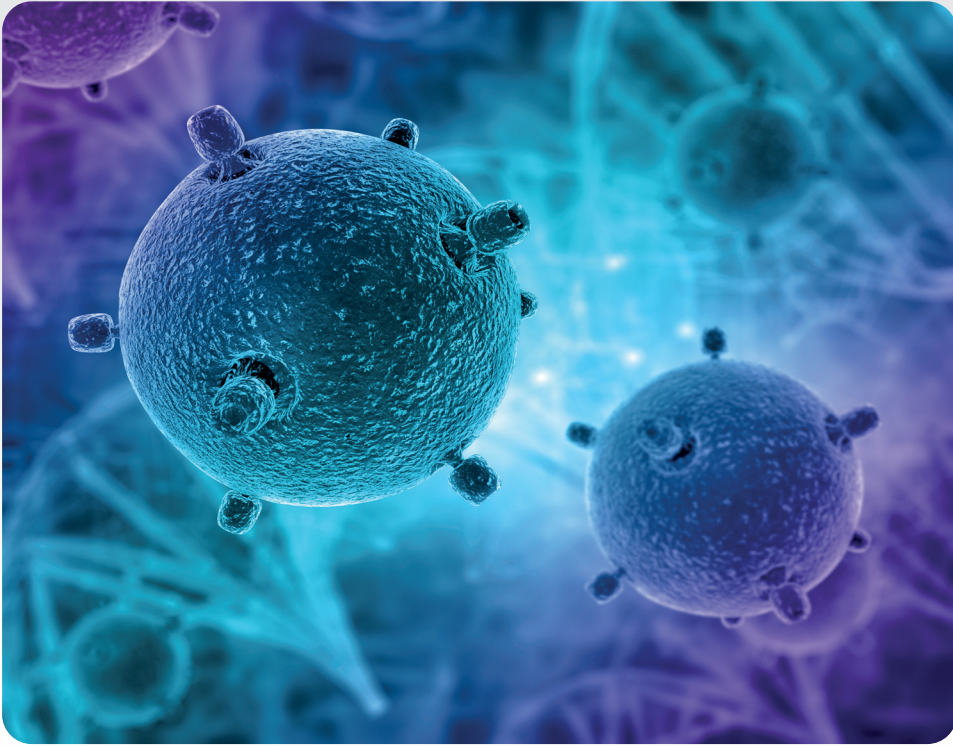




MIKROBİYOLOJİ

(Hızlı Tekrar)



TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ



MİKROBİYOLOJİ

(Hızlı Tekrar)

©TEKNOTUS Eğitim Yayıncılık Bilişim İnşaat Enerji ve AŞ.

Bu kitabın tamamı veya bir kısmı 5846 Sayılı yasa hükümlerine göre
TEKNOTUS Eğitim Yayıncılık Bilişim İnşaat Enerji ve AŞ.'nin önceden izni alınmaksızın
elektronik, optik, mekanik veya herhangi bir suretle
çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

Tüm hakları TEKNOTUS Eğitim Yayıncılık Bilişim İnşaat Enerji ve AŞ.'ne aittir.

Ziya Gökalp Cad. No: 3 Kat: 5 (Sosyal İş Hanı) - Kızılay / Ankara
Tel: (0312) 435 60 50 • 435 05 00
www.tusem.com.tr

ISBN: 978-625-95211-7-6

Grafik Tasarım / Mizanpaj

Pelin GÜCLÜ • Özge GELİR

BASKI

KLAS OFSET

İkitelli Organize Sanayi Bölgesi Giyim Sanatkarları Kooperatifi
2. Ada C Blok Kat: 2 No: 224 Başakşehir/İSTANBUL
Tel: 0(212) 430 80 66

ÖNSÖZ

Kitabınız tek kaynaktan maksimum faydayı elde etmenizi sağlamak amacıyla yılların deneyimi kullanılarak hazırlanmıştır. Hızlı tekrar etmenizi sağlamak amacıyla özel ve özgün bir şekilde düzenlenmiştir.

Doç. Dr. Altan AKSOY

İÇİNDEKİLER

1. TEMEL MİKROBİYOLOJİ7

BAKTERİLERİN HÜCRE YAPISI	7
HÜCRE DUVARI	7
KAPSÜL.....	8
MİKROORGANİZMALARIN İMMÜN SİSTEMDEN KAÇIŞ MEKANİZMALARI	10
BAKTERİ GENETİĞİ.....	12
MİKROBİYOLOJİDE KULLANILAN MOLEKÜLER TANI YÖNTEMLERİ	13
BAKTERİLER ARASINDA GENETİK MATERYAL AKTARIMI	13
BAKTERİ TOKSİNLERİ.....	14
DEZENFEKSİYON VE STERİLİZASYON	16
BAĞIŞIKLIK	17
AKTİF İMMÜNİZASYON	17
ANTİBİYOTİKLER	18
HÜCRE DUVARI SENTEZİNİ İNHİBE EDEN ANTİBİYOTİKLER	19
SİTOPLAZMA ZARINA ETKİLİ ANTİBİYOTİKLER.....	20
PROTEİN SENTEZİNİ İNHİBE EDEN ANTİBİYOTİKLER.....	20
NÜKLEİK ASİT SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ	21
ANTİMETABOLİK ETKİLİ ANTİBİYOTİKLER	21
DİĞER ANTİBİYOTİKLER	22
ANTİBİYOTİK DİRENCİ	22

2. İMMÜNOLOJİ.....24

MYELOİD SERİ HÜCRELERİ.....	24
İNFLAMATUAR CEVAP VE FAGOSİTOZ.....	25
LENFOİD SERİ HÜCRELERİ	26
HUMORAL İMMÜN SİSTEM	28
KOMPLEMAN SİSTEMİ	30
AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI	31

3. BAKTERİYOLOJİ33

GRAM POZİTİF KOKLAR	33
GRAM POZİTİF BASİLLER.....	40
GRAM POZİTİF SPORLU BASİLLER	42
FLAMENTÖZ YAPIDA GRAM POZİTİF BAKTERİLER	44
GRAM NEGATİF DİPLOKOKLAR	45
ENTEROBACTERALES	47
ZOONOTİK ENFEKSİYON OLUŞTURAN GRAM NEGATİF BASİLLER	50
GRAM NEGATİF, OKSİDAZ POZİTİF VE HAREKETLİ BASİLLER	52
HAEMOPHILUS INFLUENZAE.....	56
BORDETELLA.....	57
LEGİONELLA.....	58
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSİS.....	58
NON-TÜBERKÜLOZ MİKOBAKTERİLER MYCOBACTERIA OTHER THAN TUBERCULOSİS.....	61
MYCOPLASMA VE UREAPLASMA	61
CHLAMYDIA (CHLAMYDOPHILA)	62
RİKETSİYA	63

SPIROKETLER	64
ANAEROB BAKTERİLER	66
HACEK GRUBU BAKTERİLER.....	66

4. VİROLOJİ.....67

VİRÜSLERİN YAPISI.....	67
VİRÜSLERİN ÜREME DÖNGÜSÜ	67
İNKÜZYON CİSİMLERİ.....	68
KONJENİTAL ENFEKSİYON ETKENLERİ.....	68
VİRAL ENFEKSİYONLARA KARŞI KONAK SAVUNMA SİSTEMİ	69
ANTİVİRAL İLAÇLAR	69
YAVAŞ VİRÜS ENFEKSİYONLARI.....	70
PRİON HASTALIKLARI.....	70
POX VİRÜS.....	71
PARVOVİRÜS	71
ADENOVİRÜS	72
HERPESVİRÜSLER	72
PAPOVAVİRÜSLER	75
ORTOMİKSOVİRÜS	76
PARAMİKSOVİRÜSLER	77
KIZAMIKÇIK.....	79
PIKORNA VİRÜSLER	79
RHABDOVİRÜS	80
VİRAL GASTROENTERİT ETKENLERİ	81
ARBOVİRÜSLER	82
CORONAVİRÜS	82
İNSAN İMMÜN YETMEZLİK VİRÜSLERİ HUMAN IMMUNODEFİCİENCY VİRÜS AIDS.....	83
HEPATİT VİRÜSLERİ.....	85

5. MANTARLAR.....89

MANTARLARIN ÜREME ÖZELLİKLERİ	89
MANTAR HASTALIKLARININ GELİŞME MEKANİZMASI	90
MANTAR HASTALIKLARINDA TANI	90
YÜZEYEL MİKOZLAR	92
DERİ MİKOZLARI	92
DERİ ALTI MİKOZLARI.....	93
SİSTEMİK MİKOZLAR	93
FIRSATÇI MİKOZLAR	94

6. PARAZİTOLOJİ96

AMİPLER.....	97
SİLYALI PROTOZÖON	98
SPORLULAR	98
KAMÇILI PROTOZÖONLAR	100
NEMATOD'LAR	102
SESTODLAR	105
TREMATODLAR	106
KAYNAKLAR.....	108

1

TEMEL MİKROBİYOLOJİ

A. Ökaryotik hücre (eu: gerçek, karyon: çekirdek) (> 5 mikron): Gerçek bir çekirdeğe sahiptir. Örnek: İnsan, mantar ve parazit hücreleri ökaryotik yapıdadır.

B. Prokaryotik hücre (protos: ilkel, karyon: çekirdek) (0.3-5 mikron): **Çekirdek zarı ve çekirdekçikleri yoktur.**

- Bakteriler
- Mollicutes (Mycoplasma ve Ureaplasma'nın hücre duvarları yok) vb.

Mikroorganizmaların Genel Özellikleri

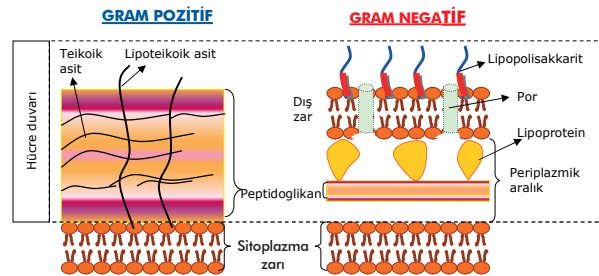
ÖZELLİK	VİRÜS	GERÇEK HÜCRE YAPISI İÇERENLER				
		BAKTERİ			MANTAR	PARAZİT
		Klamidya Riketsiya	Mycoplasma Ureaplasma	Diğer Bakteriler		
Çekirdek tipi	Asellüler	Prokaryot			Ökaryot	
Çekirdek zarı	Yok	YOK			VAR	
Nükleik asit	DNA veya RNA lineer veya çembersel PolisistronWik mRNA	Çembersel DNA ve RNA (haploid = 1 kromozom) Sadece Borrelia da lineer dir. Ekson var, histon ve intron yok Mono veya polisistronik mRNA Devamlı DNA replikasyonu var			Lineer DNA ve RNA (diploid = > 1 kromozom) Ekson, intron ve histon var Monosistronik RNA DNA replikasyonu G ve S fazında	
Mitokondri, ER, golgi, lizozom	Yok	YOK			Var	
Ribozom	Yok	VAR 70S (50S+30S)			VAR 80S (60S+40S)	
Protein sentezinin başlangıç aminoasiti	Metiyonin veya N-formil metiyonin	N-formil metiyonin			Metiyonin	

BAKTERİLERİN HÜCRE YAPISI

Bakterilerin sınıflandırılmasında en etkili yöntem 16S rRNA analizidir. Çünkü bu bölge sık mutasyona uğramaz ve sayısı DNA'dan fazladır.

Sitoplazma Zarının Görevleri

- Oksidatif fosforilasyonla enerji üretimi
- Maddelerin transportu (permeazlar rol alır)
- Hücre duvarı yapısal bileşenleri (penisilin bağlayan proteinler vb.) ve kapsül sentezi
- Enzim (beta laktamaz vb) ve toksin sentezi



Şekil: Gram pozitif ve gram negatif bakterilerin hücre duvarı yapıları

Mezozom: Sitoplazma zarının invajinasyonu ile oluşur. Septal ya da lateral olabilir.

Septal mezozom hücrenin bölünme yeri ve kromozomun replike olduğu bölgedir. Bakteriler ikiye bölünerek çoğalır (binary fission).

Lateral mezozom ise sporun geliştiği bölge ve plazminin replike olduğu bölgedir.

HÜCRE DUVARI

Prokaryotlarda hücre duvarı bulunmasına rağmen insanda enfeksiyon oluşturan ökaryotlarda mantarlar (kitin duvar) hariç hücre duvarı bulunmaz.

Hücre Duvarının Görevleri

- Osmotik stabiliteyi sağlayarak hücreye şeklini verir.
- Gram boyanma özelliğini belirler.
- Hücre duvarını kaybeden bakteriler gram boyanma özelliğini kaybeder ve bazı antibiyotiklere (beta-laktam antibiyotikler vb) dirençli hale gelir.
- Hücre duvarını kaybeden gram pozitif bakterilere protoplast, gram negatif bakterilere sferoplast (hücre duvarı tamamen parçalanmamıştır) denir. Bunlar daima kok şeklindedir ve çoğalma kabiliyetleri yoktur. Eğer hücre duvarını kaybeden bakteri çoğalma yeteneğine sahipse buna L formu adı verilir. L formlar relapslara neden olabilir.

Mycoplasma ve L formların Ortak Özellikleri

- Hücre duvarları bulunmadığından beta laktam antibiyotikler ve lizozimden etkilenmezler.
- Membran filtrelerden geçerler.
- Besiyerinde yavaş ürer ve L tipi (sahanda yumurta görüntüsü) koloni oluştururlar.
- **Mycoplasma'yı bakterilerin L formundan ayıran en önemli özellik hücre zarında sterol bulunmasıdır.**

PEPTİDOGLİKAN (MUREİN, MUKOPEPTİT)

Gram pozitif bakterilerin peptidoglikanı gram negatif bakterilerden daha kalındır.

Peptidoglikanın Yapısı

- | | |
|------------------------|-------------------|
| 1. Şekerler | 2. Tetrapeptidler |
| N-asetil glukozamin ve | L-alanin |
| N-asetil muramik asit | D-alanin |
| (Klamidyada bulunmaz) | D-glutamik asit |

Ayrıca L-lizin ve pentaglisin köprüsü gram pozitif bakterilerde, mezodiamino pimelik asit ise gram negatif bakterilerde bulunur. Gram pozitif olmasına rağmen hücre duvarında mezodiamino pimelik asit bulunan bakteri *Corynebacterium diphtheriae*'dir.

Lizozim (muramidaz): BOS ve idrar hariç tüm vücut sıvılarında (tükürük, göz yaşı, mukus vb.) ve lökositlerde bulunur. Peptidoglikanın yapısında bulunan N-asetil glukozamin (NAG) ve N-asetil muramik asit (NAM) arasındaki β -1, 4 glikozit bağları parçalar. Gram pozitifler bakteriler lizozime duyarlı fakat gram negatifler genellikle lizozime dirençlidir. Bu durum gram negatif peptidoglikanın daha ince olmasına ve lizozimin porlardan kısmende olsa geçememesine bağlanmıştır.

Beta-laktam antibiyotikler: Sitoplazma zarında yapılan penisilin bağlayan proteine (PBP= transpeptidaz ve karboksipeptidaz) bağlanarak peptidoglikanda bulunan peptid çapraz bağın (transpeptidasyon) oluşumunu engeller.

Glikopeptid antibiyotikler (vankomisin vb.) D-alanin D-alanine bağlanarak transpeptidasyon ve transglikolizasyonu engeller.

Fosfomisin: Fosfoenol piruvat analogu, özellikle hamile ve çocukların komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde tek doz kullanılır. Pyelonefrit tedavisinde kullanılmaz.

Sikloserin: D-alanin analogu, D-alanin rasemaz ve D-alanin ligaz inhibisyonu ile peptidoglikandaki çapraz bağları inhibe eder. Tüberküloz tedavisinde kullanılır.

Basitrasin: Bakteriler peptidoglikan ve lipopolisakkarit gibi yapıları oluşturmak için taşıyıcı sistemler kullanır. Bu taşıyıcı moleküllerden biri baktopenoldür. Basitrasin baktopenole etki ederek hücre duvarı sentezini engeller.

Ramoplanin: Peptidoglikan zinciri oluşurken ara ürünlere bağlanarak ve ileri enzimatik işlemleri (transglikozilasyon) etkileyerek hücre duvarı biyosentezini inhibe eden ve bu şekilde bakterisidal etki gösteren ilaçtır. Tedaviye dirençli *Clostridium difficile* enfeksiyonunda kullanılır.

LİPOLİSAKKARİD (ENDOTOKSİN)

Gram negatif bakterilerin duvarı parçalandığında ortaya çıkan lipopolisakkarit maddeye endotoksin denir. Endotoksin kromozom tarafından kodlanır ve üç kısımdan oluşur.

- Lipit A: Endotoksinin toksik etkilerinden sorumludur.** Tüm endotoksinler ateş, hipotansiyon ve septik şoka neden olur.
- Kor polisakkarit:** Grup spesifik antijendir. Tüm gram negatiflerde aynı yapıdadır.
- Polisakkarit:** Tür spesifik antijendir. 50 -100 adet tekrarlayan şeker ünitelerinden oluşur. O somatik antijeni diye bilinir ve IgM sınıfı antikor yanıtına neden olur. E. coli ve Salmonella (2000 tür) gibi bir çok gram negatif bakterinin tiplendirilmesi için kullanılır. Neisseria ve H. influenzae'de O antijeni bulunmaz, çünkü bu bakterilerin endotoksini lipopolisakkarit değil lipooligosakkarit yapıdadır.

Shwartzman ve Jarish herxheimer reaksiyonuna neden olan hücre duvarı yapı taşı **lipopolisakkarit (endotoksin)** ve bu reaksiyona neden olan temel sitokin **TNF-alfa'dır**. Bu durumda sitokin yanıtını baskılamak için steroid kullanılabilir. Limulus lizat testi bir sıvıda endotoksin varlığını tespit etmek için kullanılır.

TEİKOİK ASİT

Teikoik Asitin Özellikleri

- Sadece gram pozitif bakteri duvarında bulunur.**
- Gliserol fosfat ve ribitol fosfat polimerlerinden oluşur.**
- Gram pozitif bakterilerin yüzey antijenitesini sağlar.**
- Faj için reseptör bulundurur ve tutunmaya (adezyon) aracılık eder.**
- Ayrıca bazı yüzeyel proteinleri içerebilir (S. aureus'un A proteini ve S. pyogenes'in M proteini gibi).
- Teikoik asit peptidoglikanda bulunan N-asetil muramik asite bağlanır. Eğer teikoik asit stoplazmik zarıda bulunan lipitlere kadar uzanıyorsa buna lipoteikoik asit denir.
- Lipoteikoik asitte ribitol yerine gliserol fosfat bulunur.
- S. epidermidis ve laktobasiller'de gliserol teikoik asit bulunur.
- Lipoteikoik asit zayıf endotoksin benzeri etki gösterir.**

FLAGELLA (KİRPİK, KAMÇI)

Flagellin adı verilen protein yapıda hareket organelidir. Sitoplazma zarına blaferoblastlar aracılığıyla tutunur. **H antijeni** olarak bilinir ve buna karşı oluşan antikor **IgG** yapıdadır.

Yersinea ve Listeria +4°C'de zenginleşen (soğukta zenginleşme) 22°C'de hareketli ve 37°C'de hareketsiz bakterilerdir.

Atriköz: Flagellası bulunmayan hareketsiz (H antijenleri yok) bakteriler. Örneğin Shigella, Klebsiella ve Acinetobacter vb.

Peritriköz: Tüm hücre çevresinde flagella bulunan bakterilere denir. Örneğin: Enterik bakteriler; E. coli, Proteus ve Salmonella spp. vb.

Tannik asit tuzlarıyla flagella boyanabilir.

KAPSÜL

Kapsül bakteriyi çevreleyen kuşatan polisakkarit yapıda jelöz bir tabakadır.

Kapsülü protein yapıda bakteriler ise;

- Bacillus anthracis (D-glutamik asit)**
- Yersinea pestis (F1 kapsül protein).



Glikokaliks (Slime)

S. epidermidis → Yabancı cisim enfeksiyonu

S. mutans (viridans streptokok) → Subakut endokardit (hasarlı kapak)

Kapsüler Bakteri Enfeksiyonlarında TANI



- Çini mürekkebi veya musikarmin boyası
- Kapsül şişme reaksiyonu (Quellung) testi
- Lateks aglutinasyonu



1. Aşı yapımında kullanılır. S. pneumoniae, N. meningitidis ve H. influenzae tip b ve S. typhi'nin kapsüler polisakkarit aşıları vardır.

Kapsüler polisakkaritler T lenfositlerine sunulmadığından kapsüler polisakkarit aşılarına karşı T lenfosit yanıtı gelişmez (immünojen değil), sekonder immün cevap oluşmaz (hafıza hücresi yok) ve afinite maturasyonu görülmez (IgG yok).

Ayrıca bu aşılar 2 yaşın altında yeterli koruyuculuk sağlamaz. **Bu nedenle kapsüler polisakkarit aşıların sadece konjuge formları 2 yaşın altındaki çocuklara uygulanabilir.**

2. Dokulara tutunmayı (adherans) sağlar. Glikokaliks kapsülden daha ince yapıya sahip bir polisakkarittir. Bakterinin solit yüzeylere (dış, yabancı cisim vb.) tutunmasını sağlar. Bazı bakterilerde hücre duvarına gevşek bağlanmış glikokalis tabakaya slime denir.

- **S. epidermidis;** Özellikle cilt florasında en fazla bulunan bakteridir ve slime üretir. Bu nedenle yabancı cisim, kateter ve şant enfeksiyonlarında en sık rastlanan etkindir.
- **Streptococcus mutans;** Fazla miktarda şeker alınması özellikle kapsül yapısı şekerden oluşan (dextroz) bakterilerden biri olan Streptococcus mutans'ın kapsül formasyonunu artırır. Bu nedenle S. mutans dişin mine tabakasına yerleşerek diş çürüklerine neden olur. S. mutans viridans streptokok grubunda yer alır. Viridans streptokoklar subakut endokardite neden olur ve hasarlı kapağı tutar.

3. Kapsüllü bakteriler besiyerinde mukoid (M tipi) koloni oluşturur.

SPOR

Dirençten sorumlu olan yapı taşıdır (Ca dipikolinat) ve bakterinin olumsuz çevre şartlarında yaşamasını sağlar. Spor lateral mezozomdan gelişir.

Spor malaşit yeşili ve fuksinle boyanabilir.

Gram Pozitif ve Gram Negatif Bakterilerin Özellikleri

FARKLAR	Gram pozitif	Gram negatif	NOT
Lipopolisakkarit (Endotoksin)	-	+	Toksik etki Lipit A'ya bağlıdır. Polisakkarit kısım O antijenidir.
Dış zar	-	+	Yarı geçirgen çift sıralı fosfolipit tabakadır.
Por	-	+	Protein yapıda, madde alışverişini sağlar.
Periplazmik aralık	-	+	Enzimler ve proteinler bulunur.
Teikoik asit	+	-	Genelde ribitol, S.epidermidis ve laktobasil'de gliserol fosfat yapıdadır.
Spor	+	-	Dirençten sorumlu olan yapı taşı Ca dipikolinattır.
Lipit ve lipoprotein içeriği	% 0-3	% 58	
Lizozim	Etkili	Genellikle etkisiz	Peptidoglikanda bulunan NAG ve NAM arasındaki B1, 4 glikozit bağlarını parçalar.

ORTAK YAPILAR

Ekzotoksin	Bazı Gr(+) ve Gr(-) bakterilerden salınır ve polipeptid yapıdadır.
Sitoplazma zarı	Enerji, enzim ve hücre duvarı öncülerinin sentezini sağlar.
Peptidoglikan	Gram pozitif bakterilerde daha kalındır. Betalaktam antibiyotikler ve lizozimin hedefidir.
Pili (fimbriya)	Glikoprotein yapıdadır. Konak hücreye tutunma ve konjugasyondan sorumludur.
Flagella (kamçı)	Protein yapıda hareket organelidir.
Kapsül	Polisakkarit yapıda fakat B. anthracis'de polipeptid (D-glutamik asit) yapıdadır. Fagositoza karşı bakteriyi korur.
Kromozom	Çembersel çift iplikli DNA molekülüdür (haploid).
Plazmid	Bağımsız replikasyon kabiliyetine sahip çift iplikli çembersel DNA molekülüdür.
Transpozon	Lineer yapıda sıçrayıcı genler. Bağımsız replike olamaz.

Yapısında Mikolik Asit Bulunan Bakteriler

- **Mycobacteriumlar** (uzun zincirler şeklinde)
- **Nocardia** (orta uzunlukta zincirler)
- **Corynebacterium** (kısa zincirler şeklinde)
- **Rhodococcus equii**
- **Gordonia**
- **Tsukamurella**
- **Caseobacter**

ARB (Asidorezistan) Boyanan Mikroorganizmalar

BAKTERİ	PARAZİT
Mycobacterium	Cryptosporidium parvum
Nokardiya	Cystoisospora (eski adı isospora) belli
Corynebacterium minitissimum	Cyclospora cayetansis
Rhodococcus equi	Microsporidia (mikrospora)
Legionella micdadei	Ekinokok protoskolekslerin dikenleri

Floresan Boyalar

- Auramin rodamin – Mycobacteriumları boyar
- Akridin oranj – Mikroorganizmaların nükleik asitlerini boyar. Gram ile boyanmayan (mikoplazma gibi) mikroorganizmaların görünmesini sağlar. Kanserojen olduğundan cilt ile temas etmemesi gerekir.
- Kalkoflor beyazı – Mantarların kitin tabakasını boyar.

Florada Bulunan Mikroorganizmalar

Lokalizasyon	En önemli mikroorganizma
DERİ	S. epidermidis — En sık rastlanan yabancı cisim enfeksiyonu etkeni
BURUN	S. aureus — Hastane enfeksiyonu
OROFARİNGS	Viridans streptokok (S. mutans vb.) — Subakut endokardit en sık etkeni
NAZOFARİNGS	Streptococcus pneumoniae (Gr + diplokok) Haemophilus influenzae (Gr - kokobasil) Moraxella catarrhalis (Gr - diplokok) Neisseria meningitidis (Gr - diplokok)
GASTRO İNTESTİNAL SİSTEM	Anne sütüyle beslenen bebeklerde: Bifidobacterium spp. (Anaerob, gr+ basil) Erişkinde: 1. Bacteroides fragilis ve Prevotella (Anaerob gr-basil) 2. E. coli (Fakültatif anaerob) \ Sekonder bakteriyel peritonit en sık etkenleri Yeni doğan menenjit 1. B grubu streptokok 2. E. coli 3. Listeria
VAJEN	B grubu streptokok, E. coli ve Laktobasil (menapozdan önce en sık)

MİKROORGANİZMALARIN İMMÜN SİSTEMDEN KAÇIŞ MEKANİZMALARI

1. Fagositoz İnhibisyonu: Antifagositik Yapılar (CAMP)

- Kapsül (S. pneumoniae, Hib, N. meningitidis vb.)
- Streptococcus pyogenes'in M proteini
- Staphylococcus aureus'un A proteini
- Neisseria gonorrhoeae'nin Pili en önemli virulans faktörleridir.

2. Kompleman Aktivasyonunun İnhibisyonu

- S. aureus'un A proteini ve S. pyogenes'in G proteini immünglobülinin Fc kısmına bağlanarak kompleman aktivasyonunu inhibe eder. Bir çok bakteri içerdikleri siyalik asit rezidüleri vasıtasıyla protein H'a bağlanarak alternatif kompleman yolunu inhibe eder.

3. İmmünglobülin A Proteaz Üretimi

- IgA proteaz: IgA'yı parçalar ve organizmanın mukoz membranlara adheransını sağlar.
- IgA proteaz üreten bakteriler
- S. pneumoniae
- Neisseria spp. (N. gonorrhoeae ve N. meningitidis)
- H. influenzae
- Prevotella spp. tarafından salınır.

4. Tip III Sekresyon Sistemi (İnjektom= İğne Yapılar)

Bakterinin hedef hücrede oluşturduğu tüneller vasıtasıyla toksin yapısındaki maddeleri doğrudan konak hücre içine enjekte eden bir virulans faktörüdür. Gram negatif bakterilerde bulunur. Örnek; Yersinia spp., Salmonella spp., Chlamydia (Elementer cisim), Enteropatojenik E. coli, Shigella ve Pseudomonas vb.

5. Fagozom-Lizozom Füzyonunun İnhibisyonu

Mycobacterium tuberculosis, Legionella pneumophyla, Chlamydia spp. Neisseria gonorrhoeae ve Toxoplasma gondii'dir.

6. Lizozomal Enzimlere Direnç ve Fagozom-Lizozom Füzyonunda Replikasyon

Salmonella typhimurium, Coxiella spp., Ehrlichia spp, Mycobacterium leprae ve Leishmania spp.

7. Fagozom Membranının Yıkımı ve Sitoplazmada Replikasyon

Listeria monocytogenes, Shigella spp., ve Rickettsia spp.

8. Sık Antijenik Değişiklik Gösteren

Bakteriler

- Neisseria gonorrhoeae (pili proteinleri)
- Borrelia recurrentis (antijenik şift ile dış membran proteinlerinde değişiklik)
- Salmonella typhimurium (2 flagellar varyant)

Parazitler

- Trypanosoma, membran glikoproteinlerinde sürekli değişiklik (homolog rekombinasyon), plasmodium, babesia ve giardia'dır.

Virusler

- İnfluenza (genetik reassortment ile antijenik şift), rinovirus ve HIV virusu.

9. Membranda Por Oluşturarak Fagosit Ölümü

- Hemolizinler, S. aureus'un sitotoksini, C. difficile'nin toksin B'si

10. İmmünsüpressif Sitokin Üretimi

Ebstain Barr virüs IL-10 benzeri BCRF-1 molekülü salarak immün sistemden kaçır.

Fakültatif intrasellüler bakteriler

Mycobacterium

- Francisella
- Nocardia
- Rhodococcus

- Legionella
- Neisseria
- Yersinia

- Shigella
- Brusella
- Salmonella

- Bartonella
- Listeria

Bakteriler ikiye bölünerek çoğalır (binary fission). Bakterilerin ikiye bölünmesi için geçen zaman (jenerasyon zamanı) E. coli'de 20 dakika, M. tuberculosis'te 20 saat, M. leprae'de 20 gün'dür.

LOGARİTMİK ÜREME (EXPONENTIAL PHASE) DÖNEMİ (2ⁿ)

Bakterilerin antibiyotiklerin etkilerine en duyarlı oldukları ve en küçük oldukları dönemdir.

Besiyerleri		
Besiyeri	Bakteri	Özellik
Genel Kullanım Besiyerleri		
Kanlı agar, Çikolatalı agar, Mueller- Hinton agar (Antibiyogram yapmak için kullanılır), Thioglycolat broth (Anaerob bakteriler için kullanılır) ve Sabouraud dekstroza agar (Mantarlar için kullanılır).		
Seçici/ ayırt edici besiyeri		
MacConkey agar ve Eosin methylene blue agar (EMB)	Gr (-) enterik bakteriler	Bakterilerin laktoza etkisi test edilir. Laktoz pozitif bakteriler pembe koloni (E. coli ve Klebsiella), laktoz negatifler renksiz koloni (Salmonella, Shigella ve Proteus) oluşturur.
Mannitol tuzlu agar (Chapman besiyeri)	Staphylococcus aureus	Mannitolü kullanan S. aureus sarı koloni oluşturur.
Lowenstein-Jensen veya Middlebrook	Mycobacterium	Lowenstein-Jensen yumurta bazlı, Middlebrook agar bazlı besiyeri
CHROMagar	Mantar	İdrar örneklerinden farklı türde mikroorganizmaların renkli kromojen substar oluşturması sayesinde ayırt edilmesini sağlar.
Kanamisin Vankomisin Laked Blood agar (KVLD)	Anaerob Gr-bakteriler için	B. fragilis vb.

Demir metabolizması: Siderofor, mikroorganizmaların dış ortamda demiri yakalayarak hücre içine taşımak için kullandığı yapıdır. Bir çok aerob bakteride olduğu gibi Pseudomonas yüksek afiniteli siderofor olan piyoverdin üretir.

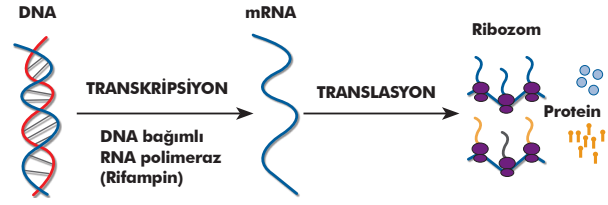
Ferroprotein demirin barsaklardan kana geçmesini sağlar.

Akut faz reaktanı olan **hepsidin** barsaklardan demir emilimini engelleyerek antimikrobiyal etkinlik gösterir.

Bakterilerin Solunum Mekanizmaları					
Bakteri	Üreme		Enzimler		Enerji üretimi
	Aerob	Anaerob	Süperoksit dismutaz	Katalaz	Oksidasyon/ Fermentasyon
Aerob	+	-	+	+	Oksidasyon
Anaerob	-	+	-	-	Fermentasyon
Fakültatif anaerob	+	+	+	+	Oksidasyon ve fermentasyon
Mikroaerofilik	Zayıf Üreme	-	Az	Az	Düşük oksijen (<5%), H ₂ ve CO ₂ 'de artış.
Kapnofilik	Karbon dioksit ihtiyacı duyanlar (%5-10 CO ₂)				Brusella abortus ve Neisseria gonorrhoea
					Örnek
					Mycobacterium tuberculosis Mycoplasma pneumoniae Nokardiya Bordetella Pseudomonas Bacillus
					Aktinomyces Bacteroides Clostridium
					Enterik bakteriler ve bazı flora bakterileri
					Helicobacter Campylobacter Ersipelothrix

BAKTERİ GENETİĞİ

Enzimler ve Genomik Bölgeler	
Enzim veya genomik bölge	Fonksiyonu veya yapısı
Orijin veya Replikon	DNA replikasyonunun başladığı bölge.
Helikaz	Hidrojen bağlarını kırarak zinciri her iki yönde açar.
Primaz (RNA polimeraz)	RNA primerlerini zincire yerleştirir. Primerler serbest 3' uçları için kullanılır.
DNA polimeraz III	Sadece prokaryotta bulunur. RNA primerlerinin serbest 3' uçlarından itibaren DNA sentezini yapar. Bu enzimin 3'-5' ekzonükleaz aktivitesi vardır.
DNA polimeraz I	Sadece prokaryotta bulunur. RNA primerlerini uzaklaştırır ve oluşan boşlukları doldurur. Bu enzimin 5'-3' ekzonükleaz aktivitesi vardır.
Nükleazlar (ekzo ve endonükleaz)	Restriksiyon endonükleaz Bazlar arasında yatay konumda bulunan fosfodiester bağlarını kırar. Özgül DNA dizileri içindeki spesifik bölgelerden DNA'yı kesen yapılardır. Restriksiyon endonükleaz bakterilerin genotiplendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir.
DNA ligaz	Komşu nükleotidler arasında fosfodiester bağı oluşturur.
Topoizomeraz	DNA'yı süper sarmal hale getirir.
Telomeraz	Ökaryotik kromozomun boyu kısalmasını diye görev alır yani kromozomu stabilize eder. RNA + proteinden oluşan bir enzimdir. Ayrıca telomerazın ters transkriptaz enzim aktivitesi vardır.
Promoter	TATA ve CAAT kutucuğu unun bulunduğu bölgedir ve DNA'ya bağımlı RNA polimeraz enziminin transkripsiyonu başlatmak için DNA üzerinde bağlandığı bölgedir.
Operon (transkripsiyon ünitesi)	Bakteri genomunda bir metabolik reaksiyon serisinde görev alan proteinlerin topluca kodlandığı ve tek bir mRNA transkripti ile eksprese edildiği bölgeler. Ya da belirli bir metabolik yolak için ortak genleri içeren, tek bir promoter ve terminatör bölge arasında yer alan gen topluluğu.
Sistron	DNA üzerinde tek bir proteini kodlayan genomik bölge. Prokaryotlar polisistroniktir.
Operatör	DNA üzerinde spesifik regülatör proteinlerin bağlandığı nükleotid dizisi. Promoter ve operon'un yapısal genleri arasında kalan bölge.
Plazmid	Bağımsız replikasyon yeteneğine sahip ekstrakromozomal çift iplikli çembersel DNA molekülü.
Transpozon	Direnç genleri, sokulma dizileri ve tekrarlayıcı genomik bölgeleri barındıran lineer yapıda sıçrayıcı gen dizileri. Bağımsız replikasyon yeteneği yoktur.



Şekil: Transkripsiyon ve translasyon

MUTASYONLAR

Mutasyona açık DNA bölgeleri genellikle **guanin-sitozin** dizilerini yüksek oranda içerir.

1. Nokta Mutasyonlar

Bir bazın diğeriyle yer değiştirmesi

Transisyon: Pirimidin yerine pirimidin veya pürin yerine pürin geçmesi olayıdır. Spontan, UV ve alkilleyici ajanlara bağlı olarak meydana gelebilir.

Transversiyon: Pürin yerine pirimidin veya pirimidin yerine pürin geçmesi olayıdır. Genellikle spontan gelişir.

2. Baz Değişimi Sonucunda Görülen Mutasyonlar

Sessiz mutasyon (silent): Baz değişimi sonucu oluşan yeni kodonun eski kodonla aynı aminoasiti kodlaması durumu.

Yanlış anlamlı mutasyon (missense): Polipeptid sentezlenirken yapısına bir amino asit yerine farklı bir amino asitin girmesi sonucu ortaya çıkan mutasyondur. Örneğin; orak hücreli anemi.

Anlamsız mutasyon (nonsense): Oluşan yeni kodon sonlanma kodonlarından biridir.

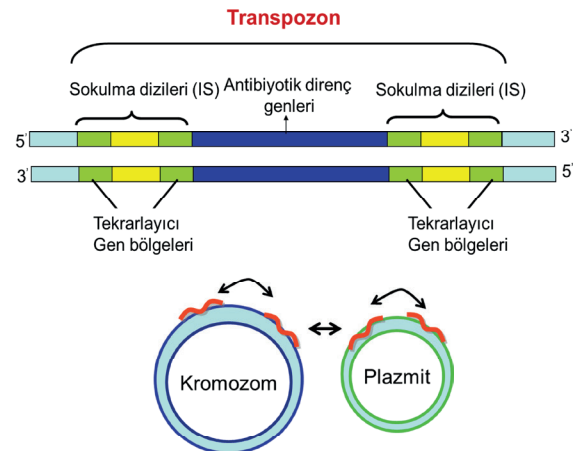
3. Çerçeve Kaydırma (Frameshift Mutasyonu)

En büyük değişikliğin görüldüğü mutasyon tipi çerçeve kaydırmadır. Sonuçta kesik ve nonfonksiyonel protein üretilir. Örnek Duchenne kas hastalığı.

4. Transpozonlar ve Sokulma Dizileri

Transpozon (sıçrayıcı genler) **bağımsız replikasyon yeteneği bulunmayan** ancak üzerinde bulunduğu genetik materyalin replikasyonu (replikatif transpozon) çoğalabilen **lineer çift iplikli DNA** molekülüdür.

Patojenite adalarının oluşumundan sorumlu genetik yapı transpozondur.



Şekil: Transpozonun yapısı

MİKROBİYOLOJİDE KULLANILAN MOLEKÜLER TANI YÖNTEMLERİ

Moleküler Yöntemler	
Hibridizasyon Yöntemleri	
İnsutu Hibridizasyon	Doku, organ ve hücrelerdeki nükleik asitlerin belirlenmesi için kullanılır. Virüslerin lokalizasyonunu ve latent virüsü tespit eder (HPV, CMV gibi).
Dot/ Slot blot hibridizasyon	Kuru nitrosellülöz membrana DNA veya RNA bir damla damlatılır enzim veya radyoaktif işaretli prolarla belirlenir.
Southern blot hibridizasyon	DNA'nın belirlenmesi için kullanılır (DNA-DNA prob hibridizasyon).
Northern blot hibridizasyon	RNA'nın belirlenmesi için kullanılır (RNA-DNA prob hibridizasyon). Bu yöntemle RNA virüsleri tespit edilebildiği gibi herhangi bir etkenin transkripsiyon aktiviteside ölçülebilir.
Western blot hibridizasyon (Protein blotlama yöntemi)	Etkene ait proteinlerin elektroforeze (sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jel elektroforezi, SDS-PAGE) tabi tutularak ayrıştırılması ve bu proteinlerin hasta serumundaki antikorlarla birleşmesi esasına dayanan bir yöntemdir.
Rekombinant immünblot (RIBA)	Etkene özgü proteinlerin ayrı ayrı üretilip bir membran üzerine bantlar halinde dizilmesi ve hasta serumunun bu membran üzerine uygulanması ile uygun konjugatla bağlanmalarının gösterilmesi esasına dayanan yöntem.
Amplifikasyon Yöntemleri	
Hedef amplifikasyon yöntemi	
PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu)	DNA veya RNA (Revers transkriptaz ile DNA'ya dönüştürülür, RT-PCR) moleküllerinin çoğaltılarak tespit edilmesi esasına dayanan bir yöntemdir.
Prob amplifikasyon yöntemleri	
Ligaz Zincir reaksiyonu	Tek zincirli hedef DNA dizisine bağlanma bölgeleri arasında 1-3 nükleotitik boşluk bulunan iki prob bağlanır. Bu proplar ligaz enzimi aracılığıyla birleştirilir. Ligaz enzimi yüksek özgüllüğe sahip olduğundan birbirine çok benzeyen mikroorganizmalar ayırt edilebilir (N. gonorrhoe ve N. meningitidis vb.).
Q-Beta replikaz	
Sinyal amplifikasyon yöntemleri	
Dallanmış DNA (branched DNA, bDNA)	HIV, HBV ve HCV'de viral yükü belirlemek için kullanılır.
Hibrit yakalama (Hybrid capture system)	

PCR Yöntemleri

- Transkripsiyon temelli amplifikasyon, reverz transkriptaz PCR (RT-PCR):** rRNA'nın amplifikasyonu için kullanılır.
- Real-Time PCR:** Nükleik asit amplifikasyonu ile eş zamanlı olarak artış gösteren floresan sinyalin ölçülmesiyle kantitatif sonuç veren bir yöntemdir.

- Nested PCR:** Uzun gen dizileri içindeki daha spesifik ve kısa dizilerin amplifikasyonu için kullanılır.
- Multipleks PCR:** Birden fazla mikroorganizma veya bir mikroorganizmanın farklı gen bölgelerinin aynı anda çoğaltılarak tespiti esasına dayanır. **Örneğin solunum yolu, sepsis etkenleri, gastroenterit, menenjit ve ensefalit etkenleri bu yöntemle toplu halde saptanabilir fakat hepatit etkenlerinin tespiti için bu yöntem kullanılmaz.**

BAKTERİLER ARASINDA GENETİK MATERYAL AKTARIMI

Bakteriler arasında genetik materyal aktarımı ve direnç genlerinin yayılması üç şekilde olur.

1. Transformasyon (Prokaryot ve ökaryot)
2. Transdüksiyon (Prokaryot)
3. Konjugasyon (Prokaryot)

Konjugasyon ve transdüksiyon sadece prokaryot hücrelerde görülür fakat transformasyon hem prokaryot hemde ökaryot hücrelerde görülür.

TRANSFORMASYON

Ölen bir bakteri DNA'sının **kompetans faktörüne (DNA bağlayıcı protein)** sahip başka bir bakteri tarafından alınması işlemidir. Doğal ve yapay (deneysel) olabilir. Doğal transformasyon çok nadir olup genellikle *S. pneumoniae*de görülür.

TRANSDÜKSİYON

Bakteriyi enfekte eden virüse bakteriyofaj yada faj denir. **Bakteriyofaj aracılığıyla genetik materyal aktarımına transdüksiyon denir. Bakteriyofaj gram negatif bakterilerde lipopolisakkaritin polisakkarit kısmına (O antijeni) ve dış membran proteinlerine (omp), gram pozitif bakterilerde ise teikoik asite tutunur.**

Bakteriyofajla konak hücre arasında iki tür etkileşim vardır;

1. **Litik döngü (virulan faj, litik faj):** Bakteriyofaj bakterinin içinde replike olduktan sonra bakteriyi parçalayarak hücre dışına çıkarsa buna **litik faj** adı verilir.
2. **Lizojenik döngü:** Ilımlı (temperate) faj ile meydana gelir (Örneğin *E. coli* T faj). Bakteriyofajın genomu bakterinin genomuyla bütünleşirse buna profaj adı verilir. **Profaj içeren bakteriye lizojen bakteri denir.** Profaj çeşitli indüksiyonlarla (UV vb) koparak genetik materyali diğer bakterilere aktarabilir. Profaj diğer bakteriyofajlardan farklı olarak proteazlarla inaktive edilemez. Lizojenik bakteri olumsuz koşullara maruz kaldığında proteazların üretimine yol açar. Bunda entepasyon sürecinin tersine dönmesine litik fazı genlerinin üretimine ve bakteri lizojenine neden olur.

Bakteriyofajla Kodlanan Toksinler

1. Difteri toksini; Toksin üretmeyen bir difteri suşunun lizojen bir bakteriyofaj (beta faj) aracılığıyla toksin üretir hale getirilmesine lizojenik faj konversiyonu denir ve bu olay transdüksiyon ile meydana gelir.
2. Verotoksin (EHEC)
3. Eritrojenik toksin (*S. pyogenes*)
4. Toksik şok sendromu toksini
5. Kolera toksini

Ayrıca bakteriyofaj; *Salmonella* spp., *Vibrio cholerae*, *Stafilokoklar*, *Pseudomonas* spp, *Brucella* spp gibi bazı bakterilerin tiplendirilmesi için kullanılabilir.

KONJUGASYON

Seks pilusu aracılığıyla genetik materyel aktarımıdır. Plazmid tarafından kodlanan antibiyotik direnç genleri genellikle konjugasyonla aktarılır. Seks pilusu, F (fertil) plazmid tarafından kodlanır ve F plazmidini içeren hücreye F⁺ hücre adı verilir. Eğer plazmid konak hücre genomuyla bütünleşirse buna epizom denir ve epizom içeren hücrede kromozom DNA'sı plazmid DNA'sı ile beraber aktarılabilir. Bu suşlar kromozomal genleri çok verimli bir şekilde aktarabildikleri için Hfr (high frequency of recombination, yüksek frekanslı rekombinasyon) hücre adı verilir. Eğer epizom kopup tekrar plazmid oluştursa buna F' plazmid, bu hücreye F' hücre ve plazmidin aktarılmasına F düksüyon (seks düksüyon) adı verilir.

- F (+) hücreden konjugasyon sonucunda alıcı hücre F (+) olur.
- F' hücreden konjugasyon sonucunda alıcı hücre F' olur.
- Hfr hücreden konjugasyon sonucu alıcı hücre genellikle F (-) kalır fakat nadiren F (+) olabilir.

PLAZMİD

Bakteri kromozomundan ayrı halde bulunan çift iplikli çembersel DNA molekülüdür ve **tüm plazmidlerin ortak özelliği bağımsız replikasyon yeteneğine sahip olmalarıdır.**

Plazmidlerin Görevleri

- Direnç genlerini kodlayabilir (antibiyotikler, antiseptikler vb.): Plazmidin direnç genlerini aktarabilmesi için rezistans transfer faktörün (RTF) bulunması gerekir. Örneğin S. aureus'ta penisilin direnci plazmidle kodlanır. **Ayrıca gram negatif bakteriler arasında direnç genlerinin aktarımından en sık sorumlu olan mekanizma plazmid aracılı konjugasyondur.** Enterokoklarda görülen vankomisin direncinin diğer tür bakterilere aktarımına aracılık eden mekanizma genellikle plazmid aracılı konjugasyondur.
- Bakteriyosinleri kodlayabilir: Bazı bakteriler tarafından salgılanıp diğer tür bakterilerin üremesini inhibe eden toksin ya da enzim yapısında maddelerdir.
- Bazı enzim ve proteinlerin yapımını kodlayabilirler. **Bakterilerin çoğalması için gerekli esansiyel genleri taşımazlar.**
- **Plazmidler bazı toksinlerin yapımını kodlayabilir:**
 1. Clostridium tetani (tetanospazmin) - Tetanoz
 2. ETEC'nin labil ve stabil toksini - Turist diarezi

3. Bacillus anthracis'in toksini (ödem faktörü) ve kapsülünün yapımı plazmid ile kodlanır.

BAKTERİ TOKSİNLERİ

1. Endotoksin

2. Ekzotoksin

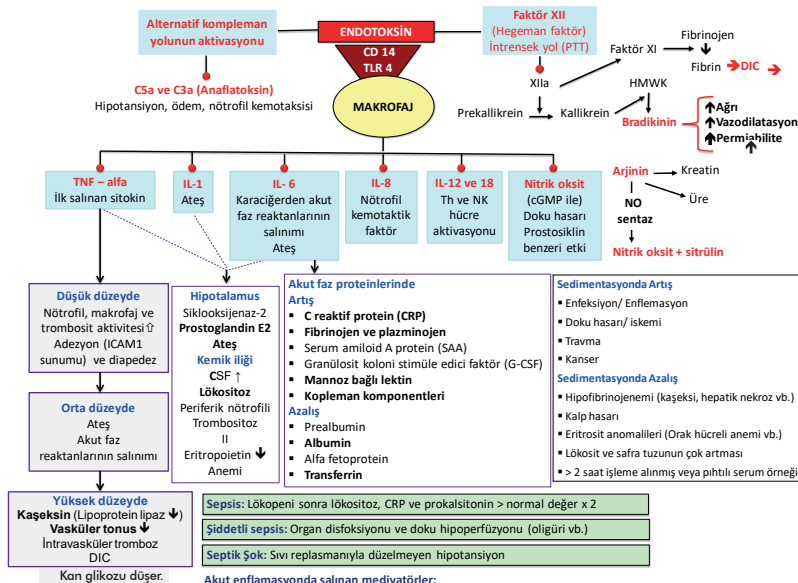
ENDOTOKSİN

Endotoksin (lipopolisakkarit), makrofajlarda bulunan CD14 reseptörüne bağlanır ve uyarı TLR4 (Toll like reseptör 4) vasıtasıyla hücre içine iletilir. Gram pozitif bakterilerin hücre duvarı yapıları (lipoteikoik asit, peptidoglikan) ve bazı mantarlar TLR2 aracılığıyla makrofajları uyatarak endotoksin benzeri etkiye neden olabilir.

Endo ve Ekzotoksinin Özellikleri

Özellikler	Endotoksin	Ekzotoksin
Kaynak	Gram negatif bakteriler	Gram pozitif ve gram negatif bakteriler
Serbest Salınım	Yok	Var
Yapısı	Lipopolisakkarit	Protein (polipeptid)
Isiya	Dirençli 100 °C'de 1 saatte tahrip olur	Duyarlı 60 °C'de çabuk tahrip olur (S.aureus, B.cereus ve C.perfringens enterotoksini hariç)
Genetik lokalizasyon	Kromozom	Plazmid veya bakteriofaj
Toksik ve antijenik etki	Düşük	Yüksek
Toksoid Aşı	Yok	Var
Klinik etki	Ateş ve şok (TNF alfa ve IL-1)	Değişkendir, Ateş görülmez (TSST ve eritrojenik toksin hariç)
Örnek	Meningokok ve gram negatif basil sepsisi	Difteri, boğmaca ve tetanoz (DPT) vb.

Endotoksinin Etkileri



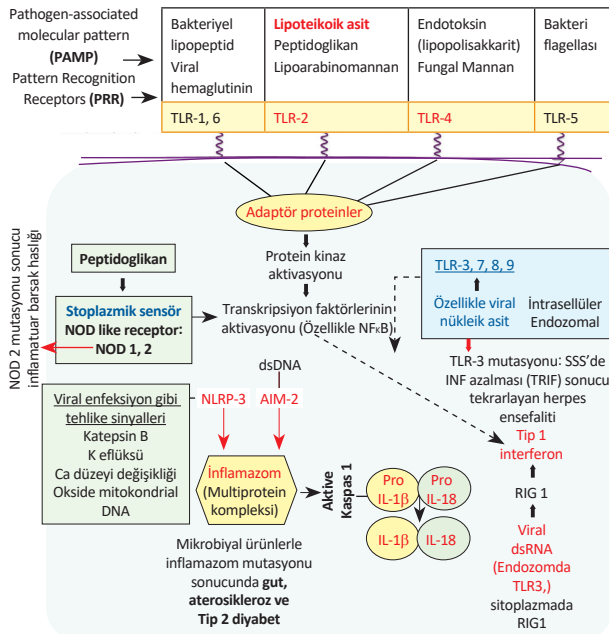
Şekil: Endotoksinin etki mekanizması

- Ateş:** Interlökin 1 (temel endojen pirojen), TNF- α , IL-6 ve prostoglandine bağlı gelişir.
- Hipotansiyon ve sepsis:** Bradikinin ve nitrik oksite bağlı vazodilatasyon meydana gelir.
- İnflamasyon:** Tüm endotoksinler kompleman sistemini alternatif yoldan aktive eder (C3a ve C5a). Kapiller hasar sonucu peteşial döküntü ve hipovolemi görülür. Yangı durumunda kızarıklık-eritem (rubor, vazodilatasyona bağlı), ısı artışı (kolor), şişlik-ödem (tumor), ağrı (dolor, baradikinin salınımına bağlı) ve işlev yitimi (fuctio laesa) gelişir.
- DIC:** Hegeman faktör (Faktör XII).
- Önce lökopeni sonra lökositöz gelişir.**
- Taşikardi, takipne ve vücut ısısı değişiklikleri görülür.**

Kanda bakteri bulunmasına bakteriyemi denir. Enfeksiyona karşı dokularda gözlenen enflamatuar olayların bütününe sepsis adı verilir.

İnflamazomlar: NLRP 1, NLRP 3, NLRP 4 ve AIM 2'dir.

Tehlikeyle ilişkili moleküler patern (Damage associated molecular pattern-DAMP): Genellikle nekrotik hücreler (özellikle epitelyal veya mezenkimal) tarafından salınan stresle uyarılan proteinler, kristaller ve nüklear proteinlerdir. **DAMP'lar patern tanıyan reseptörler (PRR) tarafından tanınırlar.**



Şekil: Toll like reseptörler (TLR) ve fonksiyonel olarak ilişkili moleküller

- Gram negatif bakterilerin endotoksini (lipopolisakkarit) TLR 4'ü kullanır.
- Gram pozitif bakterilerde endotoksin benzeri etki gösteren hücre duvarı yapı taşı lipoteikoik asit TLR 2'yi kullanır.
- S. aureus'ta endotoksin benzeri etki gösteren hücre duvarı yapı taşı ise peptidoglikandır.
- Peptidoglikanın sitoplazmik reseptörü NOD'dur.

PAMP ve DAMP Reseptörleri			
Pattern recognition receptor (PRR)	Lokalizasyon	Spesifik örnek	Ligand (PAMP ve DAMP)
TLR (Toll like receptor)	Dendritik h., fagositler, B lenfositleri, endotel hücreleri vb. hücrelerin plazma ve endozomal membranında bulunur.	TLR 1-9	Çeşitli mikrobiyal moleküller
NLR (NOD like receptor)	Fagosit, epitel vb. hücrelerin sitoplazmasında bulunur. Fagositozda rolü yoktur.	NOD 1 ve 2 NLRP ailesi (inflammasom)	Peptidoglikan, intrasellüler kristaller (ürat, silika); sitoplazmada Fe ve ATP konsantrasyon değişikliği ve lizozomal hasar.
RLR (RIG-like receptor)	Fagosit vb. hücrelerin sitoplazmasında bulunur	RIG- 1 ve MDA- 5	Viral dsRNA
CDS (Cytosolic DNA sensor)	Birçok hücrenin sitoplazmasında bulunur	AIM2; STING ile ilişkili CDS	Bakteri ve viral DNA
CLR (C type lectin like receptor)	Fagositlerin plazma membranı	Mannoz reseptör DC- sing Dectin- 1 ve Dectin- 2	Mannoz ve früktoz gibi mikrobiyal yüzey karbonhidratı, bakteriyel ve fungal hücre duvarı glukanları

EKZOTOKSİNLER

Ekzotoksinler **protein yapısında** olup hem gram pozitif hem de gram negatif bakteriler tarafından dış ortama salınır.

Üç tip ekzotoksin vardır;

- A-B toksin, hedef hücre fonksiyonlarını etkiler (Tip III toksin).
- Süperantijen (Tip I toksin).
- Hedef hücre membranında hasar oluşturanlar (Tip II toksin).

2. Süper Antijenler

Bir toksinin süper antijen olabilmesi için gerekli olan şartlar

- Nonspesifik bağlanma (AB toksin değildir): Süper antijenler antijen sunan hücrelerde MHC-II'nin β bölgesi ve Th lenfositinde TCR'nin variable β ($V\beta$) bölgesine dışarıdan bağlanır. Diğer antijenlerde olduğu gibi sunulmayı beklemeyiz.
- Poliklonal T lenfosit aktivasyonu: Th lenfositlerin yaklaşık %25'i aktive olur.
- Aşırı sitokin yanıtına (TNF-alfa, IL-1, IL-2) neden olurlar. En yüksek sitokin yanıtına neden olan toksinler süper antijenlerdir.

Toksinler ve Etki Mekanizmaları			
Grup	Mekanizma	Etken	Hastalık
A-B toksin	Adenilat siklaz aktivasyonu ile cAMP artışı	Bordetella pertussis'in ekzotoksini (Gi protein)	Boğmaca
		V. cholera enterotoksini (Gs protein)	Kolera
		ETEC-LT (ısıya duyarlı toksini) (Gs protein)	Turist diyesi
		Bacillus anthracis'in anthrax toksini (ödem faktörü)	Şarbon
		Bacillus cereus'un ısıya duyarlı enterotoksini (HLET)	Besin zehirlenmesi
	EF2 inhibisyonu (protein sentezini translokasyon aşamasında inhibe eder)	Difteri toksini (Corynebacterium diphtheriae)	Difteri
SÜPER ANTİJEN (A-B toksin değildir)	Poliklonal T-lenfosit aktivasyonu (hücrelerin yaklaşık %20'si)	Pseudomonas aeruginosa (Ekzotoksin A)	Doku hasarı
		Toksik şok sendromu toksini (TSST-1)	Toksik şok sendromu
		Streptokokal eritrojenik toksin	Kızıl
		Stafilokokal enterotoksin (ısıya dirençli)	Besin zehirlenmesi
		Bacillus cereus'un enterotoksini (ısıya dirençli)	Besin zehirlenmesi
NÖROTOKSİN (A-B toksin) Proteaz	Asetil kolin salınımının inhibisyonu	Clostridium botulinum	Botulismus (Falsk paralizi)
	Glisin ve GABA salınımının inhibisyonu	Clostridium tetani	Tetanus (Spastik paralizi)
PROTEİN SENTEZİNİ İNHİBE EDEREK ETKİ GÖSTEREN A-B TOKSİNLER	60S (28S) rRNA'ya etkiyle	EHEC (E. coli 0157:H7) - verotoksin	HÜS
		Shigella dysantheria tip-1 - sigatoksin	Basilli Dizanteri
	EF2 inhibisyonu	Corynebacterium diphtheriae	Difteri
Guanilat siklaz aktivasyonu	cGMP'nin artması	Pseudomonas aeruginosa (Ekzotoksin A)	Doku hasarı
		ETEC-ST (ısıya dirençli toksini)	Turist diyesi
SİTOTOKSİN	Hücre hasarı	Clostridium difficile toksin B (Aktin flamanlarını depolimerize eder)	Pseudomembranöz enterokolit
		Clostridium perfringens alfa toksini	Gazlı gangren
		S. aureus'un alfa toksini (por oluşturur)	Doku hasarı

Protein kinaz A, Gs proteinini aktive ederken, Gi proteinini inhibe eder. Gi proteinin aktivasyonu ikinci haberci olan cAMP'yi azaltırken, Gs proteinin aktivasyonu cAMP'yi artırır.

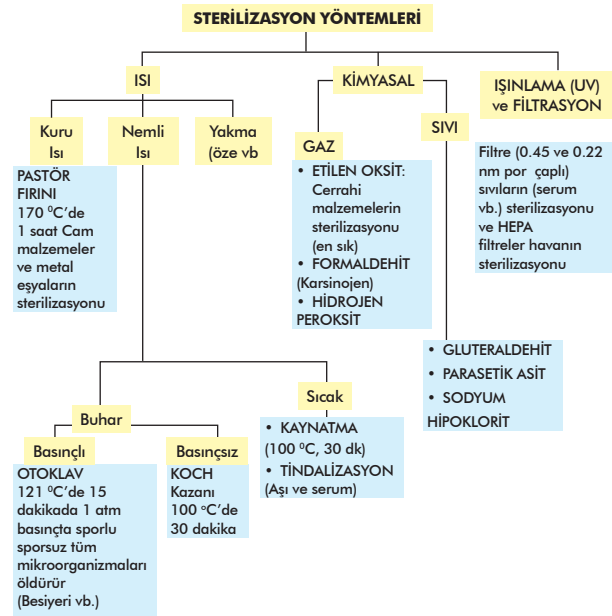
DEZENFEKSİYON VE STERİLİZASYON

Dezenfeksiyon: Mikroorganizmaların vejetatif şekillerinin ölmesi ve virüslerin inaktive edilmesi işlemidir. Bazı bakteriler endosporları dezenfeksiyonda canlı kalabilir.

Antisepsi: Cilde yapılan dezenfeksiyon işlemidir.

Sterilizasyon: Sporlar dahil tüm mikroorganizmaların öldürülmesi işlemidir.

Germisid: Hem canlı dokuya, hemde cansız nesnelere uygulanabilen kimyasal ajanlardır.



Şekil: Sterilizasyon yöntemleri

Sporosidal (Yüksek Düzey) Dezenfektanlar

Glutaraldehit (%2): Endoskop ve bronkoskop gibi aletler %2'lik glutaraldehitin çözeltisinde 20 dakika bekledikten sonra su ile durulanarak kullanılır. Eğer 3 saat bekletilirse sporosidal etki sağlanmış olur.

Formaldehit (%3-8)

Sodyum hipoklorit (100-1000 ppm serbest klor)

Parasetik asit (%1): Organik doku çözücü özelliğe sahiptir.

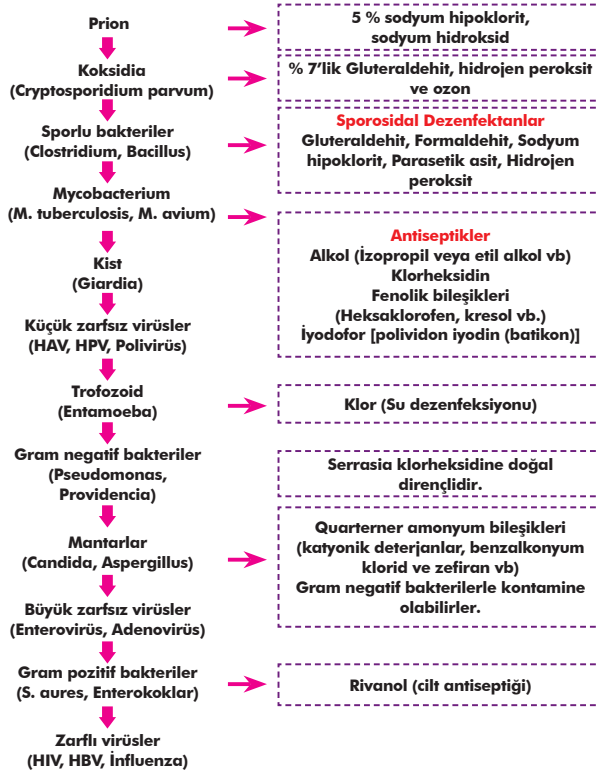
Hidrojen peroksit (%10-25)

Sterilizasyon Kontrolü

Bakteriyolojik (biyolojik) yöntem: Sterilizasyonun kontrolünde en duyarlı yöntemdir. Bu amaçla Geobacillus stearothermophilus (otoklav için) ve Geobacillus subtilis (etilen oksit için) sporları kullanılır. Geobacillus subtilis guthrie testinde kullanılır.

Spaulding Sınıflamasına Göre Enfeksiyon Riski Taşıyan Tıbbi Malzemeler

1. Kritik malzemeler: Normalde steril olan dokulara, vücut boşluklarına ve vücut sıvılarına doğrudan temas eden aletlerin (endoskop, bazı cerrahi aletler vb) sterilizasyonunda otoklav ve etilen oksit kullanılabileceği gibi sporosidal olan glutaraldehit ve parasetik asitte kullanılır.



Şekil: Dezenfektanlara duyarlılık-dirençlilik sıralaması

2. Yarı kritik malzemeler: Mukozaya temas eden ancak vücuda penetre olmayan aletlerde (flaringoskop, RIA, anestezi ekipmanları). Bakteri sporları dışında kalan tüm mikroorganizmaların uzaklaştırılması amaçlanır ve bunun için orta düzey dezenfektan olarak alkol (%70-90) ve iyodofor kullanılabilir.

3. Kritik olmayan malzemeler: Sağlam deri ile teması olan malzemeler (steteskop, manşon vb) için düşük düzey dezenfektan (quarterner amonyum bileşikler-benzalkonyum klorit) kullanılır.

Sağlık kuruluşlarında uygulanan sterilizasyon işleminde tek bir canlı mikroorganizma için kabul edilebilir sterilizasyon güvence düzeyi 10^{-6} 'dır.

BAĞIŞIKLIK

- Doğal bağışıklık**
 - Aktif:** Hastalığın geçirilmesi
 - Pasif:** Anneden geçen antikorlar
- Yapay (kazanılmış) bağışıklık**
 - Aktif:** Aşılar
 - Pasif:** İmmünglobulin ve antitoksik serum (ekzotoksine karşı meydana gelmiş antikorlar).

Anneden bebeğe plasental yolla geçen IgG antikorları pasif immünizasyona örnektir. Aynı zamanda doğumdan sonra anne sütü (klostrum) aracılığıyla anneden bebeğe koruyucu IgA antikorları geçer.

PASİF İMMÜNİZASYON

İmmünglobülin preparatlarının kullanım amacı;

Temas sonrası profilaksi (Kuduz ısırığı veya HBV içeren kontamine iğnenin batması vb)

Hastalık semptomlarını azaltmak

İmmünyetmezlikli kişileri korumak için örneğin; varicella-zoster immünglobülini hastalığın disemine olmasını engellemek amacıyla kullanılabilir.

Bakteri toksinlerini nötralize etmek için difteri, tetanoz ve botulizmde antitoksin uygulanır.

Pasif immünizasyonunun riskleri

Tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonuna yatkınlık.

IgE üretimi sonucu sistemik anafaksi ve IgA eksikliği olanlarda anafaksi gelişimi.

Anti-allotip antikorların gelişmesi.

AKTİF İMMÜNİZASYON

Aşılar temel olarak üç grupta incelenir; canlı (attenüe) aşılar, inaktif (ölü) aşılar ve subünit içeren aşılar.

Aşılar

Viral Aşılar			
	Canlı (Attenüe) Aşılar	İnaktif (Ölü) Aşılar	Rekombinan (Subünit içeren) Aşılar
Virüs	Kızamık (Measles) -IG Kızamıkçık (Rubella) Kabakulak (Mumps) Çiçek (Vaksinia) Suçiçeği (Varisella) -IG Sarı humma Adenovirüs (Oral) Rotavirüs (Oral) Polio (Oral polio aşısı-Sabin)	Polio (Salk-Killed-IM) Hepatit A-IG İnfluenza Kuduz (Rabies) -IG Tick-borne ensefaliti Japon ensefaliti	Hepatit B (Sadece HBsAg içerir)-IG Hepatit E (Genotip 1'in kapsid proteinini) Human Papilloma virüs: 6, 11, 16, 18. serotiplerin L1 ve L2 proteinini (Kapsid proteinini)

IG: İmmün globülin (Pasif immünizasyon)

Bakteri Aşıları					
Aşı	Canlı (Attenüe) Aşılar	İnaktif (ölü) Aşılar	Rekombinan (Subünit içeren) Aşılar	Kapsüler polisakkarit aşılar	Toksoid aşılar
Bakteri	BCG (Mycobacterium bovis) Tularemia Tifo (Oral) Kolera (Oral)	Bacillus anthracis (koruyucu antijen içerir) Vibrio cholera Yersinia pestis Rickettsia prowazekii Coxiella burnetii	Borrelia burgdorferi-Lyme hastalığı (OspA proteinini)	- Streptococcus pneumoniae - Haemophilus influenzae tip b (poly ribitol fosfat) - Neisseria meningitidis - Salmonella typhi (Vi polisakkarit)	Difteri Boğmaca Tetanoz (DPT)

Meningokok, MMR ve suçiçeği aşıları subkutan uygulanır.

CANLI (ATTENUE) AŞILAR

Canlı aşılar uygulanırken dikkat edilecek hususlar

- 1. Canlı aşılar hamilelere ve immünyetmezliklere kontrendikedir.**
- 2. Kortikosteroid tedavisi alanlarda ve DiGeorge sendromunda canlı aşılar uygulanmaz. Yüksek doz steroid tedavisi (günde 2 mg/kg üzerinde veya 10 kilonun üstündeki çocuklarda günde 20 mg prednizolonun 2 hafta veya daha uzun süreli kullanımı) alan çocuklarda tedavinin bitiminden en az 1 ay sonra canlı aşılar uygulanabilir.**
- 3. HIV'li hastalarda CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/ μ l kanı aşısı uygulanabilmesine rağmen dünya sağlık örgütü BCG aşısını önermemektedir.**

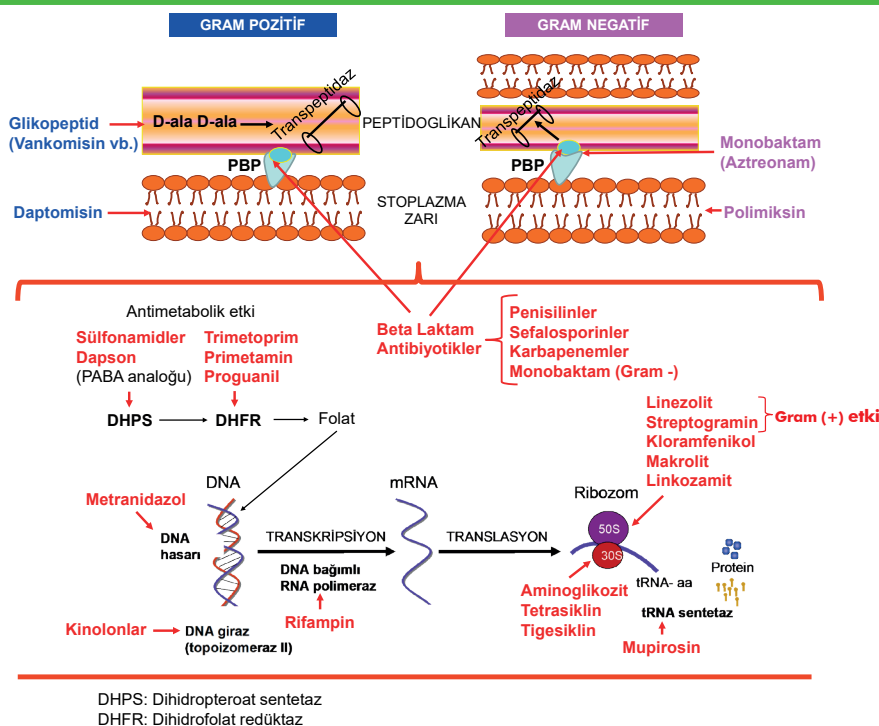
4. **Fagosit kusuru (Kronik granülomatöz hastalık, miyeloperoksidaz enzim eksikliği vb.) olanlara BCG gibi canlı bakteri aşıları uygulanmamalıdır.**
5. **Evde immünyetmezlikli bir kişi varsa diğer bireylere canlı oral polio aşısı yapılmaz.**
6. **Canlı aşılarla beraber immünglobülinler uygulanmaz çünkü aşının etkinliği nötralize edilir.** Eğer uygulanacaksa aralarında en az 14 gün olmalıdır. MMR ve varisella aşıları ile tetanoz veya hepatit B immünglobülini arasında 3 ay olmalıdır.
7. Aynı anda uygulanmayan iki parenteral canlı aşı arasında en az 1 ay olmalıdır. Çünkü ilk aşı ikincinin replikasyonunu engeller.
8. **Sitotoksik T lenfosit yanıtını en kuvvetli uyaran aşı canlı viral aşılardır.** Kapsüler polisakkarit aşılar T lenfosit yanıtına neden olmaz.

Aşı Uygulamaları									
Aşı	Hamile	İmmün yetmezlik	HIV, CD4 T lenfosit (hücre/ µl)		Böbrek hast. ve hemodiyaliz hast.	Aspleni ve persistan kompleman eksikliği	Diyabet ve KVH	Sağlık personeli	
			< 200	≥ 200					
İnfluenza	Yıllık tek doz önerilir								
dT	2 doz	Son dozu takiben on yılda bir dT aşısı							
Varisella	Kontrendike		Daha önce aşı olmamış veya zona geçirmemiş kişilere 2 doz (4- 8 hf arayla) ve ≥ 60 yaş kişilere tek doz						
MMR	Kontrendike		1 veya 2 doz						
HPV		Kadınlarda 26 yaşına kadar ve erkeklerde 21 yaşına kadar 3 doz							
Pnömonokok Meningokok Hib		Pnömonokok (13KP 8 hf sonra 23P, 5 yıl sonra 23 P, >65y 23P)				Pnömonokok (13KP 8 hf sonra 23P, 5 yıl sonra 23 P, >65y 23P) Meningokok ve Hib		Tek doz Pnömonokok (23P)	

Normalde 65 yaş üzeridekilerde pnömokok tek doz 23P veya iki doz (13KP ve 23P) aşı 1 yıl arayla uygulanır.

