



LEVINSON

Tıbbi Mikrobiyoloji ve

İmmünoloji

Klinik Enfeksiyon Hastalıkları Rehberi

Onsekizinci Baskı

Çeviri Editörleri

NURAN ESEN

SÜHEYLA SÜRÜCÜOĞLU

PETER CHIN-HONG
ELIZABETH A. JOYCE
MANJIREE KARANDIKAR
MEHRDAD MATLOUBIAN
LUIS ALBERTO RUBIO
BRIAN S. SCHWARTZ
WARREN LEVINSON

Mc
Graw
Hill
Education

LANGE®



GÜNEŞ TIP
KITABEVLERİ

Bir LANGE tıp kitabı

Levinson Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji

Klinik Enfeksiyon Hastalıkları Rehberi

Onsekizinci Baskı

Yazarlar

Peter Chin-Hong, MD

Elizabeth A. Joyce, PhD

Manjiree Karandikar, MD, MBS

Mehrdad Matloubian, MD, PhD

Luis Alberto Rubio, MD, MHS

Brian S. Schwartz, MD

Warren Levinson, MD, PhD

Çeviri Editörleri

Prof. Dr. Nuran Esen

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Süheyla Sürücüoğlu

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



**GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ**

Levinson Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji Klinik Enfeksiyon Hastalıkları Rehberi

Türkçe Telif Hakları 2026

Türkçe 1. Baskı

ISBN: 978-625-6065-99-4

Orijinal Adı: Levinson's Review of Medical Microbiology & Immunology: A Guide to Clinical Infectious Diseases, Eighteenth Edition

Yayınevi: McGraw-Hill

Yazarlar: Peter Chin-Hong, MD, Elizabeth A. Joyce, PhD, Manjiree Karandikar, MD, MBS, Mehrdad Matloubian, MD, PhD, Luis Alberto Rubio, MD, MHS, Brian S. Schwartz, MD, Warren Levinson, MD, PhD

Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Nuran Esen, Prof. Dr. Süheyla Sürücüoğlu

Orijinal ISBN: 978-1-26-512649-0

Kitabın 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Hükümleri gereğince (kitabın bir bölümünden alıntı yapılamaz, fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz, resim, şekil, şema, grafik v.b'ler kopya edilemez) tüm hakları Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti'ne aittir.

Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Yayın Hazırlama: Güneş Dizgi-Grafik Tasarım Birimi

Baskı: Ankara Özgür Matbaacılık Basım Yay. Dağ. San. Tic. A.Ş. Saray Mahallesi 205 Cadde No: 4/2
Kahramankazan / Ankara
Telefon: 0507 923 90 99
Sertifika No: 46821

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com

İçindekiler

Yazarlar	vii
Çeviriye Katkıda Bulunlar	ix
Önsöz	xiii
Çeviri Editörleri Önsözü	xv
Kitabın Kullanım Kılavuzu	xvii

K I S I M I

TEMEL BAKTERİYOLOJİ 1

1. Diğer Mikroorganizmalarla Kıyaslandığında Bakteriler	1
Çeviri: Dr. Banu Bayraktar	
2. Bakteri Hücrelerinin Yapısı	4
Çeviri: Dr. Elif Aktaş	
3. Bakterilerde Üreme	14
Çeviri: Dr. Özgen Alpay Özbek	
4. Genetik	17
Çeviri: Dr. Barış Otlu	
5. Tıbbi Önemi Olan Bakterilerin Sınıflandırılması	22
Çeviri: Dr. Bahar Akgün Karapınar	
6. İnsan Bağırsak Mikrobiyomu	24
Çeviri: Dr. Ayşe Aydan Özkütük	
7. Patogenez	29
Çeviri: Dr. Betigül Öngen, Dr. Mehmet İlkaç	
8. Konak Savunmaları	48
Çeviri: Dr. Arzu Akşit İlki	
9. Laboratuvar Tanı	55
Çeviri: Dr. Melek Demir	
10. Antibakteriyel İlaçlar: Etki Mekanizmaları	63
Çeviri: Dr. Hörü Gazi	
11. Antibakteriyel İlaçlar: Direnç	80
Çeviri: Dr. Gülçin Bayramoğlu	
12. Bakteriyel Aşılar	88
Çeviri: Dr. Nilay Çöplü	
13. Sterilizasyon ve Dezenfeksiyon	93
Çeviri: Dr. Semra Kurutepe	

K I S I M II

KLİNİK BAKTERİYOLOJİ 99

14. Başlıca Patojenlere Genel Bakış ve Anaerop Bakterilere Giriş	99
Çeviri: Dr. Nurver Ülger Toprak	
15. Gram Pozitif Koklar	102
Çeviri: Dr. Banu Sancak	
16. Gram Negatif Koklar	120
Çeviri: Dr. Abdurrahman Gülmez	
17. Gram Pozitif Basiller	127
Çeviri: Dr. Füsun Cömert	
18. Enterik Sistem ile İlişkili Gram Negatif Basiller	139
Çeviri: Dr. Yeliz Tanrıverdi Çaycı	
19. Solunum Yolu ile İlişkili Gram Negatif Basiller	160
Çeviri: Dr. Can Biçmen	
20. Hayvan Kaynakları ile İlişkili Gram-Negatif Basiller (Zoonotik Mikroorganizmalar)	166
Çeviri: Dr. H. Nevgün Sepin Özen	
21. Mikobakteriler	172
Çeviri: Dr. Nuri Özkütük	
22. Aktinomiçesler	184
Çeviri: Dr. Taylan Bozok	
23. Mikoplazmalar	187
Çeviri: Dr. Talat Ecemiş	
24. Spiroketler	189
Çeviri: Dr. Tuğrul Hoşbul	

25. Klamidya 198
Çeviri: Dr. Melike Yaşar Duman
26. Riketsiyalar 202
Çeviri: Dr. Kenan Değerli
27. Düşük Öneme Sahip Patojen Bakteriler 207
Çeviri: Dr. Emek Türkekul Şen

KISIM III

TEMEL VİROLOJİ 213

28. Yapı 214
Çeviri: Dr. M. Selda Erensoy
29. Replikasyon 220
Çeviri: Dr. Nazlı Gürkan
30. Viral Genetik ve Gen Tedavisi 233
Çeviri: Dr. İmran Sağlık
31. Tıbbi Önemi Olan Virüslerin Sınıflandırılması 237
Çeviri: Dr. Gülendamar Bozdayı
32. Patogeneze 242
Çeviri: Dr. Harun Ağca
33. Konak Savunmaları 250
Çeviri: Dr. Fügen Yarkın
34. Laboratuvar Tanı 256
Çeviri: Dr. Bilal Olcay Peker
35. Antiviral İlaçlar 260
Çeviri: Dr. Ayça Arzu Sayiner
36. Virüs Aşıları 272
Çeviri: Dr. Aylin Erman Daloğlu

KISIM IV

KLİNİK VİROLOJİ 279

37. Herpesvirüsler, Poksvirüsler ve İnsan Papilloma Virüsü 281
Çeviri: Dr. Dilek Çolak
38. Solunum Yolu Virüsleri 303
Çeviri: Dr. Ahmet Pınar
39. Önemli Çocukluk Çağı Virüsleri 322
Çeviri: Dr. Rabia Can
40. Enterik Sistemi Etkileyen Virüsler 330
Çeviri: Dr. Selma Gökahmetoğlu

41. Hepatit Virüsleri 338
Çeviri: Dr. Özgür Appak
42. Arbovirüsler, Kuduz Virüsü ve Ebola Virüsü 352
Çeviri: Dr. Oya Bulut
43. Tümör Virüsleri 363
Çeviri: Dr. Ayşın Zeytinoğlu
44. Yavaş Virüsler ve Prionlar 375
Çeviri: Dr. Güneş Özçolpan
45. İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü 380
Çeviri: Dr. Rüçhan Sertöz
46. Minör Viral Patojenler 394
Çeviri: Dr. Derya Mutlu

KISIM V

MİKOLOJİ 399

47. Temel Mikoloji 399
Çeviri: Dr. Beyza Ener
48. Kutanöz ve Subkutanöz Mikozlar 407
Çeviri: Dr. Dilek Yeşim Metin
49. Sistemik Mikozlar 411
Çeviri: Dr. Burcu Dalyan Cilo
50. Fırsatçı Mikozlar 418
Çeviri: Dr. Yasemin Öz

KISIM VI

PARAZİTOLOJİ 427

51. İntestinal ve Ürogenital Protozoonlar 429
Çeviri: Dr. İpek Mumcuoğlu
52. Kan ve Doku Protozoonları 438
Çeviri: Dr. Gülay Aral Akarsu
53. Daha Az Önemli Protozoon Patojenler 454
Çeviri: Dr. Fadile Yıldız Zeyrek
54. Sestodlar 457
Çeviri: Dr. Orçun Zorbozan
55. Trematodlar 466
Çeviri: Dr. Metin Korkmaz
56. Nematodlar 472
Çeviri: Dr. Derya Dirim

KISIM VII İMMÜNOLOJİ 491

57. Bağışıklık Sistemine Genel Bakış 491
Çeviri: Dr. Neşe Kaklıkkaya
58. Doğal Bağışıklık Sistemi 498
Çeviri: Dr. Mehmet Soylu
59. Adaptif (Edinsel) Bağışıklık: Lenfosit Antijen Reseptörleri 510
Çeviri: Dr. Alper Togan
60. Edinsel Bağışıklık: T Hücre Aracılı Bağışıklık 521
Çeviri: Dr. Ayşe Arslan
61. Edinsel Bağışıklık: B Hücreler ve Antikorlar 534
Çeviri: Dr. Alev Çetin Duran
62. Major Histokompatibilite Kompleksi ve Transplantasyon 545
Çeviri: Dr. Neval Yurttutan Uyar
63. Kompleman 552
Çeviri: Dr. Emre Özkarataş
64. Laboratuvar da Antijen-Antikor Reaksiyonları 556
Çeviri: Dr. Hatice Köse
65. Aşırı Duyarlılık (Alerji) 565
Çeviri: Dr. Selim Merdan
66. Tolerans ve Otoimmün Hastalık 574
Çeviri: Dr. Nilgün Kaşifoğlu
67. Tümör Bağışıklığı 583
Çeviri: Dr. Mehmet Hakan Taşkın
68. İmmün Yetmezlik 586
Çeviri: Dr. Esvet Mutlu

KISIM VIII EKTOPARAZİTLER 593

69. İnsanda Hastalıklara Neden Olan Ektoparazitler 593
Çeviri: Dr. Nogay Girginkardeşler

KISIM IX ENFEKSİYON HASTALIKLARI 601

70. Kemik ve Eklem Enfeksiyonları 601
Çeviri: Dr. Gönül Aslan
71. Kardiyak Enfeksiyonlar 606
Çeviri: Dr. Gülşen Hazırolan
72. Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları 612
Çeviri: Dr. Betil Özhak
73. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları 621
Çeviri: Dr. Selçuk Türkel
74. Pelvik Enfeksiyonlar 629
Çeviri: Dr. Sinem Akçalı
75. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları 637
Çeviri: Dr. Julide Sedef Göçmen

76. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları 643
Çeviri: Dr. Aslı Gamze Şener
77. Deri ve Deri Eklerinin Enfeksiyonları 649
Çeviri: Dr. Ebru Us
78. İdrar Yolu Enfeksiyonları 657
Çeviri: Dr. Duygu Eren Dağlar
79. Sepsis ve Septik Şok 661
Çeviri: Dr. Reyhan Yiş
80. Göz Enfeksiyonları 665
Çeviri: Dr. Tuğba Kula Atik

KISIM X TIBBİ AÇIDAN ÖNEMLİ MİKROORGANİZMALARIN KISA ÖZETLERİ 673

Çeviri: Dr. Fulya Bayındır, Dr. Hasan Cenk Mirza,
Dr. Osman Sezer Cirit, Dr. Pervin Özlem Balcı

KISIM XI KLİNİK OLGULAR: GİRİŞ 715

Çeviri: Dr. Meltem Irmak,
Dr. Şeyma Aybüke Özyar Kurtçu

KISIM XII USMLE İÇİN ÖZET BİLGİLER: GİRİŞ 725

Çeviri: Dr. Irmak Baran

KISIM XIII USMLE (ULUSAL YETERLİK SINAVI) UYGULAMA SORULARI 733

Çeviri: Dr. İlvana Çaklovica Küçükkaya,
Dr. Begüm Nalça Erdin, Dr. Mert Manyaslı,
Dr. Nalan Sürücüoğlu, Dr. Sebile Harmankaya

KISIM XIV USMLE (ULUSAL YETERLİK) UYGULAMA SINAVI 775

Çeviri: Dr. Muhammed Alper Özarslan,
Dr. Özlem Ulusan Bağcı

İNDEKS 785

Yazarlar

Peter Chin-Hong, MD

*Professor and Associate Dean for Regional
Campuses
Department of Medicine
Division of Infectious Diseases
University of California, San Francisco
San Francisco, California*

Elizabeth A. Joyce, PhD

*Adjunct Professor
Director of Microbiology Teaching Labs
Department of Microbiology and Immunology
University of California, San Francisco
San Francisco, California*

Manjiree Karandikar, MD, MBS

*Assistant Professor
Department of Pediatrics
Division of Pediatric Infectious Diseases and
Global Health
University of California, San Francisco
San Francisco, California*

Mehrdad Matloubian, MD, PhD

*Professor
Department of Medicine
Division of Rheumatology
University of California, San Francisco
San Francisco, California*

Luis Alberto Rubio, MD, MHS

*Assistant Clinical Professor
Department of Medicine
Division of Infectious Diseases
University of California, San Francisco
San Francisco, California*

Brian Schwartz, MD

*Professor and Associate Chair of Education
Department of Medicine
Vice Chief of Clinical Affairs
Division of Infectious Diseases
University of California, San Francisco
San Francisco, California*

Warren Levinson, MD, PhD

*Professor Emeritus
Department of Microbiology and Immunology
School of Medicine
University of California, San Francisco
San Francisco, California*

Çeviriye Katkıda Bulunlar

Prof. Dr. Harun Ağca

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sinem Akçalı

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Bahar Akgün Karapınar

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Arzu Akşit İlki

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Elif Aktaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Şişli Hamidiye Etfal SUAM
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Özgür Appak

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Tıbbi Viroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Gülay Aral Akarsu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Parazitoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Ayşe Arslan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İzmir Tıp Fakültesi İzmir Şehir Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Gönül Aslan

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Mik. Uzm. Pervin Özlem Balcı

Tokat Devlet Hastahanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Doç. Dr. Irmak Baran

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara SUAM
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Doç. Dr. Fulya Bayındır

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İzmir Tıp Fakültesi İzmir Şehir Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Banu Bayraktar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Şişli Hamidiye Etfal SUAM
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gülçin Bayramoğlu

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Can Bıçmen

Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Prof. Dr. Gülendamar Bozdayı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Taylan Bozok

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Oya Bulut

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Rabia Can

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Osman Sezer Cirit

Gaziantep Şehir Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Prof. Dr. Füsun Cömert

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi İlvana Çaklovica Küçükakaya

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Alev Çetin Duran

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Prof. Dr. Dilek Çolak

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Tıbbi Viroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Nilay Çöplü

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Doç. Dr. Burcu Dalyan Cilo

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Prof. Dr. Kenan Değerli

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melek Demir

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Derya Dirim

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Talat Ecemiş

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Beyza Ener

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Duygu Eren Dağlar

Aydın Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları
Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Prof. Dr. M. Selda Erensoy

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Aylin Erman Daloğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Antalya SUEM
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Hörü Gazi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nogay Girginkardeşler

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Julide Sedef Göçmen

TOBB ETÜ Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Selma Gökahmetoğlu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Abdurrahman Gülmez

Aydın Atatürk Devlet Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Uzm. Dr. Nazlı Gürkan

Gaziantep Şehir Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Uzm. Dr. Sebile Harmankaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Prof. Dr. Gülşen Hazırolan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Tuğrul Hoşbul

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Gülhane Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Meltem Irmak

Silivri Devlet Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Doç. Dr. Mehmet İlkaç

Doğu Akdeniz Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

Prof. Dr. Neşe Kaklıkkaya

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nilgün Kaşifoğlu

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Metin Korkmaz

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Hatice Köse

Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Doç. Dr. Tuğba Kula Atik

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Semra Kurutepe

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Mert Manyaslı

Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Uzm. Dr. Selim Merdan

İstanbul Ümraniye Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Prof. Dr. Dilek Yeşim Metin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Hasan Cenk Mirza

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. İpek Mumcuoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji
Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Derya Mutlu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Esvet Mutlu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Temel İmmünoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Begüm Nalça Erdin

Darıca Farabi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Prof. Dr. Barış Otlı

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Betigül Öngen

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yasemin Öz

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Tıbbi Mikoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Muhammed Alper Özarslan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Özgen Alpay Özbek

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Güneş Özçolpan

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Betil Özhak

İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Emre Özkarataş

Bursa Şehir Hastanesi
Temel İmmünoloji Kliniği

Prof. Dr. Ayşe Aydan Özkütük

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nuri Özkütük

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Şeyma Aybüke Özyar Kurtçu

Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Doç. Dr. Bilal Olcay Peker

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Ahmet Pınar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. İmran Sağlık

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Tıbbi Viroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Banu Sancak

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayça Arzu Sayiner

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Tıbbi Viroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. H. Nevgün Sepin Özen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Antalya SUAM
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Rüçhan Sertöz

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Soylu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Nalan Sürücüoğlu

Manisa Şehir Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Prof. Dr. Aslı Gamze Şener

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yeliz Tanrıverdi Çaycı

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet Hakan Taşkın

Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Alper Togay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Uzm. Dr. Emek Türkekul Şen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara SUAM
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Selçuk Türkel

Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Özlem Ulusan Bağcı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Parazitoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ebru Us

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nurver Ülger Toprak

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı / Emekli

Prof. Dr. Fügen Yarkın

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Melike Yaşar Duman

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Fadile Yıldız Zeyrek

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Reyhan Yiş

İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Neval Yurttutan Uyar

Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Aysın Zeytinoğlu

İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Orçun Zorbozan

İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Önsöz

Bu kitabın 18. baskısı, enfeksiyon hastalıkları ve immünoloji alanlarında geniş bilgi birikimine ve öğretim deneyimine sahip üç yeni yazarı ağırlamaktadır: (1) Manjiree Karandikar, MD, MBS, Pediatri (Enfeksiyon Hastalıkları) Yardımcı Doçenti; (2) Mehrdad Matloubian, MD, PhD, Tıp Profesörü (İmmünoloji); ve (3) Luis Rubio, MD, MHS, Tıp Yardımcı Doçenti (Enfeksiyon Hastalıkları). Warren Levinson, MD, PhD ise bu baskıya katkısını önemli ölçüde azaltmıştır.

Bu kitap, tıbbi açıdan önemli mikrobiyoloji ve immünoloji konularının özlü bir derlemesidir. Bakteriyoloji, viroloji, mikoloji, parazitoloji ve immünolojinin hem temel hem de klinik yönlerini kapsar. Ayrıca organ sistemlerine dayalı bir yaklaşımla önemli enfeksiyon hastalıklarını ele alır.

Kitabın iki temel amacı vardır: (1) ABD Ulusal Tıp Yeterlik Sınavı (USMLE) hazırlığında olanlara yardımcı olmak ve (2) Tıbbi mikrobiyoloji dersleri alan öğrencilere, kısa ve güncel bir kaynak sunmak. Amaç, tıp eğitimine yeni başlayanlar için uygun düzeyde, klinik ile ilişkili bilgilerin doğru bir şekilde okuyucuya sağlanmasıdır.

Bu yeni baskı, mikrobiyoloji ve immünoloji alanlarında hızla değişen, güncel ve tıbbi açıdan önemli bilgileri sunmaktadır. Boyanmış mikroorganizmalara ait birçok renkli mikrogaf ve önemli laboratuvar test görüntülerinin yanı sıra klinik lezyonlara ait birçok fotoğraf ile antimikrobiyal ilaçlar ve aşılar hakkında güncel bilgileri içermektedir.

Bu amaçlara, farklı öğrenme stilleri ve çalışma amaçlarına sahip öğrenciler için kitabı faydalı kılan çeşitli formatlar aracılığıyla ulaşılmaktadır:

1. Tam bilgi sağlayan bir metin.
2. Hızlı tekrar için önemli mikroorganizmaların özetlendiği ayrı bir bölüm.
3. USMLE tarzında örnek sorular ve her soru grubundan sonra verilen yanıtlar.
4. Toplam 80 mikrobiyoloji ve immünoloji sorusundan oluşan USMLE uygulama sınavı. Sorular klinik olgu formatında olup bilgisayar tabanlı sınavı taklit eder. Her 40 soruluk bloğun sonunda yanıtlar yer alır.
5. Bölüm sonlarında yer alan, bilgilerin ne kadar öğrenildiğini değerlendirmeye yarayan kendini değerlendirme soruları. Yanıtlar verilmiştir.
6. Hem USMLE pratiği hem de klinik bilgi kazanmak için klinik olgu örnekleri.
7. USMLE sorularını yanıtlarken yardımcı olacak önemli epidemiyolojik bilgilerin yer aldığı “Özet Bilgiler” başlıklı bölüm.

Bu kitabı kullanan öğrencilere başarılı bir öğrenme deneyimi sunmak için şu özellikler dahil edilmiştir:

1. Bilgiler özlü, anlaşılır, ilgi çekici ve güncel şekilde sunulmuştur.
2. Mikrobiyoloji ve immünolojinin enfeksiyon hastalıklarına yönelik klinik uygulamalarına güçlü bir vurgu yapılmıştır.
3. Klinik bakteriyoloji ve viroloji bölümlerinde mikroorganizmalar “önemli” ve “tıbbi önemi daha az” patojenler olarak ayrılmıştır. Böylelikle öğrencinin klinik olarak en önemli mikroorganizmalara odaklanması sağlanmaktadır.
4. Anahtar bilgiler tablolarda özetlenmiş ve renkli şekillerle kavramlar görselleştirilmiştir.
5. Her temel bilim bölümünün sonunda “Özet Bilgiler” başlığı altında önemli bilgiler listelenmiştir.
6. Bölüm sonlarında yanıtları da içeren kendini değerlendirme soruları bulunur.
7. USMLE deneme sınavı için hazırlanan 654 uygulama sorusu; bakteriyoloji, viroloji, mikoloji, parazitoloji ve immünoloji alt disiplinlerinin önemli yönlerini içerir. Genişletilmiş eşleştirmeli sorulardan oluşan ayrı bir bölüm de vardır. USMLE’de klinik öneme verilen vurgu nedeniyle, klinik olgu bağlamında hazırlanmış sorular bulunur.
8. Tıbbi açıdan önemli mikroorganizmaların kısa özetleri, bilgilere hızlı erişimi kolaylaştırmak ve mikroorganizmalar arası karşılaştırma için ayrı bir bölümde toplanmıştır.
9. Okuyucunun kısa ve problem çözme odaklı bir formatta analiz etmesi için bilinmeyen 50 klinik olgu sunulmuştur. Bu olgular, temel bilim bilgisinin klinik tanıda ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.
10. Enfeksiyon hastalıklarına ait lezyonlar, bakterilerin Gram boyaları, virüslerin elektron mikrogafı, mantar, protozoa ve helmintlerin mikroskopik görüntüleri gibi klinik açıdan önemli renkli görseller metne dahil edilmiştir.
11. Organ sistemleri perspektifinden enfeksiyon hastalıklarını ele alan 11 bölüm vardır. Bu bölümler kısa, öz ve tıp öğrencisinin konuya giriş yapmasına uygun olarak yazılmıştır. Bu bölümler şunlardır: Kemik ve Eklem Enfeksiyonları, Kardiyak Enfeksiyonlar, Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları, Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları, Pelvik Enfeksiyonlar, Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları, Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları, Deri ve Deri Yapılarının Enfeksiyonları, İdrar Yolu Enfeksiyonları, Sepsis ve Septik Şok ile Göz Enfeksiyonları.

Çeviri Editörleri Önsözü

Levinson's Microbiology and Immunology, 18. baskısı tıbbi mikrobiyoloji ve immünoloji alanlarında temel bilgileri sistematik bir yaklaşımla sunarken, bu bilgileri klinik uygulamalarla bütünleştiren önemli bir başvuru kaynağıdır. Bu kitabın Türkçeye kazandırılması, yalnızca bir çeviri değil; aynı zamanda temel bilimlerin daha geniş bir kitle tarafından erişilebilir ve anlaşılır hale getirilmesi adına atılmış önemli bir adımdır.

Çeviri sürecinde, eserin özgün yapısına ve çeviri yazarlarının bilimsel anlatım tarzına sadık kalmayı ilke edindik. Bunun yanı sıra kitabın bütününde dil birliğini sağlamaya çalıştık. Kitabın çevirisine konunun uzmanları olan toplam 95 yazar katkı sağlamıştır. Kitabın önceki baskılarındaki yazarlara yenilerinin eklenmesiyle farklı bakış açılarının kazandırıldığına inanıyoruz. Kitabın içeriği büyük ölçüde Amerika Birleşik Devletleri'nde sık karşılaşılan mikroorganizmalar etrafında şekillense de günümüzde bulaşıcı hastalıklar küresel sağlığı tehdit eden bir boyuta ulaşmıştır. Bu bağlamda, kitapta yer alan pek çok konunun, ülkemizdeki ve dünyadaki tıbbi mikrobiyologlar için ortak bir öneme sahip olduğuna inanıyoruz.

Bu eserin Türkçeleştirilmiş haliyle, başta tıp ve sağlık bilimleri öğrencileri olmak üzere tüm ilgililere güncel, güvenilir ve kapsamlı bir kaynak sunacağına inanıyoruz. Aynı

zamanda bu çevirinin, öğrencilerin temel bilimlerle klinik düşünce arasında köprü kurmalarına yardımcı olmasını diliyoruz.

Bu değerli kitabın Türkçeye kazandırılmasına karar vererek bu süreçte öncülük eden Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği'ne (KLİMUD) içten teşekkürlerimizi sunarız. Bilimsel bilgiyi daha ulaşılabilir kılma yönündeki bu vizyoner katkı hem meslektaşlarımız hem de öğrenciler için önemli bir fırsat yaratmıştır. Bu değerli çalışmanın ortaya çıkmasında emeği geçen tüm çeviri yazarlarına ve Güneş Tıp Kitabevleri'ne içten teşekkürlerimizi sunarız. Kitabın okuyuculara faydalı olmasını ve bilimsel gelişime katkı sağlamasını dileriz.

