via overflade proteiner (invasiner) mod en non-fagocyterende værtscelle, hvorved bakterien optages heri. Inde i værtscellen vil bakterien næres i cytoplasmaet, indtil værtscellen ødelægges og bakterien spredes.

**Aktivering og unddragelse af immunforsvaret**

Nogle bakterier kan lave nogle toksiner, der kan angribe eller hæmme forskellige celler og komponenter i immunsystemet.

Det dominerende immunoglobulin i den parodontale poche er IgG. Nogle subgingivale bakterier (P.gingivalis, P.intermedia og Capnocytophaga) kan spalte IgG helt eller delvist vha. IgG proteaser, hvilket også medfører en hæmmet komplementaktivering.

Tilstedeværelse af kapsel som hos P.gingivalis maskerer cellevægens LPS, der normalt aktiverer komplement. Andre bakterier kan nedbryde komplement og også cytokiner, der er vigtige signalstoffer for immunsystemet. Inaktivering af kompliment har også en negativ effekt på de neutofile granulocytters virkning. Kapslen kan også hæmme fagocytose.

Visse bakterier producerer superoxiddismutase og katalase, der nedbryder de fagocyterende leukocytters hydrogenperoxid og superoxid anioner, som de bruger til intracelullært celledrab.

Leukotoksin produceret af nogle bakterier (fx A.actinomecetemcomitans og C.rectus) kan direkte lysere neutrofile granulocytter, monocytter og visse lymfocytter.

Endelig vil bakterier med fibrinolytisk aktivitet (fx P.gingivalis og P. intermedia) undgå værtens forsvar ved at medvirke til spredning af skadelige stoffer i de parodontale væv.

**Vævsdestruktion:**

Ved marginal parodontitis skelner man mellem den direkte og den indirekte vævsdestruktion. Den direkte destruktion af de parodontale væv skyldes bakteriernes egenskaber som fx enzymaktivitet og udskillelse af cytotoksiske stoffer, mens den indirekte vævsdestruktion er en følge af inflammation og de immunpatologiske reaktioner, der udløses af massive tilstedeværelse af mikroorganismer i det gingivale område. Den direkte destruktion initierer formentlig den parodontale sygdom, mens den indirekte er ansvarlig for tabet af parodontalt støttevæv.

Den direkte vævsdestruktion skyldes produktion af:

* Enzymer: kan nedbryde alle parodontale væv. Vigtigst er proteolytiske enzymer som kollagenase fra fx P.gingivalis, P.intermedia og A.actinomycetemcomitans, samt aminopeptidaser, decarboxylaser og deaminaser, der nedbryder proteiner og gingipainer fra rødkompleks bakterierne, der udover kollagennedbrydning også kan nedbryde immunglobuliner, komplement og andre proteiner. Desuden kan nævnes decarboxylaser, hyaluronidaser, kondroitinsulfatase og gelatinaser, der nedbryder bindevævets grundsubstans, fosfolipider, der nedbryder cellernes cytoplasmamembran, fosfataser, der nedbryder knoglevæv og DNAaser samt RNAaser, der hhv. nedbryder DNA og RNA.
* Toksiner: fx leukotoksin, endotoksin (LPS), epitheliotoksin og fibroblasthæmmere, der dannes af A.actinomycetemcomitans, C.rectus, P.gngivalis, P. intermedia og visse Capnocyttophaga og spirokæter.
* Cytotoksiske Metabolitter: Laktat, lavmolekylære organiske syrer, ammoniak, primære aminer, indol og flygtige svovlforbindelser kan også medvirke til vævsnedbrydning.

Nogle bakterier, såsom visse P.gingivalis og Eubacterium arter, findes hyppigt i forbindelse med nekrotisk pulpa og apikal parodontitis bl.a. pga. specielle virulensfaktorer, såsom deres evne til at glide på rodoverflader.