Ülkemizde, hamilelerde dT aşısının 2 doz yapılması (tercihen 5. ve 6. aylarda 4-8 hf arayla) ve 2. dozun doğumdan en az 2 hafta önce tamamlanmış olması gerekir. 6-12 ay sonra 3. doz yapılır.

ANTİBİYOTİKLER



Şekil: Antibiyotiklerin etki mekanizması

HÜCRE DUVARI SENTEZİNİ İNHİBE EDEN ANTİBİYOTİKLER

BETALAKTAM ANTİBİYOTİKLER

Betalaktam antibiyotiklerin genel özellikleri

- Hücre zarında yapılan penisilin bağlayan proteine (PBP) bağlanarak hücre duvarı (peptidoglikan) sentezini inhibe ederler.
- Bakterisidaldır.
- Serum yarı ömürleri kısadır.
- Temel olarak renal yolla atılmalarına rağmen **naftisin, oksasilin, seftriakson ve sefaperazon** hepatik yolla elimine edildiğinden **böbrek yetmezliğinde doz kısıtlamasına gerek yoktur**. Probenesid, penisilinlerin renal tubuler atılımını engelleyerek yarı ömrünü uzatır. Aynı zamanda ürik asit atılımını artırır.

- **Çapraz alerji gelişir (Aztreonam hariç)**. Fakat seftazidime alerjik bir kişi aztreonama alerjik olabilir.
- Yapısında peptidoglikan bulunmayan mikroorganizmalar (mikoplazma, ureoplasma, siferoplast, protoplast, L form, virüs, mantar ve parazitlere) etkisizdir.
- **Beta laktam antibiyotiklerin hücre içine geçişi iyi olmadığından genellikle intrasellüler bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde (Listeria, Salmonella ve Shigella hariç) kullanılmaz.**

1. PENİSİLİNLER

Penisilin ve sefalosporinler sitoplazma zarında bulunan penisilin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanarak transpeptidasyonu (peptid çapraz bağı) inhibe ederler. PBP'ler transpeptidaz, karboksipeptidaz ve endopeptidaz gibi enzimlerdir.

Penisilinler				
Doğal penisilinler	Aminopenisilinler	Penisilinaza dayanıklı penisilinler (Antistafilokokal)	Antipseudomonal penisilinler	
			Karboksi penisilinler	Üreidopenisilinler (Geniş spektrumlu)
Penisilin G (Benzilpenisilin)	Amoksisilin	Metisilin	Karbenisilin	Piperasilin
Prokain penisilin G	Ampisilin	Nafsilin	Tikarsilin	Azlosilin
Benzatin penisilin G	Bakampisilin	Oksasilin		Mezlosilin
Kristalize penisilin	Pivampisilin	Kloksasilin		
Penisilin V	Talampisilin	Dikloksasilin		
Azidosilin		Temosilin		

En alerjik penisilin

Emilimi daha iyi

MecA → PBP2a → MRSA

Pseudomonasa en etkili

Enterokok ve Listeriya en etkili penisilindir. K.pneumoniae ve nonfermenterlere etkisiz.

Betalaktamaz inhibitörleri intihar bileşikleri olup antibakteriyel etkinliğe sahip değildir. **Sadece sulbaktamın acinetobactere karşı antibakteriyel etkinliği vardır.**

2. SEFALOSPORİNLER

Birinci kuşaktan üçüncü kuşak sefalosporinlere doğru gidildikçe gram pozitif etki düşer gram negatif etki artar.

Sefalosporinler				
1. kuşak	2. kuşak	3. kuşak	4. kuşak	MRSA ve Penisiline dirençli pnömokokta etkili
Sefazolin	Sefoksitin	Seftriakson	Sefpirom	Seftarolin
Sefalotin	Sefotetan	Sefotaksim	Sefepim	Seftobiprol
Sefradin (O)	Sefuroksim Sefuroksim aksetil (O)	Sefaperazon		
Sefadroksil (O)	Lorakarbef (O)	Seftazidim		
Sefalekssin (O)	Sefonisid	Sefditoren (O)		
Sefaloridin	Seforanid	Sefiksim (O)		
Sephapirin	Sefamandol	Sefpodoksim(O)		
	Sefmetazol	Sefibuten (O)		
	Sefaklor (O)	Sefdinir (O)		
	Sefprozil (O)	Seftalozam		

Stafilokokal cerrahi yara profilaksisi, BOS'a ↓

Antianaerob etki. Batın içi cerrahi operasyonlarda tek başına profilaktik olarak kullanılabilir.

O: Oral

Sefamisinler: Anaerob gram negatif basillere etki gösterdikleri için batin içi cerrahi girişimlerde profilaktik olarak kullanılır.

Bu grupta;

- **Sefoksitin:** Antianaerob etkisi en güçlü ve *B. fragilis*'e en etkili sefalosporindir.
- **Sefotetan**
- Sefmetazol bulunur.

Sefiderokol (Siderofor + AB): Karbapenem dirençli gram negatif bakteriler için geliştirilmiştir.

- **Enterokoklar ve**
- **Listeria monocytogenes sefalosporinlere doğal dirençlidir.**

Eritromisin motilin reseptör stimülasyonu sonucunda mide boşalmasını hızlandırdığından diyabetik gastroparezi tedavisinde kullanılır.

Profilaktik Antimikrobiyal Kullanımı	
İlaç	Kullanım Alanı
Penisilin	Romatizmal ateşli hastalarda rekürren faranjitin engellenmesi için
	Traponema pallidum'a maruz kalma sonrası sifilizin önlenmesi için
	Splenektomili hastalarda pnömokok sepsisini önlemek için
	Grup B streptokok taşıyıcısı olan annelerde neonatal sepsis ve menenjitin önlenmesi için
Amoksisilin	Endokardit riski bulunanlarda oral cerrahi girişimden 30-60 dk kadar önce erişkinde 2 gr, çocuklarda 50 mg/kg dozda kullanılır. Protez kapağı olanlarda ampisilin + gentamisin (IV, IM).
Ampisilin + gentamisin	Genitoüriner ve gastrointestinal cerrahi girişim uygulanan hastalarda, hasara uğramış kalp kapaklarında enterokokal endokarditin engellenmesi için
Sefazolin	Stafilokokal cerrahi yara enfeksiyonlarının engellenmesi için
Seftriakson	N. gonorrhoeae maruz kalanlarda gonokok enfeksiyonunun engellenmesi
Siprofloksasin	Bacillus anthracis'e maruz kalanlarda şarbon gelişimini engellemek için
Siprofloksasin Seftriakson Rifampin Azitromisin	N. meningitidis ve H. influenzae ile maruziyet sonrası menenjit gelişimini engellemek için N. meningitidiste %10-30 oranında rifampisin direnci vardır.
Eritromisin	Bordetella pertusis ile maruziyet sonrası boğmaca gelişiminin engellenmesi
	Yenidoğanlarda gonokokal ve klamidal konjunktivitinin engellenmesi için
	Corynebacterium diptheriae taşıyıcılığının engellenmesi için
Tetrasiklin	Yersinea pestise bağlı plak gelişiminin engellenmesi
Flukonazol	AIDS'de Cryptococcus neoformans menenjitinin gelişimini engellemek için
Klotrimazol	AIDS gibi hücrel immün yetmezliği olanlarda mantar enfeksiyonlarının engellenmesi için (kandida vb)
Trimetoprim + sulfametaksazol, pentamidin (aerosol), dapson, atovaquon, klindamisin	AIDS'li hastalarda Pneumocystis jiroveci pnömonisini engellenmek için CD4 T lenfosit sayısı 200'ün altında profilaksi başlar.

A grubu beta hemolitik streptokok (S. pyogenes) ve T. pallidumda penisilin direnci tespit edilmemiştir. T. pallidumda ve S. pyogenes enfeksiyonlarında ilk tercih edilecek antibiyotikler doğal penisilinler olup bunların içinden tek doz benzatin penisilin yeterlidir. Eğer kişi penisiline allerjikse eritromisin tercih edilir.

Antibiyotiklerin etki ve direnç mekanizmaları

Antibiyotik	Etki mekanizması	En Sık Rastlanan Direnç Gelişim Mekanizması	Önemli not
Hücre duvarı sentez inhibitörleri			
Betalaktamlar • Penisilin • Sefalosporin • Monobaktam (Aztreonam) • Karbapenem (İmipenem, meropenem vb.)	Sitoplazma zarında yapılan penisilin bağlayan proteine (transpeptidaz) bağlanarak transpeptidasyonu inhibe ederler	Betalaktamaz üretimi (plazmid aracılı)	En geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotik karbapenemlerdir. Aztreonam sadece Aerob Gram (-) bakterilere etki eder.
Glikopeptidler (Vankomisin ve Teikoplanin vb.)	D-alanin D-alanine bağlanarak transpeptidasyonu inhibe eder	Hedef bölge değişikliği (D-alanin D-laktat olur vb.), farklı pentapeptid öncüllerin üretilmesi	Gram pozitif bakterilere etkili, Gram negatif bakteriler doğal dirençli (çünkü porlardan geçemez) Vankomisine en fazla direnç geliştirmiş bakteri Enterokoklardır (VRE). Bu direnç kazanılmış dirençlidir.
Sitoplazma zarına etkili antibiyotikler			
Polimiksin (Polimiksin E= Kolistin) ve Daptomisin	Stoplazma zarının fonksiyonlarını bozarak etki ederler. Polimiksin polipeptittir aynı zamanda lipit A ya etki ederek endotoksinin etkilerini nötralize eder, Daptomisin lipopeptit antibiyotiktir.		Polimiksin Gram negatif, daptomisin Gram pozitif bakterilere etkilidir. Polimiksin nefrotoksiktir, Daptomisin miyopati yapar ve surfaktan ile denatüre olduğu için akciğer enfeksiyonlarında kullanılmaz.
Protein sentez inhibitörleri			
Aminoglikozitler (Streptomisin, gentamisin, tobramisin, amikasin, paramomisin vb.)	30S rRNA'ya bağlanarak inisiasyon kompleksinin oluşumunu inhibe eden bakterisidal ilaçlardır	İlacı modifiye eden enzim sentezi (asetilasyon, adenilasyon ve fosforilasyon enzimleri) plazmit aracılıdır.	Anaerob mikroorganizmalara etkisizdir. BOS'a geçişi kötüdür. Ototoksik, nörotoksik ve nefrotoksik (proksimal tubüllerde akut tubuler nekroz yapar. İdrarda N-asetil-beta-glukozaminidaz enziminin varlığı nefrotoksitenin habercisidir) yan etkileri vardır.
Tetrasiklinler (Doksisiklin, minosiklin vb.) ve Glisiklinler (Tigesiklin)	30S rRNA'ya bağlanarak tRNA'nın okunmasını engeller	Aktif eflüks sistemi (transpozon ve plazmid aracılığı)	Tetrasiklin en geniş spektrumlu antibiyotiktir. Kalsiyumla şelat oluşturarak gelişmekte olan dişlerde sararma yaptığından ve kemik gelişimini yavaşlattığı için 8 yaşından küçük çocuklarda kullanılmaz.
Oksazolidionlar (Linezolit)	50S rRNA'ya bağlanarak inisiasyon kompleksinin oluşmasını engeller		Laktik asidaz, peynir gibi tıraminden zengin gıdalar ve adrenerjik ilaçlarla kullanıldığında hipertansiyona veya monoaminoksidaz inhibitörü etki ile serotonin sendromuna (ateş, ajitasyon, mental değişiklik) neden olur.
Makrolitler (Eritromisin, azitromisin, klaritromisin, spiramisin vb.) ve Linkozamitler (Linkomisin ve Klindamisin)	50S rRNA'ya bağlanarak translokasyonu inhibe ederler. Klindamisin toksin yapımını baskılar.	Hedef bölge değişikliği 50S (23S rRNA'nın metilasyonu)	İntrasellüler bakterilere en etkili antibiyotikler makrolitler. Atipik pnömonide ilk tercihtir. Üriner sistem enfeksiyonu ve sistit tedavisinde kullanılmaz. Fatal ventriküler aritmi ve torsades de pointes (poliformik ventriküler taşikardi) ve kolestatik hepatit yapar. Telitromisin, myastenia gravis'te kontrendike olduğu gibi fatal hepatotoksisiteye neden olur.
Streptograminler (Dalfopristin + Quinopristin)	50S ribozoma bağlanarak peptid zincirinin prematür sonlanmasına neden olur. Dalfopristin ayrıca peptidil transferazı inhibe eder.		Vankomisine rezistan enterokok ve stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Enterococcus faecalis streptograminlere doğal dirençlidir
Kloramfenikol	50S rRNA'ya bağlanarak peptidil transferaz enzim inhibisyonu	İlacı modifiye eden enzim sentezi (asetiltransferaz-CAT)- plazmid aracılığı	Doza bağımlı (>4 g/gün) kemik iliği süpresyonu ve dozdan bağımsız aplastik anemidir. Gri bebek sendromu yapar.
Genoma etkili antibiyotikler (Bakterisidal)			
Kinolonlar (Siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin vb.)	DNA giraz (topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV enzim inhibisyonu	Topoizomerazda mutasyon (kromozom aracılı)	Gram negatif bakterilere (özellikle pseudomonas) en etkili kinolon siprofloksasin ve pefloksasin dir. Antianaerob etkiside olan Moksifloksasin'in üriner sisteme geçişi iyi olmadığından üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaz ve böbrek yetmezliğinde doz kısıtlaması gerekmez. Kinolonlar 18 yaş altında (kemik gelişimini bozar) ve hamilelerde kullanılmaz. Akut menenjit sendromuna ve aort rüptürüne neden olabilir.
Sülfonamidler	Trimethoprim, primetamin ve proguanil dihidrofolat redüktazı, sülfonamidler dihidropteroat sentetazı inhibe eder. Kotrimoksazol (trimetoprim + sülfametaksazol) bakterisidal etkilidir.	Gram pozitif bakterilere (A ve B grubu streptokoklar hariç) ve gram negatif bakterilere (pseudomonas ve anaeroblar hariç) etkilidir.	Riketsiya tedavisinde sülfonamidler kontrendikedir. Enterokok ve ureaplasma gibi dışardan folik asit kullanabilen bakteriler sülfonamidlere doğal dirençlidir.
Rifampin	DNA bağımlı RNA polimeraz inhibisyonu (transkripsiyon inh.)	RNA polimeraz enziminde mutasyon (kromozom aracılığı)	Tüberküloz tedavisi
Metranidazol	DNA'da oksidatif hasar	Hedef bölge değişikliği	Anaerob bakteri ve paraziter enfeksiyonların tedavisi

ANTİBİYOTİK DİRENÇİ

Doğal (İntrensek) Direnç

- Bakteriler bazı antibiyotiklere doğal olarak dirençli olabilir.
- Bakterilerin L formu, mykoplasma ve uroplasma hücre duvarına etkili antibiyotiklere (betalaktamlar vb.) dirençlidir.
- Gram pozitif bakterilere Aztreonam ve Polimiksin etkisizdir.**
- Gram negatif bakteriler Vankomisin, Daptomisin, Linezolit ve Streptograminlere dirençlidir.**
- Nonfermenter bakteriler ve Klebsiella pneumoniae suşlarında ampisilin direnci,**
- Stenotrophomonas maltophilia karbapenemlere,**
- Serratia, Proteus, Morganella ve Burkholderia kolistin (polimiksin E)'e pseudomonas ve proteus tetrasiklin ve tigesikline,
- Enterokoklar ve listeria sefalosporinlere ayrıca Enterokoklar sülfonamidlere doğal dirençlidir.**
- A ve B grubu streptokoklar ko-trimoksazole doğal dirençlidir.

Betalaktamazlar

Gelişmiş spektrumlu betalaktamazlar (GSBL)

Ambler sınıflaması	Karbapenemazlar		Karbapenemazlar	
	A	B	C	D
	Penisilinazlar	Metallobetalaktamazlar	Sefalosporinazlar	Oksasilinazlar
Örnek	Klebsiella pneumoniae karbapenemazı (KPC). TEM ve SHV tipi GSBL ler en fazla Klebsiella spp. ve E. coli de bulunur. Dünyada en fazla görüleni CTX olup en sık üriner E. coli de görülür.	NDM , IMP ve VIM vb.	İndüklenebilir betalaktamaz (oluşturan bakteriler en sık Pseudomonas, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Morganella) ve Amp C tipi betalaktamaz bu gruptadır.	Oksasilini yıktıkları için OXA-tipi enzimler olarak da bilinirler. OXA-48 ilk olarak ülkemizde tanımlanmıştır ve ülkemizde en sık saptanan karbapenemazdır. OXA tipi GSBL ler genellikle Pseudomonas spp. bulunur.
Betalaktamaz inhibitörleri ile inhibisyon	Genellikle VAR (Klavulonik asit, tazobaktam ve avibaktam)	YOK (Seftazidim- avibaktam metallo betalaktamaz üreten suşlara ve Acinetobactere etkisizdir)	YOK	VAR (Sadece avibaktam)
Özgül inhibitör	Boronik asit	ETDA ve dipikolinik asit	Yok	Yok
Önemli özellik	GSBL üreten suşlar karbapenemler ve sefamisinler (sefoksitin, sefotetan ve sefmetazol) dışında tüm betalaktamlara dirençlidir.	Metallobetalaktamaz üreten suşlar Aztreonam ve Sefiderokole duyarlıdır. Diğer betalaktamazlardan farklı olarak aktif bölgesinde serin yerine çinko iyonuna ihtiyaç duyarlar.	İndüklenebilir betalaktamaz (IBL) üreten suşların tedavisinde karbapenemler kullanılabilir.	2. ve 3. Kuşak sefalosporinleri hidrolize edemez ve yüksek düzey temosilin direnci gösterir
Tespit yöntemleri	1. Fenotipik yöntemler: Kromojenik besiyeri, çift disk sinerji testi, kombine disk (veya gradient) sinerji testi, MALDI- TOF ve immünkromatografik testler. 2. Genotipik yöntemler: PCR, klonlama ve sekanslama vb.			

2

İMMÜNOLOJİ

İMMÜN SİSTEM

İmmün sistem ikiye ayrılır:

A. Doğal (Nonspesifik) İmmün Sistem

Antijenden bağımsızdır ve patojenlere karşı konağın gösterdiği ilk cevaptır.

- Anatomik ve fizyolojik bariyerler:** Derinin keratin tabakası, ter, tükürük ve diğer salgılardaki lizozim, solunum yollarında silia, mide ve vajinadaki düşük pH, yüzeyel fagositler (alveolar makrofajlar), defensin (katyonik peptid), boğaz, kolon ve vajenin normal florası.

- Enflamasyon:** Akut faz proteinlerinde artış. Prostaglandin ve lökotrienlere bağlı olarak vasküler permeabilite artışı ve fagositik hücrelerin enflamasyon bölgesine göçü. **Kompleman sistemi** mikroorganizmayla ilk karşılaşmada alternatif (nonspesifik) yoldan, antijen-antikor kompleksi varlığında klasik (spesifik) yoldan aktive olur.

- Hücrel komponentler ve fagositoz:** Polimorfonükleer hücreler (nötrofil, eozinofil ve bazofil) ile mikroorganizmaların fagositozu ve öldürülmesi. **Makrofajlar ile antijenlerin lenfositlere sunumu.**

B. Kazanılmış (Spesifik) İmmün Sistem

- T lenfositleri (Hücrel immün sistem) ve
- B lenfositlerin (Humoral immün sistem) aktivasyonu ve farklılaşmasıyla karakterizedir.

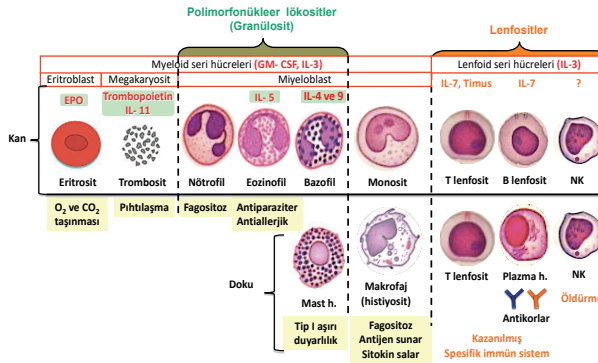
Doğal ve Kazanılmış İmmün Sistemin Özellikleri

Doğal immün sistem (innate) Nonspesifik	Kazanılmış immün sistem (adaptive) Spesifik
Hızlı gelişir (saatler içinde)	Yavaş gelişir (günler sonra)
Uyaran: LPS (endotoksin), peptidoglikan, viral RNA, sistemik hastalık (Ör: Septik şok vb)	Uyaran: Protein antijen, lokal doku hasarı (ör: granülomatöz enflamasyon vb)
Antijene spesifik değil	Antijene spesifiktir
Hafızası Yok	Hafızası Var
Cevap sürecinde değişiklik göstermez Primer yanıt: + Sekonder yanıt: +	Cevap süreci giderek artar Primer yanıt: + Sekonder yanıt: ++++
Hüresel: Makrofaj ve NK Humoral: Kompleman, mannoz bağlı protein (MBP) ve nötrofil	Hüresel: T lenfosit (Th ve Tc) Humoral: B lenfositleri (Antikor)
Kortikosteroidlerle inhibe edilir	İmmünsüpresörlerle inhibe edilir

Puluripotent kök hücrelerden myeloid ve lenfoid seri hücrelerinin gelişimi IL-3 aracılığıyla olur. Lenfoid seri hücrelerinden T lenfositlerin gelişimi timus vasıtasıyla ve IL-7'nin kontrolünde gerçekleşir.

Özgül Reseptörler

- ✦ **Tirozin kinaz aktivitesine sahip olanlar:** Sitokinler Jak/STAT yolağını, büyüme faktörleri ise Ras/Raf/MAPK yolağını kullanırlar.
- ✦ **Fosfolipaz C/ inozitol trifosfat (IP3) yolağını** kullananlar: IL- 8 ve CD3 sinyal iletimi.
- ✦ **G proteini ile kenetli reseptörler:** Kemokinler.



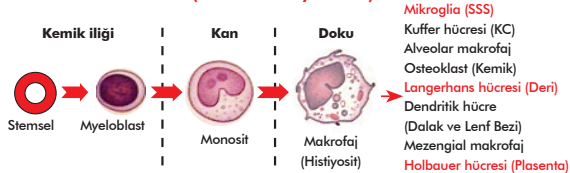
Şekil: İmmün sistem hücrelerinin gelişimi

MYELOİD SERİ HÜCRELERİ

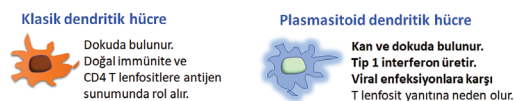
MAKROFAJ

Büyük mononükleer fagositik hücrelerdir. Makrofajlar temel olarak Th1 ve NK'dan salınan γ -interferon ile uyarılır.

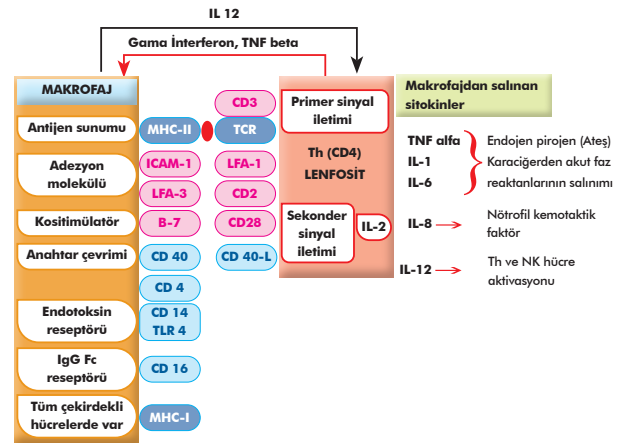
MONONÜKLEAR FAGOSİTİK SİSTEM HÜCRELERİ (Retiküloendotelyal sistem)



Şekil: Retiküloendotelyal sistem hücreleri



Şekil: Makrofajlar



Şekil: Antijen sunumu

Antikora Bağlı Hücresel Sitotoksitede (ADCC) Rol Alan Hücreler

Hücre	Fc Reseptörü	Öldürme mekanizması
NK (Doğal öldürücü)	IgG	Perforin
Nötrofil	IgG	Litik enzimler
Eozinofil	IgE	Litik enzimler
Makrofaj	IgG	Litik enzimler

Not: T lenfositleri ADCC yapmaz. Mast hücreleri ve bazofiller immünglobülinin Fc kısmı için reseptör taşımalarına rağmen ADCC'ye katılmaz.

GRANÜLOSİTLER (POLİMORFONÜKLEER HÜCRELER, PNL)

1. Nötrofiller

Güçlü fagositoz yaparlar. Nötrofillerin antijen sunma ve antijeni tanıma özelliği yoktur fakat ADCC (Antikora bağlı hücresel sitotoksisite)'ye katılır. C3b ve IgG'nin Fc kısmı için reseptör bulundurduğundan opsonizasyona katılır.

Nötrofil ve Makrofajların Özellikleri

Özellik	Nötrofil (PNL)	Makrofaj
Kaynak	Kemik iliği	Kan monositleri kemik iliği (inflamatuar reaksiyon), birçok doku makrofajı sarı kese veya erken dönemde fetal karaciğerde üretilir.
Yarı ömrü	1-2 gün (Ortalama yaşam 4 gün)	İnflamatuar makrofajlar için günler veya haftalar, doku makrofajları için yıllar
Fagositoz	Var (Hızlı)	Var (Yavaş)
ADCC	Var	Var
Reaktif oksijen radikalleri	Hızlıca oluşur (Solunum patlaması)	Düşük düzeyde
Nitrik oksit	Yok veya düşük düzeyde	İndüklenebilir form iNOS'un transkripsiyonal aktivasyonu ile oluşur
Sitokin üretimi	Çok düşük	Var (Temel fonksiyonel aktivitelerindendir)
NET formasyonu	Var (hücre dışı nötrofil tuzakları)	Yok
Propitosis	Yok	Var (Kaspas-1 aktivasyonu ile)

Nötrofilin ekstrasellüler tuzakları (NET) antimikrobiyaller ile mikroorganizmalarının enfamasyon bölgesinde bir arada tutulmasını sağlar.

2. Eozinofiller

Bazı **alerjik ve parazitik** olaylarda rol alır. Eozinofil yapımı parazitlerin salgıladıkları sistein proteaz enzimi ve CD 4+ T lenfositlerden salınan IL-5 ile sağlanır. Steroid kullanımı sayılarını dramatik olarak azaltır.

3. Bazofil ve Mast Hücresi

Histamin, heparin gibi mediyatörlerin salınımına neden olarak tip 1 aşırıduyarlılık reaksiyonu ve alerjik reaksiyonlara katılırlar.

İNFLAMATUAR CEVAP VE FAGOSİTOZ

FAGOSİTOZ

Üç basamakta gerçekleşir; Göç, yutma ve öldürme.

1. Göç

Endotelial adezyon molekülleri

1. Selektinler: L-selektin lökosit, E ve P selektin endotel ve P-selektin ayrıca platelet'lerde bulunur.

2. İntegrinler

$\beta 1$ **integrin** lenfositlerin yüzeyinde bulunur ve **VLA-4** diye bilinir. VCAM-1 ile birleşir.

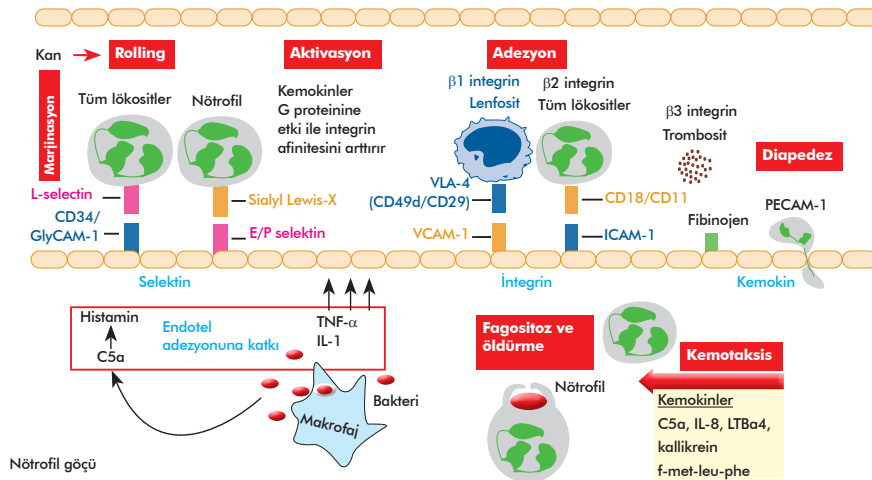
$\beta 2$ **integrin** CD18/CD11 diye bilinir ve ICAM-1 (CD54) ile birleşir. Eksikliğinde lökosit adezyon eksikliği gelişir.

$\beta 3$ **integrin** trombosit yüzeyinde bulunur ve fibrinojen ile birleşir. Eksikliğinde Glanzmann's hastalığı gelişir.

3. CD34 ve CD44. CD 34 tüm pluripotent kök hücre yüzeyinde ve yüksek endotelial venüllerde bulunur (GlyCAM-1). CD34 özellikle T lenfositlerin lenf bezlerine adezyonu için kullanılır. Mukozal endotelde ise MAdCAM-1 bulunur.

Diapedez (Transmigrasyon): Nötrofil adezyonunu takiben baradikinin, histamin, nitrik oksid gibi mediyatörlere bağlı damar permeabilitesi artar ve **PECAM-1 (CD31)**, platelet endothelial cell adhesion molecule) aracılığı ile nötrofiller damar dışına çıkar.

Kemotaksis: Nötrofillerin enfamasyon bölgesine göçü; IL-8, LTB4, C5a, kallikrein ve formil peptid = f-met-leu-phe kompleksi (bakteri yıkım ürünü) aracılığıyla olur.



Dönem	Vasküler/ Stroma	Lökosit
Rolling	E-selektin / P-selektin	Sialyl Lewis-X (CD15)
Adezyon	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (Aktive olmuş endotel ve dendritik hücrede bulunur).	$\beta 2$ integrin, CD18/CD11
Diapedez	PECAM-1 (CD31)	PECAM-1 (CD31)
Kemotaksis	C5a, IL-8, LTB4, kallikrein ve bakteri yıkım ürünleri (f-met-leu-phe) (CILK)	

$\beta 2$ integrin ailesi: (CD 18 defekti= Lökosit adezyon eksikliği)

LFA-1 = CD18/CD11a

Mac-1 veya CR3 (Kompleman reseptör 3) = CD18/CD11b

P150,95 veya CR4 (Kompleman reseptör 4) = CD18/CD11c

İmmünglobülin süper aile adezyon molekülleri

Damar endotelinde sunulurlar ve çeşitli integrin moleküllerine bağlanarak Beta 2 integrinler için ligant görevi görürler.

- ICAM- 1, 2, 3
- VCAM- 1
- LFA- 3 (CD 58)
- MadCAM- 1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1)
- LFA- 2 (CD2)

Şekil: Nötrofil göçü

2. Yutma

3. Öldürme

Makrofajlar ve nötrofiller fagozom-lizozom birleşmesi ve solunum patlamasıyla etkeni öldürür.

a. Oksijenden bağımsız mekanizma

Lizozim (peptidoglikan yıkımı), Defensin, kathepsin G ve elastaz (membran hasarı), Lizozomal proteaz, Laktoferrin (demirle şelat oluşturur)

b. Oksijene bağımlı mekanizma (solunum patlaması)

Glukoz 6 P dehidrogenaz (Heksoz monofosfat şantı)

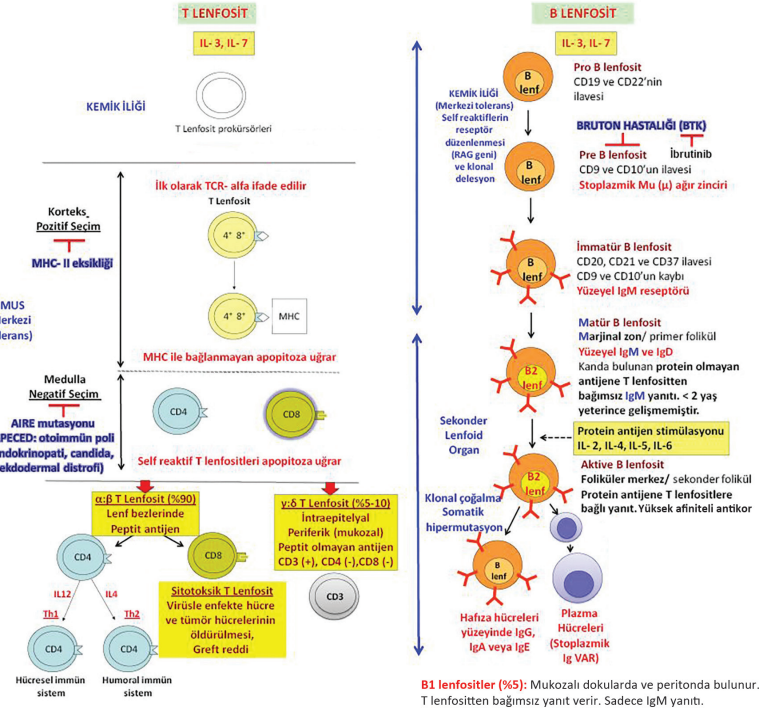
NADPH oksidaz

Süperoksit dismutaz

Myeloperoksidaz: Nötrofillerin azurofilik granüllerinde bulunan myeloperoksidaz enzimi irine sarı rengini verir.

LENFOİD SERİ HÜCRELERİ

LENFOSİTLER



Şekil: T ve B Lenfositlerin gelişimi

Timus medullasında öz antijenlerin sunulmasından sorumlu olan transkripsiyon faktörü AIRE'dir. AIRE mutasyonu sonucunda karşımıza çıkan polyglandular autoimmune syndrome (PAS-1) tip I; Otoimmün hipoparatiroidi (hipokalsemi), mükokutanöz kandidiasis (tedaviye dirençli) ve addison hastalığı ile karakterizedir.

αβ T lenfosit (%90): Lenf bezlerinde peptid antijenlerin sunumu ile aktivasyon kazanır. CD4 ve CD8 T lenfositleri bu grupta yer alır.

γδ T lenfosit (gama delta T lenfosit, intraepitelyal): Kan ve dokularda erken dönemde lokal (mukozal) cevaptan sorumludur. Özellikle barsakların lamina propriasında bulunur. Genellikle bu hücrelerde CD4 ve CD8 bulunmaz (double negative cell). Bu nedenle periferik T lenfositlerde temel olarak CD3 bulunur.

T ve B Lenfositlerin Antijeni Tanıması

	T hücre reseptörü (TCR)	İmmünglobülin (ig)
Komponent	Çoğunluğu α ve β zincir	Ağır ve hafif zincir
Domain sayısı	Her zincir bir V ve bir C birimlerinden oluşur.	Ağır zincir: Bir V, üç ve dört C bölümünden oluşur. Hafif zincir: Bir V ve bir C biriminden oluşur.
CDR'nin bağlayabileceği antijen sayısı	Altı (her zincirde üçer adet)	Altı (her zincirde üçer adet)
Sinyal iletimi	CD3 ve ζ (zeta) ikişer adet	Igα ve Igβ
Antijen afinitesi (K_d)	$10^{-5} - 10^{-7}$ M	$10^{-7} - 10^{-11}$ M
İzotip değişimi	Yok	Var
Somatik mutasyon	Yok	Var
Sekrete edilen form	Yok	Var

MHC-2 Bulunduran ve Bu Sayede Antijeni Th Lenfositlere Sunan Hücreler

1. Makrofaj (Dendritik hücre, monosit, langerhans hücresi): Lenf bezlerinde bulunan folliküler dendritik hücrelerde MHC-2 bulunmaz. Bu hücreler statiktir ve sadece B lenfositlerine antijen sunarlar. MHC'ler T lenfositlere sadece protein antijenleri sunar, karbonhidrat ve lipid antijenler sunulmaz. Diğer bir deyişle proteinler kuvvetli antijenlerdir ve vücutta kuvvetli antikor cevabına neden olurlar.

2. B lenfosit

3. Endotel

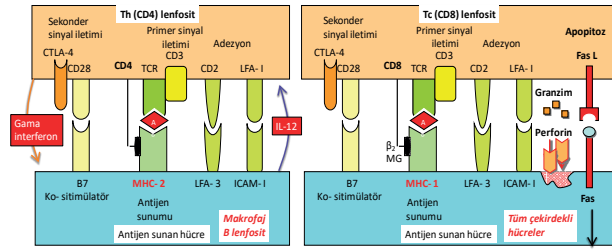
4. Timik epitel

5. İnterferon gama ile uyarılmış hücreler

MHC ile CD4 ya da CD8 etkileşimi sonucunda sinyal iletimi sırasıyla tirozin kinaz, protein kinaz C ve kalsinorinin aktivasyonu ile gerçekleşir.

B7, T lenfositlerinde CD28 molekülüne bağlanır. Aktive T lenfositlerinde bulunan sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4)'nin B7 (B7-1 = CD80, B7-2 = CD86) ile etkileşimi sonucunda T lenfosit aktivasyonunun negatif regülasyonu (inhibisyonu) ortaya çıkar. Eğer CTLA-4 inhibisyon görevini yerine getiremezse yani B7'ye bağlanamazsa o taktirde devamlı uyarı sonucunda otoimmün hastalıklar görülür. Sonuç olarak CTLA-4, T hücre aktivasyonunu inhibe eder ve T lenfosit homeostazisini sağlar.

TCR'nin yanında bulunan CD3 primer sinyal iletimi, CD28 ise sekonder sinyal iletiminde görev alır.



β_2 MG: β_2 mikroglobulin, LFA: Leukocyte Functional Antigen, ICAM: InterCellular Adhesion Molecule

Reseptör etkileşimleri

Antijen sunan hücre	T lenfosit
MHC-I	CD8
MHC-II	CD4
ICAM-1	LFA-1
LFA-3	CD-2
İmmün cevabı sonlandıran etkileşimler	
B7	CTLA-4
PD1L	PD1

PD: Programmed cell death 1 (immün süpresif faktör, MHC sunumunu azaltır.)

Şekil: T lenfositleri ve antijen sunan hücreler arası etkileşim

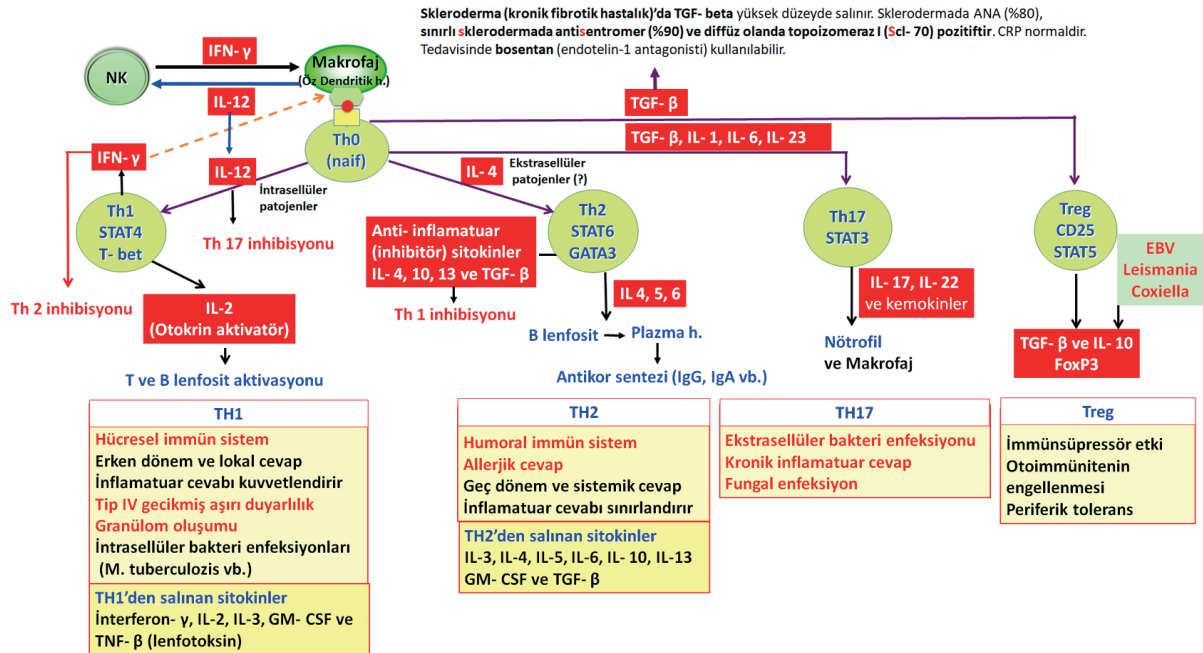
CD8 T lenfositlerinden salınan perforin membranda delik açar.

Eğer fazla miktarda perforin salınırsa hücrede ozmotik lizis meydana gelir fakat az miktarda salınırsa hücre apoptoza (programlanmış hücre ölümü) gider. CD8 T lenfositleri ve NK hücrelerinden salınan granzim (granül enzim) bir serin proteazdır ve apoptozu indükler. Yine CD8 T lenfositlerinde bulunan FAS-ligan (FASL) reseptörüyle FAS reseptörü birleştiğinde hedef hücre apoptoza gider.

MHC'nin Özellikleri

Özellik	MHC-1	MHC-2
Aktıcı kromozomda bulunan gen isimleri	HLA-A, B ve C	HLA-DP, DQ, DR ve HLA-DM (hücre yüzeyinde sunulmaz, endozomal peptit değiştirici olarak rol oynar). HLA-DP, DQ ve DM nonpolimorfiktir. Greft kaybında ilk 6 ay içinde en sık sorumlu tutulan antijen HLA-DR'dir.
Bulunduğu hücreler	Tüm çekirdekli hücreler	B lenfosit, endotel hücresi, timik epitel, γ interferon ile uyarılmış hücreler ve Makrofaj (monosit, en başarılı antijen sunan dendritik hücre, langerhans hücreleri), Folliküler dendritik hücrelerde MHC-2 bulunmaz. Bunlar antijeni B lenfositlerine göstererek belleğin uzun süre kalmasını sağlar ve sekonder yanıtta rol alır.
Sunulan hücre	Tc (CD8) lenfosit	Th (CD4) lenfosit
Sunulan antijen	Endojen antijen	Ekzojen antijen
İnvariant zincir	Yok	Var
β_2 mikroglobulin	Var	Yok
İşlem sırasında gözlenen farklar	Sitozolik peptitler TAP molekülü aracılığıyla ER'a taşınır ve burada MHC-1 ile birleşir	Peptit antijen MHC-2 molekülü ile ekzositik vezikülde birleşir

TAP: Transporter associated with antigen processing



Şekil: Th1, Th2 ve Th17 yönünde farklılaşma

Inhibitör Etkili Sitokinler (Antiinflatuar sitokinler)

- ✦ **IL-4**
- ✦ **IL-10**: MHC I ve II yapımını baskılar
- ✦ **IL-13**: İmmün sistemi baskılayıcı etki, alerjik hava yolu hastalıklarının (astım vb) gelişiminde rol alır.
- ✦ **TGF-β (Transforming growth factor-β)**: Retinoik asit TGF-B ile birlikte özellikle periferel iTreg (induced Treg) hücreleri uyarır. İmmünsüpresyon, kronik enflemasyonda fibrozis ve anjiogenezise neden olur.

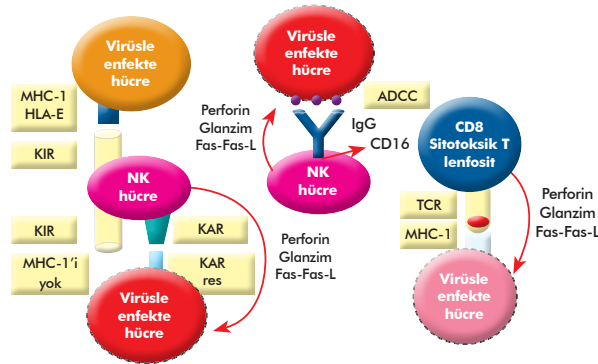
Hücre dışı bakterilere karşı doğal bağışıklıkta makrofajlar ve nötrofiller rol oynar. Eğer bu yeterli değilse antikorlar devreye girer.

Hücre içi bakterilere karşı antikorlar (humoral immün sistem) etkisiz kaldığından makrofajlar ve CD4 T lenfositleri temel vücut savunmasını oluşturur.

Virüslere karşı konak savunmasında ilk olarak interferon cevabı ve NK hücreler rol alır. Bununla ortadan kaldırılamayan durumda CD8 T lenfositleri devreye girer.

NK hücre ve sitotoksik T lenfositin primer olarak;

1. Virüsle enfekte hücrenin öldürülmesi
2. Tümör hücrelerinin öldürülmesi
3. Greft (allogreft) reddinde görev alırlar.



Şekil: Tc ve NK hücrelerinin etki mekanizmaları

ANTİKORLAR

Antikorlar plazma hücreleri tarafından oluşturulan glikoprotein yapıdaki maddelerdir.

Epitop (antijenik determinant): Antijenin antikora bağlandığı bölge.

Paratop: Antikoron antijene bağlandığı bölge.

Fab: Antijen binding

Fab bölgesinde yer alan değişken bölgeler (VH ve VL) içindeki aşırı değişken bölgeler antijenin bağlandığı bölgelerdir (paratop). Fc kısmı ise biyolojik olarak aktif olan kısımdır, komplemanın bağlandığı ve hücre reseptörleriyle etkileşimin olduğu bölgelerden oluşur.

Antikoron Antijenik Bölümleri

İzotip: Ağır zincirin (H) sabit bölgesinde (C) gözlenen antijenik farklılıklar olup immünglobulin sınıfını belirler (IgG, A, M, D, E).

Allotip: İmmünglobulin molekülünün sabit bölgesinde kişiye özgü antijenik değişikliklerdir (kappa ve lambda). En sık IgG'de görülür.

İdiyotip: Antikoron antijene bağlandığı değişken bölgedeki farklılıklar (VH ve VL)'dır. Kişi karşılaştığı antijen sayısı kadar idiyotipe sahiptir.

IgG1 ve IgG3 potteinlere, IgG2 polisakkaritlere ve IgG4 (IgE benzeri) alerjenlere cevap verir.

Aynı antijenle tekrar karşılaşıldığında (sekonder immün cevap) IgM antikor yanıtı oluşabilir veya oluşmayabilir. **Fakat IgG yanıtı çok daha hızlı gelişir, yüksek düzeydedir ve uzun süre serumda kalır. Bu nedenle sekonder immün cevapta rol alan temel antikor IgG'dir.**

Hapten

Düşük molekül ağırlıklı epitop içerdiği için sadece taşıyıcı bir proteinle birlikte olduğunda antijenik özellik gösteren maddelere hapten denir. T lenfosit yanıtına neden olmadıklarından immünojen değildir.

HUMORAL İMMÜN SİSTEM

B LENFOSİTLER

B lenfositleri humoral immün sistem hücresidir. Fetal hayatta karaciğerde üretilirken daha sonra kemik iliğinde üretimi gerçekleşir (timusa uğramaz). B lenfositleri antijeni yüzeyel immünglobülinleri (IgM, G ve D) vasıtasıyla tanır ve tanıdığı protein antijenleri Th lenfositlerine sunar.

Bu durumda Th lenfositlerden salınan;

IL-2 (B hücre aktivasyonu)

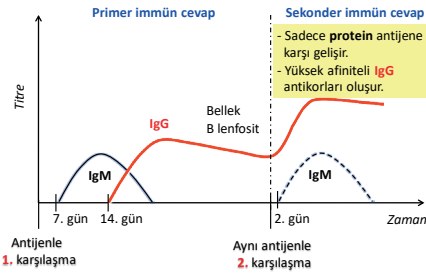
IL-4 (B hücre aktivasyonu-BCGF)

IL-5 (B lenfositlerin farklılaşması-BCDF)

IL-6 (B lenfositlerin çoğalması) vasıtasıyla B lenfositleri çoğalır ve plazma hücrelerine dönüşerek antikor sentezler. Uyarılan T ve B lenfositlerden bazıları bellek B ve bellek T lenfositine dönüşür. Eğer antijenle tekrar karşılaşırsa bu bellek hücrelerine bağlı olarak verilen antikor yanıtı çok daha hızlı ve büyük miktarda olur. B lenfositlerinden farklı olarak plazma hücrelerinin bölünme yeteneği yoktur ve yüzeyel immünglobülin içermezler.

İmmünglobulinlerin Özellikleri

Özellikler	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Ağır zincir (H) izotipi belirler	Gama	Alfa	Mü	Delta	Epsilon
Yapı	Monomer	Monomer veya Dimer (11S)	Pentamer (19S)	Monomer	Monomer
Antijen bağlayan bölge	2	2 veya 4	10	2	2
Serum yarı ömrü (gün) (GAMDE)	23 (G3: 7)	6	5	3	2
Serum konsantrasyonu ve total immünglobülinler içindeki oranı (GAMDE)	%80 G1>G2>G3>G4	%13	%6	%0.1	%0.002
Molekül ağırlığı (MEDAG)	+	++	+++++	+++	+++++
Kompleman aktivasyonu	+	-	++	-	-
1. Klasik yol	(G4 hariç)	-	(M>G3>G1>G2)	-	-
2. Alternatif yol	-	+/-	-	-	-
Opsionizasyon	+	-	-	-	-
Nötralizasyon	+	++	+	-	-
Antibakteriyel etki	+	+	+++	-	-
Antiviral etki	+	+++	-	-	-
Plasentadan geçiş	+	-	-	-	-
(G1>G4>G3>G2)					
RF'le birleşme	+	-	-	-	-
Anne süt ile geçen	-	+	-	-	-
J zinciri	-	+	+	-	-
ADCC	+	-	-	-	+
Soğuk antikor, kan grubu ve heterofil antikorlar	-	-	+	-	-
Sıcak antikor	+	-	-	-	-
Mast hücrelerinin uyarılması	+	-	-	-	+++
NK hücrelerinin uyarılması	++	-	-	-	-
(G2 ve G4 hariç)					
Makrofaj ve nörofillere bağlanma	+	+/-	-	-	-
Bazı temel özellikler	Sekonder immün cevap, pasif profilaksi	Mukozal sekretuar immünglobulin anne sütüyle iletilir.	Primer immün cevap. Kompleman aktivasyonu.	B Lenfositlerin yüzeyinde antijen reseptörü olarak rol oynar, B lenfosit aktivasyonu yapar.	Hipersensitivite reaksiyonları (Anafilaksi). Paraziter enfeksiyonlarda artar



Şekil: Primer ve Sekonder immün cevap

AKUT ENFEKSİYON TANISI

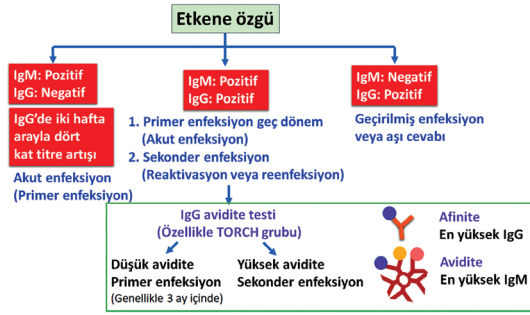
1. Tek serum örneğinde etkene özgü IgM antikorlarının varlığı akut enfeksiyonu gösterir.

Afinite: Bir antikor molekülünün tek değerli antijene (monovalan) bağlanma kuvvetidir. Afinite maturasyonu (afinite olgunlaşması) IgG'de vardır.

Avidite: Bir antikor molekülünün çok değerli antijene (multivalan) bağlanma kuvvetidir. IgM molekülünün 10 antijenik bağlanma bölgesi bulunduğundan en yüksek aviditeye sahip antikor IgM'dir.

Adjuvan

Kendisi antijenik olmadığı halde birlikte bulunduğu antijenin gücünü arttıran maddelerdir. Özellikle aşıların hazırlanmasında kullanılırlar (Alüminyum, bitkisel kaynaklı gama inülin, bakteri kaynaklı lipit A vb.), en kuvvetli adjuvan Freund adjuvanıdır (Mycobacterium duvarında bulunan waks D ve parafin gibi).



Şekil: Serolojik tanı, afinite ve avidite

KOMPLEMAN SİSTEMİ

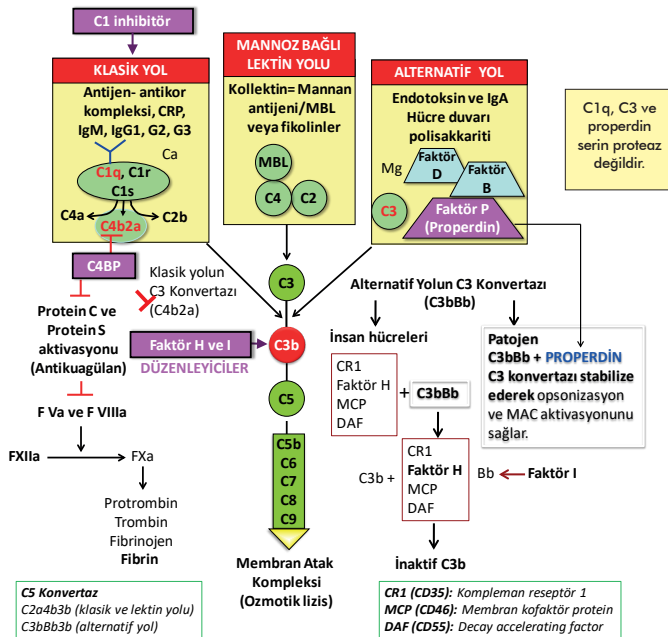
Kompleman karaciğerde üretilen nonspesifik bir proteindir. Serumda en fazla bulunan C3'tür. En sık rastlanan kompleman eksikliği ise C2 (asemptomatik) eksikliğidir. **En sık rastlanan kalıtsal eksiklik ise C1 inhibitör eksikliğidir.** Bazı kompleman komponentleri 56 °C'de 30 dakika ısıtmakla denature olur.

Serin proteaz olarak görev yapan kompleman komponentleri: C1r, C1s, C2, Faktör B, D ve I ayrıca MASP 1,2,3 ve MAP 19 (C1q, C3 ve properdin hariç).

Molekül ağırlığı en fazla olan C1q, en az olan C9 dur.

Klasik yol eksikliklerinde CH50, alternatif yol eksikliklerinde AP50 azalır.

Kompleman Sisteminin Görevleri			
Aktivite	Kompleman	Etki	Düzenleyici
Opsonizasyon	C3b	Makrofaq ve nötrofillerin yaptığı fagositozun kolaylaştırılması	Faktör H ve I
Kemotaksis	C3a ve C5a	Nötrofil ve monositlerin enflamasyon bölgesine çekilmesi	Karboksipeptidaz
Anafilotoksin	C3a, C4a ve C5a (en potent)	Mast hücrelerinden histamin salınımına neden olur	Karboksipeptidaz
İmmün kompleksin temizlenmesi	C3b	Antijen-antikor kompleksinin zararlı etkilerinin giderilmesi	Faktör H ve I
B hücre aktivasyonu	C3d	Humoral immün cevabın aktivasyonu. Reseptör B lenfositlerinde bulunan CD21 (CR2) Ko-stimülasyon. Ayrıca mikroorganizma yüzeyindeki C3'dyi CD21 ile tanıyarak bağlanır.	Faktör H ve I
Ödem	C2b	C2b Prokinin'dir, Bradikini artırarak ödeme neden olur	C1 inhibitör
Hedef hücre lizisi	C5b-9 (MAK)	Membranda delik açar	Protein S



Kompleman sistemi üç yolla aktive olur.

1. Klasik yol
2. Alternatif yol
3. Mannoza bağlı lektin yolu.

Her üç yol C3b'de birleşir ve tüm yollar membran atak kompleksine girer (C5b-9).

Kompleman sisteminin düzenleyen çözünür serum proteinleri

C1 inhibitörü

C4bp: Klasik yolda C3 konvertaz aktivitesi taşıyan C4b2b'nin parçalanmasını sağlar.

Faktör H: Alternatif yoldaki C3 konvertazın (C3bBb) parçalanmasını sağlar.

Anafilatoksin inhibitörü olan "Karboksi peptidaz N": C3a ve C5a'nın terminal arjinin dizelerini proteolitik etki ile kaldırarak inaktivasyonuna neden olur.

S proteini veya Vitronektin: C5b-C7 kompleksine bağlanarak MAK oluşumunu engeller.

* Mor ile yazılı düzenleyiciler plazma proteinleridir.

Şekil: Kompleman sistemi

Kompleman Eksiklikleri

Kompleman komponentlerinin eksikliği	Hastalık
Klasik yol (C1, C2, C4)	SLE'ye benzer immün kompleks hastalığı (düşük titrede ANA pozitif fakat ds DNA negatif) glomerulonefrit ve vaskülit görülebilir.
C3	Kapsüler bakteri enfeksiyonları ve S. aureus, tip III aşırı duyarlılık reaksiyonuna yatkınlık artar.
Alternatif yol (Faktör B, Faktör D, Faktör I) veya MBL	Disemine bakteri enfeksiyonları, vaskülit ve nefrit
C5b, 6, 7, 8, 9 eksikliğinde (MAC)	Tekrarlayan Neisseria enfeksiyonu gelişir.
Properdin (Faktör P) eksikliği	X'e bağlıdır ve genellikle erkeklerde görülür. Septisemiyle birlikte Meningokokal menenjit gelişir ve ilk atak genelde öldürücüdür. Yaşayan hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar olmaz çünkü ikinci karşılaşmada klasik yol aracılığıyla etkene yanıt verilir. Önlem olarak meningokok aşısı uygulanabilir.
C1 inhibitör eksikliği	Kompleman sisteminin en sık rastlanan kalıtsal eksikliğidir. Herediter anjionörotik ödeme (Bradikinine bağlı) neden olur.
Faktör H eksikliği	Ailesel atipik hemolitik üremik sendrom (HUS: Faktör; H, I, B, membran kofaktör protein (CD46) ve trombomodülin eksikliği, EHEC ve Shigella). Membranoproliferatif glomerulonefrit tip 2 ve yaş ile alakalı maküler dejenerasyon görülür.
Membran inhibitörlerinin eksikliği	
DAF (Bozulma hızlandırıcı faktör-CD55) + Protektin (CD59)	Otoimmüniteyle alakalı olarak Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
Kompleman reseptör 1 (CR1: CD35)	C3b için reseptördür. Hücreler için koruyucu fonksiyona sahiptir. SLE'de CR1'e sahip eritrositlerin sayısının azalması hastalığın hızla ilerlemesine neden olur.

Herediter Anjiödem

C1 inhibitör eksikliği sonucunda gelişir. Otozomal dominant geçiş gösteren bu hastalıkta aralıklı olarak deri, larinks ve intestinal ödem görülür. **Faktör XII ve C2b (prokinin) üretimi artmasına rağmen C4 düzeyi düşer. C4 tarama testi olarak kullanılır.** Atak sırasında CH50'de azalır.

Prokinin plazmin tarafından kinin'e parçalanır ve buda **bradikininini artırarak ödeme neden olur. Atakların tedavisinde sentetik androjen danazol veya profilaktik olarak aminokaproik asit verilebilir.** Ayrıca bradikinin beta 2

reseptör antagonisti ikatibant kullanılabilir. **NSAI ajanlar ve ACE inhibitörleri kullanılmamalıdır (ACE bradikininin yıkılmasını sağladığı için).**

AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI

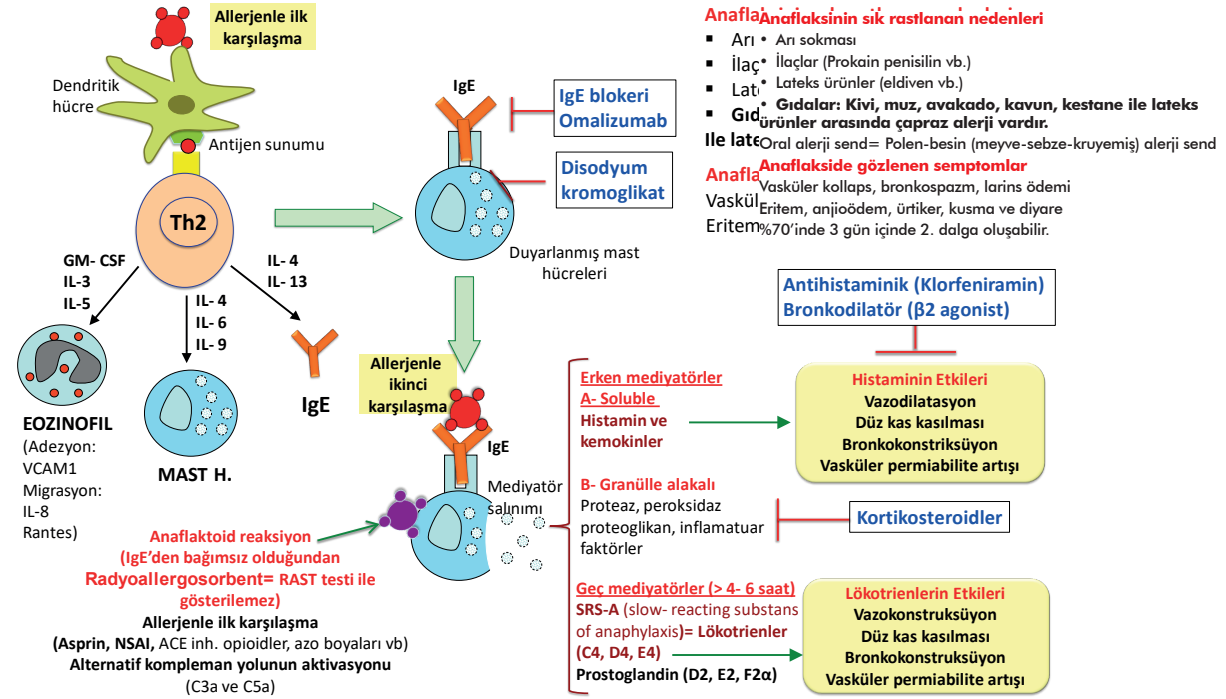
Aşırı duyarlılık reaksiyonları dörde ayrılır. En sık görülen tip 1'dir. Tip 1, 2 ve 3 antikor aracılı tip 4 ise hücre aracılıdır.

Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu sadece ekzojen antijene bağlı gelişir. Kompleman olmadan oluşmayan aşırı duyarlılık reaksiyonu ise tip 3'tür.

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Özellikler	Tip I (Anafaktik)	Tip II (Sitotoksik)	Tip III (İmmünkompleks)	Tip IV (Gecikmiş tip)
Mekanizma	IgE	IgM ve IgG	IgM ve IgG	T lenfosit ve Makrofaj
Transfer	Serum (antikor)	Serum (antikor)	Serum (antikor)	CD4 T-lenfosit
Antijen	Ekzojen	Hücre yüzeyi ve ADCC	Solubl	Organ veya doku proteini
Cevap süresi	< 30 dakika	< 8 saat	< 8 saat	24-72 saat (Akut) > 1 hafta (Kronik)
Görünüm	Şişlik veya kızarklık	Lizis ve nekroz	Nekrotizan vaskülit ve enflamasyon	Eritem ve endurasyon
Efektör molekül	Mast hücreleri (histamin vb)	Antikor ve kompleman	Kompleman aktivasyonu	Sitokinler ve özellikle γ-interferon
Yaralı etki	Antiparazitik etki ve toksin nötralizasyonu	Ekstrasellüler bakterilerin opsonizasyonu, kompleman aracılı lizisi veya ADCC	Ekstrasellüler mikroorganizmalara karşı akut enflamatuvar reaksiyon	İtrasellüler bakteri, fungal ve viral enfeksiyonlar
Örnek	Ürtiker ve egzema Astım, atopi Rinit ve rinore Saman nezlesi İlaçlar Böcek sokması Loeffler pnömonisi	Transfüzyon reaksiyonları (ABO ve Rh uyumsuzluğu, direk ve indirek coombs testi, eritroblastozis fetalis) Otoimmün hemolitik anemi Otoimmün trombositopeni Goodpasture sendromu Pemfigus vulgaris Myastenia gravis Graves hastalığı Akut romatizmal ateş ANCA (+) vaskülit Hiper akut doku reddi.	SLE, PAN, sikleroderma Arthus reaksiyonu Serum hastalığı Romatoid artrit Post streptokoksik glomerulonefrit Hepatitin eklem bulguları ve deri döküntüleri Eritema enfeksiyozumun deri döküntüleri	Kontakt dermatit PPD deri testi İd reaksiyonu Granülomatöz enfeksiyonlar (Tüberküloz, Lepra, Sarkoidoz, Chron vb) Greft reddi Post enfeksiyöz viral ensefalit ve MS

TİP I AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONU (ANAFLEKTİK TİP AŞIRI DUYARLILIK)



Kortikosteroidlerin etki mekanizması

Şekil: Yeni sentezlenen mediyatörler

Antijenle ilk karşılaşmada IgE antikorları oluşur. Bunlar mast hücre yüzeyinde bulunan Fc reseptörüne bağlanarak bu hücreleri duyarlı hale getirir. Eğer antijenle tekrar karşılaşılırsa bu durumda mast hücrelerinde meydana gelen degranülasyona bağlı olarak anafilaksi gelişir. Ayrıca anafilaksi dozdan bağımsızdır.

Anaflektoid reaksiyon: Antijenle ilk karşılaşmada antijen direk mast hücre yüzeyine bağlanarak degranülasyona neden olabilir. Etkiler anafilakside olduğu gibidir.

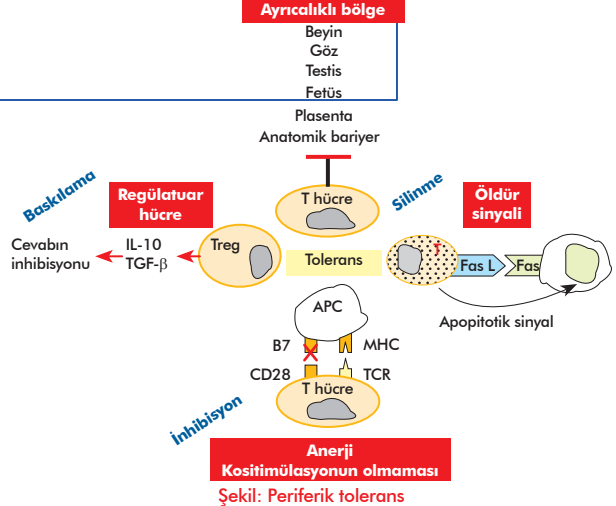
Mast hücrelerinin temel mediyatörlerinden olan triptazın serumdan ilk 4 saat içerisinde tespiti ağır alerjik reaksiyon riskinin değerlendirilmesinde önem taşır.

Tip 1 (anafilatik) aşırı duyarlılık tedavisinde kullanılan blokan antikor IgG'dir.

Anafilaksinin tedavisi

İlk yapılması gereken IM epinefrin (adrenalin 1/1000'likten 0,01 mg/kg/doz, Erişkinde maksimum 0,5 mg/doz, çocuklarda maksimum 0,3 mg/doz). Parenteral antihistaminikler (klorfeniramin), kortikosteroidler (hidrokortizon) verilebileceği gibi kronik dönemde kromolin sodyum hücre içerisine kalsiyum alımını inhibe ederek degranülasyonu engeller.

Geç başlangıçlı alerjik semptomlar, alerjik rinitte ve astım tedavisinde lökotrien reseptör blokleri montelukast kullanılabilir.



Graft-versus-host hastalığı (Akut < 3 ay ve Kronik > 3 ay)

Özellikle lenfosit zengin olan kemik iliği ve karaciğer transplantasyonundan sonra ortaya çıkar. Donörün T ve B lenfositleri alıcıda MHC'ye saldırır. Cilt ve gastrointestinal sistemde MHC-2 fazlalığından semptomlar özellikle bu bölgede görülür. Makülopapüler döküntü, ishal ve sarılık vb.

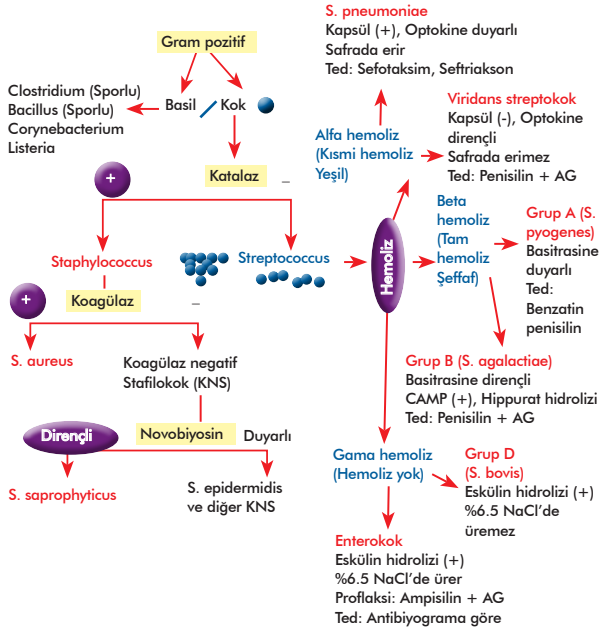
	Hiperakut red	Akut red	Kronik red
Serum kreatinin düzeyi	Antikorlar rol alır. Tip II reaksiyon. Akut tubuler nekroz, renal arter ve ven obstrüksiyonu, üreter blokajı	T lenfositler ilk olarak MHC'ye saldırır. Renal ven trombozu Siklosporin nefrotoksitesisi	Hedef minör doku uygunluk antijeni. Arteriyollerde intimal proliferasyon karakteristiktir, Tubuler atrofi ve interstisiyel fibrozis görülür.
0- 3 gün			
3 gün- 6 ay			
> 6 ay			
Transplantasyondan sonraki zaman			

Şekil: Doku reddi

3

BAKTERİYOLOJİ

GRAM POZİTİF KOKLAR



Şekil: Gram pozitif kokların ayırt edici tanısı

STREPTOCOCCUS

Streptokoklar gram pozitif zincir yapmış koklardır. Fakültatif anaerob üreme özelliğine sahip olmalarına rağmen katalazlarının negatif olmasıyla stafilokoklardan ayırt edilir.

Hücre duvarında bulunan karbonhidrat antijenlerine göre yapılan Lancefield sınıflamasına göre streptokoklar gruplara ayrılır. S. pneumoniae ve viridans streptokoklar bu sınıflamanın dışında kalır.

Streptokoklarda Klinik ve Tanı

Etken	Klinik	Tanı
A grubu (S. pyogenes) Normal florada bulunmaz fakat deri ve boğazda taşıyıcılık tespit edilmiştir.	1. Pirojenik (süpüratif) enfeksiyonlar Farenjit, impetigo, sellülit ve sepsis 2. Toksik enfeksiyonlar Kızıl (Eritrojenik toksin = Pirojenik ekzotoksin) Toksik şok (Pirojenik ekzotoksin) Nekrotizan fasit (Pirojenik ekzotoksin) 3. İmmünojenik (nonsüpüratif) enfeksiyon Akut romatizmal ateş (tip II) Akut glomerulonefrit (tip III) PANDAS (pediyatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalık)	Kanlı agarda beta hemoliz yapar. Basitrasine (0,04 Ü) duyarlı ve PYR testi (+)'dir. Direkt antijen testi ve Lateks aglütinasyonu ile hızlı tanı konabilir (duyarlılığı düşük özgüllüğü yüksek).
B grubu (S. agalactia) Bayanların %10-20'sinde vajen florasında bulunur.	Yenidoğanda sepsis, menenjit, pnömoni ve osteomyelitin en sık etkenidir.	Kanlı agarda beta hemoliz yapar. CAMP testi ve hippurat hidrolizi (+)'dir.
D grubu Enterokok Kolon florasında bulunur.	Endokardit ve üriner enfeksiyon vb.	Kanlı agarda alfa, beta veya gama hemoliz yapar. Eskülin hidrolizi (+), %6.5 NaCl de ürer ve PYR testi (+)'dir.
D grubu Nonenterokok (S. bovis) Kolon florasında bulunur.	Endokardit (özellikle kolon kanseri olanlarda) vb.	Kanlı agarda alfa veya gama hemoliz yapar. Eskülin hidrolizi (+), %6.5 NaCl de üremez ve PYR testi (-)'dir.
S. pneumoniae Nazofarinks taşıyıcılığı vardır (%20- 60).	Toplumdaki kazanılmış pnömoni, otit, sinüzit ve menenjit vb. neden olur.	Kanlı agarda alfa hemoliz yapar. Optokine duyarlıdır ve safrada erir.
Viridans streptokok (S. mutans, S. mitis, S. salivarius, S. sanguinis) Orofarinks florasında bulunur.	En sık rastlanan subakut endokardit etkenidir.	Kanlı agarda alfa hemoliz yapar. Optokine dirençli ve safrada erimez.
F grubu S. anginosus grup	Beyin, orofarinks ve peritoneal kavitede apse formasyonu oluşturur.	Kanlı agarda alfa, beta ve gama hemoliz yapar. Voges Proskauer testi (+), koloni < 5 mm'dür ve F anti serumuyla aglütinasyon verir.
Peptostreptokok Ağız, kolon ve genital sistem florasında bulunur.	Tipik lezyon apse'dir.	Zorunlu anaerob, gram pozitif kok.