Saygılarımızla,

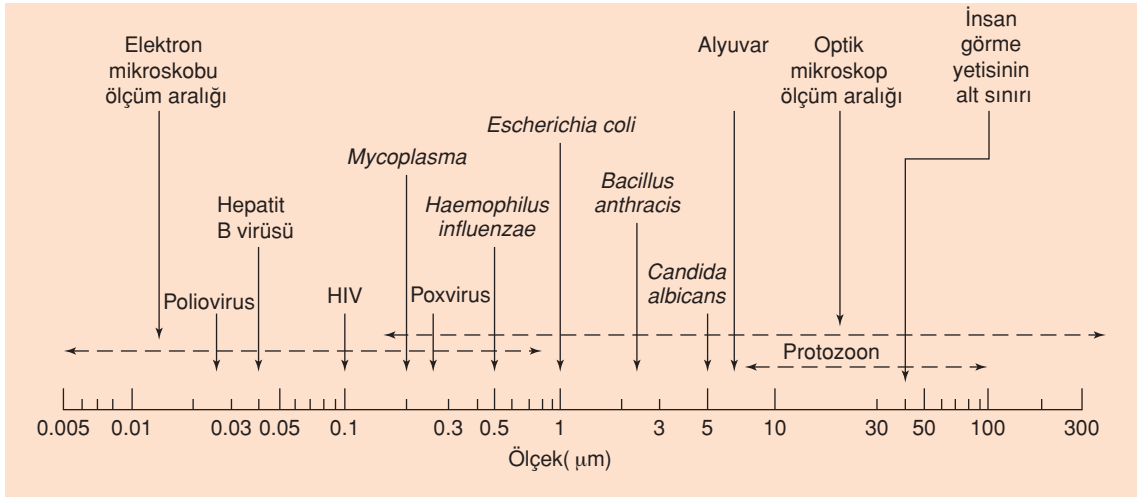
Çeviri Editörleri

Nuran ESEN

Süheyla SÜRÜCÜOĞLU

Kitabın Kullanım Kılavuzu

- 1. BÖLÜM İÇERİĞİ:** Her bölümdeki ana başlıklar listelenmiştir, böylece okuyucu bir bakışta bölümde ele alınan konuları görebilir.
- 2. METİN:** Tıp öğrencisi için tıbbi açıdan önemli bilgilerin özlü ve eksiksiz bir tanımı. Temel ve klinik bakteriyoloji, temel ve klinik viroloji, mikoloji (mantarlar), parazitoloji, immünoloji ve ektoparazitler dahildir. Metin ayrıca enfeksiyon hastalıklarıyla ilgili 11 bölüm içermektedir. Bu bölümler, Kemik ve Eklem Enfeksiyonları, Kardiyak Enfeksiyonları, Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları, Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları, Pelvik Enfeksiyonlar, Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları, Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları, Deri ve Deri Yapılarının Enfeksiyonları, İdrar Yolu Enfeksiyonları, Sepsis ve Septik Şok ile Göz Enfeksiyonları konularıdır.
- 3. MİKROORGANİZMALARIN ÖZETLERİ:** Sınavlar için mikroorganizmaların önemli özelliklerini açıklayan hızlı bir gözden geçirme.
- 4. KENDİNİ DEĞERLENDİRME SORULARI:** Bölüm sonlarında yanıtlarıyla birlikte USMLE tarzı sorular yer almaktadır.
- 5. USMLE İÇİN ÖZET BİLGİLER:** USMLE'deki soruları yanıtlamada yararlı olacak önemli klinik ve epidemiyolojik bilgileri içeren 11 tablo.
- 6. USMLE TİPİ SORULAR:** USMLE ve ders sınavları için tekrar amaçlı kullanılabilecek 654 pratik soru. Bu 654 sorunun 60'ı klinik olgu formatında sunulmuştur.
- 7. USMLE UYGULAMA SINAVI:** USMLE formatında iki adet 40 soruluk deneme sınavı.
- 8. ÖZET BİLGİLER:** Her temel bilimler bölümünün sonunda yer alan özet noktalar.
- 9. KLİNİK OLGULAR:** Tanı bilgilerine vurgu yaparak önemli bulaşıcı hastalıkları anlatan 50 olgu.



ŞEKİL 2-2 Temsilci olarak seçilen bakterilerin, virüslerin, mayaların, protozoonların ve insan eritrositlerinin boyutları. Bakterilerin boyutları en küçük *Mycoplasma* ile en büyüklerden biri olan *Bacillus anthracis* arasında değişir. Virüslerinki, en küçüklerinden biri olan poliovirüs ile poksvirüslere arasında değişir. *Candida albicans* gibi mayalar genellikle bakterilerden büyüktür. Protozoonların birçok farklı formları vardır ve boyutları geniş bir dağılım gösterir. HIV, human immunodeficiency virüs. (Reproduced with permission from Joklik WK, Willett HP, Amos DB: *Zinsser Microbiology*, 20th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 1992.)

nan teikoik asit iplikçikleri bulunurken, gram-negatif bakterilerde teikoik asit bulunmaz.

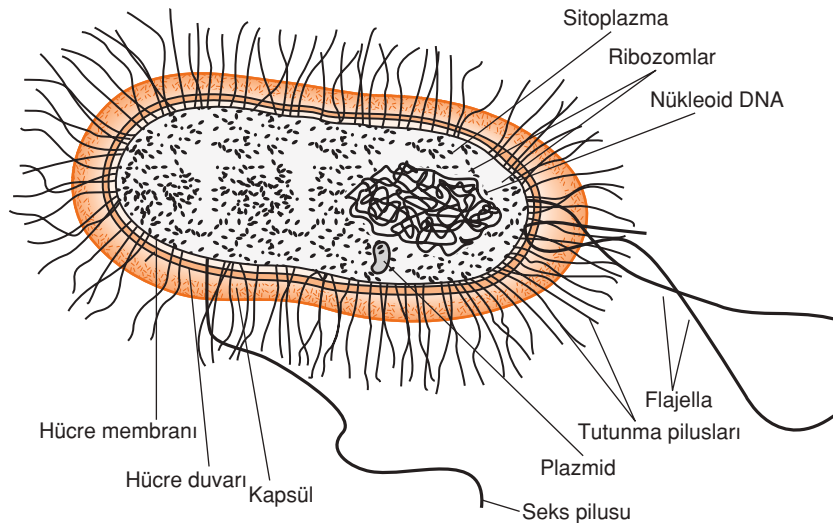
(2) Buna karşılık, gram-negatif bakteriler LPS, lipoprotein ve fosfolipidden oluşan karmaşık bir dış tabakaya sahiptir. Hücre duvarı ile birlikte bu gram-negatif yapı “zarf” olarak adlandırılır. Gram-negatif bakterilerde dış membran tabakası ile sitoplazmik membran arasında **periplazmik boşluk** yer alır.

Gram-pozitif mikroorganizmalarda hücre duvarı veya gram-negatif mikroorganizmalarda hücre zarfı başka önemli özelliklere de sahiptir:

(1) Gram-negatif zarf **endotoksin** içerir (bkz. Bölüm 7).

(2) Hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakteriler, yüzeylerinde laboratuvar tanımlamasında yararlı olan polisakkaritler ve proteinler içerir.

(3) **Porin** proteinleri küçük, hidrofilik moleküllerin hücre içine geçişini kolaylaştırır. Gram-negatif bakterilerin dış zarında, şekerler, amino asitler, vitaminler ve metaller gibi temel maddelerin yanı sıra penisilinler gibi birçok antimikrobiyal ilacın girişine izin veren çeşitli porin proteinleri bulunur.



ŞEKİL 2-3 Bakteri yapısı. (Reproduced with permission from Ryan K: *Sherris Medical Microbiology*, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2004.)

serbest radikaller oluşturarak, (c) Bazlardaki elektronları değiştirerek hidrojen bağlanmasını bozarak.

(2) Ultraviyole radyasyon, X-ışınlarından daha düşük enerjiye sahiptir ancak bitişik pirimidin bazlarının çapraz bağlanmasına neden olarak dimer oluşumuna yol açar. Bu çapraz bağlanma (örneğin, bitişik timinlerin timin dimeri oluşturması), DNA'nın doğru şekilde replike olamamasına neden olur.

Koşullu letal mutasyonlar bazı aşılarda (ör., influenza aşısı) geliştirilmesinde kullanılabildikleri için tıbbi açıdan önemlidir. “Koşullu” kelimesi, mutasyonun yalnızca belirli koşullar altında ifade edildiğini gösterir. En önemli koşullu letal mutasyonlar, sıcaklığa duyarlı olanlardır. Sıcaklığa duyarlı mikroorganizmalar, nispeten düşük, izin verici bir sıcaklıkta (ör., 32°C) çoğalabilir, ancak daha yüksek, kısıtlayıcı bir sıcaklıkta (ör., 37°C) üreyemezler. Bu durum, önemli bir proteinde amino asit değişikliğine neden olan bir mutasyondan kaynaklanır. Bu mutasyon, proteinin 32°C’de normal işlev görmesini sağlarken, 37°C’de yapısının değişmesi nedeniyle işlevini kaybetmesine yol açar. Tıbbi açıdan önemli bir koşullu letal mutant örneği, günümüzde aşı üretimi için onaylanmış bir influenza virüsü şuşudur. Bu aşı, 37°C’de çoğalamayan ve dolayısıyla akciğerleri enfekte edip zatürreye neden olamayan bir virüs içerir. Ancak bu virüs, nazofarenkste düşük sıcaklıkta çoğalabilir ve bağışıklık oluşturabilir.

BAKTERİ HÜCRELERİ İÇİNDE DNA TRANSFERİ

Transpozonlar, DNA’yı bakteriyel genom içinde bir konumdan başka bir konuma taşır. Bunu, kendi DNA’sının bir kopyasını sentezleyerek ve bu kopyayı bakteriyel kromozomda veya bir plazmidde başka bir bölgeye yer-

leştirerek gerçekleştirirler. Bir transpozonun bir plazmidde aktarılması ve ardından plazmidin konjugasyon yoluyla başka bir bakteriye aktarılması (aşağıya bkz.), antibiyotik direncinin yayılmasına önemli ölçüde katkıda bulunur.

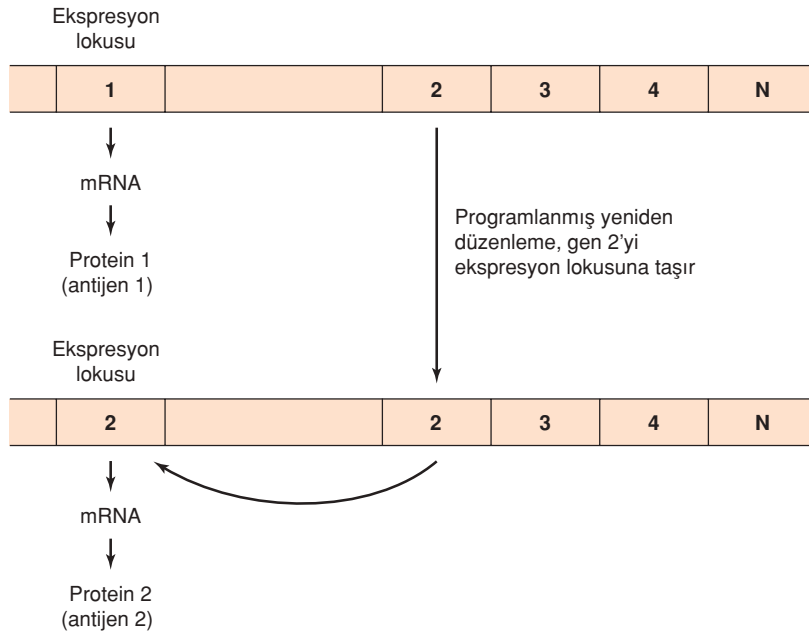
Bakteriler içinde DNA transferi, **programlanmış yeniden düzenlemeler** yoluyla da gerçekleşir (Şekil 4–1). Bu gen yeniden düzenlemeleri, *Neisseria gonorrhoeae* ve tekrarlayan ateşe neden olan *Borrelia recurrentis*’te görülen birçok antijenik değişimden sorumludur. Programlanmış yeniden düzenleme, bir genin ifade edilmediği bir bölgeden (sessiz bölgeler) transkripsiyon ve translasyonun gerçekleştiği farklı bir bölgeye (aktif bölgeler) taşınmasını içerir. Çeşitli yüzey antijenlerinin farklı varyantlarını kodlayan birçok sessiz gen bulunmaktadır ve yeni bir genin aktif bölgeye ardışık ve tekrarlayan programlanmış bir şekilde yerleştirilmesi, sürekli antijenik değişimin kaynağıdır. Bu gen hareketleri, mikroorganizmanın mevcut konak bağışıklık tepkisinden kaçınmasını sağlar.

BAKTERİ HÜCRELERİ ARASINDA DNA TRANSFERİ

Genetik bilginin bir hücreden diğerine aktarımı üç yöntemle gerçekleşebilir: konjugasyon, transdüksiyon ve transformasyon (Tablo 4–1). Tıbbi açıdan bakıldığında, DNA transferinin en önemli iki sonucu şunlardır: (1) antibiyotik direnç genleri, bir bakteriden diğerine esas olarak konjugasyon yoluyla yayılır ve (2) bazı önemli ekzotoksinler, bakteriyofaj genleri tarafından kodlanır ve transdüksiyon yoluyla aktarılır.

1. Konjugasyon

Konjugasyon, iki bakteri hücresinin eşleşmesiyle gerçekleşen ve DNA’nın donör hücreden alıcı hücreye aktarıldığı



ŞEKİL 4–1 Programlanmış yeniden düzenlemeler. Şeklin üst kısmında, protein 1’i kodlayan gen, ekspresyon lokusundadır ve protein 1 için mRNA sentezlenmiştir. Daha sonra, gen 2’nin bir kopyası çıkarılır ve ekspresyon lokusuna yerleştirilir. Genin sadece kopyası hareket ettirilir, hücre gelecekte kullanılmak üzere orijinal DNA’yı daima saklar. Gen 2 DNA’sı yerleştirildiğinde, gen 1 DNA’sı kesilir ve parçalanır.

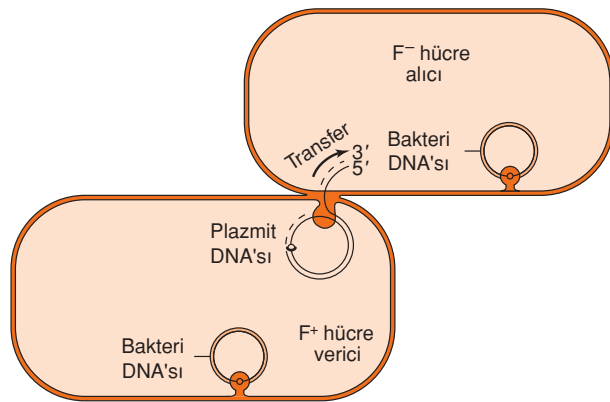
TABLO 4-1 Konjugasyon, Transdüksiyon ve Transformasyonun Karşılaştırılması

Transfer Yöntemi	Süreç	İlgili Hücre Türü	Aktarılan DNA'nın Doğası
Konjugasyon	DNA bir bakteriden diğerine aktarılır	Prokaryotik	Kromozomal veya plazmid
Transdüksiyon	DNA virüs ile bir hücreden diğerine aktarılır	Prokaryotik	Genelleştirilmiş transdüksiyonda herhangi bir gen; özelleştirilmiş transdüksiyonda sadece bazı genler
Transformasyonun	Çıplak (serbest) DNA, bulunduğu ortamdaki bir hücre tarafından alınır	Prokaryotik	Herhangi bir DNA

bir süreçtir (Şekil 4-2). Eşleşme süreci, konjugasyon için gerekli proteinleri kodlayan genleri taşıyan **F (fertilite) plazmid** (F faktörü) tarafından kontrol edilir.

En önemli proteinlerden biri, **seks pilusunu** (konjugasyon tüpü) oluşturan pilindir. Konjugasyon, F faktörünü taşıyan donör bakterinin (F⁺), F faktörüne sahip olmayan alıcı bakterinin (F⁻) yüzeyindeki bir reseptöre bağlanmasıyla başlar ve donör ile alıcı hücrelerin sitoplazmaları arasında doğrudan bir bağlantı oluşur. F faktörü DNA'sının enzimatik olarak kesilmesinin ardından, tek iplikli bir DNA molekülü konjugasyon köprüsü (eşleşme köprüsü) aracılığıyla alıcı hücreye aktarılır. Süreç, her iki hücrede de tamamlayıcı ipliğin sentezlenmesiyle çift iplikli bir F faktör plazmidinin oluşmasıyla tamamlanır. Alıcı artık plazmidi diğer hücrelere aktarabilen F⁺ hücresi olmuştur.

Direnç plazmidleri (R plazmidleri) de konjugasyon yoluyla aktarılabilir. R plazmidleri, antibiyotikleri parçalayabilen çeşitli enzimleri kodlayan bir veya daha fazla gen taşıyabilir ve zar transport sistemlerini değiştirebilir. Örneğin, R plazmidleri *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'nin β-laktamazlarını kodlar. Ayrıca, bakteriyel hücreden sülfanomidleri aktif olarak dışarı taşıyan transport sistemi proteinlerini de kodlarlar. R plazmidlerinin yalnızca aynı türdeki hücrelere değil, farklı tür ve cinslere de aktarılabilmesi unutulmamalıdır.



ŞEKİL 4-2 Konjugasyon. Bir F plazmid, F⁻ verici bir bakteriden F⁺ alıcı bir bakteriye transfer edilmektedir. Transfer, pilus (konjugasyon köprüsü) tarafından sağlanan temas noktasında gerçekleşir. Alıcı bakterideki yeni plazmid, bir ebeveyn iplikçikten (kesintisiz çizgi) ve bir yeni sentezlenmiş iplikçikten (kesik çizgi) oluşur. Verici bakteride önceden bulunan plazmid de artık bir ebeveyn iplikçik (kesintisiz çizgi) ve bir yeni sentezlenmiş iplikçik (kesik çizgi) içermektedir. Her iki plazmid de yalnızca kısa bir bölgedeki yeni sentezlenmiş DNA (kesik çizgiler) ile gösterilmiştir, ancak DNA sentezi tamamlandığında hem verici hem de alıcı tam bir plazmid DNA kopyasına sahip olur.

2. Transdüksiyon

Transdüksiyon, DNA'nın bir bakteri virüsü (**bakteriyofaj**, **faj**) aracılığıyla aktarılmasıdır (Şekil 4-3). Virüsün çoğalması sırasında, bakteriyel DNA'nın bir parçası virüs partikülüne dahil edilir ve enfeksiyon sırasında yeni bir alıcı hücreye taşınır. Alıcı hücre içinde, faj DNA'sı hücre DNA'sına entegre olabilir ve hücre yeni bir özellik kazanabilir—bu süreç **lizojenik dönüşüm** olarak adlandırılır (Bkz. Bölüm 29). Bu süreç, patojenik olmayan bir mikroorganizmayı patojenik hale getirebilir. Difteri toksini, botulinum toksini, kolera toksini, *E. coli*'nin shiga toksini ve *Streptococcus pyogenes*'in eritrojenik toksini bakteriyofajlar tarafından kodlanır ve transdüksiyon yoluyla aktarılabilir.

3. Transformasyon

Transformasyon, DNA'nın doğrudan bir hücreden diğerine aktarılmasıdır. Bu süreç iki farklı yöntemle gerçekleşebilir. Doğada, ölmekte olan bakteriler DNA'larını serbest bırakabilir ve bu DNA, alıcı hücreler tarafından alınabilir. *Neisseria*, *Haemophilus* ve Streptokoklar gibi bazı bakteriler, çevreden DNA alınmasında rol oynayan hücre yüzey reseptörlerini sentezler.

İn vitro ortamda, araştırmacılar bir bakteri türünden DNA ekstrakte edebilir ve bunu farklı bir bakteriye aktarabilir. Transformasyonun deneysel kullanımı, DNA hakkında önemli bilgilerin elde edilmesini sağlamıştır. 1944 yılında, kapsüllü ve S tipi pnömokoklardan ekstrakte edilen DNA'nın, kapsülsüz ve R tipi pnömokokları, kapsüllü ve S tipi mikroorganizmalara dönüştürdüğü gösterildi. Bu da dönüştürücü faktörün DNA olduğunu göstermiştir.

REKOMBİNASYON

Donör hücreden alıcı hücreye yukarıda açıklanan üç süreçten biriyle DNA aktarıldığında, DNA rekombinasyon yoluyla konak hücre kromozomuna entegre olabilir. Rekombinasyonun iki türü vardır:

(1) **Homolog rekombinasyon:** Geniş homolog bölgelere sahip iki DNA parçası, kırılma ve yeniden birleşme süreçleriyle birbirleriyle eşleşerek parça değişimi gerçekleşir.

(2) **Non-homolog rekombinasyon:** DNA'nın genoma entegre olması için çok az homoloji gereklidir veya hiç gerekli değildir.

Bu iki rekombinasyon türü farklı genetik lokuslar tarafından kontrol edilir. Çeşitli endonükleazlar ve ligazların bu süreçte rol aldığı bilinmektedir, ancak olayların kesin sıralaması hala tam olarak anlaşılmamıştır.

TABLO 7-7 Bakterilerin Neden Olduğu Zoonotik Hastalıklar

Bakteri	Başlıca Rezervuar	Bulaşma Yolu	Hastalık
Gram pozitif basiller			
<i>Bacillus anthracis</i>	Evcil hayvanlar	Doğrudan temas	Şarbon
<i>Listeria monocytogenes</i>	Evcil hayvanlar	Pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketimi	Yenidoğanda veya annede sepsis
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Balıklar	Doğrudan temas	Erizipeloid
Gram negatif basiller			
<i>Bartonella henselae</i>	Kediler	Derinin tırmalanması	Kedi tırmığı hastalığı
<i>Brucella</i> türleri	Evcil hayvanlar	Pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketilmesi; hayvan dokuları ile temas	Bruselloz
<i>Campylobacter jejuni</i>	Evcil hayvanlar	Kontamine et tüketimi	İshal
<i>Escherichia coli</i> O157:H7	Siğirilar	Fekal-oral	Hemorajik kolit
<i>Francisella tularensis</i>	Birçok hayvan, özellikle tavşanlar	Kene ısırığı ve doğrudan temas	Tularemi
<i>Pasteurella multocida</i>	Kediler	Kedi ısırığı	Selülit
<i>Salmonella</i> Enteritidis	Kümes hayvanları, yumurtalar ve siğirilar	Fekal-oral	İshal
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Evcil hayvanlar	Fekal-oral	İshal
<i>Yersinia pestis</i>	Kemirgenler, özellikle sıçanlar ve çayır köpekleri	Sıçan piresi ısırığı	Sepsis
Mikobakteriler			
<i>Mycobacterium bovis</i>	İnekler	Pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketimi	İntestinal tüberküloz
Spiroketler			
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Fareler	Kene ısırığı (<i>Ixodes</i>)	Lyme hastalığı
<i>Leptospira interrogans</i>	Sıçanlar ve köpekler	İdrar	Leptospiroz
Chlamydiae			
<i>Chlamydia psittaci</i>	Papağangiller, özellikle papağan ve muhabbet kuşları	Aerosollerin solunması	Psittakoz
Rickettsiae			
<i>Rickettsia rickettsii</i>	Sıçanlar ve köpekler	Kene ısırığı (<i>Dermacentor</i>)	Kayalık dağlar benekli ateşi
<i>Coxiella burnetii</i>	Koyunlar	Amniyotik sıvı aerosollerinin solunması	Q ateşi
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Köpekler	Kene ısırığı (<i>Dermacentor</i>)	Erlhiyoz
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Köpekler, kemirgenler	Kene ısırığı (<i>Ixodes</i>)	Anaplazmoz

Bakteriler adezyonu takiben, çeşitli polisakkarit, protein ve nükleik asitlerden oluşan, **biyofilm** adı verilen bir matris oluşturur. Biyofilmler; prostetik eklemler, prostetik kalp kapakları ve intravenöz kateterler gibi yabancı cisimler üzerinde oluşur, ayrıca kalp kapakları gibi doğal yapılar üzerinde de oluşabilir. Biyofilmler bakterileri antikorlar ve nötrofiller gibi konağa ait bağışıklık savunmalarından korur ve yara iyileşmesini engelleyerek özellikle diyabet hastalarında kronik yara enfeksiyonlarına neden olur. Bu yapılar, kistik fibrozlu hastaların akciğerlerinde *Pseudomonas*'ın persistan hale gelmesinde ve diş çürükleri ile periyodontal hastalıkların öncüsü olan dental plak oluşumunda önemli rol oynar.

Bakteriler tarafından biyofilm üretimi, bakteri popülasyonunun yoğunluğuna göre bakterilerin özel proteinlerin sentezini koordine etmesini sağlayan **çoğunluğu algılama** ("quorum sensing") süreci ile kontrol edilir. Bakteri konsantrasyonu düşük olduğunda bu proteinler eksprese edilmez, ancak popülasyon kritik bir hücre yoğunluğuna eriştiğinde her bir mikroorganizma hücre yoğunluğunu algılayıp bu proteinleri sentez etmeye başlar; bu durum popülasyonunun tamamının yararına olacak fenotipik değişikliklere neden olur. Biyofilm oluşumu, virülans faktörlerinin ekspresyonu ve antibiyotik direnci, çoğunluğu algılama ile kontrol edilen ve üçü de patogeneze katkı sağlayabilen davranışlara ait örneklerdir.

3. İnvazyon, Enflamasyon ve Hücre İçi Sağkalm

Bakterilerin hastalığa neden olmalarını sağlayan başlıca mekanizmalardan biri, doku **invazyonu** ve bunu takiben gelişen **enflamasyondur** (Enflamatuvar yanıt Bölüm 8'de anlatılmıştır). Bir diğer temel mekanizma olan **toksin üretimi** ile üçüncü bir mekanizma olan **immünopatogenezen** bu bölüm içerisinde daha sonra bahsedilecektir.

İnvaziv bakteriler tarafından salgılanan birçok enzim patogeneze rol oynar. Bu enzimlerden en önemlileri şunlardır:

(1) Sırasıyla, kolajen ve hiyalüronik asidi parçalayan ve bakterilerin subkutan dokuya yayılmasını sağlayan **kolajenaz** ve **hiyaluronidaz**. Bu enzimler, *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu selülitlerde özellikle önemlidir.

(2) *Staphylococcus aureus* tarafından üretilen ve fibrinojenden fibrin pıhtı oluşumunu hızlandıran **koagülaz** (oluşan pıhtı, enfekte bölgenin etrafını çevreleyerek ve mikroorganizmaları bir fibrin tabakası ile kaplayarak bakterileri fagositozdan korur).

