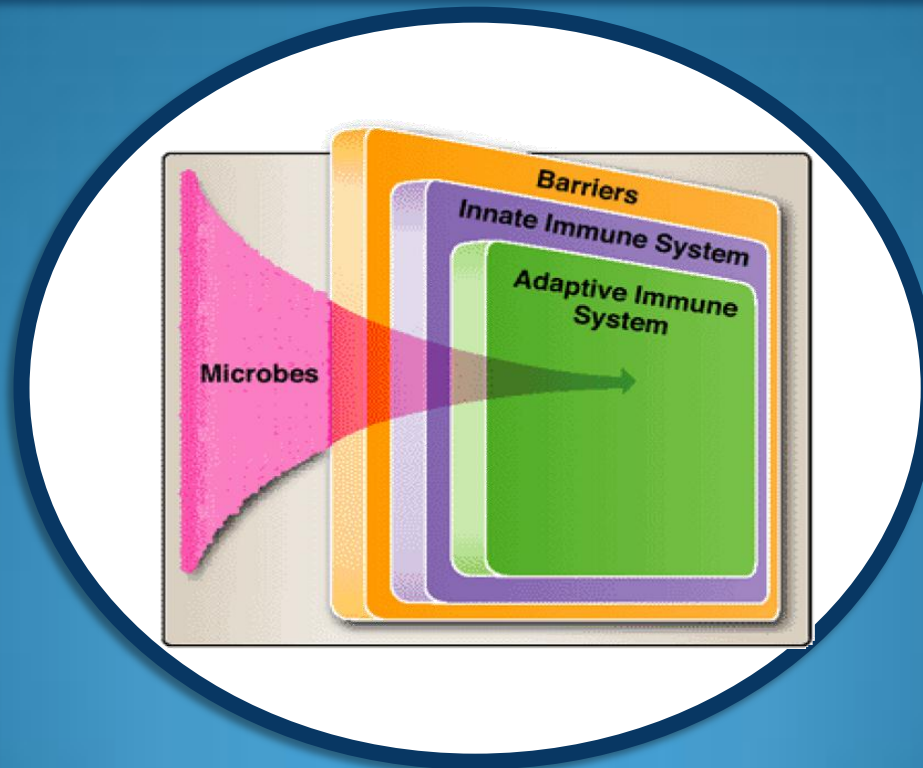


เอกสารประกอบการสอนวิชาจุลชีววิทยาทั่วไป (01419211)

เรื่อง Pathogenesis and Host Defense Mechanisms

โดย อ.ดร. อิงอร กิมกง

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์



“*Pathogenesis*” มาจากคำว่า “*pathos*” ในภาษากรีก แปลว่า disease (โรค) และ “*genesis*” แปลว่า creation (การทำให้เกิด) โดยรวมแล้ว หมายถึง ขั้นตอนหรือกลไกที่เกี่ยวข้องกับการทำให้เกิดโรค

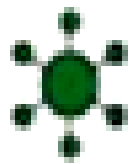
# โรค (*Disease*) แบ่งออกเป็น 2 ประเภท

1. โรคติดเชื้อ (**Infectious disease**)
2. โรคไม่ติดเชื้อ (**Non-infectious disease**)

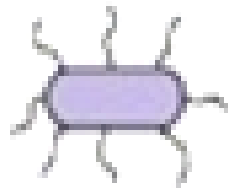
# โรค (*Disease*) แบ่งออกเป็น 2 ประเภท

## 1. โรคติดต่อ (Infectious disease)

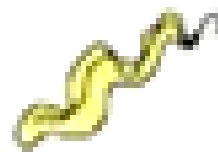
- เป็นโรคที่มีสาเหตุมาจากจุลินทรีย์ก่อโรค (pathogens หรือ pathogenic microorganisms)



Viruses



Bacteria



Parasites



Fungi

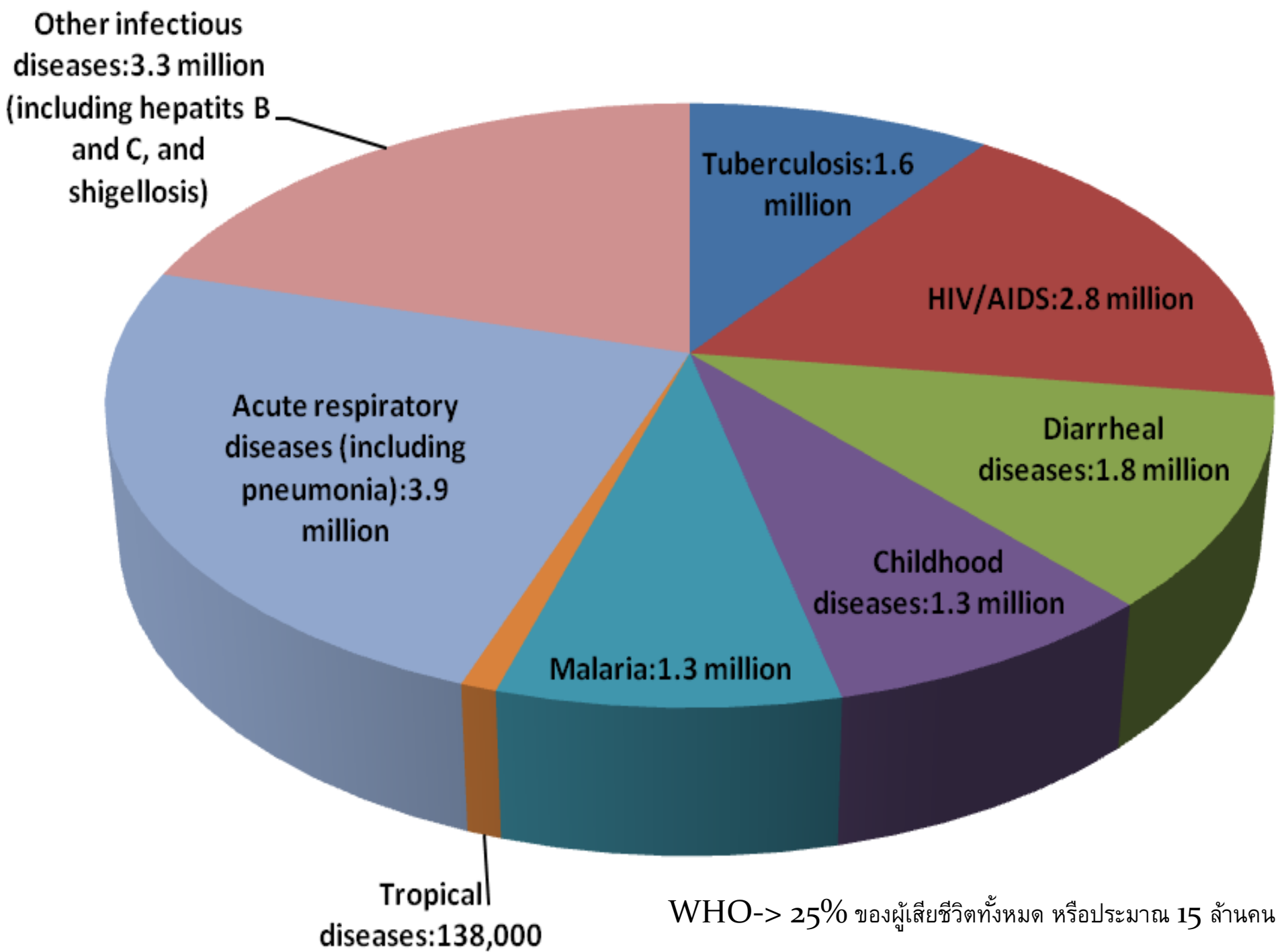
➔ Communicable disease

โรคติดต่อ★

➔ Non- communicable disease

โรคที่ไม่ติดต่อ

เช่น เชื้อบาดทะยัก *Clostridium tetani*



## 2. โรคไม่ติดเชื้อ (Non-infectious disease)

- เป็นโรคที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากจุลินทรีย์ก่อโรค (pathogens หรือ pathogenic microorganisms)
- อาจเกิดจากสภาวะแวดล้อม โภชนาการ พันธุกรรม รวมถึงพฤติกรรมกรรมการดำรงชีวิต
- ได้แก่ โรคความดัน โรคเบาหวาน โรคหัวใจ เป็นต้น
- จัดเป็น non-communicable disease

# การติดเชื้อ (Infection)

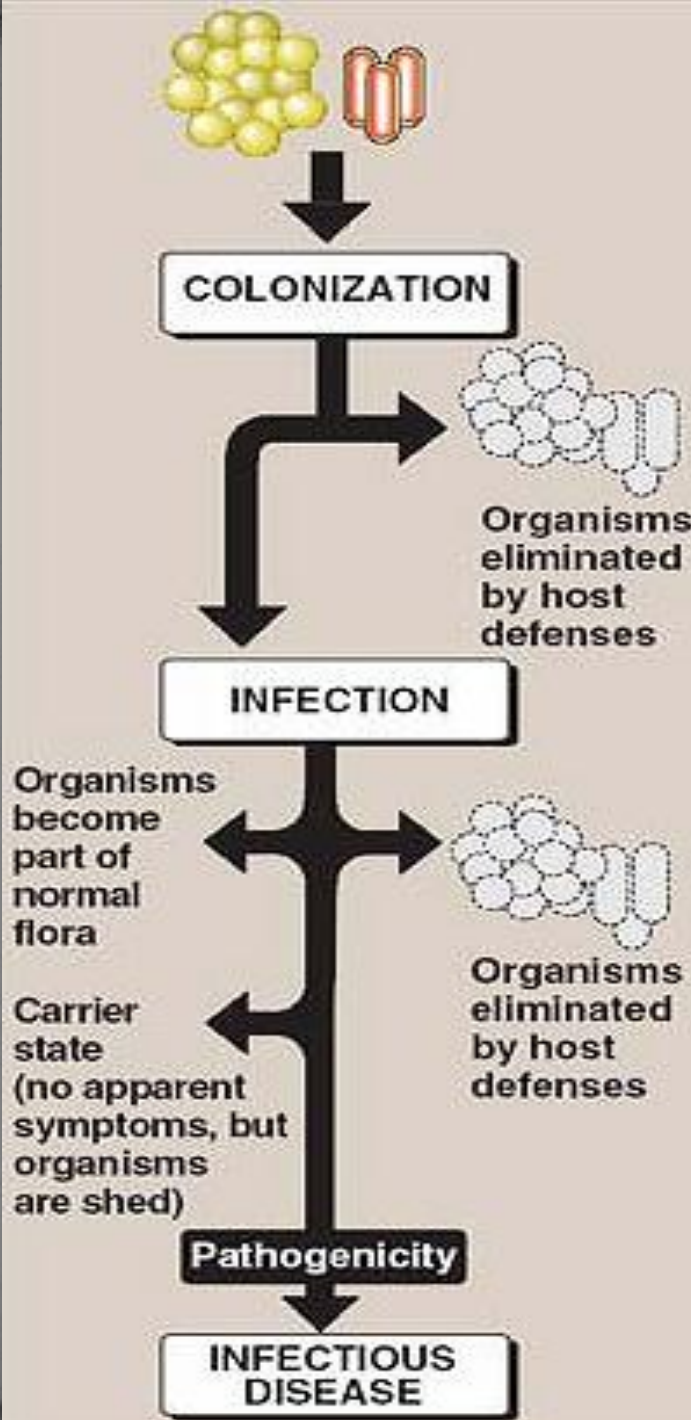
หมายถึง กระบวนการที่เชื้อก่อโรคเข้าไปเจริญเติบโตในโฮสต์ โดยการบุกรุก (invasion) และเข้าไปเพิ่มจำนวน (multiplication) อยู่ในเนื้อเยื่อของโฮสต์ และจะต้องทนทานต่อกระบวนการต้านทานของโฮสต์ ซึ่งอาจจะก่อให้เกิดโรคหรือไม่ก็ได้