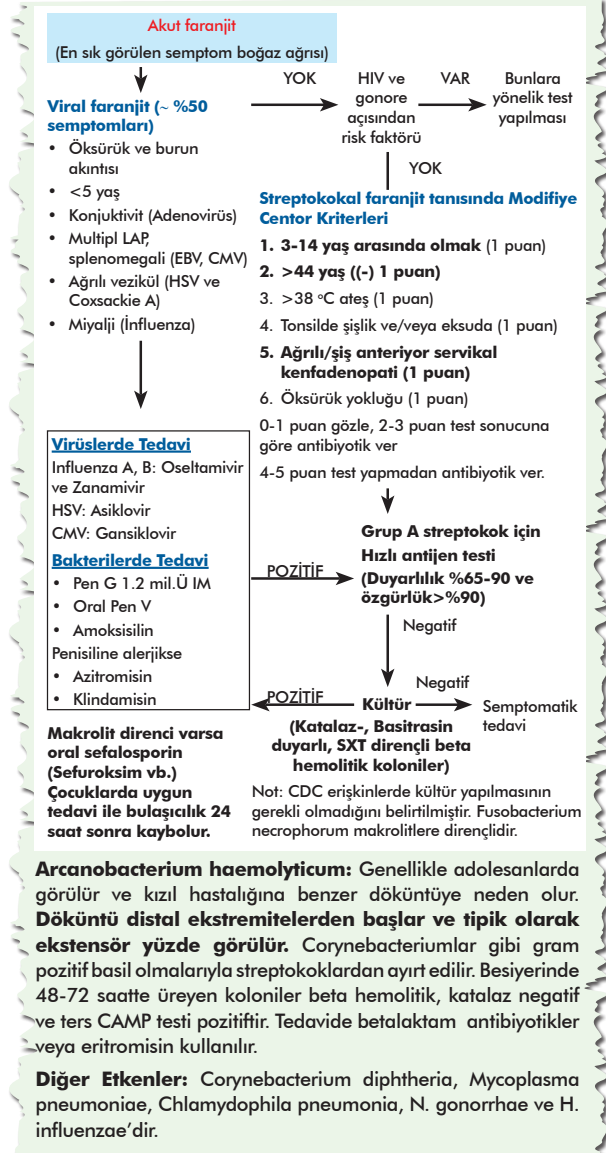
Streptococcus Pyogenes'in Enzim, Toksin ve Yüzeyel Komponentleri	
Yüzeyel komponentleri	
M proteini	S. pyogenes'in en önemli virülans faktörüdür. S. pyogenes, M proteinine göre tiplendirilir. Çapraz immünolojik reaksiyonla akut romatizmal ateşin gelişmesine neden olur. Antifagositiktir.
F proteini ve Lipoteikoikasıit	Fibronektine bağlanarak epitel hücrelerine adezyondan sorumludur.
Kapsül (Hyaluronik asit)	Nonimmünojenik (Quellung negatif) ve antifagositik
Peptidoglikan	
Enzimleri	
Streptokinaz	Plazminojeni plazmine dönüştürerek pıhtıyı eritir. Miyokart enfarktüsü ve embolilerin tedavisinde kullanılır.
Hemolizineri (Streptolizin O ve Streptolizin S)	Kan hücreleri ve trombositleri lizise uğratarak lizozomal enzimlerin salınmasını sağlar. Kanlı agarda streptokokların oluşturduğu beta hemolizden sorumludur. Streptolizin S antijenik değildir fakat streptolizin O antijenik olduğundan anti streptolizin O antikorları tanı amacıyla kullanılabilir (ASO, retrospektif, >160-200 Ü). Enfeksiyondan 2-3 hafta sonra pozitifleşir ve geçirilmiş boğaz enfeksiyonunu gösterir. Cilt enfeksiyonlarından sonra ASO yükselmez.
Hyaluronidaz	Bağ dokusundaki hyaluronik asiti parçaladığından yayılma faktörü diye bilinir.
C5a peptidaz	C5a'yı parçalayarak inflamatuvar cevabı azaltır
DNAse (Streptodornaz)	Apse'nin vikozitesini azaltarak bakterinin yayılmasını sağlar. Cilt enfeksiyonlarından sonra AntiDNAse-B pozitifliğinin tanısal değeri vardır.
Toksinleri	
Eritrojenik (pirojenik) ekzotoksin	Bakteriyofajla kodlanan bir süperantijen'dir. Gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunu harekete geçirir.

FARANJİT ETKENLERİ

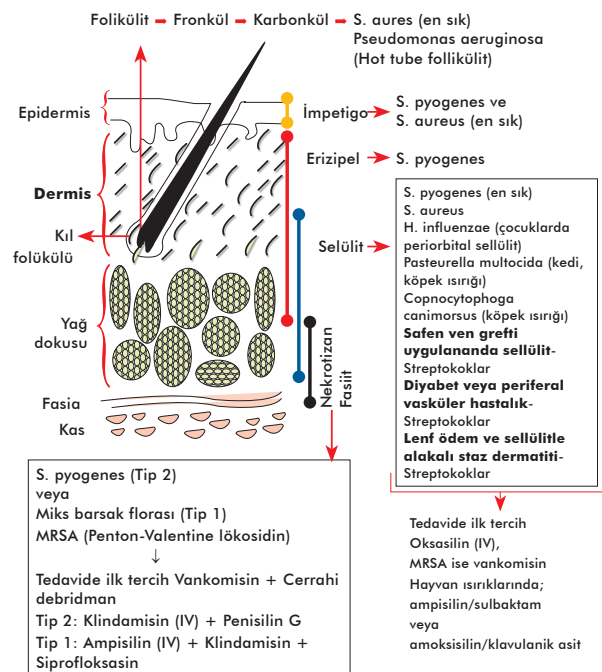
Viral faranjit (en sık): Faranjitlerin en sık etkeni virüslerdir ve bunların içerisinde en sık etken adenovirüs'tür. RSV, rinovirüs, CMV, parainfluenza, enterovirüsler, coronavirüs, HIV ve influenza faranjite neden olabilir.

Bakteriyel faranjit: En sık etken Streptococcus pyogenes'tir. Ayrıca C ve G grubu streptokoklarda faranjite neden olabilir.

Fusobacterium necrophorum: Gram negatif anaerob basildir. İnsanın ağız, barsak ve genital sistem flora elemanıdır. Özellikle genç erişkinlerde endemik faranjite neden olur. Klinik olarak streptokok faranjitinden ayırt edilemez. **Lemierre sendromu denen orofaringeal enfeksiyonu takiben juguler ven tromboflebiti ve sepssemi ile karakterize tabloya neden olabilir.** Ayrıca vincent anjini (anaerob sipiroketlerle birlikte oluşturduğu nekrotizan ülseratif gingiviti) ve Ludwig antini (submandibuler veya sublingual sellülit) yapar. Tedavide ampicilin-sulbaktam + metranidazol kullanılır.



ETKENLER



Şekil: Cilt enfeksiyonları

B. Toksik Enfeksiyonlar

1. Kızıl: Genellikle streptokokal faranjitin bir komplikasyonu olarak lizojenik bir bakteriyofajla kodlanan **eritrojenik toksine (pirojenik ekzotoksin) bağlı gelişir**. 1-2 günlük inkübasyon döneminden sonra gövdenin üst kısmı ve boyundan başlayan, basmakla solan makülopapüler döküntüler tüm vücuda yayılır. Döküntüden dolayı deri zımpara kağıdı gibi pürüklüdür ve **ağız çevresinde döküntü olmaz (perioral solukluk)**.

Derinin kıvrım yerlerinde görülen döküntü yoğunlaşmasına pastia çizgileri denir.

Dilde beyaz çilek dili ve daha sonra bu beyaz örtünün kaybolmasıyla birlikte papil ödemine bağlı kırmızı çilek dili gelişir. Döküntü deskuamasyonla kaybolur.

El ve ayaklarda eldiven çorap tarzında deskuamasyonlar görülür.

Bağırsıklık eritrojenik toksinin tipine bağlı olduğundan tekrar kızıl geçirilebilir.

2. Nekrotizan Fasiit (Tip 2 nekrotizan fasiit): Deri altı dokusu ve fasiyayı tutan akut nekrotizan bir enfeksiyondur. Kas dokusunda yıkıma neden olabilir (Meleney'in sinerjistik gangreni ve Clostridial sellülit'te kas tutulumu olmaz). Travma, varisella gibi veziküler viral enfeksiyonlar, yanık ve cerrahiye bağlı bütünlüğü bozulmuş deride sırasıyla sellülit, bül, gangren ve sistemik semptomlar gelişir. Grafide gaz ve apse formasyonu görülmez.

Portal yolla yayılım gösteren bakteriyel etkenler

- ✦ A grubu streptokoklar → Tip 2 nekrotizan fasiit ve toksik şok
- ✦ Clostridium septicum → Spontan (nontravmatik myonekroz) gazlı gangren. Özellikle GIS tümörü olanlarda dolaşımın bozulmasına bağlı gangrene neden olabilir.
- ✦ Travmaya sekonder myonekroz özellikle C. perfringense bağlı gelişir. Hematojen ise genellikle C. septicum ve C. sordellii'ye bağlı gelişir. A grubu streptokoklara bağlı myonekroz medikal acil durumdur.
- ✦ V. vulnificus, deniz ürünlerinden bulaş → Sirozu olanlarda büllöz lezyon → Sistemik toksite ve yara enfeksiyonuna neden olan vibrio türü

3. Toksik Şok Sendromu (pirojenik ekzotoksin A): S. pyogenes'in kapsüllü (mukoid türler) M1 ve M3 serotipine sahip suşlarının salgıladığı pirojenik ekzotoksine bağlı olarak gelişir. Streptokokal toksik şokun stafilokokal toksik şoktan en önemli farkı bakteriyemiye bağlı geliştiğinden kan kültüründe etkenin üretilmesidir.

Tanı kriterleri: Hipotansiyon ve mutiorgan tutulumunu gösteren aşağıdaki kriterlerden iki veya daha fazlasının pozitif olması. Renal tutulum (kreatinin yüksekliği), kuagülopati (trombosit <100.000/mm³), karaciğer enzimlerinde yükseklik, ARDS, eritematöz maküler raş ve yumuşak doku nekrozu (nekrotizan fasiit, gangren vb.).

C. Nonsüpüratif İmmünolojik Komplikasyonlar

1. Akut Romatizmal Ateş (ARA)

2. Poststreptokokal Akut Glomerulonefrit: Genellikle 5-15 yaş arası çocuklarda görülür (3 yaş altında nadirdir) çocuklarda prognoz iyi erişkinde ise kötüdür.

Streptokoklara bağlı gelişen böbrek tutulumu **diffüz proliferatif glomerulonefrit**ir. Sıklıkla M12 serotipiyle meydana gelir.

Tip III (immünkompleks) aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu hasara neden olur.

Hematüri, proteinüri, çay rengi idrar, ödem, hipertansiyon ve akut dönemde **serum C3 seviyesinde gözlenen düşüklük komplikasyon gelişmemiş hastalarda 10-12 haftayı geçmez**. Düşüklük devam ederse biyopsi yapmak gerekir.

Glomerül bazal membranda ve mezengiumda granüler subepithelial (hump) IgG, IgA, C3 ve fibrin depolanması vardır.

Cilt enfeksiyonlarında tedavi verilmesi akut glomerulonefrit gelişimini engellemez.

Nüks görülmediğinden profilaksiye gerek yoktur.

- Tüm hamile kadınlar 35-37. gestasyon haftasında B grubu streptokok kolonizasyonu (transient, kronik veya intermittant) yönünden vajinal ve rektal kültür ile taranmalıdır (%15-35+). Kültür negatifse profilaksi uygulanmaz. Kolonizasyon tespit edilenlere doğumdan 4 saat önce mutlaka parenteral (IV) penisilin G veya ampisilin verilir. Eğer kişi penisiline alerjik ve anafilaksi açısından düşük riskli ise sefazolin, eğer yüksek riskli ise makrolit verilir.

Bazı hastalıklarda sık rastlanan böbrek tutulumu

- ✦ **Solunum yolu enfeksiyonları:** Minimal değişiklik hastalığı
- ✦ **HIV:** Fokal segmental glomerulosikleroz
- ✦ **Hepatit C:** Membranoproliferatif glomerulonefrit
- ✦ **Hepatit B:** Membranoz veya membranoproliferatif glomerulonefrit
- ✦ **Malaria (özellikle P. falciparum):** Akut tubuler nekroz (fakat renal kortikal nekroz görülmez)

ENDOKARDİT ETKENLERİ VE TANISI

Endüstrileşmiş toplumlarda endokarditin en sık etkeni Staphylococcus aureus'tur. Gelişmekte olan ülkelerde ise S. viridans sıklığını korumaktadır. Ayrıca çocuklarda ve mitral valf prolapsusu olanlarda en sık endokardit etkeni S. viridans'tır.

Protez kapak endokarditi gelişme riski ilk yıl içerisinde sonraki yıllara göre daha yüksektir. Aort kapağının enfekte olma oranı diğer kapaklardan fazladır. Erken protez kapak endokarditi genellikle operasyon sırasında görülen kontaminasyona bağlı olup mortalite oranı geç döneme göre daha yüksektir. Erken protez kapak endokarditinde (< 1 yıl) en sık rastlanan etkenler stafilokoklar (S. aureus ve kuagülaz negatif stafilokoklar)'dır. Geç protez kapak endokarditinde (> 1 yıl) etkenler doğal kapak endokarditinde olduğu gibi geçici bakteriyemi sonucunda ortaya çıkar ve en sık etken S. viridans'dır.

Endokardit Etkenleri		
Endokardit	Sık rastlanan etkenler	Not
Akut endokardit	Staphylococcus aureus	Normal veya hasarlı kapağı tutabilir. Virülansı yüksek olduğundan kapak deformitesi, mutipl distal apse, myokardial apse ve perikardite neden olur.
Subakut endokardit	Streptococcus viridans	HACEK grubu kültür negatif endokarditin en sık etkenidir, gram negatif basildir ve oral florada bulunurlar. Nutrisyonel streptokoklar, Bartonella ve Coxiella kültür negatif endokardite neden olur.
Doğal kapak endokarditi	Streptococcus viridans	Kapak deformitesi olanlarda gelişir, örneğin mitral valf prolapsusu vb.
Protez kapak endokarditi	≤ 1 yıl Staphylococcus spp. > 1 yıl S. viridans	Candida (Özellikle C. albicans ve C. parapsilosis) endokarditinde EKO'da geniş vejetasyonlar görülür.
IV ilaç kullananlarda sağ kalp endokarditi (trikuspiti tutar)	S. aureus (%50)	Gram negatif bakterilerden özellikle pseudomonas ve eroin bağımlılarında mantarlardan en sık etken C. parapsilosis'tir.
Gastrointestinal ve genitoüriner girişim uygulananlarda	Enterokok ve Streptococcus bovis	Gastrointestinal tümörü olanlarda özellikle Streptococcus bovis endokarditi düşünülmelidir ve S. bovis endokarditinin tespit edilmiş olması kolonoskopi endikasyonudur.

Endokarditler ve romatizmal kalp hastalıkları en sık mitral kapağı tutar.
Endokarditte en sık görülen semptom ateştir (> 38°C). En sık rastlanan cilt bulgusu peteşidir.

Endokarditlerde major Duke kriterleri:

- En az iki kan kültüründe aynı bakterinin üremesi. Endokardite neden olma ihtimali düşük olan bakteriler için en az üç kan kültüründe pozitiflik olması. Fakat Coxiella burnetti için tek kültürün pozitif olması veya serolojide faz 1 IgG antikor titresinin >1/800 olması yeterlidir.

Bartonella henselae veya Bartonella quintana indirek immün floresan yöntem (IFA) ile IgG antikor titresinin >1/800 olması Coxiella burnetti, Bartonella spp. veya Tropheryma whipplei'nin kandan PCR ile tepiti. Bu etkenler kültür negatif endokardite neden olur (en az üç kan kültüründe en az 5 günlük inkübasyondan sonra üreme olmaması).

S. pneumoniae ve S. pyogenes major mikrobiyolojik etkenlerden değildir.

- Endokardiyal tutulum: EKO bulguları, apse ve yeni valvuler regürjitasyon vb.

Endokardit riski bulunanlara oral dental prosedürden 30- 60 dakika önce Amoksisilin/Ampisilin, erişkinlere 2 gr, çocuklara 50 mg/kg dozda verilir. Endoskopi öncesi profilaksiye gerek yoktur.

Streptococcus viridansın tedavisinde Penisilin G/ Ampisilin + Gentamisin, monoterapide vankomisin veya seftriakson.

Coxiella'nın tedavi doksisislin + hidroksi klorokin doğal kapakta 18 ay, protez kapakta 24 ay kullanılır.

Enterokoklar

- Penisilinaza dayanıklı penisilinlere (metisilin, nafsilin vb)
- Sefalosporinlere (Listeria gibi)**
- Sülfanamidlere (dışarıdan folik asiti alıp kullanabildikleri için)**
- Aztreonama ve
- Ertapeneme doğal dirençlidir. **Ayrıca E. faecalis streptograminlere doğal dirençlidir.**

Enterokoklara en etkili penisilin ampisilindir (Listeria gibi). Ampisilin tek başına kullanıldığında bakteriyostatik etkilidir, bu nedenle aminoglikozitlerle birlikte kullanılır. Enterokokların betalaktamazı konjugatif bir plazmidle kodlanır ve benzer gen S. aureusta da tespit edilmiştir.

Penisiline dirençli enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisin kullanılır fakat vankomisine en fazla direnç geliştirmiş bakteride (kazanılmış direnç) enterokoktur.

Yüksek düzey aminoglikozit direnci özellikle enterokoklarda tanımlanmıştır. Aminoglikozit direnci genellikle ilacı modifiye eden enzim sentezi aracılığıyla gelişir, vankomisin direnci ise hedef bölge değişikliği (D-alanin, D-serin yada D-laktata dönüşür) sonucunda ortaya çıkar.

Vankomisin direnci en çok vanA tipi dirençtir (Van A, B, C, D, E, G ve L) ve bu suşlar genellikle teikoplanine'de dirençlidir.

Van C tipi direnç doğal (intrinsek) dirençtir, E. gallinarum ve E. casseliflavus'ta görülür.

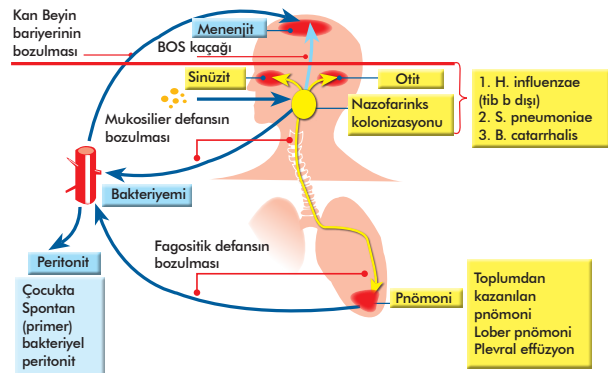
Vankomisin dirençli enterokok tedavisinde linezolit, daptomisin ve tigesiklin kullanılır.

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE (PNÖMOKOK)

Mum alevi şeklinde **gram pozitif diplokok**.

Kapsül: Polisakkarit kapsülüne göre yaklaşık 100 serotipe ayrılır. Kapsül antifagositiktir ve kompleman aktivasyonunu engeller. **Kapsül şişme reaksiyonu (Quellung testi) pnömokların laboratuvar tanısında ve serotiplendirilmesinde kullanılan en duyarlı yöntemdir.**

Pnömolizin: Hücre duvarında bulunan ve hücre bölünmesi sırasında aktivite kazanan pnömolizin O (Kolin amidaz) pnömokokun otolizisinden sorumludur. Pnömolizin O hücre membranında bulunan kolesterole bağlanarak por oluşturur. Bu nedenle pnömokok kolonilerinin ortası çöktür ve pnömokoklar safrada erir. Ayrıca pnömolizin siliyer epitelde ve fagositik hücrelerde hasara neden olur.



Şekil: Pnömokok enfeksiyonları ve gelişim mekanizması

Toplumdan kazanılmış bakteriyel pnömoniler içinde en sık rastlanan etken *Streptococcus pneumoniae*'dir.

- ✦ Lober pnömonilerin ve plevral effüzyonun en sık rastlanan etkeni pnömokoklardır.
- ✦ Plevral effüzyona en sık neden olan bağ dokusu hastalığı ise SLE'dir.
- ✦ Plevral effüzyona en sık neden olan mantar enfeksiyonu *Aspergillus*'tur.

PNÖMONİ ETKENLERİ

Balgam örnekleri steril kaba alınarak kısa sürede laboratuvara iletilmelidir (**en fazla 2 saat oda ısısında bekletilebilir**). Gram boyalı preparata bol PNL varlığına karşın mikroorganizma görülmemesi gram yöntemiyle boyanmayan *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp. veya solunum yolu virüslerini düşündürür.

Toplumdan kazanılmış pnömoni etkenleri

En sık etken *Streptococcus pneumoniae*'dir.

En sık rastlanan gram negatif etken *H. influenzae*'dir.

Diğer etkenler; *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumoniae* ve virüsler'dir.

Tipik pnömoni (lobar pnömoni):

Neonatal dönemde lobar pnömoni varlığı B grubu streptokokları düşündürür.

Lobar tutulum, balgam incelemesinde PNL hakimiyeti, gram pozitif diplokoklar ve idrarda lateks aglutinasyonunun (+) olması pnömokok pnömonisini

Alkolik ve diyabetiklerde lobar pnömoni, fissürde şişme, pnömatosel ve kiremit renkli kuş üzümü jölesi şeklinde balgam *Klebsiella*'yı düşündürür. Alkoliklerde asprasyona bağlı anaerob bakterilerde (peptostreptokok, *fusobacterium* vb) etken olarak düşünülebilir.

Atipik pnömoni: Ateş < 39°C, nonproduktif öksürük, interstisyel tutulum ve grafide yama tarzında infiltrasyonlar görülür.

Sık Rastlanan Atipik Pnömoni Etkenleri

Genel olarak	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (en sık) <i>Legionella pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Coxiella burnetii</i>
< 5 yaş	RSV (en sık), İnfluenza, CMV
< 3 ay	<i>Chlamydia trachomatis</i> (afebril + eozinofili), Adenovirüs (pertusise benzer hastalık tablosu)

Viral pnömonilerde interstisyel tutulum ve lenfosit hakimiyeti görülür.

Mycoplasma pneumoniae genç erişkinde primer atipik pnömoninin en sık etkenidir. Soğuk hemaglutinasyon testinin > 1/64 olması tanıyı destekler (IgM).

Legionella pnömonisinde idrarda antijen testi pozitifdir. Hiponatremi görülür.

Kistik fibrozis ve IV ilaç kullanıcılarında *S. aureus* ve *Pseudomonas* sık rastlanan pnömoni etkenleridir.

AIDS'te en sık rastlanan atipik pnömoni etkeni *pneumocystis jirovecii* (LDH seviyesinde yükselme ve pnömotoraks) veya organ transplantasyonundan sonra CMV pnömonisine (Dev hücre + çekirdek ve sitoplazmada inklüzyon) rastlanır.

Pnömoni tanısında altın standart akciğer grafisidir.

Toplumdan Kazanılmış Pnömonide Tedavi

Poliklinik hastası, daha önce sağlıklı ve son üç ay içerisinde antibiyotik kullanmamış	Makrolit (Klaritromisin veya azitromisin) veya doksisiklin
Poliklinik hastası (eşlik eden hastalığı veya son üç ay içerisinde antibiyotik kullanma hikayesi var) veya Yatan hasta (yoğun bakım dışı)	Beta laktam (Yüksek doz 1 gr Amoksisilin, 2 gr Amoksisilin/ Klavulonik asit vb.) veya Kinolon (Levofloksasin, moksifloksasin veya gemifloksasin) + Makrolit veya doksisiklin
Yoğun bakım hastası	Beta laktam (IV) + kinolon veya azitromisin
Özel durumlar	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Anti pseudomonal Beta laktam IV (Seftazidim, sefepim, piperasilin/ tazobaktam veya imipenem vb.) + Kinolon IV (siprofloksasin veya levofloksasin) ve bu kombinasyona gerek duyulursa aminoglikozitler (amikasin veya tobramisin) eklenebilir.
MRSA	Vankomisin veya linezolit

Tanı

Gram pozitif lanset şeklinde diplokok. Besiyerinde alfa hemolitik mukoid koloniler oluşturur.

Kapsül şişme reaksiyonu (Quellung) ile tiplendirilir. BOS örneğinden lateks aglutinasyon testiyle gösterilebilir.

Optokine duyarlı olması, safrada (%10) veya sodyum deoksikolatta (%2) erime deneyiyle diğer streptokoklardan ayırt edilebilir.

***S. pneumoniae* pnömonisinde kan kültürü %60 oranında pozitifdir.**

Tedavi ve Korunma

- **Pnömokoklarda beta laktamaz (penisilnaz) üretimi tespit edilmemiştir. Pnömokoklarda görülen penisilin direncinin nedeni PBP'de yapı değişikliğidir (PBP 1a, 1b, 2a, 2b, 2x ve 3).** Penisiline orta düzeyde direnç durumunda pnömokoklara en etkili sefalosporinler olan seftriakson, sefotaksim ve sefepim kullanılabilir. **Penisiline yüksek düzeyde direnç (MIC ≥ 2 µg/ml) durumunda yukarıdaki sefalosporinlere ek olarak vankomisin eklenir.**
- **Otit ve sinüzitte penisiline dirençli *S. pneumoniae* suşlarının tedavisinde yüksek doz kullanıldığında etkili olabilen birinci seçenek antibiyotikler**
- **Penisilinler: Penisilin, amoksisilin (menenjit dışı) ve piperasilin.**
- **Sefalosporinler: ikinci (sefuroksim), üçüncü (Sefotaksim, Seftriakson vb.) dördüncü (sefepim) ve beşinci (Seftarolin- memnenjit dışı) kullanılır.**
- **Karbapenemler: İmipenem- silastatin**
- İki yaşın altındaki çocuklara 13 serovarlı konjuge polisakkarit aşı uygulanırken erişkinlere ve risk altında olanlara 23 serovarlı polisakkarit aşı uygulanır. **Hipogammaglobülinemi ve splenektomili çocuklarda aşı cevabı yeterli olmadığından aşıyla birlikte oral penisilin profilaksisi uygulanmalıdır. Ülkemizde en sık görülen serotipler 19F ve 23F'dir.**

STAPHYLOCOCCUS

PERİTONİT ETKENLERİ

Asit sıvısında; 250/mm³ den fazla nötrofil olması, total proteinin 1 gr'dan az olması ve kültürde bakteri üremesi durumudur. Kültür sonucu beklenmeden antibiyotik başlanmalı ve tedavi en az 5 gün sürdürülmelidir.

Spontan (primer) peritonit: Bakteri, peritona uzak bir odaktan genellikle hematogen yolla veya direkt inokülasyonla ulaşır.

En sık etken *E. coli*'dir.

Çocuklarda, nefrotik sendroma bağlı gelişen asit sıvısının enfekte olması sonucunda ortaya çıkar. En sık etken *S. pneumoniae*'dir.

Erişkinde, siroza bağlı gelişen asit sıvısının enfekte olması sonucunda gelişir ve en sık etken *E. coli*'dir.

Spontan peritonitlerde tahta karın olmaz. Tedavide sefotaksim, seftriakson veya amoksisilin-klavulonik asit kullanılır.

Sekonder peritonit: Cerrahi, perforasyon ve travma gibi nedenlere sekonder gelişir. En sık etkenler gastrointestinal sistem flora üyesi olan *B. fragilis* ve *E. coli*'dir.

- Tedavide metranidazol + seftriakson yada sefoksitin kullanılır.

Devamlı ayaktan periton diyalizi uygulananlarda peritonit: En sık etken *S.epidermidis*'tir. Tedavide mutlaka vankomisin bulunmalıdır.

Fakültatif anaerob, gram pozitif kümeler (üzüm salkımı vb) oluşturan koklardır. Katalaz pozitif olmasıyla streptokoklardan ayırt edilir. Koagulaz testi *S. aureus*'u diğer stafilokoklardan ayırmak için kullanılır.

S. saprophyticus ise novobiyosine dirençli olmasıyla diğer stafilokoklardan ayrılır.

Koagülaz (clumping factor): *S. aureus* koagulaz enzimi sayesinde fibrinojeni fibrine çevirerek pıhtı oluşturur. Bu nedenle *S. aureus* abseleri bir fibrin ağıyla örülüdür.

Lam koagulaz testi, plasmanın aglutine edilmesi temeline dayanan hücre duvarına bağlı koagulaz aktivitesini ölçer. Kısa sürede sonuç vermesine rağmen (1-2 dakika) *S. lugdunensis* ve *S. schleiferi* de pozitifdir.

A proteini: *Staphylococcus aureus*'un temel virülans faktörü A proteindir. **IgG'nin (G1, G2 ve G4) Fc bölgesine bağlanır. A proteini kullanılarak antijen-antikor kompleksi oluşumunu temel alan ko-aglutinasyon testleri geliştirilmiştir.**

Antikoru Fc kısmına bağlanan diğer protein Streptococcus pyogenes'in G proteindir.

Çocuklarda akut osteomyelitin en sık etkenidir ve uzun kemiklerin metafizini (vaskülarizasyon fazla) tutar, **erişkinde ise genellikle torakal vertebralara (%60) tutulur. Brodie apsesi genellikle erişkinlerde uzun kemiklerin (özellikle tibia distali) metafizini tutan kronik lokalize stafilokok apseleridir.**

S. Aureus'un Virülans Faktörleri

Faktör	Biyolojik aktivite
Yüzeyel yapıları	
Kapsül	Antifagositiktir.
Protein A	Temel virülans faktörüdür. IgG'nin Fc kısmına bağlandığından komplemanın bağlanmasını, opsonizasyonu ve ADCC'yi engeller.
Lipoteikoik asit ve teikoik asit	Tür spesifiktir ve adheransı (tutunma) sağlar. Mukozal yüzeyler ve dokularda bulunan fibronektin reseptörlerine tutunur.
Peptidoglikan	Zayıf endotoksin benzeri etki gösterir.
Enzimleri	
Katalaz	Fagositler tarafından öldürülmeyi engeller. Hidrojen peroksiti, oksijen ve suya çevirir.
Koagulaz (clumping factor)	Fibrinojeni fibrine çevirir. Stafilokok absesinin etrafı bir fibrin ağıyla örtülüdür.
Stafilokinaz	Pıhtıyı eritir
Yıkıcı enzimler (hyaluronidaz, lipaz, DNAase ve fibrinolizin)	Doku hasarı ve bakterinin yayılmasını sağlar
Penisilnaz (betalaktamaz)	%90'ında var ve plazmidle kodlanır. Betalaktam halkasını parçalar.
Toksinleri	
Sitotoksin (α , β , δ , γ ve Lökositidin-panton valentin)	Bu toksinler genellikle membranda delik açarak doku hasarına neden olurlar. Özellikle panton valentin toksini toplumdan kazanılmış MRSA suşlarının nekrotik lezyonlardan sorumludur.
Enterotoksin (A-E, G ve I)	Isıya dirençli bir süper antijendir ve besin zehirlenmesine neden olur. Ayrıca Enterotoksin B pseudomembranöz enterokolit yapar.
Eksfoliyatif toksin (ETA, ETB)	Bir serin proteazdır. Epidermisteki hücre bağlantılarına (desmozom) etki ederek haşlanmış deri sendromuna neden olur. Hastalığın lokal formuna Büllöz impetigo denir (bakteri +). Toksin A kromozom ve toksin B plazmidle kodlanır.
TSST-1 (enterotoksin F)	Süper antijendir. Toksik şok sendromuna neden olur.

ARTRİT ETKENLERİ

Septik (süpüratif) artritis: En sık etken S. aureus'tur.

Nongonokoksik infektif artritisler monoartikülerdir ve en sık tutulan eklem diz eklemidir.

Neonatal (< 1ay): B grubu streptokok, S. aureus, Gr (-) bakteriler

1 ay-4 yaş: *S. aureus*, pnömokok, meningokok, Hib.

4-16 yaş: *S. aureus*, *S. pyogenes*

16-40 yaş: En sık etken N. gonorrhoeae'dir. Artrit sistemik yayılım bulgusudur ve genellikle bir çok eklemi tutar, multipl döküntü (makül- papül- vezikül) ve tenosinovit (özellikle el ve parmaklarda) görülür.

> 40 yaş: *S. aureus*

Diyabet, Romatoid artritis, IV ilaç kullanıcısı, steroid tedavisi, hemodiyaliz ve malignite: *S. aureus*

RA nedeniyle TNF- alfa reseptör blokeri kullananlarda *Mycobacterium* (kronik granümatöz monoartrit) düşünüldür.

Hipogammaglobülinemi: *Mycoplasma*

Tanı: Antibiyotik tedavisi öncesi synovial kültür- %90 (kan kültür şişesi gibi sıvı besiyerine alınmalı) ve kan kültürü (en yüksek *S. aureus* ta- %60), synovial sıvıda nötrofil hakim, protein ve LDH artmıştır.

Reaktif artrit (Reiter's sendromu ve post infeksiyöz artrit): artrit + üretrit + konjunktivit + anterior üveit + deri döküntüsü): Genellikle 40 yaşın altında erkeklerde görülür. HLA B27 pozitifliği ve oligoartrit bulunur. İmmün mekanizmayla meydana geldiği için eklemden bakteri bulunmaz ve antibiyotikler etkisizdir. **Cinsel ilişkiden sonra gelişirse C. trachomatis düşünülür** ve invaziv gastroenteritten sonra gelişirse Campylobacter, Yersinia, Salmonella ve Shigella düşünülür.

HLA27; Ankilozan spondilit, psöriyatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ve reaktif artritte pozitifdir (PAIR).

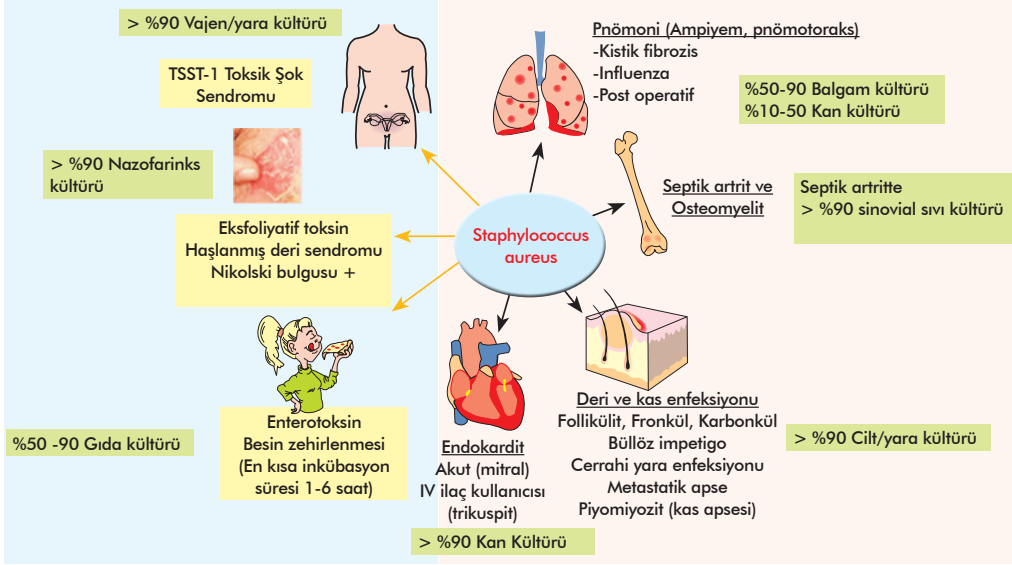
Viral artrit: Genellikle poliartrit tutulum olur ve en sık tutulan eklemler el eklemleridir. Viral artritlere genellikle döküntü eşlik eder.

Hepatit B: Prodromal dönemde immünkomplekse bağlı gelişir (Tip III).

Kızamıkçık: Enfeksiyonu geçiren genç kadınlarda veya canlı aşıya bağlı gelişir.

Parvovirüs B19: Genellikle erişkin kadınlarda RA'e benzer bir hastalık tablosuna neden olur (Tip III).

Toksijenik enfeksiyonları



Koagülaz Negatif Stafilokoklar

Staphylococcus epidermidis

Sütür, protez, greft, şant ve kateter enfeksiyonu

Staphylococcus saprophyticus

Üriner enfeksiyon ve sistit (2.)

Novobiyosine dirençli
Üreaz (+)

Şekil: Stafilokok enfeksiyonları

Stafilokokal ve Streptokokal Toksik Şok Sendromunun Farkları

Özellik	Stafilokokal Toksik Şok	Streptokokal Toksik Şok
Cinsiyet	Sıklıkla kadın	Kadın ve erkek eşit oranda
Ateş ($\geq 38.9^{\circ}\text{C}$)	Var	Var
Hipotansiyon (sistolik ≤ 90 mmHg), renal hasar ve trombositopeni (Kuagülopati)	Sık	Sık
Eritematöz maküler döküntü ve deskuamasyon	Var, diffüz	Nadir
Doku nekrozu ve şiddetli ağrı (nekrotizan fasiit vb.)	Nadir	Sık
Predispozan faktör	Tampon ve cerrahi	Kesi, ısırik, yanık ve varisella
Bakteriyemi	Kandan izolasyon şansı düşük (%5), vajen veya yara kültürü alınır.	Kan kültürü %60 + (Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarından sonra daha sık)
ARDS ve Mortalite	< %3	%30 - 70
Tedavi	Cerrahi debridman + Betalaktam + Klindamisin + vankomisin	Nekrotik lezyon varsa cerrahi debridman + Betalaktam + Klindamisin + Ig (IV)

Haşlanmış deri sendromu (büllöz eksfoliyatif dermatit-Ritter sendromu): Eksfoliyatif toksinin epidermiste bulunan desmozomal bağlantıları parçalaması sonucunda gelişir. Genellikle yenidoğan ve erken çocukluk döneminde ateş, maküler eritematöz döküntü ve büllerle karakterizedir. Hastalık eksfoliyatif toksine bağlı geliştiğinden **bül sıvısı berraktır, bakteri ve lökosit bulunmaz,**

nikolsky bulgusu pozitifdir (bülün üzerine bastırılınca patlamaz ve çevreye yayılır). Bu hastalığın lokalize formuna büllöz impetigo denir. Büllöz impetigoda bül sıvısında bakteri ve lökosit bulunur bu nedenle oldukça bulaşıcıdır (Nikolsky bulgusu negatif).

Stafilokoklar ve Mikrokokların Ayırt Edici Özellikleri

Önemli özellikler	S. aureus	S. epidermidis	S. saprophyticus	Mikrokok
Katalaz	+	+	+	+
Koagulaz	+	-	-	-
	(S. lugdunensis S. schleiferi) sadece lam koagulaz testi pozitif			
Hemoliz	Beta	Gama	Gama	Gama
Protein A	+	-	-	-
Mannitol tuzlu agar besiyerinde mannitol fermentasyonu (Chapman besiyeri)	+	-	-	-
	San koloniler			
DNAase	+	-	-	-
Novobiyosin	Duyarlı	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı
Basitrasin	Dirençli	Dirençli	Dirençli	Duyarlı

Staphylococcus Epidermidis:

Cilt florasında en fazla bulunan mikroorganizmadır. Slime üretimi sayesinde yabancı cisimlere yapışma özelliğine sahip olduğundan yabancı cisim enfeksiyonlarda en sık rastlanan etkindir (sütür, protez, greft, şant ve kateter).

Yabancı cisim enfeksiyonuna en sık neden olan anaerob etken Propionibacterium acnes ve mantar ise candida'dır.

STAFİLOKOKLAR

Tedavi: Doğal ve amino penisilinler (Ampisilin vb.)
Direnc: Beta laktamaz üretimi (Plazmid aracılı)

Tedavi: Penisilinaza (Betalaktamaz) dayanıklı penisilinler (Metisilin, oksasilin, nafsilin vb.)
Direnc: MecA geni → PBP2a → MRSA
(EUCEST'e göre MRSA tespitinde sefoksitin disk difüzyon yöntemi kullanılır.)

Tedavi: Vankomisin
Direnc: D- alanin D- alanin'de yapı değişikliği
Vankomisin rezistan S. aureus (VRSA)

Tedavi: Linezolit (50S), streptograminler (50S)
tigesiklin (30S) ve daptomisin (sitoplazma zarı MIC çalışılır)

GRAM POZİTİF BASİLLER

Gram pozitif basillerin özellikleri

Gr (+) basil	Hareket	Beta Hemoliz	Katalaz	H ₂ S	Virülans	Kaynak	Tedavi
Corynebacterium	-	-	+	-	Ekzotoksin	İnsan	Difteride antitoksin, penisilin veya eritromisin
Listeria	+	+	+	-	Listeriyozin O	Hayvan (feka-oral)	Ampisilin
Erysipelotrix (Erizipeloid: Ağrılı kızamıklık)	-	-	-	+	Hyalüronidaz Noraminidaz kapsül	Hayvan (travma)	Penisilin

*22 °C'de hareketli 37 °C'de hareketsiz

CORYNEBACTERIUM

ABCDEFG: A: ADP ribozilasyonu, B: Bakteriyofaj (Beta profaj), C: Corynebacterium D: Diphtheria,

E, F: Elongasyon Faktör 2 ve Elek testi G: Granül (Ernst-Babes)

Corynebacterium diphtheria kapsülsüz, sporsuz, hareketsiz ve çin harflerine benzer dizilim gösteren gram pozitif basildir. Katalaz pozitif ve fakültatif anaerob bir bakteridir. Cilt florasında ve üst solunum yollarında tox geni içermeyen asemptomatik corynebacterium taşıyıcılığı vardır. Bakteri invazyon ve bakteriyemi yapmaz, toksiniyle hastalık oluşturur.

Difteri toksininin özellikleri

Tox geni tarafından kodlanan lizojenik bir bakteriyofaj (β-faj) ile kodlanır.

Ekzotoksindir (AB toksin).

Hedef hücre reseptörü heparin bağlayan epidermal büyüme faktörü (CD9)'dür.

ADP-ribozilasyonu sonucunda elongasyon faktör-2 (EF2)'yi inaktive ederek protein sentezini engeller. EF2 ökaryotik ribozomda tRNA'nın translokasyonu için gereklidir.

Klinik

Boğaz difterisi (farinks difterisi): Solunum yoluyla alınan bakteri posterior nazofarinks ve orofarinks hücrelerinde çoğalarak 2-7 günlük inkübasyon döneminden sonra fibrin ve inflamatuvar hücrelerden oluşan karakteristik difteri pseudomembranına neden olur. Oldukça girift bir membrandır ve kaldırılınca kanar. Düşük düzeyde ateş, boğaz ağrısı, eksudatif faranjite neden olur. **Hastalarda servikal lenfadenopati nedeniyle boğa boynu (sezar yakalığı) görüntüsü vardır.**

Toksemi sonucundan oluşan sistemik komplikasyonlar

a. Miyokardit. Ateşle orantısız taşikardi görülür. En sık rastlanan ölüm sebebidir.

- b. **Nörolojik komplikasyonlar (Nöropati-%20-75):** Yumuşak damak ve posterior farinkste paralizisi sonucunda pnömoni (orofaringeal aspirasyon) ve yumuşak damakta perforasyon gelişebilir. Diyafragma paralizisi sonucunda solunum felci ve periferik nöropatiye neden olabilir.
- c. Böbrek, karaciğer, dalak ve adrenallerde fokal nekroz odakları görülür.

Tanı

Koyun kanlı agar (gri-beyaz non hemolitik koloniler), **Löffler (serumlu besiyeri) ve Tinsdale (K tellüritli besiyeri, siyah koloniler mavi bir haloyla çevrili) besiyerinde** ürer.

Neisser ve Albert boyalarıyla polimetafosfattan oluşan metakromatik cisimler (Ernst-Babes) tespit edilebilir. Kültürde bakterinin üretilmesi kesin tanı koydurur.

Kesin tanı için üretilen bakterinin toksin ürettiğinin gösterilmesi gerekir. **Toksin üretiminin tespiti için ELEK testi (agar immünopresipitasyon testi), EIA veya Polimeraz zincir reaksiyonu (Tox geninin tespiti) kullanılabilir.**

Tedavi

1. Antitoksin tedavisi. Antitoksinin dozu yerleşim yeri ve kliniğine göre ayarlanır.
2. Penisilin veya eritromisin hastaların, taşıyıcıların ve temaslıların tedavisinde kullanılır.

CORYNEBACTERİUM JEİKEIUM

İnsanda en sık enfeksiyona neden olan ve immünsüprese konakta en fazla kolonize olan corynebakterium türüdür.

CORYNEBACTERİUM MİNUTİSSİMUM

Non lipofiliktir ve asidorezistan boyanır. **Eritrazma (süperfisyal cilt enfeksiyonu) etkenidir.** Genellikle koltuk altı ve kasık gibi kıvrım bölgelerinde kırmızı-kahverengi kaşıntılı veya asemptomatik olabilen lezyonlara neden olur. Bu durum kasık mantarıyla (Tinea cruris) karıştırılabilir. **Ayrım için wood (uv ışığı) ışığıyla kırmızı refle veren lezyonların gösterilmesi eritrazmayı düşündürür. Tedavide eritromisin kullanılır.**

CORYNEBACTERİUM UREALYTICUM

Üreaz enzimi bulunduğundan idrarı alkali yapar ve magnezyum-amonyum fosfat taşlarına neden olur. Tedavisinde glikopeptid (vankomisin vb.) antibiyotikler kullanılır.

LİSTERİA

İnsanlar için patojen olan tür Listeria monocytogenes'dir. Fakültatif anaerob ve fakültatif intraselüler gram pozitif basildir. Hayvanların gastrointestinal sistem florasında bulunur.

Patogenez

Listeriozin O

Pastorize edilmemiş süt ve süt ürünleri ile bulaş açısından yüksek risk oluşturan etkenler;

- | | |
|-----------------------|-----------------------|
| ✦ Brucella | ✦ Campylobacter |
| ✦ Listeria | ✦ Salmonella enterica |
| ✦ Mycobacterium bovis | ✦ E. coli |
| ✦ Coxiella burnetii | |

Fakültatif intraselüler: Listeriozin O fagozomal membranı parçalayıp sitoplazmik replikasyona yardımcı olur.

Hücreden hücreye geçebilme özelliği: Shigella flexneri'de olduğu gibi aktin roketleriyle hücreden hücreye kompleman ve antikorla karşılaşmadan geçiş gösterir.

Prf A geni virülansla ilişkili tüm işlemleri düzenler.

Klinik

Hastalık normal konakta genellikle asemptomatik veya grip benzeri semptomlarla seyredir. Bazen persistan bir ateşin eşlik ettiği sulu ishal, kas ve karın ağrısı görülebilir. **Gıda kaynaklı salgınlara en fazla 4b serotipi neden olur. Erişkinde listerianın en sık görülen klinik formu menenjitir.**

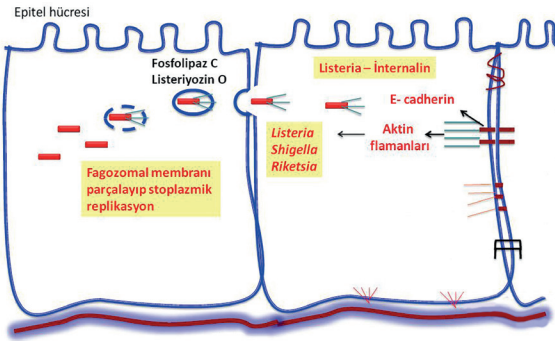
Neonatal hastalık iki şekilde olur:

1. Erken başlangıçlı neonatal hastalık transplasental geçiş sonucunda ortaya çıkar ve granüloatozis infantiseptika adı verilir. Hepatosplenomegali, trombositopeni, yaygın makülopapüler döküntüler ve pnömoni görülür. Bir çok organda apse ve granülom oluşumu vardır. Mekonyumun boyalı preparatında gram pozitif basiller gösterilebilir.
2. Geç başlangıçlı neonatal hastalık annenin kontamine vücut sıvılarıyla temas sonucunda doğumdan yaklaşık 2-3 hafta sonra ortaya çıkan menenjit ve sepsisle karakterizedir.

Özellikle hücrel immünyetmezliklerde (organ transplantasyonu, lenfoma, AIDS vb) ve hamilelerde meydana gelen sepsis ve menenjitte ilk düşünülmesi gereken etkenlerden biridir. Hamilelerde hücrel immün sistemde orta düzeyde bir bozukluk meydana gelir.

Tanı

- Gram pozitif L veya V şeklinde görünüm arzeden bir basildir, bu nedenle derinin normal flora üyesi olan corynebakterium (difteroidler) ile karışır. **Klinik örnekler 4°C'de bekletildiğinde bakteri çoğalır ve buna soğukta zenginleştirme denir. Soğukta zenginleştirme listeria ve yersinia'da görülür. 37°C'de hareketsiz, 22°C'de takla atar şekilde hareket eden listeriya hareketsiz olan corynebakteriumlardan bu sayede ayrılır. Koyun kanlı agar besiyerinde üreyen kolonilerin etrafında hemolitik streptokoklarda olduğu gibi beta hemoliz zonu oluşur fakat katalazının pozitif olmasıyla streptokoklardan ayrılır. CAMP testi pozitif olup şekerleri fermentasyonla parçalar fakat gaz oluşturmazlar.**



Şekil: Listeria'da hareket

Soğukta zenginleşir, oda ısısında hareketlidir (Yersinea gibi). 37 °C'de konak hücrenin aktin sistemini uyararak kendine kuyruk takar ve diğer hücrelere geçer.

Tedavi

Ampisilin kullanılır. Menenjitte genellikle ampisilin + gentamisin tercih edilir.

Penisilin alerjisi olanlarda eritromisin veya kotrimoksazol, penisiline alerjik hamilelerde ise vankomisin veya makrolit kullanılır. Listeria sefalosporinlere intrinsek dirençlidir.

CUTIBACTERIUM (PROPIONIBACTERIUM) ACNES

Cutibacterium acnes gram pozitif anaerob basil olmasına rağmen katalazı pozitifdir. Cilt florasında en fazla bulunan anaerob bakteridir (En fazla bulunan fakültatif anaerob bakteri S. epidermidis).

Klinik

1. Akne
2. Fırsatçı enfeksiyonlar: Eklem protezi olan hastalarda ve immün direncin azaldığı durumlarda kana geçerek anaerob bakteriyemiye neden olur. Şant (ventrikülo-abdominal şant vb.), katater ve protez enfeksiyonu gelişebilir.

Kan kültüründe ürettiği zaman kontaminasyon olup olmadığı ayırt edilmelidir. Bu nedenle diğer kan kültür şişesinde de üreme olduğunun gösterilmesi gerekir. Metranidazole dirençlidir bu nedenle tedavide betalaktam, klindamisin ve rifampin vb. kullanılabilir. Protez enfeksiyonlarında penisilin + rifampin/ linezolit biyofilm tabakayı parçalayabilir fakat protezi çıkartmadan tedavi etmek zordur.

GRAM POZİTİF SPORLU BASİLLER

1. Bacillus spp. (Aerob)
2. Clostridium spp. (Anaerob)

BACILLUS ANTHRACIS

Şarbon etkeni gram pozitif sporlu basil. Aerob ve katalazı pozitifdir. Hareketsiz olmasıyla diğer bacillulardan ayrılır.

Virülans Faktörleri

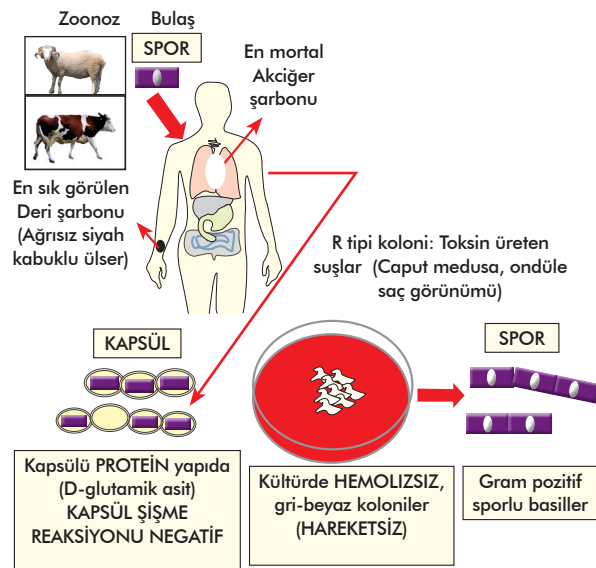
Kapsül: Kapsülü poli D-glutamik asit yani polipeptid yapıdadır.

Spor: Toprakta yıllarca canlı kalabilir.

Ekzotoksin: Toksin ve kapsül yapımı plazmid'le kodlanır.

Toksini üç bölümden oluşur. Üç protein iki toksin;

1. **Ödem faktör:** Kalmolulinle aktif hale gelerek adenilat siklaz aktivasyonu sonucu ödeme neden olur.
2. **Letal faktör:** MAP kinaz (Mitojen activated protein kinase) aracılığıyla sitokin salınımına neden olur. Sonuçta şok ve ölüm görülür.
3. **Koruyucu antijen:** Hücre membranına tutunup por oluşturarak ödem faktör ve koruyucu antijenin hücre içine girmesini sağlar.



Şekil: Şarbona klinik ve tanı

Zoonozdur ve insanlar rastlantısal konaktır.

A grubu biyolojik terör etkenleri

Bakteri	Virüs
• Francisella tularensis	• Variola (Çiçek)
• Bacillus anthracis	• Filovirüsler (Ebola ve Marburg)
• Yersinia pestis	• Bunyavirüsler (Kırım Kongo hemorajik ateşi)
• Clostridium botulinum toksini	• Arenavirüsler (Lassa ateşi, Güney Amerika hemorajik ateşi)

Bakteriler içerisinde bulaş riski en yüksek olan pnömonik vebadır.

Akciğer şarbonu en mortal tablodur (%95). Bu nedenle şarbon sporları biyolojik silah olarak kullanılabilir. **Lenf bezlerinde hemorajik nekroz (hemorajik mediastinit), masif plevral effüzyon ve septik şoka neden olur. Akciğer grafisinde pnömoni olmadan mediastende genişlemenin görülmesi önemli bir tanı kriteridir.**

Tedavi

Deri şarbonunun tedavisinde penisilin (direnc görülebilir), diğer şarbon kliniklerinde IV penisilin veya siprofloksasin kullanılır.

- ABD'de tedavi ve profilakside ilk tercih kinolonlardır. Çocuklarda ve hamilelerde profilakside amoksisilin tercih edilir.
- B. anthracis'in koruyucu antijenine karşı geliştirilmiş **Raksibacumab** akciğer şarbonunun tedavi ve profilaksisinde kullanılır.

Bakteri sülfonamitlere, geniş spektrumlu sefalosporinlere ve aztreonama dirençlidir. Cerrahi tedavi toksemi riskini arttırdığından uygulanmaz.

Hayvanlarda kullanılan etkili bir aşı bulunmasına rağmen insanlarda kullanılan aşı yeterince koruyucu olmadığından (6 doz aşı ve her yıl rapel) sadece risk faktörü olanlara uygulanır.

BACILLUS CEREUS

Besin zehirlenmesi, post travmatik göz enfeksiyonu ve fırsatçı enfeksiyonlara neden olur. Genellikle toprakla kontamine olmuş bir cisimle gözün yaralanması sonucunda gelişen posttravmatik panoftalmilerin sık rastlanan etkenlerindendir. İki gün içerisinde tam görme kaybına neden olabilir.

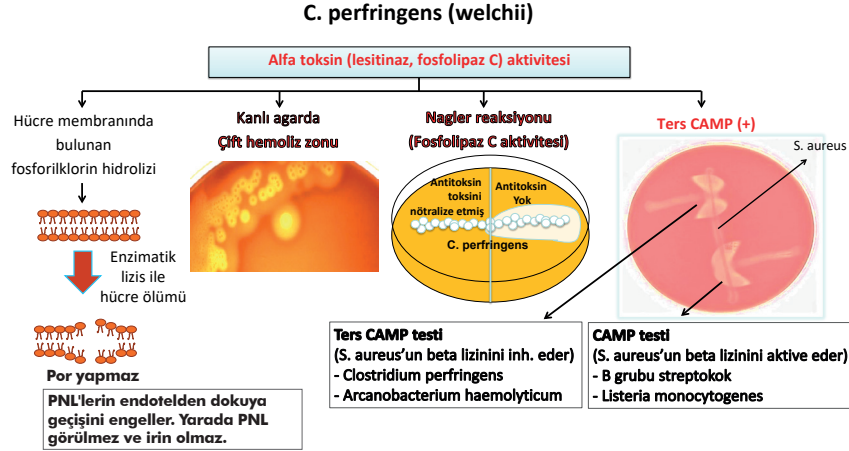
B. Cereus Besin Zehirlenmesi		
Özellikler	Emetik tip	Diyareik tip
Enterotoksin	Isıya dirençli toksini S. aureus'un enterotoksini gibi süper antijendir.	Isıya duyarlı (56°C'de denatüre olur) toksini kolera toksini gibi adenilat siklaz aktivasyonu ile etki gösterir.
Gıda maddesi	Isıl işlem görmüş pirinç (Çin restoranı)	Et ve sebze
İnkübasyon süresi	< 6 saat (ort 2 sa)	> 6 saat
Semptom	Kusma ve karın ağrısı	İshal, bulantı, karın ağrısı
Hastalık süresi	8-10 (ort 9) saat	20-36 (ort 24) saat

CLOSTRIDIUM PERFRINGENS (C. WELCHII)

C. Perfringens Toksinleri		
Hastalık	Toksin	Tip
Gazlı gangren	Alfa toksin (fosfolipaz C, lesitinaz)	A
Nekrotizan enterokolit	Beta toksin	C
Besin zehirlenmesi	Enterotoksin (Süper antijen)	A

En sık rastlanan etken **C. perfringens'dir**. Diğer gazlı gangren etkenleri ise **C. novyi**, **C. bifermentans**, **C. septicum**, **C. sordelli**, **C. histolyticum** ve **C. fallax'tır**. **C. perfringens'in** A serotipi tarafından salınan alfa toksine (Fosfolipaz C, lesitinaz) bağlı gelişir.

Tedavide acil cerrahi debridman, yüksek doz penisilin + klindamisin (toksin yapımını baskılamak için) ve hiperbarik oksijen kullanılabilir.



Şekil: Alfa toksinin etkileri

CLOSTRIDIUM TETANI

Zorunlu anaerob, peritriköz flagellasıyla hareketli ve terminal sporlu (davul tokmağı gibi) bir bakteridir.

Ekzotoksiniyle hastalık oluşturur ve invazyon yapmaz.

Toksin iki bölümden oluşur.

1. Tetanolizin: Oksijene duyarlı hemolizindir. Serolojik olarak Streptolizin O, Listeriozin O ve C. perfringens'in hemolizine benzer.

2. Tetanospazmin: Isıya duyarlı bir nörotoksin'dir. Tetanospazmin nonkonjugatif bir plazmid ile kodlanır. Hastalık semptomlarının gelişimi C. tetani'nin vejetatif formu tarafından üretilen tetanospazmine bağlıdır. Toksin retrograd aksonal transportla medulla spinalis ve beyne ilerler ve snaptobrevini parçalayarak inhibitör nörotransmitterler olan GABA ve glisin (Renshaw hücrelerinden) salınımını inhibe eder. Bunun sonucunda devamlı asetil kolin salınımı spastik felçlerin gelişimine neden olur.

Klinik

Trismus: İlk bulgudur. Masseterin tutulması sonucu hasta ağzını açamaz. İlk tutulan kas M. masseterdir.

Risus sardonius: Mimik kaslarının tutulumuna bağlı alaycı bir gülüş.

Opistotonus: Sırt kaslarının tutulumuna bağlı vücut ekstansiyonda kollar fleksiyonda durur.

His kaybı yoktur, hastanın bilinci daima açıktır ve **tetanozda ateş olmaz**. Ateş olursa sekonder enfeksiyon düşünülebilir.

Ölüm solunum yetmezliğine bağlı gelişir.

Yenidoğan tetanozu: Genellikle doğum sırasında asepti kurallarına uyulmaması sonucunda ortaya çıkar (yedinci gün hastalığı). Hamilelikte uygulanan 2 doz aşı yenidoğan tetanozunu önemli ölçüde engelleyebilir. Yenidoğanlarda ilk bulgu emme güçlüğüdür. Daha sonra jeneralize tetanoz gelişir (mortalite %90).

Tetanozda kötü prognoz kriterleri (Dakar skorlaması)

- İnkübasyon süresinin **7 günden az** olması
- Vücut ısısının 38.4 °C nin üzerinde olması

- Başvuru sırasında nabızın erişkinde 120/dakika yeni doğanda 150/dakika'nın üzerinde olması
- Spazmların olması (jeneralize vb.)
- Etkenin giriş kapısında yanık, umbilikal kordon, cerrahi girişim, septik abortus veya komplike kırık bulunması.

Tanı

Hasta serumunda toksin ve toksine karşı meydana gelen antikorlar genellikle tespit edilemez. Çünkü toksin çok çabuk motor nöronlara girer. **Bu nedenle tanı genelde klinik olarak konur.**

Tedavi ve Koruma

Tedavide ilk yapılması gereken sedasyondur (diazem vb.). Ayrıca yara bakımı, tetanoz antitoksini ve antibiyotik olarak metranidazol kullanılır.

Tetanozlu hasta taburcu edilirken mutlaka aşı takvimine göre aşılanmalıdır.

Tetanoz Profilaksisi		
Şimdiye kadar kişiye uygulanmış tetanoz aşı dozu sayısı	Yara özelliği	
	Temiz (Kategori 2 kuduz riskli temas)	Kirli (> 1 cm, > 6 saat, feçes, toprak, hayvan salyası ile bulaş ve kurşun yarası vb.) (kategori 3-4 kuduz riskli temas ile feçes ve toprakla bulaşmış kategori 2)
Bilinmiyor veya 3 dozdan az	Hemen aşı uygula	Hemen aşı + Tetanoz hiper immünglobülini uygula
3 doz veya daha fazla	Son aşıdan ≥ 10 yıl geçmişse hemen aşı uygula	Son aşıdan ≥ 5 yıl geçmişse hemen aşı uygula

CLOSTRIDIUM BOTULINUM

Botulizm etkenidir.

Toksin motor nöronların presinaptik membranında SNARE proteinlerine etkiyle asetil kolin salınımını engeller.

Toksin üretimi bakteriyofaj kontrolündedir ve bilinen en kuvvetli toksindir. Botulizm toksini çeşitli myoklonik ve spastik hastalıkların tedavisinde kullanılır.

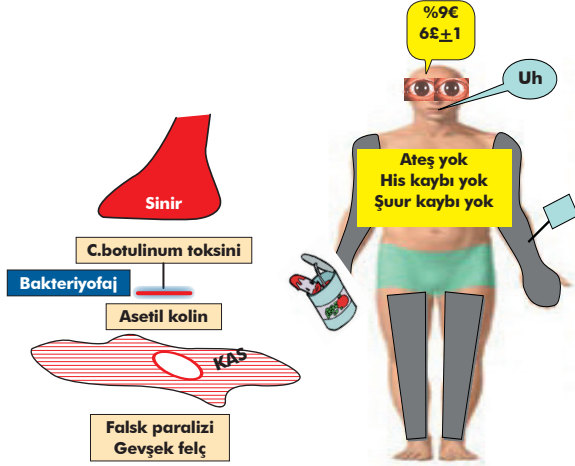
Klinik

Dört klinik tabloya neden olur

Besin zehirlenmesi (Toksikoz): En zehirli toksindir ve en mortal besin zehirlenmesi etkenidir. Gıda maddesinde salınan toksinin alınmasıyla hastalık gelişir. Konserve gıdalar ve özellikle evde hazırlanan konserve anaerob ortam oluşturması nedeniyle risk teşkil eder. Kranial sinirlerin bilateral paralizisini takiben ekstremitelerde bilateral desenden gevşek felçlerin görülmesi tipiktir. His kaybı ve ateş olmaz. Hastanın şuuru açıktır. Ölüm solunum felcine bağlıdır.

İnfanitl botulizm (Toksi-enfeksiyöz): ABD’de en sık görülen botulizm kliniğidir. Oral yolla alınan C. botulinum sporları gastrointestinal sistemde kolonize olur ve toksin üretir.

Buna neden olması en muhtemel gıda maddesi bal’dır (çok miktarda spor içeren gıda maddesi).



Şekil: Botulizm toksini

CLOSTRIDIODES (CLOSTRIDIUM) DIFFICILE

Antibiyotikle ilişkili ishal ve antibiyotikle ilişkili kolitin en sık rastlanan etkenidir. Bu nedenle nazokomial gastroenteritlerin en sık rastlanan etkenidir. Hastaneye yatıştan en az 3 gün sonra ortaya çıkar.

Bir yaştan altındaki çocuklarda C. difficile’nin bağlanması için gerekli reseptörler henüz gelişmediğinden C. difficileye bağlı PME gelişmez. **Bu yaş grubunda PME geliştiğinde S. aureus (enterotoksin B) düşünülmelidir.**

Virülans Faktörleri

Yüzeyel adezin proteini: Kolon epiteline tutunma

Toksin A (enterotoksin): Kemotaktiktir bu nedenle hipersekresyona ve hemorajik nekroza neden olur.

Toksin B (sitotoksin): Aktini depolimerize ederek hücre yapısını bozar ve enterositleri öldürür bu nedenle pseudomembran gelişimine neden olur.

Binary toksin: C. difficile’nin hipervirulan suşları tarafından salgınır.

Spor: Dirençten sorumludur.

Yüksek riskli antibiyotikler: Klindamisin (En sık suçlanan antibiyotik), kinolonlar, ikinci kuşak ve üstü sefalosporinler, penisilin ve betalaktamaz inhibitörlü kombinasyonlar ve karbapenemler.

Orta riskli antibiyotikler: Makrolit, trimetoprim-sulfametaksazol ve dar spektrumlu penisilinler.

Düşük riskli antibiyotikler: Aminoglikozit, vankomisin, metranidazol ve tetrasiklin vb.

Toksin veya bakteri kan dolaşımına geçmez. Eğer kolonik enflamasyon (kolit) ilerlerse pseudomembranöz enterokolit, fulminan kolit veya toksik megakolon (mortalite %65) gelişebilir ve %20 vakada relaps görülebilir.

Kolit ve PME bulunanlarda gaitada lökosit görülür ve gizli kan pozitifdir. Ateş, karında şişlik, hassasiyet ve lökositöz tespit edebilir.

Tanı dışkıda toksin A ve B’nin gösterilmesiyle konur (ELISA vb.). Duyarlılığı düşük özgüllüğü yüksektir.

Tanı Testlerinde Duyarlılık Sıralaması

1. PCR ile toksin üreten genin tespiti en duyarlı yöntemdir.
2. Sitotoksik etkinin gösterilmesi. Toksinin B’nin hücre kültüründe sitopatik etkisi gösterilebilir.
3. EIA testi ile Toksin A/B + Glutamat dehidrogenaz’ın tespit edilmesi. Glutamat dehidrogenaz testinin (GDH) duyarlılığı yüksek özgüllüğü düşüktür bu nedenle tarama testi olarak kullanılır.

PME tanısında ise altın standart kolonoskopidir.

Tedavi

Bu duruma neden olduğu düşünülen antibiyotik kesilir.

Tedavide ilk tercih oral vankomisindir. RNA polimerazın sigma subünitine etki ederek protein sentezini inhibe eden fideksomisin (makrolit) kullanılabilir. Alternatif olarak şiddetli olmayan vakalarda metranidazol kullanılabilir.

C. difficile’in toksinine bağlanan monoklonal antikor bezlotoksumab kullanılabilir.

Korunmak için sabunla ellerin yıkanması ve hipoklorit içeren dezenfektanlarla odaların temizlenmesi gerekir.

FLAMENTÖZ YAPIDA GRAM POZİTİF BAKTERİLER

Baş-boyun tümörü nedeniyle radyoterapi alan hastalarda ve bifosfanat kullanımına bağlı mandibula ve maksilla da gelişen osteonekrozdan sorumlu bakteri aktinomyces’tir.

Bazı Bakterilerin Önemli Özellikleri					
Bakteri	Klinik	Kaynak	Üreme	Boya	Tedavi
Aktinomyces israelii	Cerrahi ve travma sonrası apse (En sık görülen klinik form servikofasiyal aktinomyces) RIA kullanan bir kadında tubo-ovarian apseye neden olur.	Flora elemanı (Oral, genital ve GIS)	Anaerob	Gr (+) filamentöz yapı, sülfür granülleri	Penisilin
Nocardia asteroides ve N. brasiliensis	Fırsatçı patojen Tipik lezyon ağrısız apse formasyonu, immünyetmezlikte beyin ve böbrekte apse, pnömoni, miçetoma, kontak lenzle ilişkili göz enfeksiyonu	Doğa	Aerob	Gr (+) filamentöz yapı, ARB (+)	Kotrimoksazol
Rhodococcus equi	Fırsatçı patojen. İmmün yetmezlikte akciğerlerde lobar tutulum, granülom, kavite oluşumu ve mikroapseler	Doğa	Aerob	Pleomorfik Gram (+) ARB (+) makrofajların içinde intrasellüler, besiyerinde somon balığı pembesi koloniler	Rifampisin + Eritromisin

GRAM NEGATİF BAKTERİLER

GRAM NEGATİF DİPLOKOKLAR

1. Neisseria spp.
2. Moraxella catarrhalis bu grupta yer alır.

NEISSERIA GONORRHOAE

Neisseria'lar oksidaz pozitif böbrek şeklinde gram negatif diplokoktur.

Neisseria'ların Virülan Faktörleri

N. gonorrhoeae	• Por protein: Fagozom-lizozom füzyonunu inhibe ederek intrasellüler yaşamasını sağlar ve serotipleri belirler. • Pili: En önemli virülan faktördür ve tutunmayı sağlar. • Rmp protein: Yüzey antiijenlerini bakterisidal antikörlerin etkisinden korur. • Opa proteini: Nötrofil ve epitel hücrelerine tutunma, invazyon ve hücreden hücreye sinyal iletimi. • IgA proteaz: Mukozal yüzeylerde bulunan IgA'yı parçalar • Beta laktamaz: Plazmit kontrolünde bir penisilinaz • Lipooligosakkarit (LOS): Endotoksik aktivite gösterir • Laktoferrin, transferrin ve hemoglobin bağlayan protein
N. meningitidis	• Kapsül: Anti-fagositiktir. • Pili (tip IV): Tutunmasını sağlar • IgA proteaz • Lipooligosakkarit (LOS): Endotoksik aktivite gösterir

Gram Negatif Diplokokların Özellikleri

Gram negatif diplokoklar	Fermentasyon		DNAse	Beta laktamaz	Tedavi
	Glukoz	Maltoz			
Neisseria meningitidis	+	+	-	Yok	Penisilin/Seftriakson (Penisiline alerjikle Kloramfenikol)
Neisseria gonorrhoeae	+	-	-	Bazen (%30)	Seftriakson + Azitromisin (tek doz)
Moraxiella catarrhalis	-	-	+	Çoğunlukla (%90)	Amoksisilin klavulonik asit

Tedavide tek doz seftriakson (250 mg, IM), sefiksım (400 mg, oral) veya spektinomisin (2 gr, IM) kullanılır.

Gonoreli hastaların yarısında klamidya bulunabileceğinden tedaviye doksisisiklin (oral, 10 gün) veya azitromisin (1gr, tez doz oral) eklenmelidir.

NEISSERIA MENİNGİTİDİS

Gram negatif, oksidaz pozitif kapsüllü diplokok. Nazofarinkste kolonize olur (%5) ve damlacık yoluyla bulaşır.

Bakteri kompleman aracılı lizise uğradığından **membran atak kompleksi eksikliği olanlarda (MAC) ve properdin eksikliğinde** Neisseria enfeksiyonlarına yatkınlık artar.

Klinik

Epidemik menenjit ve sepssemiye neden olur. Büyük epidemilerden en fazla sorumlu tutulan serotip A'dır.

Şiddetli hastalıkta ekimoz veya Waterhouse Friderichsen sendromu görülür. Bu sendrom surrenal bezde meydana gelen hemoraji sonucunda gelişen DIC tablosudur.

Kutanöz hemoraji (vaskülitik purpura) ve ateş tabloya eşlik eder.

Purpura fulminansa en sık neden olan enfeksiyöz ajan Neisseria'dır.

Klinik

Erkeklerde üretrit: Genellikle semptomatik olup pürülan akıntı ve dizüriye neden olabilir.