(3) **İmmunglobulin (Ig) proteazlar**. Birçok mikroorganizma, IgA ve IgG'yi parçalayan enzimler üretir. *N. gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae* mukoza yüzeyindeki IgA'yı inaktive eden IgA proteaz üretir. Mukoza yüzeyindeki IgA'nın inaktive edil-

kemokin reseptörleri tarafından kullanılan sinyal transdüksiyon yolağını inhibe ederek boğmaca hastalarında görülen belirgin **lenfositoz** neden olmasındır. Boğmaca toksini, kemokin reseptörlerinin tümünde sinyal iletimini inhibe ederek lenfosit göçünü ve lenfositlerin lenfoid dokulara (dalak, lenf düğümleri) girme yeteneklerini engeller. Dokuya girememeleri nedeniyle, lenfositlerin kandaki sayılarında artış görülür (bkz. Bölüm 58 kemokinler).

Endotoksinler

Endotoksinler, hücreden aktif olarak salgılanan ekzotoksinlerin aksine, gram negatif bakterilerin hücre duvarının ayrılmaz bir parçasıdır (bkz. Tablo 7-9). Ayrıca, ekzotoksinler polipeptit yapısındayken, endotoksinler LPS yapısındadır. Ekzotoksinler genellikle plazmit ya da bakteriyofaj DNA'sı tarafından kodlanırken, LPS üretiminde rol oynayan enzimler bakteri kromozomundaki genler tarafından kodlanır. Endotoksinlerin toksisitesi ekzotoksinlerinkine göre daha düşüktür. Bazı mikroorganizmaların endotoksinleri diğer mikroorganizmalarinkine göre daha etkili olmakla birlikte, tüm endotoksinler **ateş** ve **hipotansiyon (şok)** gibi aynı yaygın etkilere neden olurlar (Şekil 7-3). Endotoksinler zayıf antijenik özellik gösterir ve mevcut herhangi bir aşıda antijen olarak kullanılmamaktadır.

Endotoksinin başlıca etki alanı **makrofajdır**. Endotoksinler (LPS) gram negatif bakterilerin yüzeyinden, plazmadaki konak hücre LPS-bağlayıcı proteine bağlanan küçük dış membran parçaları halinde salınır. Bu kompleks makrofajların yüzeyindeki CD14 olarak adlandırılan ve toll benzeri reseptör-4 (TLR-4)'ü aktive eden bir reseptöre bağlanır. Daha sonra makrofaj içindeki bir sinyal kaskadı aktive olarak IL-1, TNF gibi sitokinlerin ve nitrik oksitin sentezlenmesine yol açar (bkz. Sonraki açıklamalar ve Şekil 7-3).

Ateş ve hipotansiyon bulguları **septik şokun** belirgin özellikleri olup taşikardi, takipne ve lökositoz (kanda, başta nötrofiller olmak üzere beyaz kan hücrelerinin artışı) da diğer ek özelliklerindendir. Septik şok, yoğun bakım ünitelerinde önde gelen ölüm nedenlerinden biridir ve tahmini mortalite oranı %30 ile %50 arasındadır. Gram negatif bakterilerin endotoksinleri septik şokun en iyi bilinen nedenidir.

Septik şokun iki özelliği dikkat çekicidir:

(1) Septik şok, toksik şoktan farklıdır. Septik şokta, bakteriler kan dolaşımında bulunurken, toksik şokta kan dolaşan toksindir. Septik şokta kan kültürlerinin genellikle pozitif, toksik şokta ise genellikle negatif olması bu farkın klinik önemini ortaya koymaktadır.

(2) Septik şok, antibiyotikler hastanın kanındaki bakterileri öldürmüş olsa bile (yani, kan kültürleri negatif hale gelmiş olsa da) hastanın ölümüne neden olabilir. Bunun sebebi, septik şokun bakterilerin canlılığını kaybetmesinden sonra bile etkilerini göstermeye devam eden sitokinler (örn. TNF ve interlökin-1) aracılığıyla gerçekleşmesidir.

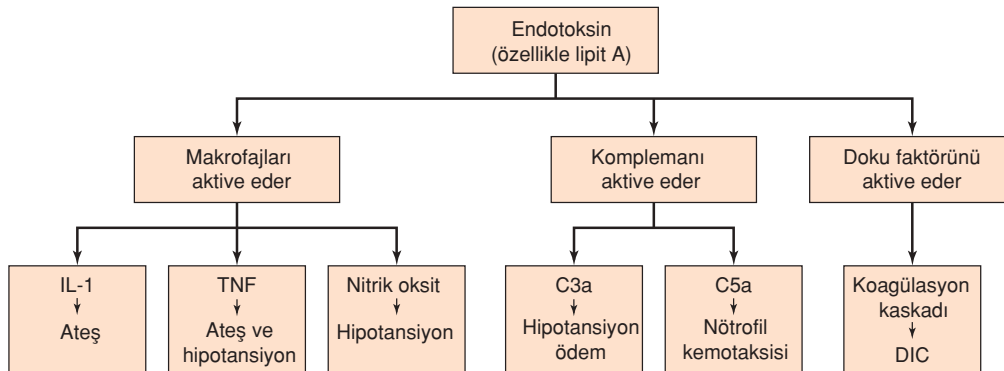
LPS'nin yapısı Şekil 2-6'da gösterilmiştir. Çeşitli yağ asitleri içeren **lipit A**, molekülün toksik kısmıdır. Lipit A yapısında her zaman bulunan bir yağ asidi olan β -Hidroksimirisitik asit, sadece lipit A yapısında bulunur. Diğer yağ asitleri türden türe değişkenlik gösterir. Molekülün orta kısmındaki polisakkarit kor, bakterinin yüzeyinden dışarıya doğru uzanır ve aynı cins içinde yer alan bakterilerde aynı kimyasal yapıya sahiptir.

Endotoksinin dış kısmındaki uzun zincirli polisakkarit, somatik (O) antijen olarak adlandırılır. O antijeni, birçok gram negatif bakterinin önemli bir antijenidir ve 25'e kadar tekrar eden 3-5 şekerden oluşur. Farklı diziliş seçeneklerinin oldukça fazla olması nedeniyle birçok antijenik tip oluşur. Örneğin, *Salmonella*'nın O antijeni yapısındaki farklı şekere bağlı olarak 1500'den fazla antijenik tipi tanımlanmıştır. O antijenlerine göre birçok *E. coli* tipi vardır; bunlardan en önemlisi hemolitik üremik sendroma neden olan *E. coli* O-157'dir. Başta *N. meningitidis* and *N. gonorrhoeae* olmak üzere bazı bakterilerin, O antijenlerinde çok az sayıda tekrarlayan şeker alt birimleri içeren lipooligosakkarit (LOS) yapı mevcuttur.

Endotoksinin biyolojik etkileri (Tablo 7-14) şunlardır:

(1) Makrofajlar tarafından salınan ve hipotalamustaki sıcaklık-düzenleme merkezi üzerinde etkili olan IL-1 (endojen pirojen) ve IL-6'ya bağlı **ateş**.

(2) Nitrik oksit ile uyarılan vazodilatasyon, TNF ile ilişkili kapiller geçirgenliğinde artış, bradikinin kaynaklı vazodilatasyon ve kapiller geçirgenliğindeki artış nedeniyle **hipotansiyon**, şok ve hayati organlarda perfüzyon bozukluğu.



ŞEKİL 7-3 Endotoksinin etki şekli. Endotoksin, özellikle ateş, hipotansiyon ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ile karakterize olan septik şokun en önemli nedenidir. Endotoksin, üç önemli süreci aktive ederek bu etkilere neden olur: (1) interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktör (TNF) ve nitrik oksit üretmek üzere makrofajların aktive edilmesi; (2) Alternatif kompleman yolunun aktive edilmesi ve (3) koagülasyon kaskadının erken bileşeni olan doku faktörünün aktivasyonu.

Conkey-sorbitol gibi bir besiyeri. Shiga toksin I ve II veya *C. difficile* toksin A/B'yi test etmek için antijen saptama testleri de yapılmalıdır

MacConkey ve EMB agarları hem seçici hem de ayırt edicidir. Bu besiyerleri seçicidirler çünkü gram negatif basillerin üremesine izin verirler ancak birçok gram pozitif mikroorganizmayı inhibe ederler. Ayırt edici özellikleri, *Salmonella* ve *Shigella*'nın laktozu fermente etmemesine, diğer birçok enterik gram negatif basilin ise laktozu fermente etmesi temeline dayanır. EMB agarda, laktozu fermente eden *E. coli* kolonileri **koyu** görünür ve **yeşil** bir **parlaklığa** sahiptir. Buna karşılık, *Salmonella* ve *Shigella* gibi laktozu fermente etmeyen mikroorganizmaların kolonileri **renksiz** görünür.

İdrar Kültürleri

İdrar kültürleri öncelikle piyelonefrit veya sistit kuşkusu olduğunda yapılır. Eksternal orifis temizlendikten sonra alınan bir orta akım idrar örneği kültür için kullanılır. Özel durumlarda, örnek almak için suprapubik aspirasyon veya kateterizasyon gerekebilir. İdrar iyi bir kültür ortamı olduğundan, örnekte bulunan herhangi bir mikroorganizma çoğalabilir ve bu da örnek alma sırasındaki mevcut mikroorganizmaların tipi ve sayısı ile ilgili hatalı sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle kültürlerin örnek toplanmasından sonra bir saat içinde yapılması veya örneğin 4°C'de 18 saatten fazla olmamak üzere saklanması esastır. Anlamlı bakteriüri olduğu (asemptomatik kişilerde) sonucuna varmak için genel olarak en az 100.000/mL'lik bir bakteri sayısının bulunması gerektiği kabul edilir. Semptomatik hastalarda 1000/mL kadar düşük bir bakteri sayısının önemli olduğuna dair kanıtlar vardır. Bu belirlemenin yapılabilmesi için kantitatif veya yarı kantitatif kültürler yapılır. Birkaç teknik vardır: (1) 0,001 mL idrar hacmine kalibre edilmiş bir öze kültür ekimi için kullanılabilir; (2) 10 kat seri dilüsyonlar yapılabilir ve seyreltilmiş örnekten ekim yapılabilir; ve (3) doktor muayenehanelerine uygun bir tarama yönteminde, idrar içine daldırılan agar-kaplı bir "apar" inkübe edildikten sonra, bakteri konsantrasyonunu tahmini olarak hesaplamak için kolonilerin yoğunluğu standart grafiklerle karşılaştırılır.

Genital Bölge Kültürleri

Genital bölge kültürleri anormal akıntısı olan bireylerden alınan örneklerde veya cinsel yolla bulaşan bir hastalığı olan bir kişi ile teması olan asemptomatik kişilerden alınan örneklerde yapılabilir. Örnekler üretra kanalından (erkekler için), serviksten (kadınlar için) veya anal kanaldan (erkekler ve kadınlar için) sürüntü alınarak elde edilir. Bu bölgelerin steril olmayan yapısı nedeniyle, laboratuvar tanısında artık tipik olarak nükleik asit teknikler kullanır, ancak kuşku edilen etkenle ilgili olarak mikroskopi ve/veya seroloji de dahil edilebilir (aşağıya bakın). Tedavi başarısızlığı durumlarında antimikrobiyal duyarlılığın belirlenmesinde kültür hala önemlidir.

Yara ve Apse Kültürleri

Yara ve apse enfeksiyonları genellikle polimikrobiyaldir. En sık izole edilen bakteriler anatomik bölgeye ve yatkın-

TABLO 9-4 Kültür Negatif Olduğunda Bakteriyel Bir Enfeksiyon Tanısı Nasıl Konulur

1. Hastanın serumunda antikor tespit edin. IgM antikorun saptanması mevcut bir enfeksiyonu gösterir. Akut dönem serum örneği ile iyileşme dönemindeki serum örneği arasında antikor titresinde dört kat veya daha fazla artış da mevcut bir enfeksiyonu gösterir. (Akut ve iyileşme dönemindeki serum örneklerinin kullanılmasının en büyük dezavantajı iyileşme dönemindeki örneğin genellikle akut örnekten 10-14 gün sonra alınmasıdır. Bu süre içinde hasta genellikle iyileşmiş olur ve tanı geriye dönük hale gelir.) Mevcut bir enfeksiyonu mu yoksa önceki bir enfeksiyonu mu temsil ettiği belirsiz olduğundan tek bir IgG antikor titresinin yorumlanması zordur. Bazı hastalıklarda, yeterli miktardaki tek bir titre, mevcut bir enfeksiyonun varsayımsal kanıtı olarak kullanılabilir.
2. Hastanın örneğinde antijeni tespit edin. Mikroorganizmaların antijenlerinin varlığını saptamak için bilinen antikorlar kullanın (örn., dokudaki antijenleri saptamak için floresan işaretli antikor, omurilik sıvısındaki kapsüler polisakkarit antijenleri saptamak için lateks aglütinasyonu).
3. Hastanın örneğinde nükleik asitleri tespit edin. Mikroorganizmanın DNA veya RNA'sını saptamak için Polimeraz zincir reaksiyonunu (PCR) ve DNA propları kullanın.

lık yaratan faktörlere göre farklılık gösterir. Anaeroplara bu tür enfeksiyonlarda sıklıkla rol oynar, bu nedenle örneği anaerop örnek tüplerine almak ve derhal laboratuvara ulaştırmak önemlidir. Bu enfeksiyonların çoğu, anaerop ve anaerop olmayan bakterilerin karışımları da dahil olmak üzere birden fazla mikroorganizmadan kaynaklandığı için, örnek kültürü farklı atmosfer koşullarında, birkaç farklı besiyerine yapılmalıdır.

Bazen bir mikroorganizma bakteriyolojik besiyerinde kültürü yapılamadığından veya aralıklı olarak veya sadece sınırlı sayıda bulunduğundan kültür ile üretilemez, ve başka tekniklerin kullanılması gerekir. Tablo 9-4, kültürler negatif olduğunda tanı koymaya yönelik immünolojik ve moleküler yöntemleri içeren bazı yaklaşımları açıklamaktadır.

Serolojik Yöntemler

Bu yöntemler 64. Bölüm'de daha ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Serolojik reaksiyonların mikrobiyolojik tanıya nasıl yardımcı olduğuna dair esasen iki temel yaklaşım vardır: (1) mikroorganizmayı tanımlamak için bilinen antikorların kullanılması ve (2) hastanın serumundaki antikorları saptamak için bilinen antijenlerin kullanılması.

Bilinen Antiserum ile Bir Mikroorganizmanın Tanımlanması

Lam Aglütinasyon Testi—Antiserum, bilinmeyen mikroorganizmanın aglütinasyonuna (kümelenmesine) neden olarak *Salmonella* ve *Shigella*'yı tanımlamak için kullanılabilir. Hastane laboratuvarlarında *Salmonella* ve *Shigella*'nın hücre duvarı O antijenlerine yönelik antiserumlar, yaygın olarak kullanılır. *Salmonella*'nın flagellar H antijenlerine ve kapsüler Vi antijenine karşı antiserumlar halk sağlığı laboratuvarlarında epidemiyolojik amaçlarla kullanılmaktadır.

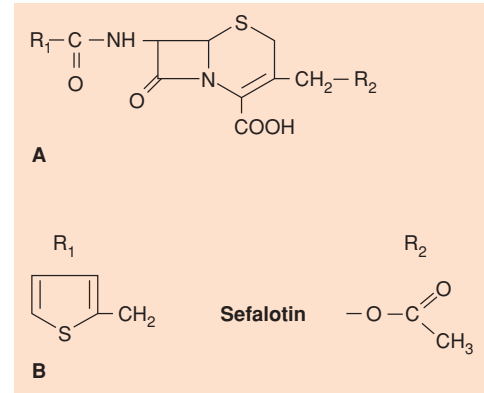
TABLO 10-3 Bazı Penisilinlerin Etkinliği

İlaç	Klinik Açısından Yararlı Etkinliği ¹
Penisilin G	Gram-pozitif koklar, gram-pozitif basiller, <i>Neisseria</i> , <i>Treponema pallidum</i> gibi spiroketler ve birçok anaerob bakteriye (<i>Bacteroides fragilis</i> hariç), ancak aşağıda listelenen gram-negatif basillerin hiçbirine
Ampisilin veya amoksisilin	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Salmonella</i> ve <i>Shigella</i> gibi belirli gram negatif basiller, ancak <i>Pseudomonas aeruginosa</i> veya <i>Klebsiella pneumoniae</i> etkili değil
Tikarsilin	<i>P. aeruginosa</i> , özellikle bir aminoglikozid ile sinerjik kombinasyon halinde kullanıldığında
Piperasilin	Tikarsiline benzer ancak <i>P. aeruginosa</i> ve <i>K. pneumoniae</i> 'ye karşı daha fazla aktiviteye sahiptir
Nafsilin veya dikloksasilin	Penisilnaz üreten <i>Staphylococcus aureus</i>

¹Etki spektrumu kasıtlı olarak eksiktir. Başlangıç düzeyindeki öğrenciler için gram-negatif mikroorganizmaların genişletilmiş etki kapsamını göstermek amacıyla basitleştirilmiştir ve olası tüm klinik kullanımları kapsamamaktadır.

penisilin yapı analoglarıdır. Bu nedenle, bunların kombinasyon halinde reçetelenmesi penisilini hidrolizden korur. Amoksisilin ve klavulanik asit (Augmentin) ile piperasilin ve tazobaktam (Zosyn) gibi kombinasyonlar klinik kullanımdadır.

Penisilinler genellikle klinik olarak etkili konsantrasyonlarda toksik değildir. Bu bileşiklerin en büyük dezavantajı, hastaların %1'i ile %10'unda görülen aşırı duyarlılıktır. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının en ciddi olanı IgE aracılıdır ve bronkospazm, ürtiker ve anafilaktik şok gibi durumlara yol açabilir (Bkz. Bölüm 65). Neyse ki, bu durum yalnızca hastaların %0.5'inde görülmektedir. Anafilaksi sonucu ölüm, hastaların %0.002'sinde (50.000 hastadan biri) meydana gelir. IgG ve hücre aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonları daha yaygındır ve ürtiker tipinde olmayan deri döküntüleri, hemolitik anemi, nefrit ve ilaç ateşi gibi durumları içerebilir. İlaç kaynaklı makülopapüller döküntüler oldukça yaygındır. Bu belirtiler "gerçek" alerji olarak kabul edilmez ve hayatı tehdit etmezler, ancak

**ŞEKİL 10-4** Sefalosporinler. **A:** 7-aminosephalosporanik asit çekirdeği. **B:** Sefalotin antibiyotikindeki iki R grubu.

yine de istenmeyen yan etkilerdir. Bu nedenle, geçmişte bu tür reaksiyonlar yaşamış hastalar için alternatif bir antibiyotik tedavisi düşünülmelidir.

Hastanın alerjisinin klinik açıdan önemli olup olmadığını belirlemek için penisilloil-polilizin (penicilloyl-polylysine) kullanılarak yapılan bir deri testi uygulanabilir. Alerjik bireylerde, enjeksiyon yapılan bölgede kabarıklık ve kızarıklık gözlemlenir. Eğer hastanın hastalığı penisilin tedavisi gerektiriyorsa, hasta deneyimli bir alerji uzmanı gözetiminde duyarısızlaştırarak tedavi edilebilir.

Sefalosporinler

Sefalosporinler, tıpkı penisilinler gibi peptidoglikan çapraz bağlanmasını inhibe eden β -laktam sınıfı ilaçlardır. Ancak yapıları farklıdır. Sefalosporinlerin yapısında β -laktam halkasına bitişik altı üyeli bir halka bulunur ve bu halkada 7-aminosephalosporanik asit çekirdeğinde iki farklı noktada yer değiştirmiştir (Şekil 10-4). Buna karşılık, penisilinlerin yapısında beş üyeli bir halka vardır ve yalnızca bir noktada yer değiştirmiştir.

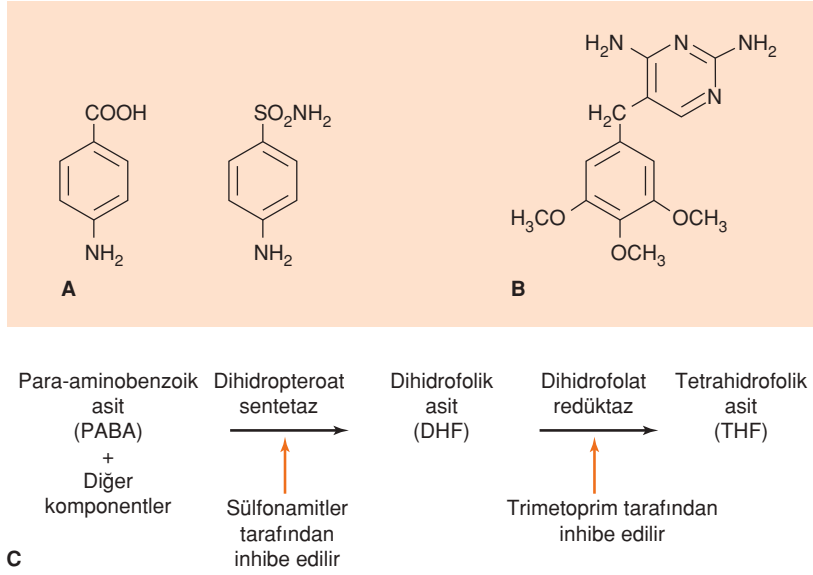
Birinci kuşak sefalosporinlerin gram-pozitif koklara etkinliği daha yüksektir (Tablo 10-4). Penisilinlerde oldu-

TABLO 10-4 Bazı Sefalosporinlerin Etkinliği¹

Sefalosporin Kuşakları	İlaç	Klinik Açısından Yararlı Etkinliği
Birinci	Sefazolin, sefalekssin	Enterokoklar ve MRSA hariç stafilokoklar ve streptokoklar gibi gram pozitif koklar
İkinci	Sefuroksim Sefoksitin	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>
Üçüncü	Seftriakson Seftazidim	Enterik gram-negatif basiller, <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> ve <i>Proteus</i> gibi. Ayrıca <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ve diğer enterik gram-negatif basiller
Dördüncü	Sefepim	Genişletilmiş spektrumlu β -laktamazlar üreten enterik gram-negatif basiller; <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA değil) ve penisiline dirençli <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Beşinci	Sefiderokol Seftarolin Seftolozan	Genişletilmiş spektrumlu β -laktamazlar üreten enterik gram-negatif basiller Bakteriyel pnömoniye neden olan gram pozitif koklar ve gram negatif basiller ve MRSA dahil deri enfeksiyonlarına neden olan gram pozitif koklar Geniş spektrumlu β -laktamazlar üreten enterik gram negatif basiller; <i>P. aeruginosa</i> ; tazobaktam ile kombinasyon halinde kullanılır

MRSA = metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*.

¹Etki spektrumu kasıtlı olarak eksiktir. Başlangıç düzeyindeki öğrenciler için ardışık kuşaklar ile gram negatif mikroorganizmaların genişletilmiş kapsamını göstermek amacıyla basitleştirilmiştir ve tüm olası klinik kullanımları kapsamaz.



ŞEKİL 10-10 Sülfonamidlerin ve trimetoprimin etki mekanizması. **A:** p-aminobenzoik asit (PABA) ve sülfanilamidin yapılarının karşılaştırılması. Tek farkın PABA'nın bir karboksil (COOH) grubuna sahip olması, sülfanilamidin ise sülfonamid (SO₂NH₂) grubuna sahip olması olduğunu unutmayın. **B:** Trimetoprimin yapısı. **C:** Sülfonamid ve trimetoprim tarafından folik asit yolunun inhibisyonu. Sülfonamidler, PABA'dan dihidrofolik asit (DHF) sentezini inhibe eder. Trimetoprim, dihidrofolik asit 'den tetrahidrofolik asit (THF) sentezini inhibe eder. THF kaybı, DNA sentezini inhibe eder çünkü, DNA'nın temel bir bileşeni olan timidini üretmek için bir metil grubunu urasil üzerine aktarmak için THF gereklidir.

gerekli olan tetrahidrofolik asidin sentezini engellemektir. Sülfonamidler, **p-aminobenzoik asidin (PABA) yapısal analoglarıdır**. PABA, tetrahidrofolik asidin öncüsü olan dihidropteroik asidi oluşturmak için bir pteridin bileşiğiyle yoğunlaşır (Şekil 10-10). Sülfonamidler, dihidropteroat sentaz enziminin aktif bölgesi için PABA ile rekabet eder.

Sülfonamidlerin bakteriler üzerindeki seçici etkisinin temeli, birçok bakterinin folik asitlerini PABA içeren öncüllerden sentezlemesidir, halbuki insan hücreleri, bunu sentezleyecek enzimlere sahip olmadıkları için ekzojen bir besin olarak önceden oluşturulmuş folik asit gerektirir.

Sülfonamidin etkinliği için p-amino grubu çok önemlidir. Bu nedenle, değişiklikler sulfonik asit yan zincirinde yapılır. Sülfonamidler ucuzdur ve nadiren yan etkilere neden olurlar. Ancak, ilaç kaynaklı ateş, döküntüler, fotosensitivite (güneşe maruz kalınca döküntü oluşması) ve kemik iliği supresyonu görülebilir. Ayrıca, bu grup ilaçlar, erythema multiforme ve bunun daha şiddetli formları olan Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi hastalıkların en yaygın nedenlerinden biridirler.

Trimetoprim

Trimetoprim, sülfonamidlerden farklı bir mekanizmayla tetrahidrofolik asit üretimini engeller, **yani dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder** (bkz. Şekil 10-10). Bakterilere özgüllüğü ise insan enzimine kıyasla bakteriyel redüktaza karşı çok daha fazla afinite göstermesine dayanır.

Trimetoprim en sık sülfametoksazol ile birlikte kullanılır. Her iki ilacın da tetrahidrofolat sentezini engellemek için aynı yolda ancak farklı yerlerde etki ettiği unutulma-

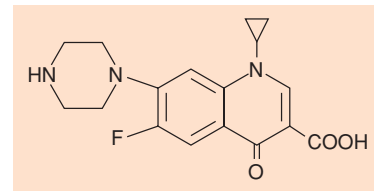
malıdır. Kombinasyonun avantajları şunlardır: (1) ilacın birine dirençli bakteriyel mutantlar, diğer ilaçla baskılanacaktır ve (2) iki ilaç birlikte sinerjik etkili olabilecektir (yani, birlikte kullanıldıklarında, her bir ilaç ayrı ayrı kullanıldığında oluşan baskılamadan çok daha büyük bir baskılama etkisi yaratırlar).

Trimetoprim-sülfametoksazol, İYE'lerin, *Pneumocystis* pnömonisinin ve şigellozun tedavisinde klinik olarak yararlıdır. Ayrıca, fırsatçı enfeksiyonları önlemek için nötropenik hastalarda profilaksi için kullanılır.