**8. januar 2014 – ordinær**

**Opgave 3:**

1. **Beskriv de bakterielle strukturer, inkl. deres funktion, som er målstruktur for virkningen af følgende grupper af antibiotika: B-laktam antibiotika, makrolider og metronidazol**

***Beta-laktam antibiotika:***

Antibiotika rettet med bakteriernes cellevægssyntese – kræver altså at bakterierne er i vækst. Cellevæggen er bakterieres skelet og beskytter derfor bakteriecellen mod at kollapse, ved påvirkning fra det osmotiske tryk. Cellevægens opbygning er forskellig alt efter om man snakker om gram-positive bakterier eller gram-negative bakterier. I gram-positive bakterier består cellevæggen af en stor mængde peptiodeglykan, lipoteichosyrer og teichosyrer. Ydermere består de gram-negative bakteries cellevæg af en ydre membran, hvor der er indkorporeret LPS, samt et lag af peptidoglykan, tyndere lag end gram-positives.

Beta-laktam antibiotikas funktion er at binde sig på PBP på cellemembranen. PBP er enzymer som er med i udvikling af peptidoglykan, og derfor har de betydning for opbygningen af cellevægen.

Penicillin er opbygget af beta-laktam. Penicillin findes som både smalspektret og bredspektret.

***Smalspektret penicillin*** rammer ***grampostive***, ***anaerobe*** og ***aerobe*** bakterier – fx penicillin G eller V.

***Bredspektret penicillin*** rammer ***gram-positive*** og ***gram-negative*** bakterier – fx ampicillin

***Makrolider:***

Antibiotika som går ind og påvirker ***proteinsyntesen***. Makrolider binder til bakterielle ***70s og 50s ribosomer***. Disse antibiotika kan altså ramme bakterier ligegyldigt om cellen er i vækst eller ej. ***Bakteriostatisk*** i de fleste tilfælde.

Makrolider rammer ***gram-positive*** bakterier. Et eksempel herpå er ***erythromycin***. Hovedindikation for at give makrolider er ***Pneumoni***, forårsaget af S. pneumonia.

***Metronidazol:***

Antibiotika som hæmmer nukleinsyresyntesen. Omdannes intracellulært til det aktive stof, som binder til DNA og hermed ***hæmmer nukleinsyresyntesen.*** ***Bakteriocid*** effekt på ***anaerobe bakterier.*** Virkning er afhængig af, hvor langt over MIC antibiotikakonc. kan komme, altså **koncentrationsafhængigt drab**

Anvendes i visse tilfælde ved aggressiv parodontitis.

1. **Nævn to eksempler på antibiotika tilhørende B-laktam gruppen.**

Penicllin G og Penicillin V – smalspektret penicllin

Ampicilin og amoxicillin – bredspektret penicllin

1. **Angiv to resistensmekanismer overfor B-laktam antiobiotika, og beskriv hvordan bakterierne kan erhverve disse resistensmekanismer.**

Inaktivering af antibiotikum – Enzymer som kan spalte penicillin direkte (bakterier som prod. **betalaktamase**, som nedbryder betalaktam-ringen i penicllin).

Ændring i receptorer - Mutationer i cellemembranen, således **PBP** mindskes og derved kan penicillin ikke binde sufficient nok på bakterien.

Ændring af permeabilitet – bakterierne ændre permeabiliteten af cellevæggen og kan fx pumpe antiobiotika ud igen – øget efflux. Eller kan den også ændre porin-proteiner, således at antibiotikaen ikke kan/har sværere ved at trænge igennem.

Den genetiske overførsel af resistens og dermed resistensudvikling hos bakterier, kan foregå ved transformation, transduktion, transposition og konjugation. De hyppigste genetiske elementer ved disse overførsler er plasmider. Plasmider kan overføre multiple resistensfaktorer(store plasmider), og koder for resistens mod mange antibiotika samtidigt. Denne overførsel kan ske på tværs af arter og mellem gramnegative og grampositive bakterier, samt foregår ude i naturen og i normalfloraen på slimhinder og hud.