Landing at anatomic site  
where it is unable to multiply

Antimicrobial factors  
may be present

Virulence of microbe



Landing at a site where  
specific receptors are absent

There may be indigenous  
microbiota

Host defense mechanism

# *Types of infections*

- **Exogenous infection**
- **Endogenous infection**
- **Opportunistic infection**
- **Primary infection**
- **Secondary infection**
- **Localized infection**
- **Systemic or generalized infection**
- **Acute infection**
- **Chronic infection**
- **Latent infection**
- **Mixed infection**
- **Nosocomial infection**
- **Septicemia**
  - Bacteremia
  - Viremia
  - fungemia

## Normal flora หรือ normal microbiota (จุลินทรีย์ประจำถิ่น)

หมายถึง จุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ตามผิวหนัง ตา หู ช่องปาก ทางเดินหายใจ ทางเดินอาหาร ทางเดินระบบปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์ ซึ่งส่วนใหญ่ไม่ทำให้เกิดโรค ดำรงชีวิตแบบภาวะเกื้อกูล (commensalism) บางชนิดดำรงชีวิตแบบพึ่งพา (mutualism)

อย่างไรก็ตามจุลินทรีย์ประจำถิ่นบางชนิดอาจฉวยโอกาสทำให้เกิดโรคเมื่อความต้านทานของร่างกาย โสสต์ลดลง เรียกว่า “opportunistic pathogens”

## ประโยชน์ของจุลินทรีย์ประจำถิ่น

- มีส่วนช่วยในกระบวนการเมตาบอลิซึมของอาหารทำให้สร้างปัจจัยที่จำเป็นในการเจริญเติบโตของร่างกาย เช่น วิตามินต่างๆ
- ช่วยในการควบคุมการเพิ่มจำนวนของจุลินทรีย์ก่อโรค โดยวิธีการต่างๆ เช่น การแย่งอาหาร การแย่งจับกับตัวรับจำเพาะ การสร้างสารออกมายับยั้งการเจริญของจุลินทรีย์อื่น

## โทษของจุลินทรีย์ประจำถิ่น

- ถ้ามีภาวะผิดปกติ เช่น การใช้สารต้านจุลชีพอาจยับยั้งจุลินทรีย์ประจำถิ่น อาจมีผลทำให้จุลินทรีย์ก่อโรคอื่นๆ เพิ่มจำนวน
- จุลินทรีย์ประจำถิ่น ปกติถ้าอยู่ในปริมาณน้อยๆ จะไม่ก่อให้เกิดอันตราย แต่เมื่อไรก็ตาม ถ้ามีการกระตุ้นให้มีการเพิ่มจำนวนมากขึ้นอาจกลายเป็นจุลินทรีย์ก่อโรคได้

# การเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ประจำถิ่น

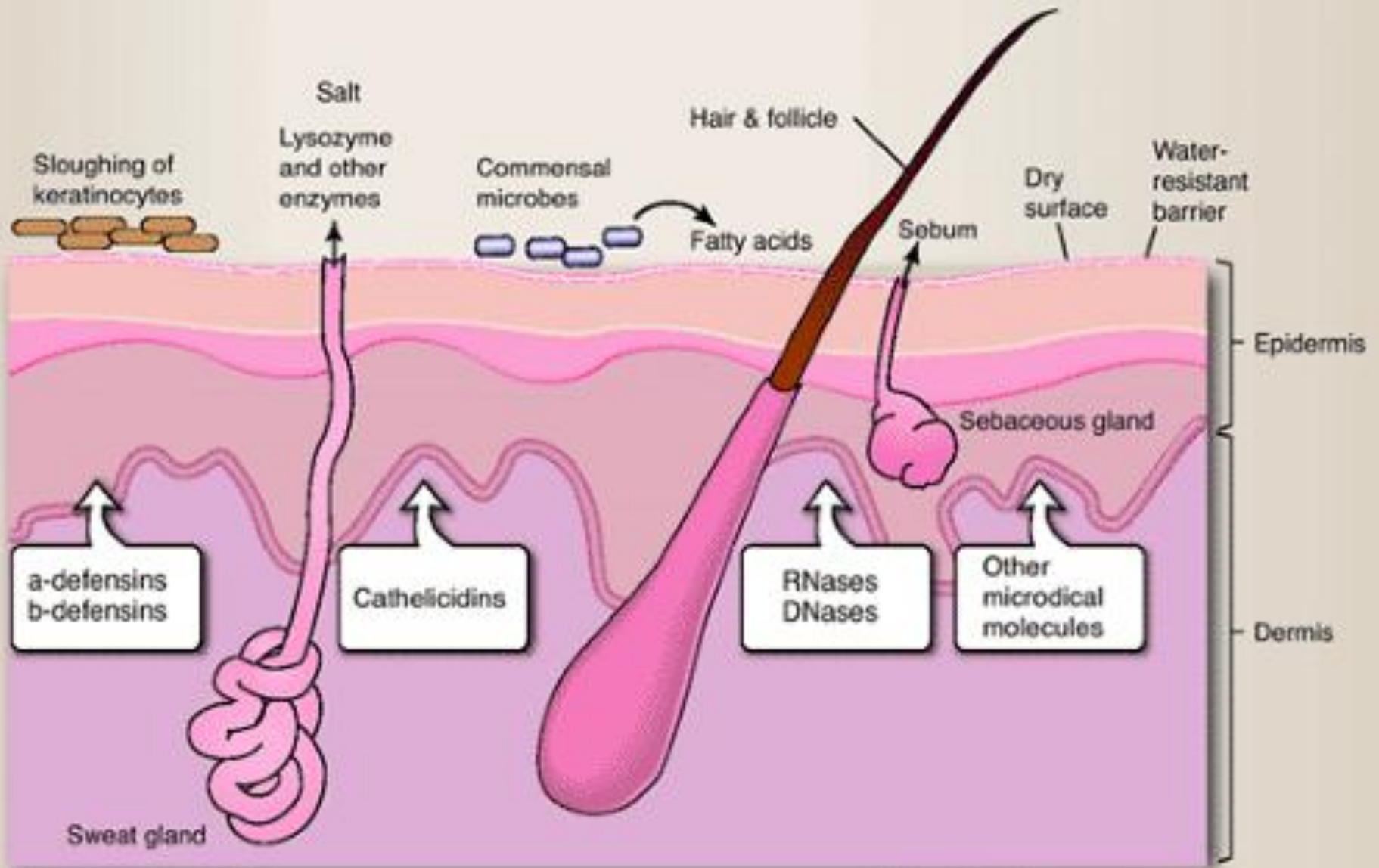
- การใช้ยาต้านจุลชีพ
- อาหารบางชนิด
- ความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร
- อายุ
- ระดับฮอร์โมน
- สุขภาพอนามัยส่วนบุคคล

## การกระจายของจุลินทรีย์ประจำถิ่นในร่างกาย (Distribution of Normal Flora in the Body)

พบแบคทีเรียที่เป็นจุลินทรีย์ประจำถิ่นมากที่สุดในร่างกายมนุษย์ แต่อาจพบเชื้อรา ซึ่งส่วนใหญ่เป็นยีสต์อาศัยอยู่ในร่างกายด้วย แต่มีจำนวนน้อยกว่ามาก บริเวณต่างๆ ของร่างกายที่มีจุลินทรีย์ประจำถิ่นได้แก่



# Skin



**A****Gram (+) cocci**

*Staphylococcus aureus*  
*Staphylococcus epidermidis*  
*Streptococcus* species

**Gram (+) bacilli**

*Corynebacterium* species  
*Propionibacterium acnes*



“Skin popping”  
 (injection of drugs  
 below the skin rather  
 than directly into a  
 vein), breaks the skin  
 barrier and may  
 result in soft tissue  
 infections caused by  
 introduction of  
 normal skin flora into  
 subcutaneous tissue.

**B****Gram (+) cocci**

*Staphylococcus aureus*  
*Staphylococcus epidermidis*  
*Streptococcus* species

**Gram (+) bacilli**

*Corynebacterium* species  
*Propionibacterium acnes*

**Gram (-) cocci**

*Moraxella*  
*Neisseria* species

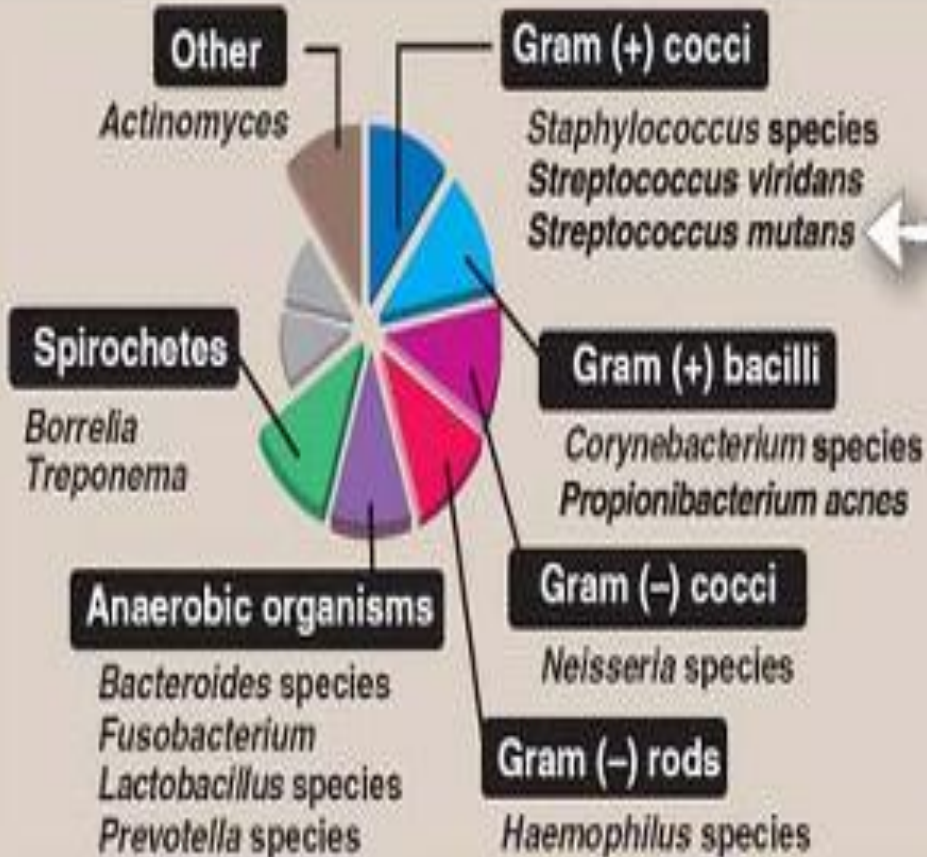


Conjunctiva of the eye

Tears, which contain the  
 antimicrobial enzyme  
 lysozyme, help limit the  
 bacterial population of  
 the conjunctiva.