2. DNA Sentezinin İnhibisyonu

Florokinolonlar

Fluorokinolonlar, DNA girazı (topoizomeras) inhibe ederek bakteriyel DNA sentezini engelleyen bakterisidal ilaçlardır. Siprofloksasin (Şekil 10-11), levofloksasin, norfloksasin, ofloksasin gibi florokinolonlar, alt solunum yolu, bağırsak, idrar yolu ve iskelet ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olan geniş bir mikroorganizma spektrumuna karşı etkilidir. Bir kinolon olan, ancak florokinolon olmayan nalidiksik asit çok daha az etkilidir ve yalnızca



ŞEKİL 10-11 Siprofloksasin. Üçgen, bir siklopropil grubunu gösterir

TABLO 11-2 Belirgin İlaç Direncine Sahip Tıbbi Açından Önemli Bakteriler

Bakteri Türü	Klinik Açından Önemli İlaç Direnci
Gram pozitif koklar <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	Penisilin G, metisilin/nafsilin Penisilin G Penisilin G, aminoglikozidler, vankomisin
Gram negatif koklar <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Penisilin G, florokinolonlar
Gram pozitif basiller Yok	
Gram negatif basiller <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacteriaceae</i> ² <i>Acinetobacter baumannii</i> ³	Ampisilin β-Laktamlar, ¹ aminoglikozidler β-Laktamlar, ¹ aminoglikozidler, karbapenemler β-Laktamlar, ¹ aminoglikozidler
Mikobakteriler <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ⁴ <i>Mycobacterium</i> <i>avium-intracellulare</i>	İsoniazid, rifampin İsoniazid, rifampin ve diğerleri

¹β-Laktamlar, penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemleri içerir.

²Enterobacteriaceae ailesi *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Serratia marcescens* gibi bakterileri içerir. Birçok suş, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretir ve bazıları çoklu ilaca dirençlidir (MDR).

³*Acinetobacter*, imipenem gibi karbapenemler de dahil olmak üzere, birçok antibiyotiğe dirençlidir.

⁴Bazı *M. tuberculosis* suşları ikiden fazla ilaca dirençlidir.

Üstelik, hastane suşları sıklıkla birden fazla antibiyotiğe karşı dirençlidir. Bu direnç genellikle, dirence aracılık eden enzimleri kodlayan, çeşitli genleri taşıyan plazmitlerin kazanılmasından kaynaklanmaktadır.

Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda, **çoklu ilaç dirençli (ÇİD)** gram-negatif basiller ve **genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL)** üreten gram-negatif basiller olmak üzere, özellikle iki tür dirençli gram-negatif basil önemlidir. ÇİD gram-negatif basiller penisilinleri, sefalosporinleri ve karbapenemleri etkisiz hale getiren beta-laktamazlar üretirler. GSBL içeren gram-negatif basiller ikinci, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinleri etkisiz hale getiren beta-laktamazlar üretirler. Tablo 11-2, tıbbi açıdan önemli bazı bakterileri ve dirençli oldukları başlıca ilaçları göstermektedir.

DİRENCİN GENETİK TEMELİ

Kromozom-Aracılı Direnç

İlacın hedefini ya da ilacın hücre içerisine alımını kontrol eden transport sistemini kodlayan genlerdeki kromozomal mutasyonlar dirence yol açabilir. Spontan kromozomal mutasyonların sıklığı, bakterilerdeki DNA replikasyon sisteminin yüksek doğruluğu nedeniyle genellikle düşüktür ve çoğunlukla 10^{-7} - 10^{-9} arasında değişir. Bu oran, direnç plazmiti kazanma sıklığından çok daha düşüktür.

Bazı enfeksiyonlar aynı anda iki veya daha fazla ilaçla tedavi edilir. Bir bakterinin mutasyona uğrayarak A anti-

biyotiğine direnç kazanma sıklığı 10^{-7} (10 milyonda 1) ve aynı bakterinin mutasyona uğrayarak farklı bir etki mekanizmasına sahip B antibiyotiğine direnç kazanma sıklığı 10^{-8} (100 milyonda 1) ise, bakterinin her iki antibiyotiğe de direnç kazanma olasılığı iki olasılığın toplamı veya 10^{-15} 'tir. Bu nedenle, bir bakterinin tedavide birlikte kullanılan her iki antibiyotiğe de dirençli hale gelmesi son derece düşük bir ihtimaldir.

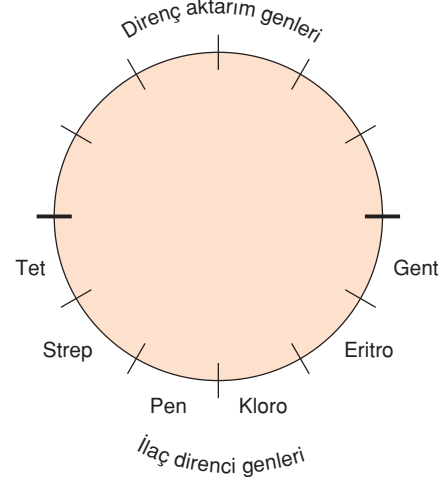
Plazmit -Aracılı Direnç

Plazmit aracılı direnç, aşağıda sıralanan nedenlerden dolayı klinik olarak çok önemlidir:

- (1) Gram negatif basiller başta olmak üzere birçok farklı türde görülür.
- (2) Plazmitler sıklıkla birçok ilaca karşı dirence aracılık eder.
- (3) Plazmitler, genellikle konjugasyon yoluyla bir hücreden diğerine yüksek oranda aktarılır.

Direnç plazmitleri (direnç faktörleri, R faktörleri), antibiyotikleri parçalayan ve membran transport sistemlerini değiştiren çeşitli enzimleri kodlayan genleri taşıyan, kromozom dışı, halka şeklinde, çift iplikli DNA molekülleridir (Şekil 11-1). Tablo 11-3'te, bazı önemli ilaçlar için en önemli direnç mekanizmaları açıklanmaktadır.

R faktörleri bir veya daha fazla antibiyotik direnç genini taşıyabilir. Bunun tıbbi sonucu iki yönlüdür: Birincisi, böyle bir plazmit içeren bir bakteri birden fazla antibiyotik sınıfına (örneğin penisilinler ve aminoglikozidler) dirençli olabilir ve ikincisi, bir antibiyotiğe dirençli bir mikroorganizmanın seçilmesine neden olan bir antibiyotik kullanılması, direnç genleri aynı plazmit ile taşınan her antibiyotiğe dirençli bir mikroorganizmanın seçilmesine de yol açacaktır.



ŞEKİL 11-1 Direnç plazmidini (R plazmidini, R faktörü). Çoğu direnç plazmidini, iki grup gen içerir: (1) seks pilusunu ve konjugasyon sırasında plazmit DNA'sının aktarımına aracılık eden diğer proteinleri kodlayan direnç aktarım genleri ve (2) ilaç direncine aracılık eden proteinleri kodlayan ilaç direnci genleri. Şeklin alt yarısı (soldan sağa) tetrasiklin, streptomisin, penisilin (β-laktamaz), kloramfenikol, eritromisin ve gentamisine karşı direnci kodlayan genleri göstermektedir.

TABLO 15-1 Tıbbi Önemi Olan Stafilokoklar

Türler	Koagülaz Üretimi	Tipik Hemoliz	Önemli Özellikler ¹	Tipik Hastalık
<i>S. aureus</i>	+	β	Yüzeyde protein A varlığı	Apse, besin zehirlenmesi, toksik şok sendromu
<i>S. epidermidis</i>	–	Yok	Novobiosine duyarlılık	Prostetik kalp kapağı ve kalça enfeksiyonu; deri florasında yaygın bulunan bir üyesi
<i>S. saprophyticus</i>	–	Yok	Novobiosine dirençli	Üriner sistem

¹Tüm stafilokoklar katalaz pozitifdir

Ancak, birçok *S. aureus* suşu, bakteri hücre zarında yer alan **penisilin bağlayan proteinlerde (PBP'ler)** meydana gelen değişikliklere bağlı olarak metisilin ve nafsilin gibi β -laktamaz dirençli penisilinlere karşı da dirençlidir. PBP'lerdeki değişiklikten sorumlu olan mecA geni, bakterinin kromozomunda yer alır. PBP'lerden en önemlisi olan PBP2a, transpeptidaz aktivitesine sahiptir, ancak penisilinlere bağlanmaz.

Bu suşlar, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) olarak adlandırılır. MRSA, hem hastane kaynaklı hem de toplum kaynaklı enfeksiyonlara yol açar. Amerika Birleşik Devletleri'nde hastanede yatan hastalardan izole edilen *S. aureus* izolatlarının %50'den fazlası MRSA'dır. Toplumda da sık görülmekle birlikte, hastanelere kıyasla daha düşük sıklıkta rastlanır.

S. aureus, birçok önemli hücre duvarı yapılarına ve antijenlerine sahiptir:

(1) **Protein A**, hücre duvarında yer alan başlıca proteindir. İmmünglobulin G'nin (IgG) Fc parçasına bağlanması nedeniyle önemli bir virülans faktörüdür. Fc parçası artık dolu olduğundan, nötrofiller ve makrofajlardaki Fc reseptörlerine bağlanamaz. Dolayısıyla bu hücreler *S. aureus*'u fagosite edemezler. Koagülaz-negatif stafilokoklar ise protein A üretmez.

(2) **Teikoik asitler**, ribitol fosfat polimerleridir. Stafilokokların mukozal hücrelere tutunmasını sağlar. **Lipotei-**

koik asitler, makrofajlardan interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi sitokinlerin salınmasına yol açarak septik şok gelişiminde rol oynarlar (Bkz. Bölüm 7'de yer alan Endotoksin konu başlığı altında septik şok ile ilgili açıklamalar).

(3) Polisakkarit kapsül de önemli bir virülans faktörüdür. Kapsüler polisakkaritin antijenik yapısına göre 11 serotipi vardır, ancak enfeksiyonların %85'inden tip 5 ve 8 sorumludur. Bazı *S. aureus* suşları mikrokapsül olarak adlandırılan az miktarda polisakkarit kapsülle kaplıdır. Kapsülün zayıf immünojenik etkiye sahip olması etkili bir aşının geliştirilmesini zorlaştırmıştır.

(4) Belirli stafilokokal bakteriyofajlara özgül yüzey reseptörleri, suşların epidemiyolojik amaçlarla "faj tiplendirilmesine" olanak sağlar. Bu yüzey reseptörlerinin bir kısmını teikoik asitler oluşturur.

(5) *S. aureus*'un peptidoglikan tabakası endotoksin benzeri (makrofajları uyarak sitokin üretimini sağlar ve kompleman ve koagülasyon yollarını aktive eder) özelliklere sahiptir. Bu özellik, *S. aureus*'un, endotoksin içermemesine rağmen klinik olarak septik şok bulgularına yol açabilmesini açıklar.

Bulaşma Yolu

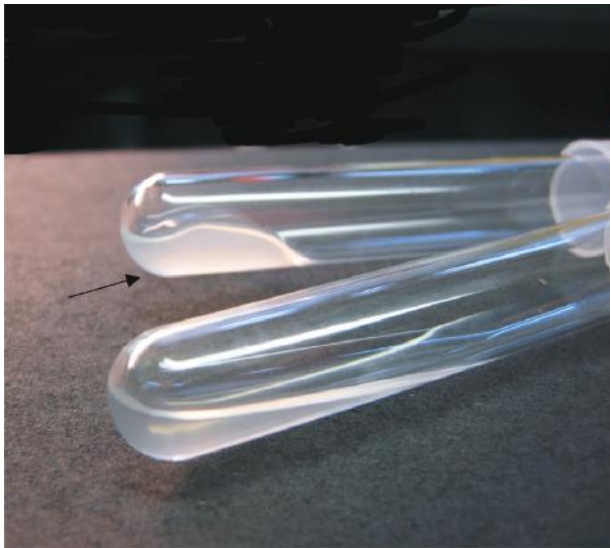
İnsanlar, stafilokoklar için rezervuardır. *Staphylococcus aureus*'un başlıca kolonize olduğu bölge burundur ve herhangi bir zamanda insanların yaklaşık %30'u bu bakteriyle kolonizedir. Burunlarında *S. aureus* kronik taşıyıcısı olan bireylerde *S. aureus*'a bağlı cilt enfeksiyonlarının gelişme riski daha yüksektir.

Cilt, özellikle hastane personeline ve hastalarda olmak üzere, *S. aureus* kolonizasyonunun sıkça görüldüğü bir bölgedir. El teması, önemli bir bulaşma yoludur ve ellerin yıkanması bulaşı azaltır.

Staphylococcus aureus, kadınların yaklaşık olarak %5'inin vajeninde de bulunur ki bu durum bu bireylerin toksik şok sendromuna yatkınlığını artırır. Stafilokokal enfeksiyonların diğer kaynakları arasında, insan lezyonlarından ortama saçılan bakteriler ve bu lezyonlarla kontamine olmuş havlular ve giysiler gibi eşyalar yer alır.

Yoğun çevresel kontaminasyon (örneğin; aile bireylerinde çiban-fronkül varlığı) ve immün sistemin baskılanmış olması *S. aureus* enfeksiyonlarına yatkınlığı arttırmaktadır. Düşük düzeyde antikor, kompleman veya nötrofil varlığı gibi humoral immünitede yetersizlik özellikle stafilokokal enfeksiyonlara yatkınlığı artırır.

Nötrofillerin bakterileri öldürme yeteneğinde azalma ile karakterize kronik granülamatoz hastalığı (CGD) olan hastalar, özellikle *S. aureus* enfeksiyonlarına yatkınlık gösterir (Bakınız Bölüm 68).



ŞEKİL 15-6 Koagülaz testi. Üstteki tüp *Staphylococcus aureus* ile inoküle edilmiştir, alttaki tüp *Staphylococcus epidermidis* ile inoküle edilmiştir. Ok, *S. aureus*'un ürettiği koagülazın oluşturduğu pıhtılı plazmayı göstermektedir. (Used with permission from Professor Shirley Lowe, University of California, San Francisco School of Medicine.)



ŞEKİL 15-9 Farenjit. Yumuşak damaktaki, uvuladaki ve arka farinksteki eriteme ve uvuladaki şişliğe dikkat ediniz. Farenjitin en sık bakteriyel etkeni *Streptococcus pyogenes*'dir. Uvula ve damak üzerindeki kıvrık beyaz çizgiler, fotoğraf artefaktıdır. (Reproduced with permission from Centers for Disease Control and Prevention. CDC #6323.)

akut glomerülonefrit gibi iki önemli immünolojik hastalığın başlatıcı etkenidir.

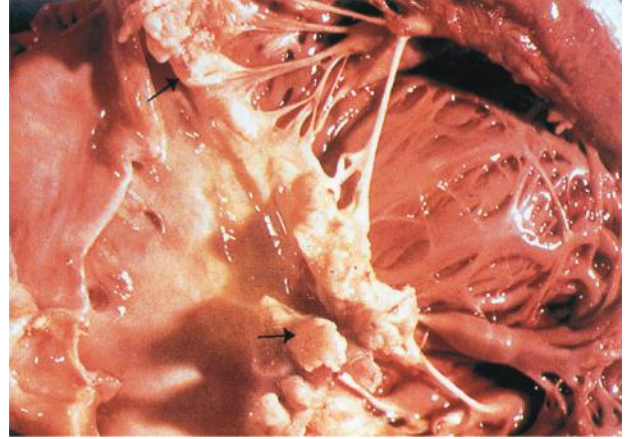
Streptococcus agalactiae (grup B streptokoklar) neonatal sepsis ve menenjitin başlıca etkenlerinden biridir. *Enterococcus faecalis* hastane kaynaklı idrar yolu enfeksiyonları ve endokarditlerin en önemli etkenlerinden biridir. Viridans grubu streptokoklar, endokarditlerin en sık nedenidir (Şekil 15-11). *Streptococcus bovis* (*Streptococcus gallolyticus* olarak da adlandırılır) nadir görülen bir endokardit etkenidir.

Önemli Özellikler

Streptokoklar zincir şeklinde ya da ikili yerleşim gösteren yuvarlak gram pozitif koklardır (Şekil 15-12). Tüm streptokoklar **katalaz-negatifken**, stafilokoklar katalaz pozitifdir (Tablo 15-3).



ŞEKİL 15-10 Selülit. Ayağın dorsumundaki eritem ve şişliğe dikkat edin. *Streptococcus pyogenes*, selülitin en sık etkenidir. (Reproduced with permission from Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, et al: The Color Atlas of Family Medicine. New York, NY: McGraw Hill; 2009. Photo contributor: Richard P. Usatine, MD.)



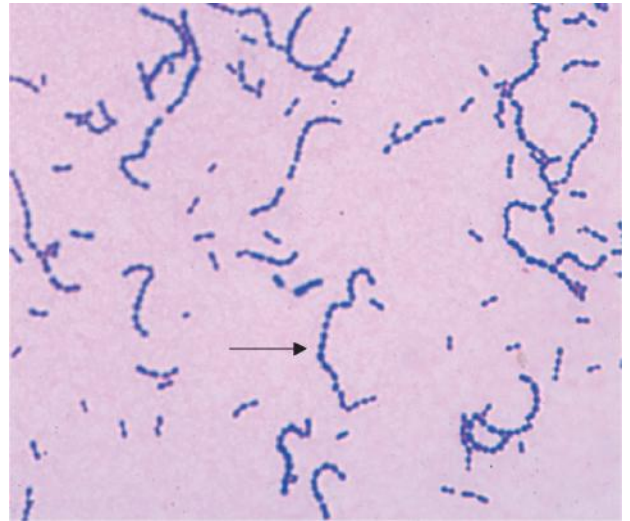
ŞEKİL 15-11 Endokardit. Mitral kapak üzerindeki vejetasyonlara dikkat ediniz (siyah oklar). Viridans streptokoklar, subakut bakteriyel endokarditin en sık etkenidir. (Reproduced with permission from Longo DL et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine . 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012, pg 1052. Copyright © 2012 by The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Streptokokların tanımlanmasında kullanılan en önemli özellik hemoliz tipidir (Şekil 15-13).

(1) **α-Hemolitik** streptokoklar, besiyerinde bulunan kırmızı kan hücrelerinin tam olmayan parçalanması sonucunda kolonilerinin etrafında yeşil bir zon oluşturur. Bu yeşil renk, bakteri tarafından oluşturulan hidrojen peroksidin hemoglobini (kırmızı renk) biliverdine (yeşil renk) okside etmesi sonucunda meydana gelir.

(2) **β-Hemolitik** streptokoklar, kırmızı kan hücrelerinin tamamen parçalanması sonucunda kolonilerin etrafında şeffaf bir zon oluşturur. β-hemoliz, streptolizin O ve streptolizin S olarak adlandırılan enzimlerin (hemolizin) yapımına bağlıdır (Patogenez başlığına bkz.).

(3) Bazı streptokoklar non-hemolitikdir (γ-hemoliz).



ŞEKİL 15-12 *Streptococcus pyogenes*—Gram boyama. Ok, uzun zincirler oluşturan Gram-pozitif kokları göstermektedir. (Used with permission from Professor Shirley Lowe, University of California, San Francisco School of Medicine.)

TABLO 17-3 Clostridium Türlerine İlişkin Önemli Patogenez Özellikleri

Mikroorganizma	Hastalık	Bulaşma Yolu/Kolaylaştırıcı Faktör	Toksinin Etkisi	Korunma
<i>C. tetani</i>	Tetanos	Topraktaki sporların yaralara girmesi	İnhibitör transmitterlerin (örneğin glisin) salınımını bloke eder	Toksoid aşısı
<i>C. botulinum</i>	Botulizm	Besinlerle ekzotoksin alınması	Asetilkolin salınımını bloke eder	Uygun şekilde konserveleme; yiyeceklerin pişirilmesi
<i>C. perfringens</i>	1. Gazlı kangren 2. Besin zehirlenmesi	Topraktaki sporların yaralara girmesi Besinlerle ekzotoksin alınması	Lesitinaz Süperantijen	Yara debridmanı Yiyeceklerin pişirilmesi
<i>C. difficile</i>	Psödomembranöz kolit	Antibiyotiklerin normal florayı baskılaması	Sitotoksin kolon mukozasına zarar verir	Antibiyotiklerin uygun şekilde kullanılması

1. Clostridium tetani

Hastalık

Clostridium tetani tetanosa neden olur (Şekil 17-4).

Bulaşma

Sporlar toprakta yaygın şekilde bulunur. Giriş yeri genellikle bir **yara** bölgesidir (örneğin bir çivinin ayağa battığı yer), ancak uyuşturucu bağımlıları tarafından cilde uyuşturucu enjekte etmek için kullanılan bir teknik olan 'skin-popping' uygulaması sırasında da sporlar vücuda girebilir. Nekrotik doku ve yaradaki kan akımının yetersiz olması sporların açılmasına yardımcı olur. Mikroorganizmanın kontamine olmuş göbek ya da sünnet yarası yoluyla vücuda girmesi sonucu oluşan neonatal tetanos gelişmekte olan bazı ülkelerde önemli bir problemdir.

Patogenez

Tetanos toksini (tetanospazmin) yara yerinde sporların değil vejetatif hücrelerin ürettiği bir ekzotoksindir. Bu polipeptid toksin merkezi sinir sistemine intraaksonal olarak (retrograd) taşınır ve burada gangliozid reseptörlerine bağlanarak spinal sinapslarda inhibitör mediyatörlerin (örneğin glisin ve γ -amino bütirik asit [GABA]) salınımını bloke eder.



ŞEKİL 17-4 Tetanos. Sırt bölümündeki hiperekstansiyona dikkat edin. Bu pozisyona opisthotonus adı verilir ve bir endotoksin olan tetanos toksininin omurilikteki inhibitör nöronlardan mediyatörlerin salınımını inhibe etmesinden kaynaklanır. (Reproduced with permission from Centers for Disease Control and Prevention. CDC #6373.)

mını bloke eder. Tetanos toksini, lizojenik bir bakteriyofaj tarafından kodlanan botulinum toksininden farklı olarak, bir plazmid ile kodlanır.

Tetanos toksini ve botulinum toksini (bkz. bir sonraki bölüm) bilinen en toksik maddeler arasında yer almaktadır. Bunların her ikisi de nöronlardan mediyatör salınımında rol oynayan proteinleri parçalayan proteazlardır.

Tetanos toksini bir antijenik tipe sahipken, botulinum toksini sekiz antijenik tipe sahiptir. Bu nedenle, tetanos aşısında yalnızca tek bir tip antijenik tetanos toksoidi bulunur.

Klinik Bulgular

Tetanos güçlü kas spazmlarıyla karakterizedir (spastik paralizi, tetani). Spesifik klinik özellikler arasında çene kaslarının güçlü şekilde kasılmasından kaynaklanan ve ağzın açılmasını engelleyen **çene kilitlenmesi** (trismus); **risus sardonicus** olarak bilinen bir "alaycı gülüş" görünümü; ve reflekslerde aşırı artış yer almaktadır. Sırttaki güçlü ekstansör kasların spazmı nedeniyle gövdenin yay biçimini alması anlamına gelen **opisthotonus** sıklıkla görülür (Şekil 17-4). Solunum yetmezliği ortaya çıkar. Hastalık yüksek bir mortalite oranına sahiptir. Tetanosda spastik paralizi (güçlü kas kasılmaları), botulizmde ise flask paralizi (kas kontraksiyonları zayıftır ya da yoktur) meydana geldiği akılda tutulmalıdır.

Laboratuvar Tanı

Mikrobiyolojik ya da serolojik tanı yoktur. Mikroorganizmalar nadiren yara yerinden izole edilir. *Clostridium tetani* bir **terminal spor** (yani basilin ucunda bir spor) oluşturur. Bu, mikroorganizmaya karakteristik "tenis raketi" görünümünü verir.

Tedavi

Toksinin nötralize edilmesi için tetanos immünglobulini (tetanos antitoksini) kullanılır. Antibiyotiklerin rolü belirsizdir. Antibiyotik kullanılıyorsa, metronidazol ya da penisilin G verilebilir. Yeterli bir hava yolu ve solunum desteği sağlanmalıdır. Spazmların önlenmesi için benzo diazepinler verilmelidir.

Korunma

Tetanos çocukluk çağında ve ardından 10 yılda bir tetanos **toksoidi** (formaldehit ile işlem görmüş toksin) ile bağışıklama yoluyla önlenir. Tetanos toksoidi çocuklara genellikle difteri toksoid ve aselüler boğmaca aşısıyla kombinasyon şeklinde uygulanır (DTaP).

değişiklikler mevcut değildir ve bu nedenle hastalık bir “vajinit” yerine bir “vajinoz” şeklinde adlandırılır. Hafif kaşıntı mevcut olabilir. Bakteriyel vajinoza sahip kadınlar daha yüksek oranda erken doğum insidansına sahiptir ve bunun bir sonucu olarak bu hastaların yenidoğan çocuklarında daha yüksek bir morbidite ve mortalite söz konusudur.

Laboratuvar Tanı

Bakterilerle kaplı vajinal epitelyal hücreler olan **ipucu hücreleri** (Clue cell) vajinal akıntının mikroskopik incelemesinde görülen önemli bir laboratuvar bulgusudur (Şekil 17-9). Ek olarak, vajinal akıntıya %10 KOH uygulanması ile keskin bir “balık kokusu”nun mevcut olup olmadığının kontrol edilmesini içeren **koku testi** (whiff testi) de sıklıkla pozitifdir. Bununla birlikte, trikomoniyazda da koku testi pozitif olabileceği için bakteriyel vajinoz tanısı konmadan önce ekarte edilmelidir. Vajinal akıntı pH'sının 4,5'ten yüksek olması bakteriyel vajinoz tanısını destekler.

Tedavi ve Korunma

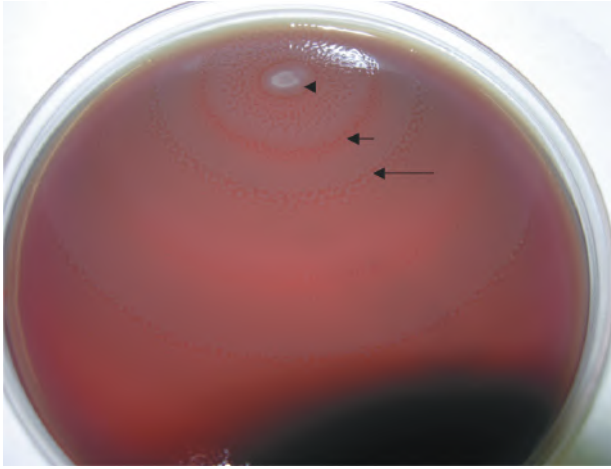
Tedavi seçeneği metronidazoldür. Bulaşıcı olmadığı kabul edildiği için seksüel partnerlerin tedavi edilmesi önerilmez. Aşı mevcut değildir.