**Transformation:** Bakteriecellerne kan optage fritliggende genetisk materiale fra miljøet. Det genetiske materiale stammer fra døde bakterier, som ved død, frigiver deres DNA til miljøet. Efter at bakterien har optaget disse gener, betegnes den som *kompetent.* Bakterier kan være kompetente af natur eller blive induceret til kompetence. Udviklingen af kompetence kræver *quorum sensing,* som kodes af generne comC, comD, comE. Transformation er årsag til overførsel af penicllinresistensgener i mundhulen.

**Transduktion**: Ved transduktion overføres genetisk materiale imellem bakterier vha. *bakteriofager.* Bakteriofager kan overleve uden for ”vært-bakterien” fordi den er omsluttet af en proteinkappe. Proteinkappen beskytter således det genetiske materiale. Bakteriofager kan lysere bakterier og optage deres genetiske materiale, sætte det ind i deres eget DNA, og derefter videregive det til andre bakterier – derved sprede resistensgener.

**Transpostion:** Transposition sker inden for den enkelte bakteriecelle, hvor overførslen sker via. et transposon. Overførslen sker fra et plasmid til kromosom, intracellulært. 🡪 (S. mutans og A. Actinomycetemcomitans)

**Konjugation:** Ved konjugation overføres plasmidbårent genetisk materiale fra bakterie til bakterie, via. direkte cellekontakt igennem sexpili. Overførslen sker kun den vej, og donorcellen beholder altid en kopi af det overførte resistensgen/plasmid – og forbliver dermed resistent. Konjugation har en lille specificitet, hvorfor denne mekanisme ofte er årsag til spredning af antitbiotikaresistens. Denne resistens udvikling ses ofte i normalfloraen i tarmen, svælget og hud, pga. stor bakterietæthed.

**Opgave 4:**

1. **Beskriv den specifikke og den økologiske plakhypotse og vurder disse hypotesers holdbarhed i forhold til sygdommene kronisk marginal parodontitis, juvenil parodontits og aggressiv parodontitiss hos voksne**

**Specifikke plakhypotese**: Sygdomsudviklingen er bestemt af specifikke bakterier i plak der er mere virulent and andre. (Porphyromanas gingivalis og A. actinomycetemcomitans i parodontitis. Mutans streptokokker i caries)

**Den økologiske plakhypotese:** Den økologiske plakhypotese ligger vægt på, at det er forholdene som er afgørende. Altså vil det ses som et skift i ligevægten af den permanente mikroflora. Fx vil et øget sukkerindtag skabe favorable forhold for aciduriske/acidogene bakterier, hvilket medfører ændring i pH – pH bliver mere surt.

Ved **juvenil parodontitis** er det især ***A.A. serotype b***, som er dominerende i mikrofloraen/specifik for mikrofloraen. I dette tilfælde vil den ***specifikke plakhypotese*** altså passe godt, da det netop er den bestemte bakterie, som man mener er årsag til sygdommen.

Ved **aggressiv parodontitis hos voksne** er det især bakterier fra det røde kompleks (P. gingivalis, T.denticola, T. forsythia), som er dominerende i mikrofloraen/specifik for mikrofloraen. I dette tilfælde vil den ***specifikke plakhypotese*** altså passe godt, da det netop er disse bestemte bakterie, som man mener er årsag til sygdommen.

Ved **kronisk marginal parodontitis** er det hovedsageligt bakterier fra det orange kompleks ( Prevotella, Fusobacterium Nucleatum, Campylobacter, Veilonella), der er tilstede 🡪 ***Den specifikke plakhypotese.***

***Den økologiske plakhypotese*** *kan* også kobles op på overgangen mellem gingivitis og aggressiv/kronisk marginal parodontitis. En s***tigning i plakmængden*** kan først og fremmest forårsage en ***inflammation af gingiva***, hvilket samtidig fører til en stigning i mængden af gingivalvæsken fra 1 µl til ca. 12-20 µl. Den øgede mængde gingivalvæske giver en ***øget næring*** til bakterierne, samt et lavere redox potentiale. Hermed sker der en ***udvikling af gramnegative og obligat anaerobe bakterier***, der dominerer mikrofloraen på bekostning af andre bakterie. Således er der sket et ***skifte i økologien*** mod ***mere sygdomsfremkaldende forhold***.