Kadınlarda servisit: Genellikle asemptomatiktir. Doğum kanalından bulaşarak yenidoğanlarda hiperakut gelişen ve hiperpürülan bir akıntının eşlik ettiği konjunktivite neden olabilir. Korneal tutulum vardır ve **prognozu en kötü ophtalmia neonatarum etkenidir.**

Menstrüal siklus sırasında bakteri **hematojen yolla yayılarak ARTRİT-DERMATİT sendromuna** neden olabilir.

N. gonorrhoeae'da tipik lezyon skar dokusudur. Fallop tüplerinde tıkanıklık sonucunda PID, ektopik gebelik, infertilite ve tuba-ovarian apseye neden olabilir.

Periton boşluğuna direkt yayılımla akut fibrinöz perihepatit tablosu (Fitz-Hugh-Curtis sendromu) gelişebilir. Klinik akut kolesistite benzer. Karaciğer kapsülüyle periton arasında adezyon sonucu tomografide **karaciğer kenarında keman teli görünümü** tipiktir. Bu sendrom özellikle klamidya enfeksiyonu sırasında daha sık görülür.

N. gonorrhoeae vajinit yapmaz (squamos epiteli tutmaz) ve genital ülser neden olmaz.

Tanı

Erkeklerde üretral akıntıdan yapılan gram boyasında intra ve ekstrasellüler yerleşim gösteren gram negatif diplokokların görülmesi tanı koydurur. Kadınlarda yayma tanı koydurmaz mutlaka kültür yapılmalıdır.

Çok narin bir bakteri olduğundan çikolataı agar besiyerinde veya Thayer Martin besiyerinde %5-10 C₂O'li ortamda üretilir. Hasta başı kültür faydalıdır. N. gonorrhoeae'yi diğer neisseria'lardan ayırt etmek için süperoksol testi (%30 H₂O₂) kullanılabilir.

Tanı

BOS'ta nötrofil hakimiyeti vardır, glikoz azalmış, protein artmıştır. Lateks aglutinasyonu hızlı tanıya gidilebilir.

Boğaz kültürü tanı koydurmaz (taşıyıcılarda pozitifdir) fakat BOS ve kan kültürü yapılabilir.

Tedavi ve Korunma

Penisilin G ve üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftriakson, sefotaksim veya meropenem kullanılır. Penisilin alerjisi olanlarda kloramfenikol verilebilir.

Proflakside rifampin (2x 600 mg, po, iki gün), siprofloksasin (>18yaş, 500 mg, po, tek doz), seftriakson (tek doz, IV) veya azitromisin kullanılır.

Meningokokun kapsüler aşısında A, C, Y ve W135 serogrubu vardır.

MORAXIELLA CATARRHALIS

Normal konakta nazofarinkste kolonize olan immünitesi düşük kişilerde otit, sinüzit, bronşit ve pnömöni oluşturabilen bir etkindir. Oksidaz ve DNAase'ı pozitif gram negatif diplokoktur. DNAase, S. aureus ve S. pyogenes'de de pozitifdir.

Yüksek oranda (%90) beta laktamaz salgıladığı için tedavide amoksisilin klavulonik asit gibi betalaktam inhibitörlü bir kombinasyon kullanılmalıdır.

MENENJİT VE ENSEFALİT ETKENLERİ

Menenjitte klasik triadı ateş, baş ağrısı, ense sertliği (yeni doğanda görülmez) ayrıca kerning, brudzinsky gibi meninks irritasyon bulguları, konfüzyon ve koma gelişir.

BOS İncelemesi

Özellik	Normal	Bakteri	Fungus	Virüs	Parazit
Basınç (mm H ₂ O)	< 100	↑ / Bulanık	↑	N/ ↑	N/↑
Hakim hücre (mm ³)	< 5 lenfosit	PNL (> %80)	Erken: (<48 sa) PNL Geç: Lenfosit	Erken: (<48 sa) PNL Geç: Lenfosit	Eozinofil
Glukoz (mg/dl)	40- 80 veya BOS/Kan <0.4	↓	↓	Normal	Normal
Protein (mg/dl)	< 40	↑	↑	N/ ↑	↑
Örnek miktarı		≥ 1 ml (Mikobakteriler ≥ 5 ml)	≥ 2 ml	≥ 1 ml	≥ 1 ml
Taşıma süresi/ısı		< 15 dk, oda ısı		≤ 24 sa, 4°C	< 2 saat, oda ısı
Saklama süresi/ısı		≤ 24 sa, oda ısı		> 24 sa, -80°C	Yok
Kullanılan besiyeri ve tanı yöntemi		Koyun kanlı agar, çikolataı agar ve kan kültür şişesi. Tbc menenjitte en duyarlı test PCR.	Sabouraud dextroz agar, beyin kalp infüzyon agar	En sık PCR (ilk 3 gün ve 10. günden sonra yalnızca negatif olabilir)	

Tüberküloz, Lyme, Brusella ve Sifilizde lenfosit hakimiyeti görülür. Cryptococcus neoformans için immünsüpresyon (AIDS vb.) olmalıdır. Viral (aseptik) menenjitlerin en sık etkeni Enterovirüsler'dir (EV-71 epidemik). HSV menenjitinde glukoz düşük olabilir (kabakulak ve LCMV gibi) ve rekürren menenjit gelişebilir. Naegleria meningoensefaliti'nde BOS'ta eritrosit, nörofil ve trofozoit görülür. Acanthamoeba ve Balamuthia ise immün yetmezliklerde granüloamatöz amip ensefalitine neden olur.

Hastada döküntü olması N. meningitidis (peteşi ve purpura) ve R. rickettsii (Kene ısırması hikayesi, semptomlardan 4 gün sonra diffüz makülopapüler döküntü)'yi düşündürür.

Tanıda lateks aglutinasyonu (S. pneumoniae ve N. meningitidiste duyarlılık düşük, özgüllük yüksek), Limulus lizat testi (endotoksini tespiti), kültür ve PCR kullanılır.

Ensefalit Etkenleri:

Viral ensefalitlerde BOS bulguları viral menenjitlerle aynıdır fakat karakteristik olarak mental durum değişikliği ve nörolojik bozukluklar tabloya eşlik eder.

Herpes simpleks: Sporadik ensefalitlerin en sık etkenidir. En sık temporal lobu tutar. Hemorajik nekrotizan bir ensefalite neden olur.

Varisella zoster: Beyaz ve gri cevherde multifokal tutulum vardır.

HIV: Multinükleer dev hücre içeren mikrogial nodüller ve nekroz odakları görülür.

CMV: Periventriküler tutulum.

Batı nil virüsü: ABD'de epidemik viral ensefalitlerin en sık etkenidir. Bu nedenle ABD'de kan bankacılığında taranır.

Human herpes virüs tip 6: Özellikle kemik iliği transplantlı hastalarda limbik ensefalit yapar. MR'da tipik olarak medial temporal lob defekti gözlenir.

Bakteriyel Menenjit Etkenleri ve Tedavisi

Yaş	Sık rastlanan etkenler	Tedavi
< 1 ay	Streptococcus agalactiae, Escherichia coli ve Listeria monocytogenes	Ampisilin + Aminoglikozit/Sefotaksim
1-23 ay	Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, S. agalactiae	Vankomisin + Sefotaksim/ Seftriakson
2-50 yaş	Streptococcus pneumoniae ve Neisseria meningitidis	Vankomisin + Sefotaksim/ Seftriakson
> 50 yaş	Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Listeria monocytogenes ve gram negatif basiller	Vankomisin + Sefotaksim/ Seftriakson + Ampisilin
İmmün yetmezlik	S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes ve aerob gram negatif basiller (Pseudomonas vb.)	Vankomisin + Ampisilin + Sefepim / Meropenem
Baziller kafatası kırığı	En sık streptococcus pneumoniae (BOS kaçığı ve kohlear implantta rekürren menenjit) H. influenzae, A grubu streptococcus	Vankomisin + Sefotaksim/ Seftriakson
Açık kafa taşı kırığı	S. aureus, S. epidermidis, Aerob Gr (-) basiller (Pseudomonas gibi)	Vankomisin + Seftazidim/Sefepim
SSS şanti ve beyin ameliyatı sonrasında	S. epidermidis, S. aureus, Aerob Gr (-) basiller (Pseudomonas gibi), Propionibacterium acnes	Vankomisin + Seftazidim/Sefepim

Kronik menenjit, semptomların ve BOS bulgularının en az 4 hafta devam etmesi durumudur. Etkenler; Borrelia burgdorferi, M. tuberculosis, T. pallidum, Actinomyces, Nocardia, Brusella, T. whipplei ve funguslar. Uygun intravenöz tedaviden sonra BOS sterilizasyon süresi N. meningitidiste 2 sa, S. pneumoniae'de 4 saattir.

ENTEROBACTERALES (ENTEROBACTERİACEA)

Çoğu barsak florasında bulunmasına rağmen bazıları patojendir.

Enterobacteriaceae Ailesi Bakterilerin Laktoza Etkisi

Laktozu fermente edenler	Yavaş laktoz fermentasyonu	Laktozu fermente etmeyenler
Escherichia coli (Mavi-yeşil refle veren koloniler)	Serratia (Kırmızı pigmentli koloni)	Salmonella (patojen) Shigella (hareketsiz, patojen)
Klebsiella spp (Geniş bir kapsülü var, mukoid koloni ve hareketsiz)	Citrobacter Providencia Arizona	Proteus (sıvanma, bugu, buhar hareketi ve üreaz pozitif, taş yapar)
Enterobacter aerogenes (E. agglomerans yeşil pigmentli koloni)	Edwardsiella Erwinia	Yersinia enterocolitica Morganella

Genel Özellikler

1. **Gram negatif basil**
2. Fakültatif anaerob (oksidasyon + fermentasyon)
3. **Katalaz pozitif**.
4. **Oksidaz negatif** yani sitokrom oksidaz enzimleri yoktur (Plesiomonas shigelloides hariç).
5. **Peritriköz flagellayla hareketlidir (Shigella ve Klebsiella hareketsiz). Yersinia enterocolitica 22 °C hareketli, 37 °C'de hareketsizdir.**
6. Glikozdan asit ve gaz oluştururlar (S. typhi, Shigella ve Yersinia gaz oluşturmaz).
7. Nitratı nitrite indirgerler.
8. **MacConkey (MAC) ve eosin methylene blue (EMB) agarda iyi ürerler. Bu besiyerlerinde bakterinin laktoza etkisi araştırılır.**

Antijenleri

O Antijeni: Gram negatif bakterilerde lipopolisakkarit'in polisakkarit kısmını oluşturur. Isıya (110 °C'de 2 saat) ve alkole (%96'lık 4 saat) dirençlidir. O antijenine karşı meydana gelen antikorlar IgM sınıfındadır. Aglutinasyon oda ısısında en geç 18 saat içinde meydana gelir ve ince flakonludur (kum tanesi). Gram negatif bakteriler O antijenine göre tiplere ayrılır. Buna göre Salmonella'ların 1500 E. coli'nin 150 tipi tanımlanmıştır.

H Antijeni: Protein yapıda kirpik (flagella) antijenidir. Sadece hareketli kökenlerde bulunur. Alkole ve ısıya (60 °C'de) duyarlıdır. H antijenine karşı oluşan antikorlar genelde IgG sınıfındadır. Klebsiella, Shigella, Salmonella gallinarum ve S. pullorumda H antijeni bulunmaz.

Kapsül (K Antijeni): Polisakkarit yapıdadır. O antiserumu ile aglutinasyonu engelliyebilir. Isıya dirençlidir. Alternatif kompleman yolunu inhibe ederek opsonizasyonu engeller.

Vi Antijeni: Polisakkarit yapıda bir kapsül antijenidir. Salmonella taşıyıcılığını gösterir. Normalde bulunmadığından düşük titrelere dahi pozitifdir. Ticarete kullanılan suşlar Citrobacter freundii'den elde edilir. S. typhi dışında S. paratyphi C (hirsfeldii), S. dublin ve E. coli'de bulunabilir.

Üreaz pozitif mikroorganizmalar

Helicobacter pylori (En önemli virölans faktörü üreaz)
Proteus spp. (Taş yapan gram negatif bakteri)
Corynebacterium urealyticum (Taş yapan gram pozitif bakteri)
Ureoplasma urealyticum. (Taş yapar, gramla boyanmaz)
Yersinia spp.
Brucella spp.
Cryptococcus neoformans (kapsüllü mantar)

IMVIC (İ: indol, M: Metil red, V: Voges proskauer, C: Sitrat) bakılabilir. E. coli (++ --), klebsiella ve enterobakter (-- ++)'dir.

Mikrobiyolojide gram negatif bakteri identifikasyonu için kullanılan yöntemlerden **indol testi bakterinin triptofandan indol oluşturma yeteneğini ölçer, metil red reaksiyonu bakterinin glikoz metabolizması sonucu pürivat'tan miks asit fermentasyonu yapabildiğini test eden bir yöntemdir. Vagos-Proskauer (VP) reaksiyonu ise butanediol fermentasyonu sonucu asetoin oluşumunu test eder.**

ESCHERİCHIA COLI

E. coli gastrointestinal sistem flora üyesidir.

Peritriköz kirpikleri ile hareketlidir. Bazı suşlar kapsüllüdür.

Laktoz pozitifdir ve EMB agarda metalik refle veren sarı yeşil koloniler oluşturur.

E. coli'ye bağlı gelişen üriner sistem enfeksiyonlarından P pili sorumluyken, menenjitte K1 kapsül antijeni (siyalik asit yapıda) sorumludur. Özellikle nefropatojen E. coli suşları tipik olarak hemolizin salgılar.

Klinik

E. coli tüm yaş gruplarında üriner sistem (sistit, pyelonefrit vb) enfeksiyonlarının en sık rastlanan etkenidir. Sistitte hakim olan semptomlar sık idrara çıkma ve dizüridir.

Pyelonefritte ise ateş, titreme ve yan ağrısı vardır. Hematojen renal apselerin ise en sık rastlanan etkeni S. aureus'tur.

İdrarda Panik Değer Bildirimi Yapılacak Etkenler:

- Hamile kadınların 35- 37. gestasyon haftalarında Streptococcus agalactiae izolasyonu
- İdrarda M. tuberculosis izolasyonu
- Dirençli bakterilerin örneğin; VRE, MRSA, ESBL ve karbapenem dirençli enterik basillerin kültürde üremesi durumunda
- İdrarda schistosoma yumurtası veya onchocerca volvulus mikrofilyazının saptanması

E. coli'nin En Sık Etken Olduğu Hastalıklar

- Doğurganlık çağındaki kadınlarda hastane dışında gelişen akut sistitin en sık etkenidir (2. sıklıkta S. saprophyticus).
- Benign nedenlere ikincil gelişen kolanjit varlığında safrada en sık saptanan patojendir.
- Hastanelerde katetere bağlı gelişen üriner sistem enfeksiyonlarda en sık rastlanan etkenidir.
- Kronik bakteriyel prostatite en sık neden olan etkenidir.

E. Coli Türleri ve Özellikleri		
E. coli türü	Etki mekanizması	Klinik
Enterotoksijenik E. coli (ETEC)	Plazmid'le kodlanan iki tür toksini var. Isıya duyarlı (Labil toksin= LT) toksin kolera toksini gibi GM1 gangliozite bağlanarak ADP ribozilasyonu ile adenilat siklazı aktive eder. Isıya dirençli (Stabil toksin= ST, 100°C'de 30 dakika'da tahrip olur) toksin guanilat siklazı aktive ederek cGMP'yi artırır ve sekretuar ishal yapar.	Turist ishalinin en sık etkenidir. Aniden başlayan sulu ishal ve abdominal kramp 1-3 gün içinde iyileşir.
Enterohemorajik E. coli (EHEC, O157: H7)	En önemli virülans faktörü olan verotoksin lizojenik bir bakteriyofaj ile kodlanır. Verotoksine, Shigella dysenteria tip 1'in şiga toksiniyle antijenik benzerliğinden dolayı Shiga benzeri toksin (Shiga like toxin)'de denir. Vero ve şiga toksin konak hücrede 60S ribozoma (28S alt birimi) bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Diğer E. coli'lerden farklı olarak SORBITOLÜ FERMENTE ETMEZ. Sorbitol MacConkey agarda san koloniler	Enfektif dozu düşüktür (50-100 bakteri). Hamburger etiyle bulaşabilir. Hemorajik kolit (ATEŞSİZ, LÖKOSİTSİZ kanlı ishal) ve HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM: Akut böbrek yetmezliği + mikroanjyopatik hemolitik anemi (Şistosit) + trombositopeniye neden olur. Şistosit en sık aort stenozunda görülür. Antibiyotik tedavisi HUS riskini artırdığı için uygulanmaz. Bu nedenle antibiyotik duyarlılık testi çalışmaz.
Enteroinvazif E. coli (EIEC)	140 MDa büyüklüğünde plazmid invaziv özellik kazandırır (shigella gibi). Şigellaya benzer şekilde laktoza etki etmez veya geç etki eder. Hareketsizdir (H antijeni yoktur, Lizin -).	Dizanteriform ishal ve yüksek ateş
Enteropatojenik E. coli (EPEC)	Plazmid aracılı adherens. Enterositlerde YAPIŞMA-BOZMA "attaching - effacing" mekanizmasıyla mikrovilluslarda hasara neden olur.	Genellikle çocuklarda görülür. Bol sulu ishal, subfebril ateş ve bulantı/kusma.
Enterogregatif E. coli (EAEC)	Bakterinin etrafı münöz bir biyofilm ile kaplı olduğundan emilim bozulur. Agregasyonu sağlayan fimbriya ve stabil toksine benzer toksini vardır (EAST1).	Sulu ishal ve subfebril ateşe neden olur. Kusma genellikle görülmez.
Diffüz adheren E. coli (DAEC)	Epitel hücrelerinin diffüz tutulumu	Sulu ishal

Tanı

Kantitatif kültür yapılan örnekler

- ✦ İdrar (Suprapubik aspirasyonla alınan idrar örneği hariç)
- ✦ Bronkoalveolar lavaj
- ✦ Direkt trakeal aspirat (Trakeostomi materyali)
- ✦ Santral venöz kateter üreme olması ve üreyen mikroorganizmanın periferik kan kültüründeki ile aynı olması durumunda tanı koydurucudur. Özellikle koyun kanlı agarda >100 cfu üreme anlamlıdır.
- ✦ Yanık yarası örnekleri. Yara biyopsisinde > 100.000 koloni/gr, Ca alginatlı eküvyon ile alınan örnekte > 1000 koloni/ml anlamlıdır.

İdrar (Suprapubik aspirasyonla alınan idrar örneği hariç), bronkoalveolar lavaj ve direkt trakeal aspirat (Transtrakeal aspirat hariç) örnekleri anaerob kültür için uygun değildir.

Üriner sistem enfeksiyonu diyebilmek için;

- Bakteri sayısının ≥ 10.000 CFU/ml olması ve
- Lökosit sayısının $\geq 10 /mm^3$ olması gerekir.

İdrarda nitrat varlığı ve lökosit esteraz testi tanıya yardımcı olabilir.

E. coli, EMB agarda laktoz pozitif metalik refle veren koloniler oluşturur. EHEC diğer E. coli'lerden sorbitolü fermente etmemesiyle ayrılır (Sorbitol Mac Conkey agar).

O, H ve K antijenine bakılarak serotip tayini yapılabilir. Neonatal menenjitli olanlarda lateks glütinasyonu K1 kapsül antijeni tespit edilebilir. PCR ve hibridizasyon yöntemiyle toksin veya virülans gen tespit edilebilir.

MALDI TOF Kütle Spektrometresi (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization) mikroorganizmaların protein yapılarının kütle spektrometresinde iyonizasyonu ile ölçülen değerlerin grafiksel görüntülerinin sistemin veri tabanındaki referans organizmaya uyumuna göre 1-2 saat içerisinde mikroorganizmaları cins ve türleri düzeyinde tanımlayabilmektedir.

Enterobacteriaceae ailesi bakterilerin antiyogramında A grubunda yer alan antibiyotikler:

Enterobacteriaceae idrar örnekleri için

Ampisilin (Klebsiyella pneumoniae doğal dirençli)

Sefazolin (Sadece E. coli ve Klebsiyella spp. için (Klebsiyella aerogenes hariç))

Gentamisin

Trimetoprim-sülfametoksazol

Nitrofurantoin (Proteusta kullanılmaz)

Fosfomisin (sadece E. coli için)

Enterobacteriaceae idrar dışı örnekler

Ampisilin (Klebsiyella pneumoniae doğal dirençli)

Sefazolin, (Sadece E. coli ve Klebsiyella spp. (Klebsiyella aerogenes hariç) için)

Gentamisin

HASTANE ENFEKSİYONU ETKENLERİ

- ✦ **Üriner sistem enfeksiyonları (en sık):** Genellikle kateter kullanımına bağlı gelişir (%80). **En sık etken E. coli'dir.** Kısa süreli kateter (< 1ay) kullanımında tek bakteri etkenidir fakat uzun süreli kullanımda etkenler polimikrobiyaldir.
- ✦ **Yara veya cerrahi yara enfeksiyonu:** Yara yüzeyinden eküvyon ile alınan sürüntü örnekleri tercih edilmez ve sürüntü örneklerinden anaerob kültür yapılmaz. Doku biyopsisi ve iğne aspirasyonu tercih edilir. **Yara kültüründen S. pyogenes saptanması durumunda mikrobiyolojik panik değer bildirimi yapılmalıdır.**
- ✦ **Kan:** Kan kültür seti, bir venden alınan kanın bir tanesi aerobik diğeri anaerobik olmak üzere iki şeye olmaktadır. Her set farklı damardan olmak üzere **en az 2 set yani 4 şişe kan kültürü alınmalıdır.**

- ✦ Hastanın cildi 3 kez antiseptiklerle temizlenir (%70 alkol -> %5 klorheksidin -> %5 klorheksidin) ve derinin kuruması için 1-2 dakika beklenir.
- ✦ **Erişkinde 10-30 ml**, çocuklarda düşük bakteriyemi sıklığı nedeniyle alınacak kan hacmi en az 2 ml olmalıdır. **Çocuk hastalarda alınacak kan hacmi hastanın kilosuna ve toplam kan hacmine (alınan kan hacmi/ toplam kan hacmi = < %4-5) göre ayarlanır.**
- ✦ Kan kültürü alınır alınmaz laboratuvara iletilmelidir. **Asla buzdolabına konmamalıdır (oda ısısında maksimum 2 saat).**
- ✦ Bartonella türleri, Legionella türleri, filamentöz ve dimorfik mantar enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda standart kan kültürlerinde üreme tespit edilemeyebilir. Bu mikroorganizmaların tespiti için en uygun yöntem lizis santrifüjasyon yöntemi olup en geç sekiz saat içinde örneklerin işlenmesini gerektirir.
- ✦ **Kontaminant olarak kabul edilen cilt flora elemanları en sık koagülaz negatif stafilocoklar (S. lugdunensis hariç), Cutibacterium spp., Bacillus spp. (B. anthracis hariç), Corynebacterium spp. (C. jeikeium hariç), Aerococcus spp. ve Micrococcus spp. Bu bakterilerin etken olduğunu söylemek için ayrı venlerden alınan iki set kan kültürünün her iki setinin en az bir şişesinde aynı mikroorganizmanın üremiş olması gerekir.** Cilt flora elemanları dışında geçici kolonizasyon yapan Acinetobacter ve C. perfringens kontaminasyona neden olabilir.
- ✦ Steril vücut sıvılarının (Kan, BOS vb.) gram boyasında bakteri görülmesi ve kültürde üreme olması durumunda panik değer bildirimi yapılır.

Örneklerin alınması ve laboratuvara transportu

- ✦ Boğaz kültürü örneklerinin transportu için Stuart besiyeri, gaita örnekleri için Cary- Blair besiyeri ve genital örnekler için Amies besiyeri (Karbonlu ve kömürlü) kullanılır. Bakteri ve mantar kültürü için alınan yara sürüntü örnekleri kömür tozlu Amies taşıma besiyerine alınır.
- ✦ Mikrobiyolojik örnekler formalin içerisinde gönderilmez.
- ✦ BOS örnekleri bekletilmeden laboratuvara gönderilmelidir fakat mecbur kalırsa viyolojik çalışmalar yapılacak ise buzdolabında (≤ 24 saat) bakteriyolojik çalışmalar yapılacak ise oda ısısında (≤ 15 dakika) bekletilebilir.
- ✦ Kemik iliği örnekleri kan kültür şişesine konularak gönderilmelidir.
- ✦ Kan kültür şişelerinde bulunan antikoagulan sodyum polianetol sülfonat (SPS) Neisseria türleri, Moraxiella, Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, peptostreptokok ve streptobasillus türlerinin üremesini engeller.

SHIGELLA

Shigella basilli dizanteri etkenidir.

Amipli dizanteri etkeni ise Entamoeba histolytica'dır.

Basilli ve amipli dizanteri etkenleri **insandan-insana fekal oral bulaşır** çünkü sadece insan bu etkenlerin doğal konağı ve rezervuarıdır.

Enfektif dozu oldukça düşük olduğundan en bulaşıcı diyare etkenlerinden biridir (10-100 bakteri). Mide asitine oldukça dirençlidir.

Shigella gastrointestinal sistem flora elemanı değildir.

Shigella O antijenine göre 4 grubuna ayrılır (H antijeni yoktur):

1. **Grup A:** Shigella dysenteriae en patojen olan tür, hem toksin salgılayarak hem de invazyon yaparak etkili olur. Mannitolü fermente etmemesiyle diğer şigellalardan ayrılır.

2. **Grup B:** Shigella flexneri

3. **Grup C:** Shigella boydii

4. **Grup D:** Shigella sonnei

Shigella kendine özgü hücre reseptörlere O antijeniyle tutunur. Hücre içerisine girer ve fagositik vakuolde lizise neden olarak hücre sitoplazmasında çoğalır (Salmonella fagositik vakuolde çoğalır). Aktin roketleri sayesinde epitel hücreleri arasında geçiş gösterebilir (Listeria gibi). Dokuya yayılabilme (invaziflik) Sereny testiyle araştırılabilir. Bu testte tavşan veya kobay gözüne bakteri süspansiyonu damlatıldığında keratokonjunktivit görülür (EIEC'de de Sereny testi pozitifdir).

Toksinleri: S. dysenteriae tip 1 suşları shiga toksin adı verilen ısıya duyarlı bir ekzotoksin salgılar. Shiga toksin genleri E. coli kromozomuna entegre olmuş bir lambda tipi bakteriyofaj tarafından kodlanır. **Bu toksinin enterotoksik, nörotoksik (konvülsiyon) ve sitotoksik (hücrede lizis ve ateş) etkisi vardır (Entero-Nöro-Sitotoksik).** Toksinin enzimatik olarak aktif olan A parçası 60S ribozomal subünite irreversible olarak bağlanarak protein sentezini inhibe eder (EHEC'nin verotoksini gibi).

Protein sentezini engelleyen dört toksin

Corynebacterium
diphtheriae (gr pozitif)
Pseudomonas
aeruginosa'nın ekzotoksini
A'sı (Gram negatif)

→ EF2 inhibisyonu

EHEC'nin Verotoksini ve
Shiga toksin (Gram negatif)

→ 60S (28S) rRNA'ya
etki ederek

Klinik

Shigella basilli dizanteri etkenidir. Kanlı mukuslu dışkılama görülür. Rektal prolapsus ve rektum perforasyonuna neden olabilir (Trichuris trichiura gibi).

Çocuklarda yüksek ateş ve toksinin nörotoksik özelliğine bağlı olarak konvülsiyonlar görülebilir.

Kanlı dışkılama, yüksek ateş ve konvülsiyonu olan bir çocukta öncelikle şigella düşünülmelidir.

S. dysenteriae tip-1 toksini EHEC'de olduğu gibi hemolitik üremik sendrom (mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut renal hasar) yapabilir. Shigellada bakteriyemi çok nadirdir.

Tanı

Laktoz (-) olduğundan MacConkey ve Salmonella-Shigella (SS) agarda renksiz koloniler oluşturur. Besiyerinde oluşturduğu kolonilerden polivalan antiserumlarla grup ve tip tayini yapılabilir. Shigella laktoz negatif, H₂S negatif, kapsülsüz ve hareketsizdir.

Tedavi

Tedavide kinolonlar veya tetrasiklinler tercih edilir.

SALMONELLA

Tifoidal salmonella kabul edilen S. typhi ve S. paratyphi'nin tek rezervuarı insandır.

Nontifoid salmonellalar hayvanların gastrointestinal sistem florasında bulunur. Özellikle S enteritidis yumurta ile ilişkili salgınlara neden olur.

Serogrup A: Salmonella paratyphi A (H₂S üretmez)

Serogrup B: Salmonella paratyphi B

Serogrup C1: Salmonella choleraesuis

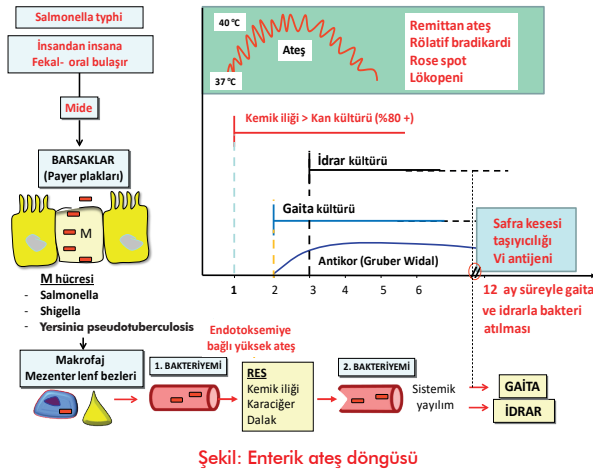
Serogrup D: Salmonella typhi (O: 9, 12 H: d ve Vi)

Klinik:

1. Gastroenterit, enterokolit veya salmonella besin zehirlenmesi: En sık rastlanan klinik tablodur. Non tifoidal salmonellalar tarafından oluşturulur ve genellikle S. enteritidis (en sık) veya S. typhimurium (ABD’de en sık) etkindir.

Orak hücreli anemisi olanlarda gelişen osteomyelitin en sık rastlanan etkeni S. aureus ve Salmonella enterica’dır.

2. Enterik ateş (tifo hastalığı): S. typhi, S. paratyphi A, S. paratyphi B (S. schottmuelleri) ve S. paratyphi C (S. hirschfeldii) tarafından oluşturulur. İnkübasyon süresi alınan doza bağlı olarak genellikle 10-14 gündür.



Tanı

Salmonellalar spp. laktoz etki etmediğinden MacConkey veya EMB agar besiyerinde renksiz koloniler oluşturur. TSI besiyerinde alt kısım sarı (asit), üst kısım kırmızı (alkali) görünümüne neden olduğu gibi, gaz oluşturur ve besiyerinde bulunan ferroz sülfattan hidrojen sülfid (H₂S) oluşturarak besiyerini siyaha boyar (Salmonella H₂S +, Shigella H₂S -). S. typhi diğer salmonellalardan farklı olarak gaz oluşturmaz ve az miktarda H₂S oluşturur. Salmonellaların besiyerindeki görünümü proteusla karışır, fakat proteusun üreazının pozitif olması ayırt edici bir özelliktir. Besiyerinde üreyen kolonilerden özgün antiserumlarla (O, H, Vi) tiplendirme yapılabilir.

Semptomlar geçtikten en az 1 yıl sonra gaitada (özellikle S. typhi) bakteri saptanan kişilere kronik taşıyıcı denir. Genellikle safra kesesi taşıyıcılığı vardır. Yaşlı, safra kesesi taşıyan kadınlarda taşıyıcılık daha fazla görülür. **Salmonella spp. ve Campylobacter spp. akut veya kronik kolesistite neden olabilir. Üriner sistem patolojisi (taş, şistosoma yumurtaları) olanlarda mesane taşıyıcılığı da olabilir.**

Salmonella ve Shigella'nın Ayırt Edici Özellikleri

Özellikler	Shigella	Salmonella typhi	Non-tifoidal salmonellalar
Bulaş kaynağı	İnsan	İnsan	Özellikle kümes hayvanları ve insan
Enfektif Doz (Bakteri)	Düşük (10- 100)	Yüksek (100.000)	Yüksek (100.000)
Barsakta invazyon	Var	Yok	Var
Diyare	Kanlı ishal (Basilli dizanteri)	Önce kabızlık sonra diyare	Kanlı ishal
Bakteriyemi	Yok	Var	Var
Kronik taşıyıcılık	Yok	Sık (Safra kesesi) %1-4	Nadir (< %1)
H ₂ S	Yok	Var	Var
Hareket (flagella)	Yok	Var	Var
Aşı	Yok	Oral canlı aşı ve Vi kapsüler polisakkarit aşı	Yok

ZOONOTİK (HAYVAN KAYNAKLI) ENFEKSİYON OLUŞTURAN GRAM NEGATİF BASİLLER

1. Brucella spp.
2. Francisella tularensis
3. Yersinia spp.
4. Pasteurella multocida

BRUCELLA

Zorunlu aerob (B. abortus karbondiyoksit ister), kapsülsüz, hareketsiz, sporsuz gram negatif kokobasil ve fakültatif intrasellüler bir bakteridir.

Brucella dört serotipe ayrılır;

1. B. melitensis (En sık görülen ve en virülen olan tür)
2. B. abortus (Üremek için karbondiyoksit ister ve Wright aglutinasyon testinde antijen olarak kullanılır.)
3. B. suis
4. B. canis (Wright testiyle gösterilemez, insanda nadiren hastalığa neden olur)

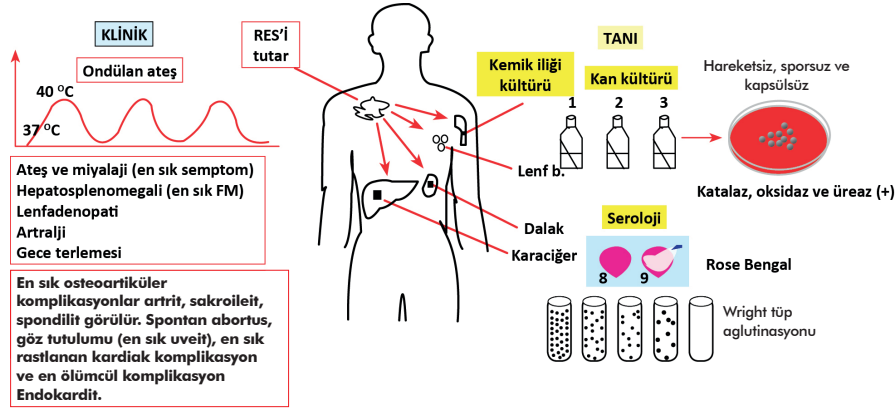
En ağır enfeksiyon tablosu oluşturan ve en sık enfeksiyona neden olan tür B. melitensis'tir. Tüm dünyada en sık rastlanan zoonotik enfeksiyon Brusella melitensis'tir.

Bulaş Yolları

Pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleriyle (Peynirde 45 gün tereyağında 4 ay canlı kalır).

Müköz membranlardan ve deriden penetrasyon yoluyla

Solunum yolu: Özellikle B. melitensis laboratuvar kaynaklı enfeksiyonlara en sık neden olan etkindir. Biyogüvenlik düzeyi 3 olan laboratuvarlarda çalışılır. Bu nedenle hastada brucella düşünülüyorsa örnek gönderilirken laboratuvara ön tanının mutlaka bildirilmesi gerekir.



Şekil: Brusellada klinik ve tanı

Tanı

Kültür: Kemik iliği (altın standart), BOS, kan, idrar, plevral ve sinovial sıvıda brusellanın üretilmesi kesin tanı koydurur (gaita kültürü yapılmaz).

Çok bulaşıcı bir etken olduğundan **mutlaka biyogüvenlik düzeyi 3 olan laboratuvar**da çalışılmalıdır (Francisella ve tüberküloz gibi).

Brusella tanısında kullanılan aglutinasyon testleri **Vibrio cholera 0:1, Escherichia coli 0:157, Escherichia hermanni, Stenotrophomonas maltophilia, Francisella tularensis, Salmonella enterica serovar 0:30 ve Yersinia enterocolitica 0:9 lipopolisakkaritiyle çapraz reaksiyon verdiğinden yalnızca pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir. Shigella ve Coxiella burnetti vb. ile çapraz reaksiyon vermez.**

Brusella Serolojisi	
Test	Yorum
Rose Bengal testi (tarama testi-2-3 dakikada sonuç)	Lam aglutinasyonu (+/-)
Wright testi	Tüp aglutinasyon yöntemi (+ ≥ 1/160)
Ring testi	Sütte brucella tespiti
Prozon olayı (Antikor fazlalığı)	Serum dilüsyonu
Coombs'lu Wright ve immunocapture aglutinasyon (Brusella capt)	Blokant antikorların varlığında
Rivanollü (2-merkaptotanol) Wright (IgM'yi parçalar)	Nüksleri tespit etmek için (IgG'yi tespit eder)

Tedavi

Temel ilaç tetrasiklindir (doksisisiklin, minosiklin).

Sekiz yaşından büyük çocuklarda ve erişkinlerde komplikasyonsuz brucella tedavisinde 6 hafta süreyle Doksisisiklin (100mg PO, 2x1) + Rifampisin (15mg/kg PO, 1X1) / Streptomisin (1gr, IM) ise 2-3 hafta süreyle kullanılır.

Sekiz yaşından küçük çocuklarda, trimethoprim sulfamethoxazol + rifampisin veya streptomisin

Hamilelerde ve emziren annelerde rifampisin kullanılır.

Nöro brucellozda Doksisisiklin (5ay) + Rifampin (5ay) + Seftriakson (en az 1 ay) uygulanır. Nöro brucelloziste aminoglikozitler kullanılmaz.

Beta laktam antibiyotiklerin intrasellüler yerleşim gösteren bu bakteriye etkinliği iyi değildir.

Hayvanlarda kullanılan canlı Brusella abortus S19 aşısı bulunmasına rağmen insanlarda kullanılan aşısı yoktur.

Hayvanlara aşı yapılırken eline iğne batan veteriner hekime 6 hafta süreyle doksisisiklin + rifampisin verilir.

FRANCISELLA TULARENSİS

Nonfermenter, zorunlu aerob ve oldukça küçük gram negatif kokobasildir.

Tularemia (avcı hastalığı) etkenidir.

İnsan rastlantısal konaktır.

Bulaş Yolları

- Artropodun ısırmasıyla (10 bakteri)
- Solunum yoluyla (0-50 bakteri)
- Sindirim yoluyla (10⁸ bakteri) bulaşır.

İnsandan - insana bulaşmaz.

En önemli virülans faktörleri antifagositik polisakkarit kapsülünün bulunması ve makrofajlar (RES) içinde fagozom-lizozom füzyonunu engelleyerek yaşamını sürdürebilen fakültatif intrasellüler bir bakteri olmasıdır. Bu nedenle humoral immün sistemden kaçır.



Şekil: Francisella'nın bulaş yolları

Klinik

Endotoksiniyle hastalık oluşturarak granümatöz iltihaba neden olur. 7 klinik formu vardır.

1. **Ülseroglandüler (%75-85):** Tüm dünyada en sık görülen formdur. Ülser ve fistüle olabilen LAP vardır.
2. **Orofaringeal (< %1):** Ülkemizde en sık görülen formdur. Genellikle kontamine su ve gıdaların alınmasıyla bulaşır. Baş ve boyun bölgesinde yerel lenf nodlarını tutan şişlik veya kriptik tonsillit bulgularıyla seyreder.
3. **Tifoidal (%5-10):** En mortal tablodur. LAP veya ülser olmadan sepsis semptomları görülür. A serotipi daha mortaldir.
4. **Glandüler (%30):** Ülser olmadan LAP görülür. **Çocuklarda en sık görülen klinik form glandüler tularemidir (%44).**

Tanı

İçerisinde sistein bulunan BCYE agar veya çikolatalı agarda ürer.

Bu amaçla en sık aglutinasyon yöntemi kullanılmasına rağmen. Francisella antikorları Brusella, Proteus OX19 ve Yersinea spp. ile çapraz reaksiyon verdiğinden genellikle **doğrulama amacıyla PCR tercih edilir.**

Tedavi

İlk tercih streptomisin'dir. Doksisisiklin ve kinolonlarda kullanılabilir.

YERSİNİA

Yersinia enterocolitica-Akut bakteriyel gastroenterite neden olur.

Y. pseudotüberkülozis-Nadiren insanda enterite neden olur.

Y. pestis-Veba etkenidir.

Yersinia ve listeria zoonozdur. Ayrıca Y. pestis (hareketsiz) dışında kalan yersinea'lar **22°C'de hareketli, 37°C'de hareketsizdir ve +4°C'de üreyebilmesi nedeniyle bu ısı derecesinde bekletilerek ön zenginleştirme yapılabilir (Soğukta zenginleştirme).**

Küçük gram negatif, kutupsal boyanan (bipolar) bir kokobasildir (Pasteurella ve B. pseudomallei gibi).

Dışkı örneği fosfat tamponlu suda +4 °C'de 21 gün süreyle beletilir ve haftalık periyodlarla besiyerine (CIN ve MacConkey agar) pasajlar yapılarak tanıya gidilir. Genellikle laktoz (-), katalaz (+), üreaz (+) ve oksidaz (-)'dir.

ETEC'nin stabil toksini gibi guanilat siklaz aktivasyonuna sahip bir enterotoksin salgılar.

Tip 3 sekresyon sistemi ile antifagositik protein üretir.

Klinik

İntestinal yersinioziste üç klinik tablo ortaya çıkar;

1. **Enterokolit: Gaitada kan ve lökosit (hematokezya)** daha çok erişkinlerde ortaya çıkar.
2. **Pseudoapandisit:** Terminal ileit veya mezenter lenfadenit yaptığı için akut apandisit ile karıştırılabilir.
3. **Bakteriyemi: Yersinia enterocolitica ilk olarak kan trasfüzyonuyla ilişkili bakteriyemi sonucu tanımlanmıştır. Demir yersinealar için büyüme faktörüdür** ve bu nedenle kronik hemoliz, herediter hemokromatozis gibi hastalıklarda enfeksiyonun diseminasyonu olma ihtimali artar. Ayrıca desferoksamin kullanan hastalarda enfeksiyona yatkınlık artar.



Şekil: Yersinea enterocolitica

Tanı

Cefsulodin-ırgasan-novobiocin (CIN) agarda üreyebilmesi önemlidir.

YERSİNİA PESTIS (VEBA-KARA ÖLÜM)

Veba diğer adıyla kara ölüm etkenidir. **En virülen bakterilerden bir tanesidir. Çünkü 1-10 bakterinin alınması hastalığın gelişimi için yeterlidir.**

Fare pireleriyle bulaşabileceği gibi solunum yoluyla insandan insana bulaşabilir.

F1 kapsüller protein antijeni

V-W antijeni: V protein yapıda (sitoplazmada)-W lipoprotein (zarfta) yapıdadır. Plazmidle kodlanır.

Ekzotoksin (murine toksin)

Endotoksin (lipopolisakkarit)

GRAM NEGATİF, OKSİDAZ POZİTİF VE HAREKETLİ BASİLLER

1. Pseudomonas
2. Vibrio, Aeromonas ve Plesiomonas
3. Helicobacter pylori
4. Campylobacter

Enterik gram negatif basillerden oksidaz pozitif olmalarıyla ayırt edilirler.

PSEUDOMONAS

P: Pnömoni, **S:** Sepsis, **E:** Ektima gangrenosum, **U:** Uriner enfeksiyon, **D:** Diyabet, **O:** Otit, Osteokondrit

P. aeruginosa toprakta, sulara, insanın gastrointestinal (%10) sisteminde ve cilt florasında bulunur. Antibiyotik kullanan hospitalize hastalarda GIS kolonizasyonu %70'e çıkar.

Zorunlu aerob (nonfermenter), oksidaz pozitif, hareketli ve 42°C'de üreyebilen gram negatif basildir.

Pseudomonasın Oluşturduğu Pigmentler

Pyosyanin (mavi-yeşil pigment) sadece P. aeruginosa tarafından üretilir. Yarada mavi yeşil cerahate neden olur ve besiyerini mavi-yeşile boyar. Toksik oksijen radikallerinin üretimine neden olarak doku hasarının gelişmesini sağlar.

Pyoverdin (floressein) UV ışığı altında sarı-yeşil floresan verir. Yanık yaralı hastalarda erken dönemde teşhise yardımcı olur.

Pyomelanin siyah pigment oluşturur

Pyorubin

Patogenez

Pili: Respiratuar epitele tutunmasını sağlar.

Polisakkarit kapsül

Ekzotoksin A: En önemli virülans faktörüdür. ADP ribozilasyonu ile EF2'yi inhibe ederek protein sentezini engeller (difteri toksini gibi). Yanık yarasında dermal nekrozdan, korneal ve pulmoner enfeksiyonda doku hasarından sorumludur.

Klinik

- **Üriner enfeksiyon**
- **Yanık yarası enfeksiyonu:** Nemli bir yüzey ve nötrofil yanıtının yetersizliği sonucunda pseudomonas enfeksiyonuna yatkınlık artar.
- Kulak enfeksiyonu
 - a. **Eksternal otit (yüzücü kulağı):** Kirli havuzlardan bulaşır, genellikle selim seyirlidir fakat aşırı derecede ağrılıdır.

b. Malign eksternal otit: Özellikle **diyabetiklerde** ortaya çıkan ağrı, şişlik ve pürülan akıntıyla karakterizedir. Antibiyotik tedavisinin yanı sıra cerrahi drenajda uygulanır.

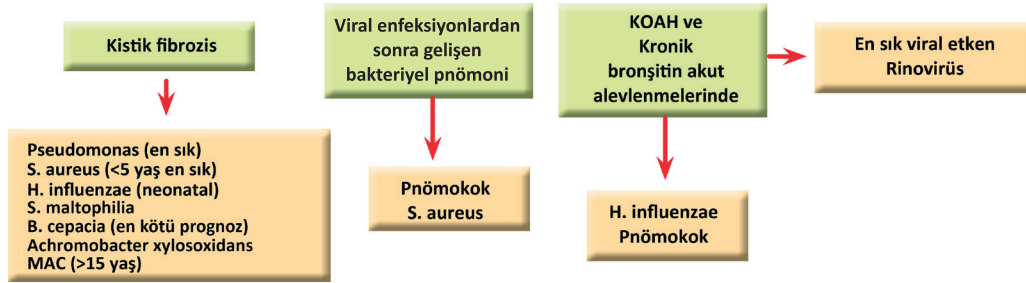
- **Deri enfeksiyonu:** Vezikül, püstül, sellülit, apse ve subkutan enfeksiyonlara neden olur.

a. Ektima gangrenosum: Bakterinin salgıladığı elastaz enzimine bağlı olarak gelişir. Genellikle nütropenik hastalarda görülen fokal deri lezyonuyla karakterize olup bakterinin vasküler invazyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. En sık gluteal ve parineal bölgede, daha az oranda ekstremitelerde, gövdede ve yüzde meydana gelir.

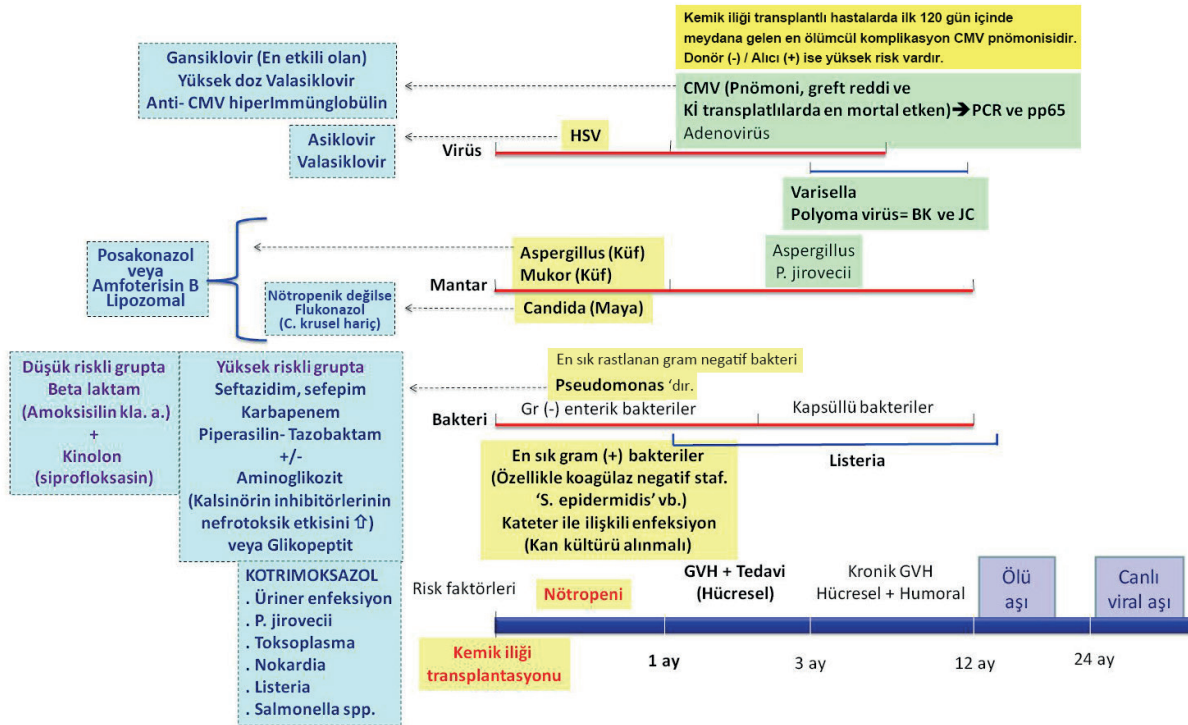
b. Hot tube follikülit: Diffüz bir follikülit tablosudur.

Kistik fibrozislielerde *P. aeruginosa* büyük miktarda alginat (ekzopolisakkarit) salgılayarak etrafını biyofilm gibi sardığı için eradikasyonu zordur. Bu kökenler besiyerinde mukoid koloni oluşturur.

Kistik fibrozisli hastalarda pseudomonasa bağlı gelişen enfeksiyonların tedavisinde inhaler formda kullanılabilen antibiyotikler aztreonam, tobramisin ve kolistin'dir.



Şekil: Bazı hastalıklarda en sık rastlanan pnömoni etkenleri



Şekil: Nütropenik hastada sık rastlanan etkenler

Nütropenik ateşi olan bir hasta nütropeniden çıkarken aniden ateşi yükselirse karaciğer ve dalakta çoklu apseler görülürse hepatosplenik kandidiyazis düşünülür. İmmünsüpresyon durumunda en sık rastlanan viral pnömoni ve greft reddi etkeni sitomegalovirüstür.

- Keratit

Kontakt lensle ilişkili keratite neden olur ve korneada fulminan ülserasyonla karakterizedir. Kısa süre içinde tedaviye başlanmazsa panoftalmite neden olur.

- **Osteokondrit** en sık rastlanan etkenidir.

Tanı

Oksidaz pozitif (sitokrom-c oksidaz). Bu sayede Enterobacteriaceae ailesinden ayrılır.

Nonfermenter (zorunlu aerob) olduğundan TSI agarda dip kısım alkali (kırmızı), yatık kısım alkali (kırmızı) reaksiyon verir.

42 °C'de üreyebilmesi *P. aeruginosa*'yı diğer pseudomonaslardan ayırmak için kullanılır.

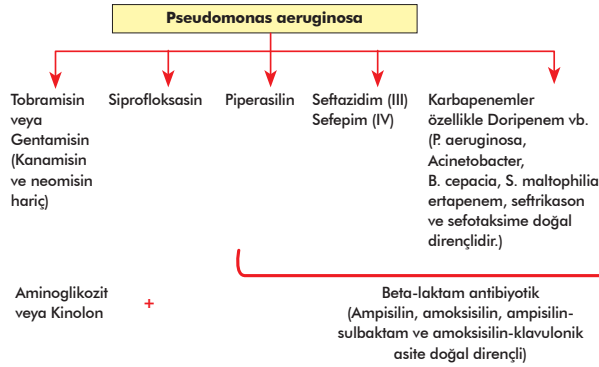
Mueller-Hinton agar besiyerlerinde mavi-yeşil pigment oluşumu ve kültürlerinde meyve kokusu tipiktir. Kistik fibrozisli olgularda mukoid koloni oluşturan türler pigment oluşturmaz.

Nonfermentler Gram Negatif Basillerde Ayırıcı Tanı			
Nonfermenter gram negatif basiller	Oksidaz	Hareket	Not
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	+	Mavi-yeşil cerahat, nötropeni, kistik fibrozis, ektima gangrenosum ve yanık yarası enfeksiyonu.
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	-	(Akinetos) Asakkarolitiktir. Direkt klinik örneklerden ve kan kültüründen yapılan preparatta gram pozitif kokobasil şeklinde boyanabilir. Fırsatçı patojen. En sık neden olduğu enfeksiyon pnömonidir ve özellikle yoğun bakım hastalarında ventilatörle ilişkili pnömoni yapar. Post operatif menenjitlerin en sık etkenlerinden biridir. Panrezistan diyebilmek için kolistine dirençli olmalıdır. Kolistin direnci özellikle A. junii'de görülür. Sulbaktam antibakteriyel etkiye sahiptir. <i>Acinetobacter</i> tetrasikline doğal dirençli olmasına rağmen tigesiklin ve minosiklide böyle bir durum yoktur. <i>Pseudomonas</i> tetrasiklin ve tigesikline doğal dirençlidir.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	+	Antibiyotik tedavisi alan immünyetmezliklerde pulmoner ve üriner enfeksiyon yapar. Besiyerinde amonyak kokulu lavanta yeşili şeklinde koloniler. Karbapenem ve aminoglikozitlere doğal dirençli, kotrimoksazol duyarlıdır.
<i>Burkholderia cepacia</i>	+	+	Kistik fibrozis ve kronik granülatöz hastalığı olanlarda bronkopnömoni. Kateterize hastalarda üriner enfeksiyon ve sepsisemi. Kolistin (Polimiksin) ve aminoglikozitlere doğal dirençli, kotrimoksazol duyarlı. B. pseudomallei, malleidoz (kutanöz ve pulmoner hastalık) B. mallei ruam etkenidir (biyolojik silah). Laboratuvar enfeksiyonu için risktir (şarbon, brusella, tularemi vb).

Tedavi

Tedavide tercih edilen kombinasyon Aminoglikozit (veya kinolon) + beta laktam antibiyotik'tir. İndüklenebilir beta-laktamaz salınımına en fazla neden olan bakteridir ve bu durumda tedavide tercih edilecek antibiyotik imipenem (karbapenemler)'dir.

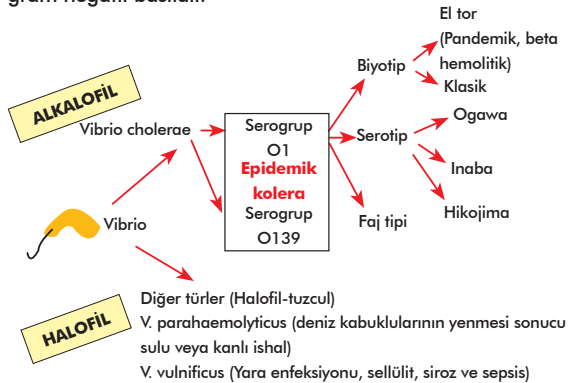
Bir pseudomonas suşuna panrezistan (tüm antibiyotiklere dirençli) diyebilmek için mutlaka kolistine (polimiksin E) dirençli olması gerekir.



Şekil: Pseudomonasta tedavi

VİBRİO CHOLERA

Aerob, virgül şeklinde, tek polar flagellasıyla oldukça hareketli gram negatif basildir.



Şekil: V. cholera ve diğer vibriyolar

Patogenez

Kolera toksiniyle hastalık oluşturan bir etkindir.

Koleraanın ekzotoksini lizojenik bir bakteriyofaj (CTX faj) ile kodlanır.

V. cholerae toksini AB toksindir ve B (bağlanma) alt birimi ile barsak hücrelerinin GM1 gangliozit resptörlerine bağlanarak hücre içine girer.

Toksinin A (aktif) parçası aynı ETEC'nin labil toksininde olduğu gibi ADP ribozilasyonu aracılığıyla adenilat siklazı aktive ederek ATP'den siklik AMP (cAMP) oluşmasını sağlar. cAMP klorun hücre dışına çıkışını sağladığı gibi barsak lümeninden NaCl emilimini azalttığından **yüksek oranda sıvı barsak lümenine geçer. Ayrıca büyük miktarda bikarbonat ve potasyumda hücre dışına atılır.**

Ayrıca zonula occludens toksini (ZOT) adı verilen endotoksini ile intestinal permeabilitenin artmasını sağlar.

Klinik

Kuluçka süresi 1-4 gündür. Aniden ortaya çıkan bulantı-kusma, bol sıvı içeren ağrısız (tenezim olmaz) **pirinç yıkantı suyu görünümünde gaitayla birlikte kişi saatte 1 lt sıvı kaybeder.**

Kolera'da ateş olmaz (tifoid kolera hariç) ve invazif bir bakteri olmadığından kolera gaitasında lökosit ve eritrosit bulunmaz.

Hipoperfüzyona bağlı böbrek yetmezliği (akut tubuler nekroz) gelişmesine rağmen gaitayla atılıma bağlı olarak hipokalemi (hipopotasemi) vardır ve bikarbonat atılımına bağlı olarak metabolik asidoz ortaya çıkar (mortalite %40).

Hastalığı geçirenlerde salmonellada olduğu gibi safra kesesi taşıyıcılığı gelişebilir (genellikle El-tor tipi). Fakat bu taşıyıcılık genellikle 3-4 ayı geçmez. Kolera gravis koleraanın en ağır formudur.

Tanı

V. cholera alkali (pH: 8.5-9.5) ortamda iyi ürer. **Bu nedenle gaita örneklerinin transportu için Cary-Blair ve akalen peptonlu su kullanılır.** V. cholera oksidaz pozitif olmasıyla enterobacteriaceae ailesinde bulunan bakterilerden ayırt edilir. **Otoklavlanmadan hazırlanan TCBS (Thiosülfat-sitrat-bile salt-sükroz agar) besiyerinde sükrozu fermente eden V.**

cholera (sarı koloni) bu sayede *V. parahaemolyticus* ve *V. vulnificus*'dan ayırt edilir (yeşil koloni).

Vibrio cholera tanısında mikroskopik immobilizasyon testi kullanılabilir. Bu test özellikle salgın zamanlarında O1 veya O139 antiserumu damlatılarak hareketin durdurulması esasına dayanır.

Aeromonas, ampicilin katılmış kanlı agar besiyerinde tipik olarak geniş beta hemoliz zonu oluşturan koloniler yapar. Akut sulu ishalden (daha sık görülür), kronik dizanteriform ishale kadar değişen klinik tablolara neden olur. *Vibriostatik* bir ajan olan O/129'a dirençlidir.

Tedavi

Dehidratasyon ve elektrolit imbalansı en önemli sorundur. Bu nedenle tedavide **ilk yapılması gereken kaybedilen sıvı ve elektroliti yerine koymaktır.**

Çocuklarda ve erişkinde azitromisin ayrıca erişkinde alternatif olarak tetrasiklin (doksisisiklin) veya kinolonlar kullanılabilir.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ÖRNEKLERİNE YAKLAŞIM

Dışkının gram boyasıyla incelenmesi önerilmez, metilen mavisiyle boyanarak incelenebilir.

Dışkının mikroskopik incelemesinde "ok atar tarzda" hareket görülmesi durumunda bazik fuksin ile boyanarak *Campylobacter* açısından incelenebilir.

Barsak parazitlerinin dışkıda aralıklı olarak ve değişken sayıda atılması nedeniyle 10 gün içerisinde tercihen gün aşırı olacak şekilde 3 defa incelenmesi gerekir. Eküvyon ile alınan dışkı örneklerinden parazitolojik inceleme yapılmaz.

Gastroenterit Etkenleri

Kanlı ishal yapabilen etkenler (invazyon/sitotoksin/ inflamatuvar)	Sulu ishal yapan etkenler (non- invazyiv/ non-inflamatuvar)	Enterik ateş etkenleri: Sistemik enfeksiyon (Bakteriyemi)
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> Nontifoidal salmonella <i>Campylobacter jejuni</i> Yersinia enterocolitica <i>Clostridium difficile</i> Enteroinvaziv <i>E. coli</i> Enterohemorajik <i>E. coli</i> (O157:H7) <i>Shigella</i> spp. (basilli dizanteri) <i>Entamoeba histolytica</i> (amipli dizanteri) <i>Balantidium coli</i> (silyalı parazit)	<i>Vibrio cholera</i> <i>Clostridium perfringens</i> (8-16 sa) <i>Staphylococcus aureus</i> (1-6 sa) <i>Bacillus cereus</i> (1-6 sa) Enterotoksijenik <i>E. coli</i> <i>Giardia intestinalis</i> <i>Cryptosporidium parvum</i> (ARB +) <i>Cytopospora belli</i> (ARB +) <i>Cyclospora cayatanensis</i> (ARB +) <i>Microsporidia</i> (ARB +) Viral etkenler	<i>Salmonella</i> spp. <i>Yersinia</i> spp. <i>Campylobacter fetus</i>

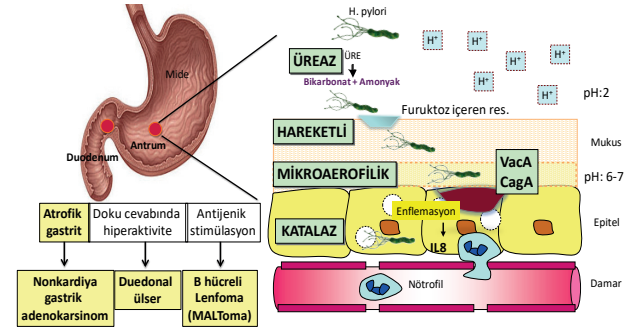
D grubunda bulunan ve laboratuvar tarafından bildiriminin yapılması gereken etkenler: *Campylobacter jejuni/ coli*, *Cryptosporidium* spp., Non tifoidal *Salmonella*, *Shigella* spp, EHEC, *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Listeria monocytogenes* ve *Chlamydia trachomatis*.

Sulu diyare (> 2 defa/ gün) veya dizanteriform ishal veya ateş (> 37.8 °C) bulunanlarda tedavi kinolon (örneğin siprofloksasin 750 mg tek doz veya 500 mg 1x1 3 gün) kullanılır, çocuklarda ve *Campylobacter* gastroenteriti şüphesinde ise azitromisin verilir.

HELICOBACTER PYLORI

H. pylori spiral şeklinde gram negatif basildir. ***H. pylori* üreazının pozitif olmasıyla *Campylobacter*den ayrılır.**

Üreaz enzimi en önemli virülans faktörüdür. Bu sayede üreyi bikarbonat ve amonyağa parçalayarak mide asit ortamından korunmaya çalışır.



Şekil: *H. pylori*'nin patogenezi

Klinik

- Nonülser dispepsi**
- Gastrit** (non eroziv tip B kronik gastrit). Özellikle antrum tutulur. Otoimmün hastalıklarda ise tip A gastrit görülür.
- Peptik ülser** (%100 duodenal ülser, %70 gastrik ülser). *H. pylori* ülserleri midenin diğer bölümlerine göre daha alkali olan antrum veya duodenumda görülür. Ülkemizde çocukluk çağlarında primer peptik ülserin en sık nedeni *H. pylori* enfeksiyonudur.
- Gastrik kanser**
- İntestinal metaplazi**
- Atrofik gastrit ve nonkardia gastrik adenokarsinom:** Cag A genotipine ait serotipler sorumlu tutuluyor.
- MALToma (Marjinal zon lenfoması):** Gastrik mukoza ile ilgili B hücre lenfoması. Gastrit zemininde gelişir ve gastritin tedavisiyle geriler.

Tanı

A. İnvaziv Yöntemler

Endoskopik biyopsi örneğinden;

- Kültür:** *H. pylori* kültürünün özgüllüğü yüksek olduğundan tanı için altın standart kabul edilir.
- Histopatolojik inceleme:** Premalign değişiklikler saptanabilir.
- Hızlı üreaz testi (Campylobacter-like organism (CLO) test)**
- Moleküler yöntemler**

B. İnvaziv Olmayan Yöntemler

- Üre nefes testi:** İşaretli üre bakterinin üreaz enzimi ile parçalanır ve oluşan işaretli CO₂ solunum havasında saptanabilir. Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. **Tedavinin başarısını ölçmek için kullanılan en yararlı yöntemdir ve tedaviden en az bir ay sonra bakılırsa doğru sonuç alınır.**
- Serolojik yöntemler:** IgG ve IgA enfeksiyon süresince artar ve tedavi edilmedikçe yüksek kalır. **Bu testler tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmamalıdır, çünkü antikor seviyesi tedaviden 6-12 ay sonra düşer.**
- Dışkıda antijen aranması**

Tedavi

Tedavi protokollerinin seçiminde en önemli faktör antibiyotik direncidir.

Üçlü tedavi: Omeprazol ve lansaprazol gibi proton pompa inhibitörleri PPI (2x1) + amoksisilin 1gr (2x1) + klaritromisin 500 mg (2x1) 7- 14 gün süreyle uygulanır.

CAMPYLOBACTER

Martı kanadı şeklinde gram negatif basil. **Mikroaerofiliktir, oksidaz ve katalaz testi pozitif**dir.

Medikal açıdan önemli olan üç tür tanımlanmıştır;

C. jejuni: ABD’de enfeksiyöz ishaller arasında en sık rastlanan etkindir (dizanteriform ishal).

C. fetus: Sistemik enfeksiyona neden olur.

Bulaş Yolları

Pastörize edilmemiş süt veya su kaynaklı salgınlar görülebilir. Sütün pastörize edilmesi ve suların klorlanması kontaminasyonu engeller. **Tavuk (nontifoidal salmonella gibi), kuş, sığır ve koyunların gastrointestinal sistem florasında** bulunur. C. jejuni 4°C’de haftalarca canlılığını korur.

Klinik

Campylobacter türleri arasında genellikle C. jejuni çocuklarda enterokolit yapar.

Diyareden yaklaşık 2-3 hafta sonra **Guillain-Barre sendromu gelişebilir (0:19 serotipi)**. Guillain Barr en sık Campylobacter jejuni enfeksiyonundan sonra görülür.

Campylobacter **Reiter sendromuna** neden olabilir; enfeksiyondan yaklaşık 4-6 hafta sonra gelişen servisit, uretrit ve artritle karakterizedir.

C. fetus immün yetmezlikli konakta bakteriyemi yapar. Diğer campylobacterlerden farklı olarak hücre duvarında kapsül benzeri bir S proteinine sahiptir.

Tanı

Mikroskopi: Gaitanın boyalı mikroskopik incelemesiyle **martı kanadı şeklinde görülür ve vakaların %30-50’ine tanı kanabilir**. Ayrıca gaita 2 saat içerisinde karanlık alan veya faz kontrast mikroskopuyla incelenirse tipik ok gibi kayma hareketi görülebilir.

Kültür: Mikroaerofilik ortamda (%5 O₂, %10 CO₂ ve %85 nitrojen) ürer.

Etkeni üretmek için selektif besiyerleri CCDA agar (charcoal, sefaperazon, deoxykolat agar) ve Skirrow besiyeri kullanılabilir.

Membran filtrasyon yöntemi ile izole edilebilir (duyarlılığı düşük). Küçük ve hareketli bir bakteri olduğundan 0.45 µm’lik por çaplı membran filtrelerden geçer.

Hippurat hidrolizinin pozitif olması ve 42 °C’de üreyebilmesi C. jejuni’yi diğer türlerden ayırır. H. pylori ise üreazının pozitif olmasıyla Campylobacterlerden ayrıt edilir.

Tedavi

Makrolitler (eritromisin, azitromisin) kullanılabilir. C. jejuni betalaktamaz üretir bu nedenle ampisilin, amoksisilin ve tükarsiline dirençlidir. Campylobacterde yüksek oranda kinolon direnci bulunmaktadır.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Küçük gram negatif kokobasildir. Polisakkarit kapsülü bulunan H. influenzae üst solunum yolu florasında bulunmamasına rağmen kapsülsüz türler nazofarinks florasında bulunur. **En virulan olan serotip b’dır ve invazif hastalıkların %90’ından sorumludur.**

Patogenez

Pili: Piliyle solunum epitel hücrelerine tutunur.

Kapsül (Poli ribitol fosfat): En önemli virülans faktörüdür ve antifagositik etki gösterdiği gibi invazyona katkıda bulunur. Bu nedenle invazif enfeksiyonların çoğu H. influenzae tip b ile meydana gelir.

Lipooligosakkarit (Endotoksin): Siliyer epitelde hasara neden olur fakat endotoksemi beklenen bir durum değildir. Ekzotoksini yoktur.

IgA proteaz: Mukozal IgA’yı parçalar.

Endotoksini Lipooligosakkarit yapısında olan bakteriler (O antijeni bulunmaz)

✦ **Neisseria spp., H. influenzae, H. ducreyi, Moraxella catarrhalis**

Klinik

H. influenzae tip b menenjit, epiglottit, artrit ve sellülide neden olur. **Epiglottitin (obstrüktif larenjit) en sık rastlanan etkenidir.** Akut başlangıçlı olup, yüksek ateşe neden olur, kişi toksik görünümündedir. Yan grafide şişmiş epiglota bağlı gelişen baş parmak işareti görülür. Çok hızlı ilerlediğinden çoğu vaka trakeostomiye gider.

Boğaz kültürü spazmi arttıracığından uygulanmaz. Tanıda en iyi örnek kan kültürüdür.

Aşı uygulamasından sonra epiglottid sıklığında azalma olmuştur.

Epiglottit ve Krup’un Özellikleri		
Özellik	Epiglottit	Krup (Laringotrakeobronşit)
En sık etken	Haemophilus influenzae tip b	Parainfluenza
Tutulum	Supraglottik	Subglottik
Yaş	2-6 yaş ve yetişkin	3 ay-3 yaş
Başlangıç	6-24 saat	24-72 saat
Tanı	Kan kültürü, grafide baş parmak işareti ve laringoskopi	Grafide kalem ucu şeklinde daralma
Havlar tarzda öksürük	Nadir	Sık
Kan tablosu	Lökosit	Normal
Tedavi	Hava yolunun açık tutulması, (IV) Ampisilin/sulbaktam, sefotaksim, seftriakson vb. penisiline alerjikse klindamisin.	Rasemik epinefrin, deksametazon ve nemli hava

Tanı

Kapsüllü suşların tanısında kapsül şişme reaksiyonu kullanılabilir. H. influenzae üreyebilmek için X faktörü (hem) ve V faktörüne (NAD) ihtiyaç duyar. Koyun kanlı agar besiyerinde NADaz aktivitesi nedeniyle NAD (V faktörü) bulunmaz. Koyun kanlı agarın 80°C’de kaynatılmasıyla elde edilen çikolataı agarda eritrositlerin parçalanmasıyla V faktörü açığa çıkar. Tavşan ve at kanında NADaz yoktur.

Üreyebilmek için;

H. influenzae ve H. haemolyticus X ve V faktörünün ihtiyaç duyar (H. haemolyticus süt- anne fenomeni göstermez, kendisi hemolitik olduğundan besiyerinde NAD salgılamına neden olur).

H. ducreyi sadece X faktörü ve H. parainfluenzae ile H. parahaemolyticus ise sadece V faktörüne ihtiyaç duyar.

Tüm hemofiluslar CO₂'den zengin ortamda iyi ürerler. H. influenza, kanlı agar besiyerine ekilen S. aureus'un beta hemoliz zonunda ürettiği için bu olaya süt anne fenomeni veya satellitizm adı verilir.

Eğer etken çikolataı agarda ürüyor, fakat kanlı ve EMB agarda üremiyorsa H. influenzae düşünülmelidir.

Tedavi

Bu nedenle empirik tedavide **üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilir (seftriakson ve sefotaksim)**. Menenjitte tedaviye hemen başlanmalıdır çünkü subdural ampiyem ve nörolojik komplikasyonlar sıktır. **Proflakside rifampin veya siprofloksasin kullanılır.**

GENİTAL ÜLSERE NEDEN OLAN VE/VEYA CİNSEL İLİŞKİYLE BULAŞAN ETKENLER

Genital ülser etkenleri					
Özellik	Sifiliz	Herpes	Şankroid Yumuşak şankr	Lenfogradüloz venereum	Granüloz inguinale
Etken	Treponema pallidum	HSV-2 veya HSV-1	Haemophilus ducreyi "do cry"	Chlamydia trachomatis	Klebsiella granulomatis
Ülser	Ağrısız	Ağrılı	Ağrılı	Ağrısız	Ağrısız
LAP	Sert (Ağrısız)	Yumuşak (ağrılı)	Yumuşak (ağrılı)	Sert (Ağrılı), oluk belirtisi	Yok (Pseudobubon)
Özellik	Karanlık alan mikroskopisi	İntranükleer inklüzyon ve multipl vezikül PCR ile viral DNA	Gr (-), X faktörüne ihtiyaç duyar. PCR'nin duyarlılığı yüksek	İntrasitoplazmik inklüzyon, lenf bezlerinde yıldız vari nekroz alanları, McCoy hücre kültürü, PCR	Makrofajların içinde Donovan cisimleri
Tedavi	Benzatin penisilin	Asiklovir	Seftriakson, Siprofloksasin, Azitromisin	Tetrasiklin	Tetrasiklin veya SXT

- En sık rastlanan genital ülser etkeni HSV'dir.
- En fazla cinsel ilişkiyle bulaşan etken HPV'dir.
- En fazla cinsel ilişkiyle bulaşan bakteri C. trachomatis'tir.