ŞEKİL 17-9 Bakteriyel vajinozda görülen ipucu hücreleri. Altteki hücre “ipucu hücresi”dir ve yüzeyi bakterilerle kaplıdır. Üstteki hücre “ipucu hücresi” değildir ve yüzeyinde yalnızca birkaç bakteri bulunmaktadır. (Reproduced with permission from Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, et al: The Color Atlas of Family Medicine, New York, NY: McGraw Hill; 2009. Photo contributor: Mayeaux EJ, Jr, MD.)

KENDİNİ DEĞERLENDİRME SORULARI

- Aşağıdakilerden hangisi, uzama faktörü-2'nin inhibisyonu yoluyla protein sentezini inhibe ederek hücreleri öldüren bir ekzotoksin üreterek hastalığa neden olan tokmak benzeri yapıda gram pozitif bir basildir?
 - Bacillus anthracis*
 - Bacillus cereus*
 - Clostridium perfringens*
 - Corynebacterium diphtheriae*
 - Listeria monocytogenes*
- Aşağıdakilerden hangisi, lesitin yıkımına neden olarak hücre membranının lizisine yol açan bir ekzotoksin üreterek doku nekrozuna neden olan, büyük bir gram pozitif basildir?
 - Bacillus anthracis*
 - Bacillus cereus*
 - Clostridium perfringens*
 - Corynebacterium diphtheriae*
 - Listeria monocytogenes*
- Aşağıdaki bakteri çiftlerinin hangisi psödomembranla karakterize hastalığa neden olur?
 - Bacillus anthracis* ve *Listeria monocytogenes*
 - Bacillus cereus* ve *Clostridium perfringens*
 - Bacillus cereus* ve *Clostridium tetani*
 - Corynebacterium diphtheriae* ve *Clostridium difficile*
 - Corynebacterium diphtheriae* ve *Listeria monocytogenes*
- Aşağıdaki bakteri çiftlerinden hangisinin neden olduğu hastalıklar bir toksoid aşısıyla önenebilir?
 - Bacillus anthracis* ve *Clostridium botulinum*
 - Bacillus anthracis* ve *Clostridium perfringens*
 - Bacillus cereus* ve *Clostridium tetani*
 - Corynebacterium diphtheriae* ve *Clostridium tetani*
 - Corynebacterium diphtheriae* ve *Listeria monocytogenes*
- Pediyatrik yoğun bakım ünitesinde yüksek ateş ve menenjit bulgularına sahip 2 haftalık bir erkek hastanız vardır. Gram boyamayla omurilik sıvısında küçük gram pozitif basiller görülüyor. Kanlı agardaki kolonilerde dar bir β -hemoliz alanı mevcuttur. Aşağıdakilerden hangisi bu neonatal menenjit olgusunun en olası nedenidir?
 - Bacillus anthracis*
 - Bacillus cereus*
 - Clostridium perfringens*
 - Corynebacterium diphtheriae*
 - Listeria monocytogenes*
- Soru 5'teki hastada, enfeksiyonun tedavi edilmesi için kullanılacak en uygun antibiyotik hangisidir?
 - Doksisilin
 - Gentamisin
 - Metronidazol
 - Trimetoprim-sulfametoksazol
 - Vankomisin
- Diplopi ve diğer kranial sinir güçsüzlüğü belirtilerine sahip 40 yaşında bir kadın hastanız vardır. Hastanın öyküsünden kendi sebzelerini yetiştirdiği ve evde kendi hazırladığı kavanozlarda sakladığı anlaşılmaktadır. Hasta kendi yaptığı konserve fasulyeleri çok seviyor ve akşam salatada çiğ olarak bunları tüketmiştir. Aşağıdakilerden hangisi bu klinik tablonun en olası nedenidir?
 - Bacillus anthracis*
 - Clostridium botulinum*
 - Clostridium perfringens*
 - Clostridium tetani*
 - Listeria monocytogenes*



ŞEKİL 18-4 *Proteus* türleri-kanlı agar üzerinde yayılma (swarming) hareketliliği. Ok başı *Proteus* bakterilerinin kanlı agar üzerine yerleştirildiği bölgeyi göstermektedir. Kısa ok ilk hareketlilik halkasının kenarını göstermektedir. Uzun ok ikinci hareketlilik halkasının kenarını göstermektedir. (Used with permission from Professor Shirley Lowe, University of California, San Francisco School of Medicine.)

mikroorganizmalar çeşitli biyokimyasal testler temelinde *Proteus vulgaris* ve *Proteus mirabilis*'ten ayırt edilir.

Patogenez ve Epidemiyoloji

Bu mikroorganizmalar insan bağırsağının yanı sıra top- rak ve suda da bulunmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonlarına neden olma eğilimleri muhtemelen kolondaki varlıkların- dan ve özellikle kadınlarda üretradaki kolonizasyonların- dan kaynaklanmaktadır. *Proteus* mikroorganizmalarının güçlü hareketliliği, idrar yollarını invaze etme yetenekle- rine katkıda bulunabilir.

Üreaz enziminin üretimi, bu grup tarafından idrar yolu enfeksiyonlarının patogenezinde önemli bir özel- liktir. Üreaz, idrardaki üreyi hidrolize ederek amonyak oluşturur ve bu da pH'ı yükselterek alkali bir idrar üre- tir. Bu da magnezyum amonyum fosfattan oluşan strüvit adı verilen taşların (kalkül) oluşumunu teşvik eder. Strü- vit taşları genellikle renal pelviste staghorn taşları olarak ortaya çıkar. Bunlar idrar akışını engeller, idrar epiteline zarar verir ve bakterileri taşın içinde hapsederek tekrar- layan enfeksiyonlar için bir kaynak görevi görür. Alkali idrar mikroorganizmaların üremesini ve daha kapsamlı böbrek hasarını desteklediğinden, tedavi için idrar pH'sı düşük tutulur.

Klinik Bulgular

Bu mikroorganizmaların neden olduğu idrar yolu enfek- siyonlarının belirti ve semptomları, *E. coli* veya Entero- bacteriaceae'nin diğer üyelerinin neden olduğu enfeksi- yonlardan ayırt edilemez. *Proteus* türleri ayrıca pnömoni, yara enfeksiyonları ve sepsisemiye neden olabilir. *Proteus mirabilis* toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonların ço- ğuna neden olan *Proteus* türüdür, ancak *P. rettgeri* hastane kaynaklı enfeksiyonların önemli bir etkeni olarak ortaya çıkmaktadır.

Laboratuvar Tanı

Bu mikroorganizmalar genellikle oldukça hareketlidir ve kanlı agarda yoğun şekilde yayılarak ürerler bu da diğer mikroorganizmaların saf kültürlerini elde etme çabalarını boşa çıkarabilir. Feniletil alkol içeren kanlı agarda üreme bu yayılmayı engeller, böylece *Proteus* ve diğer mikroor- ganizmaların izole kolonilerinin elde edilmesini sağlar. MacConkey veya EMB agarda laktoz fermente etmeyen (renksiz) koloniler üretirler. *Proteus vulgaris* ve *P. mirabi- lis*, TSI agarın dibini siyahlaştıran H₂S üretirken, *M. mor- ganii* ve *P. rettgeri* H₂S üretmez. *P. mirabilis* indol-negatif- ken, diğer üç tür indol-pozitiftir; bu ayırım klinik olarak antibiyotik seçimine rehberlik etmek için kullanılabilir. Tıbbi açıdan önemli olan bu dört tür üreaz pozitiftir. Bu mikroorganizmaların klinik laboratuvarıda tanımlanması çeşitli biyokimyasal reaksiyonlara dayanmaktadır.

Tedavi ve Korunma

Suşların çoğu aminoglikozidlere ve trimetoprim-sülfame- toksazole duyarlıdır, ancak bireysel izolatlara değışebilece- ğinden antibiyotik duyarlılık testleri yapılmalıdır. *Proteus mirabilis* ampiciline en sık duyarlı olan türdür. İndol-po- zitif türler (*P. vulgaris*, *M. morganii* ve *P. rettgeri*) antibi- yotiklere karşı indol-negatif olan *P. mirabilis*'ten daha dirençlidir. İndol-pozitif türler için tercih edilen tedavi sefalosporindir (örn. sefotaksim). *Proteus rettgeri* sıklıkla birden fazla antibiyotiğe dirençlidir.

Spesifik bir koruyucu yöntem yoktur, ancak hastane kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarının çoğu idrar sondala- rının derhal çıkarılmasıyla önlenebilir.

PSEUDOMONAS

Hastalıklar

Pseudomonas aeruginosa, öncelikle yoğun antibiyotik ma- ruziyeti ve alta yatan kronik hastalıkları olan hastalarda enfeksiyonlara (örn. sepsis, pnömoni ve idrar yolu enfek- siyonları) neden olur. Ayrıca kistik fibrozisli hastalarda kronik alt solunum yolu enfeksiyonlarına, yanık hastala- rında yara enfeksiyonlarına (selülit) (Şekil 18-5) ve diya- betik hastalarda malign otitis eksternaya neden olur. Ven- tilatörle ilişkili pnömoninin yaygın bir nedenidir.

Burkholderia cepacia ve *Stenotrophomonas maltophilia* da bu enfeksiyonlara neden olur, ancak çok daha az sıklık- ta görülür. Melioidozun nedeni olan *Burkholderia pseudo- mallei* Bölüm 27'de açıklanmıştır.

Önemli Özellikler

Pseudomonas türleri Enterobacteriaceae üyelerine ben- zeyen gram-negatif basillerdir, ancak zorunlu aerop ol- maları bakımından farklılık gösterirler (yani, enerjilerini fermentasyondan ziyade sadece şekerlerin oksidasyonu yoluyla elde ederler). Glikozu fermente etmedikleri için, glikozu fermente eden Enterobacteriaceae üyelerinin ak- sine, nonfermenter olarak adlandırılırlar. Oksidasyon

PASTEURELLA

Hastalık

Pasteurella multocida kedi ve köpek ısırıkları ile ilişkili yara enfeksiyonlarına neden olur.

Önemli Özellikler

Pasteurella multocida, bipolar boyanma gösteren kısa, kapsüllü bir gram-negatif basildir.

Patogenez ve Epidemiyoloji

Bu mikroorganizma özellikle de **evcil kedi ve köpekler** olmak üzere birçok hayvanın ağız florasında bulunur ve **ısırılma** yoluyla bulaşır. Hayvan ısırıklarının yaklaşık %25'i mikroorganizma ile enfekte olur, yaradaki dikişler enfeksiyon için yatkınlık oluşturur. Çoğu ısırık enfeksiyonu polimikrobiyaldir ve *P. multocida*'ya ek olarak başta streptokok türleri olmak üzere çeşitli fakültatif anaeroplara ve anaerobik mikroorganizmalar gözlenir. Kapsülün bir virülans faktörü olması ve hücre duvarında endotoksin bulunması dışında patogenez çok iyi anlaşılmamıştır. Ekzotoksin oluşturmazlar.

Klinik Bulgular

Hayvan ısırığı bölgesinde hızla yayılan bir selülit *P. multocida* enfeksiyonunun göstergesidir. Kuluçka dönemi kısa, genellikle 24 saatten azdır. Osteomyelit özellikle kedi ısırıklarının komplikasyonu olarak izlenebilir, çünkü kedilerin keskin, sivri dişleri mikroorganizmayı periostun altına kadar taşıyabilir.

Laboratuvar Tanı

Tanı, yara bölgesinden alınan örneğin kültüründe mikroorganizmanın üretilmesi ile konur.

Tedavi ve Korunma

Tedavide penisilin G tercih edilir. Önemli bir antibiyotik direnci yoktur. Kedi tarafından ısırılan kişilere *P. multocida* enfeksiyonunu önlemek için ampisilin verilmelidir. Hayvan ısırıkları, özellikle de kedi ısırıkları dikilmemelidir. Herhangi bir aşı bulunmamaktadır.

BARTONELLA

Hastalık

Bartonella henselae kedi tırmığı hastalığı (CSD) ve basiller anjiyomatozis (BA) etkenidir. CSD ABD'de en yaygın görülen zoonotik hastalıklardan biridir.

Önemli Özellikler

Bartonella henselae küçük, pleomorfik gram-negatif bir basildir. Yavaş üreyen bir mikroorganizmadır ve rutin kanlı agarda üremez. Klinik laboratuvarlarda özel besiyerlerinde kültürü yapılabilir.

Patogenez ve Epidemiyoloji

Özellikle yavru kediler olmak üzere kedi tırmalamaları veya ısırıkları *B. henselae*'nin insanlara bulaşmasındaki ana yoldur. Mikroorganizma birçok kedinin ağız florasının bir üyesidir. Kedi pirelerinin ısırması ile kedilerden insanlara bulaştığını gösteren kanıtlar vardır. Kedi idrarına veya dışkısına maruz kalmak bulaşma riski oluşturmaz. *Bartonella henselae*'nin insandan insana geçişi enfeksiyonda belirgin bir rol oynamaz. *Bartonella henselae* virülansı düşük bir mikroorganizmadır ve hastalık bağışıklık sistemi sağlam kişilerde kendi kendini sınırlar.

Bağışıklık yetmezliği olan kişilerdeki *Bartonella* enfeksiyonlarında ortaya çıkan anjiyomaların patogenezini tam olarak bilinmemektedir. Geçerli olan tek açıklama, endotel hücrelerin *Bartonella* ile enfeksiyonunun endotel hücre çoğalmasına neden olan anjiyogenez faktörü sentezini tetiklediği şeklindedir.

Klinik Bulgular

Bağışıklık sistemi güçlü kişilerde *B. henselae* kedi tırmığı hastalığına neden olur. Bu hastalık ateş ve tipik olarak tırmalama ile aynı tarafta bulunan hassas ve büyümüş lenf nodları ile karakterizedir (Şekil 20-1). Lenfadenopatiden önce tırmalama yerinde bir papül ortaya çıkabilir. Kedi tırmığı hastalığını uzun süreli bir seyir gösterir ancak antibiyotiksiz dahi iyileşir. Enfekte olanların küçük bir yüzdesinde endokardit veya ensefalit gibi sistemik hastalıklar gelişebilir.

Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde, özellikle de hastalarda edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu (AIDS) olan kişilerde *B. henselae* basiller anjiyomatozise



ŞEKİL 20-1 Kedi tırmığı hastalığı. Kedi tırmığı hastalığı olan hastada iki tane büyümüş iltihaplı aksiller lenf nodlarına dikkat ediniz. (Reproduced with permission from Wolff K, Johnson R: Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, 6th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2009.)



ŞEKİL 24-7 Geyik veya insan gibi bir konak arayan, çimen yaprağının üzerindeki *Ixodes* kenesi. (Used with permission from Dr. Amanda Loftis, Dr. Will Reeves, and Dr. Chris Paddock, Centers for Disease Control and Prevention.)

ri (örn. Wisconsin) ve özellikle Kaliforniya olmak üzere batı kıyısı. Bildirilen vakaların yaklaşık %80'i dört eyalette meydana gelmektedir: New York, Connecticut, Pensilvanya ve New Jersey.

Lyme hastalığı, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki en yaygın vektör kaynaklı hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde kenelerle bulaşan başlıca bakteriyel hastalıklar, Lyme hastalığı, Kayalık Dağlar benekli ateşi (Rocky Mountain spotted fever), erlişiozis, anaplazmoz ve tularemidir. Tablo 24-2'de bu önemli kene kaynaklı hastalıklar hakkında bilgi sunulmaktadır. *Ixodes scapularis* keneleri üç hastalığı bulaştırır: ikisi bakteriyel hastalıklar, Lyme hastalığı ve insan granülositik erlişiozisi ve biri protozoan hastalığı olan babezyozdur. *Borrelia burgdorferi* ve *Babesia* ile koenfeksiyon, özellikle Massachusetts ve diğer kuzeydoğu eyaletleri gibi endemik bölgelerde gelişir.

Patogenez

Patogenez, mikroorganizmanın ısırık bölgesinden çevre cilt dokusuna, ardından kan yoluyla (bakteriyemi) özellikle kalp, eklemler ve merkezi sinir sistemi gibi çeşitli organlara yayılmasıyla ilişkilidir. Ekzotoksinler, enzim veya diğer önemli virülans faktörleri tanımlanmamıştır.

Mikroorganizmanın, kene ve memeli (fareler veya insanlar) olmak üzere iki belirgin şekilde farklı konağa uyum sağlaması gerektiğine dikkat edilmelidir. Bunu dış

yüzey proteinini (outer surface protein; OSP) değiştirerek yapar. Bu OSP'ler insan vücudunda antijenik olarak değişiklik gösterir.

Lyme hastalığının birden fazla kez görülmesi, mikroorganizmanın yeniden aktivasyonunun neden olduğu nüksten ziyade, reenfeksiyondan kaynaklanmaktadır. *B. burgdorferi*'nin latent bir evresine ilişkin kanıt yoktur.

Klinik Bulgular

Klinik bulgular üç evreye ayrılmıştır; ancak bu ilerleyici bir hastalıktır ve evreler birbirinden kesin sınırlarla ayrılmaz. Evre 1'de (erken lokalize evre), en sık görülen bulgu; genellikle "hedef" veya "boğa gözü" bir görünümüne sahip, dışı doğru yayılan, eritematöz, maküler döküntü olan **eritema kronikum migrans'tır (eritema migrans** olarak da adlandırılır) (Şekil 24-8).

Döküntü, kene ısırığından 3-30 gün sonra ortaya çıkar. Hem kene ısırığı hem de döküntü ağrısız ve kaşıntısızdır. Döküntü, günler ila haftalar içinde genişler ve birkaç hafta içinde kendiliğinden kaybolur.

Döküntüye ateş, titreme, yorgunluk, kas ağrısı ve baş ağrısı gibi özgül olmayan "grip benzeri" semptomlar eşlik edebilir. Sekonder cilt lezyonları sıklıkla gelişir. Eklem ağrıları (artrit olmaksızın) bu erken evrede görülen bir diğer sık bulgudur. Lyme hastalığı vakalarının yaklaşık %25'inde döküntü gelişmediği ya da vücudun kolayca görülemeyen bir bölgesinde olduğu için döküntü gözlenmez.

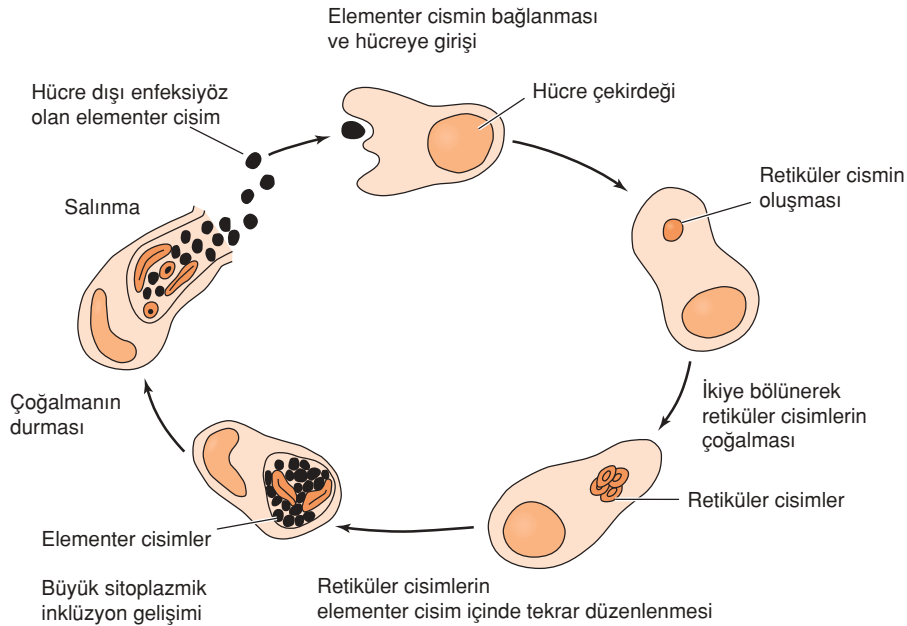
Evre 2 (erken yaygın evre) haftalar ve aylar sonra gelişir; kardiyak ve nörolojik tutulum ön plandadır. Çeşitli kalp iletim bloğu formlarının eşlik ettiği miyokardit gelişir. Akut (aseptik) menenjit ve fasiyal sinir felci (Bell felci) gibi kranial nöropatiler bu evrede belirgindir. İki taraflı fasiyal sinir felci Lyme hastalığını kuvvetle düşündürür. Periferik nöropatiler de meydana gelir.

Genellikle haftalar ila aylar süren latent bir evre gelişir. Evre 3'te (geç yaygın evre) genellikle büyük eklemlerde (örn. dizlerde) görülen artrit karakteristik bir bulgudur. Lyme artritinin otoimmün kökenli olduğu düşünülmektedir. Üçüncü evrede ensefalopati de görülür.

Lyme enfeksiyonu tedavisi gören bazı hastalarda, objektif bulgular ortadan kalktıktan sonra bile yorgunluk, eklem ağrıları veya zihinsel durum değişiklikleri gibi uzun süreli subjektif semptomlar görülmeye devam eder. Bu kimileri tarafından "kronik Lyme hastalığı" veya "tedavi sonrası Lyme hastalığı" olarak isimlendirilir ancak bunun var olup olmadığı konusunda tartışmalar bulunmaktadır. Bu hastalarda *B. burgdorferi* enfeksiyonuna dair doğrulanmış herhangi bir mikrobiyolojik kanıt saptanmamıştır ve uzun süreli antibiyotik tedavisi semptomları hafifletmemektedir.

Laboratuvar Tanı

Mikroorganizma laboratuvarında üretilbilse de kültürler nadiren pozitifdir ve bu nedenle kültür çoğu zaman yapılmaz. Tanı genellikle serolojik olarak, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ile IgM antikorunun saptanması veya artış gösteren IgG antikor titresinin tespit edilmesiyle yapılır. IgM tipik olarak enfeksiyondan iki hafta sonra tespit edilebilir ve 3-6 hafta arasında en yüksek



ŞEKİL 25-1 Klamidyanın yaşam döngüsü. Hücre dışında hareketsiz elementer cisim epitelyal hücrenin içine girer, retiküler cisme dönüşür ve birçok kez ikiye bölünme suretiyle çoğalır. Kız retiküler (progeny reticulate body) cisimler elementer cisme dönüşür ve epitel hücresinden salınır. Klamidyal enfeksiyonun karakteristik bulgusu olan sitoplazmik inklüzyon cismi, birçok retiküler ve elementer cisimlerden meydana gelir. (Reproduced with permission from Ryan K: Sherris Medical Microbiology, 3rd ed. New York, NY: McGraw Hill; 1994.)

Klamidyalarda tüm diğer bakterilerden farklı bir replikatif döngüye sahiptirler. Döngü metabolik olarak duran olan, hücre dışındaki “spora benzer” **elementer cismin** hücre içine girişi ile başlar ve daha büyük, metabolik olarak aktif **retiküler cisim** olarak yeniden düzenlenir (Şekil 25-1). Retiküler cisim tekrarlayan ikiye bölünme döngüleri sonucu kız retikülat cisimleri oluşturur, bunlardan da hücreden salınan elementer cisimler gelişir. Hücre içindeki replikasyon alanları, sitoplazmada boyanabilen ve mikroskopik olarak görüntülenebilen inklüzyon cismi olarak görünebilir (Şekil 25-2). Bu inklüzyonlar klinik laboratuvarlarda bu mikroorganizmaların tanımlanmasında kullanılır.

Tüm klamidyalarda kompleman fiksasyon testleri tarafından saptanan gruba özgü lipopolisakkarit antijeni paylaşır. Ayrıca, immüno Floresan ile saptanan türe özgü ve immünotipe özgü antijenlere (proteinlere) sahiptirler. *Chlamydiae psittaci* ve *C. pneumoniae* birer immünotipe, *C. trachomatis* ise en az 15 immünotipe sahiptir.

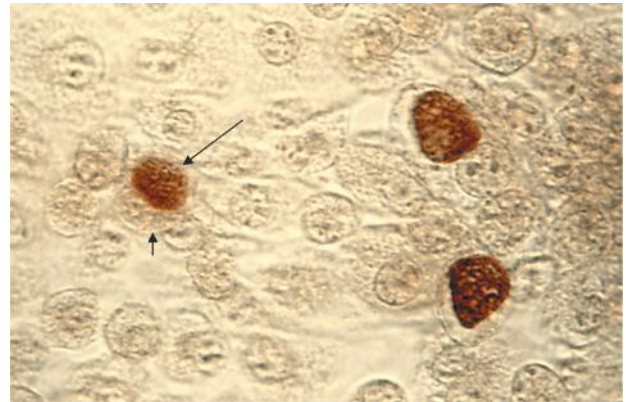
Bulaşma Yolu ve Epidemiyoloji

Chlamydia trachomatis sadece insanları enfekte eder ve genellikle yakın temas ile geçer (örneğin, cinsel yolla veya doğum kanalından geçiş sırasında). Asemptomatik genital yol enfeksiyonu olan bireyler, diğerleri için enfeksiyonun önemli bir rezervuarıdır. Trahoma, *C. trachomatis*’in parmaklardan göze ya da enfekte aletten (fomit) göze teması ile geçer.

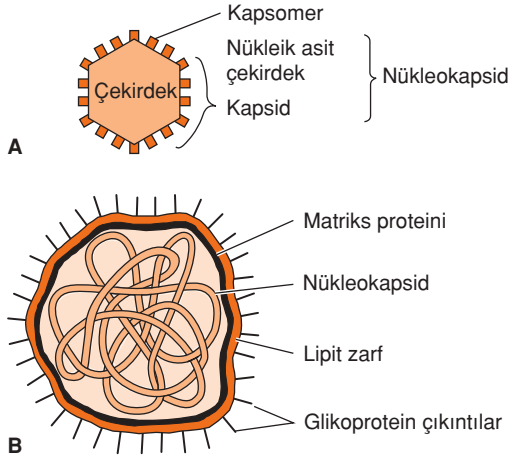
Chlamydia pneumoniae sadece insanlarda enfeksiyon yapar ve kişiden kişiye aerosollerle geçer. *Chlamydia psittaci*

(örneğin, papağan, güvercin ve kümes hayvanları ve insanların da içinde olduğu birçok memeliyi) enfekte eder. İnsanlar öncelikli olarak kuru kuş dışkılarından havaya karışan mikroorganizmaların solunmasıyla enfekte olur.

Chlamydia trachomatis’in neden olduğu cinsel yolla bulaşan hastalıklar tüm dünyada görülmekte olup trahom daha çok gelişmekte olan ülkelerin, Afrika’nın kuzeyi gibi kuru sıcak bölgelerinde bulunur. Trahom bu ülkelerde körlüğün önde gelen nedenlerindendir.