1. **Nævn de bakterielle årsager til vævsdestruktion ved marginal parodontitis**

Ved marginal parodontitis skelner man mellem den direkte og den indirekte vævsdestruktion. Den direkte destruktion af de parodontale væv skyldes bakteriernes egenskaber som fx enzymaktivitet og udskillelse af cytotoksiske stoffer, mens den indirekte vævsdestruktion er en følge af inflammation og de immunpatologiske reaktioner, der udløses af massive tilstedeværelse af mikroorganismer i det gingivale område. Den direkte destruktion initierer formentlig den parodontale sygdom, mens den indirekte er ansvarlig for tabet af parodontalt støttevæv.

Den direkte vævsdestruktion skyldes produktion af:

* Enzymer: kan nedbryde alle parodontale væv. Vigtigst er proteolytiske enzymer som kollagenase fra fx P.gingivalis, P.intermedia og A.actinomycetemcomitans, samt aminopeptidaser, decarboxylaser og deaminaser, der nedbryder proteiner og gingipainer fra rødkompleks bakterierne, der udover kollagennedbrydning også kan nedbryde immunglobuliner, komplement og andre proteiner. Desuden kan nævnes decarboxylaser, hyaluronidaser, kondroitinsulfatase og gelatinaser, der nedbryder bindevævets grundsubstans, fosfolipase der nedbryder cellernes cytoplasmamembran, fosfataser, der nedbryder knoglevæv og DNAaser samt RNAaser, der hhv. nedbryder DNA og RNA.
* Toksiner: fx leukotoksin, endotoksin (LPS), epitheliotoksin og fibroblasthæmmere, der dannes af A.actinomycetemcomitans, C.rectus, P.gngivalis, P. intermedia og visse Capnocyttophaga og spirokæter.
* Cytotoksiske Metabolitter: Laktat, lavmolekylære organiske syrer, ammoniak, primære aminer, indol og flygtige svovlforbindelser kan også medvirke til vævsnedbrydning.

Nogle bakterier, såsom visse P.gingivalis og Eubacterium arter, findes hyppigt i forbindelse med nekrotisk pulpa og apikal parodontitis bl.a. pga. specielle virulensfaktorer, såsom deres evne til at glide på rodoverflader.

**20. februar 2014 – reeksamen**

**Opgave 3:**

1. **Beskriv betydning af normalfloraen hos mennesket**

Normalfloraen består af en blanding af mikroorganismer som har tilpasset sig og er i balance med miljøet i værten. Normalfloraen er ofte den samme som den residente flora. Normalfloraens mikroorganismer har altså tilpasset sig den økologiske niche i mennesket. Den er fordelagtig for mennesket, da den er 1. barriere mod fremmede, forbigående og patogene mikroorganismer (transiente mikroflora, kolonisationsresistens), idet de fremmede patogener skal kæmpe med mikroorganismerne fra normalfloraen om næring etc. Gavnlig for værten og medvirker til fordøjelsen, producerer B- og K-vitamin. Der er forskellige sammensætning og omfang af mikroorgansimer på forskellige lokalisationer.

1. **Angiv den typiske samme nsætning af normalfloraen på kinden (henholdsvis kindens hud- og slimhindeoverfalde)**

Kindens hud: Stafylokokker (hyppigst s. Epididermidis men også S. aureus)

Kindens slimhindeoverfalde: alfa-hæmolytiske streptococcer ( S. mitis og S. salivarius), Neisseria spp. samt Haemophillus spp.

1. **beskriv effekten af henholdsvis hånddesinfektion og håndvask på normalfloraen på huden**

Håndvask har den virkning at fjerne den transiente mikroflora.