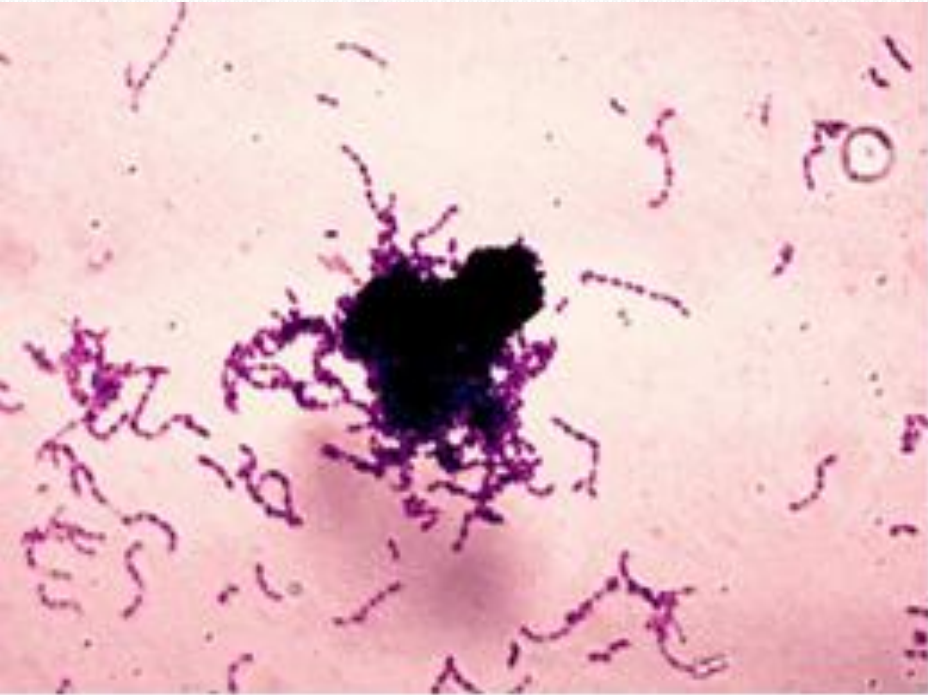
# Mouth



The organism most often implicated in plaque formation is *Streptococcus mutans*, which produces the gelatinous glucans that constitute plaque material. *S. mutans*, accompanied by other acid-producing bacteria such as *Lactobacillus* species, then adhere to the plaque and demineralize the tooth surface.

*Streptococcus mutans*

Dental plaque



Upper respiratory tract

Nasal cavity

Pharynx

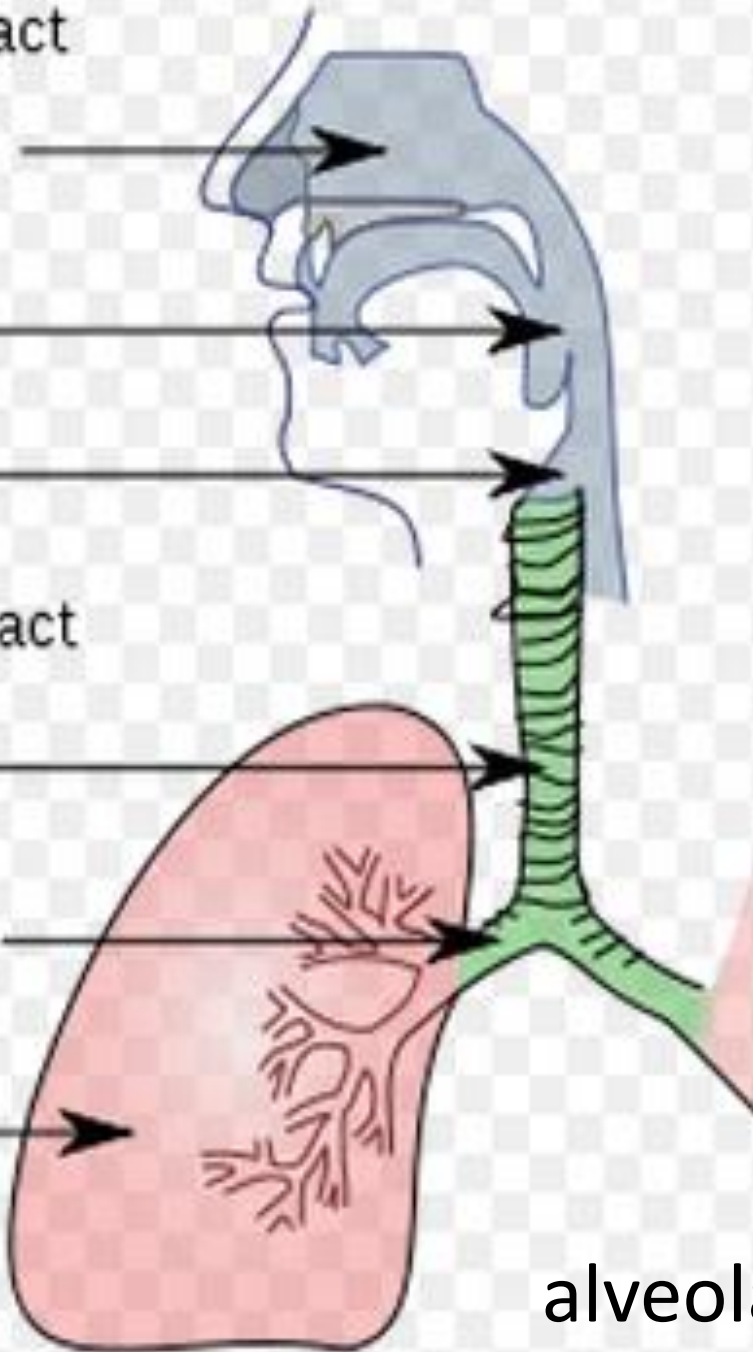
Larynx

Lower respiratory tract

Trachea

Primary bronchi

Lungs

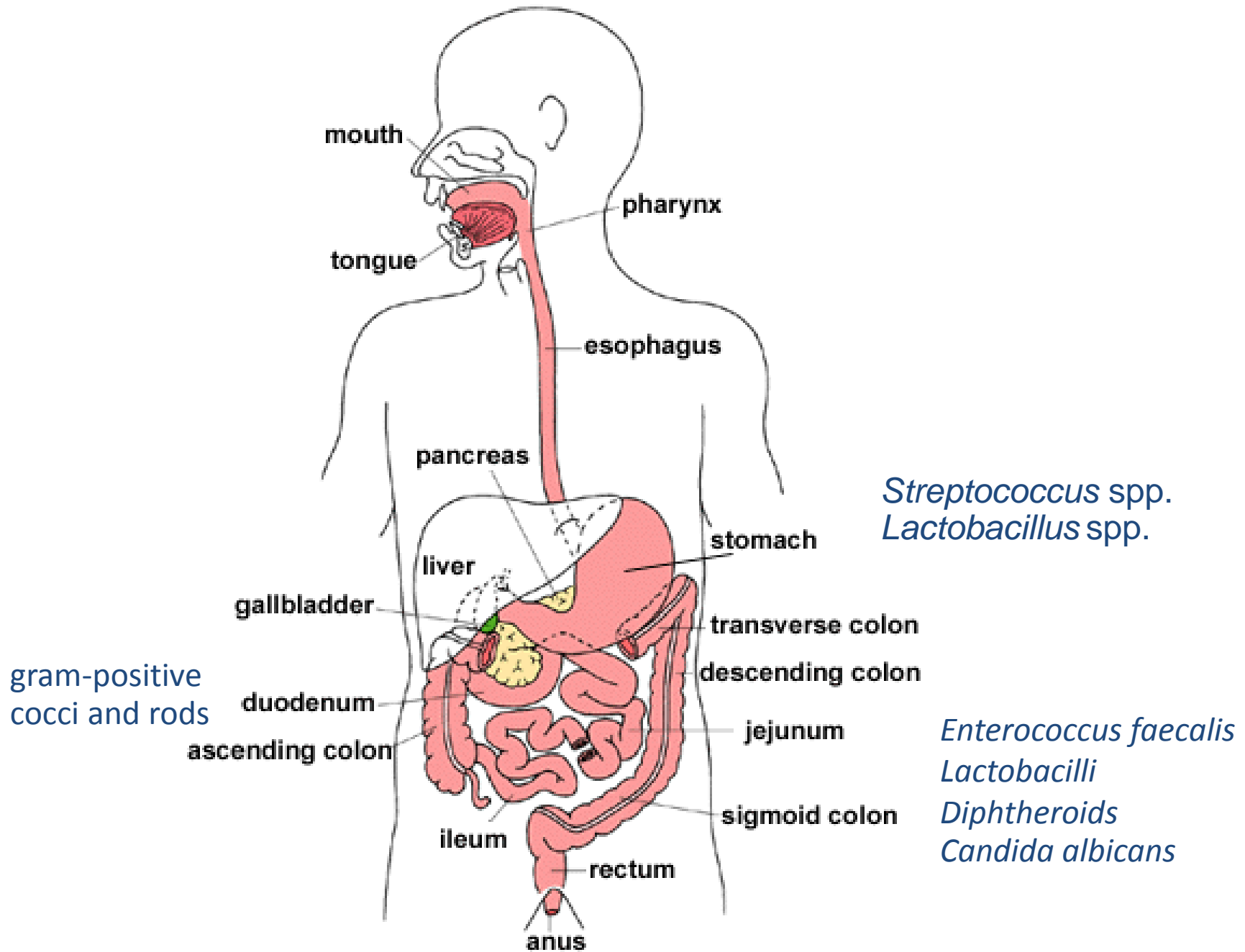


*S. aureus*

*S. epidermidis*

*S. pneumoniae*

alveolar macrophages



anaerobic gram-negative bacteria and family *Enterobacteriaceae*

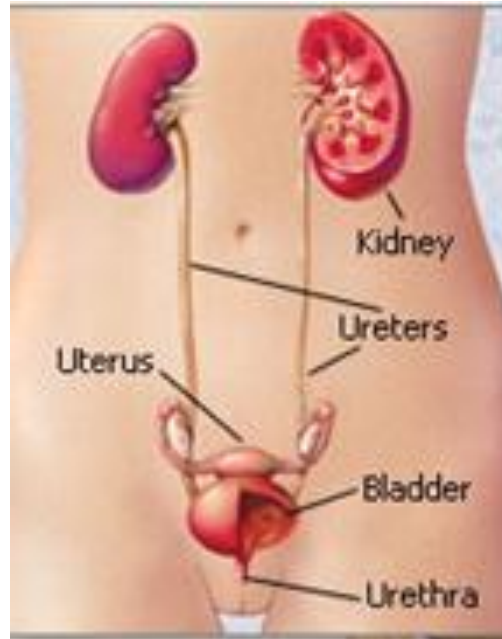
# Table 1 Major bacteria found in the colon