Vajinoz Etkenleri

Özellik	Normal	Candida	Trichomonas	Bakteriyel vajinoz
Etiyoloji	Laktobasiller dominanttır ve hidrojen peroksit salarak vajen pH'ını düşürür	En sık etken C. albicans	Trichomonas vaginalis	Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, bazı anaerob bakteriler (Mobiluncus, Prevotella ve Peptostreptococcus) kültürü yapılamayan bazı bakteriler.
Semptom	YOK	Vulvar kaşıntı ve irritasyon, dermatit ve fissür, eritemli vajinal epitel, beyaz kümelenmiş plaklar	Yeşil pürülan akıntı ve vulvar kaşıntı	Kötü kokulu Gri- beyaz homojen akıntı
pH	≤ 4.5	≤ 4.5 (Normal)	> 4.5	> 4.5
%10 KOH ilavesiyle balık kokusu	YOK	YOK	OLABİLİR	VAR
Mikroskopi	Laktobasiller ve epitel hücreleri	Lökosit, miçelyum veya pseudohif oluşturmuş C. albicans. Semptomatik hastalarda kültür %80 pozitifdir.	Lökosit, semptomatik hastaların %80'inde T. vaginalis'in flajellalı hareketli trofozoidleri görülür (monoksen parazit).	Clue cell* ve az lökosit var, laktobasiller bulunmaz. Gardnerella vajinozunda kültür tanı koydurmaz çünkü flora elemanıdır. Mobiluncusta hareketli gram negatif (variable) kıvrık basiller görülür.
Tedavi	Yok	Aseptomatik bireylerin tedavisi gerekmez. Vajinal antifungal + oral tek doz flukonazol ağır vakalarda intravajinal borik asit eklenebilir	Tedavide oral metranidazol verilir ve mutlaka partneriyle birlikte tedavi edilmelidir.	Oral veya vajinal metranidazol veya klindamisin

BORDETELLA

Bordetella pertussis boğmaca etkenidir. **Zorunlu aerob**, katalaz ve oksidaz pozitif, küçük gram negatif kokobasil.

Sadece insanlarda hastalık yapar ve damlacık enfeksiyonuyla bulaşır.

İnvazyon yapmadan sadece ekzotoksinleriyle hastalık oluşturan bir etkindir.

Anneden geçen antikorlar koruyucu olmadığından 6 aydan küçük çocuklar hastalığa yakalanabilir. En fazla RSV ile koenfeksiyon oluşturur.

Patogenez

Flamentöz hemaglutinin (protein yapıda pili) ve pertaktin: Dış membran proteinidir ve bakterinin siliyer epitel hücrelerine tutunmasını sağlar.

Pertusis toksini (5B-1A): Solunum epiteline en çok zarar veren toksindir.

ADP ribozilasyonuyla adenilat siklazı aktive eder.

Lipopolisakkarit: iki tanedir. Biri lipit A, diğeri Lipit x yapısında olup sitokin salınımına ve alternatif kompleman yolu aktivasyonuna neden olur. Aşının yan etkilerinden sorumludur.

	İnkübasyon	Katarl dönem	Paroksizmal dönem	Konvalesan dönem
Klinik	Septom yok	Nezle, non-pürülan konjunktivit, hafif öksürük ve düşük düzeyde ateş	Öksürük atakları, kusma, lenfositöz ve hipoglisemi	Komplikasyonlar Aspirayon pnömonisi (En sık ölüm nedeni, özellikle <6 ay) Malnütrisyon Ensefalopati
Tanı ve Tedavi	Pamuklu eküvyon ile örnek alınması önerilmez (B. pertussis, C. diphtheria ve N. gonorrhoeae)	Nazofarinks örneğinden PCR (Duyarlılığı yüksek)	Kültür (Özgüllüğü en yüksek)	Oral sekresyondan seroloji
	7-10 gün Max 21 gün	1-2 hafta	3-8 hafta	6-12 hafta

Şekil: Boğmacada klinik ve tanı

Tanı

En duyarlı tanı yöntemi PCR'dir. Direk floresan antikor ve PCR'in kullanılmadığı durumlarda kültür yapılabilir. Boğaz sürüntü örnekleri **Regan-Lowe şarkoal veya Bordet-Gengou** besiyerine ekilebilir.

Tedavi ve Korunma

DTaP aşısı 2, 4, 6, 18. ay ve 6 yaşında yapılır. **Asellüler toksoid aşıda flamentöz hemaglutinin, pertaktin (dış membran proteini), fimbria 2 ve 3 antijeni ile detoksifiye pertusis toksini bulunmaktadır. Bu aşıda lipopolisakkarit bulunmadığından ölüş aşıda görülen yan etkilere neden olmaz.**

Aşının kontraendike olduğu durum anafilaksi ve ensefalopati görülmesidir.

GRAMLA BOYANMAYAN BAKTERİLER

- Legionella pneumophila** safranin boyasını almadığı için
- Mycobacteriumlar** hücre duvarında lipit oranı yüksek (mikolik asit) olduğundan asido rezistan boyanır.
- Mycoplasma** ve **Ureaplasma'nın** hücre duvarı olmadığından gramla boyanmaz.
- Chlamydia** ve **Rickettsiya** zorunlu intrasellüler olduğundan giemza ile boyanabilir.
- Spiroketler:** Treponema, Leptospira ve Borrelia çok ince olduklarından karanlık alan mikroskopisiyle gösterilebilir.

LEGİONELLA

L. pneumophila nonfermenter, katalaz ve oksidaz pozitif pleomorfik basildir. Gramla boyanmaz (safranini almadığı için). Zorunlu aerob olup bir çok legionella türü polar flagellasıyla hareketlidir.

Nemli ortamlarda uzun süre canlı kaldığından klima, duş başlığı gibi sıcak su (50°C'de 30 dakika dayanır) sistemlerinin bulunduğu kaplıca vb. yerlerde aerosol yoluyla insanlara bulaşır.

Hayvan rezervuarı ve insandan-insana bulaş tespit edilmemiştir.

Virülans Faktörleri

En önemli virülans faktörü fagozom-lizozom füzyonunu engelleyerek makrofajların içinde yaşayabilmesidir. Ayrıca amiplerin (*Acanthamoeba* ve *Neogleria*) içinde de yaşayabilir. Legionellaya karşı temel konak savunma sistemi hücresel immün sistemdir.

Klinik

İmmünitesi sağlam konakta genellikle asemptomatiktir.

Semptomatik hastalık iki şekilde olur;

- Lejyoner hastalığı:** Genellikle **L. pneumophila serogrup tip 1 ile oluşur** (%80). 2-10 günlük inkübasyon döneminden sonra atipik pnömoni (ateş, halsizlik, kuru öksürük), majör konfüzyon ve sulu ishal gelişir. Hastada genellikle LDH seviyesinde yükselik, hipofosfatemi ve hiponatremi vardır. **Hiponatremi (< 130 mEq/L) önemli bir bulgu olup diğer pnömoni etkenlerine göre daha sık görülür. Akciğerlerde multilober konsolidasyon ve mikroapseler oluşur.**
- Pontiac ateşi:** 1-2 günlük inkübasyon süresinden sonra pnömoni olmadan grip benzeri semptomlarla karakterizedir.

Tanı

Mikroskopi: Balgamın gram boyasında nötrofiller gösterilmesine rağmen bakteri tespit edilemez (çünkü gramla boyanmaz). Klinik örneklerin mikroskobik tanısında dieter gümüş boyası veya direk floresan antikor testi kullanılabilir.

Kültür: Altın standarttır. Üremek için yüksek oranda **sistein ve demire** gereksinim gösterir. **Bu özellikler BCYE (buffered charcoal yeast extract) agarda mevcuttur.** Bu besiyerinde 3-5 günde küçük (1-3 mm) koloniler oluşturur. **L. pneumophila** hippurati hidrolize ettiğinden diğer türlerden ayırt edilir.

Üriner antijen testi: İdrarla atılan legionellaya özgü lipopolisakkarit antijenler tespit edilir. Özellikle **L. pneumophila serogrup tip 1** için duyarlı bir testtir. İmmün yetmezliklielerde bir sene süreyle üriner antijen tespit edilebilir.

Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAT): Solunum yolu örnekleri için en duyarlı yöntem olmakla birlikte doku örnekleri için kültür daha duyarlı bir yöntemdir.

Tedavi

Betalaktamaz salgıladığından ve betalaktam antibiyotikler makrofajların içine iyi giremediğinden **tedavide makrolitler veya kinolonlar kullanılır.**

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Zorunlu aerob, hareketsiz ve sporsuz bir bakteridir.

Niasin pozitif olması ve NAP testiyle (üremenin inhibisyonu) diğer türlerden ayırt edilir. Isıya duyarlı katalaz aktivitesine sahiptir (68 °C'de katalaz negatiftir).

Hayvan rezervuarı yoktur, insandan insana damlacık enfeksiyonu ($< 5 \mu$) ile bulaşır.

Genomik ve antijenik benzerlikleri (16S rRNA analiziyle) nedeniyle M. tüberkülozis kompleks içinde değerlendirilen bakteriler;

- M. tuberculosis (insan),
- M. africanum (insan),
- M. bovis (sığır-insan),
- M. microti (kemiciciler-insan),
- M. caprae
- M. canettii ve
- M. pinnipedii'dir.

Kompleks hidroforbik (lipitten zengin) bir hücre duvarına sahip olduğundan antibiyotiklere ve boyalara dirençlidir.

Kord faktör (trehaloz dimikolat) virülansla ilişkilidir, kord faktörü olmayan bakterilerin virülansı azalır. Granülom oluşumu ve bakterilerin birbirine paralel yerleşmesini sağlar.

Lipoarabinomannan ve sülfolipitler (yüzeyel glikolipit) fagozom-lizozom birleşmesini engelleyerek bakterinin hücre içinde yaşamasını sağlar.

Hücre duvarında bulunan Wax D en kuvvetli adjuvanlardan biridir bu nedenle BCG aşısı mesane tümörlerinin tedavisinde kullanılır. Hücrel immün sistemi nonspesifik uyarır.

Tüberkülozun doku hasarından sorumlu endo veya ekzotoksini yoktur.

PPD (pürifiye protein derivelere) veya Tüberkülin deri testi: Mycobacterium tuberculosis'in saflaştırılmış hücre duvarı

proteinlerine karşı gelişen gecikmiş tip hipersensitivite (tip IV) reaksiyonunu ölçen bir deri testidir. Pozitif PPD testi kişinin tüberküloz basiliyle karşılaştığını gösterir. Bu sırada hastalık bulunabilir veya bulunmayabilir.

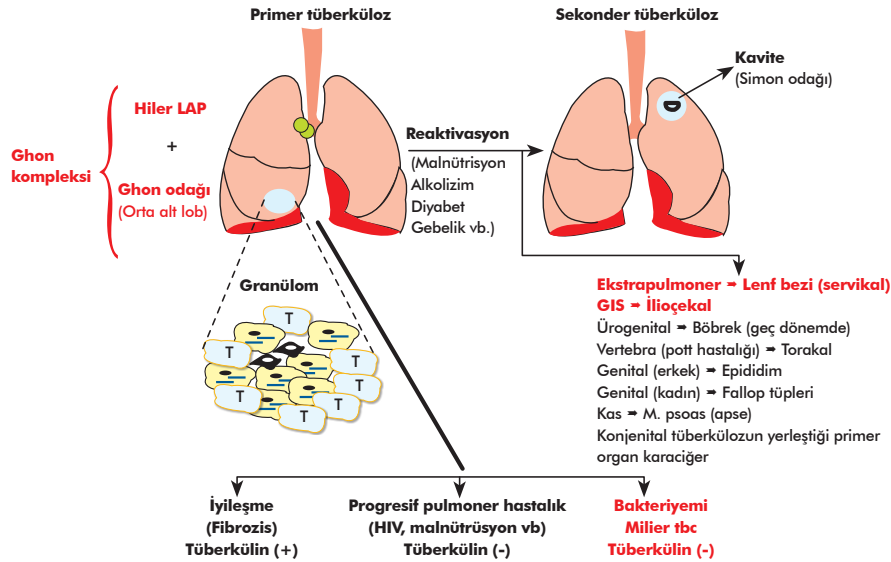
PPD yerine veya bir arada ELISA yöntemiyle tek serum örneğinde gama interferon seviyesini ölçen QuantiFERON-TB testi kullanılabilir. Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında kullanılan IGRA (interferon-gamma release assay) testlerinde ölçülen gama interferon tüberkülozun ESAT-6 (early secretory antigen target 6) ve CFP-10 (Kültür filtrat protein 10) antijenine karşı salınır.

Tüberküloza karşı vücut savunmasında primer olarak görev alan hücreler makrofajlar ve T lenfositleridir.

Kazeoz nekroz tüberküloz ve sistemik mantar (Histoplasma vb.) enfeksiyonlarında görülür. Bakteri apsesinde ise likefaksiyon nekrozu görülür.

Gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonu reenfeksiyon gelişimini engeller fakat tüberküloz basilleri kazeöz dokudaki makrofajların içinde dormant (bakterinin metabolizmasını minimuma indirerek canlı kalması) halde yıllarca canlı kalabilir.

Primer enfeksiyonda kazeifikasyon nekrozu (peynirimsi) ve fibrozis görülür fakat kavite görülmez. Bu nedenle balgamda basil çok nadiren gösterilebilir. Büyüyen lenf bezlerinin bronşa bası yapması orta lob ateletazisinin gelişmesine neden olur. **Primer akciğer tüberkülozunun en sık rastlanan immünolojik (nonenfeksiyöz) komplikasyonu eritema nodosum'dur (tibiya ve ulna'nın ekstansör yüzlerinde ağrılı nodül).** Fliktenli reaktivasyon tüberkülozu en sık üst lobun apikal posterior segmentini ve bunu takiben alt lobun superior segmentini tutar.



Şekil: Tüberküloz kliniği

Tüberkülozda Steroid Endikasyonları

1. Zar tüberkülozları (Menenjit, perikardit vb.)
2. Obstrüktif lenfadenopati (Özellikle lenf bezlerinin basısına bağlı gelişen bronşiyal obstrüksiyon durumunda kullanılır)
3. Adrenal yetmezlik (Tüberküloz ve histoplasmosiste eksikliği yerine koymak için)
4. Miliyer tüberküloz tedavisinde ilaçlara karşı meydana gelen hipersensitiviteyi engellemek için steroid kullanılabilir. Miliyer tüberkülozda göz dibinde saptanabilen (%30) koroidal tüberkül tanı koydurucudur.

Tüberküloz Menenjit

Tüberküloz, H. influenza menenjitinde olduğu gibi bazal menenjit yapar ve kafa çiftleride tutulur (özellikle 6. sinir). **BOS'ta hakim hücre lenfosit olduğundan viral menenjitlerle karışır fakat tüberküloz menenjit tatsız tuzsuz menenjit oluşturmazna rağmen (glukoz < 40 mg/dl, protein yüksek) viral menenjitlerde glukoz konsantrasyonu normaldir (40-80 mg/dl).** Ayrıca tüberküloz menenjitte BOS etüvde bekletildiğinde fibrin ağı gelişir. **Brusella menenjitinde olduğu gibi BOS'ta ADA artmıştır.** Asidorezistan basil görölme ihtimali %10- 20, kültür pozitifliği %40- 80 civarındadır. PPD deri testi genellikle negatiftir.

Tüberküloz Perikardit

Tüberküloz hemorajik perikardite neden olur virüsler ise fibrinöz perikardit yapar. Tüberküloz perikardit, yapışıklıklara neden olabileceğinden steroid kullanma endikasyonu vardır. Steroid tüberküloz perikarditte akut iyileşmeye neden olur.

Deri Tüberkülozu

Lupus vulgaris en sık görülen deri tüberkülozu formu olup endojen reenfeksiyon sonucunda gelişir.

En sık başta lokalize olur. Lupom adı verilen tüberküllerin üzerine bir lam ile bastırılacak olursa (vitrepresyon veya diaskopi), elma jölesine benzer bir biçimde mat sarı bir renk aldıkları gözlenir ve bu bulgu lupus vulgaris için patognomoniktir. Olguların % 10'unda skuamöz hücreli epitelyoma gelişebilir.

Histopatolojik incelemede tüberküloz basilinin en az görüldüğü deri tüberkülozu formudur.

HIV Enfeksiyonu ve Tüberküloz		
Özellik	Erken HIV enfeksiyonu	Geç HIV enfeksiyonu
Tüberkülin testi (PPD)	Genellikle pozitif	Genellikle negatif
Pulmoner tutulum	Üst lob	Orta ve alt lob
Kavitasyon	Sıklıkla var	Tipik olarak yok
Lenfadenopati	Sıklıkla var	Genellikle var
Ekstrapulmoner tutulum	%10- 15	%50

Tanı: Klinik örnekler Ziehl-Neelsen ve Kinyoun boyama yöntemiyle (ısıt işlem yok) ışık mikroskopunda veya en duyarlı yöntem olan auramin-rodamin'le boyanarak floresan mikroskopunda incelenir.

Balgamda 10⁶/ml basil varsa mikroskopun yüzük objektifinde her sahada bir basil görülür.

Mikobakterilerin izolasyonunda kullanılan başlıca besiyerleri;

1. Yumurta bazlı olanlar: Löwenstein-Jensen besiyeri (diğer mikroorganizmaları inhibe etmek için malaşit yeşili vardır, agar bulunmaz), Petragnani, American Thoracic Society (ATS) ve Ogawa besiyeri. Difteri tanısında kullanılan Löffler besiyeri yumurta bazlı besiyeridir.
2. Agar bazlı olanlar: Middlebrook 7H10, 7H11

3. Hızlı kültür sistemleri (2-3 hafta): BACTEC ve BACTEC MIGIT 960 gibi sistemlerde Middlebrook 7H9 sıvı besiyeri kullanılarak bakterinin üremesi sonucunda tükenen oksijen nedeniyle UV ışığına bağlı oluşan floresan ışımaya ölçülür.

Mikrobakterilerde Runyon Sınıflaması		
Runyon sınıflaması	Gruplara örnek	Önemli Özellik
1. Fotokromojen (Işık varlığında pigment)	M. marinum (30 °C'de)	Yüzme havuzu granülomu etkeni
	M. kansasii	MAC gibi
2. Skotokromojen (Işık varlığında ve karanlıkta pigment)	M. scrofulaceum	Çocuklarda grananülomatöz servikal LAP'ın en sık etkenidir. Tedavi cerrahidir.
	M. xenopi (42 °C'de)	Sıcak su tanklarından kaynaklanan hastane enfeksiyonları
3. Nonkromojen (Pigment oluşturmaz)	M. avium intracellulare kompleks (MAC) ve M. tuberculosis	AIDS hastalarında CD4 T lenfosit < 100 MAC: GIS, pulmoner ve dissemine enfeksiyon.
	M. haemophilum	Ciltte nodül (granülom) oluşturur. 30 C'de ve demir varlığında ürer (çikolataı agar).
4. Hızlı üreme (≤ 7 gün) (NONKROMOJEN)	M. fortuitum chelonae	MacConkey agarda ürer. Özellikle kapak ve kalça protezi olanlarda subkutan apseye neden olur.
	M. smegmatis	Sünnet derisinde bulunur

Primer Antitüberküloz İlaçlar

İzoniiazid, rifampisin, etambutol, pirazinamid (pirazinamid türevi morfozinamid) ve streptomisin.

Etambutol hariç primer anti tüberküloz ilaçlardan izoniiazit, rifampin, rifabutin ve pirazinamidin en sık rastlanan yan etkisi hepatotoksitedir (akut toksik hepatit). Bu ilaçlar içinde akut toksik hepatite neden olma ihtimali en belirgin olan ilaç pirazinamittir.

Çoklu ilaca dirençli tüberküloz diyebilmek için mutlaka izoniiazit ve rifampisin direncinin olması gerekir.

Genişlemiş (extensively drug resistant) ilaç direnci ise; INH + Rifampin + kinolonlardan biri + amikasin/kanamisin/kapreomisininden birine direnç durumudur.

Streptomisin kaviteye en etkili ilaçtır. Hücre içi dormant basillere en etkili olanı pirazinamid'dir.

Primer Antitüberküloz İlaçların Özellikleri				
Antibiyotik	Etki türü	Etki mekanizması	Direnç gelişimi	Bazı önemli özellikler
Izoniiazit (INH)	Bakterisid	Mikolik asit sentezini inhibe eder	Bakterinin KATALAZ-PEROKSİDAZ enziminde mutasyon (INH'ı aktif metabolitine dönüştüren enzim) KatG geni.	PROFLAKSİDE kullanılır. KONVÜLSİYON eşğini düşürür. Yavaş asetilleyicilerde PERİFERİK NÖROPATİ (Pridoksin-B6) ve SLE yapıcı etki artır. Hızlı asetilleyicilerde N-ASETİL TRANSFERAZ ile monoasetilhidrazine dönüşür ve HEPATOTOKSİK etki artır. Ayrıca kolestatik hepatit, G6PD eksikliğinde hemolitik anemi ve sideroblastik anemi yapar.
Rifampisin	Bakterisid	DNA BAĞIMLI RNA POLİMERAZ İNHİBİSYONU	DNA bağımlı RNA polimerazın b subünitini kodlayan gende mutasyon (pro B)	En önemli komplikasyon kolestatik hepatittir. Vücut sıvılarını portakal rengine boyar. Rifampin ve griseofulvin p450 enzimini aktive ederken izoniiazit inhibe eder. O nedenle rifampin bazı ilaçların kan düzeyini düşürür (OK, OAK, OAD-nonN-TT, kalsinörin inh). İnfluenza benzeri bulgular ve hafif zincir proteinüriye neden olur.
Etambutol	Bakteriyo-statik	Arabinogalakattan sentezini inhibe eder	Arabinozil transferaz enzimini kodlayan gende mutasyon	Optik nörit (retrobulber nörit) yeşil kırmızı renk körlüğü ve optik atrofi yapar.
Pirazinamid	Bakterisid	Yağ asiti sentetaz enzim inhibisyonu ve mikolik asit sentezinin inhibisyonu	Bakteriyel amidaz enzimini kodlayan gende mutasyon	Nikotinamidin sentetik derivativesidir. Hücre içi dormant basillere en etkili ilaç (Asit pH'da etkilidir) M. bovis pirazinamide doğal dirençlidir. Hiperürisemi ve hepatit yapar. Nongut poliartralji

OK: oral kontraseptif, **OAK:** oral antikoagülan, **OAD:** oral antidiyabetik, **TT:** Ters transkriptaz,

Not: M. tuberculosis'te gelişen ilaç direnci kromozomaldır, çünkü bakterinin plazmidı yoktur.

Tedavi 6 yada 9 ay süreyle uygulanır ilk iki ay rifampisin + izoniyazit + etambutol + pirazinamid (veya streptomisin) ve geri kalan aylarda rifampisin + izoniyazit ile devam edilir.

Korunma

BCG aşısı, *M. bovis* suşundan elde edilen ve ülkemizde 2. ayda intradermal uygulanan canlı bir aşıdır. Aşının koruyuculuğu %0-80 arasında değişir. Aşının çocuklarda menenjit ve miliyer tüberküloz gelişimini engellediği gösterilmiştir. BCG aşısı hücrel immün sistemi nonspesifik uyatabildiği için mesane kanserlerinin tedavisinde intravezikal uygulanabilir Aşıya bağlı granülomatöz sistit gelişebilir. İmmünyetmezliklerde (AIDS vb.) BCG aşısı kontrendikedir.

NON-TÜBERKÜLOZ MİKOBAKTERİLER (NTM) MYCOBACTERIA OTHER THAN TUBERCULOSIS (MOTT)

Atipik mikobakteri, *Legionella* ve *Nocardia* enfeksiyonu geçiren kişilerde solunum yolu izolasyonuna ihtiyaç yoktur.

Atipik mikobakteriye karşı konağın gösterdiği temel yanıt non-kazeifiye granülomdur.

MYCOBACTERIUM LEPRAE (HANSEN BASILI)

Burun sekresyonlarıyla ve cilt lezyonlarıyla uzun süreli temas **sonucunda** bulaşır.

Lepra diğer mikobakterilerden farklı olarak kültürde üretilmez.

M. Lepra Kliniği	
Tüberküloid Lepra	Lepramatöz Lepra
Hücrel bağışıklık normal	Hücrel bağışıklık zayıf
İmmünglobülinler normal	Hipergammaglobülinemi
Tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonu	Tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonu
En hafif form	En ağır form
Lepromin cilt testi (+)	Lepromin cilt testi (-)
Langhans tipi dev hücre (+)	Langhans dev hücresi (-)
Köpük hücresi (-)	Köpük hücresi (+)
Eritema nodosum leprosum yok	Eritema nodosum leprosum var (tip 2 reaksiyon, tedavi talidomit)
Klinik: Hipoestezi ile birlikte hipopigmente alanlar	Klinik: Kaşlarda dökülme, trilobe burun, aslan yüzü ve aslan pençesi el

Eritema nodosum gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu (tip 4) sonucunda ortaya çıkar. Fakat lepramatöz leprada görülen eritema nodosum leprosum ise tip 2 aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Eritema nodosum'un en fazla görüldüğü enfeksiyon Streptokok enfeksiyonlarıdır. Lenfomalar içinde Hodgkin, lösemiler içinde akut myelositer lösemide daha sık görülür. Karakteristik histolojik bulgusu vaskülit olmadan septal pannikülitin görülmesidir.

Tedavi

Dapson (PABA analogudur, methemoglobinemi yapar) ve rifampin kullanılır. Lepramatöz formda klofazimin tedaviye eklenir. Yavaş replike olduğundan tedavi en az 2 yıl uygulanmalıdır. Dapson ve benzokain methemoglobinemi yapar.

Whipple hastağı, MAC enfeksiyonu, Malakoplaki (özellikle immün yetmezliklerde genitoüriner sistemde görülür), alfa 1 antitripsin eksikliği ve pulmoner alveolar proteinozisde PAS (+) görüntü vardır.

Whipple hastalığının etkeni *Tropheryma whippelli* (Gram pozitif basıl)'dir. Lamina propria ve mezenter lenf bezlerinde PAS (+) köpüksü makrofajlar görülür. PAS pozitif boyanmasının nedeni histiositlerde bulunan lizozomların içerdiği basilliform cisimlerdir. Major kriterleri; Kronik ishal (> 1ay ve 3 defa/gün), artropati ve abdominal ağrıdır. En sık ince barsakları tutar. *Tropheryma whippelli* tanısında en sık kullanılan yöntem PCR ile nükleik asit tespittir.

MAC tedavisinde kullanılan temel ilaç klaritromisindir. Klaritromisinle birlikte rifabutin (rifampin derivesi), etambutol veya siprofloksasin kullanılabilir. Rifampin ve izoniyazit tedavide kullanılmaz.

MYCOPLASMA VE UREAPLASMA

M. pneumoniae (Eaton ajanı) atipik pnömoni, *M. hominis* ve *Ureaplasma urealyticum* (üreyi parçalar) ürogenital enfeksiyona neden olur.

Mycoplasma ve Ureaplasma'nın Özellikleri

- Hücre duvarı ve mezozomu yoktur.
- Hücre zarı sterol içerir ve üç katmanlıdır. Bu nedenle üretilmek için besiyerine kolesterol katılmalıdır.
- Doğada serbest yaşayan en küçük bakteri (0.1-0.3 µm)'dir. Bu nedenle *Campylobacter* ve virüsler gibi membran filtrelerden (0.45 µm por çaplı) geçer.
- Hücre duvarı olmadığı için gram boyasıyla boyanmaz, incelemek için farklı yöntemler kullanılır (karanlık alan mikroskopisi ve Giemsa boyama gibi).
- Hücre duvarı olmadığı için Beta laktam antibiyotikler etkisizdir. Tedavide eritromisin veya tetrasiklin kullanılır (*M. hominis* eritromisine dirençli).
- Fakültatif anaerobtur fakat *M. pneumoniae* zorunlu aerobtur.
- İkiye bölünerek çoğalır. Bölünme zamanı uzun (1-6 saat) olduğundan yavaş ürer.
- Besiyerinde büyütle görülen küçük L tipi koloniler (sahanda yumurta görüntüsü) oluşturur. L formu bakterilerden en önemli farkı mikoplazmanın hücre duvarında sterol bulunması ve L formların uygun şartlarda tekrar hücre duvarı oluşturabilmesidir.

Klinik

***Mycoplasma pneumoniae* primer atipik pnömonin en sık rastlanan etkenidir.** Ayrıca toplumdan kazanılmış pnömonilerin (%10-30) en sık rastlanan ikinci etkindir (en sık etken *S. pneumoniae*).

Genellikle okul çağındaki çocuklarda ve genç erişkinlerde rastlanır (5-20 yaş).

Endemik ve epidemik olabilir.

Mycoplasma'ya bağlı pnömoni asemptomatik olabileceği gibi 1-3 haftalık inkübasyon döneminden sonra genellikle grip benzeri semptomlarla başlar. Subfebril ateş (< 39 °C), inatçı nonprodüktif öksürük, baş ve boğaz ağrısı görülebilir.

Balgamın gram boyasında nadir PNL görülmesine rağmen bakteri gösterilemez. Semptomlar oldukça siliktir bu nedenle çoğu vaka hastalığı ayakta geçirir (yürüyen pnömoni). Lökosit sayısı normal veya hafif yükselmiştir.

Dinleme bulgusu genellikle yoktur fakat akciğer grafisi oldukça değişkendir. İnterstiyel pnömoni, yama tarzında infiltrasyonlar, hiler LAP ve nekrotizan bronşiolit bulunabilir (lober tutulum olmaz).

Kalıcı bağışıklık bırakmaz ve reenfeksiyon sık görülür.

Ureaplasma urealyticum ve Mycoplasma hominis nongonokoksik üretrite neden olduğu gibi ureaplasma ayrıca prematürelde bronkopulmoner displazi yapar.

Komplikasyonlar

Büllöz miringit ve otitis media

Faranjit

Reynoud fenomeni

Eritema multiforme major (en sık HSV enfeksiyonunda görülür).

Soğuk antikorlu otoimmün hemolitik anemi, paroksizmal soğuk hemoglobinüri (antijen-antikor reaksiyonu sonucunda meydana gelir), SSS (menenjit vb), oküler ve nörolojik (nörit) komplikasyonlara neden olabilir.

Tanı

Kültür: Mycoplazmalar diğer bakterilerden farklı olarak hücre zarında sterol bulundurur **bu nedenle üremesi için besiyerine kolesterol (hayvan serumu) katılmalıdır. Eaton's agarda sahanda yumurta görünümünde koloniler oluşur.**

Seroloji: Serolojik olarak en fazla kullanılan yöntem kompleman fiksasyon testidir.

Semptomatik dönemde M. pneumoniae tanısını desteklemek için soğuk aglutinasyon testi yapılabilir (%60 +). Bu test eritrositi antijenlerine karşı meydana gelen otoimmün Ig M antikorlarının soğukta (4 °C) eritrositleri aglutine etmesi esasına dayanır (>1/64 anlamlı).

Kültür geç sonuçlandığından ve seroloji güvenilir sonuç vermediğinden **tanıda en yararlı yöntem moleküler yöntemler (PCR vb)'dir.**

Tedavi

Makrolitler, kinolonlar veya tetrasiklinler kullanılır.

CHLAMYDIA (CHLAMYDOPHILA)

ATP sentezleyemediği için (enerji-bağımlı) zorunlu hücre içi bakterisidir. Bu özelliğinden dolayı önceleri virüs olarak düşünülmüştür.

Tipik bir peptidoglikan tabakaya sahip değildir. Hücre duvarında N-asetil muramik asit yoktur.

Tip 3 sekresyon sistemi vardır.

Chlamydia trachomatis'in iki farklı yapısal formu vardır.

Elementer cisimcik: Enfektif partiküldür. Peptidoglikanı bulunmaz. Çok küçük olmasına rağmen dış ortam şartlarına dayanıklı olup bakteri sporunun analogu kabul edilebilir ve metabolik olarak inaktiftir.

Retiküler cisimcik: Replikasyon alan partiküldür ve metabolik olarak aktiftir.

Intrasitoplazmik inklüzyon oluşur.

Chlamydophila'ların Özellikleri

	C. trachomatis	C. pneumoniae (TWAR)	C. psittaci
Bulaş	Seksüel, perinatal ve direk temas	Solunum yolu	Kuş gübresinin solunması
Hastalık	A, B, Ba, C; Trachom L1, L2, L3; Lenfogradülar venerum ve perinaund okologlandüler konjuktivit D-K; Non gonokoksik üretrit (en sık etken), servisit, PID, infantil pnömoni neonatal konjuktivit (5. günden sonra) ve inklüzyon konjuktiviti	Atipik pnömoni, ateroskleroz Myokard enfarktüsü veya koroner kalp hastalığı (?)	Atipik pnömoni (Psittakoz veya ornithoz)
Serovar sayısı	15	1	> 4
Plazmid DNA'sı	Var	Yok	Var
Inklüzyon cisimlerinin özelliği	Tek ve periplazmik	Çok sayıda, periplazmik	Çok sayıda, periplazmik
İyodinle (lugol) boyanan glikojen içeren inklüzyon cisimleri	Var	Yok	Yok
Sülfonamidlere	Duyarlı	Dirençli	Dirençli
Tanı	Giemza ve IFA ile epitel hücrelerinde intrastoplazmik inklüzyon cisimleri ve McCoy hücre kültürü	Seroloji	Seroloji (MIF IgM)
Tedavi	Tetrasiklin veya Makrolit	Tetrasiklin	Tetrasiklin

Perinaund okologlandüler konjuktivit (POS): Unilateral granümatöz konjuktivitin bir varyantıdır ve preauriküler veya submandibüler lenfadenopati ile birliktelik gösterir. POS en sık kedi tırmığı hastalığında (Bartonella hensellae) görülür.

Neonatal enfeksiyonlar: C. trachomatis annenin doğum kanalından bulaşarak yenidoğanda **inklüzyon konjuktiviti (1/4) ve pnömoniye (1/5) neden olabilir.**

- **Neonatal Pnömoni (Afebril):** Genellikle doğumdan 1-3 hafta sonra rinitle başlar. **Taşıpneyle birlikte karakteristik olarak ateşin olmadığı paroksizmal kuru öksürük ve eozinofili ile karakterizedir. Lökosit sayısı normaldir.**

- **Neonatal Konjuktivit: 5-12 günlük inkübasyon döneminden sonra hiperemi ve pürülan akıntı gelişir.** Tedavi edilmezse (eritromisin) mikropannus, korneal ve konjuktival nedbe gelişir.

Chlamydia reaktif artrit (konjuktivit, anterior uveit, üretrit, artrit ve mukokütanöz lezyonlar) en sık rastlanan etkenidir. Tedavide tetrasiklin ve hamilelerde eritromisin kullanılır.

Akıntı ile başlar ve tipik olarak bilateralidir. Tip 1 hipersensitivite reaksiyonudur ve LAP genellikle beklenmez.

KERATİT ETKENLERİ

Keratitlerin en sık rastlanan bakteriyel etkeni *Staphylococcus aureus*'tur.

Kontakt lenzle ilişkili keratit etkenleri

***Pseudomonas* (en sık):** İnfiltratif ve/veya ülseratiftir.

***Acanthamoeba* (amip):** 360° veya parasentral stromal halka şeklinde infiltrasyon karakteristiktir. Oldukça ağırdır. Yüzücülerde pürülan olmayan folliküler konjunktivite neden olabilir.

Nocardia brasiliensis

***Mycobacterium fortuitum chelonae*:** MacConkey agarda ürer ve 7. günden önce ürer.

***Fusarium solani*:** 45 derece açıyla dallanan septalı hifler ve muz şeklinde makrosporlar görülür.

Tanı

Enerji bağımlı olduğundan sadece canlı hücre kültüründe (MacKoy hücre kültürleri, embriyonlu yumurta sarı kesesi) üretilir.

Özellikle neonatal pnömoni, LGV ve *C. psittaci* tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir serolojik tanı yöntemi olan Mikroimmünofloresan testi (MIF testi) ile IgM antikorları gösterilebilir ($\geq 1/32$). DFA (direk floresan antikor) ve ELISA ile antijen tespiti konjunktivit ve neonatal pnömoni tanısında kullanılabilir.

En duyarlı tanı yöntemi ve altın standart yöntem (1- 10 Elementer cisim tespit edilebilir) nükleik asit tespit yöntemidir.

Tedavi

Trahomda tek doz azitromisin, komplike olmamış üriner enfeksiyonlarda azitromisin veya doksisisiklin 7 gün süreyle kullanılır.

RİKETSİYA

Gram negatif hücre duvarı yapısına sahip küçük pleomorfik kokobasillerdir.

Gram'la boyanmaz. Giemsa (mavi), macchiavello (kırmızı), gimenez (pembe-mor) ve akridin-oranj (floresan boya) ile boyanabilir.

Klamidya kendi ATP sini üretemez fakat Riketsiya ATP üretmesine rağmen bu yeterli düzeyde olmadığından (oksidatif fosforilasyon düzeyi düşük) konak hücrenin ATP'sini kullanır.

Rickettsiaceae ailesi içinde birkaç cins yer almaktadır:

Bartonella: Siper ateşi etkeni Bartonella (siper ateşi etkeni) ise diğer riketsiyalardan farklı olarak zengin yapay besiyerlerinde üretilir.

Farklı türler hücrenin farklı bölgelerinde çoğalır. **Tifüs grubu sitoplazmada, benekli ateş grubu çekirdekte, Coxiella ise sitoplazmik vakuollerde çoğalır.**

Patogenez

Zorunlu intrasellüler: Bu nedenle immün sistemden kaçır.

Vaskülit: Damar endotel hücrelerinde çoğalarak hücreleri tahrip eder ve bu nedenle temel lezyon vaskülittir. Vaskülite bağlı kan damarlarından kaçak sonucunda hipovolemi ve hipoproteinemiyeye neden olduğu için doku perfüzyonu bozulur.

RİKETSİA PROWAZEKİ

Epidemik tifüs etkeni olup en ağır riketsiyozdur. İnsan bitinin (*Pediculus humanus*) dışkıyla atılan riketsiyaların derideki çatlaklardan girmesiyle bulaşır. Diğer riketsiyalardan farklı olarak primer rezervuar insan'dır.

Yüksek ateş, fotofobi, konjunktivit, makülopapüler döküntü görülür. Döküntü el ayası ve ayak tabanında görülmez bu nedenle diğer riketsiyalardan ve sifilizden ayrılır. Ayrıca döküntü basmakla solar. Bilinç bulanıktır (tifos=bulanıklık, sis). **Damar çevresinde Fraenkel nodülleri karakteristiktir.**

Brill Zinzer hastalığı epidemik tifüs geçirip iyileşen kimselerde 10-20 yıl sonra hastalığın nüksetmesidir. Bu hastalar bit yoluyla hastalığı bulaştırabilir.

Riketsiyaların Özellikleri

Etken	Hastalık	Bulaş	Döküntü
Tifüs grubu (Sitoplazmada çoğalır). Döküntü sentrifugal (gövdeden ekstremitelere yayılır)			
<i>R. prowazekii</i>	Epidemik tifüs	İnsan Biti	Maküler
<i>R. typhi</i>	Endemik tifüs	Fare Piresi	Makülopapüler
Benekli ateş grubu (Çekirdekte çoğalır). Döküntü sentripedal (ekstremiteden gövdeye)			
<i>R. rickettsii</i> (ABD'de en sık)	Kayalık dağlar benekli ateşi	Kene (Dermacentor- Köpek kenesi)	Maküler**
<i>R. akari</i>	Riketsiya çiçeği	Ev akarı	Yaygın papüloveziküler
<i>R. conori</i>	Akdeniz benekli ateşi	Kene	Makülopapüler**
Diğer (genellikle döküntü görülmez)			
<i>Coxiella burnetti</i> (sitoplazmik vakuolde)	Q ateşi	Süt ve solunum yolu	-
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Ehrlichiosis	Kene	-
<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Çalılık ateşi	Mayt	Makülopapüler

**Kenenin ısırığı yerde siyah renkli eskar (Tache noire) gelişir.

COXIELLA BURNETTI

Q humması ve Q ateşi etkenidir.

Küçük hücreli (dış ortama ve kimyasallara dayanıklı) varyant ve büyük hücreli (metabolik olarak aktif) varyant olmak üzere iki adet yapısal formu vardır.

Endospor benzeri bir yapıya sahip olduğundan, kuruluğa ve pastörizasyona dayanıklıdır. **Bu nedenle süt ve süt ürünleri veya solumun yoluyla bulaşabilir.**

Solumun yoluyla <10 bakterinin alınması enfeksiyonun gelişmesi için yeterli görüldüğünden mutlaka biyogüvenlik kabinlerinde çalışılmalıdır.

En sık rastlanan klinik form pnömonidir. Akut enfeksiyon atipik pnömoniye neden olur. Hastaların yarısında diffüz granüloamatöz hepatit bulunur. Kronik enfeksiyon subakut endokartide (genellikle hasarlı kapakta) neden olur. Riketsiyalardan farklı olarak döküntü görülmez ve Weil felix testi negatiftir.

Tanıda en duyarlı yöntem PCR'dir. Fakat serolojik yöntemler (faz1 ve faz2 antijeni)'de tanıda kullanılabilir.

Tedavide tetrasiklin, (ilk tercih) rifampisin, kinolonlar ve trimetoprim-sülfametaksazol kullanılır.

BARTONELLA (ESKİ ADI ROCHALİMAEA)

Intrasellüler olmayıp perisellüler riketsiya diye bilinir. Riketsiyaların aksine sentetik (Çikolatalı agar vb.) besiyerinde üretilir. Kedi/ köpek ısırığı, tırmığı veya vücut bitleriyle bulaşabilir.

Septisemi: Etken Bartonella henselae ve Bartonella quintana'dır. Makülopapüler döküntüyle beraber veya döküntüsüz, 40 °C'ye çıkabilen periyodik ateş (5 gün) görülür. Özgün belirti tibiya üzerine yerleşmiş ağrıdır. Hastalık genellikle selim seyirlidir.

Siper ateşi: Etken Bartonella quintana'dır. Vücut bitleriyle bulaşır.

Kedi tırmığı hastalığı: Etken Bartonella henselae'dir. Epitrokleer lenf bezleri şişmiştir ve lenfadeniti süpüratif (nötrofil) ve granüloamatöz (pyogranüloamatöz). Warthin-Starry gümüş boyasıyla lenf bezlerinde basil gösterilebilir. Kesin tanı kültürde bakterinin üretilmesiyle konur. Üreyebilmesi için oldukça nemli (>40%) ve CO₂'den zengin bir ortam ister.

Baziler anjiomatozis: Etken Bartonella henselae ve Bartonella quintana'dır. AIDS'li hastalarda deri lezyonları kaposi sarkomuyla karışır. Kesin tanı biyopsidir. Baziler anjiomatozis'te damar endotelinde nötrofil + granülom, kaposi sarkomunda mekik şeklinde hücreler ve lenfositler görülür.

Sağlıklı bireyler tedaviye gerek kalmadan iyileşir. **Ağır vakalarda ve immün yetmezliklilerde doksisisiklin ve makrolitler kullanılabilir.**

EHRİCHİA CHAFFEENSİS (MONOSİTİK) VE EHRİCHİA PHAGOCYTOPHİLA (GRANÜLOSİTİK-NÖTROFİL)

Kenenin ısırmasıyla bulaşır. Ehrlichia'da döküntü olmaz. Küçük gram negatif zorunlu intrasellüler bir bakteridir. Bakterinin elementer ve retiküler cisim diye bilinen iki morfolojik formu vardır. Lökositler içinde oluşturduğu intrastoplazmik morulalar dut şeklinde yapılar olup oldukça tipiktir. Tedavide tetrasiklinler kullanılır.

Tanı

Mikroskopi ve kültür: Riketsiyalar gramla boyanmaz (peptidoglikan çok ince), giemza veya gimenez boyasıyla boyanabilir. Sadece canlı hücre sistemlerinde (hücre kültürleri, embriyonlu yumurta sarı kesesi) üretilir.

Tanıda en sık kullanılan yöntem mikroimmüno floresan (MIF) testiyle antikor aranmasıdır (dış membran ve LPS antijenine karşı gelişen antikorlar). Duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek yöntem indirekt hemaglutinasyon yöntemidir.

Pozitif çıkan serolojik sonuçlar Western blot'la onaylanmalıdır. Kan örneğinden PCR ile dış membran proteinleri (OmpA ve OmpB) ve 17kDa lipoprotein tespit edilebilir.

Tedavi

Riketsiyaların tedavisinde sülfonamidler kontrendikedir. Çünkü riketsiyaların üremesini artırır. Tedavide ilk tercih tetrasiklindir.

SPIROKETLER

1. Borrelia
2. Leptospira
3. Treponema (Kültürde üremez)

Aksiyal flamanlarıyla (endoflagella= periplazmik flagella) kendi etraflarında rotasyon hareketi yaparlar.

Çok ince olduklarından boyalarla görülmez ancak karanlık alan mikroskobuyla hareketli spiroketler gösterilebilir fakat hücre içi yapılar gösterilemez.

Borrelialar daha kalın olduğundan giemsa veya wright ile boyanabilir ve genomu lineer tek bakteri borrelia'dır.

BORRELİA

B. bugdorferi: Lyme hastalığı (kene kaynaklı). ABD'de en sık rastlanan vektör kaynaklı hastalıktır.

B. recurrentis: Dönek ateşi

B. hermsii: Dönek ateşi (kene kaynaklı) neden olur.

Borrelia Bugdorferi: Lyme hastalığına neden olur.

Ixodes cinsi kenenin sokmasıyla bulaşır.

Ixodes cinsi sert kenelerle bulaşan Ehrlichia ve Babesia ile koenfeksiyon oluşturabilir.

Klinik

1. dönem: Eritema kronikum migrans: Kene ısırığından 1-4 hafta sonra ısırılan bölgede ortası soluk yaklaşık 20 cm çapında kızarıklık görülür.

2. dönem: Etkenin hematogen yolla yayılımına bağlı olarak yorgunluk ve gezici ağrı (%50)

Nörolojik bozukluklar (%15): En sık rastlanan nörolojik komplikasyon fasiyal (tipik olarak bilateral) sinir felci'dir. Kronik SSS tutulumunun en sık görülen formu ise subakut ensefalopatidir.

Kardiyak bozukluklardan en sık görüleni geçici atrioventriküler bloktur. Ayrıca miyoperikardit ve konjestif kalp yetmezliği gelişir.

Lenfositoma (lenfositoma kutis) denen kulak memesinde mavi-kırmızı renkte tümör benzeri deri döküntüleri görülür.

3. dönem: Monoartrit veya poliartrit (%60): En sık diz eklemi tutan gezici otoimmün artrittir. HLA-DR2 ve HLA- DR4 pozitifdir. Ekstremitelerin distalinde akrodermatitis kronikum atrofikansa (etken izole edilemez) neden olabilir.

Tanı

Mikroskobik inceleme tavsiye edilemez. Çünkü Borrelia bugdorferi kan ve doku örneklerinde nadiren bulunur.

Kültür: Birinci dönemdeki cilt lezyonları dışında tüm örneklerden kültürün duyarlılığı düşüktür (kelly medium) ve 6-8 haftada sonuçlanır.

En güvenilir tanı yöntemi **Western blot ile doğrulanmalıdır.**

Cilt biyopsisi, sinovial sıvı ve BOS örneklerinden PCR yöntemi ile etken gösterilebilir.

Tedavi

Erken dönemde doksisisiklin kullanılır fakat hamilede ve çocuklarda amoksisilin tercih edilir. Nörolojik ve kardiyak semptomlu hastalarda seftriakson tercih edilir.

Borrelia Recurrentis

Dönek ateşi (Febris recurrens) etkenidir.

Epidemik tip insan bitiyle, endemik tipi ise kenelerle bulaşır. Epidemik tipinin tek rezervuarı insandır.

Antijenik yapısını oldukça sık değiştirdiğinden seroloji tanı amacıyla kullanılmaz. **Ateşli dönemde alınacak periferik yaymanın giemza ile boyanması veya karanlık alan mikroskobuyla eritrositlerin çevresinde yılan benzeri borreliaların görülmesi en duyarlı tanı yöntemidir.**

LEPTOSPIRA

Leptospira interrogans, Weil hastalığının etkenidir. Boyalarla boyanmayıp sadece karanlık alan mikroskopunda görülür. **Doğada Leptospirayı taşıyan başlıca hayvanlar fare, çiftlik hayvanları**, domuz, sığır ve köpektir. **Hayvanların idrarıyla kirlenmiş olan sulardan cilt ve mukoza temasıyla veya kontamine su ve besinler aracılığıyla bulaşır (kanalizasyon işçileri risk altındadır)**. İnsandan insana bulaştığı gösterilememiştir.

Klinik

- Hastalık genellikle anikterik (%80) seyrederek nadiren ikterik (%20) olabilir ve ikterik formuna Weil hastalığı denir. Hem ikterik hem de anikterik form bifazik seyrederek bakteriyemik ve bakteriyürik (immün) dönem görülür. 7-10 günlük inkübasyon döneminden sonra bakteri kan yoluyla SSS'de dahil tüm vücuda yayılır (bakteriyemik dönem). Grip benzeri semptomlar ve diffüz konjunktival kızarıklık görülür. Bu dönemde BOS'ta bakteri bulunmasına rağmen menenjit semptomları yoktur. Bakteriyürik (immün) dönemde bakteri tüm vücuttan çekilir. En dikkat çekici bulgu aseptik menenjit (%25) ve rekürren uveit'tir. Weil hastalığında (ikterik hastalık) karaciğer hasarına bağlı olarak sarılık, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma (üremi) görülür. CPK düzeyi aşırı artar.

Tanı

Öncelikle idrar alkali hale getirilmelidir. Kan ve idrar numunesinde karanlık alan mikroskopuyla etken gösterilebilir veya **serum ilave edilmiş besiyerinde (Korthoff, Fletcher, tween 80-albümin) 30°C'de 2 hafta içinde üretilir fakat duyarlılığı düşüktür**.

En sık kullanılan en iyi serolojik tanı yöntemi Mikroskopik aglütinasyon (MAT) testidir. En iyi tanı yöntemi PCR'dir. Aseptik menenjit yapması nedeniyle viral enfeksiyonlarla karışabilir fakat nötrofil ağırlıklı lökositozun (15-20 bin) olmasıyla viral enfeksiyonlardan ayırt edilir.

Tedavi

Proflakside ve ılımlı hastalıkta oral tetrasiklin, şiddetli hastalıkta IV penisilin kullanılır.

TREPONEMA

Treponema pallidum sifiliz (frengi) etkenidir.

Besiyerinde veya hücre kültüründe üretilmez. Endo veya ekzotoksini yoktur. Patogenezi en önemli faktör endoflagelladır. Endoflagella bakterinin dokulara penetrasyonunu sağlar ve dokularda etrafı **fibronektinle kaplandığından immün sistemden kaçır. Sifilizde doku hasarı ve lezyonların primer nedeni bakteriye karşı konağın gösterdiği immünolojik yanıtıdır.** Treponemalar anaerobtur fakat T. pallidum mikroaerofiliktir.

Bulaş Yolları

Cinsel temas. En sık rastlanan bulaş yoludur.

Plasental yol

Kan transfüzyonu: Kan bankacılığında sifiliz taraması mutlaka yapılır (HIV, HBV ve HCV gibi).

Buzdolabına konmuş enfekte kanda 3 gün canlı kalabilir. Bu nedenle kan bankalarında 4 gün beklemiş kan ile yapılan transfüzyonda sifiliz bulaş riski bulunmaz.

Treponema Pallidum'da Klinik ve Tanı

Dönem	Primer dönem	Sekonder dönem	Tersiyer dönem	Konjenital sifiliz
Klinik	Ağrısız tek sert şankr ve ağrısız lenfadenopati	En sık makülopapüler döküntü (el ayası ve ayak tabanı dahil) Condyloma lata Toksik alopesi Yaygın ağrısız lenfadenopati Göz tutulumu (keratit, korioretinit ve en sık uveit)	Gom (plazma hücreli granülom) Hepar lobatum Kardiyovasküler semptomlar (aort anevrizması vb.) Kronik menenjit Nörolojik semptomlar (tabes dorsalis, argyll robertson pupili vb.)	Kanlı rinit ve Pseudoparalizi Geç Dönemde: Hutchinson triadı (Testere dişi, intrestisiyel keratit ve sağırılık)
Bulaş	Var	Var	Yok	Yok
Tanı	Direkt floresan antikor > Karanlık alan mikroskopisi	Nonspesifik ve spesifik serolojik testler pozitifdir.	Latent ve tersiyer sifilizde Spesifik testler pozitifdir fakat nonspesifik testler negatif olabilir.	Yeni doğanda FTA-ABS IgM (+) liği veya bebeğin kanında VDRL/RPR titresinin annenin kanındakinden ≥4 kat olması. Umbilikal kord da obliteratif endarterit patognomiktir.

Obliteratif endarterit sifilizin her döneminde görülür.

Sifiliz Serolojisi

Nontreponemal testler (Nonspesifik)	Treponemal testler (Spesifik)	Yorum
Bu testlerde T. pallidum antijen olarak benzeyen sığır kalbi kardiolipini kullanılır ve hasta serumunda özgün olmayan antikorlar (IgM + IgG) aranır. Bu testler VDRL (Venereal disease research laboratory), RPR (Rapid plasma reagin) USR (unheated serum reagin) ve TRUST (Toluidine red unheated serum test) 1. Tarama amacıyla 2. Tedavi takibinde (6- 12. ayda 2 dilüsyon (4 kat) titre azalması tedaviye yanıtı gösterir). 3. Nörosifilizde VDRL'nin duyarlılığı düşük özgüllüğü yüksektir. Serumda treponemal test pozitif ve nörosifiliz bulguları olan hastaların BOS örneğinde VDRL bakılır.	FTA- ABS (Floresan treponemal antikor testi), TPHA (T. pallidum hemaglutinasyon testi), TPPA (T. pallidum partikül aglutinasyon testi), TPI (T. pallidum immobilizasyon testi), TP- EIA (T. pallidum enzyme immunoassay), CIA ve Western Blot	
-	-	Hastalık yok. Klinik şüphe varsa 2- 4 hf sonra test tekrarlanır.
+	-	Enfeksiyonun başlangıç dönemi (?), yalnız pozitiflik ve treponemal testte yalnız negatiflik. 2- 4 hf sonra test tekrarı önerilir.
+	+	Primer veya sekonder sifiliz ya da hamileliğe bağlı yalnız pozitiflik (Özellikle EIA testlerinde)
-	+	Prozon olabilir, tedavi almış hasta, latent dönem veya tersiyer sifiliz (zamanla nontreponemal testin negatifleşmesine bağlı)

Tedavi

Benzatin penisilin G (2. 4 milyon Ü) kullanılır. Penisiline direnç tespit edilmemiştir.

Penisilin alerjisi varsa seftriakson veya doksisisiklin kullanılabilir fakat nörosifilizde ve hamilelerde penisilin alerjisi varsa desensitizasyon yapılması önerilir.

Sifiliz ve B. recurrentis enfeksiyonunun tedavisi sırasında Jarisch-Herxheimer reaksiyonu meydana gelebilir.

DİĞER BAKTERİLER

ANAEROB BAKTERİLER

Anaerob Bakterilerin Gram Boyanma Özellikleri

Gram (+) kok	Gram (+) basil	Gram (-) basil
Peptostreptococcus	Actinomyces	Bacteroides fragilis (kapsül, fimbria, %20 'lik safraya dirençli, β laktamaz)
Peptococcus (P.niger siyah pigment)	Propionibacterium acnes	Porphyromonas (siyah pigment, vankomisine duyarlıdır ve asakkarolitik)
Aerococcus	Lactobacillus	Prevotella (kırmızı floresan, siyah pigment ve sakkarolitik)
Gemella	Eubacterium	Fusobacterium (yeşil floresan) Vincent ve Ludwig anjini, noma ve Lemierre sendromu
		Mobiluncus (vajinoz)

Aerotoleran anaeroblar % 2-8 oksijenli ortamda yaşayabilir. Zorunlu anaeroblar ise % 0.5 oksijenli ortamda yaşar. Anaerob bakteriler enerjilerini fermentasyonla sağlar ve son elektron alıcısı olarak inorganik bileşikler olan nitrat veya sülfatları kullanır.

Anaerob bakterilerin lipit A'sı fakültatif anaerob bakterilerin lipit A'sından farklıdır. Bu nedenle toksik etkileri zayıfladığından septik şoka neden olmazlar. Fakat Fusobakteriumlar septik şoka neden olabilir.

B. fragilis en sık enfeksiyona neden olan anaerob bakteridir ve bakteriyemi yapma riski en yüksek anaerob bakteridir. İntraabdominal enfeksiyonların en sık etkenidir. En sık enfeksiyona neden olan anaerob kok ise peptostreptokoktur. En mortal anaerob enfeksiyon beyin apsesidir. Beyin apsesinde en sık izole edilen bakteri peptostreptokok'tur.

Anaerop kültür için uygun olmayan örnekler: Eküvyon ile alınan örnekler, endotrakeal aspirat, orta akım idrarı, bronkoalveolar lavaj, balgam, prostat, semen ve üretral akıntı, vulva ve vajen sürüntüsü, kateterle alınan idrar.

Anaerob bakterileri üretebilmek için tiyoglukolat broth kullanılabilir. Besiyerinde özellikle K vitamini ve hemin bulunmalıdır.

Bacteroides fragilis gibi anaerob bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde karbapenemler oldukça etkilidir ayrıca metranidazol, moksifloksasin ve betalaktamaz inhibitörlü kombinasyonlar kullanılabilir. Otitis media veya mastoidit sonrası gelişen beyin apsesinde en uygun yaklaşım metranidazol + 3. kuşak sefalosporindir.

HACEK GRUBU BAKTERİLER

- Haemophilus aphrophilus/paraphrophilus
- Actinobacillus actinomycetemcomitans bu grupta yer alan diğer bakterilerden farklı olarak katalazı pozitif, kan kültür şişelerinin yüzeyine yapışarak üremesi önemli özelliğidir.
- Cardiobacterium hominis ve E. corrodens katalaz negatif, oksidaz pozitif üremek için X faktörü ister. Cardiobacterium indol pozitif olmasıyla ayırt edilir.
- Eikenella corrodens (İnsan ısırıklarından sık izole edilir, corrode-besiyerinde delik açar, penisilin ve ampisiline duyarlı olmasına rağmen oksasilin, klindamisin ve aminoglikozitlere dirençlidir.)
- Kingella kingae (Kanlı agarda beta hemolitik, oksidaz pozitif ve hareketsiz)

Oral florada bulunan gram negatif basil veya kokobasiller. Subakut endokardite neden olurlar. Üremeleri için yüksek düzeyde CO₂'e gereksinim gösterirler. Kanlı ve çikolatalı agarda üremelerine rağmen gram negatif agarda (Mac Conkey) zor ürerler.

Beta laktamaz ürettikleri için tedavide ampisilin-sulbaktam, seftriakson veya sefotaksim tercih edilir.

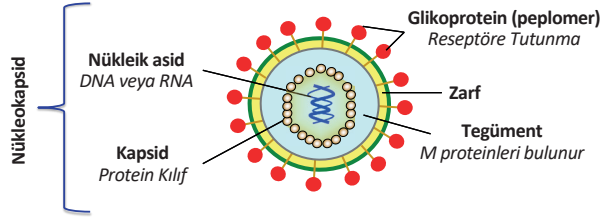
4

VİROLOJİ

VİRÜSLERİN YAPISI

Tüm virüsler temel olarak nükleik asit ve kapsid'ten oluşur. Bu yapıya nükleokapsid denir.

Virüsler enerji üretmediklerinden çoğalmak için mutlaka canlı hücreye gereksinim gösterirler.



Şekil: Virüslerin yapısı

İSTİSNA DURUMLAR

DNA virüsleri içinde sadece Parvovirüs tek ipliklidir.

RNA virüsleri içinde sadece Reovirüs (rotavirüs) çift iplikli ve çift kapsitlidir.

Virüsler ve bakteriler haploid'dir (Virion içinde nükleik asidin yalnız bir kopyası bulunur). Diploid olan tek virüs Retrovirüstür (Virion içinde nükleik asidin bir kopyasını daha bulundurmaz). DNA virüsleri segmenter yapı ve helikal simetri göstermez.

Segmenter yapı RNA virüslerinde vardır ve segmenter RNA virüsleri (Genetik reassortman gösterirler)

1. Bünyavirüs (Nairovirüs- Kırım kongo hemorajik eteşi, Hantavirüs vb.)
2. Ortomiksovirüs (İnfluenza)
3. **Reovirüs (Rotavirüs):** Çift iplikli, çift kapsitli ve segmenter.
4. Arenavirüs

Çekirdekte replike olan RNA virüsleri İnfluenza, Retrovirüs (HIV) ve HDV'dür. Bu virüsler konağın mRNA'sını kullanırlar. Sitoplazmada replike olan tek DNA virüsü ise Pox virüsüdür.

Negatif polariteli RNA virüsleri: Always (Arenavirus) Bring (Bunyavirus) Polymerase (Paramyxovirus) Or (Orthomyxovirus) Fail (filavivirus) Replication (Rabies)

Mukozal sekretuar IgA salgısıyla iyileşen ve viremi yapmayan viral etkenler:

Parainfluenza (Krup), respratuvar sinsityal virüs (Çocuklarda atipik pnömoninin en sık etkeni), rotavirüs (Çocuklarda gastroenteritin en sık etkeni) ve rinovirüs'tür.

KAPSİD

Viral genomu çevreleyen ve kapsomerlerden oluşan protein kılıfa kapsid denir.

Kapsidin Görevleri

- Kapsid proteinlerinin dizilimi virüsün şeklini belirler ve buna göre virüsler üç tip simetri gösterir.

- 1. Helikal (küçük) simetri:** Kapsid proteinleri içi boş bir yay oluşturacak şekilde dizilir. DNA virüslerinde helikal simetri görülmez. Ayrıca insanda enfeksiyon oluşturan tüm helikal simetrlili virüsler zarflıdır. Diğer bir ifadeyle zarfsız (çıplak) helikal simetrlili virüs yoktur.
- 2. İkozahedral simetri:** Yaklaşık 20 adet eşkenar üçgenden oluşan yapısıdır.

- 3. Kompleks simetri:** Hem ikozahedral hemde helikal simetrinin bir artıda olmasıdır. Bu yapıya sahip tek virüs Pox virüsü'dür.

VİRAL ZARF

Zarflı virüsler stoplazmik membrandan tomurcuklanarak ayrıldıkları için viral zarfın lipid bileşeninin kaynağı sitoplazma membranıdır. Sadece çekirdek zarından tomurcuklanan ve bu nedenle hücre membranını parçalayarak hücreyi terk eden zarflı virüs herpes virüs grubu'dur.

VİRÜSLERİN ÜREME DÖNGÜSÜ

1. HÜCRE YÜZEYİNE TUTUNMA (ADSORPTION)

Zarflı virüsler glikoprotein çıkıntılarıyla, zarfsız virüsler kapsit proteinleriyle hedef hücre reseptörlerine tutunur.

Zarflı virüsler füzyon ve endositozis ile hücreye girer ve tomurcuklanarak hücreden çıkar. Zarfsız virüsler endositozis/pinositozis ile girer ve hücreyi parçalayarak çıkar.

Bazı Virüsler için Belirlenmiş Özgül Reseptörler

Virüs	Reseptör
HIV (gp 120)	Primer: CD4 reseptörleri (T lenfosit ve makrofaj) Sekonder: T lenfositlerinde bulunan alfa kemokin (CXCR4) ve makrofajlarda bulunan beta kemokin (CCR5) reseptörü
Parvovirüs B19	Eritrosit P antijeni
Influenza (hemagglutinin)	Siyalik asit
Rinovirüs (VP 1, 2 ve 3 kompleksi)	Major grup: ICAM-1 (intrasellüler adezyon molekülü-1) Minör grup: VLDL-R (düşük dansiteli lipoprotein reseptörü)
Adenovirüs (fiber protein)	Coxsackie- adenovirus reseptor (CAR)
Ebstain Barr (gp 350 ve gp 220)	B lenfositlerinde bulunan CD21 aynı zamanda kompleman (C3d) reseptörüdür
Kızamık (hemagglutinin)	SLAM (Signaling lymphocyte activation molecule) bir membran glikoproteinidir, T ve B lenfositleri ile antijen sunan hücrelerde bulunur (İmmünsüpresif etki). CD46 (Kompleman regülatuar protein). Epitel hücrelerinde nektin 4'e tutunur.
Kuduz (glikoprotein G)	Asetil kolin reseptörü (Nikotinik)

Sinsitya Oluşumu

Bazı virüsler hücreler arasında stoplazmik köprüler (sinsitya) oluşturarak hücre dışına çıkmadan bir hücreden diğerine geçiş gösterebilir.

Sinsitya oluşturan virüsler; Konak savunma sisteminden kaçır ve çok çekirdekli dev hücre oluşturur.

Sinsitya oluşturan virüsler

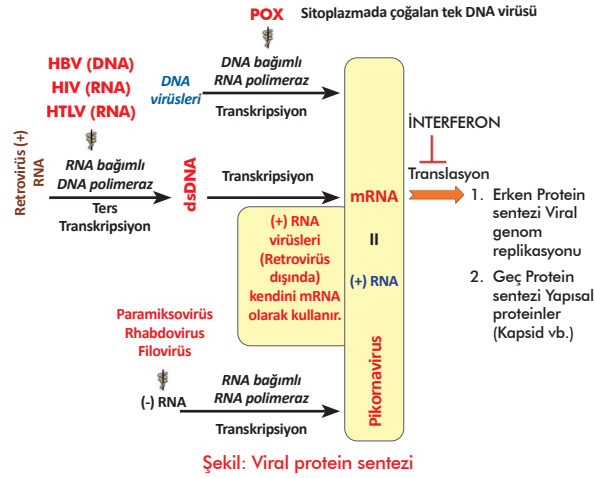
- 1. Paramiksovirüsler**
 - Parainfluenza
 - RSV
 - Kızamık
 - Kabakulak
- 2. Herpes virüs grubunda yer alan**
 - Herpes simpleks
 - Varisella zoster
 - Sitomegalovirüs
 - HHV tip 6 ve 7
- 3. HIV:** Özellikle MSS'de mikrogial hücrelerde dev hücre oluşturur.

2. HÜCRE İÇİNE GİRİŞ (PENETRASYON)

Zarflı ve zarfsız virüsler endositozisle (viropeksis, pinositozis) hücre içine girerken zarflı virüsler hücre içine girmek için temel olarak füzyonu kullanır.

3. ERKEN VİRAL MRNA SENTEZİ

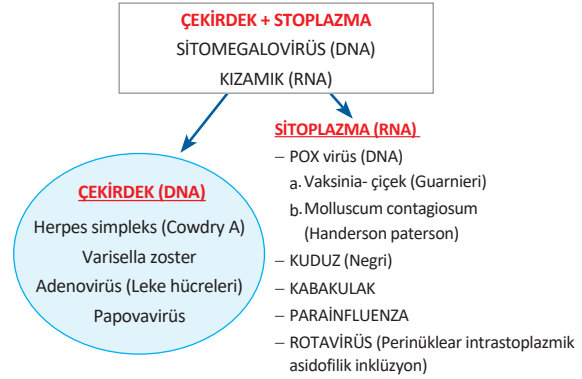
Tüm virüsler çoğalabilmek için mutlaka protein sentezletmek zorundadır. Fakat DNA virüslerinde DNA bağımlı RNA polimeraz enzimi bulunmaz (Pox virüs hariç). Bu nedenle DNA virüsleri konağın DNA bağımlı RNA polimeraz enzimini kullanır. Bu enzim ökaryotta çekirdekte bulunduğundan DNA virüsleri çoğalmak için çekirdeğe girmek zorundadır. **Pox virüsü (Vaccinia virüs vb.)** bu enzimi içerdiğinden sitoplazmada replike olabilen tek DNA virüsüdür.



Retrovirüs dışında kalan (+) RNA virüsleri kendini mRNA olarak kullanır, (-) RNA virüsleri RNA polimeraz enzimi içerir.

İNKLÜZYON CİSİMLERİ

DNA virüsleri çekirdekte çoğaldığından inklüzyon cisimleri çekirdekte oluşur. Fakat pox virüs grubu (çiçek ve molluscum contagiosum) DNA virüsü olmasına rağmen sitoplazmada replike olur ve inklüzyon cisimleri sitoplazmada oluşur. Inklüzyon cisimlerini gösterebilmek için en sık kullanılan boya giemza veya hematoksilen-eozin'dir.



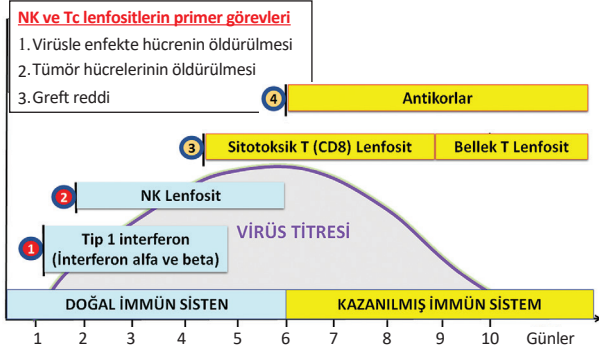
KONJENİTAL ENFEKSİYON ETKENLERİ

Konjenital enfeksiyona yol açan etkenler **ToRCHeS** grubunda yer alır: Toksoplazma, Rubella, CMV (sitomegalovirüs), Herpes simplex virüsü ve Sifiliz olup yine bu grub içerisinde bulunan diğer ("O" other) etkenler ise varisella, HIV, HBV, enterovirüs ve parvovirüs B19'dur.

Konjenital Enfeksiyon Etkenleri					
Etken	Bulaş Prenatal/ Natal/ Postnatal	Aşı	Tanı	Tedavi	Yenidoğanda anomali
Toksoplazma gondii	+ / - / -	-	Yenidoğanda toxo IgM (+ ise 5-7 gün sonra tekrar), kuvvetli şüphe durumunda PCR	Amnion sıvısında PCR (+) veya US bulguları varsa < 144F Spiramisin, ≥ 144F Primetamin+ Sulfadiyazin+ Folinik asit	Bilateral koryoretinit, yaygın serebral kalsifikasyon
Rubella (Kızamıkçık)	+ / - / Nadir	Var	Rubella IgM, PCR ile Rubella RNA	-	Purpura, PDA, katarakt ve sağırılık (en sık rastlanan geç bulgu)
Sitomegalovirüs EN SIK ETKEN	+ / + / +	-	Yenidoğanda ilk üç hafta içinde PCR ile idrar ve tükürükten CMV DNA bakılır	Gansiklovir + Hiper Ig	Periventriküler serebral kalsifikasyon, peteşi
Herpes simpleks	+ / (+) / +	-		Asiklovir, Sezeryan	Vezikül Keratokonjunktivit
Sifiliz (Treponema pallidum) EN MORTAL ETKEN	+ / (+) / +	-	Yenidoğanda FTA-ABS IgM pozitifliği	Penisilin	SIKLILKLA ÖLÜ DOĞUM, hidrops fetalis, yüz anomalileri ve pseudoparalizi (perikondrit, osteit)
Varisella zoster	+ / Nadir / Nadir	Var	PCR ile varisella DNA	VZIG (< 96sa) ve Asiklovir	Ekstremitte hipoplazileri, vezikül
Parvovirüs B19	+ / - / Nadir	-		İntrauterin kan transfüzyonu	Nonimmün hidrops fetalis
HIV	+ / (+) / Nadir Annede virüs > 1000 kopya/ml ise sezeryan	-	Konjenital enfeksiyon tanısı yenidoğanda HIV RNA	Anneye ve bebeğe Zidovudin	Bazal ganglionlarda kalsifikasyon, kronik ishal, tekrarlayan enfeksiyonlar
Hepatit B	+ / + / +	Var		YD'a Hiper Ig + Aşı şeması	
Enterovirüs	+ / + / +	-		-	Myokardit ve Perikardit

Özellikle Kabakulak, CMV, HTLV, HIV ve Hepatit B anne sütüne geçebilir.

VİRAL ENFEKSİYONLARA KARŞI KONAK SAVUNMA SİSTEMİ



Şekil: Viral immünolojik yanıt

İNTERFERON CEVABI

Viral enfeksiyonlara karşı konagın gösterdiği ilk immünolojik yanıt interferon cevabıdır (bir kaç saat).

İnferon yanıtı;

- Türe özgüdür.
- Virüse özgü değildir.

İnferonların Özellikleri			
Özellik	Tip 1 interferon		Tip 2 interferon
	α interferon	β interferon	γ interferon
Pirimer salındığı hücre	Lökosit	Fibroblast	Th lenfosit veya NK hücre
Temel Aktivite	Antiviral	Antiviral	İmmünmodülasyon
Etki Mekanizması	Protein sentez inhibisyonu	Protein sentez inhibisyonu	MHC sunumunun artırılması. Tc lenfosit, NK ve Makrofağların uyarılması
Asit ortamda	Stabil	Stabil	Labil
MHC I sunumu	+	+	+
MHC II sunumu	-	-	+
Makrofağ aktivasyonu	-	-	+

İnferon virüsle enfekte olan hücreden salınarak diğer hücrelerde viral protein sentezini transasyon aşamasında durdurur. Bunuda o hücrelerde ribonükleaz ve diğer antiviral proteinlerin sentezlenmesini sağlayarak gerçekleştirir.