Hånddesinfektion har den virkning at den reducere/fjerner i stort omfang normalfloraen, for således at reducere smitteveje ved at dræbe patogene mikroorganismer.

1. **beskriv effekten på normalfloraen af administration af antibiotika**

Normalfloraen vil ved brug af antibiotika undertrykkes/bekæmpes ned. Således opstår der mulighed for at de patogene mikroorganismer (resistente bakterier, vira, svampe osv.) nu har mulighed for at etablere sig, og skabe sygdom. Det er især udtalt ved brug af bredspektret antibiotika. Dette kan fx ses ved brug af tetracyclin, hvor en af bivirkninger kan være der udvikles Candida albicans i munden. Dette kan både komme til udtryk hvis svamp tilføres udefra eller hvis man allerede i forvejen er bærer af svamp. Så får svampen nu gode vækstbetingelser, fordi normalfloraen ikke længere er i stand til at udkonkurrere den.

Det er især normalfloraen som udvikler resistens! Dette kan være farligt da normalfloraen kan overgive sine resistensgener til et pataogen. Dette kan fx s. aureus som giver sit resistensgen videre til S. pneumonia, hvorved pt. vil få Pneumoni.

**Opgave 4:**

1. **beskriv de bakterielle virulensfaktorer, der har betydning for udvikling af henholdsvis caries og marginal parodontitis, samt deres funktion.**

I kolonisationen kræves det at bakterien er i stand til at overvinde værtens fysiske og kemiske barriere. Forgår ved adhæsion via adhæsiner. Plak akkumuleres på tandoverfladen, ved dannelse af pelliklen. I pelliklen vil der være receptorer hvor pioner bakterier binder sig (fimbrial adhæsion), hyppigst streptokokker (S. sanguinis, s. oralis, s. gordonii). Disse streptokokker vil ydermere virke som receptorer for nye bakterier (non-fimbrial adhæsion fx glycolyx og lipoteichosyre) – sekundære kolonisere (coaggregation) 🡪 stretptokkker, actinomyces, neisseria og haemophillus). Med tiden, uforstyrrede forhold samt god næringstilførsel der er essentiel for vækst, binder flere og flere bakterier til plakken. Det lokale miljø vil også være optimal mht. pH, temperatur, osmolaritet og tilgængelige ioner som calcium og jern.

Bakterierne er i stand til at ***fermentere kulhydrater*** til ***lavmolekylære organiske syrer***, som ***sænker plakkens pH***, hvorved der sker en ***demineralisering af tanden***. Nogle af bakterierne er i stand til at danne ***ekstracellulære polysakkarider***, som fungerer som ***energi-og næringsreserve.*** De extracellulære polysakkarider sætter sig på overfladen af biofilmen, hvorved der dannes en ***barriere***. Således skabes ***en tykkere plak*** og derved godt grundlag for ***anaerobe forhold*** i biofilmen. Ved ***nedbrydelse af glukose,*** vil der danne ***pyruvat.*** Under anaerobe forhold vil puryvat omdannes til laktat, og derved vil der forekomme syrligt miljø (pumper dog denne ud og veilonella ”lever” af dennes syre. Bakterierne er altså en ***aciduriske,*** idet ***de kan fortsætte med kulhydrat transport og metabolisme på trods af den lave pH.***

Mange af de orale bakterier i plakken fx s.sanguinis og s. mitis danner ***IgA proteaser,*** som nedbryder ***IgA i spyttet***. Således vil ***bakterierne hverken bindes eller fjernes fra tandoverfladerne, hvorved den bakterielle adhæsion og kolonisation gøres nemmere***. Det vil også medføre hæmning af komplementaktivering.