ŞEKİL 25-2 *Chlamydia trachomatis*-hücre kültürünün ışık mikroskopunda görüntüsü. Uzun ok, *C. trachomatis*’in sitoplazmik inklüzyon cismi işaret ediyor. Kısa ok, hücrenin çekirdeğini işaret ediyor. (Used with permission from Dr. E. Arum and Dr. N. Jacobs, Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention.)



ŞEKİL 28-2 İki tip virüs partikülünün kesiti. **A:** İkozaedral nükleokapsidli zarfsız bir virüs. **B:** Helikal nükleokapsidli zarfı bir virüs. (Reproduced with permission from Brooks GF, Butel JS, Ornston LN. Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology, 20th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 1995.)

Virüsün yüzey antijenlerine dayanarak tanımlanan alt kategorileri “**serotip**” olarak adlandırılır. Örneğin, kızamık virüsünün bir serotipi, polio virüslerin üç serotipi ve rinovirüslerin 100’den fazla serotipi vardır. Bunun nedeni; kızamık virüslerinin hepsinin yüzey proteinlerinde enfeksiyonu önleyebilecek nötralizan antikoru indükleyen sadece bir antijenik determinant olmasıdır. Bunun tersine, poliovirüslerin yüzey proteinlerinde üç farklı antijenik determinant vardır (poliovirüs tip 1, tip 2 ve 3’ün her biri farklı antijenik determinanta sahiptir); böylece poliovirüsler üç serotipe sahiptir. Bazı virüslerin hızla değişen çeşitli serotipleri vardır; bazıları günler, haftalar, aylar içinde hızla değişir. Bu virüslere örnekler arasında influenza virüsü, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) hepatit C virüsü (HCV) ve COVID-19 nedeni koronavirüs olan SARS CoV-2 bulunur.

Virüsün çeşitli serotiplerinin olmasının üç önemli tıbbi karşılığı vardır. Birincisi; kişi poliovirüs tip 1’e karşı bağışık olmasına karşın (antikorları vardır), halen poliovirüs 2 veya 3 enfeksiyonuna bağlı poliomyelit hastalığı olabilir. İkincisi; polio aşısının tamamen koruyucu olabilmesi için her üç tipi de içermesi gerekir. Üçüncüsü; virüsün antijenitesi sürekli değişiyorsa, etkili aşı geliştirilmesi zordur. Örneğin, yeni antijenler ortaya çıktığından, influenza aşısının içindeki virüs her yıl veya iki yılda bir değişir. Ayrıca, HIV ve HCV’nin antijenlerindeki hızlı değişiklikler bu virüslere karşı aşı üretilmesindeki başarısızlıkta önemli rol oynamaktadır.

İçteki viral proteinlerin bazıları yapısal (örneğin, zarflı virüslerdeki kapsid proteinleri), iken diğerleri enzimlerdir (örneğin, viral mRNA’yı sentezleyen polimerazlar). Bu viral proteinler virüse göre değişkenlik gösterir. Bazı virüslerde genoma bağlı DNA veya RNA polimeraz vardır; diğerlerinde yoktur. Zarflı virüslerde kapsid proteinleriyle zarf proteinleri arasındaki ilişkiyi sağlayan matris proteini bulunur. Bazı virüsler bakteriler tarafından üretilen süperantijenlere benzeyen etkileri olan (*Staphylococcus aureus* toksik şok sendromu toksini gibi) proteinler üretirler (Bölüm 15 ve

60). Süperantijen ürettikleri bilinen virüsler arasında herpesvirüs ailesinin iki üyesi olan Epstein-Barr virüs ve sitomegalovirüs ile fare tümör virüsü olan retrovirüs bulunur. Bu virüslerin süperantijen üretme nedenini açıklamak için öne sürülen hipoteze göre bu virüslerin replikasyonu için CD4 pozitif T hücrelerin aktivasyonu gereklidir.

Herpes simpleks virüsü ve sitomegalovirüs gibi herpesvirüs ailesinin üyeleri, nükleokapsid ve zarf arasında **tegüment** denen bir yapıya sahiptir. Tegüment, viral veya hücrel işlemleri kontrol eden transkripsiyon ve translasyon faktörleri dahil çeşitli düzenleyici proteinlere sahiptir. Diğer tegüment proteinleri interferonun aktivasyonunu inhibe ederek doğal immünitenin bu bileşeninden virüsün kaçmasını sağlar.

VİRAL ZARF

Kapsid ve iç proteinlere ek olarak, zarf ile ilişkili iki tip protein daha vardır. **Zarf**, konak hücrenin lipidinden alınan ve virüse özgü proteinden oluşan bir **lipoproteindir**. Ayrıca, yüzeyde çıkıntılar şeklinde virüsün hücreye girişi sırasında konak hücrenin reseptörlerine tutunan virüsün kodladığı glikoproteinler bulunur.

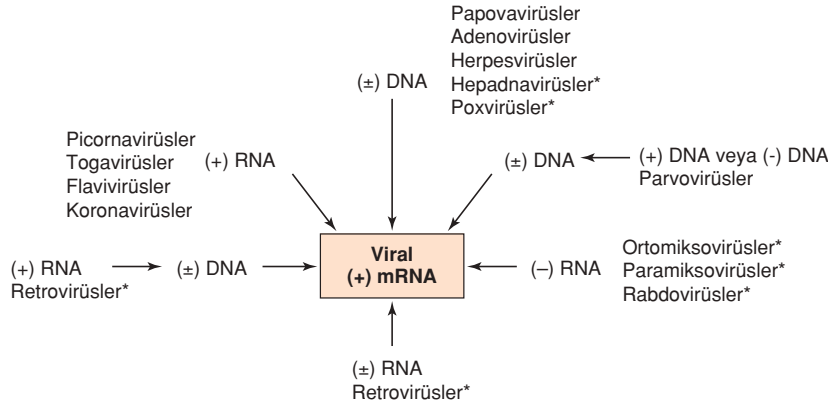
Viral zarf, virüs hücreden “tomurcuklanma” (Bölüm 29) ile ayrılırken kazanılır. Çoğu virüslerin zarfı hücrenin dış membranından sağlanır. Herpesvirüsler farklı olarak zarflarını hücrenin nükleer membranından kazanır.

Genel olarak, zarf virüsün **dayanıksızlığına** neden olur. Zarflı virüsler ısıya, kurumaya, deterjanlara ve alkol ve eter gibi çözücülere karşı sadece nükleik asit ve kapsid proteinleri (nükleokapsid) olan zarfsız virüslerden **daha** duyarlıdır.

İlginç bir şekilde, bu durumun klinik karşılığı olarak fekal-oral (dışkı-ağız) yol ile bulaşan tüm virüslerin (çevre koşullarında canlı kalmak zorunda olanlar) zarfı yoktur; yani çıplak nükleokapsidli virüslerdir. Bu virüsler arasında, hepatit A virüsü, polio virüsü, Cocksackie virüs, eko virüs (“ekovirüs”), norovirüs ve rotavirüs bulunur. Bunun tersine, zarflı virüsler daha çok kan veya cinsel bulaşma gibi doğrudan temas ile bulaşır. Bu zarflı virüslere örnekler arasında HIV, herpes simpleks tip 2 virüs, hepatit B ve C virüsleri bulunur. Diğer zarflı virüsler doğrudan böcek ısırığı (örneğin sarı humma virüsü ve Batı Nil virüsü) veya hayvan ısırığı ile (örneğin kuduz virüsü) bulaşır.

İnfluenza virüsü, kızamık virüsü, kızamıkçık virüsü, respiratuvar sinsityal virüsü (RSV) ve varisella zoster virüsü gibi birçok zarflı virüs insandan insana solunumsal aerosol damlacıklarıyla bulaşır. Damlacıklar doğrudan enfekte etmezse, çevrede kuruyabilir ve bu zarflı virüsler hızla inaktive olur. Solunum damlacıklarıyla bulaşan rinovirüslerin ise çıplak nükleokapsidli virüsler olduğuna ve çevre koşullarında belli bir süre dayanabildiklerini hatırlayalım. Bu nedenle, kontamine yüzeylerle temas etmiş ellerle bulaşabilirler.

Bu bölümde önceden açıklandığı gibi, virüsün yüzeyindeki kapsid proteinleri veya zarf glikoproteinleri, konağın virüslere karşı immün yanıt geliştirdiği başlıca **antijenlerdir**. Bu yüzey proteinleri tipe ait özgülüğün belirleyicisidir (genellikle **serotip** olarak tanımlanır). Farklı serotipler



Açıklama: Açıklama: (+) = mRNA ile aynı polariteye sahip iplik (±) = Çift iplikli
 (-) = mRNA'yı tamamlayıcı iplik * = Bu virüsler viriyon içinde bir polimeraz içerir

ŞEKİL 29-3 Tıbbi açıdan önemli virüslerde viral mRNA sentezi. Aşağıdaki bilgiler şeklin üst kısmından başlar ve saat yönünde ilerler: Çift sarmallı DNA genomuna sahip virüsler (örneğin insan papilloma virüsü gibi papovavirüsler) viral mRNA sentezlemek için konak hücre RNA polimerazını kullanır. Hepadnavirüslerin (örneğin hepatit B virüsü) DNA genomunun eksik kısmını sentezleyen bir viriyon DNA polimeraz içerdiğini, ancak viral mRNA'nın konak hücre RNA polimerazı tarafından sentezlendiğini unutmayın. Parvovirüsler viral çift viriyon DNA sentezlemek için konak hücre DNA polimerazını, viral mRNA sentezlemek için ve konak hücre RNA polimeraz enzimini kullanırlar. Tek iplikli, negatif polariteli RNA genomuna sahip virüsler (örneğin influenza virüsü gibi ortomiksovirüsler) viral mRNA sentezlemek için viriyon RNA polimeraz kullanır. Çift iplikli RNA genomuna sahip virüsler (örneğin rotavirüs gibi reovirüsler) viral mRNA sentezlemek için viriyon RNA polimeraz kullanır. Tek iplikli, pozitif polariteli RNA genomuna sahip bazı virüsler (örneğin retrovirüsler) RNA genomunun bir DNA kopyasını sentezlemek için bir viriyon DNA polimeraz (ters transkriptaz), viral mRNA'yı sentezlemek için ise bir konak hücre RNA polimeraz kullanır. Tek iplikli, pozitif polariteli RNA genomuna sahip bazı virüsler (örneğin pikornavirüsler) viriyon genomu RNA'sının kendisini mRNA'ları olarak kullanır ve viriyon içinde bir polimeraz içermez. (Reproduced with permission from Ryan K: Sherris Medical Microbiology, 3rd ed. New York, NY: McGraw Hill; 1994.)

TABLO 29-2 DNA Virüslerinin Önemli Özellikleri

DNA Genomu	Çoğaltmanın Yeri	Viriyon Polimeraz	Prototip İnsan Virüsü
Tek iplikli	Çekirdek	Hayır ^{1,2}	Parvovirüs B19
Çift iplikli			
Çembersel	Çekirdek	Hayır ¹	Papilloma virüsü
Çembersel; kısmen tek iplikli	Çekirdek	Evet ³	Hepatit B virüs
Lineer	Çekirdek	Hayır ¹	Herpesvirüs, adenovirüs
Lineer	Sitoplazma	Evet	Çiçek virüsü, maymun çiçeği (mpox) virüsü

¹mRNA, çekirdekte konak hücre RNA polimerazı tarafından sentezlenir.

²Tek iplikli genom DNA'sı konak hücre polimerazı tarafından çift iplikli DNA'ya dönüştürülür. Virüs tarafından kodlanan bir DNA polimeraz daha sonra progeni DNA'sını sentezler.

³Hepatit B virüsü, şablon olarak tam uzunlukta mRNA ile progeni DNA'sını sentezlemek için viriyon tarafından kodlanmış bir RNA'ya bağımlı DNA polimeraz kullanır. Bu enzim bir tür "ters transkriptaz"dır ancak replikatif döngüde retrovirüslerin ters transkriptazından farklı bir aşamada işlev görür.

Not: Tüm DNA virüsleri genomu kopyalayan kendi DNA polimerazlarını kodlar. Konak hücre DNA polimerazını kullanmazlar (daha önce bahsedilen parvovirüsler hariç).

TABLO 29-3 RNA Virüslerinin Önemli Özellikleri

RNA Genomu	Polarite	Viriyon Polimeraz	mRNA Kaynağı	Prototip İnsan Virüsü
Tek iplikli, parçalı olmayan	+	Hayır	Genom	Poliovirüs, SARS-CoV-2 ³
Tek iplikli				
Parçalı olmayan	-	Evet	Transkripsiyon	Kızamık virüsü, kuduz virüsü
Parçalı	-	Evet	Transkripsiyon	İnfluenza virüs
Çift iplikli, parçalı	±	Evet	Transkripsiyon	Rotavirüs
Tek iplikli, diploid	+	Evet ¹	Transkripsiyon ²	HTLV, HIV ³

¹Retrovirüsler RNA'ya bağımlı bir DNA polimeraz içerir.

²DNA ara maddesinden kopyalanan mRNA.

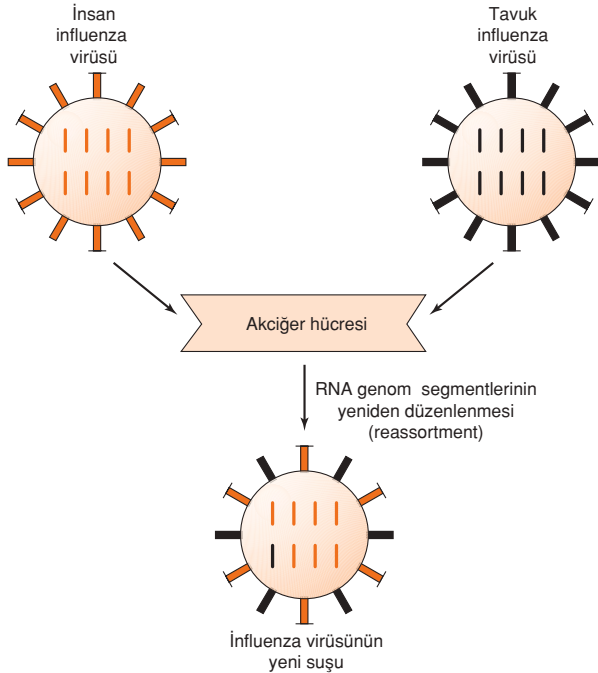
³HTLV = insan T-hücresi lösemi virüsü; HIV = insan immün yetmezlik virüsü. SARS-CoV-2 = şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2.

(2) **Reassortment**, segmentli bir genom yapısına sahip virüslerin, örneğin influenza virüsünün, genetik segmentlerini karşılıklı olarak değiştirmesi anlamına gelen bir terimdir (Şekil 30-1). Bu süreç, rekombinasyona kıyasla çok daha fazla miktarda gen değişimine neden olmaktadır.

Influenza virüsünün RNA segmentleri arasında viral hemagglütinin ve nöraminidaz proteinlerini kodlayan genlerde gerçekleşen reassortment, önemli antijenik değişikliklere yol açar. Bu büyük antijenik değişimler, influenza salgınlarının ortaya çıkmasının temelini oluşturmaktadır.

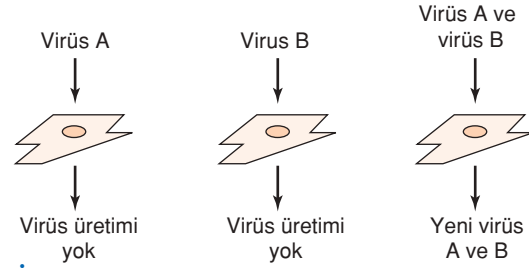
(3) **Komplementasyon** (tamamlama), bir hücreyi enfekte eden iki virüsten birinin veya her ikisinin fonksiyonel olmayan bir proteine yol açan bir mutasyon taşıması durumunda meydana gelebilir (Şekil 30-2). Bu süreçte, mutasyona uğramamış virüs, her iki virüsün de kullanılabileceği işlevsel bir protein sentezleyerek mutasyonlu virüsü “tamamlar.” Klinik açıdan önemli bir komplementasyon örneği, hepatit B virüsünün, kendi dış yüzey protein antijenini sentezleyemeyen hepatit delta virüsüne yüzey antijenini sağlamasıdır.

(4) **Fenotipik karışım**da, virüs A tipine ait genom, virüs B tipine ait yüzey proteinleri ile kaplanabilir (Şekil 30-3). Bu fenotipik olarak karışık virüs, yüzeyinde bulunan B tipi protein kılıfı nedeniyle hücreleri enfekte edebilir. Ancak, enfeksiyon sonucunda oluşan projeni virüsler A tipi protein kılıfına sahip olur çünkü yüzey proteinlerinin kodlanması tamamen A tipi genetik materyal tarafından gerçekleştirilmektedir.



ŞEKİL 30-1 Influenza virüsünde reassortment. Bir antijenik hemagglütinin türünü kodlayan geni (turuncu renkle gösterilmiştir) içeren bir insan influenza virüsü suşu, farklı bir antijenik hemagglütinin türünü kodlayan geni (siyah renkle gösterilmiştir) içeren bir tavuk influenza virüsü suşu ile aynı akciğer hücresini enfekte eder. Hemagglütinin kodlayan RNA gen bölümleri yeniden düzenlenir ve tavuk hemagglütinin türünü (siyah renkle gösterilmiştir) taşıyan yeni bir influenza virüsü suşu üretilir.

Virüs A $\frac{Y \ z}{y \ Z}$
Virüs B $\frac{y \ Z}{Y \ z}$



ŞEKİL 30-2 Komplementasyon. Virüs A veya virüs B tek başına bir hücreyi enfekte ederse, her birinde mutasyona uğramış bir gene bulunduğu virüs üretilmez. Ancak, her iki virüs aynı hücreyi enfekte ederse, virüs A'nın Y geninin proteini virüs B'yi tamamlayacak, virüs B'nin Z geninin proteini virüs A'yı tamamlayacak ve hem virüs A hem de virüs B projeni (yavru) virüsleri oluşacaktır. Bu olay sırasında rekombinasyon gerçekleşmez. Projeni virüs A'ların mutasyona uğramış z genini, projeni virüs B'lerin ise mutasyona uğramış y genini taşıyacağı unutulmamalıdır. y, z = mutasyona uğramış, işlevsiz genler; Y, Z = işlevsel genler.

Fenotipik karışımın dikkat çekici bir örneği, bir virüsün nükleokapsidi ile başka bir virüsün zarf yapısını içeren **pseudotipler**dir. Günümüzde, veziküler stomatit virüsünün (bir rabdovirüs) genomu ile SARS-CoV-2'nin (bir koronavirüs) spike proteininden oluşan psödotipler SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklık tepkisini incelemek için kullanılmaktadır.

GEN TERAPİSİ VE REKOMBİNANT AŞILAR

Virüsler, genetik vektör olarak iki şekilde kullanılmaktadır: (1) Genetik hastalıkları olan hastalara yeni ve fonksiyonel genlerin aktarılması (gen tedavisi) ve (2) birden fazla virüsün genlerini kodlayan rekombinant virüsler içeren yeni nesil aşıların üretilmesi, böylece tek bir bağışıklama ile birkaç hastalığa karşı bağışıklık sağlanması.

Gen Tedavisi

Retrovirüsler günümüzde, adenin deaminaz (ADA) genindeki bir kusur kaynaklı bağışıklık yetmezliği yaşayan hastalarda ADA kodlayan genin vektörleri olarak kullanılmaktadır. Retrovirüsler, RNA genomlarının bir DNA kopyasının konak hücre DNA'sına stabil bir şekilde entegre olması ve entegre genlerin verimli bir şekilde ifade edilmesi nedeniyle mükemmel vektörlerdir. Retroviral vektörler, virüsten birkaç viral protein kodlayan genin çıkarılması ve bunların yerine hedef insan geninin (örneğin ADA geni) eklenmesiyle oluşturulmaktadır. İnsan genini içeren virüs partikülleri, silinmiş viral genleri içeren ve bu nedenle virüsün çoğalması için gerekli eksik viral proteinleri tamamlayıcı olarak sağlayabilen “yardımcı hücreler” içinde üretilir. Yardımcı hücreler tarafından üretilen retrovirüsler, hastanın hücrelerini enfekte edebilir ve insan genini bu hücrelere aktarabilir, ancak birkaç viral genin eksik olması nedeniyle çoğalamazlar. Bu virüslerin çoğalamaması, insan gen terapisi açısından önemli bir avantajdır.

Bu gözlem, virüs ile hücre arasındaki etkileşimin doğasında ki, hücrenin hızlı bir şekilde yok edilmesinden, virüsün çoğalmasına rağmen hücrenin hayatta kaldığı ve çoğaldığı iyi huylu bir ilişkiye kadar uzanan geniş varyasyonları vurgulamaktadır.

ENFEKTE HASTA

Enfekte hastadaki patogenezinde; (1) virüsün bulaşması ve konağa girişi; (2) virüsün çoğalması ve hücrelere zarar vermesi; (3) virüsün diğer hücre ve organlara yayılması; (4) hem konak savunması hem de doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık tepkileri (bkz. Bölüm 33); ve (5) bazı durumlarda virüsün kalıcılığı rol oynar.

Tipik bir viral enfeksiyonun aşamaları, Bölüm 7'de bakteriyel bir enfeksiyon için anlatılanlarla aynıdır; yani hastanın asemptomatik olduğu bir **kuluçka dönemi**, spesifik olmayan semptomların ortaya çıktığı bir **prodromal dönem**, hastalığın ortaya çıktığı bir **spesifik hastalık dönemi**. Karakteristik semptom ve bulgular ortaya çıkar ve hastalığın hafiflediği ve hastanın iyileştiği bir iyileşme dönemi yaşanır. Bazı hastalarda enfeksiyon devam eder ve kronik taşıyıcılık durumu veya latent enfeksiyon ortaya çıkar

Bulaşma ve Vücuda Giriş

Virüsler bireye birçok farklı yoldan bulaşır ve giriş yolları da farklılık gösterir (Tablo 32-1).

TABLO 32-1 Önemli Viral Patojenlerin Bulaş ve Vücuda Giriş Yolları

Vücuda Giriş Yolu	Virüs	Hastalık
Solunum yolları ¹	Influenza virüs	Grip
	Rinovirüs Koronavirüs	Nezle
	Respiratuvar sinsityal virüs	Nezle, pnömoni (COVID-19)
	Epstein-Barr virüs	Bronşiyolit
	Su çiçeği virüsü	Enfeksiyöz mononükleoz
	Herpes simpleks virüs tip 1	Su çiçeği
	Sitomegalovirüs	Uçuk
	Kızamık virüsü	Mononükleoz sendromu
	Kabakulak virüsü	Kızamık
	Kızamıkçık virüsü	Kabakulak Kızamıkçık
	Hantavirüs Adenovirüs	Pnömoni Pnömoni
	Parvovirüs B19	Tokatlanmış yanak sendromu
Gastrointestinal sistem ²	Hepatit A virüsü	Hepatit A
	Poliovirüs	Çocuk felci
	Rotavirüs	İshal
	Norovirüs	İshal
Cilt	Kuduz virüsü ³	Kuduz
	Sarı humma virüsü ⁴	Sarı humma
	Deng virüsü ³	Deng ateşi Zika ateşi
	Zika virüsü ⁴	Siğil
	Human papillomavirüs	
Genital sistem	Herpes simpleks virüs tip 2	Genital herpes ve yenidoğan herpes
	Human papillomavirüs	Siğil
	Hepatit B virüsü	Hepatit B
	Zika virüs	Zika ateşi
	İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV)	Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS)
Kan	Hepatit B virüsü	Hepatit B
	Hepatit C virüsü	Hepatit C
	Hepatit D virüsü	Hepatit D
	İnsan T-hücresi lenfotropik virüs	Lösemi AIDS
	İnsan immün yetmezlik virüsü Sitomegalovirüs	Mononükleoz sendromu veya pnömoni
Transplasental	Sitomegalovirüs	Konjenital anomali
	Kızamıkçık	Konjenital anomali
	Zika	Konjenital anomali
	Parvovirüs B19	Hidrops fetalis

¹Bu virüslerin bulaşması tipik olarak solunum aerosoller, damlacıklar veya tükürük yoluyla olur.

²Bu virüslerin bulaşması tipik olarak kontamine yiyecek veya fekal-oral yolla olur.

³Bu virüslerin bulaşması tipik olarak enfekte bir memelinin ısırganlığıyla olur.

⁴Bu virüslerin bulaşması tipik olarak enfekte bir sivrisineğin ısırması yoluyla gerçekleşir

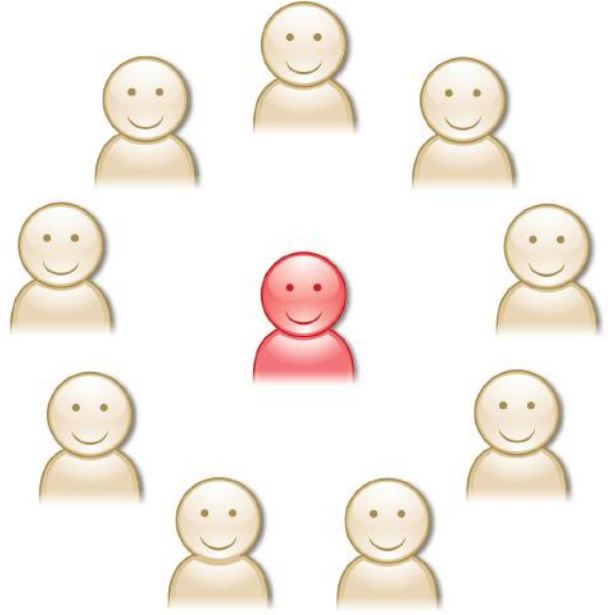
ral antijeni sadece sınıf I MHC proteinleri ile birlikte sunulduğunda tanır (Bakınız Bölüm 58). Virüsle enfekte hücreleri üç yöntemle öldürürler: (1) enfekte hücrelerin hücre zarında delikler oluşturan **perforinler** salarak; (2) hücre içeriklerini yıkan **granzimler** adı verilen proteolitik enzimleri enfekte hücreye salarak; ve (3) programlanmış hücre ölümüne (**apoptozis**) neden olan **FAS proteinini** aktive ederek.

Bütün virüs enfeksiyonları antikorları indüklemeyez. Virüs enfeksiyonu fetüste veya yenidoğan bebekte görüldüğünde viral antijenlere karşı **tolerans** gelişebilir. Toleransın gözlemlendiği model sistem farelerde lenfositik koryomenenjit (lymphocytic choriomeningitis; LCM) enfeksiyonudur. LCM virüsü yenidoğan bir fareye inoküle edilirse, virüs yaygın olarak çoğalır, ancak hayvanda hayat boyu antikor oluşmaz. Virüs immün sistemin olgunlaşması sırasında mevcut olduğu için “self” (kendi) olarak tanınır. LCM virüsü yetişkin bir fareye verilirse, antikorlar normal şekilde oluşturulur. İnsanlarda bir virüse karşı tam tolerans örneği yoktur; virüsün fetüsü enfekte ettiği konjenital rubella sendromunda bile, rubella virüsüne karşı bir miktar antikor yapılır. Buna karşılık, virüs üretimi ve yayılımı aylarca veya yıllarca devam edebilir.