Bacterium <sup>1</sup>	Number/g of Feces	Important Pathogen
<i>Bacteroides</i> , especially <i>B. fragilis</i>	$10^{10}$ - $10^{11}$	Yes
<i>Bifidobacterium</i>	$10^{10}$	No
<i>Eubacterium</i>	$10^{10}$	No
Coliforms	$10^7$ - $10^8$	Yes
<i>Enterococcus</i> , especially <i>E. faecalis</i>	$10^7$ - $10^8$	Yes
<i>Lactobacillus</i>	$10^7$	No
<i>Clostridium</i> , especially <i>C. perfringens</i>	$10^6$	Yes

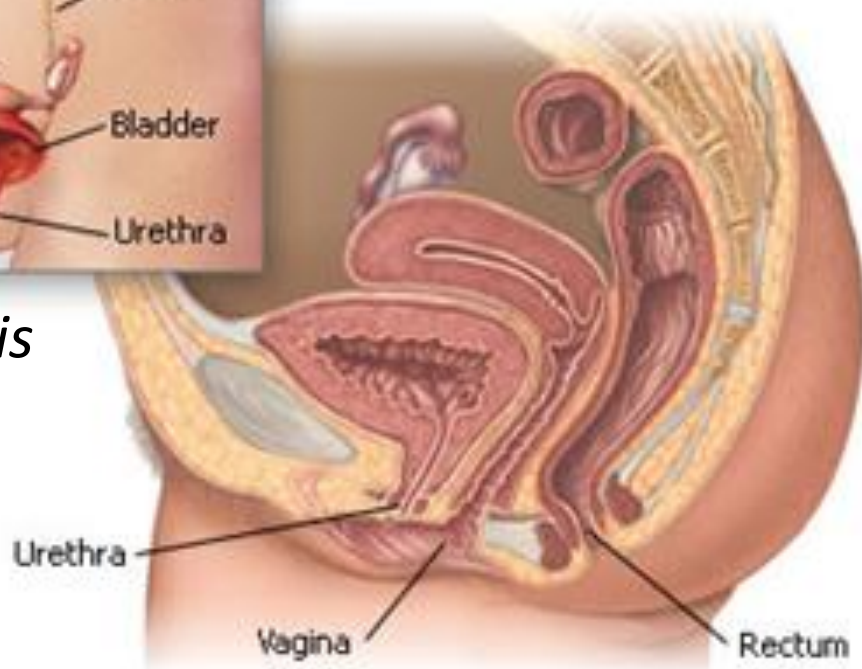
<sup>1</sup>*Bacteroides*, *Bifidobacterium*, and *Eubacterium* (which make up more than 90% of the fecal flora) are anaerobes. Coliforms (*Escherichia coli*, *Enterobacter* species, and other gram-negative organisms) are the predominant facultative anaerobes.



# Genitourinary tract



*Staphylococcus epidermidis*  
*Enterococcus faecalis*  
*Corynebacterium* spp.  
*Neisseria* spp.  
*Enterobacteriaceae*



*Lactobacillus* spp.

**Table 2 Medically important members of the normal flora**

Location	Important Organisms <sup>1</sup>	Less Important Organisms <sup>2</sup>
Skin	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Corynebacterium</i> (diphtheroids), various streptococci, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , anaerobes (e.g., <i>Propionibacterium</i> ), yeasts (e.g., <i>Candida albicans</i> )
Nose	<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>3</sup>	<i>S. epidermidis</i> , <i>Corynebacterium</i> (diphtheroids), various streptococci
Mouth	Viridans streptococci	Various streptococci, <i>Eikenella corrodens</i>
Dental plaque	<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Prevotella intermedia</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i>
Gingival crevices	Various anaerobes, e.g., <i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i> , streptococci, <i>Actinomyces</i>	
Throat	Viridans streptococci	Various streptococci (including <i>Streptococcus pyogenes</i> and <i>Streptococcus pneumoniae</i> ), <i>Neisseria</i> species, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>S. epidermidis</i>
Colon	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Escherichia coli</i>	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , various aerobic gram-negative rods, <i>Enterococcus faecalis</i> and other streptococci, <i>Clostridium</i>
Vagina	<i>Lactobacillus</i> , <i>E. coli</i> , <sup>3</sup> group B streptococci <sup>3</sup>	Various streptococci, various gram-negative rods. <i>B. fragilis</i> , <i>Corynebacterium</i> (diphtheroids), <i>C. albicans</i>

# *Bacterial pathogenesis*

1. Transmission from an external source into the portal of entry, with evasion of host primary defenses
2. Adherence to host cells
3. Invasion and multiplication
4. Damage to host cells or tissues
5. Evasion of host secondary defenses and leaving the host

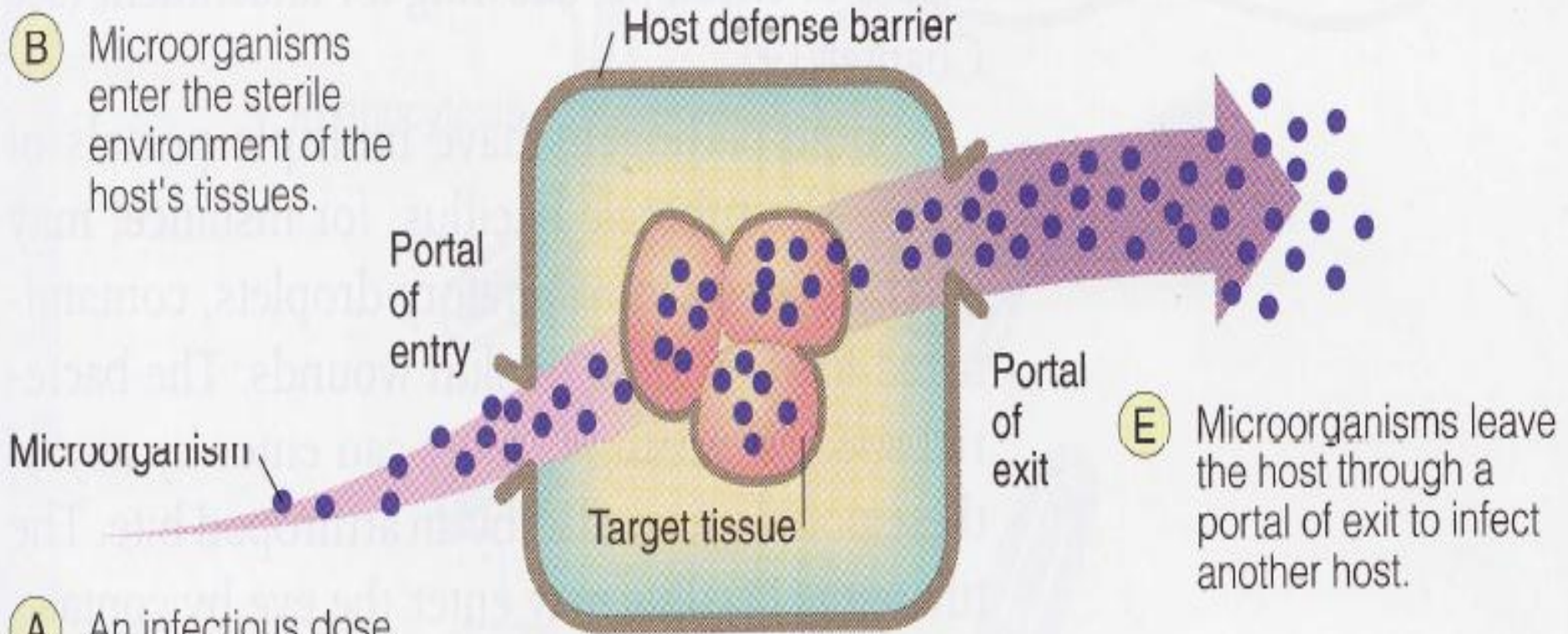


**C** They move into a specific target tissue, such as an organ.

**D** Here they cause tissue damage, leading to disease.

**B** Microorganisms enter the sterile environment of the host's tissues.

**A** An infectious dose of microorganisms penetrates the host's defensive barrier.

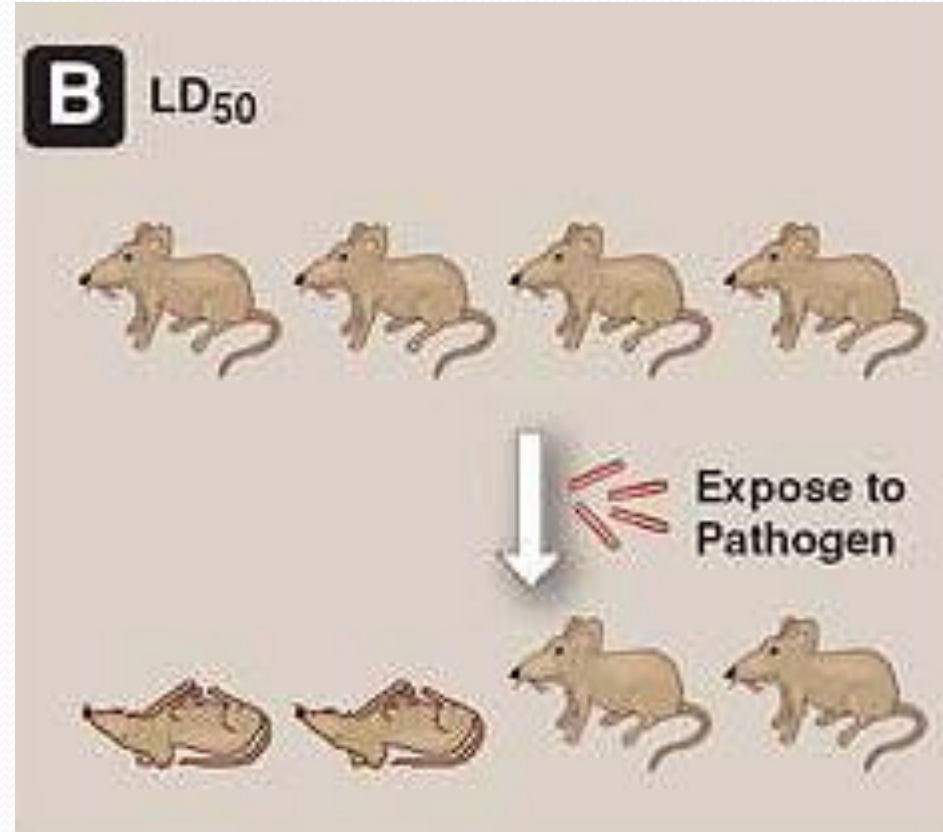
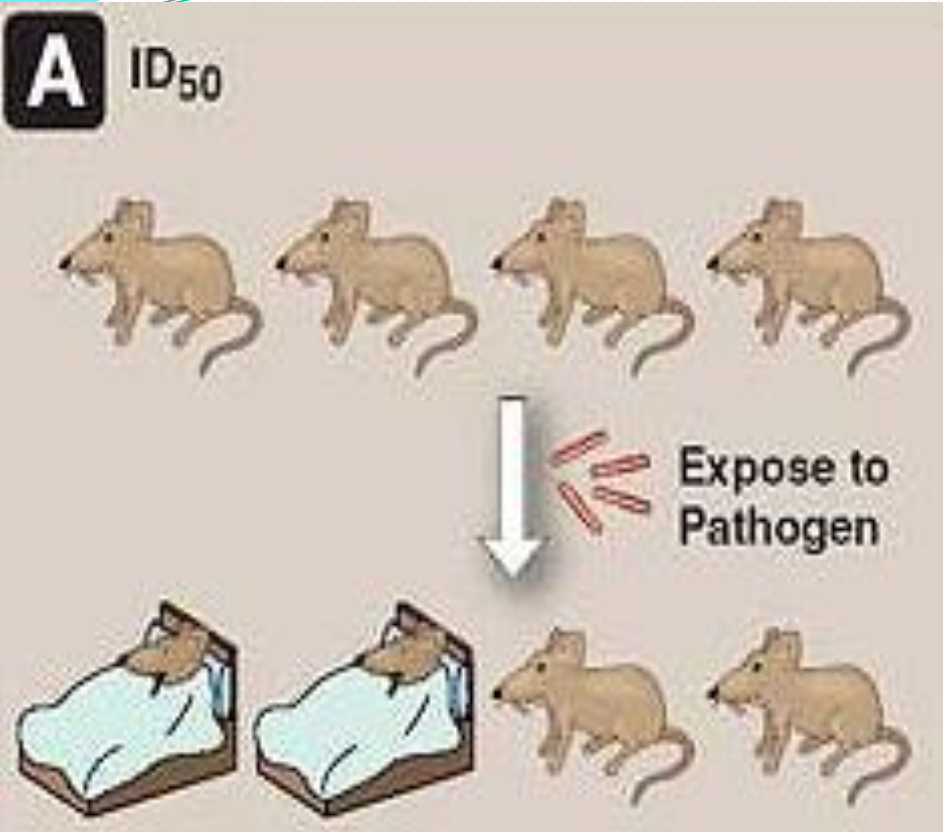