**Vævsdestruktion:**

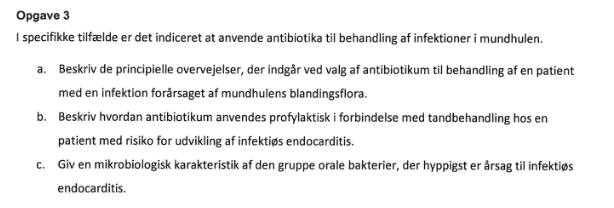
Ved marginal parodontitis skelner man mellem den direkte og den indirekte vævsdestruktion. Den direkte destruktion af de parodontale væv skyldes bakteriernes egenskaber som fx enzymaktivitet og udskillelse af cytotoksiske stoffer, mens den indirekte vævsdestruktion er en følge af inflammation og de immunpatologiske reaktioner, der udløses af massive tilstedeværelse af mikroorganismer i det gingivale område. Den direkte destruktion initierer formentlig den parodontale sygdom, mens den indirekte er ansvarlig for tabet af parodontalt støttevæv.

Den direkte vævsdestruktion skyldes produktion af:

* Enzymer: kan nedbryde alle parodontale væv. Vigtigst er proteolytiske enzymer som kollagenase fra fx P.gingivalis, P.intermedia og A.actinomycetemcomitans, samt aminopeptidaser, decarboxylaser og deaminaser, der nedbryder proteiner og gingipainer fra rødkompleks bakterierne, der udover kollagennedbrydning også kan nedbryde immunglobuliner, komplement og andre proteiner. Desuden kan nævnes decarboxylaser, hyaluronidaser, kondroitinsulfatase og gelatinaser, der nedbryder bindevævets grundsubstans, fosfolipase, der nedbryder cellernes cytoplasmamembran, fosfataser, der nedbryder knoglevæv og DNAaser samt RNAaser, der hhv. nedbryder DNA og RNA.
* Toksiner: fx leukotoksin, endotoksin (LPS), epitheliotoksin og fibroblasthæmmere, der dannes af A.actinomycetemcomitans, C.rectus, P.gngivalis, P. intermedia og visse Capnocyttophaga og spirokæter.
* Cytotoksiske Metabolitter: Laktat, lavmolekylære organiske syrer, ammoniak, primære aminer, indol og flygtige svovlforbindelser kan også medvirke til vævsnedbrydning.

Nogle bakterier, såsom visse P.gingivalis og Eubacterium arter, findes hyppigt i forbindelse med nekrotisk pulpa og apikal parodontitis bl.a. pga. specielle virulensfaktorer, såsom deres evne til at glide på rodoverflader.

**7. januar 2015 – ordinær**



Opgave 3:

1. **se sæt fra 7. januar 2013 på s. 5!!**

For det første skal man tage prøver, for at klarlægge om hvorvidt sygdomsudbruddet skyldes bakterier, eller fx svampe eller vira. Samtidig skal man ved disse prøver se, om hvorledes det er muligt at finde frem til de bakterier som har forårsaget sygdomsudbruddet. Således kan man give mere ”specifik” antibiotika mod sygdommen. Derved kan man samtidig, i de fleste tilfælde, undgå brugen af bredspektret antibiotika. Et markant overforbrug af bredspektret antibiotika vil føre til øget multiresistens. Derudover er det vigtigt at bruge ”gamle” præparater, og på den måde undgå et overforbrug af nye præparater og dermed større mulighed for resistens for dette. Der skal foretrækkes antibiotika som giver minimal påvirkning af normalfloraen på slimhinder og hud, idet det tit r normalflora som udvikler resistens, og senere hen videregive denne resistens til en patogen bakterie.

Smal/bred

Tidsafhængigt - koncentrationsafhængig

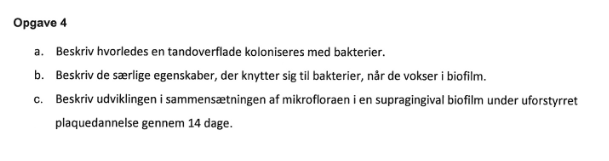
Bivirkninger - biologiske/allergiske/toxiske

blanidngsflora i mundhulen hvorfor det typisk ikke kun er én specifik bakterie som er årsag til sygdom (som det fx ellers er ved fx madforgiftning (e coli) derfor er man hyppigt nødt til at bruge bredspektret antibiotika.