İnferonlar dsRNA bağımlı protein kinaz adı verilen özel bir protein kinazı uyarak transasyon başlama faktörü adı verilen eIF2'yi inaktive eder. Ayrıca 2'-5' oligo adenilat sentetaz enzimini uyarak inaktif halde bulunan endonükleaz (ribonükleaz veya RNaseL) enzimini aktive eder ve sonuçta viral mRNA'yı yıkıma uğratır. İnferon ekstrasellüler virüse etkili değildir. Alfa ve beta interferonların sentezi viral enfeksiyonlar tarafından uyarılır. Alfa interferonun antiviral etkisi daha güçlüdür. **Özellikle çift iplikli RNA (viral replikasyon sırasında tüm virüsler bu aşamadan geçer) daha kuvvetli bir uyarıcıdır.** Gama interferon immünoregülatör fonksiyona sahiptir. Bakteri toksinleri, antibiyotikler (kanamisin, sikloheksimid) ve tilorone gibi küçük moleküller tarafından uyarılır.

İnferon uygulandıktan birkaç saat sonra grip benzeri semptomlar (boğazda yanma, brun akıntısı, myalji ve halsizlik) ve 6 aydan fazla kullanıldığında sinir sistemi bulguları, reverzibl kemik iliği süpresyonu, karaciğer disfonksiyonu, kardiyotoksik yan etkilere neden olduğu gibi tiroitit gibi otoimmün hastalıkları alevlendirir ve kemik iliği süpresyonu gelişir. Lökopeni (nötropeni) sık rastlanan hematolojik komplikasyondur.

ANTİVİRAL İLAÇLAR

Antiviral İlaçlar	
İlaç	Etkin Olduğu Virus ve Önemli Notlar
DNA polimeraz enzim inhibitörleri (genellikle herpes virüs enfeksiyonlarında kullanılır)	
Asiklovir (Zovirax) Famsiklovir Pensiklovir Valasiklovir	HSV ve VZV. Etkili olabilmeleri için viral timidin kinaz enzimiyle aktif metabolitine dönüşmesi gerekir. CMV'ün timidin kinazı yoktur. Nörotoksik (deliryum, tremor) ve nefrotoksik yan etkileri vardır. Asiklovir, intratübüler kristal oluşumu ile obstrüksiyona neden olduğundan akut böbrek yetmezliğine yol açar. Pensiklovirin oral emilimi zayıftır.
Vidarabin	HSV ve HBV
Idoxuridine	Herpes keratitinde kullanılır, Timidin kinaz inhibitörüdür ve sadece lokal uygulanır.
Trifluorotimidin	Herpes keratitinde kullanılır, sadece lokal uygulanır.
Gansiklovir Valgansiklovir	CMV. Timidin kinaza ihtiyacı yoktur, virüsün kodladığı fosfokinaz (UL 97 protein kinaz) enzimiyle aktivite kazanır. Kullanımını kısıtlayan en önemli yan etkisi kemik iliği süpresyonudur.
Fomivirsen	CMV. Sentetik tek iplikli DNA molekülü. CMV mRNA'sının komplementeri olduğundan sadece sitomegalovirüs mRNA'sını inhibe eder. Sitomegalovirüs retinitinin tedavisinde intravitreal uygulanır.
Sidafovir	Herpes grubu virüsler, HPV, adenovirüs, poxvirüsüne etkili nükleotid analogudur. Yarı ömrü uzundur, doz kısıtlayıcı yan etkisi nefrotoksik etkidir. Oral yoldan absorbe olmaz. Sidafovir ve Foskarnet aktivasyona (fosforilasyon) ihtiyaç duymaz bu nedenle enfekte olmamış hücrelerde de etki eder ve oldukça toksiktir.
Fosfonoformat	CMV. Aktivasyona gerek duymaz.
FOScarnet	PiroFOSfat analogu olduğundan pirofosfat bağlarını inhibe eder. DNA polimeraz enzim inhibitörlerine dirençli suşların tedavisinde kullanılır. Geri dönüşümlü nefrotoksisite ve fosfatemi oluşturur.
Nükleozid analogu olan ters transkriptaz enzim inhibitörleri: Genel olarak mitokondrial toksisiteyi vardır. Bu nedenle nörolojik (miyopati, periferik nöropati), hematolojik (anemi ve nötropeni) komplikasyonlara ve laktik asidoza neden olabilirler.	
Zidovudin (Azidotimidin)	İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV). Rekabete dayalı inhibisyon ve timidin analogu olduğundan timidin yerine zidovudin girmesiyle zincirin sonlanması. Kemik iliği süpresyonu yapar (makrositik anemi vb.).
Lamivudin	HIV ve HBV
Didanosine	HIV (pankreatit ve KVH olanlarda miyokard infarktüsü riskini artırır.)
Zalsitabin	HIV
Abakavir	HIV (Hipersensitivite- HLA 5701)

Antiviral ilaçlar (Devamı)

Nükleozid analogu olmayan ters transkriptaz enzim inhibitörleri	
Nevirapin	HIV
Delaviridin	HBV
Proteaz enzim inhibitörleri (virüsün hücre dışına çıkışını inhibe ederler-assembly)	
İndinavir	Sadece HIV virüs enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır.
Saquinavir	Proteaz enzimi Pol geni tarafından kodlanır. Proteaz enzim inhibitörü ilaçlar santral obezite, lipodistrofi ve buffalo hörgücü görünümüne neden olur. <u>İndinavir radyolüsent böbrek taşına neden olur. Atazanavir lipodistrofi yapmaz.</u>
Ritonavir	
Füzyon inhibitörü	
Enfuvirtidin	HIV (gp 41), HIV-2 virüsüne etkisizdir (gp36).
Kapsidin soyulmasını (uncoating) inhibe eden ilaçlar	
Amantadin Rimantadin	Amantadin dopamin salınımını arttırıp geri emilimini azalttığından parkinson hastalığının tedavisinde kullanılır. İnfluenza A'nın iyon kanallarını oluşturan M2 proteininin fonksiyonunu bozar. Amantadin ayak bileğinde morarma (livedo reticularis) yapar. Rimantadinin yan etkileri daha azdır ve karaciğerde metabolize olur. Amantadin ise böbrekte metabolize olur.
Nöraminidaz enzim inhibitörleri	
Oseltamivir Zanamivir Peramivir (IV)	Influenza A, B, kuş gribi (H5N1) ve domuz gribine (H1N1) etkili. Oseltamivirin oral kapsülleri var ve karaciğerde metabolize olur. Zanamivirin inhaler formu var.
Guanin analogu sentez inhibitörü (viral genomda hipermutasyona neden olur)	
Ribavirin	İnozin monofosfat dehidrogenazı inhibe eder. İnfluenza A ve B virüsü, Solunum sinsityal virüsü (RSV), HCV, Kırım kongo, SARS ve Hanta virüs. Viral RNA polimerazı inhibe eder. Anemi ve kemik iliği süpresyonuna neden olabilir. Teratojendir.

Viral timidin kinaz enziminde mutasyon asiklovir (famsiklovir, pensiklovir, valasiklovir)'e direnç geliştirir.

M2 kanal proteinlerinde veya hemaglutinin'de mutasyon amantadin ve rimantadine direnç geliştirir.

Ters transkriptaz enziminde mutasyon zidovudin ve diğer nükleozid analoglarına karşı direnç gelişimine neden olur.

YAVAŞ VİRÜS ENFEKSİYONLARI

- Kızamık virüsünün M proteininde defekt sonucu gelişen subakut sklerozan panensefalit (SSPE)
- İmmünsüpresse konakta JC virüsüne bağlı gelişen progresif multifokal lökoensefalopati (PML)
- Kızamıkçık enfeksiyonuna bağlı gelişen progresif rubella panensefaliti (PRP)
- HIV virüsüne bağlı gelişen edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) tablosu yavaş virüs enfeksiyonudur.

PRİON HASTALIKLARI

İnsanlarda Görüle Prion Hastalıkları

Spongiform ensefalopatiler	Patogenez mekanizması
Familyal Creutzfeldt-Jacob Hastalığı (CJD)	Somatik mutasyon, otozomal dominant geçiş
Varyant Creutzfeldt-Jacob Hastalığı	Enfekte sığır etinin yenmesi
İatrojenik Creutzfeldt-Jacob Hastalığı (iCJD)	Prionla kontamine büyüme hormonu ekstresi veya duramater grefti vb.
Kuru	Kannibalizm
Fatal familial insomnia	PRNP geninde mutasyon sonucu herediter geçiş
Gerstmann-Strausler Scheinker sendromu	PRNP geninde mutasyon sonucu herediter geçiş
Alpers sendromu	POLG geninde mutasyon sonucu herediter geçiş

Prionlar sadece protein içeren, yapısında nükleik asit bulunmayan, kendi kendine replike olabilen, virüsten daha küçük yapıya sahip partiküllerdir (5-100 nm). **Beyinde amiloid birikimine neden olurlar. Nöronlarda vakualizasyon oluşturduğundan prion hastalıklarına spongiform ensefalopatiler denir.**

Prion proteinleri proteaz, formaldehit, ısı ve UV'ye dirençlidir fakat yüksek ısıda uzun süre otoklavlanarak (132°C'de 60-90 dakika), 2N NaOH ile 1 saatte ve %5 sodyum hipokloritle öldürülür.

Creutzfeldt- Jacob hastalığı (CJH) tüm dünyada görülen sporadik bir presenil demans tablosudur.

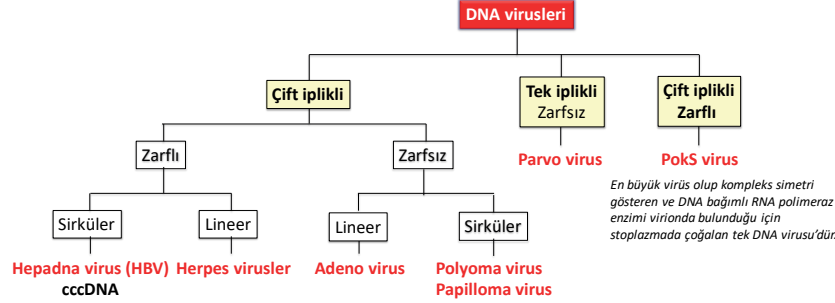
Hücrel ve Gerçek Prion Proteinlerinin Özellikleri

Prion ile ilişkili protein (PrPc)	Prion proteini (PrPsc)
Normal beyinde var	Normal beyinde yok
Alfa plaklar	Beta plaklar
PRNP geni	PRNP geninde mutasyon
Monomer yapıda	Mülfimer yapıda
Enfektif değil	Enfektif
Proteinaza duyarlı	Proteinaza dirençli

Tanı

Prion proteinleri normal hücre proteinlerine oldukça benzer yapıya sahip olduklarından antijenik uyarı yapmazlar, interferon yanıtına ve enflamasyona neden olmazlar. **Bu nedenle serolojik testler tanı amacıyla kullanılamaz.** Post mortem beyin dokusunda PrP^{sc} i birikir. Prionları tespit etmek için en duyarlı yöntem hayvan deneyleridir. Protein misfolding siklik amplifikasyon yöntemiyle tonsil biyopsisi, kan, lenfoid doku ve beyinde prion proteinleri tespit edilebilir. **Genomik yöntemlerden western blot testiyle glikolize PrP^{sc} nin glikolize olmayan PrP^{sc} ye oranına bakılabilir ve dot blot hibridizasyon yöntemi tanı amacıyla kullanılabilir.**

DNA VİRÜSLERİ



▪ DNA virüsleri helikal simetri göstermez.

Şekil: DNA virüsleri

POX VİRÜS

Bilinen en büyük virüstür. Zarflı bir DNA virüsüdür.

DNA virüsleri arasında kopleks simetri gösteren ve sitoplazmada replike olan tek virüstür.

DNA'ya bağlı RNA polimeraz enzimi genomunda bulunduğundan replike olması için çekirdeğe girmesine gerek yoktur. Bu nedenle inklüzyon cisimciğinde sitoplazmada oluşur.

1. ÇİÇEK (VARIOLA)

Canlı aşısı olan (çiçek aşısı virüsü: vaccinia) ve ömür boyu bağışıklık bırakan bir enfeksiyon hastalığıdır. Dünyadan erideke olmuştur.

2. ORF (SÜTÇÜ NODÜLÜ, SIĞIR ÇİÇEĞİ)

Koyun ve siğirlardan süt sağan insanların ellerine bulaşır. Genellikle ellerde şarbona benzer döküntüye neden olur.

3. MOLLUSKUM KONTAGİOSUM

Cinsel ilişki, ortak kullanılan havlu ve yüzme havuzundan bulaşan bir viral enfeksiyondur. Siğile benzer göbekli bir görünüme sahip bening nodüler cilt lezyonlarının içinden sıkıldığında peynirimsi bir sıvı çıkar. Eozinofilik intrastoplazmik inklüzyon cisimciği (Henderson-peterson) oluşturur. Hastalık kendiliğinden iyileşir. Doku kültüründe ve hayvanlarda üretilemez.

PARVOVİRÜS

Parvovirüs B19 zarfsız, ikozahedral simetridir **en küçük yapıya sahip DNA virüsüdür ve tek ipliklidir.**

Hedef hücre reseptörü eritrosit P antijenidir (gloposid).

Parvovirüs grubunda yer alan Human Boca virüs tek iplikli DNA virüsüdür ve genellikle çocuklarda bronşiyolit gibi alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olur. Serum ve idrarda virüs DNA'sı tespit edilebilir.

Bulaş Yolları

- Solunum yolu
- Kan ve kan ürünleri (pıhtılaşma faktörleri ve immünglobülin)
- Vertikal yol (anneden bebeğe) ile bulaşır.

Erythema infectiosum'lu hastalar döküntüden önceki dönemde hastalığı bulaştırır fakat semptomatik dönemde bulaş riski bulunmamaktadır.

- Aplastik krizli ve kronik anemili hastalar semptomatik dönemde de hastalığı bulaştırırlar.

Klinik

Parvovirüs B19 Enfeksiyonları		
Konakçı	Klinik	
5. Hastalık (Erythema infectiosum)	Çocuk	Deri döküntüsü
	Erişkin	Artralji-artrit (RA'e benzer)
Kronik hemolitik anemilerde	Geçici aplastik kriz	
İmmünyetmezliklilerde	Kronik anemi	
Fetüste	Hidrops fetalis	

Nadir görülen komplikasyonlar: Histiyositik hiperplazi, vaskülit, periferik nöropati, nefrit ve miyokardit.

Erythema Infectiosum (İnfeksiyöz Eritem, 5. Hastalık)

En sık görülen parvovirüs enfeksiyonudur. 4-14 günlük bir inkübasyon döneminden sonra bifazik (viremik ve immün) seyir gösteren bir hastalıktır. Viremi döneminde (8 gün) nonspesifik grip benzeri semptomlar görülür. Bu dönemde solunum yollarında virüs bulunur. Daha sonra immün kompleks gelişimine bağlı olarak çocuklarda makülopapüler döküntü, erişkinde ise artrit-artralji (döküntüde olabilir) gelişir. **İmmün dönemde hastalar virüs yaymaz yani bulaştırıcı değildir. Çünkü döküntü immün komplekse bağlıdır.**

Çocuğun yüzünde eritematöz, kızamıkçık benzeri kızamıklıklar dikkat çekicidir. Burun çevresinde döküntü birleşerek kelebek tarzında eriteme ve **tokatlanmış yüz görünümüne neden olur.** Kollar, bacaklar ve vücuda da yayılan simetrik kızamıklık bir iki gün içinde hızla kaybolurken geride tipik dantel görüntüsü bırakır. Nadiren eldiven -çorap tarzında papüler- purpurik döküntüye neden olabilir. Döküntü kaybolduktan birkaç hafta veya ay içinde sıcak banyo ve stres gibi uyaranlarla tekrarlayabilir.

Özellikle genç erişkinlerde karakteristik klinik görünüm akut simetrik periferik polyarthopathy'dir. En sık tutulan eklemler metakarpofarengal ve proksimal interfarengal eklemlerdir (% 75) bu nedenle romatoid artrit ile karıştırılabilir. Hatta romatoid faktör pozitifliği tespit edilebilir.

Tanı

Aplastik kriz esnasında serumundan parvovirüs DNA'sı tespit edilebilir. En pratik yöntem ise parvovirüs IgM antikorlarının tespittir. **Histolojik olarak kemik iliğinde dev pronormoblastlar ve karakteristik olarak intranükleer inklüzyonlar görülür.** Fetal enfeksiyonun tanısı için IgM aranabilir.

ADENOVİRÜS

Zarfsız DNA virüsüdür.

Kapsitinde hemaglutinin bulunduran tek virüştür. Adenovirüs hemaglutininine (fiber protein) göre tiplendirilir ve hedef hücre reseptörlerine virüsün tutunmasını sağlar. Adenovirüsün grup spesifik antijenine hekzon (A-F) adı verilir.

Bulaş Yolları

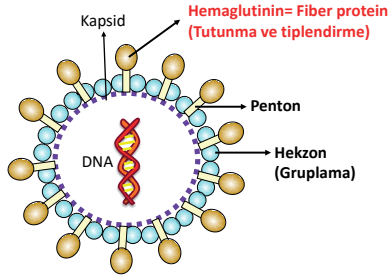
Solunum yolu

Fekal-oral (çocuklarda en sık bulaş yolu),

Direk inokülasyonla ve yeterli klorizasyon yapılmamış yüzme havuzlarından bulaşır.

Klinik

Oluşturduğu enfeksiyonlar genellikle asemptomatiktir (%50).



Şekil: Adenovirüs'ün yapısı

Adenovirüs Enfeksiyonları

Enfeksiyon	Semptom
Üst solunum yolu enfeksiyonu	Farenjit (en sık etken) ve kriptik tonsillit (etken grup C'dir).
Pnömoni (3, 4, 7, 14, 21 vb.)	Askeri birliklerde (4, 7, 14, 21), çocuklarda ve immün yetmezliklilerde
Pertusise benzer hastalık (5)	Hiperluseant akciğer enfeksiyonu. Çocuklarda bronşiolitis obliterans'ın en sık etkenidir, mozaik perfüzyon (segmenter veya lobüler düşük perfüzyon) ve ekspratuvar BT'de hava hapsi alanlarının görülmesi önemlidir.
Akut foliküler konjunktivit	En sık görülen göz tutulumudur. Pürülan akıntı olmaz ve kendiliğinden iyileşir.
Farenjit (1, 7)	İnfan ve çocuklarda sık görülür
Faringokonjunktival ateş (3, 7)	Ateş, farenjit, foliküler konjunktivite yüzme havuzu konjunktivite denir (kızamık göz) ve servikal LAP görülür (generalize LAP olmaz).

Adenovirüs Enfeksiyonları (Devamı)

Epidemik keratokonjunktivit (D grubundan 8, 19, 37 vb.)	En sık etken Adenovirüs'tür. İatrojenik olarak gelişir bilateral ve oldukça bulaşıcıdır. Hastalarda preauriküler LAP ve keratit olarak adlandırılan korneanın etrafındaki ağrılı subepitelyal yağlanma 2 sene devam eder. Hastaların göz salgılarında 2 hafta boyunca virüsü bulunur.
Akut hemorajik konjunktivit	Subkonjunktival hemoraji, preauriküler LAP, ateş ve kemozis
Akut hemorajik sistit (B grubundan 11, 21, 34, 35)	Çocuklarda (11, 21) veya kemik iliği transplantasyonu yapılanlarda (34, 35) ateş, dizürri ve hematüri.
Gastroenterit (F grubundan serotip 40, 41)	2 yaş altında sık rastlanan etkenlerdendir. Uzun (8-12 gün) süren diyare vardır. Serotip 31 mezenter LAP yaptığı için apandisitte karışır.
Myokardit (7, 21)	Özellikle çocuklarda görülür
SSS	Menenjit, ensefalit ve reye sendromu
Genital sistem	Herpes benzer ülserler, üretrit ve servisit
Hepatit (5)	İmmün yetmezliklilerde, özellikle karaciğer transplantasyonu yapılan çocuklarda

- ✦ Hemorajik sistit yapan iki etken adenovirüs ve BK virüsüdür.
- ✦ Yüzme havuzu konjunktivite neden olan iki önemli etken C. trachomatis (pürülan akıntı) ve adenovirüs'tür. Adenovirüs kriptik tonsillit yapabilir ve bu klinik tablo S. pyogenes'in kriptik tonsillitine benzer.
- ✦ **Hem pnömoni hem gastroenterit yapan virüsler:** Adenovirüs, Coronavirüs, Enterovirüs ve Reovirüs (Onkolitik) tür.

Enterik kaplı kapsüller şeklinde **oral uygulanan canlı aşısı (serotip 4, 7) vardır.** Bu serotipler askeri birliklerde hızla yayılan solunum yolu enfeksiyonlarından sorumludur. Bu nedenle aşı askeri birliklerde kullanılır.

HERPESVİRÜSLER

Zarflı DNA virüsüdür.

Diğer zarflı virüslerin aksine zarfını konak hücrenin çekirdek zarından alır. Bazıları onkojenik değişiklik gösterir ve vücutta latent kalabilme yeteneğine sahiptir.

Herpes Virüslerin Özellikleri

Aile	Herpesvirüs	Üreme	Hedef hücre	Latent bölge	Dev hücre	Tedavi
Alfa	HSV tip-1 HSV tip-2 Varisella zoster Herpes simpleks B (Maymun-insan)	Hızlı üreme, sitolitik etki	Mukoepitelyal hücreler	Nöronlar (HSV-1 Trigeminal, HSV-2 Lumbo-sakral, VZV Dorsal kök ganglionunda)	Var	Asiklovir
Beta	CMV HHV 6 HHV 7	Yavaş üreme, sitomegalik etki Yavaş üreme, lenfoproliferatif etki	Monosit, lenfosit ve epitel hüc.	Bezler ve böbrek Lenfoid doku (CD4 T lenfosit)	Var Var	Gansiklovir Yok
Gama	EBV HHV8 (Kaposi sarkomuyla ilişkili herpesvirüs)	Değişken, lenfoproliferatif etki	B lenfosit, epitel hücreleri	Lenfoid doku (B lenfositleri)	Yok	EBV'de tedavi yok, HHV8'de alfa interferon

HERPES SİMPEKS VİRÜS (HSV)

Bulaş Yolları

1. **Vezikül içeriği ile doğrudan temas:** En yüksek virüs titresi veziküler lezyonlarda bulunur. Bulaş kontamine eşyalar aracılığıyla gerçekleşebilir.
2. Cinsel yol
3. **Perinatal bulaş:** Doğum esnasında bulaş riski yüksek olduğu için sezeryanla doğum perinatal bulaşı engelleyebilir.

HSV tip 1 trigeminal ganglionlarda, HSV tip 2 sakral ganglionlarda latent kalır. Latentlik sırasında eksprese edilen tek viral gen LAT (latency associated transcrip) genidir. Bu gen apoptozisi inhibe ederek enfekte nöronların yaşamasını ve virüsün latentliğinin devam etmesini sağlar.

Herpes simpleksin 8 adet viral gen ürünü arasında en önemlileri gD: Nötralizan antikorları uyarır, gC: C3b bağlayan protein, gE: IgG'nin Fc kısmına bağlanan Fc reseptördür ve gG: Tip spesifikler ve tip 1 ve tip 2 arasında antijenik farklılıklar gösterir.

HSV TİP-1 ENFEKSİYONLARI

Primer Enfeksiyon

Bu yaş grubunda en sık rastlanan HSV-1 enfeksiyonu gingivostomatit'dir. Yüksek ateş, boğaz ağrısı, farinks ödemi, submandibular lenfadenopati, ağız içi ve gingiva'da ağrılı veziküloülseratif lezyonlar vardır.

Keratokonjunktivit (%90 tek taraflı) sonucu oluşan korneal körlüğün ABD'de en sık rastlanan etkenidir. HSV ve varisella zoster ağrısız görme kaybı ile karakterize akut nekrotizan retinite neden olabilir.

Sekonder Enfeksiyon

Primer enfeksiyondan sonra trigeminal ganglionlarda latent kalan virüsün aktivasyon kazanması sonucu aksonal transportla oluşturduğu hastalıklardır.

Herpes labialis (uçuk): En sık görülen herpes enfeksiyonudur. Daha çok dudak veya burunda deri ve mukozanın birleşim yerinde görülen veziküllerle karakterizedir.

Ensefalit: Yetişkinde HSV-1, yenidoğanda HSV-2'ye bağlı retrograd aksonal transport sonucunda gelişir. **En sık temporal lobu tutan hemorajik nekrotizan bir ensefalittir. Mortalitesi en yüksek herpes simpleks enfeksiyonudur.** Ayrıca diğer enfeksiyöz ensefalitler arasında en ağır seyirli olanıdır. **Tüm dünyada fatal sporadik ensefalitlerin en sık rastlanan etkenidir.**

MR incelemesinde temporal lob tutulumu gösterilebilir. BOS incelemesinde glikoz düzeyi normal (40- 80 mg/dl), lenfosit ve protein artmıştır. **Virüsün hemorajik özelliğine bağlı olarak BOS'da eritrositlerin bulunması önemli bir özelliktir. Doğrulama testi olarak BOS numunesinden PCR ile viral DNA tespit edilebilir.** Parenteral asiklovir tedavisi erken dönemde etkilidir.

HSV TİP-2 ENFEKSİYONLARI

Genital enfeksiyonlar: Genellikle HSV-2 ile meydana gelmesine (%85) rağmen seksüel alışkanlıkların değişmesine bağlı olarak HSV-1'de meydana gelebilir. Primer enfeksiyon geçiren hastaların yaklaşık yansı asemptomatiktir. Genital ünserlerin en sık etkeni HSV'dir.

Neonatal enfeksiyon genellikle vajinal doğum sırasında virüsün anneden bebeğe (doğum kanalında bulunan veziküllerden) geçmesi sonucunda görülür. Bu nedenle genital herpesi olan hamile bir kadında sezeryan önerilir.

Aseptik menenjit: Ilımlı kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır.

Tanı

IFA veya ELISA yöntemi kullanılabilir. Veziküler lezyonları bulunan hastalarda hızlı tanı yöntemi olarak Tzanck yayması yapılabilir. Bu testte vezikül tabanından alınan hücreler giemza ile boyandığında multinükleer dev hücreler (sinsitya) ve intranükleer inklüzyon cisimleri (Cowdry A) görülür. Cowdry A inklüzyon cisimleri sarı hummada da görülür. Vezikül tabanından PCR ile viral DNA'nın tespiti en duyarlı ve özgül yöntemdir.

VARİSELLA – ZOSTER VİRÜS

Varisella-zoster virüsünün primer enfeksiyonu suçiçeği (varisella), sekonder enfeksiyonu zona (herpes zoster) hastalığıdır.

Bulaş Yolları

Solunum yolu

Veziküler sıvı

Transplental: Bu yolla suçiçeği bulaşır fakat zona bulaşmaz. Mitozu metafazda durdurarak organ hipoplazileri (ekstremitte hipoplazileri), kortikal atrofi ve korioretinit ile karakterize konjenital varisella sendromuna neden olabilir.

Su çiçeğine karşı gelişen bağışıklık ömür boyu devam eder. Fakat bu kişilerde zona görülebilir. Zona nadiren tekrarlar.

Su Çiçeği (Varicella, Chicken Pox)

Bir çok enfeksiyonun aksine primer enfeksiyon semptomatiktir. Su çiçeği solunum yoluyla bulaşan çok bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır. **Kuluçka süresi 14-21 gün arasında değişir.** Bu süreçte virüs bölgesel lenf bezlerinde çoğalır ve kan yoluyla karaciğer, dalak ve diğer RES organlarına yayılır. Buradan tekrar viremi yaparak cilde ve mukoz membranlara yerleşir.

- Deri döküntüleri makül-papül-vezikül ve püstül aşamalarından geçerek skar dokusu bırakmadan iyileşir (yıldızlı gökyüzü manzarası). Saçlı deri, ağız içi ve farinkste de veziküller bulunabilir.
- Su çiçeği geçiren çocuklar hastalığın başlangıcından kabuk düşüncüye kadar evde kalmalıdır.

ZONA (Herpes Zoster, Shingles)

Su çiçeği geçiren kişilerde virüs medulla spinalis dorsal kök ganglionları ve kranial sinir ganglionlarında latent olarak kalır. Aşağıda belirtilen çeşitli risk faktörlerine sahip kişilerde tekrar aktivasyon kazanarak zona hastalığına neden olur.

- Önce tutulan sinir trasesi boyunca çok şiddetli nevraljik bir ağrı (% 90) ve daha sonra o sinirin innerve ettiği dermatomda sınırları düzenli veziküler döküntüler görülür.
- En sık tutulan dermatom torasik dermatomdur (% 50).

Ramsay-Hunt sendromu: Fasiyal sinirin uyardığı kasların akut paralizisi + dış kulakta veziküller.

Su çiçeği ve Zona'nın komplikasyonları

- ✦ Su çiçeğinin en sık rastlanan komplikasyonu sekonder cilt enfeksiyonudur. En sık rastlanan etkenler *S. aureus* ve *Streptococcus pyogenes*'tir.
- ✦ En sık rastlanan ikinci komplikasyon serebellar ataksidir.
- ✦ Ensefalomyelit ve Vaskülopati: Genellikle büyük damarları tutan granülatöz arterittir. MR'da tipik olarak gri ve beyaz cevherde multifokal lezyonlar görülür. BOS'ta varisella zoster antikorları tespit edilebilir.
- ✦ En ölümcül komplikasyonu pnömonidir. Bilateral diffüz retikülonodüler lezyonlar ve bunların kalsifiye olmasıyla milier kalsifik görölüm vardır.
- ✦ Postherpetik nevralji zonanın yaşlılarda en sık rastlanan komplikasyonudur.

Reye sendromu (karaciğer yağlanması ve ensefalopati) gelişebileceğinden bu hastalarda aspirin kullanılmamalıdır. Beta oksidasyonun azalması sonucunda mitokondriyal enzimlerin inhibisyonu ile meydana gelir. **Influenza B, varisella zoster ve adenovirüs enfeksiyonları sırasında aspirin alan kişilerde görülebilir.** Reye sendromu 2 ile 16 yaşları arasında siktir ve mortalite oranı % 10-40'dır. Ateş düşürücü olarak parasetamol tercih edilir. Asprin aşidan 6 hafta sonra kullanılabilir.

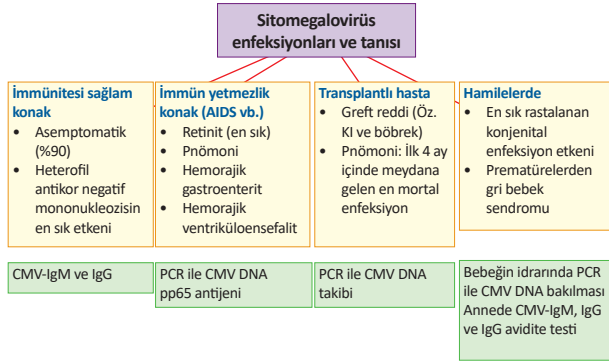
SİTO-MEGALOVİRUS (SİTO: HÜCRE, MEGALO: BÜYÜK: DEV HÜCRE)

En büyük herpes virüsüdür.

Sadece insan hücrelerinde ürediğinden deney hayvanı çalışmaları yapılamaz.

Virüsün T lenfositleri, kemik iliği ve böbreklerde latent kaldığı gösterilmiştir.

- Retinit:** AIDS'li hastalarda retinitin en sık etkenidir ve kötü prognoz belirtisidir. Ayrıca AIDS'te en sık görülen CMV enfeksiyonudur. Retinada pamuk şeklinde beyaz eksuda, perivasküler hemoraji ve nekrotizan bir retinit tablosu vardır. Ağrısız olması ayırt edici tanıda önemlidir. Hızla ilerleyerek görme kaybına neden olabilir.



Tanı

İdrar sedimentinin veya böbrek biyopsi örneğinden hazırlanan boyalı preparatın ışık mikroskopik incelemesinde hem **sitoplazmada hemde nükleusta inklüzyon cisimleri ve dev hücreler** görülür. **Bazofilik intranükleer inklüzyon cisimleri bir halo ile çevrilmiştir (baykuş gözü görünümünde inklüzyonlar-owl eye).**

PCR ve kültür materyali için genellikle idrar ve tükürük kullanılır.

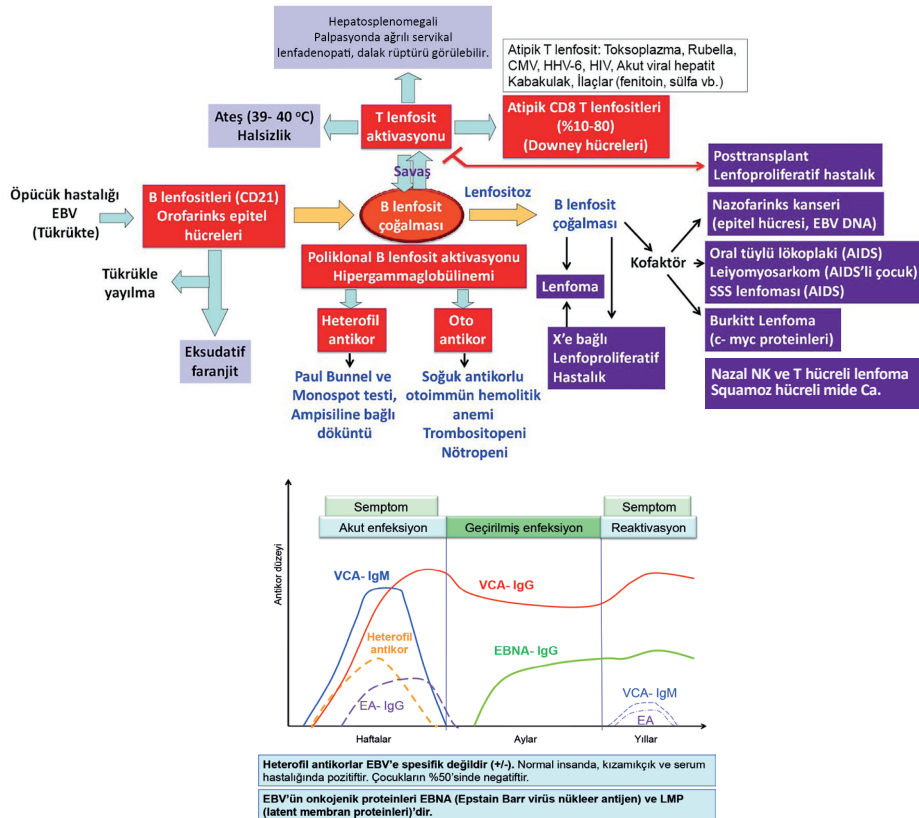
İmmün yetmezliklerde CMV antijenemisini tespit etmek için pp65 antijenine bakılabilir.

Tedavi

CMV'ün timidin kinazı bulunmadığı için asiklovire doğal dirençlidir bu nedenle gansiklovir kullanılabilir. Özellikle transplantlı hastalarda erken dönemde kullanılan gansiklovir pnömoni insidansını azaltır. Sidafor ve foskarnet nefrotoksik etki gösterdiğinden ancak alternatif ilaç olarak kullanılabilir. **CMV'de UL54 mutasyonu yüksek düzey gansiklovir direnciyle birliktelik gösterir** ve özellikle immün yetmezlikli hastalar için bu tespit önemlidir.

EPSTEİN - BARR VİRÜS (EBV)

EBV heterofil antikor pozitif enfeksiyöz mononükleozis'ten sorumlu etiyolojik ajandır. EBV orofarinks epitel hücreleri ile B lenfositlerini tutarak EBV zoonoz değildir.



Şekil: EBV'de patogenezi

HUMAN HERPESVİRÜS TİP-6 (HHV-6)

Özellikle CD4 T lenfositleri enfekte eden bir virüstur.

Ayrıca trasplantlı hastalarda greft reddine neden olabildiği ve hem çekirdek hem de sitoplazmada inklüzyon oluşturduğu için CMV ile karıştırılabilir.

Menenjit veya ensefalit varlığında HHV- 6'nın etken kabul edilebilmesi için reaktivasyon ve kromozomal entegrasyonun ayırt edilmesi gerekir (kanda lökosit başına HHV- 6 DNA sayısı).

Altıncı hastalık (Exantem subitum, Roseola Infantum): Genellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda görülür. Aniden 39-40 °C'ye yükselen ateş 2 gün sürer. **Bu dönemde konvülsiyon gelişebileceği gibi yeşil renkte gaita bulunabilir. Ateşin düşmesiyle omuzdan başlayan ve daha sonra karın cildine yayılan makülopapüler dötüntüler tipiktir.**

HUMAN HERPES VİRÜS TİP-8 (HHV 8)

EBV gibi primer olarak B lenfositlerini tutar ve B lenfositlerinde latent kalır.

1. Kaposi Sarkomu

Damar endotelinin yaygın proliferasyonu (mekik şeklinde içi hücreler) karakterize bir tümördür. Deri ve mukozalarda multipl vasküler nodüller görülür.

2. B lenfosit Malignitesi

Primer efüzyon lenfoması: AIDS ile ilişkili bir malignitedir. B hücre lenfomasına bağlı solit nodül olmadan kaviterlerde ve özellikle plevral kavitede sıvı birikimi vardır.

Multisentrik Castleman hastalığı (Dev lenf nodu hiperpazisi - Plazma hücreli varyantı). B lenfosit kökenli lenfoproliferatif bir hastalıktır. Komplikasyonları enfeksiyon, plazmoblastik lenfoma veya kaposi sarkomudur.

PAPOVAVİRÜSLER

1. Human papilloma virüs (HPV)
2. Polyomavirüsler
 - BK virüs
 - JC virüs
 - SV40 (simian virüs 40)
 - MCV (mercell cell virus)

HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS

Çıplak, ikozahedral simetridir, çembersel çift iplikli DNA virüsüdür.

Bulaş Yolları

Cinsel ilişki: ABD'de cinsel ilişkiyle en sık bulaşan etkindir.

Deri teması

Kontamine yüzeyler

Genital kondilomu bulunan anneden intrapartum HPV geçişi ile çocukta solunum yolu papillomu gelişebilir.

Human Papilloma Virüs Serolojisi		
Serotip	Hastalık	Onkojenik potansiyel
1, 2, 3, 4	Verruca vulgaris (siğil)	Yok
13, 32	Heck hastalığı (fokal epitelyal hiperplazi): Oral mukoza ve genital bölgede görülür.	Yok
6, 11	Condyloma acuminatum ve Condyloma plana (Ge-nital papillom). Buschke- Löwenstein tümörü (giant condylom= verrüköz karsinom) anogenital bölgede görülen büyük kondylomlara denir. İnvasyon vardır fakat metastaz yapmazlar. Konjunktival ve respatuar papillom (Larinks papillomu vb.). Rekürren respatuar papillomatozis çocuklarda larinkste en sık rastlanan benign tümördür.	Zayıf ilişki vardır.
5, 8	Epidermodysplasia verruciformis	Özellikle güneşe maruz kalınması sonucu ortaya çıkan derinin squamöz hücreli kanseridir ve insandan-insana bulaşmaz.
7	Butcher's warts	Yok
16	Anogenital Bowen hastalığı, Baş ve boyun tümörleri: En sık orofaringeal kanser (en sık tonsil ve dilde görülür). HPV ile ilişkili kanserler en sık orofarinkste görülür. Oral squamöz hücreli papillom oral lezyonlar arasında en sık rastlanandır. Penis, vajen, vulva ve anüs karsinomu ve/veya squamöz intraepitelyal lezyon	Orta düzeyde ilişki vardır, squamöz hücreli kanser
16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58	Servikal squamoz hücreli kanser	Yüksek ilişki vardır (serotip 16 ve 18 %70'inden sorumludur). Serotip 18 özellikle servikal adenokarsinom ile alakalıdır (%50). Sigara (adenokarsinom için değil), multiparite (≥5 doğum), oral kontraseptif (>5 yıl), odevite, ileri yaş ve sık cinsel partner değişikliği risk faktörüdür. HSV- tip 2 ve C. trachomatis enfeksiyonunun varlığı kofaktör kabul edilir.

Rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen 4 serotipli Gardasil™ (6, 11, 16, 18) aşısı yanında yeni geliştirilen 9 serotipli Gardasil™ (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) aşısı kullanılmaktadır.

Kanser, HPV'un erken proteinlerinin (E6 ve E7) antionkojenleri (p53 ve retinoblastom) inhibe etmesi sonucunda gelişir. E6 P53'ü, E7 retinoblastomu (p110) inhibe eder.

İmmün direnci sağlam tamamen sağlıklı erişkin kadında servikal epitel hücrelerine yerleşen HPV lerin çoğu geriler temizlenir.

Tanı

Tarama testi olarak en sık kullanılan yöntem servikal smear örneğinin papanikolau ile boyanması sonucunda **koikilositoz** (epitel hücrelerinde anormal vakualizasyon ve atipik nükleus) görülmesidir.

- Viral nükleik asidi saptamak için PCR yöntemi kullanılabilir. Tanıda altın standart yöntem southern blot veya insutu hibridizasyondur.
- Ayrıca hisrtolojik örneklerde CIN2 için p16 (E7 sunumunu artırır) immün boyama yapılabilir. 30 yaşın üzerindeki kadınlarda pap smear yapılması ve herhangi bir patoloji tespit edilmeyenlerin 3 senede bir kontrollerinin yapılması tavsiye edilir.

HPV hücre kültüründe üretilemez, tanıda seroloji kullanılmaz.

Tedavi ve Korunma

Rekombinant DNA teknolojisiyle hazırlanan HPV aşısı (gardasil) 13-26 yaş arası kadınlara uygulanır. 0.5 ml IM uygulanan quadrivalent rekombinant aşı **HPV 6, 11, 16 ve 18. serotiplerinin kapsid proteinleri L1 (major kapsid proteini) ve L2 (minör kapsid proteini)'yi içerir.**

Tedavide likit nitrojenle kriyoterapi ve yakıcı ajanlar, DNA inhibitörleri (5-florourasil), lokal %10-20'lik **podofilin (hamilelerde kontrendike), imikuimod krem immün aktivatördür (alfa interferon salınımına neden olur), interferon ve cerrahi uygulanır. Ağır enfeksiyonlarda sidadofvir (nefrotoksik) kullanılabilir. Tedaviye rağmen tekrarlama sıktır. Larinks papillomunun tedavisi cerrahidir.**

İNSAN POLYOMA VİRÜSLERİ

Bu grupta BK, JC, MCV ve SV40 (simian virüs 40) virüsleri bulunur. Çıplak ikozahedral yapıda DNA virüsleridir.

İmmün yetmezlikli (HIV, KLL, Hodgkin lenfoma vb) hastalarda latent (böbrek ve lenfoid dokularda) kalan virüsün aktive olması sonucunda hastalık gelişir.

JC Virüsü

Litik enfeksiyon ise oligodendroglial hücreleri tutarak SSS'nin demiyelinizan bir hastalığı olan progresif multifokal lökoensefalopatiye (PML) neden olur.

PML vakalarında oligodendroglial hücrelerde SV40 benzeri bir polyoma virüs olan JC virüsü izole edilmiştir.

BK Virüsü

Özellikle böbrek ve kemik iliği trasplantasyonu yapılan hastalarda idrar yolu enfeksiyonu ve heromoraşik sistite neden olduğu gibi transplant reddine de neden olabilir.

Transplantlı hastalarda CMV yanında BK ve JC virüs enfeksiyonlarında göz ardı edilmemelidir.

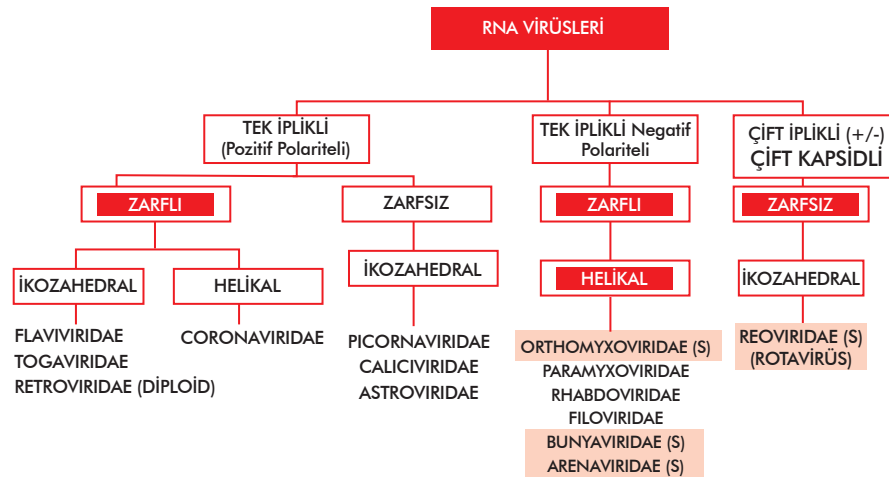
MCV Virüs

Merkel cell virus, merkel hücreli karsinoma (cilt kanseri) ve nöroendokrin tümöre neden olur.

Tanı

HE ve giemza ile boyanan hücrelerde çekirdeğin büyümesi ve çekirdek içi bazofilik inklüzyonların görülmesi tanı koydurucudur. Bu hücrelere kuş gözü yada Decoy hücreleri denir.

RNA VİRÜSLERİ

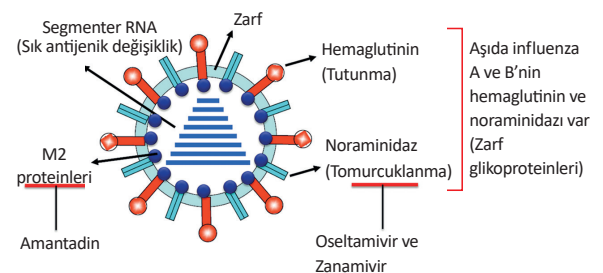


Şekil: RNA virüsleri

(S): Segmenter RNA virüsü

ORTOMİKSOVİRÜS (INFLUENZA)

RNA virüsleri sitoplazmada çoğalmasına rağmen influenza çekirdekte çoğalır. Viral replikasyon sırasında çekirdeğe uğrayan RNA virüsleri influenza, retrovirüs, borna virüs (maymunlardan bulaş ve insanda psikiyatrik bozukluk) ve hepatit D virüsüdür.



Şekil: İnfluenza virüsünün yapısı

İnfluenza virüsü nükleokapsid (internal proteinler) ve matris proteinindeki antijenik farklılıklara göre A, B, C olmak üzere üç serotipe ayrılır.

İnfluenza Serotiplerinin Özellikleri			
Özellik	Tip A	Tip B	Tip C
Şiddetli Hastalık	+++	++	+
Hayvan rezervuarı	+	-	-
Antijenik şift (antijenik kayma) ve pandemi	+	-	-
Antijenik drift (antijenik sapma) ve epidemi	+	+	-
Genomdaki segment sayısı	8	8	7
Amantadin, rimantadin	Etkili	-	-
Ribavirin	Etkili	Etkili	-
Nöraminidaz enzim inhibitörleri Oseltamivir (Tamiflu, 'oral') Zanamivir (Relenza, 'inhaler')	Etkili	Etkili	-
Mevsimsel aşısındaki serotip sayısı	2 (H1N1, H3N2)	2	-

Komplikasyonlar

Çocuklarda en sık komplikasyon otit erişkinde ise bronşittir.

İnflenzadan ölümler en sık pnömoniye bağlı gelişir. Sekonder bakteriyel pnömonilerde en sık etkenler *S. aureus* ve *S. pneumoniae*'dir.

Aşı: Mevsimsel grip aşısında influenza A (Son iki pandemi H3N2 ve H1N1) ve B virüsünün hemaglutinin ve nöraminidazı bulunur. Aşının etkinliği % 40-90 arasında değişir.

PARAMİKSOVİRÜSLER

Zarflı, helikal simetrik ve non-segmenter RNA virüsü.

Bu grupta yer alan virüsler;

1. Parainfluenza
2. RSV
3. Mumps (kabakulak)
4. Measles (kızamık)
5. Human metapneumo virüs

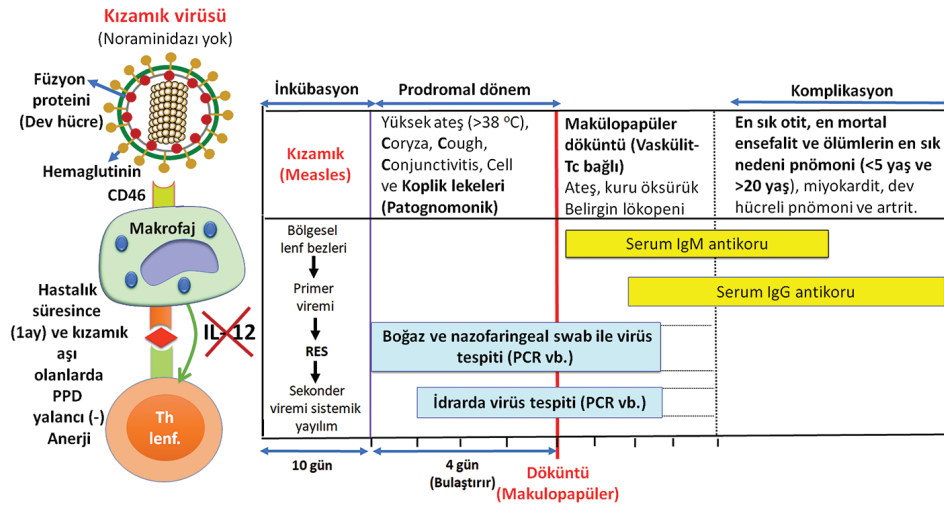
Paramiksovirusler solunum yoluyla bulaşır. Kızamık ve kabakulakta viremi görülürken parainfluenza ve RSV'de viremi olmaz.

Ortomiksovirus ve Paramiksoviruslerin Özellikleri						
Virüs	Genom	Serotip	F (Füzyon) proteini	Hemaglutinin	Nöraminidaz	G proteini
Ortomiksovirus	Sementar RNA	Çok	Yok	Var	Var	Yok
- İnfluenza						
Paramiksovirus	Segmentsiz					
- Parainfluenza	RNA	4	Var	Var	Var	Yok
- Kızamık	RNA	1	Var	Var	Yok	Yok
- Kabakulak	RNA	1	Var	Var	Var	Yok
- RSV	RNA	2	Var	Yok	Yok	Var
- Human metapneumovirus	RNA		Var	Yok	Yok	Var

KIZAMIK VİRUSU (MEASLES, RUBEOLA)

Kızamık virüsünün tek serotipi vardır. Kızamık virüsü hemaglutinin aktivitesine sahip olmasına rağmen nöraminidaz aktivitesi göstermez.

Hemaglutinin aracılığıyla monosit-makrofajlarda bulunan CD46 reseptörlerine bağlanarak hücre içine girer. Multinükleer dev hücreler (Warthin Finkeldey) oluşturur.



Korunma: Solunum yolu izolasyonu önlemlerini gerektirir. Canlı aşısı rutin aşı takviminde ve MMR şeklinde 1. ve 4. yaşında uygulanır. Temastan sonra 3 gün içinde aşı 6 gün içinde immünglobülin yapılabilir. İmmünglobülin hamilelerden ve immünyetmezliklerde tercih edilir. A vitamini verilmesi semptomları hafifletir (Bronkopulmoner displazi ve AML M3'te olduğu gibi) Aşının kontrendike olduğu durumlar:

- Aşının önceki dozlarına veya komponentlerine karşı anafaksi gibi şiddetli alerjik reaksiyon gelişmişse. Yumurta alerjisi kontrendikasyon değildir.
- Hamilelik
- Şiddetli immün yetmezlik (hematolojik veya solit tümör ve uzun süreli immünsüpresif tedavi (2 hafta veya daha uzun süre 20mg/gün veya 2 mg/kg/gün prednizolon veya eşdeğeri ve CD4 T lenfosit <200/ml HIV hastası)
- Birinci derece yakınlarında konjenital veya herediter immün yetmezlik bulunması

Şekil: Kızamıkta viremi ve klinik

Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE): Hastalığın gelişebilmesi için kızamık virüsünün M proteininde defekt olması gerekir. Bu durumda kızamık virüsü konak hücreden tomurcuklanamaz ve sinir hücrelerinde demiyelinizasyon meydana gelir. SSPE'li hastaların büyük bir kısmında 0-2 yaşında geçirilmiş kızamık enfeksiyonuna rastlanır. Hastalığın inkübasyon dönemi ortalama 6-7 yıldır.

- Birinci dönemde nörolojik semptomlar** (letarji, okul başarısında azalma, unutkanlık vb.). **İkinci dönemde yalası 5- 10 saniye süren myoklonik kasılmalar karakteristiktir.** Üçüncü ve dördüncü dönemde nörolojik semptomlarda kötüleşme görülür. Serum ve BOS'ta kızamık antikorları yükselebilir. **Elektroensefalogramda periyodik yavaş dalgalar ve her dalgayı takiben bir yatay paternin görülmesi patognomiktir.** BOS ve serumunda eş zamanlı bakılan kızamık IgG titresinde artış önemlidir (IgM tespit edilemez). BOS immünelektroforezinde kızamık spesifik oligoklonal IgG bandı, MR görüntülemeye mutipl fokal lezyonlar ve beyin biyopsisinde özellikle oligodendroglial hücrelerde intranükleer ve intrastoplazmik inklüzyonlara rastlanır.

Tedavide intraventriküler interferon alfa ve **interferon üretimini artırarak immünstimulan etki gösteren inosipleks (izopirinozin)** kullanılabilir.

KABAKULAK (MUMPS)

Tek konak insandır. İnsandan insana damlacık enfeksiyonu ile bulaşmasına rağmen idrar veya tükürük bulaşmış her türlü materyal bulaşıcılıkta rol alır. Virüs, semptomlar gelişmeden 3 gün öncesinden 6 gün sonrasına kadar tükürükte bulunur. Hastalığın kontrolü oldukça güçtür. Çünkü asemptomatik enfeksiyon oranı yüksektir (1/3'ünden fazlası) ve inkübasyon periyodu oldukça değişkendir. Coxsackie ve Epstein Barr virüsü parotit yapabilir. Parotis bezinde tek veya çift taraflı nonsüpüratif büyüme görülür.

Kabakulağın Komplikasyonları

Kabakulağın Komplikasyonları	
Komplikasyonlar	Yorum
Parotit	Virüs tükürükte semptomlar gelişmeden 3 gün önce ve 6 gün sonrasına kadar bulunur
Menenjit ve ensefalit	Puberteden önce en sık komplikasyon menenjit (%10) ve kabakulağın en sık rastlanan nörolojik komplikasyonudur.
Orşit ve epididimit	Tunika albuginea'nın ağırlı iltihabı. Erkeklerde puberteden sonra en sık rastlanan komplikasyonudur. (%20). Sıklıkla tek taraflıdır (2/3). Çift taraflı olursa steriliteye neden olabilir.
Pankreatit (%2-5)	Çocuklarda pankreatitin sık rastlanan nedenlerinden biridir. Nadiren juvenil diyabetes mellitusu neden olur. Coxackie B4 virüsünde diyabet yapar.
Endokardiyal fibroelastoz	Gebelikte kabakulak geçiren annelerin bebeklerinde görülür (restriktif kardiomyopati).

Tanı

Kabakulağın tanısı kliniklidir.

Tedavi

Pasif bağışıklığın kabakulaktan korunmada etkisi yoktur çünkü immünglobulinlerin etkisi zayıftır.

PARAİNFLUENZA

Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu yapar **fakat viremi yapmaz.**

Klinik

Soğuk algınlığı: Genellikle tip 4 ile meydana gelir.

Krup (Laringotrakeobronşit) ve faranjit: Krupun en sık rastlanan etkenidir. Tipik olarak 6 yaşından küçük çocuklarda görülür. **Havlar tarzda öksürük**, boğuk ses, inspiratuar sistridor (nefes alırken ısığa benzer ses) ve respiratuar obstrüksiyon (lariks ödemeine bağlı) ile karakterizedir. **Disfaji ve toksik görünüm olmaz. En sık etken parainfluenza tip-1'dir.** Akciğer grafisinde subglottik daralma görülür.

Bronşiolit ve pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonları: Parainfluenza tip 3 ile meydana gelir.

Tedavi

Serin nemli hava, nebulize rasemik epinefrin ve steroidler (deksametazon veya inhaler steroidler beklametazon, flutikason ve triamsinolon) kullanılabilir.

RESPIRATUVAR SİNSİYAL VİRÜS-SOLUNUM SİNSİDYAL VİRÜS (RSV)

RSV, bebek ve erken çocukluk döneminde alt solunum yolu enfeksiyonları olan bronşiolit ve atipik pnömonilerin en sık rastlanan etkenidir. Ayrıca pediatri servislerinde görülen nazokomiyal pnömonilerin en sık rastlanan etkenidir.

Hemaglutinin ve nöraminidazı yoktur.

Virüsün konak hücreye tutunmasını sağlayan G proteinindeki (transmembran glikoproteini) aminoasit dizilimindeki farklılıklara bağlı olarak A ve B olmak üzere iki adet serotipi bulunmasına rağmen bağışıklığın tam olmamasına bağlı olarak her yıl tekrarlayan enfeksiyonlara neden olabilir.

Viremi görülmez.

Hastalıktan korunmada salgısal IgA oldukça önemlidir.

Human metapneumovirüs çocuklarda RSV'ye erişkinde influenzaya benzer hastalığa neden olur.

RSV'n çocuklarda en sık rastlanan komplikasyonu otitis media'dır.

F (Fuzyon) proteinine bağlanan insan monoklonal antikor Polivizumab, nirsevimab (tek doz) ve motavizumab RSV enfeksiyonlarının profilaksisinde kullanılır.

KIZAMIKÇIK (RUBELLA, GERMAN MEASLES)

Togavirüs ailesinden zarflı RNA virüsüdür. Tek bir antijenik tipi vardır ve ömür boyu bağışıklık bırakır.

Klinik

Akut başlangıçlı bir enfeksiyon olup prodromal semptom görülmez. 14-21 günlük bir kuluçka döneminden sonra hafif ateş, yüz ve göğüsten başlayan makülopapüler döküntü,

Postauriküler ve suboksipital LAP (Teodor fenomeni),

Ağız mukozasında enantemler (Forcheimer lekeleri) ve özellikle kızlarda ortaya çıkan poliartrit ile karakterizedir.

Konjunktivit olabilir fakat rubellada fotofobi görülmez. Döküntü tipik olarak 3 gün sürer. 2. günde yüzdaki döküntüler kaybolurken karındaki döküntüler birleşerek kızıldakine benzer kızanklıklar oluşur. Ekstremitelerdeki döküntüler hiçbir zaman birleşmez. Döküntünün olduğu dönemde virüs atılımı maksimum seviyededir.

Komplikasyonlar

Özellikle genç kadınlarda en sık görülen komplikasyon **poliartrit'tir** (immünkomplekse bağlı).

Çocuklarda en sık görülen komplikasyon trombositopeni'dir.

PİKORNA VİRÜSLER (PIKO = KÜÇÜK, RNA = RNA)

Zarfsız RNA virüsleridir.

Pikornavirüslerin Özellikleri					
Pikornavirüsler	Serotip sayısı	Bulaş	Primer enfeksiyon bölgesi	Asit pH	Üreme ısısı (°C)
1. Rinovirüs	> 100	Aerosol	Üst solunum yolu	Duyarlı	33
2. Enterovirüsler a- Polio b- Echo c- Coxsakie	Polio 3 Echo 32 Coxsackie 29	Fekal-oral	Barsak	Dirençli	37
3. Hepatit A	1	Fekal-oral	Karaciğer	Dirençli	37

Enterovirüsler mide asitine dirençli olup başlıca fekal-oral yolla bulaşır. Fakat rinovirüsler mide asitine duyarlıdır ve solunum yoluyla bulaşır.

RINOVİRÜS

En sık rastlanan soğuk algınlığı (nezle) etkenidir (%50). İkinci en sık etken coronavirüstür (%25). Diğer etkenler adenovirüs, influenza C ve koksakie virüs vb.'dir.

Rinovirüsün yüzden fazla serotipi vardır. Hastalık genellikle bahar aylarında görülür. Solunum yoluyla ve virüsle bulaşık ellerle bulaşır. **Virüs ICAM-1 (intracellular adhesion molecule) reseptörüne bağlanarak nazal epitel hücrelerinde replike olur.** 33°C'de üremeyi sever bu nedenle **alt solunum yollarına inmez.** Mide asit ortamından geçemediğinden **gastrointestinal sisteme inmez.** 2-3 günlük inkübasyon döneminden sonra rinore, nazal konjesyon, boğaz ağrısı, hapsirik, öksürük, düşük düzeyde ateş veya ateşsiz seyredir. İmmünite serotip spesifik IgA antikorlarına bağlıdır.

POLIOVİRÜS

Kapsid proteinlerinde görülen antijenik değişikliğe göre üç serotipe ayrılır (tip 1, 2, 3). En sık görülen serotip 1'dir.

Klinik

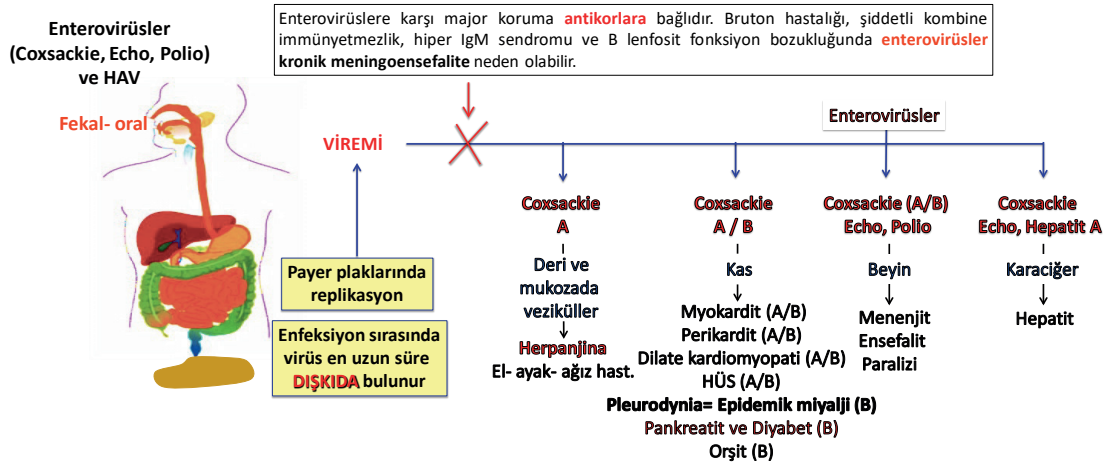
- Aseptomatik enfeksiyon.** Hastaların yaklaşık %90'ında görülür.
- Abortif poliomyelit: **En yaygın semptomatik formdur. 3-4 gün süren grip benzeri semptomlarla karakterizedir.** SSS bulguları olmaz ve kendiliğinden iyileşir.
- Nonparalitik poliomyelit: Aseptik menenjit, ateş ve baş ağrısıyla karakterizedir.
- Paralitik poliomyelit: **Daha çok proksimalde ve alt ekstremitelerde asimetrik flask (gevşek) paralizisi ve kas atrofisine neden olur fakat duyu kaybı görülmez.**

COXSACKIE VE ECHO VİRÜSLER

Bulaş

Fekal- oral (en sık) ve solunum sekresyonlarıyla veya vezikül sıvısıyla temas yoluyla bulaşır ve viremiyle yayılır.

Coxsackie ve Echovirüsler yani enterovirüsler viral menenjitlerin (aseptik menenjit) en sık rastlanan etkenidir. En sık rastlanan SSS enfeksiyonu menenjitir.



Şekil: Enterovirüslerde bulaş ve enfeksiyon

Enterovirüs tip 70 ve Coxsackie A24 akut hemorajik konjunktivitinin en sık rastlanan etkenleridir. Bulber konjunktivada peteşiyal hemorajiler vardır ve tedaviye gerek kalmadan tamamen iyileşir.

Tedavi

Plekonaril, Rinovirus ve Enterovirüsler olmak üzere Pikornavirüslere etkilidir. Viral kapsid proteininde hidrofobik paket oluşturarak viral RNA'nın konak hücreye geçişini engeller.

sonra baş ağrıları artar, hastanın yutkunması, solunum ve larinks kaslarında spazma neden olduğundan hastalarda hidrofobi, aerofobi ve fotofobi görülür.

Tanı

Histopatolojik yöntem: Purkinje hücrelerinde eozinofilik intrastoplazmik Negri inklüzyon cisimleri bulunması kesin tanı koydurmasına rağmen bulunmaması tanıyı ekarte etmez.

Virüs antijeninin saptanması: Ense derisinden veya kornea kazıntısından floresan mikroskopla kuduz antijenleri tespit edilebilir.

RHABDOVİRÜS

Rabies, **kuduz** etkenidir. Zarflı, mermi şeklinde RNA virüsü olup tek antijenik tipi vardır.

Klinik

Isırık bölgesinde bulunan virüs glikoprotein G (gpG) siyle nöronlarda bulunan gangliozit veya CD56 reseptörüne, çizgili kas hücrelerinde ise asetil kolin reseptörüne bağlanır.

Kuluçka süresi ısırık bölgesinin beyne uzaklığına ve doza bağlı olarak değişir.

Hastalığın prodromal döneminde iştahsızlık, bulantı, kusma, baş ağrısı ve ateş görülür. Yara etrafında ağrı ve kaşıntı vardır. **Daha**

Kuduz Şüpheli Temas Sonrası Yaklaşım

- Yara bakımı;** Kuduz bulaşını azaltan en etkili yöntemdir ve mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. Tüm yaralanmalarda yara yeri bol basınçlı su ve sabunla yıkanmalı ve yıkama işlemi bittikten sonra iyot ve alkolü antiseptiklerden birtanesi ile temizlenmelidir.
- Antibiyotik profilaksisi:** Amoksisilin - klavulanat'tır (875-125 mg, 2X1 po), Gebelikte aşı uygulaması kontrendikasyon oluşturmaz. Profilaksiye en kısa zamanda (ilk 24 saat içinde) başlanmalıdır. HDCV (Human Diploid Cell Vaccine). İnsan fibroblast hücre kültürlerinden elde edilen ölü aşıdır. Deltoide IM uygulanır.

Temas Sonrası Kuduz Profilaksisi

1. kategori	Salya ile sağlam deri teması	Herhangi bir işleme gerek yok
2. kategori	Deri altına geçmeyen yaralanmalar, kanama olmadan küçük tırmalama ve zedelenme (Provokasyonla olmuş küçük kanamasız kedi tırmalamasında kuduz profilaksisine gerek yoktur)	A. Temas eden evcil hayvanın son bir yıl içinde aşısı yapılmışsa
		• Yara bakımı • Tetanoz profilaksisi için değerlendir • Hayvanın 10 gün gözlemi yapılır
		B. Temas eden evcil hayvanın son bir yıl içinde aşısı yapılmamış veya bilinmiyor
		Hayvan sağlıklı ve gözlemi yapılabilir
		• Yara bakımı • Tetanoz profilaksisi için değerlendir • Hayvanın 10 gün gözlemi yapılır (Hayvan ölürse 4 doz aşı ya da 2.1.1 aşı İmmünglobülin yok.)
		Hayvanın gözlemi yapılamıyor
		• Yara bakımı • Tetanoz profilaksisi için değerlendir • 4 doz aşı (0, 3, 7, 14-28) veya 2.1.1 (0, 7, 21)
3. kategori	Isırık ve tırmık ile deri zedelenmesi, hayvan salyası ile mukoza teması, lezyonun baş, boyun ve parmak uçları gibi sinirin yoğun olduğu yerlerde olması	A. Temas eden evcil hayvanın son bir yıl içinde aşısı yapılmışsa
		• Yara bakımı • Tetanoz profilaksisi için değerlendir • Hayvanın 10 gün gözlemi yapılır (Hayvan ölürse 4 doz aşı + Ig)
		B. Temas eden evcil hayvanın son bir yıl içinde aşısı yapılmamış veya bilinmiyor
		Hayvan sağlıklı ve gözlemi yapılabilir
		• Yara bakımı • Tetanoz profilaksisi için değerlendir • 4 doz aşı (0,3,7 ve 14-28. gün) • Hayvanı 10 gün karantinede tut • İmmünglobülin**
		Hayvanın gözlemi yapılamıyor
		• Yara bakımı • Tetanoz profilaksisi için değerlendir • 4 doz aşı (0,3,7 ve 14-28. gün) • İlk gün İmmünglobülin (max 7 gün içinde)
4. kategori	Kuduz yakalanma ihtimali olan yabani hayvanlarla riskli temas	• Yara bakımı • Tetanoz profilaksisi için değerlendir • 4 doz aşı (0, 3, 7 ve 14-28. gün) • Hayvanı 10 gün karantinede tut • İlk gün İmmünglobülin

** Hayvanın gözetim altındayken (Kedi ve köpek) hastalık semptomları göstermesi, ölmesi, kaçması veya ortadan kaybolması durumunda en geç 7 gün içerisinde immünglobülin yapılır. Eğer süre 7 günden uzunsa immünglobülin yapılmaz aşı 4 doz yapılır. Karantinede tutulan hayvan 10 gün içinde ölmemişse aşılamaya son verilir.

Temas Öncesi Profilaksi

- Kuduz açısından riskli işlerde çalışanlara (Veteriner hekimler, hayvan bakıcıları, hayvan barınaklarında çalışan personel vb.) 0 ve 7. günlerde olmak üzere toplam iki doz aşı uygulanır. İmmün sistemi baskılanmış kişilerde 21. veya 28. günde bir doz daha uygulanarak toplam üç doz aşı yapılır. Risk devam ettiği sürece belirli aralarla (6-12 ay) serolojik olarak kuduz antikor düzeyleri ölçülür. Eğer virüs nötralizan antikor düzeyleri <0.5 IU/mL olarak bulunursa, bir doz IM rapel aşı önerilir. Antikor ölçümünün yapılamadığı durumlarda 2 yılda bir tek doz rapel aşı yapılabilir.

Temas Sonrası Kuduz Profilaksisi Gerektirmeyen Durumlar

- Soğukkanlı hayvanlar (yılan, kertenkele, kaplumbağa vb.) tarafından ısırılma durumunda, fare, sıçan, sincap, hamster, kobay, tavşan, yabani tavşan ısırıklarında ve kümes hayvanlarının ısırıklarında
- Ülkemizde eve giren yarasaların ısırığı veya evde yarasa bulunması durumunda
- Daha sonra kuduz olduğu anlaşılan bir hayvanı beslemiş olmak, sağlam derinin hayvanın kan, süt, idrar ve/veya feçesiyle temas etmiş olması, pişmiş etini yemek, kaynatılmış veya pastörize edilmiş sütünü içmek veya bu sütle yapılan süt ürünlerini tüketmek,
- Son 6 (altı) ay içinde tam doz kuduz temas sonrası profilaksi uygulanmış kişilerde profilaksi gerekmez. Yüz bölgesinden yaralanma ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde süreye bakılmaksızın profilaksi uygulanır.

Daha önce herhangi bir nedenle temas öncesi veya temas sonrası tam doz aşılaması yapılmış sağlıklı kişilere geçen süreye bakılmaksızın kuduz antikor titresi ELISA ile 0.5 IU/ml'nin üzerinde olanlara 0 ve 3. günlerde iki doz aşı yapılır. İmmünglobülin yapmaya gerek yoktur.

VİRAL GASTROENTERİT ETKENLERİ

Viral gastroenterit etkenleri fekal-oral yolla bulaşır ve enterosit hasarına bağlı olarak sekretuar diyare yapar. Bu nedenle gaitada kan ve lökosit bulunmaz yani invazyon yoktur.

- Kolostrum sekretuar IgA içerdiğinden ilk 6 ay koruyucudur. 6 ay-3 yaş arası çocuklarda rastlanan gastroenteritlerin en sık etkeni virüslerdir.

Viral gastroenteritlerde inkübasyon süresi 1-3 gün iken Norovirüste daha kısa olabilir. Hastalık süresi normalde 2-8 gün olmasına rağmen Norovirüs ve Sapovirüste kısa olup 1-3 gündür.

- Adenovirüste hem inkübasyon süresi (7-8 gün) ve hem de hastalık süresi tipik olarak daha uzundur (8-12 gün).
- Ateş genellikle Rotavirüs ve Norovirüste daha yaygındır (>39°C).

1. ROTAVİRÜS

Reovirüs (respiratory enteric orphan virüs) grubunda yer alır. Reovirüs'ün birden fazla serotipi vardır ve onkolitiktir. Ras genini aktive ederek bir çok kanser türünün tedavisinde kullanılır.

Zarfsız, çift iplikli ve çift kapsidli segmenter RNA virüsüdür (double/double).

Çocuklarda en sık rastlanan gastroenterit etkenidir (özellikle 6 ay-2 yaş). Çocuk servislerinde görülen nazokomial gastroenteritlerin en sık rastlanan etkenidir.

Nonsükrüktürel proteini (NSP4) enterotoksik aktiviteye sahiptir.