Hücre-aracılı cevabın baskılanması, bazı virüsler ile enfeksiyon sırasında ortaya çıkabilir. En iyi bilinen örnek, kızamık enfeksiyonu sırasında tüberkülin deri testi reaktivitesinin kaybıdır. Sitomegalovirüs veya HIV enfeksiyonu da supresyona neden olabilir. Bazı virüsler, hücreler tarafından yapılan sınıf I ve sınıf II MHC proteinlerinin miktarını “düşürür” (azaltabilir), bu virüslerin hücre-aracılı bağışıklığı baskılaması için bir mekanizma olabilir.

2. Pasif Bağışıklık

Uygun antikorları içeren insan serumunun verilmesi, bazı virüslere maruz kalan bireyler için hızlı kısa süreli bağışıklık sağlar. Pasif terimi, önceden oluşturulmuş antikorların verilmesini ifade eder. Bu amaç için iki tip immünglobulin preparatı kullanılır. Biri spesifik bir virüse karşı yüksek titrede antikor içerir ve diğeri, daha düşük titreli antikorların heterojen bir karışımını içeren plazma donörlerinden toplanmış örnektir. Serumdaki herhangi bir virüsü ortadan kaldıran immünglobulinler, alkol fraksinasyonu ile hazırlanır. En sık kullanılan üç yüksek-titreli preparat, hepatit B, kuduz ve varisella-zoster virüslerine maruz kaldıktan sonra kullanılır. Düşük-titreli immünglobulin, başlıca hepatit



ŞEKİL 33-3 Toplum (sürü) bağışıklığı. Dokuz kişinin aşılmanması (ten rengi) bulaşmayı engelleyerek, aşılanmamış bir kişiyi (kırmızı renk) koruyabilir. Aşılanmanın %90'lık düzeyi genellikle, aşılanmamış kişiyi korumak için yeterli kabul edilir.

A'nın önlenmesi için bu enfeksiyonun hiperendemik olduğu bölgelere seyahat eden kişiler için kullanılır.

Pasif bağışıklığın iki özel örneği, IgG'nin plasenta aracılığıyla anneden fetüse aktarılması ve IgA'nın kolostrumda anneden yenidoğana geçmesini içerir.

3. Toplum (Sürü) Bağışıklığı

Sürü bağışıklığı (toplum bağışıklığı olarak da bilinir), popülasyonun diğer üyelerinin **virüsü bulaştıramamasından** dolayı bir kişinin enfeksiyondan korunmasıdır (Şekil 33-3). Sürü bağışıklığı, popülasyonun canlı, atenüe çocuk felci (polio) aşısı gibi bulaşmayı önleyen bir aşı ile aşılanmasıyla elde edilebilir, ancak, ölü çocuk felci aşısı gibi, bulaşmayı engellemeyen bir aşı (aşılanmış kişiyi hastalığa karşı korumasına rağmen) ile oluşmaz. Sürü bağışıklığının, virüslü enfeksiyonu önleyen öncelikle barsaktaki sekretuvar IgA'yı uyardığı için canlı polio aşısı ile oluşturulduğuna, böylece virüsün başkalarına bulaşmasını önlediğine dikkat ediniz. Buna ilaveten, aşısız canlı virüs aşılanmış kişide çoğalabilir ve popülasyonun diğer üyelerine yayılabilir, böylece korunan kişi sayısını artırabilir. Buna karşılık

ÖZET BİLGİLER

Interferonlar

- **Virüsler ve çift-iplikli RNA** interferonların **en güçlü indükleyicileridir**. Birçok virüs, interferonları indükler ve birçok virüs, interferonlar tarafından inhibe edilir (yani ne interferonların indüksiyonu ne de fonksiyonu spesifiktir).

- Interferonlar hücre yüzeyinde bir reseptöre bağlanarak inaktif halde bulunan ribonükleaz, protein kinaz ve oligo A sentetazın sentezi için hücreye sinyal göndererek etki gösterir. Enfekte eden virüs tarafından üretilen çift-iplikli RNA, bu proteinleri aktive eder. Interferonlar hücreye girmez ve hücre dışı virüsler üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

TABLO 35-1 Antiviral İlaçların Etkilediği Viral Replikasyon Basamakları

Viral Replikasyonun İnhibe Edildiği Basamak	Etkili Antiviral İlaçlar
Erken olaylar (giriş veya virüsün soyulması)	Amantadin, rimantadin, enfuvirtid, maraviroc, fostemsavir, ibalizumab, palivizumab
Herpesvirüslerde nükleik asit sentezi	Asiklovir, gansiklovir, valasiklovir, valgansiklovir, pensiklovir, famsiklovir, sifodovir, trifluridin, foskarnet
İnsan immün yetmezlik virüsünde (HIV) nükleik asit sentezi	Zidovudin, lamivudin, emtricitabin, didanosin, stavudin, abakavir, tenofovir, nevirapin, efavirenz, etravirin, rilpivirin, doravirin
Hepatit B virüsünde (HBV) nükleik asit sentezi	Adefovir, entekavir, lamivudin, telbivudin, tenofovir
Hepatit C virüsünde (HCV) nükleik asit sentezi	RNA polimeraz inhibitörleri: sofosbuvir, dasabuvir NS5A inhibitörleri: ledipasvir, ombitasvir, daclatasvir, elbasvir, velpatasvir, pibrentasvir
SARS-CoV-2 koronavirusunda nükleik asit sentezi	Remdesivir, molupiravir
Diğer virüslerde nükleik asit sentezi	Ribavirin
İnfluenza virüsünde viral m-RNA oluşumu için şapka çalma ("cap-snatching")	Baloksavir
HIV DNA'sını hücre DNA'ya integre eden integras	Raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, bictegravir, cabotegravir
Sitomegalovirüs tarafından prekürsör DNA'nın kesilmesi	Letermovir
Prekürsör polipeptitlerin kesilmesi	HIV proteaz inhibitörleri: sakinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, atazanavir, darunavir, lopinavir, tipranavir, fosamprenavir Hepatit C virüsü proteaz inhibitörleri: boceprevir, simeprevir, telaprevir, paritaprevir, glecaprevir, grazoprevir SARS-CoV-2 proteaz inhibitörleri: nimatrelvir + ritonavir (Paxlovid)
Viral mRNA tarafından yönetilen protein sentezi	İnterferon, fomivirsen
Kapsid fonksiyonunun inhibisyonu	Lenacapavir
İnfluenza virüsünün enfekte hücreden salınımı	Oseltamivir, zanamivir, peramivir

TABLO 35-2 Erken Olayları Engelleyen Antiviral İlaçlar

Antiviral İlaç	Etki Mekanizması	İnhibe Edilen Virüs
Amantadin, rimantadin	M2 matriks proteinini bloke ederek virüsün soyulmasını engeller.	İnfluenza virüs
Enfuvirtide	İnsan immün yetmezlik virüsünün (HIV) gp41'ne bağlanarak füzyonu inhibe eder.	HIV
Maraviroc	Hücre reseptörü CCR-5'e tutunmayı inhibe eder.	HIV
Fostemsavir	HIV zarfındaki gp120'ye bağlanarak konak hücreye tutunmayı inhibe eder	HIV
Ibalizumab	HIV'in CCR-5 ve CXCR-4 koreseptörlerine bağlanmasını engelleyen, CD4 proteinine yönelik monoklonal antikordur	
Palivizumab	Viral füzyon proteininin solunum yolu mukoza hücrelerindeki reseptöre bağlanmasını bloke eden monoklonal antikordur.	Respiratuvar sinsityal virüs

TABLO 35-3 Viral Nükleik Asit Sentezini Engelleyen Antiviral İlaçlar

Etki Mekanizması	Antiviral İlaçlar
Herpesvirüslerin DNA polimeraz enziminin inhibisyonu	Nükleozid inhibitörler: asiklovir, gansiklovir, valasiklovir, valgansiklovir, pensiklovir, famsiklovir, sifodovir, trifluridin Nonnükleozid inhibitörler: foskarnet
İnsan immün yetmezlik virüsünün (HIV) revers transkriptaz enziminin inhibisyonu	Nükleozid inhibitörler: zidovudin, lamivudin, emtricitabin, didanosin, stavudine, abakavir, tenofovir alafenamid, tenofovir disoproksil fumarat Nonnükleozid inhibitörler: nevirapin, efavirenz, etravirin, rilpivirin, doravirin
Hepatit B virüsünün revers transkriptaz enziminin inhibisyonu	Adefovir, entekavir, lamivudin, telbivudin
Hepatit C virüsünün RNA polimeraz enziminin inhibisyonu	Sofosbuvir, dasabuvir
Hepatit C virüsünün NS5A proteininin inhibisyonu	Ledipasvir, ombitasvir, daklatasvir, elbasvir, velpatasvir, pibrentasvir
SARS-CoV-2 koronavirus nükleik asit sentezinin inhibisyonu	Remdesivir, molnupiravir
Diğer virüslerin nükleik asit sentezinin inhibisyonu	Ribavirin
İnfluenza virüsünün viral mRNA sentezi için gerekli olan "cap-snatching" basamağının inhibisyonu	Baloksavir



ŞEKİL 37-4 Herpes genitalis—Herpes simpleks virüs tip 2'nin neden olduğu penis gövdesi üzerindeki veziküllere dikkat edin (Used with permission from Jack Resneck, Sr., MD.)

sürelidir. Primer enfeksiyonlarda ateş ve inguinal adenopati bulunur.

Enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir (örn. pek çok kişide hastalık hikayesi olmadan HSV-2 antikoru bulunmaktadır). Belirtisiz enfeksiyonlar hem erkek (prostat veya üretrada) hem kadında (servikste) görülür ve başkaları için bir enfeksiyon kaynağı olabilir. Asemptomatik enfeksiyonu olanlardan sporadik olarak virüs saçılımı olur ve bu durum diğer kişiler için enfeksiyon kaynağı olabilir.

Herpes genitalis vakalarının yaklaşık %80-90'ı HSV-2'den kaynaklanır. Geriye kalanlar oral-genital temas sonucu HSV-1 tarafından oluşturulur. Bunun klinik önemi, HSV-2 lezyonları için baskılayıcı kemoprofilaksinin düşünülmesi gerektiğidir, çünkü HSV-2'nin neden olduğu lezyonların, HSV-1'in neden olduğu lezyonlardan daha fazla tekrarlama eğilimi vardır. Hastaların yaklaşık %70'inde primer HSV-2 enfeksiyonundan sonraki bir yıl içinde nüks olacaktır. Genital herpesli tipik hastada her yıl dört ila beş nüks görülürken, HSV-1 enfeksiyonlu tipik hastada sadece bir nüks görülür.

(2) **Neonatal herpes** esas olarak doğum kanalındaki veziküler lezyonlara temasla gelişir. Bazı olgularda görünür lezyonların yokluğuna karşın HSV-2 doğum kanalına yayılmaktadır (asemptomatik yayılım) ve doğum sırasında bebeği enfekte edebilir. Gebeliğin üçüncü trimesterinde primer HSV-2 enfeksiyonu edinen kadınlar, semptomatik neonatal herpesli bir yenidoğan doğurma oranının en yüksek olduğu gruptur.

Neonatal herpes, şiddetli hastalıktan (yaygın lezyonlar veya ensefalit) daha hafif lokal lezyonlara, asemptomatik

enfeksiyonlara kadar değişen tablolar gösterir. Aktif lezyonu veya pozitif viral kültürü olan kadınlarda sezaryen uygulanarak neonatal hastalık önlenabilir. Doğumu takiben bebeği tutan bakıcılardan bulaşan hem HSV-1 hem de HSV-2 ciddi yenidoğan enfeksiyonlarına neden olabilir. Neonatal enfeksiyonlar ile ilişkili olmalarına rağmen ne HSV-1 ne de HSV-2 önemli konjenital anomaliye neden olmaz.

Annenin, tekrarlayan bir enfeksiyondan ziyade primer herpes enfeksiyonu geçirmesi durumunda ciddi yenidoğan enfeksiyonu gelişmesinin daha olası olmasının iki nedeni vardır: (1) primer enfeksiyonda oluşan virüs miktarı sekonder enfeksiyondakine göre çok daha fazladır ve (2) daha önce enfekte olmuş anneler plasentadan IgG aktarabilir ve bu da yenidoğanı şiddetli yaygın enfeksiyondan koruyabilir.

(3) HSV-2'nin neden olduğu aseptik menenjit genel olarak hafif, kendini sınırlayan bir hastalık olup çok az sekel bırakır.

Hem HSV-1 hem de HSV-2 enfeksiyonları, eritema multiforme ile ilişkilidir. Eritema multiforme döküntüsü, kırmızı renkli bir halka ("hedef" veya "boğa gözü" lezyonu) dışında normal bir cilt halkası ile çevrili merkezi bir kırmızı alan olarak görülür. Lezyonlar tipik olarak maküler veya papülerdir ve gövde, ellerle ayaklar üzerinde simetrik olarak görülür. Döküntünün, HSV antijenlerinin varlığına karşı immün aracılı bir reaksiyon olduğu düşünülmektedir. Asiklovir, muhtemelen HSV antijenlerinin miktarını azaltarak tekrarlayan eritema multiforme ataklarının önlenmesinde faydalıdır. Birçok ilaç, özellikle antimikrobiyal ilaçlar arasında sülfonamidler, yaygın olarak eritema multiformeye neden olurlar. Diğer önde gelen enfeksiyöz nedenler *Mycoplasma pneumoniae* ve Hepatit B virüsü ve hepatit C virüsü gibi virüslerdir.

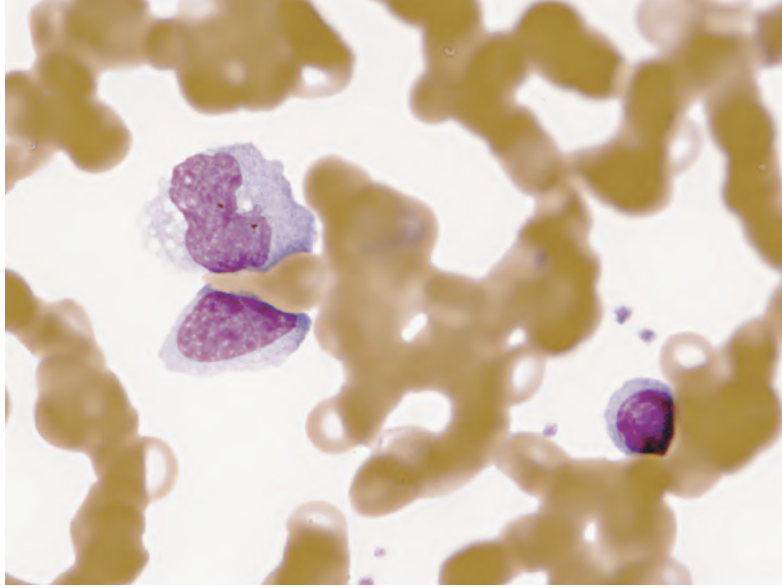
Eritema multiforme major, **Stevens-Johnson sendromu** olarak da bilinir, ateş, eroziv oral lezyonlar ve yaygın deskuamasyonla giden cilt lezyonları ile karakterizedir. Stevens-Johnson sendromunun en sık enfeksiyöz etkeni *Mycoplasma pneumoniae*'dir.

Laboratuvar Tanı

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR, NAAT) testi ve viral kültür tipik olarak tanı için kullanılır. Viral DNA için PCR (NAAT) testi, viral kültürden daha hızlı ve duyarlıdır ve HSV-1 enfeksiyonunu HSV-2'den hızlı bir şekilde ayırt edebilir.

Viral kültürde tipik sitopatik etki 1-3 günde görülür ve daha sonra enfekte hücrelerin floresan antikorla boyanması veya virüse spesifik glikoproteinlerin enzimli immün deney (ELISA) ile saptanması ile virüs tanımlanır. HSV-1, HSV-2'den ELISA testinde glikoprotein G'ye karşı oluşturulmuş monoklonal antikorlar kullanılarak ayırt edilebilir.

Cilt lezyonlarından hızlı bir ön tanı **Tzanck yayması** ile yapılabilir, bu yaymada vezikül tabanından alınan hücreler Giemsa ile boyanmaktadır. Çok çekirdekli dev hücrelerin varlığı herpesvirüs enfeksiyonunu düşündürür (Bkz. Şekil 37-2). Ek olarak, herpes virüsü ile enfekte olmuş hücreleri direkt floresan antikor (DFA) testi ile saptamak için cilt lezyonlarından alınan veziküler sıvı kullanılabilir.



ŞEKİL 37–9 Enfeksiyöz mononükleozda atipik lenfositler—sol tarafta genişlemiş nükleuslu ve bol sitoplazmaya sahip iki atipik lenfosit dikkat edin. Sağ taraftaki lenfosit normal görünüyor. (Reproduced with permission from Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL et al: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2008.)

Kanserle İlişkisi

EBV enfeksiyonu lenfoid kökenli kanserlerle ilişkilidir: Afrikalı çocuklarda **Burkitt lenfoma**, Çin toplumunda diğer B hücreli lenfomalar ve nazofaringeal karsinom, Amerika Birleşik Devletleri'nde timik karsinom. EBV enfeksiyonunun Burkitt lenfoma ile ilişkisinin ilk kanıtı, kültürdeki lenfoma hücrelerinde EBV'nin üretilmesi olmuştur. Aslında, EBV'nin Epstein ve Barr tarafından 1964'te keşfedilmesi böyle olmuştur. Nazofaringeal ve timik karsinom hücrelerinde EBV DNA ve EBNA'nın bulunması ek kanıtlar içinde yer alır. EBV, in vitro olarak B lenfositlerinde malign transformasyona neden olabilir.

Burkitt lenfomada, onkogeneze, **c-myc onkojeninin** bir immünglobulin gen promotörüne komşu bir bölgeye **translokasyonunun** bir fonksiyonudur. Bu, güçlü bir onkoprotein olan c-myc proteininin sentezini artırır. C-myc proteini, hücre döngüsünü aktive eden kinazların sentezini artıran bir transkripsiyonel düzenleyicidir.

İNSAN HERPESVİRÜSÜ 6

HHV-6, roseola infantum'un (ekzantem subitum olarak da bilinir) nedenidir. Roseola, küçük çocuklarda sık görülen bir hastalıktır ve Önemli Çocukluk Çağı Virüsleri ile ilgili Bölüm 39'da daha ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

HHV-6 lenfotropiktir ve hem T hem de B hücrelerini enfekte eder. Bu hücreler içinde latent kalır ancak immün yetmezliği olan hastalarda yeniden aktive olabilir ve pnömoni, ensefalit veya hepatite neden olabilir. Kök hücre nakli yapılan hastalarda ensefalitin en yaygın nedenlerinden biridir. HHV-6'nın birçok virolojik ve klinik özelliği,

herpesvirüs ailesinin bir başka üyesi olan CMV'ninkilere benzer.

İNSAN HERPESVİRÜSÜ 8 (KAPOSI SARKOMA-İLİŞKİLİ HERPESVİRÜS)

Hastalıklar

KSHV olarak da bilinen insan herpes virüsü 8 (HHV-8) KS'ye neden olur. KS, HIV ile enfekte kişilerde en sık görülen kanserlerden biridir. HHV-8 ayrıca primer efüzyon lenfomasına ve multimerik Castleman hastalığına da neden olur. HIV ile koenfekte olanlarda Enflamatuvar Siten Sendromuna neden olabilir.

Önemli Özellikleri

Herpesvirüs ailesinin bir üyesi olan HHV-8, doğrusal, çift iplikli DNA genomuna sahip zarflı bir virüstür. Latent olarak enfekte olmuş malign KS hücrelerinde genom genellikle sirkülerdir ve epizomaldır, yani hücresel DNA'ya entegre değildir.

DNA analizine göre HHV-8, HSV ve VZV gibi nörotropik herpesvirüslerden çok lenfotropik herpesvirüslere (örn. EBV) benzemektedir. HHV-8'in elektron mikroskopik görünümü diğer herpesvirüslerden ayırt edilemez.

HHV-8 genomu insan genomundan "korsanlaştırılmış" genler içerir. Bunlar arasında siklin D, interlökin-6 için hücresel genlerin viral homologları ve interferon sentezini inhibe eden bir interferon düzenleyici protein bulunmaktadır.

Gam) de mevcuttur. Nozokomiyal salgınlar el yıkama ve eldiven kullanımı ile denetim altına alınabilir.

İNSAN METAPNÖMOVİRÜSÜ

İnsan metapnömovirüsü (HMPV) ilk kez 2001 yılında, Hollanda'da küçük çocuklarda ciddi bronşiyolit ve pnömoni etkeni olarak tanımlanmıştır. Paramiksovirus ailesinin üyesi olduğundan zarflı, tek iplikli, segmentsiz, negatif polariteli RNA genomuna sahip virüslerdir. Yüzeyindeki spike'lardan biri olan füzyon proteini ile enfekte ettiği solunum yolları dokusunda çok çekirdekli dev hücrelerin oluşmasına neden olur. Füzyon proteini virüsün hücreye tutunmasına neden olur ve füzyon proteinine karşı antikor gelişmesi enfeksiyondan koruyucu etkiye sahiptir. HMPV'nin iki genotipi ve birkaç alt tipi bulunmaktadır.

Oluşturduğu solunum yolu hastalıkları, respiratuvar sinsi viral virüsün (yine bir paramiksovirus) oluşturduğu gibi hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan bronşiyolit ve pnömoniyeye kadar benzerlik göstermektedir. Ateş, nezle, hışıltılı solunum ve öksürük en sık semptomlarıdır. Serolojik çalışmalar, beş yaşına dek çocukların büyük çoğunluğunun enfekte olduğunu göstermektedir. Bağışıklık tam gelişmediği için antikor varlığına rağmen tekrarlayan enfeksiyonlar görülür.

Laboratuvar tanısı solunum yolu örneklerinden viral RNA'nın PCR ile saptanmasına dayanır. Destekleyici tedavi uygulanır. Etkili bir antiviral ilacı ya da aşısı yoktur.

KORONAVİRÜS

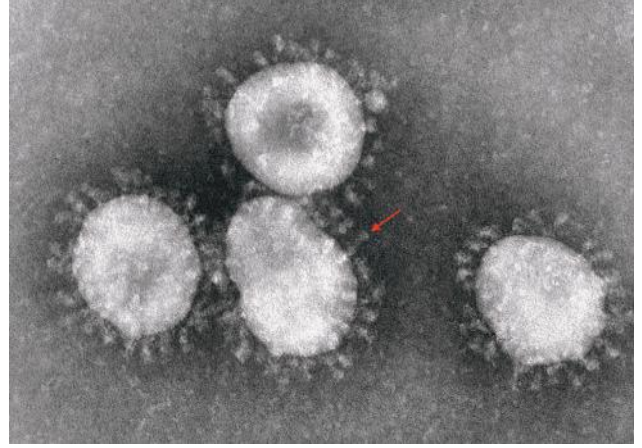
Hastalıklar

Koronavirüsler, sıklık olarak belki rinovirüslerden sonra ikinci sırada yer alan soğuk algınlığının önemli etkenleridir. 2002 yılında atipik bir pnömoni tablosu olan ve ciddi akut solunum yolu sendromu (severe acute respiratory syndrome - SARS) adı verilen yeni bir hastalık ortaya çıkmıştır. 2012'de ise Ortadoğu bölgesinde yine ciddi pnömoniyeye neden olan Ortadoğu solunum sendromu (Middle East respiratory syndrome - MERS) adı verilen yeni bir tablo ortaya çıkmıştır. Bu pnömonilerin etkeni sırasıyla SARS koronavirüsü (CoV-SARS) ve MERS koronavirüsü (CoV-MERS) olarak tanımlanmıştır.

Aralık 2019'da Wuhan, Çin'de yeni bir koronavirüsün etkeni olduğu pnömoni salgını bildirilmiştir. Günümüzde SARS-CoV-2 olarak isimlendirilen bu virüs tüm dünyada pandemi oluşturmuştur. Bu virüs aşağıda ayrı bir bölümde açıklanacaktır.

Önemli Özellikler

Koronavirüsler segmentsiz, tek iplikli, pozitif polariteli RNA genomuna sahiptir (bkz. Tablo 38-2). Sarmal nükleokapsidi olan zarflı virüslerdir. Virion polimerazı yoktur. Elektron mikroskobunda, zarf üzerindeki künt spike'ların dizilimi virüse taç (corona) (halo) görünümü verir (bkz. Şekil 38-4). Koronavirüsün kesit modeli Şekil 38-5'de gösterilmiştir. Yüzeydeki spike proteinlerine ve viriyon içinde kıvrılmış RNA genomuna dikkat edilmelidir.



ŞEKİL 38-4 Koronavirüsün elektron mikroskop ile görüntüsü. Virion zarfından dışarı uzanan ve taç (halo) görüntüsü veren spike'lara dikkat ediniz. Ok tek bir spike proteinini göstermektedir. (Used with permission from Dr. Fred Murphy and Dr. Sylvia Whitfield, Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention.)

Dördü soğuk algınlığı gibi üst solunum yolları enfeksiyonuna yol açan serotipler olmak üzere insan koronavirüslerinin yedi serotipi bulunmaktadır. Diğer üç serotip pnömoni gibi alt solunum yollarında enfeksiyon oluşturmaktadır. Pnömoni oluşturan koronavirüsler SARS-CoV, SARS-CoV-2 ve MERS-CoV'dur. Bu üç virüsün viral spike proteinlerinin antijenitesi birbirinden farklıdır. Soğuk algınlığına neden olan kökenlerin antijenitesi göreceli olarak sabittir. Ancak, pandemi sırasında SARS-CoV-2'nin antijenik varyantları dikkat çekici düzeyde hastalık etkeni olmuşlardır.

SARS-CoV ve SARS-CoV-2, insan hücre yüzeyinde reseptör olarak anjiyotensin konverting enzim 2'yi (ACE-2) kullanır. Diğer koronavirüsler hücre yüzeyinde farklı peptitleri reseptör olarak kullanılmaktadırlar.