1. Typisk anvender man antibiotika på pateinter, som tidligere har haft endocarditis. Det er typisk folk med hjertefejl, eller hvis folk har hjerteklapsprotese pga. tidligere endocarditits. Samtidig kan det være folk med nedsat immunsystem, ældre, misbrugere, strålebehandlings patienter eller pt. med medfødte sygdomme. På klinikken anvender man fx bredspektret penicillin eller clindamyciner. Disse gives til pt. 1 time før indgreb som omfatter blodige indgreb, såsom tandekstraktion og tandrensning. Det er vigtigt at give tilstrækkeligt, således det rækker til hele behandlingen, men skal helst stoppe virkningen kort tid efter behandlingen er afsluttet. Bredspektret penicillin, fx amocillin 2 g 1 time før – hvis pt. er allergisk overfor penicillin kan clindamyciner gives i en dose omkring 500 g p.o. 1 time før (alt efter hvilket præparat man har)
2. ***S. aureus:*** fakultativ gram-positiv kokker i hobe. Danner virulensfaktorer; kaogulase og clumping factor, enterotoxin, epidermiolytisk toxin, TSST(toxic shock syndrome toxin), Beta-laktamase. 90% af disse er resistente overfor penicillin, grundet dannelse af beta-laktamase.

***Non-hæmolytiske streptokokker***:

***Enterokokker***:



**Opgave 4:**

1. Qurom sensing, nedsat væksthastighed, ændring i genekspression samt at biofilm bliver mere kompakt, hvorfor antibiotika ikke kan trænge igennem.
2. Med tiden bliver biofilmen mere og mere kompleks.

**18. februar 2015 - reeksamen**

**Opgave 3**

1. Beskriv opbygningen af en bakteriecelle.

Encellet mikroskopisk organisme

2 typer:

* Arkarier
* Bakterier

Størrelse 0,6-4 µm i diameter. (større end vira men mindre en eukaryote celler). Kromosomet er cirkulært, og i modsætning til eukaryoter, har prokaryoter ingen kernemembran, og de mangler cytoplasmatiske organeller. Cellemembranen er et lipid bilag struktur med gennemkrydsende proteiner der tillader transport af metabolitter. Hovedfunktionen er elektrontransport, opretholdelse af membranpotentiale og de metaboliske processer foregår også i cytoplasmamembranen. Prokaryoters cytoplasma er tilgengæld rigt på ribososmer, som er essentielle ved translation.

Deler sig ved ukønnet tværdeling

* Peptidoglycan

I gram-positive bakterier dannes flere lag, som er krydsbundet i tre dimensioner, hvilket er med til at gøre cellevæggen meget rigid og stærk.

Gram-negative bakterier indeholder kun få lag peptidoglykan og ødelægges let.

* Lipoteicho syre

Der ses et væsentligt tykkere lag hos de gram-positive bakterier end de gram-negative.

Væsentlig for cellens struktur og for adhæsion

* Lipopolysakkarid (LPS)

Findes kun i gram-negative cellers cellevæg (ydre membran). Ansvarlig for struktur og agerer generelt som en barrierer for penetration af store molekyler.

Består af lipid A, kerne (et forgrenet polysakkarid) og flere O-antigener (basis for klassificering af forskellige typer bakterier)

* Kapsel

Nogle bakterier er omgivet af en kapsel bestående af polysakkarid eller protein (glykocalyx). Betydning for overlevelse da den er antifagocyterende og repræsenterer virulens faktor. En anden funktion er adhæsion.

* Spore

Clostridium og Bacillus kan producere endo-sporer. De produceres når betingelserne gør det svært bakterierne at vokse eller overleve. Det er generalt få orale bakterier, der har endosporer.

Endosporer er en form for kopi af den oprindelige celle.