Segmenter genoma sahip olması nedeniyle **genetik reasortemente ve antijenik şifte neden olabilir (influenza virüsü gibi).**

Viremi yapmaz, hastalığa karşı yanıtta lokal IgA yanıtı oldukça önemlidir.

Tanıda fekal antiijen testi kullanılır (>%98 sensitif ve spesifik).

Tedavide sıvı elektrolit replasmanı yapılır.

En sık G1 serotipi ve en sık P1A genotipi görülür.

Oral uygulanan canlı aşısı vardır.

2. ADENOVİRÜS (F GRUBU SEROTİP 40, 41)

Genomu DNA yapısındadır. Çocuklarda özellikle 2 yaş altında sık rastlanan viral gastroenterit etkenlerindendir.

- **Diğer viral gastroenterit etkenlerinden farklı olarak inkübasyon süresi (7-8 gün) ve hastalık süresi tipik olarak daha uzundur (8-12 gün).**

3. NOROVİRÜS (NORWALK VİRÜS)

Calisivirüs grubunda yer alır.

- **İnsanda en sık enfeksiyona neden olan genotip 2'dir.**
Hücre kültüründe üretilemez.
Epidemik viral enteritlerin en sık etkenidir.
- **Erişkinler ve çocuklarda (özellikle >3 yaş) enfeksiyöz gastroenteritlerin en sık etkenidir.**
- **Şehir şebeke suyundaki klora rota virüsten daha dayanıklıdır ve enfektif dozu oldukça düşüktür (1-10 virüs).**
Kan grubu antiijeni ile (B grubu) klinik arasında korelasyon vardır.

DİĞER GASTROENTERİT ETKENİ VİRÜSLER

Coronavirüs, Calisivirüs ve Astrovirüs vb.

ARBOVİRÜSLER (ARTHROPOD-BORNE VİRUSES)

Çoğunluğu zarflı RNA virüsüdür.

Arbovirüslerde Klinik

1. **Ateşli ve döküntülü hastalık**
2. **Ensefalit/meningoensefalit:** Bu hastalarda ateş ve döküntü yanında nörolojik semptomlar görülür.
3. **Kanamalı ateş: Sarı Humma, Deng virüsü, Nairovirüs, Ebola ve Marburg virüsü. Artropotlarla bulaşmayan Hanta virüs de kanamalı ateşle seyreder.**

- ✦ Chikungunya, deng, sarı humma ile zika virüste insan ve maymun ara konaktır ve sivrisineklerle bulaşır.
- ✦ Konjunktivit bulunması zika virüs özellikle çocuk ve hamileler başta olmak üzere hemoraji ve şok bulunması Deng lehine ve ağırlı büyük eklemleri tutan febril poliartrit bulunması Chikungunya lehinedir.

Batı Nil Virüsü (West Nile Viruse)

Sivrisinek (culex cinsi), kene, kan transfüzyonu, organ transplantasyonu, anne sütü ve transplasental yolla bulaşır. Inkübasyon periyodu ortalama 1-6 gündür. Çoğu vaka asemptomatiktir sadece %20- 40 vakada semptom ortaya çıkar. Nöroinvasiv hastalık gelişimi açısından en önemli risk faktörü ileri yaştır. Nonspesifik grip benzeri semptomlar, başı dik tutamama, nörolojik semptomlar ve ensefalite neden olur. BOS örneklerinde MAC (IgM-Antibody Captured)- ELISA yöntemi ile flavivirüs antikorlarının saptanması ve BOS ya da diğer vücut sıvılarından RT- PCR gibi nükleik asit saptama yöntemleriyle tanı konabilir.

3. FİLOVİRÜSLER

Zarflı (-) RNA virüsleridir. Enfekte maymunlardan ve insandan-insana bulaşır. **Virülsanı en yüksek virüslerdir (mortalite yaklaşık %70).** Kanamalı ateşe neden olurlar.

Ebola

Inkübasyon dönemi 4-10 gündür. **Semptomlar ortaya çıkmadan bulaşmaz. En sık görülen semptom ateştir (>38,5 °C).** İnsandan İnsana geçiş, bütünlüğü bozulmuş deri veya mukozanın enfekte insanın kan ve vücut sıvısıyla direkt teması sonucunda meydana geldiği için standart izolasyon kuralları ile birlikte temas izolasyon kurallarına uyulması önemlidir. **Solunum yoluyla bulaş gösterilmemiş olmakla birlikte sekresyonlarda virüs bulunduğu için damlacık izolasyon kuralları da mutlaka uygulanmalıdır. Zarflı bir virüs olduğundan temel olarak fekal- oral bulaş tespit edilmemiştir.** Temastan sonra 21. güne kadar hasta takip edilmelidir. Ayırıcı tanıda akla ilk olarak sıtma ve tifo gelmelidir. Tedavi semptomatiktir. Virüs izolasyonu tip IV biyogüvenlik kabininde yapılabilir.

Marburg Virüs

4. BUNYAVİRÜSLER

Zarflı, segmenter (-) RNA virüsüdür.

Toscana virüs Flebotomlar aracılığıyla ulaşır. **Bunyavirüs grubunda yer alan Nairovirüs Kırım kongo kanamalı ateşi etkenidir** (Crimean- Congo hemorrhagic fever) ve kenelerle bulaşır.

Zarflı, segmenter RNA virüsü'dür.

Bulaş Yolları

Enfekte kenenin ısırmasıyla (Hyelomma cinsi).

Enfekte olmuş besi hayvanlarının kan ve vücut sıvılarıyla temas

Enfekte olmuş insanların kan ve vücut sıvılarıyla mukozal temas bulaştıracıdır.

Anneden bebeğe horizontal geçiş olabileceği gösterilmiştir.

Tedavide ribavirin kullanılır, profilaksiye gerek yoktur.

Kenelerle Bulaşan Enfeksiyonlar		
Bakteri	Virüs	Parazit
Rickettsia rickettsii Rickettsia conori Ehrlichia ve Anaplasma Francisella tularensis Borrelia burgdorferi (Lyme hastalığı) Borrelia recurrentis (Endemik tipi)	Nairovirüs (Kırım Kongo hemorajik ateşi) Coltivorüs (Kolorado kene ateşi)	Babesia microti

✦ B. burgdorferi, B. microti ve Ehrlichia arasında koenfeksiyon vardır.

California Ensefalit Virüsü

Phlebovirüs: Bu grupta yer alan virüsler tatarcığın ısırmasıyla bulaşır.

Hantavirüs: Farelerin çıkartılarıyla insanlara bulaşır, kanamalı ateşle seyreden hantavirüs nefropatisi ve pulmoner sendromuna neden olur. Nonkardiojenik pulmoner ödeme (bat- wing ödeme) ve ARDS (adult hyaline membrane disease)'ye neden olur.

CORONAVİRÜS

Coronavirus'lar tek iplikli, zarflı, pozitif polariteli RNA virüsleridir.

En büyük viral RNA'ya sahip virüstdür.

İnsanda enfeksiyona neden olan ve sık rastlanan coronavirüsler;

Alfa koronavirüs: 229E ve NL63

Beta koronavirüs: MERS- CoV, SARS- CoV, OC43 ve HKU1

Delta koronavirüs ve yeni bulunan SARS- CoV- 2

Coronavirus'lar zoonotik etkenler olup, SARS- CoV'un misk kedilerinden ve **MERS-CoV'un ise özellikle Arabistanda tek hörgüçlü develerden insanlara bulaştığı bilinmektedir.**

Covid- 19'un L (%70) ve S olmak üzere iki adet serotipi vardır. S1 reseptörü ile anjiotensin konverting enzim- 2 reseptörlerine tutunur ve S2 ile füzyon yapar.

Özellikle çocuklarda Multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) diye bilinen birçok farklı semptom (kırmızı göz, karın ağrısı ve deri döküntüsü vb.) neden olan Covid 19 antikorlu veya PCR'ının pozitif olduğu ağır bir tablo oluşturur.

Damlacık ve temas izolasyonu önlemleri alınmalıdır. Aerosol oluşturan işlemler (aspirasyon, entübasyon, bronkoskopi vb.) yapıyorsa solunum yolu izolasyonu önlemleri (N95/FFP2 maske vb.) alınmalıdır.

İNSAN İMMÜN YETMEZLİK VİRÜSLERİ HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRÜS (HIV-1, HIV-2) AIDS (ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME-EDİNİLMİŞ İMMÜN YETMEZLİK SENDROMU)

Genel Özellikler

Virionun yapısı: Zarflı, kompleks

Genom: İki adet pozitif polariteli RNA (Diploid) ve ters transkriptaz enzimi bulunur.

Tropizm: T lenfositleri ve makrofaj

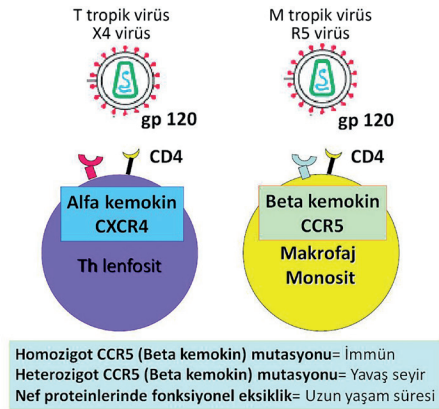
Replikasyon: Nükleus

Retrovirüs ailesi üç gruba ayrılır. Lentivirüsler, onkovirüsler ve spumavirüsler.

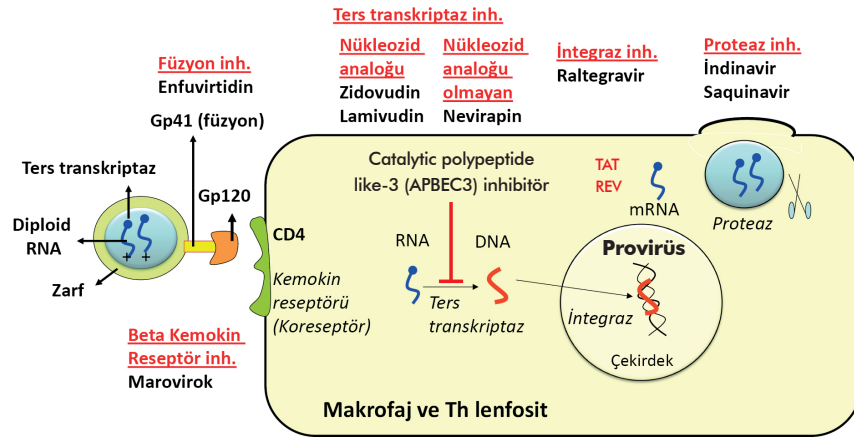
Retrovirüslerin Özellikleri		
Aile	Lentivirüs	Onkovirüs
Virüs	HIV-1 ve HIV-2: AIDS HIV-1: Tüm dünyada, grupları: M(subtip c pandemik), N, O ve P HIV-2: Afrikada sık (Patojenitesi düşüktür)	HTLV-1: Erişkin T hücreli lenfositik lösemi (Tax proteini, IL-2) ve Myelopati (Tropikal spastik pareparezi veya kronik progresif myelopati) T lenfosit çekirdeği çiçek demeti şeklindedir. İnfektif dermatit ve üveit yapar. HTLV-2: Saçlı hücreli lösemi (Hairy cell leukemia) -markr TRAP HTLV-5: Kutanöz lenfoma
Sitopatik etki	Var (litik enfeksiyon)	Yok
Onkogeneze	Yok	Var
Temel genler (gag, pol, env)	Var	Var
Aksesuar proteinler	Var	Yok
Hedef hücre	CD4 T lenfosit ve makrofaj	CD4 T lenfosit

HIV Virüsünün Genomik Bölgeleri ve Fonksiyonu

Gen	Kodladığı protein	Fonksiyon
I. Yapısal gen bölgeleri		
Env	gp120 (SU-surface)	CD4 resptörlerine tutunur
	gp41 (TM-transmembran)	Füzyon proteini
Gag (grup spesifik antijen)	p24	Kapsid proteini, viriyonun olgunlaşmasında rol alır.
	p17	Matriks proteini
Pol	Revers transkriptaz	RNA'nın DNA'ya dönüşmesi
	Proteaz	Kapsid proteinlerinin kırılması
	İntegraz (endonükleaz)	Viral DNA'nın genomik DNA ile bütünleşmesi
II. Replikasyon için gerekli regülatuar gen bölgeleri		
Tat (Trans-Aktivator of Transcription)	Tat	Transkripsiyonun aktivasyonu AIDS'in progresyonu için gereklidir.
Rev (Regulator of Virion protein expression)	Rev	Geç mRNA'nın nükleustan sitoplazmaya transferi
III. Replikasyon için gerekli olmayan aksesuar gen bölgeleri		
nef	Nef	Enfekte hücrelerde CD4 ve MHC-1 sunumunun azalması
Vif	Vif	APOBEC3G enzimini inhibe ederek enfektiviteyi artırır.
Vpr	Vpr	Viral genomun sitoplazmadan nükleusa transferini sağlar
vpu	Vpu	Virionun konak ücrenden salınımı



Şekil: HIV virüsünün kemokin reseptörleri



Şekil: HIV virüs replikasyonu ve antiviral ilaçlar

Enjektör gibi kontamine materyalle yaralanma sonucunda HBV'nin bulaş riski %30, HCV'nin %3 ve HIV'in %0.3'dür. Deri ve mukozanın kan ve vücut sıvıları ile teması sonucunda HIV bulaş riski % 0.09'dur.

AIDS hastalarında özellikle *Pneumocystis jirovecii* (%50) ve Kaposi sarkomu (%25)'na sık rastlanır.

CD4 T lenfosit sayısı hastalığın prognozunu belirlemek için kullanılan en önemli kriterdir. Antiviral tedavinin başarısını göstermek için kullanılan en iyi yöntem viral yük (RNA sayısı) tayinidir.

AIDS'te Sık Rastlanan Etkenler ve Profilaksi			
Etkenler	Not	Profilaksi / (Profilaksi süresi)	
Bakteri	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	PPD > 5 mm veya gama interferon testi (+) veya aktif tüberkülozlu hastayla yakın temas durumunda	İzoniyazit + Pridoksin 9 ay
	<i>Mycobacterium avium</i> intracellulare	CD4 T lenfosit sayısı < 50 / μ l en sık rastlan bakteriyel enfeksiyon. HIV enfeksiyonunun geç dönem komplikasyonudur ve en sık dissemie form görülür bu nedenle en iyi Kİ aspirasyonu ile gösterilir. Kan kültürü de alınmalıdır.	Azitromisin veya Klaritromisin ve/veya etambutol (CD4 T lenfosit > 100 / μ l, $\geq$ 6 ay)
	<i>Salmonella</i>	Rekürren bakteriyemiden önce	Siprofloksasin ($\geq$ 6 ay)
	<i>Bartonella henselae</i> (Baziller anjiomatozis etkeni)		Doksisisiklin veya Azitromisin veya Klaritromisin (CD4 T lenfosit > 200 / μ l, $\geq$ 3 ay)
	<i>S. pneumoniae</i> ve <i>H. influenzae</i>	B lenfosit fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak kapsüler bakteri enfeksiyonlarının sıklığı artar.	13KP 8hf sonra 23P, 5 yıl sonra 23P, >65y 23P
Parazit	<i>Microsporidium</i> spp. (En sık <i>Enterocytozoon bienersi</i>)	Tedavi Fumagilin + Albendazol (CD4 T lenfosit sayısı < 100 / μ l artar)	Yok
	<i>Toxoplasma</i> spp. (Beşin apsisi ve serebral yer kaplayan kitlenin en sık etkenidir. SSS de en sık rastlanan fırsatçı enfeksiyon toksoplasma ensefaliti. BT de multipl yüzük şeklinde hipodens alanlar.)	CD4 T lenfosit sayısı < 100 / μ l ve Tokso IgG (+) olanlar Tedavi: Primetamin + Sülfadiazin/ Klindamisin	Kotrimoksazol (ilk tercih), Dapson, Dapson + primetamin + leukovorin, Atovaquon (CD4 T lenfosit > 200 / μ l, $\geq$ 3 ay)
	<i>Leishmania</i> spp.	En spesifik tanı splenik aspirasyon örneğinden PCR yapılmasıdır	
Mantar	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (En sık rastlanan fırsatçı patojen ve pnömoni etkeni)	CD4 T lenfosit sayısı < 200 / μ l veya orofaringeal kandidiyazis veya <i>pneumocystis</i> pnömoni atağından önce.	Kotrimoksazol (ilk tercih), Pentamidin, Atovaquon, Dapson, Dapson + primetamin + leukovorin (CD4 T lenfosit > 200 / μ l, $\geq$ 3 ay)
	<i>Cryptococcus neoformans</i> (En sık rastlanan menenjit ve invaziv fungal enfeksiyon etkeni)	Tedavi: Flusitozin + Anfoterisin B İdame tedavisi: Flukonazol	Flukonazol
	<i>Candida</i> spp. (En sık rastlanan ösefajit etkeni, gri-beyaz pseudomembranlar)		Flukonazol
	<i>Coccidioides immitis</i>	Endemik bölgede yaşayanlarda CD4 T lenfosit sayısı < 250 / μ l olan ve serolojik olarak tespit edilenler	Flukonazol (CD4 T lenfosit > 250 / μ l, $\geq$ 6 ay)
	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Endemik bölgede yaşayan ve CD4 T lenfosit sayısı < 150 / μ l olanlar	İtrakonazol (CD4 T lenfosit > 150 / μ l, $\geq$ 6 ay)
	<i>Penicillium marneffe</i>	Riskli bölgelerde yaşayanlarda CD4 T lenfosit < 100 / μ l sıklığı artar	İtrakonazol (CD4 T lenfosit > 100 / μ l, $\geq$ 6 ay)
Virüs	Sitomegalovirüs (En sık rastlanan retinit, viral pnömoni, hemorajik gastroenterit ve hemorajik ventriküloensefalitin en sık etkenidir.)	CD4 T lenfosit < 100 / μ l sıklığı artar	Valgansiklovir (CD4 T lenfosit > 100 / μ l, $\geq$ 6 ay)
	Herpes simpleks		Valasiklovir, asiklovir veya famsiklovir
	Varisella zoster	Suçiçeği geçiren hastayla temas	Temastan sonra 10 gün içinde ilk tercih varisella immünglobülini

- Primer santral sinir sistemi lenfomasının en sık etkeni EBV'dür. En sık görülen türü ise B hücreli nonhodgkin lenfomadır. MR'da genellikle tek hipodens alan görülür. Fokal nörolojik semptomları olanlarda toksoplazmozis, SSS lenfoması (EBV), PML (JC virüs), Cryptokokal menenjit ve HIV'e bağlı ensefalit düşünülmelidir.
- En sık rastlanan kanser Kaposi sarkomu, ikinci sıklıkta B hücreli non hodgkin lenfomadır.
- Lenfoid interstisiyel pnömoni ve parotis büyümesi adolesanda bulunmaz sadece çocuklarda gelişir.

Tanı

CD4/ CD8 oranı azalmıştır. CD4 T lenfosit sayısı flow sitometriyle tespit edilebilir.

HIV virüsü poliklonal B lenfosit aktivasyonu yapar bu nedenle son dönem hariç AIDS hastalarında **hipergammaglobülinemi** görülür. Bunun sonucunda **otoimmün trombositopeni** gelişir.

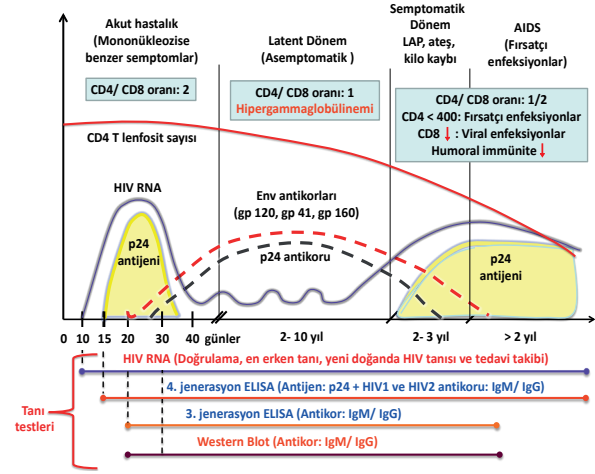
Akut dönemde ilk oluşan virüs markını p24 antijenidir. Serokonversiyon meydana gelmeye başladığında ilk olarak gp120 ve gp41'e karşı antikor meydana gelir.

ELISA Yöntemi: Dördüncü jenerasyon ELISA kitleri ile p24 antijeni, HIV 1 ve HIV 2 antikorları tespit edilebilir. En sık rastlanan yalancı pozitiflik HLA-DR antijenlerine bağlı gelişir. **ELISA testiyle HIV antikorları pozitif tespit edilen bir kişide doğrulama testi HIV RNA'dır.**

Uygun olmayan kombinasyonlar

Ters transkriptaz enzim inhibitörü kombinasyonlarından;

- ✦ Zalcitabin + Didanosin (fatal pankreatit ve KVH olanlarda miyokard enfarktüsü riskini artırır), toksisite (laktik asidoz vb.) artışına neden olur.
- ✦ Zalcitabin + Stavudin toksisite artışına neden olur.
- ✦ Zidovudin + Stavudin antagonistik etki gösterir.



HEPATİT VİRÜSLERİ

Hepatit Virüslerinin Özellikleri

Virüs	Hepatit A	Hepatit B	Hepatit C	Hepatit D	Hepatit E	Hepatit G
Famila	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	Sınıflama dışı	Caliciviridae	Flaviviridae
Genus	Hepatovirüs	Orthohepadnavirüs	Hepacivirüs	Deltavirüs	-	-
Virion	İküzahedral	Sferik	Sferik	Sferik	İküzahedral	Sferik
Zarf	Yok	Var (HBsAg)	Var	Var (HBsAg)	Yok	Var
Genom	ssRNA	dsDNA	ssRNA	ssRNA (-)	ssRNA	ssRNA
Yaygın isimlendirme	İnfeksiyöz hepatit	Serum	nonA-nonB Post-transfüzyon	Delta ajanı	Enterik nonA-nonB	-
İnkübasyon (gün)	10-50	60-180 (uzun)	40-120	15-60	15-50	
Stabilite	Isı ve aside dirençli	Aside duyarlı	Eter ve aside duyarlı	Asite duyarlı	Isıya dirençli	Etere duyarlı
Bulaş (en sık)	Fekal-oral	Parenteral seksüel	Parenteral Seksüel	Parenteral seksüel	Fekal-oral	Parenteral
Fulminan hepatit	Nadir	Nadir	Nadir	Sık	Hamileler	?
Kroniklik	Yok	Sık (%5) YD (%90)	Sık	Sık (%70)	İmmün süpresyonda	?
Onkogenezis	Yok	Var	Var	?	Yok	?
Pasif bağışık	Standart-Ig	Hiper-Ig	Yok	Yok	Yok	Yok
Aşı	Var (ölü)	Var (rekombinant)	Yok	Yok	Var (rekombinant)	Yok
Mortalite	<%0.5	%1-2	~%4	Yüksek	Normal: %1-2 Hamileler %20	?
Tanı	HAV IgM	HBsAg, AntiHBc IgM	Anti HCV ve HCV RNA	HBsAg ve delta antijen	Anti HEV	Yok

Primer hepatit virüsleri hepatit A, B, C, D, E, G, TTV ve SEN-V'dir. Hepatit F'de bulunmuş fakat bunun hepatit G ile aynı virüs olduğu anlaşılmıştır. TTV (Transfusion transmitted virüs) ve SEN-V transfüzyon sonrası hepatite neden olan tek iplikli DNA virüsleridir.

Hepatitlerde Laboratuvar Bulguları

AST'nin (aspartat aminotransferaz-SGOT) çoğu (%80) mitokondride, ALT (alanin aminotransferaz-SGPT) ise sitoplazmada bulunur. **Sitoplazmadan enzim sızması daha fazla olduğundan viral hepatitte ALT daha fazla yükselir.** ALT'nin 500 IU/ lt üzerinde olması viral hepatit için önemli bir bulgudur.

Viral hepatitlerde AST/ ALT oranı (de ritis oranı) birden düşüktür.

ALP genelde orta derecede yükselir, çok yüksek değerler kolestaz ile ilişkilidir. 5' NT (5' nükleotidaz) ve g-GT'nin (gama glutamil transferaz) birlikte ölçülmesi ALP'daki yükselişin karaciğer kökenli olduğunu gösterir. ALP yüksekliği böbrek, barsak, karaciğer, kemik ve plasenta kaynaklı olabilir. Yüksek transaminaz seviyeleri karaciğer hasarının derecesiyle korele değildir.

Komplikasyonlar

Kolestatik hepatit: En sık hepatit A enfeksiyonunda görülür.

Relaps veya bifazik seyir: En sık hepatit A enfeksiyonunda görülür.

Fulminan hepatit: Fulminan hepatit konağın aşırı derecede gösterdiği iTc ve NK yanıtına bağlı gelişir.

Fulminan viral hepatitlerin %30-60'dan HBV enfeksiyonu sorumludur. HBV enfeksiyonuyla birlikte HDV enfeksiyonu görülürse fulminan hepatit riski artar. Hepatit A'da fulminans nadirdir (%0.5).

Ani ateş yükselmesi olabilir, karaciğer boyutlarında küçülme, protrombin zamanında uzama (bu kolestaz sırasında K vitamini emilemediği için görülebilir ve fulminant hepatit gelişiminde en önemli prognostik faktördür.), bilirubin düzeylerinde yükselme ve transaminaz düzeylerinde düşme görülür.

HEPATİT A VİRÜSÜ

Hepatit A virüsü (eski ismi enterovirüs tip 72) picorna virüs grubunda yer alan zarfsız RNA virüsüdür.

Temel olarak fekal-oral yolla bulaşır fakat viremi yaptığı dönemde nadiren de olsa kan transfüzyonu ile bulaşabileceği belirtilmiştir.

Kroniklik, taşıyıcılık ve kanser gelişimine neden olmaz.

Tanı

Hepatit A'nın neden olduğu hepatite enfeksiyöz hepatit denir ve enfeksiyöz hepatitin tanısı Anti-HAV IgM (+) ile konur.

Tedavi

Hepatit A'da nötralizan antikorlar temel VP1 ve VP3 kapsid proteinlerine karşı meydana gelir.

Hepatit A aşısı ülkemizde tüm çocuklara 18 ve 24. aylarda iki doz uygulanır.

HEPATİT B VİRÜSÜ

Hepadna virüs ailesinden zarflı çembersel DNA (bir ipliği kısa) virüsüdür.

Dane partikülü enfektif partiküldür.

HBV'de Mutasyonlar

Genomik bölgeler	Fonksiyon	Mutasyon
S geni (S, Pre S1 ve Pre S2)	Zarf proteinlerini kodlar (HBsAg)	Genellikle aşı veya immünglobülin kullanımına bağlı S geninin a determinantında mutasyon sonucu gelişir. Occult mutantlarda serumda HBsAg negatif olmasına karşın HBV-DNA pozitifdir.
C geni (Pre C ve C)	Kapsid proteinlerini kodlar (HBcAg)	Prekor mutasyonu sonucunda HBeAg oluşturmamayan varyantlar ortaya çıkarır. Bu varyantlar daha ciddi hastalık tabloları oluşturur.
X geni	X proteinini kodlar	Kanser gelişimi ve antiviral direnç
P geni (Polimeraz)	DNA polimerazı kodlar	Antiviral direnç

HBeAg'nin varlığı

- Replikasyon
- Aktivasyon ve
- Enfektiviteyi gösterir.

Perinatal bulaşmanın en önemli özelliği enfekte olan bebekte hastalığın kronikleşme oranının annenin HBeAg pozitif olduğu durumlarda %90 gibi çok yüksek düzeye ulaşmasıdır. Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan, anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir. Fakat bu bulaştırıcılık anne sütünün kesilmesini gerektirmez.

Hepatit B Markırları

HBV	Hepatit B virüs	Serum hepatiti, dane partikülü diye adlandırılır.
HBsAg (Eskiden Australia antijeni denirdi)	Hepatit B surface antijeni	Enfeksiyonun varlığını gösterir
HBeAg	Hepatit Be antijeni	Viral replikasyon sırasında HBcAg'den geliştiğinden. HBV replikasyonunu, aktiviteyi ve enfektiviteyi gösterir.
HBcAg	Hepatit B core antijen	Serumda tespit edilemez
Anti-HBc IgM	HBcAg'ye karşı gelişen IgM antikorları	Anti-HBc IgM akut enfeksiyonda ve pencere döneminde pozitifdir.
Anti-HBs	HBsAg'e karşı gelişen antikor	İmmüniteyi gösterir.
Anti-HBe	HBeAg'e karşı gelişen antikor	Düşük enfektiviteyi gösterir.

Akut hepatit B enfeksiyonu geçirenlerin %90'ı iyileşir. %9'unda HBsAg 6 aydan daha uzun süreli pozitif kalır ve %1'inde fulminan hepatit gelişir. Siroz ve kanser gelişimi kronik aktif hepatitte görülür. Bu nedenle aktivitenin bulunup bulunmadığı tespit edilmelidir.

Aktivitinin tespiti amacıyla HBe Ag < DNA polimeraz < HBV DNA (en spesifik test) kullanılabilir. Bu testlerin pozitif çıkması durumunda altın standart yöntem

karaciğer biyopsisidir. HBeAg (-), anti-HBe (+) olmasına rağmen olguların % 20'de HBV DNA (+)'liği bildirilmiştir. Bu da replikasyonun mutant bir HBV varyantı ile devam ettiğini gösterir.

Hepatit B Virüsünde Serolojik Profil

Yorum	HBsAg	Anti HBc IgM	Anti-HBc total (IgM+IgG)	Anti HBs	ALT, AST
Erken dönem HBV enfeksiyonu (Anti-HBc cevabı henüz oluşmamış)	+	-	-	-	Yüksek
Akut enfeksiyon	+	+	+	-	Yüksek
Pencere dönemi. Anti-HBs genellikle HBsAg kaybolduktan birkaç hafta veya ay sonra gösterilebilir.	-	+	+	-	Yüksek
Kroniklik veya Taşıyıcılık. En az 6 aydan sonra bakılmış bir serolojik sonuç, çünkü Anti-HBc IgM (-). HBeAg: Yüksek enfektivite Anti-HBeAg: Düşük enfektivite	+	-	+	-	Kronikte Yüksek Taşıyıcıda Normal
Enfeksiyonu geçirerek bağışık	-	-	+	+	Normal
Aşıya bağlı bağışıklık	-	-	-	+	Normal

Anti-HBc ve anti-HBs'nin bir arada bulunması geçirilmiş enfeksiyona (doğal immünite) işaret ederken tek başına anti-HBs'nin pozitif olması kişinin aşılanmış olduğunu gösterir. Çünkü aşı sadece HBsAg içerdiğinden aşı ile bağışıklıkta sadece anti-HBs oluşur.

Kronik HBV enfeksiyonu diyebilmek için;

1. HBsAg > 6ay
2. Serum HBV DNA > 2.000 IU/ml (10⁴ kopya/ml) ve genellikle HBeAg negatiftir. Taşıyıcılarda serum HBV DNA düzeyi < 2.000 IU/ml ve transaminaz seviyeleri normaldir.
3. Persistan veya intermitan ALT yüksekliği
4. Karaciğer biyopsisinde kronik hepatit bulguları

Kronik HBV enfeksiyonu, HBsAg'nin 6 aydan fazla serumda bulunması veya HBsAg mevcutiyetinde anti HBc Ig M'nin bulunmaması şeklinde tanımlanır. Kronik hepatit tanısı HBsAg (+) ve transaminazlarda artış ile konur. Serum bilirubin ve albumin düzeyi ciddi hastalık dışında normaldir. **Transaminazları normal ve karaciğer hastalığının diğer belirtileri olmayan bireyler sağlıklı taşıyıcıdır.** Kronik HBV enfeksiyonu olan kişiler siroz, kronik aktif hepatit, kronik persistan hepatit veya hepatobilier karsinom açısından risk altındadır.

Hepatitlerde kronikleşme sırası:

1. Yenidoğanda HBV (> %90)
2. HDV süperenfeksiyonu
3. HCV
4. HBV
5. HDV koenfeksiyonu

Kronik aktif hepatitin kesin tanısı karaciğer biyopsisi ile konur.

Aşı

Hepatit B aşısı HBsAg içeren rekombinant bir aşıdır. Bu nedenle aşıya karşı oluşan cevap sadece Anti-HBs ile ölçülür. Bu aşılarda genellikle çocuklara 0.5 ml (süt çocuğunda uyulğa) ve erişkinlere 1 ml IM (deltoid) uygulanır ve toplam 0, 1 ve 6. ayda olmak üzere üç doz verilir (koruyuculuk %98-100).

Hepatit B'de artık rapel doz önerilmemektedir. Üç doz aşı sonunda koruyucu antikor (Anti-HBs) titresinin ≥10 IU/ml olması gerekir (İngiltere ve Hollanda >100 IU/ml).

CDC sadece hemodiyaliz hastaları, immün yetmezliği olanlar (HIV vb.) ve kronik karaciğer hastalığı olanlarda Anti-HBs bakılmasını ve <10 IU/ml'nin altında ise rapel doz yapılmasını önermektedir.

HEPATİT C VİRÜSÜ

Hepatit C virüsü flavivirüs grubunda yer alan bir RNA virüsüdür. Yaptığı hepatite post transfüzyon hepatiti denir. İmmünglobulin transfüzyonuyula bulaşabilir.

HCV oldukça yüksek oranda (%70 civarında) kronikleşir ve kronik enfeksiyon genellikle asemptomatik seyreder.

HCV'nin siroza ve kansere en çok ilerliyen genotipi 1b'dir. Ülkemizde de en sık bu tip görülür.

- ✦ Hepatit C'nin en sık rastlanan immünolojik komplikasyonu miks kriyoglobülinemi (tip 2),
- ✦ Otoimmün hastalıklardan en sık görüleni subakut tiroidit (HLA B35 pozitif)'tir.
- ✦ Splenik marjinal zon lenfomalarının (B hücreli nonhodgkin lenfoma) en sık etkeni hepatit C virüsüdür. Tipik olarak CD 76 (+) dir.

Tanı

Tarama testi olarak HCV antikorlarının tespitine yönelik ELISA testlerinde Anti HCV IgM ve IgG antikorları bir arada ölçülür. Anti-HCV pozitifliği enfeksiyonun akut veya kronik olup olmadığı hakkında bilgi vermez.

Endüvayrılı laboratuvar yöntemi HCV RNA'nın saptanmasıdır. Serum HCV RNA ve ALT düzeyleri dalgalanmalarla seyreder.

HCV RNA Bakılan Durumlar

- Akut enfeksiyon tanısında
- Hemodiyaliz hastaları ve immün yetmezlikli hastalarda ELISA test kitleri ile yalancı negatif sonuçlar ortaya çıkabileceği için,
- Tedavinin başarısını ölçmek amacıyla HCV RNA bakılabilir.

Otoimmün hepatit tanısında bakmaya gerek yoktur sadece Anti HCV antikorlarına bakılması yeterlidir.

Mutasyonlar en çok E2 bölgesinde yer alan HVR gen (hypervariable region) bölgesinde görülür.

E1 ve E2 bölgeleri virüsün konak hücre reseptörlerine tutunmasından sorumludur ve oldukça sık mutasyon gösterir. Bu nedenle virüs kendisine karşı gelişen antikorlardan kaçarak kronikleştiği gibi virüse karşı aşı geliştirmek mümkün olmamıştır.

Tedavi

Tedavide en önemli nokta genotip tayinine göre tedavinin verilmesidir. α_{2b} interferon ve ribavirinle birlikte kombine tedavi uygulanır. Haftada bir kullanım avantajı olduğundan tedavide peginterferon (polietilen glikol + interferon) tercih edilir. **NS3 proteaz inhibitörü boceprevir ve telaprevir ile NS5B nükleotid polimeraz inhibitörü sofosbuvir ve/veya NS5A inhibitörü daklatasvir vb. kullanılabilir.**

Tedavi altındaki hastalarda;

Ultrason takibi yapılır.

Alfa fetoprotein bakılır. Alfa fetoprotein, hepatosellüler kanser, overin germ hücreli tümörleri (yolk sack tümörü= endodermal sinüs tümörü, immatür teratom= embriyonel karsinom) tirozinemi tip 1 ve ataksi telenjiektazide artar.

Hastalarda tedaviye verilen cevabı ölçmek için HCV RNA takibi yapılmalıdır.

TEMAS SONRASI HEPATİT VE HIV PROFİLAKSİSİ

HBV taşıyıcısı olan anneden doğan yeni doğana doğumdan sonra 12-24 saat içerisinde (maksimum 7 gün içerisinde) farklı ekstremitelere az hepatit B immünglobülini ve aşı (0, 1,

6 ayda) şeması uygulanır. Son aşırı takiben 1-2 ay sonra Anti HBs bakılarak immünite durumu kontrol edilebilir.

Perkütan veya Mukozal Temas Sonrası Hepatit B Profilaksisi

Karşılaşan kişi	Temas sonrası uygulanan test		Temas sonrası profilaksi		Aşı sonrası serolojik test
	Kaynağın HBsAg sonucu	Karşılaşanin Anti HBs sonucu	Hepatit B immünglobülin	Aşı	
Aşı cevabı var (≥ 10 IU/mL)	Gerek yok				
Aşı cevabı bilinmiyor	Pozitif veya bilinmiyor	< 10 IU/mL	HBIG x 1	Rapel aşı	+
	Negatif	< 10 IU/mL	Yok		
	Herhangi bir sonuç	≥ 10 IU/mL	Gerek yok		
İki aşı serisi uygulanmasına rağmen cevap gelişmeyenler	Pozitif veya bilinmiyor	-	HBIG x 2 (1 ay arayla)	-	-
	Negatif	Gerek yok			
Aşısız/ eksik aşı	Pozitif veya bilinmiyor	< 10 IU/mL	HBIG x 1	Aşı şeması	+
	Negatif	-	Yok		+

Kaynağın HBsAg pozitifliği yanında HBeAg pozitifliğinin bulunuyor olması bulaş riskini artırır.

Perkütan ve mukoza bulaşı durumunda 48 saat içinde HBIG (0.06 ml/kg) + aşı şeması

Cinsel temas sonrasında 14 gün içinde HBIG + aşı şeması

HCV içeren numune ile yaralanma sonucunda (kontamine enjektör batması vb.);

Hemen (48 saat içinde) Anti HCV ve ALT bakılır eğer sonuç pozitif ise HCV RNA bakılır ve sonuç pozitif ise kişi enfekte olmuştur. Eğer temas anında bakılan Anti HCV negatif ise 2-4 hafta sonra HCV RNA ve ALT bakılmalıdır.

HCV içeren numuneyle yaralanma sonucunda profilaksi amacıyla immünglobülinler etkili olmadığı için uygulanmaz. Antiviraller ise ancak enfeksiyon tespit edilmişse etkili olabilir.

HIV ile temas sonrası yapılacaklar

Sağlam deri ile temas durumunda profilaksiye gerek yoktur. Kontamine iğne batması durumunda 1-2 saat içinde üçlü antiviral tedaviye başlanmalı ve 28 gün süreyle uygulanmalıdır. Eğer aradan 72 saat geçmişse genel kabul profilaksiye gerek olmadığı yönündedir.

HEPATİT D VİRÜSÜ

Bilinen en küçük insan virüsüdür. En sık görülen genotip I'dir. **Hepatit D virüsü için yardımcı virüs hepatit B virüsüdür.** HDV'nin yüzeyel proteinleri HBV'nin yüzey antijeni tarafından oluşturulur. **HDV viral replikasyon için konağın RNA polimeraz II enzimine ihtiyaç gösterir.**

Hepatit B virüs enfeksiyonuyla birlikte hepatit D virüs enfeksiyonu aynı anda meydana gelirse buna koeneksiyon denir ve bu durum viral genetik komplementasyona bir örnek teşkil eder.

Hepatit B taşıyıcısı olan veya kronik hepatit B'li bir kişide hepatit D virüs enfeksiyonu gelişirse buna süperenfeksiyon denir.

Tanı

Standart testlerde anti HDV IgG ve IgM antikorları birlikte ölçülür (anti delta). Tanıda altın standart karaciğer biyopsisinde HDV antijeninin tespiti.

Anti delta antikor pozitifliği ile birlikte anti-HBc IgM pozitifliği varsa delta koeneksiyonu tanısı konur. Koeneksiyonda bifazik ALT yükselmesi olabilir. HDV koeneksiyon ve süperenfeksiyon ayrımı Anti HBc IgM ye bakılarak yapılır.

HEPATİT E VİRÜSÜ

Kalısivirüs grubunda yer alan zarfsız RNA virüsüdür.

Temel olarak fekal-oral yolla bulaşır.

Hapatit A virüsünde olduğu gibi taşıyıcılık yoktur ve hastalığı geçirenlerde ömürboyu bağışıklık bırakır. **Fakat özellikle immün yetmezliklilerde kronik hepatit E geliştiği tespit edilmiş olup en fazla kronikleşen genotip 3'tür.**

Hamilelerde görülen fulminan hepatit en sık (%20) rastlanan etkindir. En sık genotip 1'e rastlanır.

Ayrıca hamilelerde akut karaciğer yetmezliğinin en sık sebebi viral hepatitlerdir.

5

MANTARLAR

Mantarlar ökaryot olmasına rağmen diğer ökaryotlardan farklı olarak hücre duvarına sahiptir.

Hücre duvarı antijeniktir ve iki ana bileşenden oluşur;

1. Polisakkaritler (%90): **Temel olarak kitin ve β -glukan'dan oluşur.**
2. Protein ve glikoproteinler (%10)
 - **Hücre zarı çift sıralı fosfolipit tabaka ve ergosterolden oluşur (mycoplasma'nın hücre zarında sterol, insan hücrelerinde kolesterol bulunur).**
 - **Candida ve Malassezia flora elemanıdır.**

Bakteri sporları dirençten sorumluyken mantar sporları üreme ve enfeksiyondan sorumludur.

Eşeyli Sporlar

Eşeyli sporlar (Seksüel spor)	Örnek
Bazidiyospor* (basidiomycetes)	Cryptococcus
Askospor (askomycetes) Septalı hif	Histoplasma, Blastomyces, Piedraia hortae, Coccidioides, Candida, Saccharomyces cerevisiae
Zigospor (zygomycetes) Septasız hif	Mucor Rhizopus, Apsidia Pilobolus
Oospor	İnsanda hastalık yapmaz

Eşeysiz Sporlar

Eşeysiz sporlar (Aseksüel spor, konidyum)	Örnek
Blastospor (maya mantarının oluşturduğu tomurcuk)	Candida albicans
Artrospor (tespih tanesi şeklinde spor)	Dermatofitler Trichosporon spp.-Üreaz pozitif Coccidioides immitis Geotrichum candidum (Blastospor ve pseudohif oluşturmaz) Saprochaetea capitatus (Anellokonidyumu var)
Klamidiospor (büyük, kalın duvarlı, ısıya ve kuruluğa dayanıklı)	Candida albicans
Sporangiospor	Mukor, Rhizopus Prototheca (Morula paterni)
Konidiyospor	

Eşeyli üreme biçimi saptanmamış mantarlara Deuteromycetes yada fungus imperfekti denir.

MANTARLARIN ÜREME ÖZELLİKLERİ

Mantarlar üreme özelliklerine göre üç grupta toplanır;

1. KÜF

Tubuler filamantöz uzantılar yani hif oluşturur.

- **Septalı hif: Örneğin Aspergillus**
- **Septasız (coenositik) hif: Çok çekirdeklidir. Örneğin zygomycetes.**

Hifler bir araya gelerek miçelyum (yumak) oluşturur.

Dematisiyoz (Dematiyoz) Mantarlar

Hücre duvarında melanin bulunduran bazı mantarlar besiyerinde siyah pigment oluşturur.

- **Dematisiyoz mantarların neden olduğu hastalıkların genel adı faeohifomikoz'dur.** Dokudaki dematisiyoz mantarların varlığını doğrulamak için Fontana-Masson ile boyama yapılabilir.
- Örneğin; **Alternaria (Deuteromycetes grubunda)'nın el bombasına benzer makrokonidiumu vardır.**

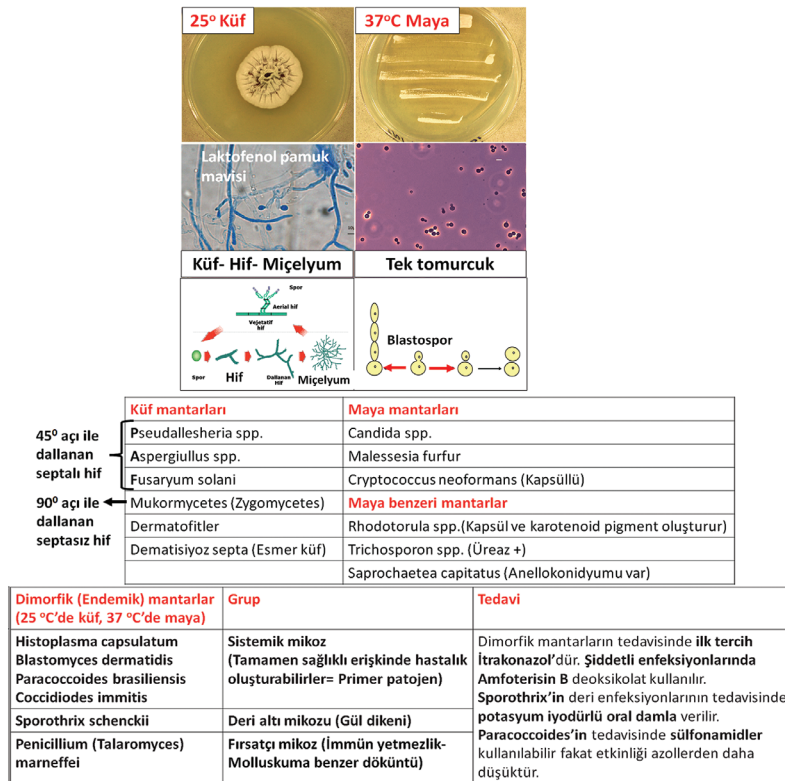
2. MAYA

Mayalar tek hücre şeklinde blastospor oluşturarak ürerler. Besiyerinde maya kolonilerinin çoğu krem rengindedir.

3. DİMORFİK (BİFAZİK) MANTARLAR

Oda ısısında (25°C) küf, insan vücudunda (37°C) maya formunda bulunurlar. Küf saprofit formdur, insan vücudunda patojen olan maya forma dönüşür.

Ekzoantijen testi bir immunodiffuzyon testidir. Hücre içermeyen ve bir miselyal koloniden ekstrakte edilen ekzoantijenlerin saptanması temeline dayanır. **Bu test dimorfik mantarlar olan B. dermatitidis, H. capsulatum ve C. immitis'in tanısı için kullanılır.**



Şekil: Dimorfik mantarlar

MANTAR HASTALIKLARININ GELİŞME MEKANİZMASI

A. MANTARLAR TOKSİN ÜRETEREK HASTALIĞA NEDEN OLABİLİR

Mikotoksinler

Aflatoksin (Aspergillus Flavus)

Özellikle aflatoksin B1 karaciğerde epoksite dönüşerek P53 geninde mutasyon sonucunda **hepatosellüler kansere** neden olur. Aflatoksin bilinen en güçlü doğal karsinojendir. Özellikle tahıl ve bayat kuruyemişlerde bulunur.

Fumonizin (Fusarium Moniliforme)

Özellikle fumonizin B1 ösefagus kanseri ve lökoensefalomalasi (şiddetli nekrotizan beyin hasarı)'ye neden olabilir. Mısırla beslenenlerde daha sık görülür.

Ergot Alkaloidleri (Claviceps spp.)

Ergotizim, gangren ve konvülsiyon şeklinde iki farklı klinik tablo oluşturabilir. **Gıdaların pişirilmesi ile önemli ölçüde bozulur ve etkisi azalır.**

Sitrinin (Penicillium spp., Aspergillus spp.)

Nefropati ile seyreden sarı pirinç hastalığına neden olur.

Okratoksin (Penicillium spp., Aspergillus spp.)

En toksik mikotoksinlerdir. **Nefrotoksik** olup böbreklerde nekroz sonucunda balkan endemik nefropatisine neden olur. Sitrinin ile birlikte okratoksin A sinerjistik etki gösterdiğinden nefrotoksik etki artar.

Sitreoviridin (*Penicillium* spp.)

Kardiak beriberi yapar.

MANTAR HASTALIKLARINDA TANI

- Mantar hastalıklarının tanısında kullanılan en pratik ve en kolay yöntem numunenin %10-20 KOH ile muamele edilmesidir. Bu durumda keratinize dokular uzaklaştırılır hifal yapılar kolaylıkla seçilebilir.
- Bir çok mantar gram pozitif boyanır (C. neoformans ve Aspergillus gram negatif boyanır).
- Dokudaki mantarları göstermek için kullanılan en iyi boyama yöntemi metanamin gümüş boyası (siyah-koyu gri) veya periodik asit schiff (pembe) boyasıdır.
- Küfleri, hifleri ve miçelyumları göstermek için laktofenol pamuk mavisi kullanılır.
- Floresan mikroskopu için kalkoflor beyazı
- Fontana - masson boyası melanini göstermek için kullanılır.
- Kapsüllü mantarları (C. neoformans ve Rhodotorula) göstermek için çini mürekkebi veya musikarmin boyama yapılabilir.
- Giemsa, intrasellüler yerleşim gösteren mantarları göstermek için kullanılır (H. capsulatum ve P. marneffii).
- H. capsulatum izolasyon için besiyerinde sistein ister.
- Mantarları üretmek için Sabouraud dextroz agar besiyeri kullanılır (yüksek oranda glukoz, modifiye pepton ve bakterileri inhibe etmek için asit pH: 5.5). Kültürde mantarların ikiye bölünme süresi (saatler) bakterilere göre (dakikalar) daha uzundur.
- İnvazif aspergilloziste galaktomannan ve D-mannitol antijeni tespit edilir.
- Serumda beta-glukan düzeyi ve limilus lizat testi candida ve aspergillus enfeksiyonlarının tanısında kullanılır. Beta glukan, zygomycetes (mukormycetes) ve Crptococcus neoformans enfeksiyonu hakkında bilgi vermez.

Antifungaller

Antifungal		Etki Mekanizması ve Direnç	Yan Etkiler	Klinik Kullanımı
POLİYENLER	Amfoterisin B (IV) ve Nistatin (Sadece lokal kullanılır)	Ergosterole bağlanarak por oluşturur.	Nefrotoksisite takip edilir (Üre ve kreatinin) Lipid formların nefrotoksik etkisi daha az.	Dermatofitler, Aspergillus terreus, Candida lusitaniae, Scedosporium ve Trichosporon spp. tedavisinde kullanılmaz. Ciddi sistemik fungal enfeksiyonlarda kullanılır.
	Flukonazol (Oral ve IV)	Sitokrom P450 ye bağlı 14 alfa demetilaz enzimine bağlanarak lanosterolden ergosterol sentezini engeller. Genel olarak Erg 11 gen mutasyonuna bağlıdır fakat A. fumigatus'ta ise CYP51A gen mutasyonuna bağlı direnç gelişimi görülür.	Bulantı, Deri döküntüsü, Baş ağrısı, Hepatotoksisite	Aspergillus, Mucor Fusarium S.schenckii C.krusei, C. auris, C. norvegensis ve C. inconspicua doğal direnç, C.glabrata'da yüksek düzeyde direnç vardır. Maya, küf ve dimorfik mantarların tedavisinde kullanılır.
AZOLLER (BOS'a en iyi geçen azol Flukonazol sonra Vorikonazol dır.)	Vorikonazol (Oral ve IV)		Vizüel değişiklikler (parlak ışıktan rahatsız olma, geçici körlük vb.), böbrek yetmezliği olan hastalarda (hemodiyaliz vb.) IV kullanımı nefrotoksiktir. Hepatotoksisite, CYP3A4 inhibisyonu	İnvazif Aspergillozis ve invaziv fusarioziste ilk tercihtir. Profilaktik kullanımı Zygomycetes (Mukormycetes) enfeksiyonlarına yakınlığı artırır.
	Ketakonazol (Krem, tablet ve şampuan)		Cushing sendromu ve testesteron sentezini azaltarak jinekomastiye neden olur vb.	
	Posakonazol (IV ve Oral; Yağlı gıdalar emilimini artırır) İsovukonazol (IV)		CYP3A4 inhibisyonu nedeniyle diğer ilaçlarla kullanımı sırasında dikkat edilmelidir.	Genellikle invaziv Mukormikozis ve invaziv Aspergillozis tedavisinde kullanılır.
ALİLAMİNLER	Terbinafin (Oral ve topikal)	Sekualen epoksidazı inhibe ederek ergoterol sentezini engeller.	Diyare, dispepsi, bulantı, hepatotoksisite ve nötropeni	Özellikle dermatofit enfeksiyonlarında kullanılır.
EKİNOKANDİNLER	Kasprofungin Mikafungin vb. (IV)	Beta-gukan sentezini inhibe eder. Fks gen mutasyonu sonucunda direnç gelişir.	Siklosporin ile birlikte kullanılmamalı (hepatotoksisite riski artar)	Maya (C.neoformans hariç) ve küf enfeksiyonlarında (Mucor, Fusarium hariç) kullanılır. Dimorfik mantarlara etkisizdir. İnvaziv candidiyaziste ilk tercihtir.
FLUSİTOZİN	(Oral, IV ve topikal)	Nükleik asit sentezi inhibe eder. C. auris dışındaki Candida türlerinde kazanılmış dirençten FUR 1 gen mutasyonu sorumludur.	Amfoterisin B ile birlikte kullanıldığında fatal aplastik anemi (lökopeni, trombositopeni) ve enterokolit yapabilir. Hamilelerde kontrendikedir.	Özellikle Crptococcosis, candidiasis ve chromoblastomycosis enfeksiyonlarında kullanılır.
GRİSEOFULVİN	(Oral ve topikal)	Mikrotubul defekti sonucunda mitozu inhibe eder.		Sadece Dermatofit enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır.

YÜZEYEL MİKOZLAR

İnvazyon göstermezler ve insanda immün cevaba neden olmazlar. Bu nedenle tanıda seroloji kullanılmaz.

1. PITYRIASIS (TİNEA) VERSİKOLOR

Etken *Malassezia furfur* komplekstir ve bu grup içerisinde en sık etken *M. globosa*'dır.

Malassezia flora elemanıdır. Melanin yapımını engellediği için deride hipo ve hiper pigmente alanlar ve kahverengi lekelenmeler şeklinde görülen kronik bir hastalıktır.

Saçı ve tırnağı tutmaz.

İnsandan-insana ve hayvandan-insana bulaşmaz.

Oldukça lipofilik bir maya mantarı olduğundan üreyebilmesi için besiyerine lipit (zeytin yağı) katılmalıdır. Bu grup içerisinde zorunlu lipofilik olmayan tek tür *M. pachydermatis*'dir.

Total parenteral nütrasyon sıvılarıyla sistemik yayılım gösterir.

Kıymalı makarna (spagetti) görünümü:

Tedavide selenyum sülfütlü losyon kullanılabileceği gibi topikal veya oral azollerde kullanılabilir.

2. TİNEA NİGRA

Etken dematisiyoz bir mantar olan *Hortaea werneckii*'dir (eski ismi *Exophiala werneckii*). Doğada yaygın olarak bulunur ve yaralanma sonucu genellikle ellerde kahverengi-siyah lekelenmelere neden olur. Bu görüntü malign melanomla veya pigmente nevüsle karıştırılabilir.

3. AK PİEDRA VE KARA PİEDRA

Ak piedra'nın etkeni *Trichosporon beigelii*

Kara piedra'nın etkeni *Piedraia hortae*'dir.

Özellikle *trichosporon asahii*, immünyetmezlikli ve nöropenik hastalarda sistemik (trikosporonosis) enfeksiyona neden olabilen fırsatçı bir mantardır. *Trichosporon*'un en önemli özelliği blastosporların yanında artrokonidyumların bulunmasıdır. Yalancı ve gerçek hif oluşturabilir. Koloni merkezinde tipik olarak tümsek şeklinde tebeşir renginde koloniler oluşturur, üre hidrolizi pozitifdir.

DERİ MİKOZLARI (KUTANÖZ MİKOZLAR)

1. Dermatofitler: Trikofiton, Epidermofiton ve Mikrosporum'dur.
2. Candida

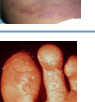
DERMATOFİTLER

Dermatofitler: Trichophyton, Epidermophyton ve Microsporum

Dermatofitlerin genel özellikleri:

1. Florada bulunmazlar.
2. Keratinize dokuyu tutarlar.

3. En yüksek enflematuar yanıtı Zoofilik dermatofitler oluşturur. Zoofilik dermatofitlerden bazıları *T. verrucosum* (sığırlardan), *T. mentagrophytes* (fare) ve *M. canis* (köpek) vb.
4. Makrokonidi, septalı hif ve artrospor oluştururlar.
5. Sikloheksimide dirençli oldukları için sikloheksimidli besiyerinde üreyebilirler. Örneğin mikobiyotik agar.

Hastalık	Etken- Önemli not	
Tinea capitis (Saç ve saçlı derinin mantar enfeksiyonu)	<i>T. capitis</i> çocuklarda en sık rastlanan mantar enfeksiyonudur. Ülkemizde en sık etken <i>Trichophyton tonsurans</i> , ABD'de <i>Microsporum audouinii</i> dir. <i>Epidermophyton</i> ve <i>Candida T. capitis</i> yapmaz.	
Favus	Etken <i>Trichophyton schoenleinii</i> Önlenbilir kelliğin en sık etkenidir. Favus şamdanı şeklinde hifleri var.	
Tinea corporis (Madalyon) Vücut mantarı	Her üç tür de etken olabilir (<i>Trichophyton</i> , <i>Epidermofiton</i> ve <i>Mikrosporum</i>). Sınırları düzenli ve kaşıntılı eritemler görülür. <i>Candida</i> da sınırları düzensiz kızamıklıklar ve uydu lezyonlar ile %10 KOH ile yapılan preparatta blastospor ve/veya pseudohif tespit edilebilir.	
Tinea cruris Kasık mantarı	En sık etken <i>Epidermophyton floccosum</i> dur.	
Tinea pedis (Atlet ayağı) Ayak mantarı	En sık etken <i>T. rubrum</i> (Antropofilik) dur. <i>T. pedis</i> erişkinde en sık rastlanan mantar enfeksiyonudur. <i>T. rubrum</i> tüm dünyada en sık rastlanan dermatofitozudur. <i>T. rubrum</i> kırmızı pigment yapar ve göz yaşı damlası şeklinde mikrokonidi oluşturur. En sık komplikasyon bakteriyel sellülit'tir.	
Tinea unguium veya Onikomikoz Tırnak mantarı	Etkenler <i>Trichophyton</i> , <i>Epidermofiton</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> ve <i>Fusarium</i> 'dur. <i>Mikrosporum</i> tırnağı tutmaz.	

Deri Mikozaının Özellikleri

Deri mikoza	Makrokonidi	Mikrokonidi	İnvazyon	Floresans	Tutulum
Trikofiton	Var (kalem veya sigara şeklinde)	Var (<i>T.schoenleinii</i> hariç)	Endotriks (<i>T.verrucosum</i> ve <i>T. mentagrophytes</i> ektotriks)	Yok (<i>T.schoenleinii</i> hariç)	Deri, saç ve tırnak
Mikrosporum	Var, mekik şeklinde (<i>M. audouinii</i> hariç)	Var	Ektotriks	Var (<i>M. gypseum</i> hariç)	Deri, saç (<i>T. unguium</i> yapmaz)
Epidermofiton	Var (raket veya lobut şeklinde)	Yok	Yok	Yok	Deri, tırnak (<i>T. capitis</i> yapmaz)
Candida	Yok	Yok	Var	Yok	Deri, tırnak (<i>T. capitis</i> yapmaz)

M.gypseum geofilik bir mantardır.

DERİ ALTİ MİKOZLARI

Toprak ve bitkilerde bulunan etkenler vücuda travmayla girerler. İmmünitesi sağlam olan konakta hastalık oluşturabilirler.

- **Sporotriks dimorfik mantar, diğerleri dematiyoz mantardır.**
 1. Sporotrikoz
 2. Kromblastomikoz (Kromomikoz)
 3. Mycetoma (Maduromikoz)
 4. Feohifomikoz: Serebral tutulum gösterir ve tedavisi cerrahi
 5. Rinosporidiaz
 6. Lobomikoz

SPOROTRIKOZ

Etken *Sporotrix schenckii*'dir.

Deri altı mikoza olmasına rağmen dimorfik olan tek mantardır.

Gül işiyle uğraşan bahçıvanlarda daha sık görülür.

En sık görülen klinik formu lenfokutanöz form'dur.

Aynı zamanda zoonozdur, özellikle kediler olmak üzere tarla farelerinden bulaşır.

Asteroid cisimler (H&E boyamada ortası bazofilik etrafı eozinofilik bir materyalle kaplı mantar hücreleri-Splendore Hoespli reaksiyonu) gösterilebilir.

- Kültürde hifler ve hiflerin ucunda çiçek demeti (Kasımpatı vb.) şeklinde sporlar görülür. Ekzoantijen testi pozitifdir.

Tedavide oral potasyum iyodürlü damla veya azoller kullanılabilir. Sistemik enfeksiyonda amfoterisin B verilir.

KROMBLASTOMİKOZ (KROMOMİKOZ)

Etkenler genellikle tropikal bölgelerde bulunan **dematiyoz toprak mantarlarıdır** (*Fonsecaea*, *Cladosporium*, *phialophora*) ve siyah pigment oluştururlar.

Travmayla vücuda girerek genellikle ayaklarda siğil benzeri (verruköz) nodüler lezyonla başlar ve karnıbahar görünümünü alır.

Lenfatik tıkanıklık sonucunda **elefantiyazis'e neden olabilir.**

Lezyonun histolojik incelemesinde granülom ve **siklototik cisim (muriform=medlar cisimciği)** gösterilebilir.

Tedavide cerrahi drenajla birlikte flusitozin veya itraconazol kullanılabilir. Fakat relaps sık görülür.

MYCETOMA (MADUROMİKOZ)

Bakteriler veya mantarlar etken olabilir.

Eumycotic mycetoma mantarlarla meydana gelir ve diğer adları maduromikoz veya **madura ayağı'dır**. En sık etken **Madurella mycetomatis'tir**. Diğer etkenler dematiyöz matarlarıdır.

Actinomycotic mycetoma bakterilerle meydana gelir ve en sık etken *Nocardia brasiliensis*'dir.

Drene olabilen sinüzal granüller oluşur (siyah veya beyaz mikotik granül). Kas, kemik ve fasiyada deformasyona neden olur. **Lezyondan cerahat gelmesi tipiktir.**

Aktinomiçetoma: Yumuşak granüller, bölmesiz < 1 µm çapında filamentler oluşturur. Besiyeri sikloheksimidli ve antibiyotiksiz SDA olmalıdır.

Ömiçetoma: Sert granüller, bölmeli 2-4 µm çapında hifler ve klamidospore görülür. Besiyeri sikloheksimidsiz ve antibiyotikli SDA olmalıdır.

Tedavide ampitasyon ile birlikte azoller veya amfoterisin B kullanılır. Aktinomyetomada ise kotrimoksazol veya penisilin kullanılır.

SİSTEMİK MİKOZLAR (ENDEMİK MİKOZLAR)

1. Histoplasma capsulatum
2. Coccidioides immitis
3. Paracoccidioides brasiliensis
4. Blastomyces dermatitidis

Temel Özellikleri

- **Tümü dimorfiktir.**
- **Hepsi endemik mikozdur.**
- **Tamamen sağlıklı kişide hastalık oluşturabilirler (Primer patojen) ve kişiden kişiye bulaşmazlar (atipik mikobakteriumlar ve Legionella'da olduğu gibi).**
- **Konidi (spor)'nin solunmasıyla bulaşır (Mikrokonidi veya artrospor).**
- **Primer enfeksiyon bölgesi akciğerdir.**

Sistemik mantarlara konağın gösterdiği immünolojik cevap granülom oluşumdur. Kazeifikasyon nekrozu görülebilir.

- **Tedavide öncelikle azoller (itraconazol) tercih edilir fakat şiddetli vakalarda amfoterisin B kullanılır.** Paracoccidioides brasiliensis tedavisinde sülfonamidlerde kullanılabilir.

HİSTOPLASMA CAPSULATUM

Kuş gübresiyle kirlenmiş yüksek nitrojen içerikli topraktan ve yarasaların yaşadığı mağaralardan inhalasyon yoluyla bulaşır. Mikrokonidinin solunmasıyla bulaşarak akciğerlerde granülom ve kazeifikasyonlara neden olur.

Retiküloendotelial sistemi tutar.

En iyi tanı yöntemi kemik iliği aspirasyonudur.

Giemza ve wright ile boyalı preparatta makrofajların içinde karakteristik küçük elipsoid mantar hücreleri ile ekzantrik kırmızı boyanan kitle kültürde üretildiğinde tüberküler makrokonidiler (sepedonium isimli mantarda yapar), gözyaşı damlası şeklinde mikrokonidiler ve septalı hifler gösterilebilir.

COCCIDIOİDES İMMİTİS

Toprakta bulunur ve artrosporum solunmasıyla insana bulaşır. Diğer dimorfik mantarlardan farklı olarak dokudaki morfolojik formu maya hücresi yapısına sahip değildir.

Akciğerde içi endosporlarla dolu kese yani sferül oluşur.

Hastalık semptomlarına **%10 oranında eritema nodozum veya artralji eşlik eder ve bu nedenle çöl romatizması etkeni denmiştir.**

Östrojen bağlayan protein içerdiği için östrojen C. immitis'in üremesini artırır. Bu nedenle gebelik disemine enfeksiyon için risk oluşturur. Disemine enfeksiyonun en şiddetli klinik formu menenjitir.

Kültürde 25 °C'de artrospor ve hifal yapılar oluşturur.

Kültürleri oldukça bulaşıcı olduğundan mutlaka klas II biyogüvenlik kabini içinde çalışılması gerekir.

PARACOCIDIOİDES BRASILIENSİS

Yaygın ekstara pulmoner hastalık **ileri yaş erkeklerde (%90)** oral, nazal ve fasiyal bölgede ağrısız granümatöz ülserlere neden olur.

Östrojen mantarın maya forma dönüşümünü engeller.

37°C'de bir çok noktadan dar bir sapla tomurcuklanan maya hücreleri görülür (gemi dümeni). Yavru hücreler ince bir boyunla ana hücreye bağlıdır.

Tedavide itraconazol kullanılır. Trimetoprim/sulfometaksazolla tedavi edilebilmesi önemli bir özelliğidir.

BLASTOMYCES DERMATİTİDİS

Maya formu büyük geniş boyunlu ve çift zonludur (armut şeklinde). Maya mantarı olan C. neoformansta ise dar bir boyun bulunur.

Blastomikoz veterinerlerde daha sık görülür, köpek ve at ısırgıyla bulaşabilir. Kan glukoz sistein agar ve brain heart infusion agarda üretildiğinde ana hücreden geniş boyunlu tomurcuklanan maya hücrelerinin görülmesi önemlidir.

FIRSATÇI MİKOZLAR

- Genellikle immünitesi baskılanmış kişilerde (AIDS, nötropeni vb) hastalığa neden olurlar.

Fırsatçı Mikozlar

- Cryptococcus
- Candida
- Aspergillus
- Mucor
- Pneumocystis jiroveci (carini)
- Penicillium marneffeii
- Fusarium solani
- Pseudallescheria boydii

CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

Kuş gübresiyle kirlenmiş olan topraktan mikrokonidilerin solunmasıyla bulaşır.

Bu nedenle primer enfeksiyon bölgesi akciğerler.

Monomorfiktir yani sadece **maya formda bulunur.**

Klinik örneklerden en sık izole edilen serotip A'dır (AIDS vb.).

C. neoformans dışında klinik örneklerden en sık izole edilen etken Cryptococcus gattii (serotip B ve C)'dir. Her ikisinin polisakkarit yapıda geniş bir kapsülü vardır fakat C. gattii genellikle bağışıklık sistemi sağlam kişilerde enfeksiyon oluşturur ve nörolojik sekel bırakma ihtimali daha yüksektir.

Çini mürekkebi ile boyalı preparatta C. neoformans

Akciğerde soliter pulmoner nodül:

AIDS'lilerde en sık rastlanan invazif fungal enfeksiyon ve en sık rastlanan fungal menenjit etkenidir.

Virülans Faktörleri

Polisakkarit kapsül en önemli virülans faktörüdür.

C. neoformans'ın kapsüler antiijeniyle Trichosporon beigelii'nin hücre duvarı yapıları arasında çapraz antiijenik benzerlik vardır.

Melanin pigment üretimi sonucunda oksidatif hasara karşı korunur.

- C. neoformansın kapsülü, melanini ve üreazı var
- Candida'nın kapsülü, melanini ve üreazı yoktur.

Tanı

BOS örneğinden çini mürekkebi ve musikarmin boyasıyla kapsül gösterilebilir (duyarlılık %50, AIDS'te duyarlılık %80).

Fenol oksidaz testi ve hızlı üreaz testi pozitifdir (Trichosporon spp. üreazı var, Candida'nın yoktur).

En duyarlı ve en sık kullanılan yöntem BOS örneğinde kriptokok antiijeninin ELISA ve Latex aglutinasyonu ile tespit edilmesidir.

Staib's birdseed agarda (kuş yemli agar) fenol oksidaz enzim aktivitesi nedeniyle melanin üretimi sonucu kahverengi koloniler oluşturur.

Tedavi

Flusitozin + amfoterisin B iki hafta kullanılır ve daha sonra ömür boyu flukonazol ile idame teviye geçilir. Profilakside flukonazol (BOS'a en iyi geçen azol) kullanılır.

KANDİDA

Kandida oral, gastrointestinal sistem ve kadın genital sistem flora elemanıdır.

C. Albicansı Diğer Kandidalardan Ayırmak için,

- Klamidospor:** Mısır unlu-tween 80 agar (Corn meal agar) gibi zenginleştirilmiş besiyerlerinde gösterilebilir.
- Karbonhidrat fermentasyonu**
- Germ tüp testi yapılabilir. Germ tüp testi, serum içinde 35 °C'de 3 saat içinde candidaların tüpal uzantılar (germ tüp) oluşturmalarıdır. Germ tüp testi C. albicans, C. stellatoidea ve C. dubliniensis'te pozitifdir. 3 saatten daha uzun süre sonra değerlendirilirse C. tropicaliste de germ tüp testi pozitif olabilir. **C. dubliniensis beta glukozidazının olmaması, 42- 45 C'de ürememesi ve CHROM agarda koyu- yeşil koloniler oluşturmalarıyla C. albicans'tan ayırt edilir.** Ayrıca mısır unlu agarda C. albicans tek, C. dubliniensis çift veya kümeler halinde klamidospor oluşturur.
- Peptid nükleik asit floresan in situ hibridizasyon (PNA FISH) testi ile C. albicans diğer kandidalardan ayrılabilir.

Kandida Türleri ve Özellikleri	
Kandida türleri	Önemli Özellikleri
C. albicans	Blastospor, klamidospor, yalancı hif ve gerçek hif oluşturur. Tanıda germ tüp testi, klamidospor oluşumu, karbonhidrat fermentasyon testi veya PNA FISH testi kullanılabilir.
C. glabrata	HİF OLUŞTURMAZ. Özellikle idrar yolu enfeksiyonlarına neden olur. Flukonazole dirençli olabilir antifungal duyarlılık testine göre kullanılması önerilir.
C. parapsilosis	Ekinokandinlere dirençli olabilir. KATETERLE İLİŞKİLİ FUNGEMİLERDE oldukça sık izole edilir. Mısır unlu agarda mikroskopik olarak DEV HÜCRE oluşturur. Özellikle hasta nötropenik ise kateter çıkartılıp flukonazol tedavisi başlanır.
C. tropicalis	Ketakonazole doğal dirençlidir. 4 saat sonra yalancı germ tüp oluşturur.
C. krusei	FLUKONAZOLE DOĞAL DİRENÇLİDİR. Üreaz pozitifdir ve R tipi koloniler oluşturur.
C. lusitanae	AMFOTERİSİN B'YE DOĞAL DİRENÇLİDİR (Aspergillus terreus ve Pseudallescheria gibi).
C. dubliniensis	C. albicans gibi germ tüp ve klamidospor oluşturur. Mısır unlu agarda çift veya kümeler halinde klamidospor oluşturur.
C. auris	Flora elemanı değildir (ekzojen). Çoklu antifungal direncine sahip (özellikle Flukonazol ve Amfoterisin B) hastane enfeksiyonlarına neden olur. Tedavide ilk tercih Ekinokandinler'dir. MALDI-TOF ve PCR ile tanımlanabilir.

Kandida Enfeksiyonları İçin Risk Faktörleri

- Diabetes mellitus
- Oral kontraseptif, geniş spektrumlu antibiyotik, kemoterapötik veya steroid kullanımı
- Hücrel immün yetmezlik ve nötropeni
- Hemodiyaliz
- Kemik iliği transplantasyonu
- Prematürite, >70 yaş ve hamilelik
- Yakın zamanda geçirilmiş GIS ameliyatı
- Hiperalimentasyon sıvıları ve IV kateter (özellikle C. parapsilosis) dissemine kandidiyazis için risk faktörüdür ve bu kişilerde sağ kalp endokarditi gelişebilir (fungal endokarditlerin en sık rastlanan etkeni kandidadır). Hematojen kandidiyazis şüpesinde mutlaka göz muayenesi yapılmalıdır koryoretinit veya endoftalmite görülür.