**E** Microorganisms leave the host through a portal of exit to infect another host.

Mode of Transmission	Clinical Example	Comment
<b>I. Human to human</b>		
A. Direct contact	Gonorrhea <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Intimate contact: e.g., sexual, or passage through birth canal
B. No direct contact	Dysentery <i>Shigella dysenteriae</i>	Fecal-oral: e.g., excreted in human feces, then ingested in food or water
C. Transplacental	Congenital syphilis <i>Treponema pallidum</i>	Bacteria cross the placenta and infect the fetus
D. Blood-borne	Syphilis <i>Treponema pallidum</i>	Transfused blood or intravenous drug use can transmit bacteria and viruses. Screening of blood for transfusions has greatly reduced this risk
<b>II. Nonhuman to human</b>		
A. Soil source	Tetanus <i>Clostridium tetani</i>	Spores in soil enter wound in skin
B. Water source	Legionnaire's disease <i>Legionella pneumophila</i>	Bacteria in water aerosol are inhaled into lungs
C. Animal source		
1. Directly	Cat-scratch fever <i>Bartonella henselae</i>	Bacteria enter in cat scratch
2. Via insect vector	Lyme disease <i>Borrelia burgdorferi</i>	Bacteria enter in tick bite
3. Via animal excreta	<i>E. coli</i> hemolytic-uremic syndrome	Bacteria in cattle feces are ingested in undercooked hamburger
D. Fomite source	Staphylococcal skin infection	Bacteria on an object, e.g., a towel, are transferred onto the skin

Portal of Entry	Pathogen	Type of Organism <sup>1</sup>	Disease
Respiratory tract	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	B	Pneumonia
	<i>Neisseria meningitidis</i>	B	Meningitis
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	B	Tuberculosis
	Influenza virus	V	Influenza
Gastrointestinal tract	<i>Shigella dysenteriae</i>	B	Dysentery
	<i>Salmonella typhi</i>	B	Typhoid fever
	<i>Vibrio cholerae</i>	B	Cholera
	Hepatitis A virus	V	Infectious hepatitis
	Poliovirus	V	Poliomyelitis
Skin	<i>Clostridium tetani</i>	B	Tetanus
	<i>Rickettsia rickettsii</i>	B	Rocky Mountain spotted fever
	Rabies virus	V	Rabies
	<i>Trichophyton rubrum</i>	F	Tinea pedis (athlete's foot)
Genital tract	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	B	Gonorrhea
	<i>Treponema pallidum</i>	B	Syphilis
	Human papilloma virus	V	Genital warts
	<i>Candida albicans</i>	F	Vaginitis

# Pathogenicity Vs. Virulence



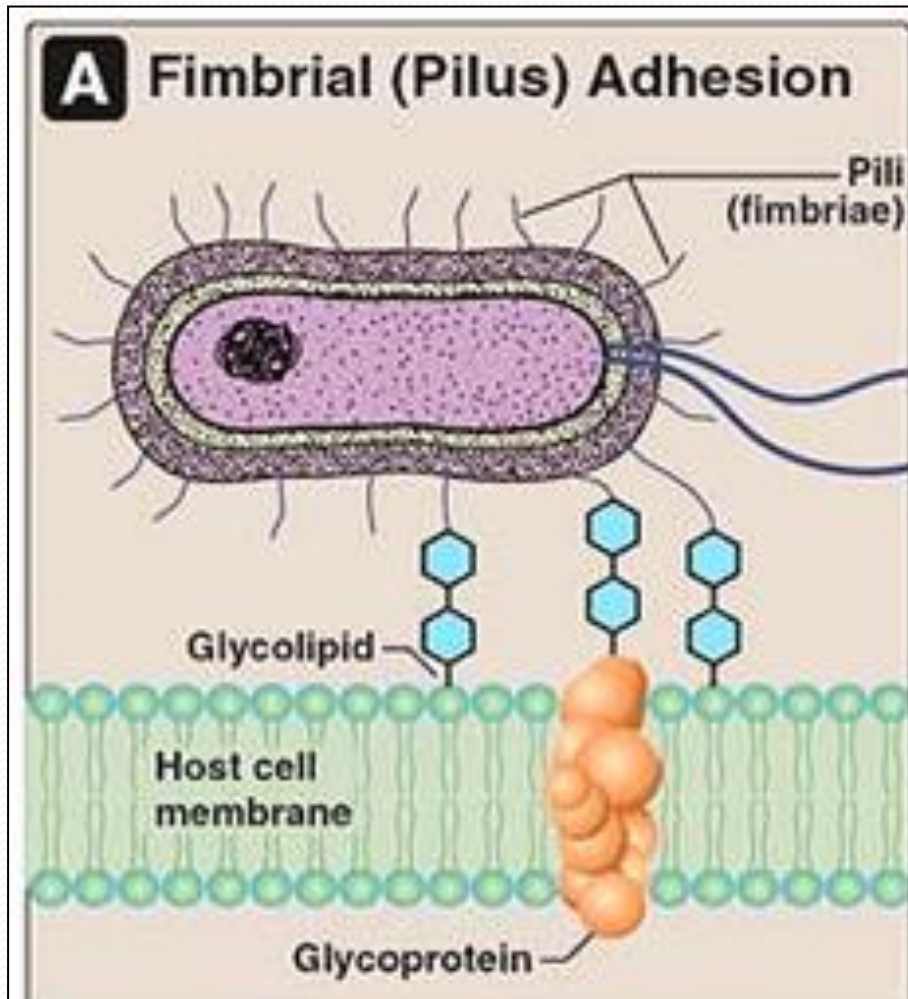
ID<sub>50</sub> (I = infectious, D = dose) versus LD<sub>50</sub> (L = lethal, D = dose)

ปัจจัยที่มีผลต่อความรุนแรงหรือระดับความสามารถในการทำให้เกิดโรค  
(Virulence factors)



ปัจจัยที่มีผลต่อความรุนแรงหรือระดับความสามารถในการทำให้เกิดโรค (**Virulence factors**)