Det er dehydrerede strukturer bestående af flere lag, som beskytter DNA’et mod varme, radiation, enzymer og kemikalier. Sporen kan på et senere tidspunkt og under de rette omstændigheder stimuleres til at vokse og blive til den oprindelige bakterie igen

Bakteriecellen er 3-5 mikrometer og kan have forskellige former/morfologi. Bakterieceller er encellede mikroorganismer, de er prokaryoter og der findes derfor ingen kernemembran. Desuden findes ingen mitokondrier i cellen. Bakteriecellen har et genom samt ribosomer til proteinsyntese. Om cellemembranen findes yderligere en cellevæg som pestår af peptidoglycan Denne cellevæg er grundlaget for Gram farvningen. De gram positive bakterier har en tyk cellevæg. Gram negative bakterier har et tyndt lag peptidoglycan og har desuden lipopolysaccharider som en del af cellevægen (et endotoxin, kun hos gram negative). Desuden har nogle bakterier en kapsel af polysaccharid/protein omkring cellevæggen, glycocalyx. Bakterierne har forskellige overfladestrukturer, lipoteichoic og teichoic syre, flageller og pili/fimbriae.

1. Angiv tre komponenter der kan udgøre virulensfaktorer for bakterien, og forklar deres virkningsmekanisme.

De forskellige overfladestrukturer medvirker til bakteriers adhæsion til overflader og dermed kolonisation.

Baktericellens kapsel virker antifagocytisk og dermed kan bakterien undvige værtens immunforsvar.

Cellevæggen hos gramnegative bakterier indeholder lipopolysaccharid som er et endotoxin og kan forårsage celle- og vævsdestruktion

Endotoksin – LPS

1. Angiv angrebspunktet for penicillin i bakteriecellen, dets virkningsmekanisme samt to bakterielle resistensmekanismer over for penicillin.

**Opgave 4 - se tidligere opgaver!!!**

1. Redegør for sammensætningen af mikrofloraen langs margo gingivae ved henholdsvis sunde gingivale forhold, gingivitis og marginal parodontitis.
2. **Angiv og beskriv effekten af de bakterielle virulensfaktorer i plaquen, der har betydning for udviklingen af marginal parodontitis.**

**1) Kolonisering af den parodontale poche:** Bakterierne har pili, lange fibre eller kapsler →adhærerer bedre til tandoverfladen

**2) Deling i pochen:** vækstfaktorerne stammer fra værten.

**3) Unddrage lokale værtsforsvar:** Flere bakterierarter har **IgA1-protease** aktivitet→ spalter vævets-IgA→ øget inflammation. Dernæst **hæmmes IgG**→ aktivering af komplementsystemet hæmmes. Bakterier med **kapsler→ modstår celledestruktion**. Flere **hæmmer polymorfkærnede leukocyters** funktion (= laver kemotaksi, fagocytose og celledrab). Bakterier med **katalase- og superoxiddismutase** aktivitet hæmmer det ilt-afhængige celledrab via hæmning af brintperoxid. **Fibrinolysin** der nedbryder fibrin → bakterierne lettere kan invadere vævet.

**4) Egenskaber, der bevirker vævsdestruktion:**

1)Direkte vævsdestruktion = enzymer og cytotxiske stoffer. Fx kan bakterier **stoppe** **kollagenase og trypsin-lignende enzym hæmmere** → øget ***kollagenaseaktivitet → øget vævsdestruktion***. **Hyaluronidase og kondroitinsulfatase** → nedbryder bindevævets grundsubstans. **Fosfataser/fosforlipaser** → øger knoglenedbrydningen. **Leukotoxin** → ødelægger leukocytter og monocytter. Ved nedbrydning af svovlholdige aminosyre dannes H2S, methylmercaptan og indol→ dårlig lugt! Husk pH i gingivalvæsken stiger når inflammationen forøges.

2) Indirekte vævsdestruktion = omfatter inflammationen.

**Faktorer der har betydning for virulensen:** Konc. af jern, magnesium, calcium, samt hæmin, pH, osmotisk tryk og temperaturen.