Tedavi

Orofaringeal ve ösefajiyal kandidiyaziste flukonazol, deri enfeksiyonlarının tedavisinde topikal klotrimazol veya nistatin kullanılır. **Semptomatik kandidürde ilk tercih flukonazol, ikinci tercih Amfoterisin B (IV veya mesane irrigasyonu) ve Flusitozin dir. C. krusei (doğal direnç) ve C. galabrata azollere dirençli olabilir.** Dirençli vakalarda ekinokandinler kullanılabilir. Fungal endokarditte kapak replasmanı yapılmalı ve amfoterisin B tedavisine başlanmalıdır.

ASPERGİLLUS

Klinik

Doğada ve özellikle toprakta yaygın olarak bulunan küf mantarıdır. Konidi'nin solunmasıyla bulaşır.

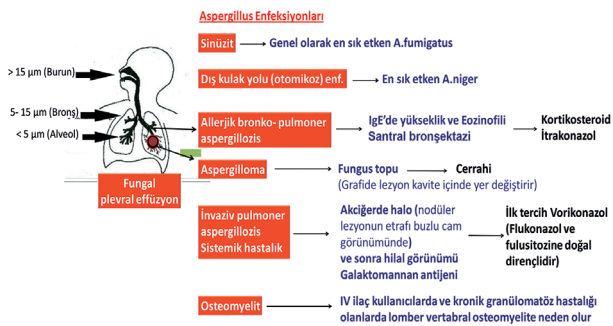
En sık görülen türü **Aspergillus fumigatus'tur.**

A. flavus aflatoksin salgılar.

Virülans faktörlerinden olan **fosfolipaz membranda parçalanmaya neden olarak invazyon ve epitel hücrelerinde hasara yol açar.**

Serumda;

- **Galaktomannan antijeni:** İnvaziv aspergillusta serum örneklerinin %40'ında pozitif sonuç alınır. Bronkoalveolar lavaj (BAL) örneği ise %90 oranında pozitifdir ve örnekten kültür yapılabilir.
- β -glukan antijeni
- D-mannitol antijeni gösterilebilir.



Şekil: Aspergillus hastalıkları

Hastane su sistemlerinden kaynaklanan enfeksiyonlara en sık neden olan mantardır.

Tanı

Sikloheksimsiz SDA besiyerinde pudramsı küf kolonileri fumigatusta mavi-yeşil, niger' de siyah, flavusta çimen yeşili rengindedir. Ayrıca A. niger'in klinik örneklerinde oksalat kristalleri görülebilir. **Aspergillus türlerini tanımlamak için kullanılan besiyeri Czapek Dox agardır.**

Direk mikroskopik incelemede Aspergillus 45° açıyla dallanan (dikotom dallanma) septalı hifler yapar. Mukor ise 90° açıyla dallanan septsiz hifler oluşturur.

A. terreus phialidik konidia ve aleuriokonidia (aksesuar konidia) oluşturarak enfeksiyonun dissemine olmasına neden olur.

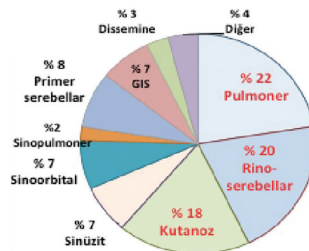
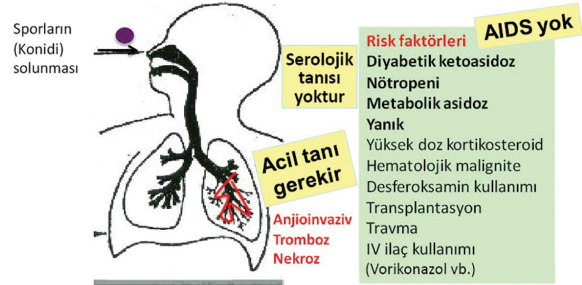
Tedavi

İnvaziv aspergilloziste ilk tercih vorikonazol'dür. Ekinokandinlerle beraber kullanılabilir. Alerjik formda kortikosteroidler ve itakonazol kullanılır. Aspergillus flukonazole, flusitozine ve ketakonazole doğal dirençlidir. Ayrıca **A. terreus'un amfoterisin B'ye doğal dirençli olduğu unutulmamalıdır.**

MUKORMİKÖZİS (ZYGOMYCOZİS, FİKORMİKÖZİS)

Mukormikozis etkenleri saprofit bir küf mantarı olan zygomycetes grubunda yer alan **Rizopus (en sık), Mukor (2. en sık), Absidia (Lichtheimia) ve Cunninghamella'dır.**

Hastada en önemli risk faktörü asidoz bulunmasıdır (diyabetik ketoasidoz vb.).



Şekil: Mukormikozis'te klinik ve tanı

Klinik

Mukormikozis etkenleri sporangiosporun inhalasyonu bulaşarak aşırı **damar invazyonuna neden olurlar.**

Rinoserebellar mukormikozis: Özellikle ketoasidoza girmiş diyabetiklerde ortaya çıkar.

En sık etken rizopus'tur.

Paranasal sinüslerden başlayan invazyon burun ve ağızda **siyah renkte nekrotik bir lezyon** ve orbital sellülit oluşturarak beyne kadar ilerler.

Pulmoner ve kutanöz mukormikozis: Pulmoner nekroza veya deride nekrotik ülserlere neden olur.

Tanı

Mukormikozis şüphesi olanlarda biyopsi örneği homojenize edilmeden dilimlenerek besiyerine ekilir. **Çünkü hifler septasız olduğundan homojenize edilirse canlılığı kaybolur.**

- Besiyerindeki kolonileri başta beyazdır zamanla üzerinde **siyah noktalar oluşur (karabiber serpilmiş gibi). 48-72 saat içinde (hızlı üreme) tüm petri plağını kaplayacak şekilde kaba miçelyumlar ile doldurarak yünümsü koloniler oluşturur.**

Lezyondan alınan örneğin **direk mikroskopik incelemesinde 90 °C açıyla dallanan septasız hifler görülür.** Eskiyen kültürlerinde septalı hif görülebilir.

Tedavi

Acil cerrahi debridman ile birlikte lipozomal amfoterisin B, posakonazol ve isavuconazol verilebilir.

PNEUMOCYSTİS JİROVECİ (ESKİ ADI P. CARİNİ)

Temel olarak solunum yoluyla bulaşmasına rağmen bulaş yolları ve rezervuarı:

Klinik

AIDS'lilerde en sık rastalanan fırsatçı patojen, en sık rastalanan pnömoni etkeni, en sık rastalanan mantar (eskiden kandidaydı) ve ölüme en sık neden olan etkindir.

En sık rastalanan klinik formu pnömonidir. Yaptığı pnömoniye plazma hücreli pnömoni denir (diffüz bilateral interstisyel plazma hücreleri).

Laktat dehidrogenaz seviyesi 500 mg /dl'nin üzerindedir fakat spesifik değildir. HIV enfeksiyonu olanlarda **pnömotoraks** geliştiğinde P. jiroveci'den şüphelenilmelidir.

Tanı

Klasik mikolojik kültür yöntemleri ile üretilmesi zor olduğu için tanısında mikroskopik ve moleküler yöntemler tercih edilir.

Gramla boyanmaz.

Giemza ile trofozoidler boyanırken metanamin gümüş boyasıyla kistleri boyanabilir. İnce duvarlı trofozoid ve kalın duvarlı kisti vardır. Kistin içinde sekiz adet intrakistik cisimcik bulunur.

Bronkoalveolar lavaj sıvısının direk floresan antikor mikroskopuyla incelenmesi tanıda kullanılan en çabuk ve en duyarlı yöntemdir.

Beta glukon hızlı tanıda kullanılan duyarlı ve özgül bir yöntemdir.

Tedavi

İlk tercih kotrimoksazol (doza bağımlı hipersensitivite ve kemik iliği süpresyonu), alternatif; Trimethoprim + dapson (sülfon, methemoglobinemi), pentamidin (>60 dak IV verildiğinde lethal hipotansiyona neden olduğundan aerosol formda kullanılır), klindamisin + primakin ve atovaquon (yemeklerle birlikte alınan oral antimalaryal).

pO₂ < 70 ise tedaviye prednizolon eklenebilir.

AIDS hastasında CD4 T lenfosit < 200 hücre/ ml indiğinde profilaksiye başlanmalıdır.

Profilaksi

İlk tercih kotrimoksazol.

HYALOHIFOMIKOZİS

1. Penicilliosis (Talaromyces) Marneffe

RES'i tutan dimorfik bir mantardır (Histoplasmaya benzer). 25 °C'de besiyerinde yaygın pigment (mavi, kırmızı) yapar. Tomucuklanarak değil ikiye bölünerek çoğalır.

Özellikle Asyalı **AIDS'li hastalarda molluskum contagiosuma benzer ortası nekrotik papüler lezyonlar** ve dissemine enfeksiyon oluşturur.

Mikoloji laboratuvarlarında en sık rastlanan kontaminant mantarlardan biridir.

2. Fusarium Solani ve Scedosporium Apiospermum (Pseudallesheria Boydii)

45° açıyla dallanan septalı hif yaptıkları için aspergillusla karışır.

Fusarium, kan kültüründen izolasyon ihtimali en yüksek invaziv fungal etkindir.

Fusarium'un makrokonidyası fusiform yada muz şeklindedir ve kırmızı pigment oluşturur.

Fusarium spp. flusitozin ve flukonazole dirençlidir. **Tedavide vorikonazol veya amfoterisin B kullanılır.**

Scedosporium'da ise armut şeklinde sporlar vardır ve amfoterisin B'ye dirençlidir. **İnvaziv fusaryumda ilk tercih vorikonazol'dür.**

Scedosporium prolificans diğerlerinden farklı olarak şiş bir kök ile bağlı annelloconidia içerir ve oldukça agresif bir mantardır.

6

PARAZİTOLOJİ

Parazitler ökaryottur. Protozoon ve metazoon olmak üzere iki gruba ayrılır.

A. PROTOZOONLAR (tek hücreliler)

- Amipler** (Sarkodina)
- Silyalılar** (Kırpıklılar)
- Kamçılılar/ flagella** (Mastigofora)
- Sporlular** (Sporozoa) seksüel ve aseksüel üreme gösterirler.

B. METAZOONLAR (çok hücreliler)

1. Helminitler

- Nematodlar** (yuvarlak solucanlar, iki ayrı cins sahiptir)
- Sestot** (yassı solucanlar, hermafroditler)
- Trematodlar** (yassı solucanlar, kan trematodları hariç hermafroditler)

2. Artropotlar

Protozoonların Özellikleri			
Protozoonlar		Hastalık	Bulaş yolu
Amipler (Sarkodina)	Entamoeba histolytica	Amipli dizanteri	Fekal-oral
	Acanthamoeba	Kontak lensle ilişkili keratit AIDS'te granümatöz ensefalit	Sular
	Naegleria fowleri	Primer amip meningoensefaliti	Sular
Silyalı	Balantidium coli	Kolit	Fekal-oral
Sporlular (Sporozoa) seksüel ve aseksüel üreme gösterirler ve Apicomplexa içerirler.	Plasmodium spp	Sıtma (eritrosit tutulumu)	Sivrisinek
	Babesia microti	Babesiyoz (eritrositlerde sıtmaya benzer görünüm)	Kene
	Toxoplasma gondii	Konjenital enf. AIDS'te ensefalit	Ookist, bradizoid, trofozoid
	Cryptosporidium parvum	İshal	Fekal-oral
	Isospora belli	İshal	Fekal-oral
	Cyclospora cayetanensis	İshal	Fekal-oral
Kamçılılar/ flagella (Mastigofora)	Leishmania donovani	Visseral leishmanyozis (RES tutulumu)	Flebotom (tatarcık)
	Trichomonas vaginalis	Vajinit (sadece trofozoidi var)	Cinsel ilişki
	Giardia lamblia	Steatore, malabsorbsion	Fekal-oral
	Trypanosoma cruzi	Chagas hastalığı	Çeçe sineği

- **Son (kesin) konak:** Parazitin seksüel (eşeyli) döngüsünü geçirdiği ya da erişkin formlarının bulunduğu konak.
- **Ara (intermediate) konak:** Parazitin aseksüel gelişimini tamamladığı konak.
- **Paratenik konak (Taşıyıcı konak):** Parazitin yaşam döngüsünde gerekli olmayan fakat parazit larvasının yaşayabildiği ancak gelişip erişkin parazit haline gelemediği, buna rağmen başka konaklara bulaşın olduğu konaktır.
- Antikor uyarısı mast hücrelerinden degranülasyona neden olarak histamin salınımına neden olur ve sonuçta parazitin yıkımına katkıda bulunur. Kist hidatiktik kist sıvısı anafeksiye neden olabilir. Akciğere göç eden parazitler eozinofili ve astım benzeri semptomlara neden olabilir.
- Enfekte kişilerde premünisyon denen kısmi bağışıklık görülebilir. Premünisyon parazitin hedef doku veya hücreyi işgal etmesini bloke eden humoral antikorlara bağlıdır. Bu olay düşük düzeyde parazitemi ve klinik belirtilerin hafif seyretmesine neden olur.

AMİPLER

ENTAMOEBA HISTOLYTICA

Amipli dizanteri etkenidir. Basilli dizanteri etkeni ise Shigella'dır.

İnsandan insana fekal-oral yolla bulaşır, ara konak yoktur.

Dış ortam şartlarına (klorlama, mide asiti vb.) dayanıklı olan ve insana bulaşan enfektif formu dört çekirdekli kist formudur.

Trofozoitler mikroaerofilik olduğundan GIS'in anaerob ortamında hızlı replike olurlar fakat dışkıyla atıldığında kısa sürede tahrip olurlar. **Trofozoitler ikiye bölünerek çoğalır (binary fission), yalnız ayakları (stoplazmik organel) sayesinde hareket eder ve beslenme sağlarlar.**

E. histolytica'da hastalık oluşması **zimodem enzim sistemine** ortamda lökosit bulunmasına izin vermezler.

Barsak mukozasına etkenin tutunması galaktoz spesifik lektin vasıtasıyla olur.

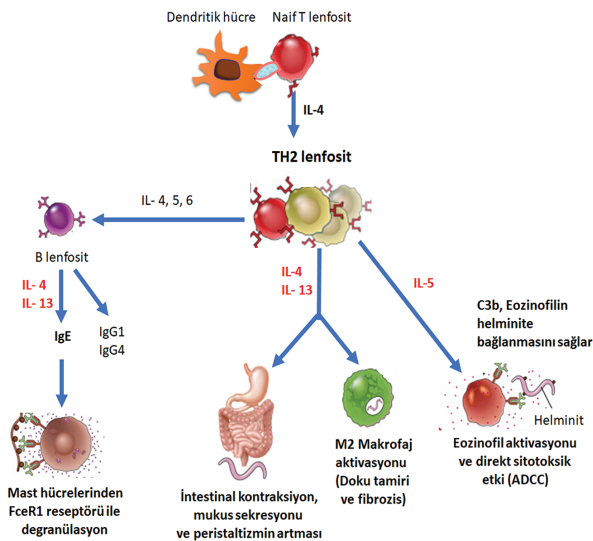
Klinik

1. En sık asemptomatik kist taşıyıcılığı görülür (%80-90).
2. **Barsak amibiyazisi (%10):** 1-4 haftalık inkübasyon döneminden sonra trofozoit formun penetrasyonu ile kalın barsaklarda tipik şişe dibi şeklinde (göz yaşı damlası) ülserler görülür. Karın ağrısı, subfebril ateş ve intermittant kanlı mukuslu dışkılama gelişir.

Fulminan kolit:

Ameboma (kronik lokalize granülom): Genellikle assenden kolonda görülür. Geniş ülserasyon zemininde sekonder bakteriyel enfeksiyonlara bağlı granülasyon dokusu ve fibrozis meydana gelir. Bu yapı kolon kanseriyle karışır.

3. **Barsak dışı amibiyazisi (%0.5):** Hematojen yolla yayılarak en sık karaciğer apsesine neden olur (sağ lobda tek apse). Sağ hipokondriyal ağrı ve subfebril ateş vardır. Alkalen fosfataz seviyesinde artış, lökositoz ve anemi tanıyı destekler.



Şekil: Parazite immünolojik yanıt

TANI

Gaitada kist ve taze dışkıda hareketli trofozoitler gösterilebilir. **Fakat kist formlar lökositlerle, trofozoit form ise patojen olmayan Entamoeba dispar ile karıştırılabilir. Trikróm boyasıyla amplerin kist ve trofozoid yapıları (çekirdek yapıları, santral karyozom ve periferik kromatin) görülerek ayırıcı tanıya gidilebilir.**

Oral kavitede flora elemanı olarak bulunan nonpatojen E. gingivalis'in kist formu yoktur, sadece trofozoid formda bulunur.

Özgüllüğü oldukça yüksek olan **ELISA yöntemiyle** fekal antijenin yani E. histolytica'ya ait adezin antijenlerinin (Gal, GalNac lektin) **tespitiyle mikroskopik olarak ayırt edilemeyen non-patojen E. dispar ve E. moshkovskii'den ayrılmış olur.** İndirek hemaglutinasyon (IHA) yöntemiyle antikör tespiti oldukça faydalıdır.

TEDAVİ

Lümen içi ilaçlar: Sadece barsak lümenindeki amiplere etkilidir. **Paramomisin** hamilelerde ve **asemptomatik hastaların amibiyozis tedavisinde kullanılan bir aminoglikozittir.**

Sistemik ilaçlar: Klorokin sadece karaciğer apsesine etkilidir.

Karma etkili ilaç: Metranidazol

Doğada serbest yaşayan amipler Acanthamoeba, Naegleria, Sappinia pedata ve Balamuthia'dır (diffüz granülatöz ve aksiyona neden olur).

Naegleria Fowleri

Oldukça mortal bir tablo olan primer amip meningoensefaliti etkenidir. Kontamine sulara yüzerken bulaşan trofozoid form nazal mukazaya gelir ve olfaktor sinir boyunca ilerliyerek SSS'e yayılır. **Hemorajik nekroza neden olduğundan BOS'ta eritrosit, nötrofil (pürülan) ve trofozoid görülür. Klorlamaya duyarlıdır.**

Tedavide amfoterisin B ile birlikte rifampin, azitromisin, flukonazol, miltefosin ve deksametazon kullanılabilir.

SİLYALI PROTOZÖN

BALANTİDİUM COLİ (SİLİYER DİZANTERİ)

İnsanda hastalık oluşturan tek silyalı parazittir. Hayvan (özellikle domuz) ve insanların dışkısı ile çıkarmış oldukları kistlerin kontamine su ve gıdalarla fekal-oral alınmasıyla bulaşır.

E. histolytica'ya benzer şekilde trofozoid form kolon mukozasına invazyon göstererek kanlı mukuslu dizanteriform ishale neden olur.

Ekstra intestinal tutulum olmaz. Gaita mikroskopisinde V şeklinde makronükleus ve bunun yanında mikronükleusu bulunan silyalı trofozoidler gösterilebilir.

Tedavide tetrasiklinler kullanılır.

SPORLULAR

Seksüel ve aseksüel üreme gösterirler.

1. Plasmodium spp
2. Babesia microti
3. Toxoplasma gondii
4. Cryptosporidium parvum
5. Cytoisosporea belli

SITMA (MALARYA)

Malaria'ya neden olan dört tür plasmodium tespit edilmiştir.

1. Plasmodium falciparum (En mortal)
2. Plasmodium vivax (En sık)
3. Plasmodium ovale
4. Plasmodium malariae
5. Plasmodium knowlesi (zoonotik)

Dünyada çocuk ölümleri arasında diyareal hastalıklar ve solunum yolu enfeksiyonlarından sonra üçüncü sırada yer alır. Fakat enfeksiyona bağlı ölümler arasında ilk sıradadır.

Sivrisinekte seksüel (sporogoni) evrimini tamamladıktan sonra oluşan **sporozoidler sivrisineğin ısırmasıyla** insan kan dolaşımına geçer ve yaklaşık 30 dakika içinde karaciğer hücrelerine ulaşır. **Karaciğerde P. vivax ve P. ovale hipnozoid forma dönerek saklı kalabilir ve aralıklı olarak relapslara neden olabilir** (aylar veya yıllar sonra, en az 6 ay). **Karaciğerde oluşan merazoidler kan dolaşımına geçerek apikal kompleks vasıtasıyla eritrositleri enfekte eder ve merazoidler bir daha karaciğere geri dönmez.** Bu nedenle kan transfüzyonuyla oluşan sıtmada hipnozoid görülmez. **Plasental yolla bebeğe geçen form merazoitir, bu nedenle konjenital enfeksiyonda karaciğer dönemi bulunmaz.**

Klinik

- Genellikle sivrisineğin ısırmasından 2 hafta sonra ateş (41°C), titreme ve bol terlemeyle ani bir başlangıç gösterir. **Periyodik ateş (eritrositer şizogoni) P. malariae'de 72 saatte bir diğer türlerde 48 saatte bir ortaya çıkar.** Özellikle P. falciparum'da bu ateşli dönem 8 saatten fazla sürebilir. Ateşteki yükselme muhtemelen parazitin yeni eritrositleri enfekte ettiği döneme denk gelir.
- **Malaria'ya bağlı ölümler genellikle dalak rüptürüne bağlıdır. Sıtmada konak direncinden sorumlu en önemli organ dalaktır.**
- **P. falciparum'da eritrositlerde dikensi çıkıntılar (akantosit) gözlenir.** Bu hücrelere abetalipoproteinemide de rastlanır. **Bu eritrositler kapillerlerden geçerken hemolize olurlar ve aşırı hemolizden ötürü hemoglobinüri gelişir ve idrar siyaha boyanır buna kara su humması denir. Ayrıca bu eritrositler serebral damarları tıkarlar buna serebral sıtma denir. P. falciparum'da olgun trofozoit ve şizontlar karaciğer ve dalakta yıkıma uğradığından perifere çıkmaz. Bu nedenle kanda sadece ring şeklinde genç trofozoitler ve muz şeklinde gametositler görülür.**

P. knowlesi zoonotik sıtma etkenidir (maymun-insan), yaptığı sıtmaya simian sıtma denir. Sıtma krizleri ve ataklar 24 saatte bir görülür. Enfekte ettiği eritrositlerin boyutunu değiştirmeden tüm yaştaki eritrositleri tutar.

P. malariae'da immün kompleks glomerulonefriti sık görülür.

Sıtma Türlerinin Özellikleri				
Bulgular	P. falciparum	P. malariae	P. vivax	P. ovale
Sıtma türü	Malign tersiyan (48sa) sıtma	Kuartan (72sa) sıtma	Selim tersiyan (48sa) sıtma	Selim tersiyan (48sa) sıtma
İnfekte eritrosit sayısı	%5'den fazla	%2'den az	Az	%2'den az
İnfekte eritrosit yaşı	Tüm yaştaki eritrositler	Matür eritrosit	Retikülosit	Retikülosit
İnfekte eritrosit büyüklüğü	Normal	Normal	Normalden büyük	Normalden büyük
Kanda bulunan parazit formları	Ring yada gametosit	Tüm formlar trofozoid (olgun ve genç), şizont, gametosit	Tüm formlar trofozoid (olgun ve genç), şizont, gametosit	Tüm formlar trofozoid (olgun ve genç), şizont, gametosit
Eritrositte pigment	Maurer lekeleri	Zieman granülleri	Schüffner granülleri	Schüffner granülleri
Diğer özellikler	Muz şeklinde gametositler, bir eritrositte birden fazla trofozoid ve volkmen kulaklığı manzarası	Bant şeklinde trofozoidler tipiktir. Rozet (papatya) şeklinde gametositler görülür	Olgun trofozoitte pleomorfik sitoplazma (Ameboid trofozoid)	Enfekte eritrositler oval ve püsküllü kenara sahip
Anemi ve SSS tutulumu	Sık ve şiddetli, eritrositlerde masif hemoliz	Nadir	Nadir	Nadir
Nefrotik sendrom	Nadir	Sık	Nadir	Yok
Not	En mortal	Transfüzyonla ilişkili sıtmada en sık	Türkiye'de en sık	

Tanı

Malaryanın tanısı periferik yaymayla konur.

Tedavi

Plasmodium tedavisinde genellikle klorokin + primakin kullanılır. Hamilelerin tedavisinde klorokin verilebilir.

Proflakside klorokin kullanılabilir. P. falciparum sıtmasının bulunduğu bölgelere gidilecekse genellikle klorokine çabuk direnç gelişeceğinden meflokin ya da doksisisiklin tercih edilir.

BABESİA MİCROTI

Ixodes cinsi kenelerin ısırması sonucunda enfektif pyriform cisimlerin alınmasıyla, kan transfüzyonu ve vertikal yolla bulaşır.

Pyriform cisimler karaciğere uğramadan eritrositleri enfekte eder yani karaciğer dönemi bulunmaz.

Eritrositlerdeki formları sıtmaya benzer.

Sıtmada olduğu gibi titreme, ateş ve terleme nöbetlerine neden olur. Splenektomilerde veya orak hücreli anemisi olanlarda ölümcül olabilir. **Diyare yapmaz. Periferik yaymada eritrositler içinde merazoitlerin tetrat oluşturduğu görülür (Malta haçı görünümü, artı işareti).**

En sık rastlanan komplikasyon ARDS ve DIC'tir. Tanıda en sık kullanılan serolojik yöntem IFA'dır.



Babesia microti

Eritrosit içinde
Merazoitler tetrat oluşturmuş

Şekil: Babesia microti

Tedavide ilk tercih atovaquon + azitromisin (po), şiddetli hastalıkta ise klindamisin (IV) kullanılır.

TOKSOPLASMA

RES'i yani makrofajları tutan fakültatif intrasellüler bir parazittir.

- Kedi kesin konak insan arakonaktır.

Bulaş Yolları

1. **Ookist:** Ookist içinde sporozoitler bulunur. Kedinin çıkarmış olduğu ookistlerin su ve gıdalarla alınmasıyla bulaşır.
2. **Bradizoid (Doku kisti):** Ot yiyen hayvanların etlerinin iyi pişirilmeden yenmesiyle bulaşır.
3. **Trofozoid (Takizoid):** Transfüzyon ve transplasental (konjenital enfeksiyon) yolla geçiş gösterir. Trofozoid form dokulara yayılarak akut enfeksiyon semptomlarına neden olur ve bunların bir kısmı doku kistine dönüşebilir.
4. **Kan transfüzyonu (trofozoid) ve organ transplantasyonu (doku kisti) bulaşabilir.**

Klinik

İnkübasyon dönemi genellikle 5-23 gündür.

İmmünitesi sağlam konakta genellikle asemptomatik seyreder.

En sık görülen semptom bilateral, hassas olmayan servikal lenfadenopati ve daha az oranda polilenfadenopati dir. Enfeksiyöz mononükleozise benzer semptomlara neden olabilir (heterofil antikor negatif).

İmmün yetmezliklilerde (AIDS vb.)

AIDS'lilerde santral sinir sistemi enfeksiyonlarının en sık etkeni toksoplazmadır.

Ensefalit (meningoensefalit): Genellikle endojen kistin reaktivasyonu sonucunda gelişir.

Serebral apse (ring enhancing mass). Beyin MR'ında multifokal hipodens alanlar görülür.

Oftalmik toksoplazmozis: Tek taraflı koryoretinit.

Konjenital Enfeksiyon

Bir çok konjenital enfeksiyonun aksine son üç ayda bulaş riski yüksektir. Konjenital toksoplazmoziste çift taraflı koryoretinit (en sık), yaygın serebral kalsifikasyon, hidrosefali ve spontan abortus görülmesi önemlidir.

Tedavi

Toksoplazma tedavisinde primetamin + sülfadiyazin/klindamisin kullanılır.

Primetamin toksoplazmaya en etkili ilaç olup di hidrofolat redüktaz enzim i inhibitörüdür ve en sık görülen yan etkisi doza bağımlı kemik iliği süpresyonudur. Bu etki folinik asit (Ca lekovorin) kullanımıyla azaltılabilir.

Proflakside trimetoprim-sulfametaksazol kullanılır.

Hamilelerde 14 haftadan önce sipiramisin (Makrolit grubunda) ve >14 haftadan sonra primetamin + sülfadiyazin tercih edilir. Sülfadiyazin G6PD enzim eksikliğinde şiddetli hemolize neden olur.

SPORAZOALAR (APICOMPLEXA VEYA KOKSIDİALAR) VE MICROSPORIDİA

Sporazozaların ortak özelliği aseksüel (sizogoni) ve seksüel (gametogoni) üreme göstermeleridir (malaria gibi). Bu grupta aşağıda belirtilen parazitler bulunur.

1. Cryptosporidium parvum
2. Cystoisospora belli (eski adı Isospora belli)
3. Cyclospora cayetanensis
4. Sarcocystis

Özellikle AIDS'lilerde kronik sulu ishale neden olurlar (kan bulunmaz).

Bu parazitlerin neden olduğu enfeksiyonda gaitada Modifiye Ziehl-Neelsen boyasıyla boyanan ookistler görülür ayrıca Sarcocystis'te gaitada sporokistler gösterilebilir.

Klorlamaya dirençlidirler. Sodyum hipoklorit, hidrojen peroksit ve suyun kaynatılmasıyla (1 dak) öldürülebilir.

1. CRYPTOSPORIDIUM PAVRUM

AIDS ve immün yetmezlikli konakta en sık rastlanan kronik ishal etkenidir. Özellikle klorlanmış sulardan kaynaklanan salgınlara neden olur. Enfektif dozu oldukça düşük ve ookistleri oldukça küçüktür (4-6 µm).

İnsan ve hayvanların çıkardıkları ookistlerin (veteriner hekimler risk altında) kontamine içme suları ve yüzme havuzlarından fekal-oral yolla alınmasıyla bulaşır. Enfekte ettiği enterositin mikrovillus bölgesinde ekstrastoplazmik kese içinde yerleşerek seksüel ve aseksüel olarak çoğalıp otoenfeksiyona neden olabilir.

İmmün yetmezliklilerde sulu diyare kolera like diyare olarak adlandırılır (20 lt/gün) ve hastalarda ateş beklenmez. En sık görülen serotip II- c dir.

C. parvum sporozoidleri apikal kompleks bulundurur. Modifiye çinko sülfat sentrifugal flotasyon tekniği veya Sheather şeker flotasyon prosedürü ile konsantre edilerek modifiye asit fast boyası veya altın standart yöntem olan direkt floresan antikor yöntemi ile incelenebilir.

Etkin bir tedavisi olmamasına rağmen nitazoksanid kullanılır.

Sporazozaların Özellikleri			
Mikroskopik özellikler ve tedavi	Cryptosporidium parvum	Cyclospora cayetanensis	Cystoisospora belli
Büyüklik	4 – 6 µm	8 – 10 µm	> 10 µm
Modifiye Ziehl-Neelsen ile boyanan ookist	Var	Var	Var
Otofloresan	Yok	Var	Var
Formol-eterle konsantre edilerek ışık mikroskopuyla incelenebilme	Yok	Var	Var
Ookist şekli	Sferik	Sferik	Oval (elipsoid)
Auramine boyasıyla boyanma	Var	Yok	Değişken
Tedavi	Nitazoksanid Spiramisin (?)	Kotrimoksazol	Kotrimoksazol

SARCOCYSTIS

Yaşam döngüsünü iki farklı konakta tamamlar (diheteroksen parazit). Bradizoid içeren kistlerin bulunduğu etlerin iyi pişirilmeden yenmesiyle bulaşır. Sarcocystis'ler içerisinde S. lindemanni kan ve doku paraziti diye bilinir yani intestinal yerleşim göstermez.

İnsanda iki tür klinik oluşturur. Bazı türlerinde (S. hominis) insan hem ara konak hem kesin konaktır.

1. İntestinal sarkosistis: Kendi kendini sınırlayan sulu ishal ve eozinofili ile karakterizedir
2. Müsküler sarkosistis: Subkutan nodüller, kardiomyopati, bronkospazm, dermatomiyoit, eozinofili ve kas kreatin kinazın da artış gözlenir.

Gaita'da veya kas biyopsisinde sporokistlerin (sarkokist) gösterilmesi tanı konur.

- Karakteristik olarak kas biyopsisinde bradizoid içeren septalı kistler gösterilebilir.

MİKROSPORİDİA (EN SIK ENTEROCYTOZON VB.)

Oldukça küçük (1-3 µm) zorunlu hücre içi parazitidir (mitokondrisi yok). Özellikle immünyüpresif hastalarda (AIDS CD4 T lenfosit < 50- 100) ishal, interstisiyel nefrit,

keratokonjunktivit, taşsız kolesistit, SSS'de vaskülit ve granümatöz ensefalite neden olur.

Dışkıda ve dissemine vakalarda idrarda gram pozitif, PAS, EZN ve giemsa ile boyanan 1-3 µm boyutlarında sporlar görülür. Polar tubul (polar flaman) ve dış ortam şartlarına dayanıklı spor oluşturur. Bu nedenle bulaş formu polar flaman bulunduran sporlardır.

Tedavide albendazol, fumagilin ve nikkomisin kullanılır.

KAMÇILI (FLAGELLALI) PROTOZoonLAR

1. Leishmania
2. Trichomonas vaginalis
3. Giardia lamblia
4. Trypanosoma

LEİSMANIA

Leishmania donovani: Visseral leishmanyozis (Kala-Azar, dumum ateşi). Ülkemizde visseral leishmanyozis in en sık etkeni L. infantum'dur.

Leishmania tropica: Kutanöz leishmanyozis (Şark çıbanı) kuru tipi ülkemizde görülen tipidir. L. major ise yaş tipidir.

Leishmania braziliensis: Mukokutanöz leishmanyozis (Espundia) Toxoplasmada olduğu gibi RES'i yani makrofajları tutar.

LEISHMANIA DONAVANI

Visseral leishmaniozis (Kala-Azar, dum dum ateşi) etkenidir.

Flebotom (tatarcık, kum sineği)'un insanı sokmasıyla promastigot form bulaşır. Promastigot makrofajları enfekte eder ve amastigot forma dönüşür. **Amastigot form çoğalarak makrofajları parçalayıp diğer makrofajları enfekte eder.** Temel olarak RES organları olan lenf bezleri, kemik iliği, dalak ve karaciğer etkilenir.

Klinik

- İlk bulgusu tatarcığın ısırığı bölgede oluşan nodüldür. Diğer bulgular;
- **Günde iki kez inip çıkan ateş**
- **Hepatosplenomegali: Dalak aşırı derecede büyümüştür (KML'de olduğu gibi).**

Hiperfibrinojenemi

- **Hipergamaglobulinemi (Formol gel testi serum proteinlerinin artışı gösterir)**
- Dalak ve kemik iliği tulumuna bağlı pansitopeni (lökopeni, trombositopeni) ve anemi
- Böbrek tutulumu (normokrom normoster anemi)
- İleri dönemde ciltte hiper pigmentasyon meydana gelir (siyah hastalık).

Tanı

- **En duyarlı tanı yöntemi dalak aspirasyon materyalinden Wright-Giemza boyası ile makrofajların içinde amastigotların gösterilmesidir.** Kemik iliği ve lenf bezi aspirasyon materyalleride kullanılabilir. **NNN besiyerinde (Novyi, McNeal, Nicolle, tavşan kaniyle hazırlanan besiyeri) veya Tobie's besiyerinde promastigotlar gösterilebilir.** Formol-jel testi pozitifdir (aşırı globülin artışı hasta serumuna formalin damlatılarak serumun katılaşması şeklinde gösterilebilir) fakat nonspesifiktir. **Özellikle visseral leishmanioziste rK39 antijeni ile hazırlanmış hızlı immünokromatografik yöntem kullanılabilir.**

Tedavi

İlk tercih beş değerli antimon bileşiği olan stiboglukonat'tır (Fosforoktokinaz ile reaksiyona girerek glikolizi inhibe eder). Tedavide allopurinol, lipozomal amfoterisin B, paramomisin, pentamidin ve miltefosin kullanılabilir. Tedavi edilmezse sekonder enfeksiyon veya iç kanamadan kişi kaybedilir. Hastalığı geçirenlerde kalıcı bağışıklık bırakır.

Leishmania Tropica

Kutanöz leishmaniozis (Şark çıbanı) etkenidir. Ülkemizde doğu ve güneydoğu anadolu bölgesinde görülür. Visseral leishmaniozdan en önemli farkı iç organları tutmamasıdır. Flebotomun sokmasıyla promastigot form bulaşarak üzeri kabukla kaplı ülsere lezyon oluşur. **Kabuk kaldırılınca çivimsi çıkıntılar görülür (Hulusi behçetin çivi belirtisi).** Lezyondan alınan örnekte amastigot form tespit edilir. **Hastalık kalıcı sıkır bırakır ve ömür boyu bağışıklık bırakır. Tedavide stiboglukonat kullanılır.**

TRICHOMONAS VAGINALIS

Ürogenital sistem paraziti olup anaerob'dur (mitokondrisi yok). **Kist formu bulunmaz sadece trofozoid formu hastalık oluşturur. Bu nedenle monoksen parazit diye bilinir (Dsentamoebae frapilis ve Entamoeba gingivalis gibi).** Trofozoid form idrar içinde 24 saat canlı kalabildiği için klozetlerden bulaşabilir fakat **temel olarak cinsel yolla bulaşır.**

Klinik

Kadınlarda genellikle semptomatik olup vajinite neden olur. **Semptomlar tipik olarak menstruasyon döneminden sonra görülür. Yeşil vajinal akıntı, kötü koku, kaşıntı, yanma, vajinal eritem ve servikste peteşiler görülür.** Vajen pH'sı artmıştır (>4.5).

Tanı

Vajinal sürüntü veya beyaz üretral akıntidan trofozoidler gösterilebilir. Trofozoidler 4 adet anterior flagellasıyla titreme veya dönme hareketi yapar. Kültürü yapılabilir.

Tedavi

Metranidazol kullanılır ve mutlaka partneriyle birlikte tedavi edilmesi gerekir.

GIARDIA LAMBLIA (G. İNTESTINALIS)

- **Enfekte kistin fekal-oral yolla alınmasıyla bulaşır.**
- Duodenum ve jejunumda trofozoid forma dönüşerek enflemasyona neden olur. Diğer bölgelere yayılmaz.
- İnvazyon yapmadığından gaitada kan ve lökosit olmadığı gibi hastalarda ateş görülmez. Yağ emilimini bozarak steatore ve malabsorbsiyona neden olur. Genellikle %50 oranında asemptomatik seyrederek ve asemptomatik taşıyıcılık gelişebilir. IgA eksikliği ve intestinal divertikülü bulunan hastalar semptomatik enfeksiyon ve enfeksiyonun kronikleşmesi (safra kesesi) için önemli bir risk faktörüdür. Kronik giardiyaziste sekonder laktoz intoleransı gelişir.

Tanı

- **Gaitada armut şeklinde trofozoid (iki çekirdekli ve flagellalı) düşen yaprak tarzında hareket eder ve hareketsiz oval kist formları (4 çekirdekli) gösterilebilir.** Gaita incelemesi negatif bulunursa duodenumdaki trofozoidleri gösterebilmek için enterik kapsüller aracılığıyla **string test (ip testi, enterotest) veya duodenum tubajı yapılabilir.** Fekal antijen testi kullanılabilir.

Tedavi

- Metranidazol (flagyl) veya quinakrin hidroklorid kullanılır.

TRYPANOSOMA CRUZII

- **Chagas hastalığının etkenidir. Kan emici Raduvid böceklerinin (öpen böcek) insanı sokması sonucu bulaşır (dışkıyla).** Dört farklı morfolojik formu vardır; Trypomastigot (kanda), Epimastigot, Promastigot ve Amastigot (makrofaj ve kas hücreleri).

Klinik

- Etkenin giriş yerinde şagom denen eritematöz bir lezyon görülür. Enfeksiyon genellikle yüz veya göz bölgesinde görülür. Gözde preseptal sellülit geliştiğinde Romana belirtisi (göz kapağında şişlik, konjunktivit ve lokal LAP) tespit edilir ve okuloglandüler sendrom (tek taraflı oküler yüz ödemi ve submaksiller lenfadenopati) görülür.
- **Akut enfeksiyon:** Ateş, miyalji, hepatosplenomegali ve LAP görülür.
- **Kronik enfeksiyon:** Myenterik pleksusunun tutulmasına bağlı olarak megaösefagus ve megakolon görülür. Ayrıca dilate kardiomiopati ve miyokardit gelişebilir. **En sık ölüm nedeni miyokardın tutulması sonucu gelişen aritmi ve kalp yetmezliğidir.**

Tanı

- **Tanıda ksenodiagnoz kullanılabilir (enfekte olmamış böceğe hastanın kanı emdirilir ve böceğin barsaklarında trypanosoma aranır).**

Tedavi

- Akut dönemde nifurtimox veya benznidazol etkilidir.

TRYPANOSOMA BRUCEI RODESIENSE VE TRYPANOSOMA BRUCEI GAMBIENSE

Çeçe sineğinin (Tsetse flies) sokması sonucu salyasıyla bulaşır. Afrika uyku hastalığının etkenidir.

METAZOONLAR (ÇOK HÜCRELİLER) HELMİTİTLER

Helminit Etkenleri		
Helminitler	Etken	Not
Nematodes	Kancalı kurtlar (Necator americanus ve Ancylostoma duodenale)	Erkek ve dişileri vardır. Yumurtaları kapaksızdır. Barsak nematodlarının nonpatojen rabditiform larvası ve patojen filariform larvası vardır. Erişkin formu toprakta bulunan tek parazit Strongyloides stercoralis'tir. Ayrıca en küçük barsak nematodudur. Tedavide mebendazol kullanılır.
	Enterobius vermicularis	
	Wuchereria bancrofti	
	Ascaris lumbricoides	
	Trichuris trichiura	
	Trichinella spiralis	
	Toxocara canis ve cati	
	Onchocerca volvulus	
	Dracunculus medinensis	
	Loa loa	
Sestod	Taenia (solium ve saginata)	Sindirim sistemleri bulunmaz. Yumurtaları kapaksızdır. Yumurtası kapaklı ve birden fazla ara konağı olan tek sestod D. latum'dur. H. nana ara konağa ihtiyaç göstermez. Tedavilerinde Niklozamid kullanılır.
	Echinococcus (granulosus ve multilocularis)	
	Diphyllobothrium latum	
	Hymenolepis nana	
Trematod	Fasciola hepatica	Yumurtaları kapaklıdır. Yaprak şeklindedirler. Diğer trematodlardan farklı olarak Schistosomaların yumurtası kapaksızdır, erkek ve dişi vardır. Çinko- sülfat yüzdürme yöntemi kapaklı veya ağır yumurtası olan parazitleri saptayamaz. Tedavilerinde Prazikuantel kullanılır.
	Clonorchis sinensis	
	Dicrocoelium dendriticum	
	Schistosoma spp. (S. hematobium, S. japonicum ve S. mansoni)	
	Paragonimus westermani	

NEMATOD'LAR (YUVARLAK SOLUCANLAR)

Yuvarlak solucan adı verilen türdür. Çevrelerinde canlı olmayan zırhlara kutikül denir. Sindirim ve boşaltım sistemleri tam gelişmiş olup hepsinin son konağı insandır.

ENTEROBIUS VERMICULARIS (OKSIYUR, KIL KURDU, PINWORM)

ABD'de 12 yaş altındaki çocuklarda en sık rastlanan helminit enfeksiyonudur (En sık rastlanan protozoal enfeksiyon Giardiyazistir). Yumurtanın oral yolla alınmasıyla bulaşır. Yumurtalar GIS'de larvaya dönüşür ve gece sabaha karşı dişi larvalar anal bölgeye çıkar. Dişi larvalar perianal bölgeye binlerce yumurta bırakarak ölür. Yumurtalar 4-6 saat içinde enfektif form olan larvaya dönüşür.

Bulaş Yolları

Otoenfeksiyon (otoinokülasyon): Anal bölgenin kaşınması sonrasında kişi elini ağızına götürürse kendi kendini enfekte eder.

Retroenfeksiyon: Perianal bölgede bulunan yumurtalardan tekrar larvalar açığa çıkabilir ve anal bölgeden içeriye girerek kolona ulaşır.

İnhalasyon: Yumurtalar havada asılı kalabilir bu durumda inhalasyon yoluyla bulaşabilir.

Enterobius vermicularisin yumurtasıyla Dientamoeba

fragilis'in trofozoidleri bulaşabilir. D. fragilis polivinil alkol gibi fiksatiflerle fikse edilip trikromla boyanarak gösterilebilir.

Klinik

Temel bulgu perianal kaşıntıdır. Bu nedenle özellikle kız çocuklarında sekonder bakteriyel enfeksiyonlar (sık tekrarlayan üreter enfeksiyon) ve vajinit meydana gelebilir. Anüs ve burunda kaşıntı, uyurken diş gıcırdatma, ağızdan salya gelmesi, gece korkuları ve davranış bozuklukları görülür.

Tanı

Gaitada yumurta bulunmaz. Perianal bölgede bulunan yumurtaları tespit edebilmek için selofan bant yöntemi kullanılır (üç gün üst üste). Yumurtalar asimetrik olup bir kenarları düzdür.

Tedavi

Pirantel pomad veya mebendazol kullanılabilir. Tüm aile fertleri tedavi edilmelidir. Nevresimler ve iç çamaşırlar kaynar suyla yıkanmalı ve ütülenmelidir. **Nüksleri önlemek için tedavi 10 gün sonra tekrar edilir.**

ASKARIS LUMBRICOIDES (ROUNDWORM)

Oldukça büyük (20-35 cm) ve en sık rastlanan barsak nematodudur. Dünyada en sık rastlanan helminit enfeksiyonudur.

1. Toprakta yumurta oral yolla alınmasıyla bulaşır 2. Yumurta duodenuma gelir 3. Burada açığa çıkan larvalar kan yoluyla akciğere gelir 4. Nazofarinksten yutularak barsaklara gelir, dişi ve erkek çiftleşir 5. Gaita ile yumurta atılır.

Bulaş Yolları

Ara konağı yoktur. İnsan gaitasıyla kirlenmiş olan topraktan yumurtanın oral yolla alınmasıyla bulaşır. Yumurtalar duodenum ve jejunuma gelince açılarak larvalar açığa çıkar. Larvalar kan yoluyla akciğer, karaciğer ve kalbe yayılır. Akciğere gelen larvalar eozinofilik bir pnömoni (Loeffler pnömonisi) tablosuna neden olur. Larva nazofarinksten yutularak mide'den geçip barsaklara gelir. Burada dişi ve erkeğin çiftleşmesiyle oluşan yumurtalar gaitayla atılır (günde 200.000 yumurta). Embriyonlu yumurtalar toprakta birkaç hafta kaldıktan sonra enfektif olur.

Klinik

Kan yoluyla akciğer migrasyonuna bağlı olarak **erken dönemde pnömoni (Loeffler pnömonisi) ve eozinofili** meydana gelir.

Barsak tıkanıklığı (en uzun sestod olan *D. latum* gibi) ve malabsorbsiyona neden olabileceği gibi transmural nekroz sonucu barsak perforasyonu ve peritonite neden olabilir. Ayrıca safra kanalı tıkanıklığı sonucunda kolesistit, sarılık ve tıkanıklık sonucunda apandisit gelişebilir.

Tanı

Balgamda larva ve eozinofiller, gaitada ise oval yumurtalar (yüzeyi yumru yumru) gösterilerek tanı konur.

Tedavi

Mebendazol (mikrotubul oluşumunu engeller) veya pirantel pomat (paralitik ajan) kullanılır.

KANCALI KURTLAR (HOOKWORM)

***Ancylostoma duodenale* ve *Necator americanus*.** Ülkemizde doğu karadeniz ve akdeniz bölgesinde bulunur.

Toprakta bulunan larvanın cildi delmesiyle bulaşır (dermatit) ve kan yoluyla akciğere gelir (bulaş farklı döngüsü askarisle aynı). Buradan nazofarinksten yutularak mide'den geçip barsaklara gelir ve dişleriyle mukozaya tutunur. Kapiller kan ile beslenerek uzun süre (yıllarca) burada yaşar. Gaitayla yumurtalar atılır.

Klinik

Çoğu vaka asemptomatiktir.

Cildi delerek bulaştığından genellikle ayaklarda alerjik dermatite neden olur.

Akciğerlere uğradığından askariste olduğu gibi eozinofilik pnömoni gelişir.

Demir eksikliği anemisi (hipokrom mikrositer). Barsaklarda antikoagülan salarak sürekli kan emdiğinden anemi gelişir. Parazit başına günde 0.2 ml kan kaybı olur.

Dünya üzerinde kronik anemiye en sık neden olan enfeksiyon hastalığıdır.

STRONGYLOİDES STERCORALIS

İntestinal nematodlar içinde en küçük olanıdır. Yaşam döngüsünü insan vücudunda tamamlar.

İnsan gaitasıyla bulaşmış olan topraktan filariform larvanın penetrasyonu bulaşır. Larvalar kan yoluyla akciğere gelir (Ascaris ve kancalı kurtlarda olduğu gibi) nazofarinksten yutularak mideden geçip barsağa gelirler. Barsak mukozası içinde çiftleşen yumurtalar barsak boşluğuna atılınca açılır ve **rabditiform larvalar gaitayla atılır (gaitada yumurta görülmez).**

Otoenfeksiyon: Barsak boşluğunda bazı nonpatojen rabditiform larvalar tekrar patojen olan filariform larvaya dönüşür buna internal otoenfeksiyon denir. Bazen filariform larvalar perianal bölgeden deriyi delerek tekrar kana karışır buna eksternal otoenfeksiyon denir.

İndirek evrim (heterojenik döngü): Erişkin erkek ve dişiler birkaç nesil toprakta yaşayabilir. **Erişkin formu toprakta bulunan tek parazittir.**

Klinik

Genellikle asemptomatiktir.

Fazla miktarda larva alınırsa pnömoni, peptik ülser benzeri yakınmalar, sulu veya kanlı ishal gelişebilir.

Hiperenfeksiyon: İmmünyetmezliği olanlarda (AIDS, kanser, kortikosteroid tedavisi vb) otoenfeksiyon sonucunda larvaların sistemik yayılım göstermesidir. Akciğer (pnömoni), kalp ve SSS (menenjit) tutulur. Bu durumda hastaların vücut sıvıları bulaştırıcıdır. Ayrıca internal otoenfeksiyon sonucunda enterik bakterilere bağlı sepsis gelişebilir.

Tanı

Balgam, dışkı ve duodenal aspirat sıvısında nonpatojen rabditiform larvalar görülür. Eozinofili belirgindir. Baermann konsantrasyon tekniğiyle numunenin incelenmesi duyarlı bir yöntemdir.

Tedavi

İlk tercih ivermektindir. Alternatif olarak mebendazol veya tiabendazol kullanılabilir.

TRICHURIS TRICHİURA

Toprakta yumurtanın oral yolla alınmasıyla bulaşır. Bulaş yolları aynı olduğundan bu kişilerde genellikle askaris enfeksiyonunda bulunur. Erişkin formu çekum mukozasına yapışır ve uzun süre bu bölgede yaşayarak (4-8 yıl) ülser gelişmesini sağlar.

- **Dizanteriform ishal,**
- **tenezim sonucunda rektal prolapsus,**
- **anemi ve eozinofiliye neden olur.**

Dışkıda limona benzeyen yumurtalar gösterilebilir.

Tedavide mebendazol kullanılır.

Akciğeri tutan parazitler	Larvanın penetrasyonu ile bulaşanlar
1. Ascaris lumbricoides 2. Kancalı kurtlar (<i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Necator americanus</i>) 3. <i>Strongyloides stercoralis</i> 4. <i>Paragonimus westermani</i> (Erişkin formu akciğeri tutan tek parazit)	1. <i>Ancylostoma braziliense</i> 2. Kancalı kurtlar (<i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Necator americanus</i>) 3. <i>Strongyloides stercoralis</i> 4. <i>Schistosoma</i> spp. (Sulardan penetrasyonla bulaşır)
Artropodun ısırmasıyla bulaşan etkenler	Birden fazla ara konağı bulunan ve yumurtası kapaklı parazitler
1. <i>Malaria</i> (Sivrisinek) 2. <i>Babesia microti</i> (Kene) 3. <i>Leishmania</i> (Flebotom = Tatarcık) 4. <i>Trypanosoma</i> spp. (<i>raduvid</i> , tsetse fly) 5. <i>Wuchereria</i> , <i>Loa loa</i> , <i>Mansonella</i> ve <i>Onchocerca volvulus</i> (mikroflara gösterilerek tanıları konur)	1. <i>Fasciola</i> spp. 2. <i>Paragonimus westermani</i> 3. <i>Clonorchis sinensis</i> 4. <i>Diphyllbothrium latum</i>

TRİCHINELLA SPIRALİS

Domuz etinin iyi pişirilmeden yenmesiyle larva içeren doku kistleri oral yolla alınır. Alınan larvalar barsakta erginleşir ve çiftleşirler, dişilerden yeni larvalar açığa çıkar. Oluşan larvalar kan ve lenfatik yolla yayılarak çizgili kaslara yerleşir. **Konağın gösterdiği immünolojik yanıtı bağlı olarak larvalar fibröz bir kapsülle kaplanarak kistleşebilir. Barsaklarda erişkin form, kasta larva bulunur.**

Klinik

Hem erişkin hem de larvasıyla hastalık oluşturur. Bu nedenle hastalığın intestinal (erişkin) ve doku dönemi (larva) vardır.

- **İntestinal dönem:** Bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem semptomları görülür.
- **Doku dönemi:** Birinci dönemden yaklaşık birkaç hafta sonra gelişir.

Alerjik deri döküntüsü, ateş, kas ağrısı, periorbital ödem ve eozinofili görülür. Subkonjunktival hemoraji, siplinter hemoraji ve kas hassasiyetine (spesifik bulgu) neden olabilir.

Şiddetli hastalık solunum felci, konjestif kalp yetmezliği ve SSS (menenjit, ensefalit vb) tutulumuyla karakterizedir.

Tanı

Kesin tanı kas biyopsisinde kist veya larvanın gösterilmesiyle konur. Ayrıca kanda larvalar gösterilebilir ve eozinofili belirgindir.

Tedavi

Mebendazol veya tiabendazol kullanılabilir. Fakat doku kisti içinde bulunan larvalara etkisizdir. Enflemasyonu azaltmak için steroidler kullanılabilir.

TOXOCARA CANİS VE CATİ

Visseral, oküler ve nöronal larva migrans etkenidir. Toxocara canis köpek, Toxocara cati kedilerin çıkarttığı yumurtaların oral yolla alınmasıyla bulaşır.

Yumurta ile kontamine olmuş **toprak yiyen çocuklar risk altındadır (PICA)**. Barsaklarda larvalar oluşur ve dolaşıma karışır. Sadece larvasıyla hastalık yapar erişkin forma dönüşmez bu nedenle **şaşkın parazit diye bilinir**. Larvalar eozinofilik granüloma neden olur ve ölürlür.

Çocuklarda en sık görülen zoonozdur.

Ateş, deri döküntüsü, **hipereozinofili (500/mm³)**, granümatöz hepatit ve korioretinit gelişebilir.

Göz tutulumu (oküler larva migrans) **retinoblastomla karıştırılır ve körlüğe neden olabilir.**

Genellikle tanıda seroloji kullanılır. Dokuda larvalar gösterilebilir.

Dietilkarbamazin ve kortikosteroidler verilir.

ANCYLOSTOMA BRAZİLİENSE VE ANCYLOSTOMA CANINUM

Kütanöz larva migrans etkenidir. Doğal konağı kedi ve köpeklerdir. **Flariform larvaların cildi delmesiyle bulaşır ve larvalar deri altına yerleşir.** Hyalüronidaz enzimi aracılığıyla deri altında kıvrımlı bir hareket yolu izler. Deride eritem ve aşırı kaşıntı sonucu sekonder bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir.

Yalnız larvalarıyla hastalık yapar. **Larvalar insanda erişkin forma dönüşmez (şaşkın parazit).**

Klinik olarak veya **cilt biyopsisinde etkenin gösterilmesiyle tanı konur.**

Semptomatik tedavi ve mebendazol kullanılabilir.

WUCHERERİA BANCROFTİ VE BRUGİA MALAYİ

Sivrisineklerin (Anopheles, Culex, Aedes) sokmasıyla insana bulaşır. Kana karışan larvalar lenfatiklere yerleşir. Burada çiftleşerek mikroflara doğururlar. Kan basıncı ve vücut ısısı değişikliğine bağlı olarak genellikle gece periferik kana çıkarlar. Nokturnal (geceleri) veya subperiyodik (tüm gün, öğleden sonra pik yapar) seyir izlenebilir.

Lenfatik tıkanıklık sonucunda elefantiyazise neden olur (Elefantiyazise neden olan mantar Kromomikoz).

Gece 22:00 sularında yapılan periferik yaymada mikrofilaryaların görülmesi ile tanı konur.

Dietilkarbamazin ve ivermektin kullanılır.

LOA LOA

Geyik sineğinin ısırmasıyla insana bulaşır. Erişkinler cilt altında dolaşırken, dişilerin ürettikleri mikrofilaryalar gündüz saatlerinde kana geçer.

Hastada yüksek ateş ile birlikte **parazitin metabolik ürünlerine karşı gelişen alerjik reaksiyon sonucunda ciltte calabar şişlikleri veya konjunktiva altında parazitin tipik hareketi görülebilir.** Öğle saatlerinde (11.00-13.00) hazırlanan periferik yaymada etkenin görülmesi ile tanı konur. Tanıda Modifiye Knott konsantrasyon yöntemi kullanılabilir. Tedavide Dietilkarbamazin kullanılır.

ONCHOCERCA VOLVULUS

Siyah renkli nehir sinekleriyle (Simulium) bulaşan bir Afrika nematodudur. Hastalık eozinofili ve ateşle başlar. Erişkinlerin ciltteki enfeksiyonu sonucunda fibröz subkutan nodül gelişir (~15 yıl sonra). Dişilerin doğurduğu mikrofilaryalar cilt altından ilerleyerek göze yerleşir. Mikrofilaryaların invazyonu ve immün komplekslerin neden olduğu enflamasyon sonucu **körlüğe (nehir körlüğü) neden olur.** Tedavide erişkin form için dietilkarbamazin ve mikrofilaryalar için ivermektin verilir (< 5 yaş ve emziren annelerde kontrendikedir). Tedaviye bağlı mazotti reaksiyonuna benzer bir tablo oluşabilir (ateş, kaşıntı, döküntü, konjunktivit).

DRACUNCULUS MEDINENSIS

Larva yüklü küçük su kabuklularının (siklops) yutulması ile insanlara bulaşır. Larvalar gastrointestinal sistemden ayrılarak alt ekstremitelerde cilt altı bağ dokusuna yerleşir. Kan ve diğer organlara yayılmaz. **Bilinen en uzun nematodur. Parazit çubuğa sarılıp çekip çıkarılır. Bu sırada kopma olursa anafilaksi gelişebilir.** Metranidazol veya tiabendazol kullanılır.

ANİSAKİS SİMPLEX

Çiğ deniz ürünleriyle bulaşır. Alerjik belirtilere neden olabildiği gibi akut enfeksiyon apandisit, kronik enfeksiyon GIS kanseriyle karışır. Tanı endoskopi veya laparotomi ile konur. Medikal tedavisi yoktur cerrahi olarak çıkarılır.

SESTODLAR

1. Taenia (T. saginata ve T. soleum)
2. Diphylobothrium latum
3. Echinococcus granulosus
4. Hymenolepis nana

Sestodların özellikleri

Segmenter yapı gösterirler ve vücutları halkalardan (proglottid oluşur. Sonlardaki halkalar gebe halkalardır (gravit segment). Gebe halkaların içi yumurtlayla doludur. Yumurtaların içinde embriyon bulunur. Altı adet çengeli bulunan embriyona onkosfer denir.

Vücutları düz bir kutikula tabakasıyla kaplıdır.

Sindirim sistemleri yoktur.

Hepsi hermafrodittir (dişi ve erkeklik organları bir arada)

Bazı sestodlarda skolekste (baş) bulunan, disk şeklinde çengel ya da dikenlerden oluşan yapıya rostellum adı verilir.

Yumurtası kapaklı tek sestod Diphyllobothrium latum'dur.

Sestodların Özellikleri					
Sestodlar	Bulaş	İnsan	Klinik	Tanı	Tedavi
T. soleum	Domuz eti Larva (Sistiserekus selluloza)	Kesin konak	Sistiserkozis Nörosistiserkozis Epilepsi	Gaitada halka (proglottid) veya yumurta	Niklozamid, Sistiserkoziste prazikuantal
	Yumurta ile kontamine gıdalar	Ara konak		Biyopsi	
T. saginata	Siğır eti Larva (Sistiserekus bovis)	Kesin konak	İntestinal enfeksiyon Barsak tıkanıklığı ve apandisit	Gaitada halka (proglottid) veya yumurta	Niklozamid Prazikuantal
D. latum	Çiğ balık (Sparganum= Pleuroserkoid) Larva	Kesin konak	Megaloblastik anemi (10 m uzunluk)	Gaitada halka (proglottid) veya kapaklı yumurta	Niklozamid ve B12 vitamini
E. granulosus	Yumurta	Ara konak	Kist hidatik	Ultrason Seroloji (IHA)	Cerrahi Albendazol
H. nana (en küçük sestod)	Larva (Sistiserkoid)	Ara konak (Artropod)	Otoenfeksiyon Hiperenfeksiyon	Gaita'da yumurta (bipolar flagella)	Prazikuantal Niklozamid
	Yumurta	Kesin konak (Ara konak yok)			

ECHINOCOCCUS GRANULOSUS

E. granulosus uniloküler, E. multilocularis multiloküler (alveolar) kistler oluşturur.

E. granulosus'ta kesin konak köpeklerdir. Döngü köpek-koyun-köpek şeklinde devam ederken **insanlar rastlantısal ara konaktır.** Köpeklerin çıkarmış olduğu yumurtaların oral yolla alınmasıyla insanlara bulaşır.

Karaciğer kist hidatiğinin en sık komplikasyonu safra yoluna açılmadır.

- İnsanda larvasıyla hastalık yapar erişkin form köpeğin barsağında bulunur.
- İnsanda erişkin form bulunmaz.

Klinik

Genellikle asemptomatiktir. Karaciğer kisti hepatik disfonksiyona, akciğer kisti bronş erezyonu sonucunda kanlı balgama ve serebral kist baş ağrısı ve fokal nörolojik semptomlara neden olur. Kistten sızan sıvı alerjik reaksiyonlara ve astım benzeri tabloya neden olur. Şayet kist rüptüre olup protoskoleksler dissemine olursa kişi anafleksiden kaybedilir.

E. multilocularis kurt - çakal gibi yırtıcılardan yumurtanın oral yolla alınmasıyla bulaşır ve multiloküler (alveolar) kistler oluşturur. Kistleri akciğer alveollerine benzediğinden alveolar kist hidatik denir. **Buda en sık karaciğeri tutar.** Çok hızlı yayıldığından cerrahi tedaviye rağmen mortalitesi oldukça yüksektir.

Tanı

Karaciğer kist hidatiğinde ilk tercih edilen yöntem Ultrasonografi'dir. Bilgisayarlı tomografiyle 1 cm'den küçük kistler saptanabilir.

İndirek hemaglutinasyon testiyle antikor tespit edilerek karaciğer kistinin amip veya ekinokoka bağlı olup olmadığı tespit edilebilir.

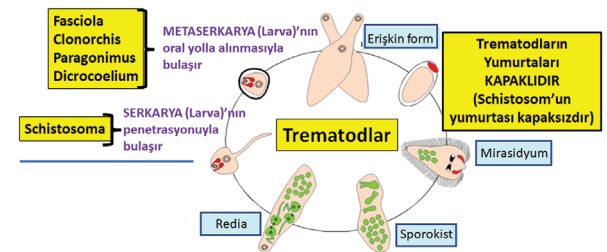
Kist sıvısının incelenmesiyle protoskoleksler ya da çengel yapıları gösterilebilir.

Tedavi

Genellikle cerrahidir. Medikal tedavide albendazol kullanılır. Yağlı yiyeceklerle alındığında albendazolün emilimi artar.

TREMATODLAR

Trematodların vücutları tek parçadır. **Yaprak şeklinde vücut yapıları vardır ve yumurtaları kapaklıdır** fakat Schistosoma'lar diğer trematodlardan farklı olarak hermafrodit değildir (dişi ve erkeği var), yumurtaları kapaksızdır ve bulaş yolu farklıdır.



Trematodların tedavisinde PRAZİKUANAL, Fasciola hepatica'da TRICLABENDAZOL kullanılır.

Şekil: Trematodlarda bulaş yolları ve tedavi

FASCIOLA HEPATICA

Koyun paraziti diye bilinir, insanlar rastlantısal konaktır. Koyun, keçi ve siğirlarda bulunur.

- Koyun karaciğerini yiyen insanlar enfekte olmuş gibi gaitayla yumurtayı atar fakat enfekte olmazlar buna yalancı parazitizm denir.

- **Etken metaserkarya içeren su terelerinin yenmesiyle insana bulaşır.** Gastrointestinal sisteme gelen metaserkarya transperitoneal yayılımla karaciğer ve safra yollarına yerleşir. Diğer bir değişle ağız yolu ile alındıktan sonra barsak çeperini delerek karın boşluğuna ve oradan **Glisson kapsülünü geçerek karaciğere ulaşır.** Hermafrodit olan erişkinler safra yollarında yumurta üretir ve safra yolu tıkanıklığına neden olabilir. Gaitayla kapaklı yumurta atılır.
- Enfeksiyon asemptomatik olmasına rağmen semptomatik hastalıkta sağ üst kadrın ağrısı, nedeni bilinmeyen ateş, hepatomegali ve kalıcı eozinofili (%95) görülür. Aylar veya yıllar sonra tıkanma sarılığı, kolanjit, safra kesesi taşı, pankreatit, biliyer siroz ve karaciğer nekrozu görülebilir. Karaciğer aralıklı olarak büyür ve küçülür (akordion karaciğer). Yumurtası kapaklı, birden fazla arakonağı var ve metaserkarya içeren su tereleriyle bulaşır.

Tanı

Akut dönemde dışkıda yumurta görülmez. Bu dönemde ELISA ile antikor tespit edilebilir. Yalancı parazitizim görülebileceğinden gaitasında yumurta tespit edilenlere son 3 gün içinde karaciğer yiyip yemediği sorulur. Eğer yenmişse 3 gün sonra tekrar dışkı örneği alınır.

Tedavi

Prazikuantal Fbuski'ye etkili olmakla birlikte F. hepatica'ya etkisizdir. Tedavide bithionol veya Triclabendazol (Nematodlarda kullanılmaz) kullanılır.

CLONORCHIS (OPISTHORCHIS) SINENSIS

Az pişmiş balıkların yenmesiyle bulaşır (D. latum gibi). Kolanjit atakları, pankreatit ve kolanjiokarsinoma neden olur. Gaitayla yumurtalar atılır.

DICROCOELIUM DENTRITICUM

Metaserkarya ile enfekte karıncanın yenmesi sonucunda insana bulaşır.

Karaciğer ve safra yollarına yerleşir. Enfekte karaciğerin yenilmesine bağlı olarak Fasciola hepatica'da görüldüğü gibi yalancı parazitizim saptanır.

SCHISTOSOMA

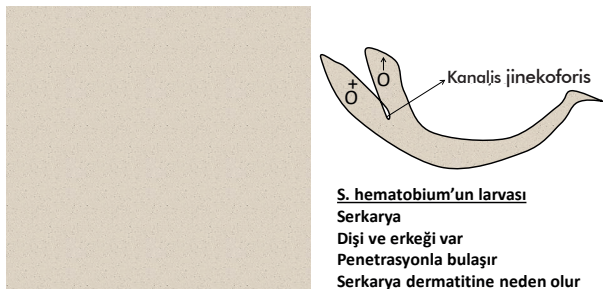
Üç tipe ayrılır;

S. hematobium: Genellikle Nil vadisinde görülüyor.

S. japonicum: Genellikle uzak doğuda görülüyor. Prinç tarlalarında çalışan işçiler için önemli bir sorundur.

S. mansoni

Shistozom yumurtaları sulara silialı larvaya (miracidyum) dönüşerek ara konak salyangoza geçer. Burada bir çok larva (serkarya) açığa çıkar ve bunlar deriden penetrasyonla girerek insanları enfekte eder.



Şekil: Schistosoma hematobium'un özellikleri

Shistozomalar venleri tutarak kan akımına karşı ilerler ve granülom oluşturur. Kan keleşi diye bilinir (zorunlu intravasküler parazit). S. hematobium mesane venlerini, S. japonicum (inferior ve superior mezenter ven) ve S. mansoni (inferior mezenter ven) mezenter venleri tutar.

Klinik

Sulardan larvanın (serkarya) penetrasyonu bulaşır bu nedenle erken dönemde serkarya dermatiti veya diğer bir ifadeyle yüzme havuzu dermatiti meydana gelir.

Akut hastalık (katayama sendromu) aşırı duyarlılık sonucunda meydana gelir. Ateş, halsizlik, ürtiker, artralji ve immün kompleks birikimine bağlı semptomlar görülür.

Kronik dönemde yumurtanın neden olduğu enflamasyona bağlı semptomlar gelişir.

İntestinal şistozomiazis: S. japonicum ve S. mansoni'ye bağlı karın ağrısı, kanlı ishal, hepatomegali **presinüzoidal intrahepatik portal hipertansiyona bağlı splenomegali ve nonsirotik periportal fibrozise neden olur.** Bu hastalık **bilhariyazis** diye bilinir. Ölüm genellikle ösefagus varis rüptürüne bağlıdır.

Vasküler şistozomiazis: S. hematobium hematüri, dizüri, steril piyüri, tıkanıklık ve squamoz hücreli mesane karsinomuna neden olabilir.

Nörolojik şistozomiazis: S. japonicum yumurtaları beyne migrasyon gösterilebilir.

Tanı

S. hematobium'un kapaksız yumurtaları idrarda, S. japonicum ve S. mansoni'nin kapaksız yumurtaları gaitada gösterilebilir. Lökositöz, eozinofili ve hipergamma globülinemi gelişir.

Tedavi

Prazikuantal kullanılır.

PARAGONİMUS WESTERMANİ

Birden fazla ara konağı vardır.

Metaserkarya içeren az pişmiş yengeçlerin yenmesiyle bulaşır.

Erişkin formu akciğere yerleşen tek parazittir.

Gaitada ve balgamda kapaklı yumurtalar gösterilebilir.

Tedavide prazikuantal

ANTI PARAZİTER İLAÇLAR

Kinolinler (Klorokin, primakin, meflokin, kinin, kinidin): DNA replikasyonunu inhibe eder.

Nitroimidazoller (Metranidazol): DNA sentezini inhibe eder.

Antimon ve Arsenik bileşikler (Na stiboglukonat ve Melarsaprol): Ağır metalleri bileşikler olup protein ve enzimlerin sülfidril gruplarına bağlanarak etkinlik gösterir. Parazit metabolik aktivitesini arttırdığında etkinliği artar.

Benzimidazol (mebendazol, tiobendazol, albendazol): Geniş spektrumludur ve mikrotübül oluşumunu engeller.

Pirantel pomat, piperazin ve ivermektin: Paralitk ajanlardır. Birbirlerinin etkisini nötralize edecekleri için bir arada kullanılmaz.

Prazikuantal: İntrasellüler Ca balansını değiştirerek tetanik kasılmalara neden olur, ayrıca parazitin tegumentinde değişikliğe neden olarak immün hasara karşı paraziti duyarlı hale getirir.

Primetamin, trimetoprim ve sülfonamidler: Folik asit sentezini inhibe eder.

Pentamidin: Topoizomerez II inhibisyonu.

KAYNAKLAR

1. Deja Review Microbiology and Immunology Third Edition, 2020.
2. Le T., Bhushan V. USMLE Step 1. Thirtieth Edition, 2020.
3. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th Edition, 2019.
4. Harrison's Infectious Diseases, Third Edition Paperback 2017.
5. Patrick R. Murray, Medical Microbiology (Eighth Edition), 2016.
6. Kaplan Medical USMLE Step 1 Seventh Edition, 2016.
7. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA. Jawetz, Malnick & Adelberg's. Medical Microbiology, 27 th 2016.
8. Toy et al. Case Files Microbiology (Third Edition), Lange 2015.
9. Ryan KJ, Ray CG. Sherris Medical Microbiology, Sixth Edition. 2014.
10. Hawley MD. Microbiology and Immunology (Board Review Series). 2013.
11. Grisham M. Microbiology PreTest Self-Assessment and Review (PreTest Basic Science) 2013.
12. BRS Microbiology & Immunology (Fifth edition), Lippincott 2013.
13. Levinson W. Review of Medical Microbiology & Immunology. Twelfth Ed. 2012.
14. Rosenthal KS, Tan JS. Rapid Review. Microbiology and Immunology. 3 th ed. 2010.

Blank area for writing answers, featuring horizontal dotted lines.