## การยึดเกาะเซลล์ของโฮสต์ (*adherence to host cells*)



*Neisseria gonorrhoeae*  
*E. coli*  
*V. cholerae*

# Streptococcal cell wall structure

*Klebsiella pneumoniae*

**Capsule**

*S. pyogenes*

**M protein**

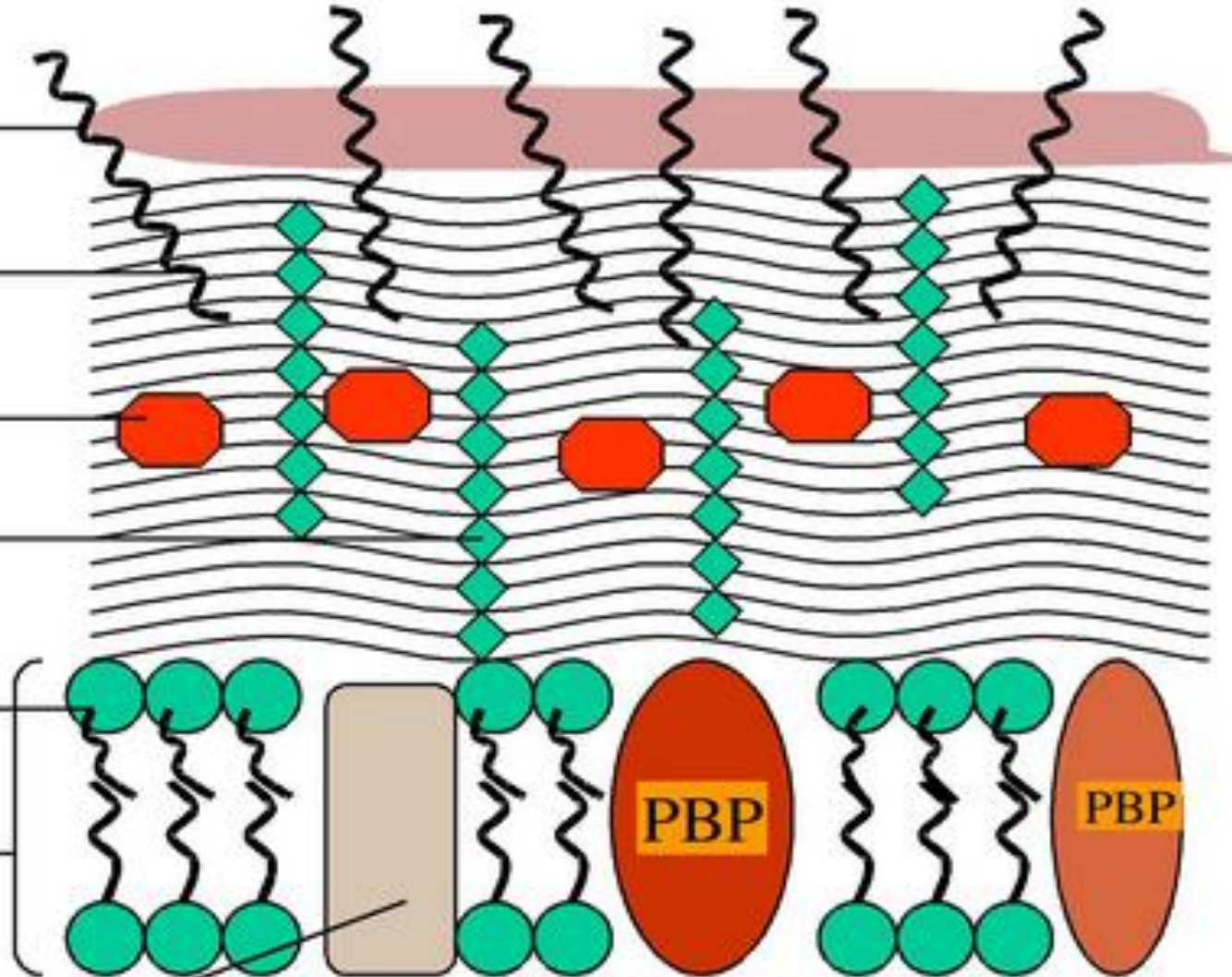
**C-carbohydrate**

**Lipoteichoic acid**

**Phospholipid**

**cytoplasmic membrane**

**Transport protein**



**Table 6 Surface Virulence Factors Important for Bacterial Pathogenesis**

<b>Organism</b>	<b>Virulence Factor</b>	<b>Used in Vaccine</b>	<b>Comments</b>
<b>Gram-positive cocci</b>			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Polysaccharide capsule	Yes	Determines serotype
<i>Streptococcus pyogenes</i>	M protein	No	Determines serotype <sup>1</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>	Protein A	No	Binds to Fc region of IgG, which prevents activation of complement
<b>Gram-negative cocci</b>			
<i>Neisseria meningitidis</i>	Polysaccharide capsule	Yes	Determines serotype
<b>Gram-positive rods</b>			
<i>Bacillus anthracis</i>	Polypeptide capsule	No	
<b>Gram-negative rods</b>			
<i>Haemophilus influenzae</i>	Polysaccharide capsule	Yes	Determines serotype
<i>Escherichia coli</i>	Protein pili	No	Causes adherence
<i>Salmonella typhi</i>	Polysaccharide capsule	No	Not important for other salmonellae

การบุกรุก (*invasion*) เข้าไปเพิ่มจำนวน (*multiplication*)  
และการทำลายเซลล์หรือเนื้อเยื่อของโฮสต์

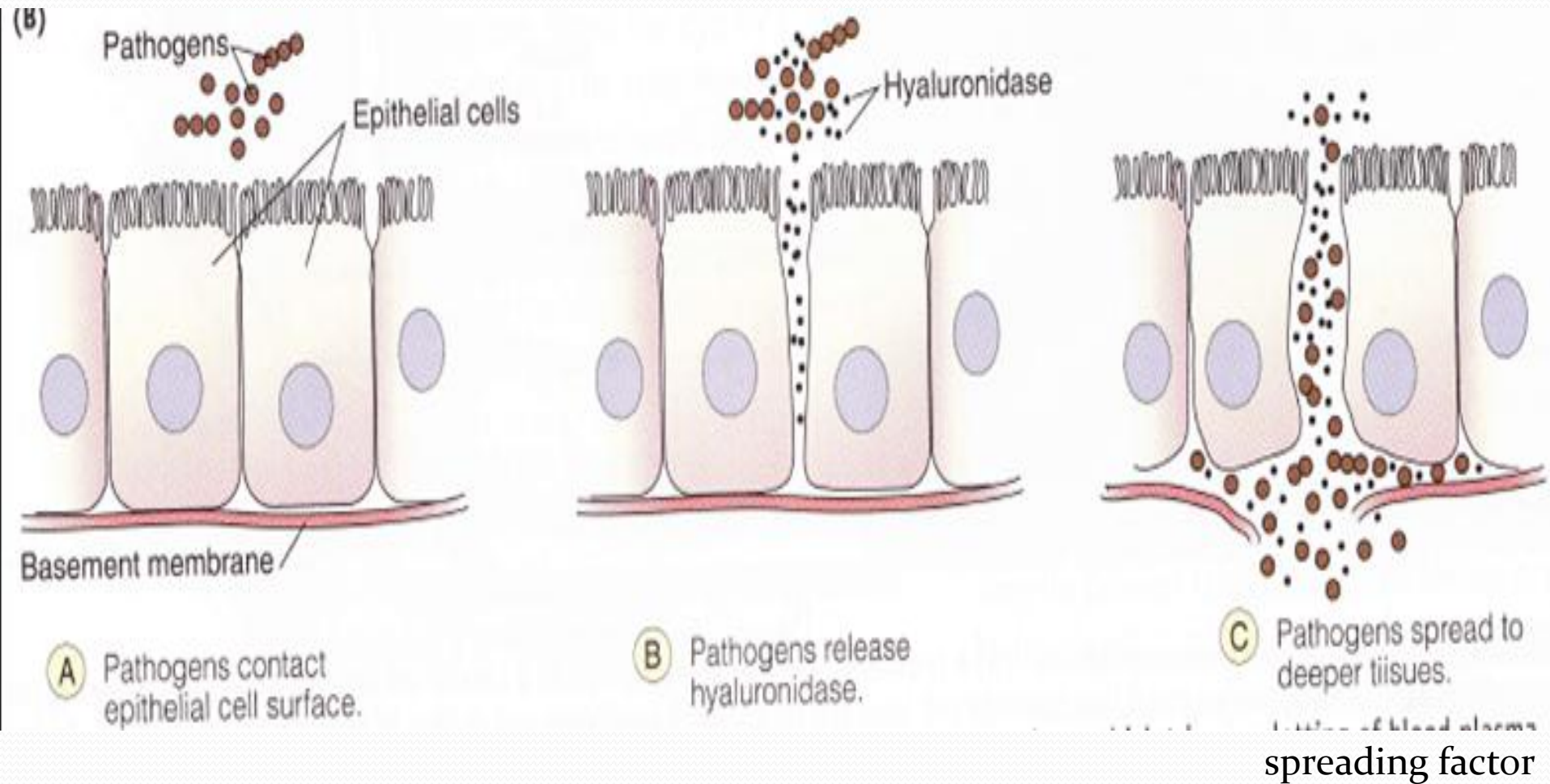
Enzyme

Toxin

Antiphagocytic factors



# Enzymes



*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Clostridium perfringens*

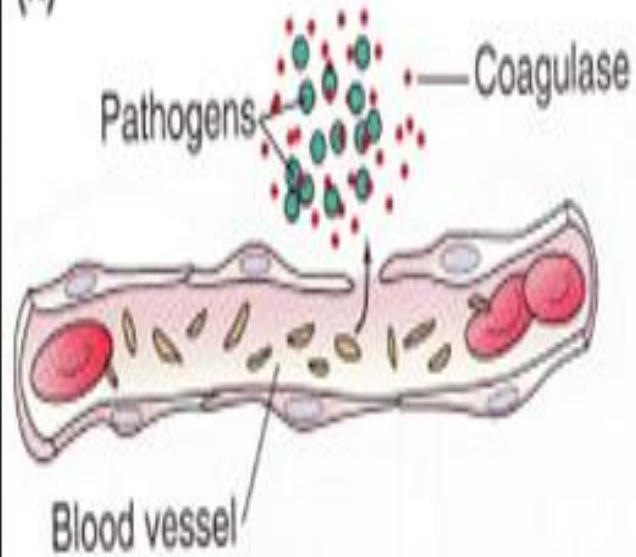
# Gas gangrene

*Clostridium perfringens*

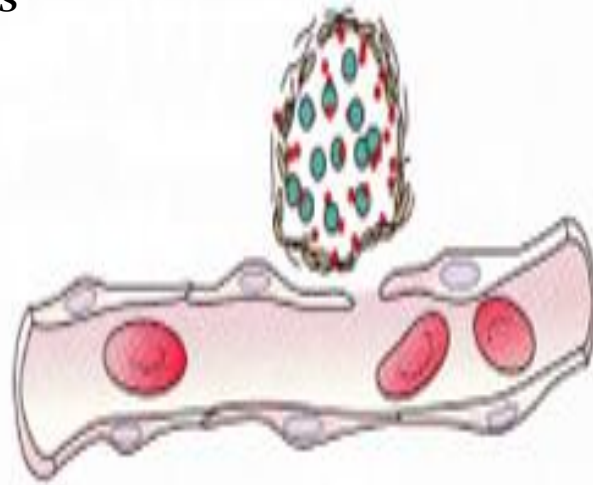


*S. aureus*

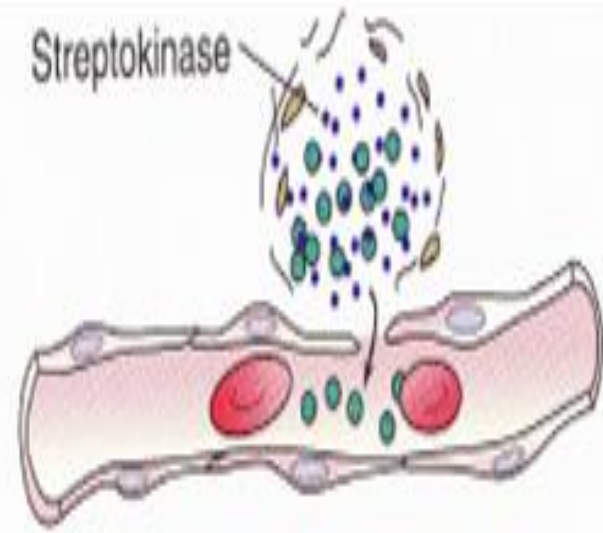
(A)



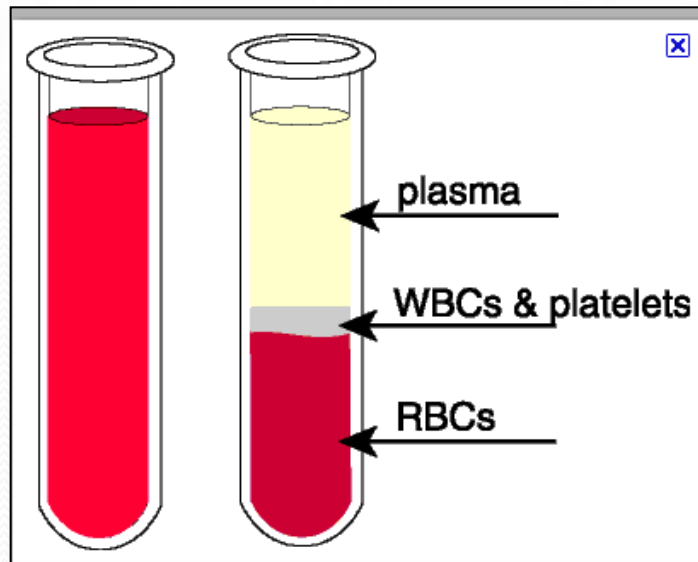
(A) Pathogens produce coagulase.



(B) Coagulase induces blood clot around pathogens.



(C) Pathogens release streptokinase, dissolving clot and releasing bacteria.





# Microbial Products (Virulence Factors) Involved in Bacterial Pathogen Dissemination Throughout a Mammalian Host

Product	Organism Involved	Mechanism of Action
Coagulase	<i>Staphylococcus aureus</i>	Coagulates (clots) the fibrinogen in plasma. The clot protects the pathogen from phagocytosis and isolates it from other host defenses.
Collagenase	<i>Clostridium</i> spp.	Breaks down collagen that forms the framework of connective tissues; allows the pathogen to spread.
Deoxyribonuclease (along with calcium and magnesium)	Group A streptococci, staphylococci, <i>Clostridium perfringens</i>	Lowers viscosity of exudates, giving the pathogen more mobility.
Elastase and alkaline protease	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cleaves laminin associated with basement membranes.
Hemolysins	Staphylococci, streptococci, <i>Escherichia coli</i> , <i>Clostridium perfringens</i>	Lyse erythrocytes, causing anemia and weakened host defenses; make iron available for microbial growth.
Hyaluronidase	Groups A, B, C, and G streptococci, staphylococci, clostridia	Hydrolyzes hyaluronic acid, a constituent of the intercellular ground substance that cements cells together and renders the intercellular spaces amenable to passage by the pathogen.
Hydrogen peroxide (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) and ammonia (NH <sub>3</sub> )	<i>Mycoplasma</i> spp., <i>Ureaplasma</i> spp.	Are produced as metabolic wastes. These are toxic and damage epithelia in respiratory and urogenital systems.
Immunoglobulin A protease	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cleaves immunoglobulin A into Fab and Fc fragments.
Lecithinase or phospholipase	<i>Clostridium</i> spp.	Destroys the lecithin (phosphatidycholine) component of plasma membranes, allowing pathogen to spread.
Leukocidins	Staphylococci, pneumococci, streptococci	Pore-forming exotoxins that kill leukocytes; cause degranulation of lysosomes within leukocytes, which decreases host resistance.
Porins	<i>Salmonella typhimurium</i>	Inhibit leukocyte phagocytosis by activating the adenylate cyclase system.
Protein A	<i>Staphylococcus aureus</i>	Located on cell wall. Immunoglobulin G (IgG) binds to protein A by its Fc end, thereby preventing complement from interacting with bound IgG.
Pyrogenic Exotoxin B (cysteine protease)	Group A streptococci, <i>Streptococcus pyogenes</i>	Degrades proteins.
Streptokinase (fibrinolysin, staphylokinase)	Group A, C, and G streptococci, staphylococci	A protein that binds to plasminogen and activates the production of plasmin, thus digesting fibrin clots; this allows the pathogen to move from the clotted area.

## สารพิษ (toxin)

สารพิษที่สร้างโดยจุลินทรีย์แบ่งออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่ สารพิษที่จุลินทรีย์สร้างขึ้นแล้วปล่อยออกนอกเซลล์ เรียกว่า exotoxin และชนิดที่สร้างแล้วอยู่ภายในเซลล์ของจุลินทรีย์ เรียกว่า endotoxin

# A Comparison of Exotoxins and Endotoxins

Characteristic	Exotoxins	Endotoxins
Source	Living gram-positive and gram-negative bacteria	Lysed gram-negative bacteria
Location	Released from cell	Part of cell wall
Chemical composition	Protein	Lipopolysaccharide
Heat sensitivity	Labile (60–80°C)	Stable (250°C)
Immune reaction	Strong	Weak
Conversion to toxoid	Possible	No
Fever	No	Yes
Toxigenicity	High	Low
Representative effects	Interfere with synaptic activity (botulism) Interrupt protein synthesis (diphtheria) Increase capillary permeability Increase water elimination (cholera)	Increase body temperature Increase hemorrhaging Increase swelling in tissues Induce vomiting, diarrhea

# Exotoxin แบ่งเป็น 3 กลุ่มตามตำแหน่งของเนื้อเยื่อและชนิดของเซลล์ที่สารพิษทำลาย

## •Neurotoxin

เป็นสารพิษที่มีผลทำลายเนื้อเยื่อประสาท เช่น สารพิษจากเชื้อบาดทะยัก

*Clostridium tetani*

## •Enterotoxin

เป็นสารพิษที่มีผลทำลายส่วนของทางเดินอาหาร เช่น สารพิษเชื้อ

อหิวาตกโรค *Vibrio cholerae*

## •Cytotoxin

เป็นสารพิษที่มีผลทำลายเซลล์ เช่น เชื้อ *Corynebacterium diphtheria* ที่ทำให้เกิดโรคคอตีบ

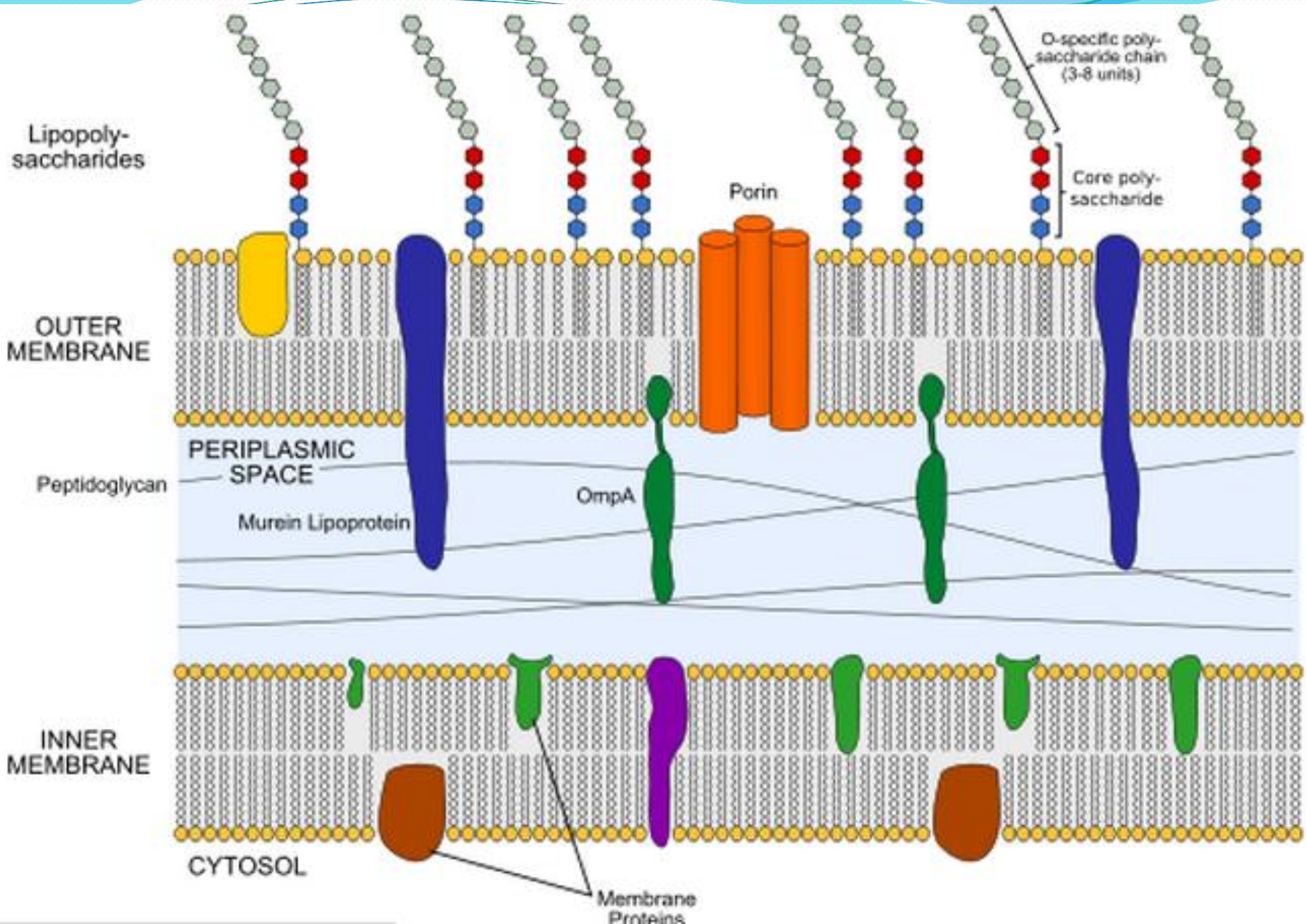


# Characteristics and Effects of Some Bacterial Exotoxins

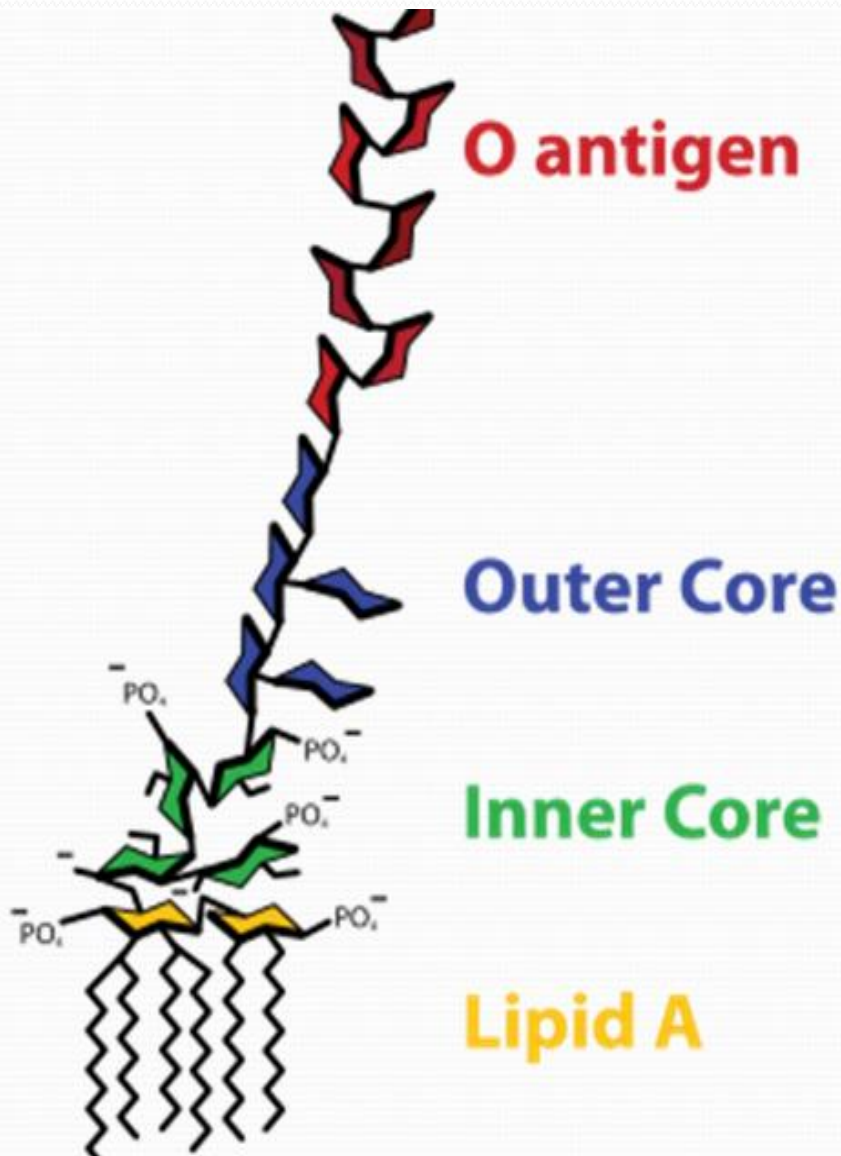
Exotoxin	Organism	Gene Location	Disease	Effect
Anthrax toxin	<i>Bacillus anthracis</i>	Plasmid	Anthrax	Altered host cell communication; cell death
Botulism toxin	<i>Clostridium botulinum</i>	Prophage	Botulism	Flaccid paralysis
Cholera toxin	<i>Vibrio cholerae</i>	Prophage	Cholera	Water and electrolyte loss
Diphtheria toxin	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Prophage	Diphtheria	Inhibits protein synthesis; cell death
Enterotoxin	<i>Clostridium perfringens</i>	Chromosomal	Food poisoning	Permeability of intestinal epithelia
Enterotoxin	<i>Escherichia coli</i>	Plasmid	Diarrhea	Water and electrolyte loss
Enterotoxin A	<i>Staphylococcus aureus</i>	Prophage	Food poisoning	Diarrhea and nausea
Erythrogenic toxin	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Prophage	Scarlet fever	Capillary destruction
Exfoliative toxin	<i>Staphylococcus aureus</i>	Prophage	Scalded skin syndrome	Massive skin blistering
Exotoxin A	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Chromosomal	Pneumonia (?)	Inhibits protein synthesis; cell death
Perfringens toxin	<i>Clostridium perfringens</i>	Chromosomal	Gas gangrene	Hemolysis; membrane lysis
Pertussis toxin	<i>Bordetella pertussis</i>	Chromosomal	Whooping cough (pertussis)	Interferes with host cell communication
Pyrogenic toxin	<i>Staphylococcus aureus</i>	Prophage	Toxic shock syndrome	Fever, shock
Tetanus toxin	<i>Clostridium tetani</i>	Plasmid	Tetanus	Rigid paralysis



# Endotoxin



# Structure of LPS



fever from pyrogen

diarrhea

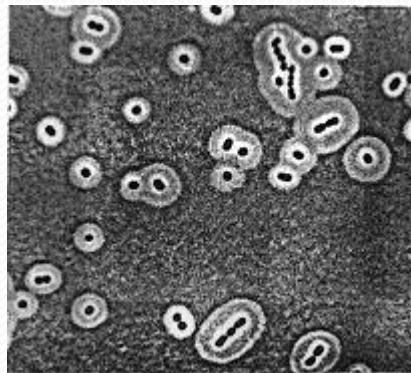
fatal endotoxic shock

(septic shock)

# Antiphagocytic factors

## 1. Capsules

เป็นสารพอลิแซ็กคาไรด์ (polysaccharide) ที่อยู่รอบนอกเซลล์ นอกจากจะช่วยในการยึดเกาะกับเซลล์ของโฮสต์แล้ว capsule ยังช่วยในการป้องกันการจับกินโดย phagocytic cells ของโฮสต์ เช่น *Streptococcus pneumonia*, *Neisseria meningitides*, *Bacillus anthracis*, *Haemophilus influenza*, *Klebsiella pneumonia*, และ ยีสต์ *Cryptococcus neoformans*





# Streptococcal cell wall structure

*Klebsiella pneumoniae*

Capsule

*S. pyogenes*

M protein

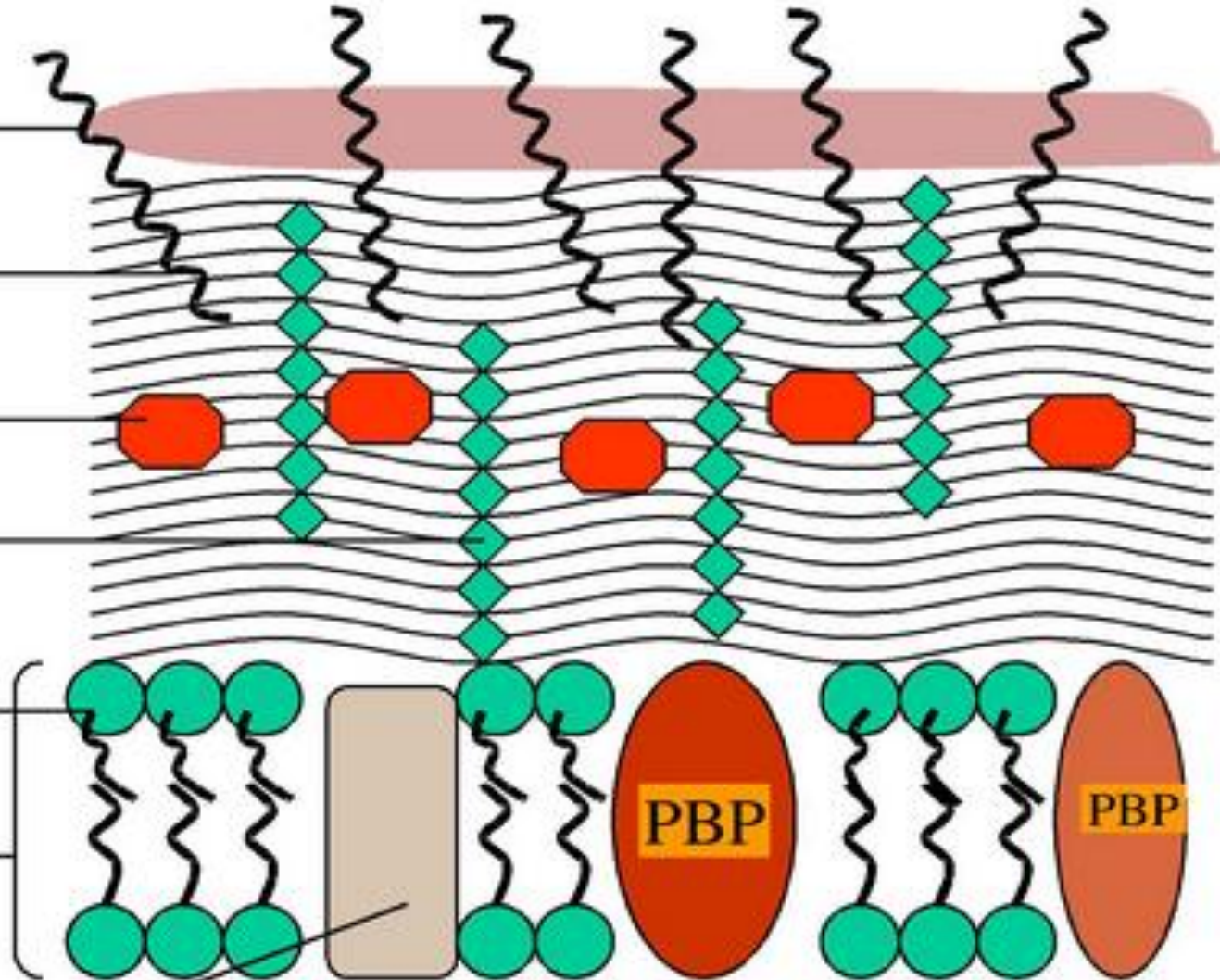
C-carbohydrate

Lipoteichoic acid

Phospholipid

cytoplasmic membrane

Transport protein



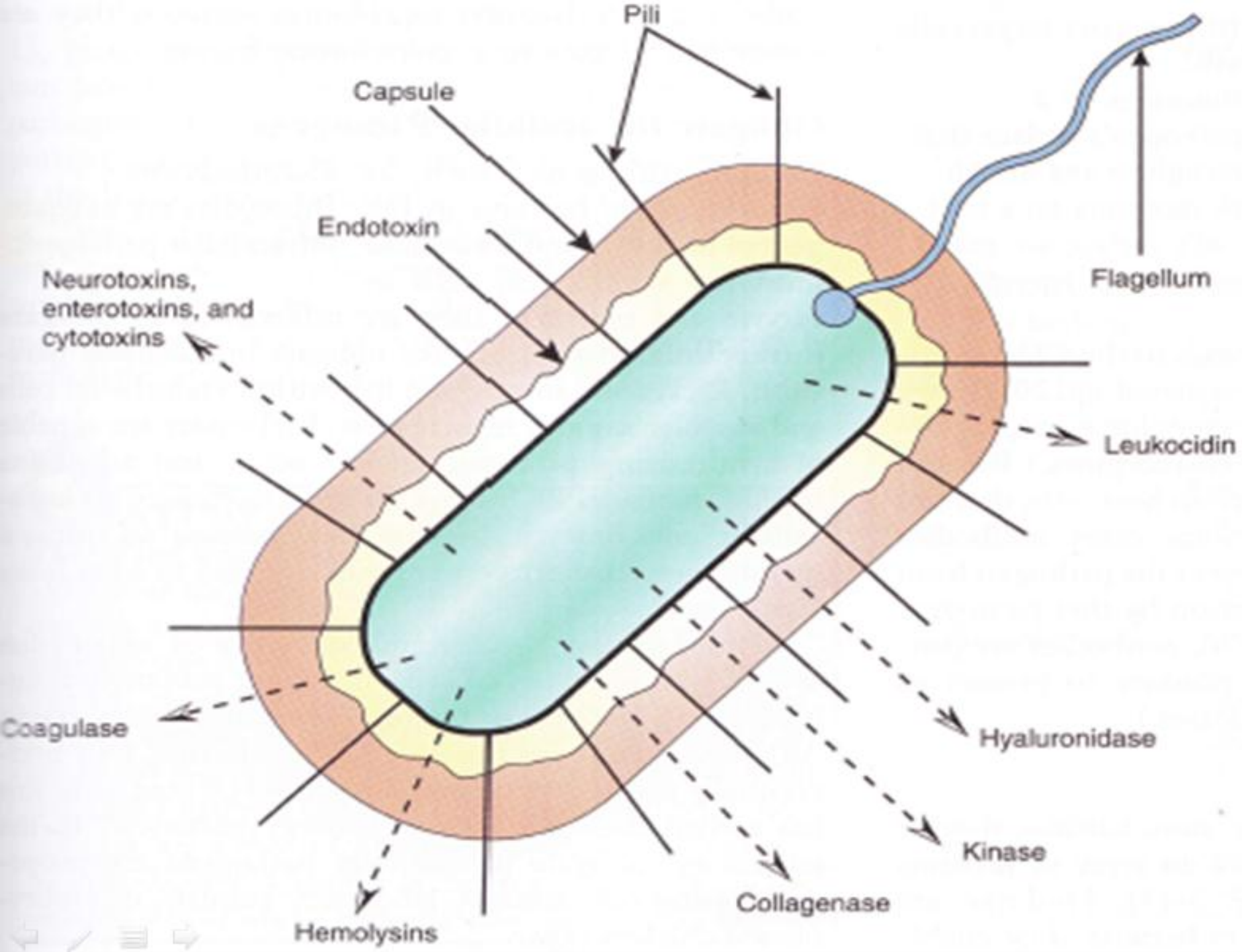
# Antiphagocytic factors

## 2. Toxin

ได้แก่ leukocidin ซึ่งเป็น exotoxin ที่สร้างจาก *Streptococcus spp.* และ *Staphylococcus spp.* สามารถทำลายเม็ดเลือดขาวได้

## 3. Enzyme

ได้แก่ coagulase







Sick

**1**

The microorganism must always be found in similarly diseased animals but not in healthy ones.



**2**

The microorganism must be isolated from a diseased animal and grown in pure culture.



**3**

The isolated microorganism must cause the original disease when inoculated into a susceptible animal.



**4**

The microorganism can be reisolated from the experimentally infected animal.



Sick

*Koch's postulate*

# ระยะของการเกิดโรคติดเชื้อ (*Course of infectious disease*)