Replikasyon Döngüsünün Özeti

Replikasyon döngüsü virüsün yüzey spike proteini ile hücre yüzeyinde genellikle ACE-2 proteini olan reseptöre bağlanması ile başlar. Hücre yüzeyinde bulunan bir proteaz tarafından viral spike proteini kesilerek bir füzyon proteininin oluşması ve virüsün soyulmasının gerçekleşeceği sitoplazmaya girmesi gerçekleştirilir. Pozitif iplikli genom, virüs tarafından kodlanan proteaz tarafından kesilecek ve fonksiyonel viral proteinlere dönüştürülecek iki büyük polipeptide çevrilir. Bu proteinlerden birisi, yeni genomları ve progeni virüslerin yapısal proteinlerini oluşturacak mRNA'ları sentezleyecek RNA polimerazdır. mRNA'lar koronavirüslerin karakteristik bir özelliği olan bir grup "yuvalanmış" ("nested") RNA oluştururlar. Virüs toplanarak zarfını endoplazmik retikulumdan alır. Replikasyon, sitoplazmada gerçekleşmektedir.

Bulaşma Yolu ve Epidemiyoloji

Koronavirüsler asıl olarak hapsirme ve öksürme ile solunum yoluyla bulaşır. Kontamine yüzeylere el teması ile de bulaşabilir. Soğuk algınlığı koronavirüsleri ile enfeksiyon tüm dünyada yaşamın erken döneminde görüldüğünden çocukların yarısından çoğunda antikor bulunur.

tezlenene benzer bir poliprotein yapılmaz. Helikal nükleo-kapsid bir araya getirilir, matriks proteini zarfla etkileşime aracılık eder ve virüs hücre zarından tomurcuklanarak salınır.

Bulaşma ve Epidemiyoloji

Kızamık virüsü, hem prodromal dönemde hem de döküntü ortaya çıktıktan sonraki birkaç gün boyunca öksürme ve hapşırma ile üretilen solunum damlacıkları yoluyla bulaşır. Kızamık dünya çapında, genellikle her 2 ila 3 yılda bir duyarlı çocukların sayısı yüksek bir seviyeye ulaştığında salgınlar seyreder. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) dünya çapında her yıl 7 milyon kızamık vakası olduğunu tahmin ediyor.

2000 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) kızamığın Amerika Birleşik Devletleri'nden elimine edildiğini açıkladı. Eliminasyon, Amerika Birleşik Devletleri'nde sürekli bulaşmanın artık gerçekleşmediği anlamına geliyordu. Bununla birlikte, yurtdışından edinilen vakalar (import vakalar) ardından küçük salgınlar meydana gelmeye devam etmektedir. 2016 yılında kızamığın Batı Yarımküre'den eradike edildiği bildirildi.

Kızamık atak hızı en yüksek olan viral hastalıklardan biridir; çoğu çocuk maruziyet sonucu klinik hastalığa yakalanır. Bu virüs, 1800'lü yıllarda Hawaii Adaları sakinleri gibi kızamık geçirmemiş bir nüfusa bulaştığında, yıkıcı salgınlar meydana gelir.

Kızamık, özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki yetersiz beslenen çocuklarda, beslenmesi iyi çocuklara göre çok daha ciddi bir hastalık tablosuna neden olur. **A vitamini eksikliği** bu bağlamda özellikle önemlidir ve bu vitaminin takviyesi kızamığın şiddetini büyük ölçüde azaltır. Hücrel bağışıklık yetmezliği olan hastalar (örneğin, edinilmiş bağışıklık yetmezlik sendromu [AIDS] hastaları) kızamığa yakalandıklarında ciddi, hayatı tehdit eden bir hastalık şeklinde seyredebilir.

Patogenez ve Bağışıklık

Virüs üst solunum yolunu kaplayan epitel hücrelerini enfekte ettikten sonra kan dolaşımına geçer ve retikuloendotelial hücreleri enfekte ederek bu hücrelerde tekrar replike olur. Daha sonra kan yoluyla cilde yayılır. Döküntüye öncelikle sitotoksik T hücrelerinin ciltteki kızamık virüsü ile enfekte olmuş vasküler endotelial hücrelere saldırması neden olur. Antikor aracılı vaskülit de rol oynayabilir. Döküntüler ortaya çıktıktan kısa bir süre sonra hasta artık virüsü başkalarına bulaştıramaz. Zarf üzerindeki füzyon proteininin bir sonucu olarak oluşan **çok çekirdekli dev hücreler** karakteristik lezyonlardır.

Hastalığı geçiren bireylerde, **yaşam boyu bağışıklık** gelişir. Nötralizan antikorlar viriyon yüzeyindeki hemagglütinin antijenine karşı gelişir. Viremik aşamada virüsü nötralize etmede IgG antikorları rol oynayabilse de, hücrel bağışıklık daha önemlidir. Hücrel bağışıklığın önemi, agamaglobulinemik çocukların normal bir hastalık seyrine sahip olmaları, daha sonra bağışıklık kazanmaları ve

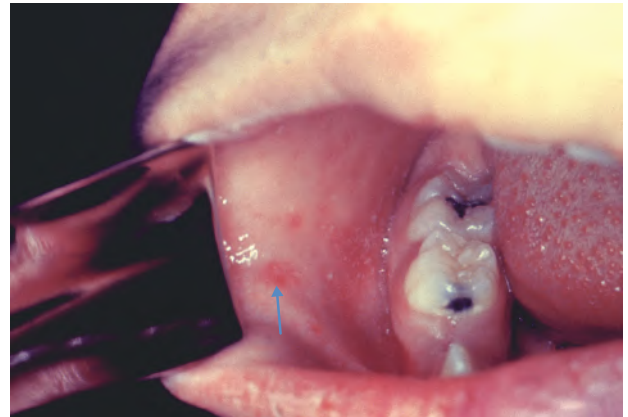
aşılama ile korunmaları ile gösterilmiştir. Maternal antikorlar plasentadan geçer ve bebekler yaşamın ilk 6 ayında korunur.

Kızamık virüsü ile enfeksiyon, *Mycobacterium tuberculosis* gibi hücre içi mikroorganizmalara karşı **hücrel bağışıklığı geçici olarak baskılayabilir**, bu da saflaştırılmış protein türevi (PPD) cilt testi reaktivitesinin kaybına, latent mikroorganizmaların reaktivasyonuna ve klinik hastalığa yol açabilir. Bu olağandışı bulgu için önerilen mekanizma, kızamık virüsünün insan makrofajlarının yüzeyindeki reseptörüne (CD46) bağlandığında, hücrel bağışıklığın oluşması için gerekli olan interlökin-12 (IL-12) üretiminin baskılanmasıdır.

Klinik Bulgular

On ila 14 günlük bir kuluçka döneminden sonra, ateş, konjonktivit, burun akıntısı ve öksürük ile karakterize prodromal faz görülür. **Koplik lekeleri** döküntüden birkaç gün önce ortaya çıkar ve tanı koydurucudur. Yanak mukozası üzerinde, merkezi beyaz bir nokta olan parlak kırmızı lezyonlardır (Şekil 39-1). Birkaç gün sonra, yüzde başlayan makülopapüler döküntüler, avuç içi ve tabanlar da dahil olmak üzere yavaş yavaş vücuttan aşağıya alt ekstremitelere doğru ilerler (Şekil 39-2'ye Tablo 39-2). Döküntü birkaç gün sonra kahverengimsi bir renk alır.

Kızamığın komplikasyonları oldukça şiddetli olabilir. Ensefalit 1000 kızamık vakasında 1 oranında ortaya çıkar. Ensefalitte mortalite oranı %10'dur, vakaların %40'ında sağırılık ve mental retardasyon gibi kalıcı sekeller vardır. Ek olarak, hem primer kızamık (dev hücreli) pnömonisi hem de ikincil bakteriyel pnömoni meydana gelir. Bakteriyel otitis media oldukça yaygındır. Subakut sklerozan panensefalit (SSPE), kızamıktan birkaç yıl sonra ortaya çıkan merkezi sinir sisteminin nadir, ölümcül bir hastalıdır (bkz. Bölüm 44).



ŞEKİL 39-1 Kızamık Koplik lekeleri - mavi ok, yanak mukozası üzerinde beyaz merkezi olan birkaç eritematik lezyondan birine işaret ediyor. (Reproduced with permission from the Centers for Disease Control and Prevention.)

TABLO 41-3 Hepatit Virüslerinin Klinik Özellikleri

Virüs	Bulaşma şekli	Kronik taşıyıcılık	Genellikle Tanı İçin Kullanılan Laboratuvar Testi	Mevcut Aşı	İmmünglobulinlerin kullanımı
HAV	Fekal-oral	Hayır	IgM HAV	Evet	Evet
HBV	Kan, cinsel, doğumda	Evet	HBsAg, HBsAb, IgM HBcAb	Evet	Evet
HCV	Kan, cinsel ¹	Evet	HCV Ab	Hayır	Hayır
HDV	Kan, cinsel ¹	Evet	Ab'den delta Ag'ye	Hayır ¹	Hayır
HEV	Fekal-oral	Hayır	Yok	Hayır	Hayır

Ab = antikor; Ag = antijen.

¹Cinsel yolla bulaşma olası görünmekle birlikte yeterince belgelenmemiştir.²HBV aşısı HDV'ye karşı koruma sağlar.

ruma sağlamak için pasif bağışıklama (daha sonra anlatılmaktadır) ve uzun süreli koruma sağlamak için aşı yapılmalıdır. Bu **pasif-aktif bağışıklamaya** bir örnektir.

Birçok yetişkinin HAV'a karşı antikorları olduğundan, aşı yapılmadan önce antikorların mevcut olup olmadığı'nın belirlenmesi uygun maliyetli olabilir. Aşı, maruziyetten sonraki 2 hafta içinde yapılırsa profilakside de etkilidir. Hem HAV hem de HBV'ye karşı bağışıklık kazandıran Twinrix adlı bir karma aşı mevcuttur. Twinrix, bireysel HAV ve HBV aşılarıyla aynı immünojenleri içerir.

Enfeksiyondan önce veya maruziyetten sonraki 14 gün içinde immün serum globulin ile **pasif bağışıklama** hastalığı önleyebilir veya hafifletebilir. Uygun hijyen kurallarına uyulması (örn. kanalizasyon atığı boşaltılması ve bağırsak hareketlerinden sonra ellerin yıkanması) büyük önem taşımaktadır.

HEPATİT B VİRÜSÜ (HBV)

Hastalık

Hepatit B virüsü, hepatit B'ye neden olur.

Önemli Özellikler

Hepatit B virüsü, hepadnavirüs ailesinin bir üyesidir. **Kısmen çift iplikli çembersel DNA** genomu içeren iko-sahedral nükleokapsid çekirdeğine sahip 42 nm **zarflı** bir viriyondur¹ (Şekil 41-1 ve Tablo 41-2).

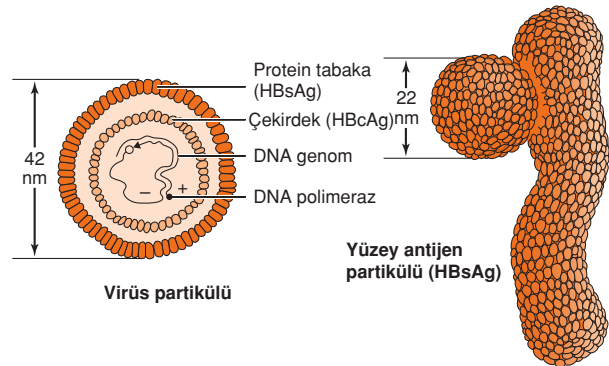
Zarf, laboratuvar tanı ve bağışıklama için önemli olan yüzey antijeni (HBsAg) adı verilen bir protein içerir²

Çekirdekte bir **DNA polimerazı** bulunur. Genom, beş proteini kodlayan dört gen (dört açık okuma çerçevesi) içerir; yani, S geni yüzey antijenini, C geni çekirdek antijeni ile e antijenini, P geni polimerazı ve X geni X proteinini (HBx) kodlar. HBx, viral RNA transkripsiyonunun bir

aktivatörüdür ve p53 tümör baskılayıcı proteinini inaktive edebildiği için onkogeneze dahil olabilir (bkz. Bölüm 43). DNA polimeraz hem RNA'ya bağımlı (reverse transkriptaz) hem de DNA'ya bağımlı aktiviteye sahiptir.

Bir hastanın serumunun elektron mikroskobu üç farklı tipte partikül ortaya çıkarır: birkaç 42 nm viriyon, çok sayıda 22 nm **sferik** ve yüzey antijeninden oluşan 22 nm genişliğinde uzun **filamentler** (Şekil 41-2). HBV, hastanın kanında bu sferikleri ve filamentleri bu kadar çok sayıda üreten tek insan virüsüdür. Filamentlerin ve küçük sferiklerin viriyonlara oranı 1000:1'dir.

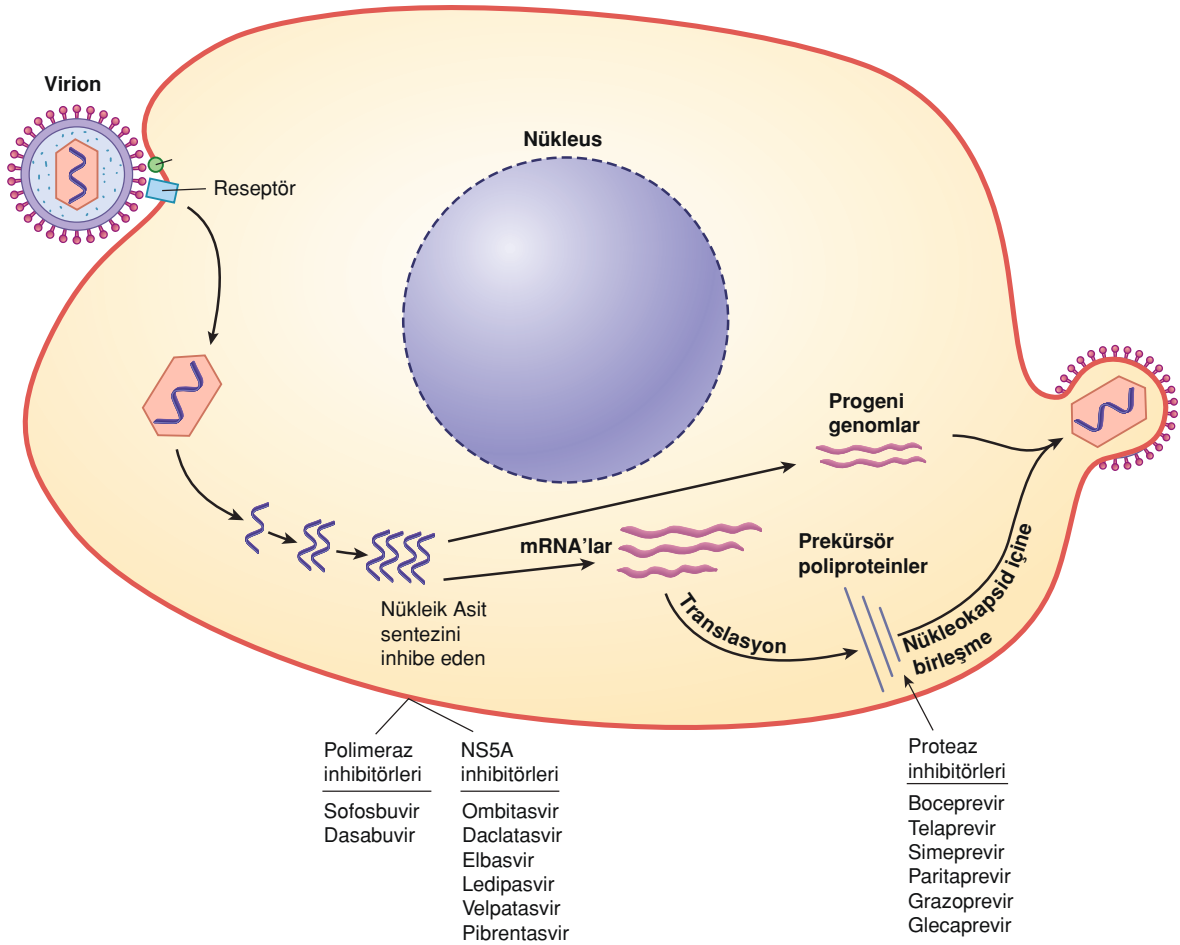
HBsAg'ye ek olarak, virüsün çekirdeğinde bulunan iki önemli antijen daha vardır: **çekirdek antijeni** (HBcAg) ve **e antijeni** (HBeAg). Çekirdek antijeni, adından da anlaşılacağı gibi, viriyonun çekirdeğini oluşturan nükleokapsid proteininde bulunur. E antijeni, endoplazmik retikulumdan geçiş sırasında çekirdek proteininin proteolitik olarak parçalanmasıyla üretilir. E antijeni çözünür ve enfekte hücrelerden kana salınır. E antijeni, **bulaşıcılığın** önemli bir göstergesidir.



ŞEKİL 41-1 Hepatit B virüsü (HBV). **Sol:** HBV viriyonunun kesiti. **Sağ:** Sadece hepatit B yüzey antijeninden oluşan 22 nm sferikler ve filamentler. Sferiklerde ve filamentlerde viral DNA olmadığından, bulaşıcı değildirler. (Reproduced with permission from Ryan K: Sherris Medical Microbiology, 3rd ed. New York, NY: McGraw Hill; 1994.)

¹Ayrıca Dane parçacığı olarak da bilinir (ilk olarak viriyonun elektron mikroskobu görüntülerini yayınlayan bilim insanının adını almıştır).

²HBsAg, ilk olarak bir Avustralyalı yerlinin serumunda bulunduğu için Avustralya antijeni olarak biliniyordu.



ŞEKİL 41-5 Kronik hepatit C enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçların etki bölgesi.

Tedavi

Akut hepatit C'nin peginterferon alfa ile tedavisi, kronik taşıyıcı haline gelen hasta sayısını önemli ölçüde azaltmaktadır. Genotip-1 HCV ile akut hepatit C enfeksiyonu için artık ledipasvir ve sofosbuvirden oluşan oral bir rejim kullanılmaktadır.

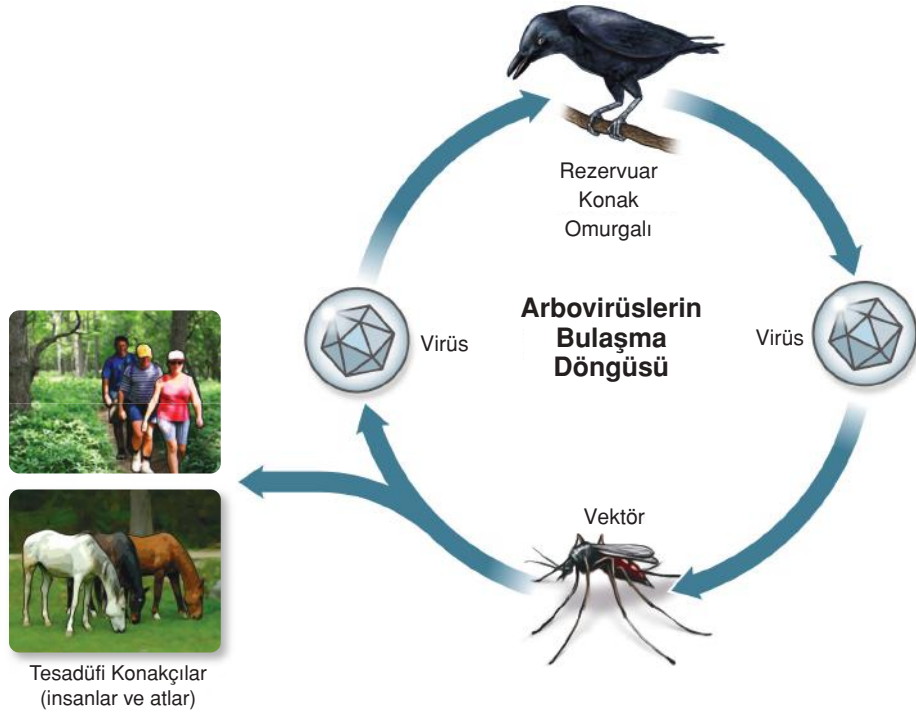
Kronik hepatit C için tercih edilen tedavi, üç sınıftan ilaçların bir kombinasyonudur: RNA polimeraz inhibitörleri, NS5A inhibitörleri ve proteaz inhibitörleri (Şekil 41-5 ve Tablo 41-6). Bu ilaçlar ağız yoluyla uygulanır; bu da genellikle parenteral olarak uygulanan ve önemli yan etkileri olan pegile interferon alfa içeren önceki rejimlerdeki ilaçlara göre bir gelişmedir.

Şu anda mevcut olan kombinasyonlar Tablo 41-7'de açıklanmaktadır. Bu ilaç kombinasyonlarının HCV'nin belirli genotiplerine karşı daha etkili olduğunu, ancak bazı ilaç kombinasyonlarının başlıca altı genotipin hepsine karşı etkili olduğunu hatırlayalım. Bu çeşitli ilaç kombinasyonları kronik hepatit C için bir "tedavi" olasılığı sunmaktadır.

Kronik HCV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan bu ilaçların önemli bir yan etkisi HBV enfeksiyonunun yeniden aktive olmasıdır. HBV'nin reaktivasyon mekanizması bilinmemektedir.

TABLO 41-6 Kronik HCV Enfeksiyonu için Oral İlaçlar

İlaç Sınıfı	İlaç Adı	Etki Mekanizması
RNA polimeraz inhibitörü	Sofosbuvir	Genom RNA sentezini inhibe eder; nükleozid (üridin) analogu; zincir sonlandırıcı ilaç
RNA polimeraz inhibitörü	Dasabuvir	Genom RNA sentezini inhibe eder; nükleozid olmayan inhibitör
NS5A inhibitörü	Ledipasvir	RNA genom sentezinin inhibisyonu; RNA polimeraz aktivitesi için kofaktör olan NS5A proteininin aktivitesinin önlenmesi
Proteaz inhibitörü	Boceprevir Simeprevir Telaprevir Paritaprevir Grazoprevir Glecaprevir Voxilaprevir	Prekürsör polipeptidin bölünmesini inhibe eder; fonksiyonel HCV yapısal ve yapısal olmayan proteinlerinin üretimini engeller



ŞEKİL 42-1 Arbovirüs bulaşma siklusu. Arbovirüslerin tipik siklusu omurgalı rezervuar konak (genellikle bir kuş) ile vektörler (genellikle bir sivrisinek) arasında meydana gelir. Enfekte vektörler, vektöre enfeksiyöz dozu aktarabilecek kadar yüksek ve uzun viremiye sahip olmadığı için son konak olan insanlar ve atlar gibi diğer konakları da ısırabilir. (Reproduced from Centers for Disease Control and Prevention.)

çok kuş, özellikle kargalar ölmüştür. Sivrisinek kontrolü için kullanılan karışımların bölge çapında yaygın bir alana püskürtülmesiyle ve soğuk havaların da başlamasıyla birlikte hiçbir insan vakası meydana gelmemiştir. WNV'nin ABD'ye nasıl girdiği tam olarak bilinmiyor, ancak enfekte bir gezgin veya uçakla getirilen enfekte bir sivrisinek muhtemel bir kaynak gibi görünüyor.

Sonraki yıllarda, virüs Amerika Birleşik Devletleri'nde batıya doğru ilerledikçe, yüzlerce hatta binlerce kişiyi etkileyen Batı Nil Ensefaliti salgınları meydana geldi. Örneğin, 2012'de, 3142 vaka bildirildi ve 134 ölüm gerçekleşti. Her yıl, Batı Nil virüsü Amerika Birleşik Devletleri'nde sivrisinek kaynaklı ensefalit sebebiyle çok fazla sayıda ölümlere neden olmaktadır.

WNV, St. Louis Ensefalit (SLE) virüsüyle aynı antijenik grupta sınıflandırılan bir flavivirüstür. Afrika'da endemik seyrederek ancak Avrupa ve Asya'nın bazı bölgelerinde de ensefalite neden olmuştur. Özellikle *Culex* türleri olmak üzere sivrisineklerle bulaşan virüsün ana rezervuarı vahşi kuşlardır. İnsan son konaktır. Virüsün organ nakli yoluyla da bulaştığı bildirilmiştir.

En önemli klinik tablo, tipik olarak 60 yaş üstü kişilerde menenjit belirtisi olan ya da olmayan ensefalit tablosudur. Enfeksiyonların yaklaşık %1'inde ensefalit görülür; vakaların yaklaşık %20'sinde ensefalit olmadan ateş ve baş ağrısı gibi bulgular gözlenir (Batı Nil ateşi olarak adlandırılır) ve enfeksiyonların yaklaşık %80'i ise asemptomatik seyreder.

Laboratuvar tanısı genellikle omurilik sıvısında veya kanda immünglobulin (Ig) M antikorlarının saptanma-

siyla yapılır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tabanlı testler de mevcuttur. İnsanlar için antiviral tedavi veya aşı mevcut değildir. Kan yoluyla bulaşmayı önlemek için, kan bankalarına bağışlanan kanın, virüse özgü nükleik asit problemleri kullanarak WNV varlığı açısından taranması gerekmektedir.

Doğu At Ensefalit Virüsü (Eastern Equine Encephalitis Virus)

Tablo 42-2'de listelenen ensefalit yapan virüslerden doğu at ensefalit (EEE) virüsü çok şiddetli hastalıklara neden olmakta ve oldukça yüksek ölüm oranıyla seyretmektedir (yaklaşık %50). Doğal ortamında virüs, Atlantik ve Körfez Kıyısındaki eyaletlerde küçük vahşi kuşlar arasında uçuşan bataklik sivrisineği olan özellikle *Culiseta* ile bulaşır. *Aedes* sivrisinek türlerinin virüsü **vahşi kuş rezervuarından** özellikle **son konaklar olan atlara ve insanlara** bulaştırdığından şüphelenilmektedir. ABD'nde EEE virüsünün neden olduğu insan ensefalit vakaları genellikle her yıl sıfırdan dörde kadar değişen sayılarda seyrederek, ancak bazen yüzlerce vakayı içeren salgınlar da meydana gelebilir. Subklinik enfeksiyonlar, belirgin vakalardan daha fazla gözlenmektedir.

Ensefalit, şiddetli baş ağrısı, mide bulantısı, kusma ve ateşin aniden başlamasıyla karakterizedir. Kafa karışıklığı ve uyuşukluk gibi zihinsel durum değişiklikleri meydana gelebilir. Ense sertliği, nöbetler ve koma ile birlikte hızla ilerleyen ve kötüye giden bir süreç gelişebilir. Hasta hayatta kalırsa, merkezi sinir sistemi sekelleri genellikle ağırdır. Enfeksiyondan sonraki bağışıklık ömür boyu sürer.

İnsan kuduzu, Amerika Birleşik Devletleri'nde «ısırılma olmayan» maruziyetler olarak adlandırılan hiç ısırılmamış bireylerde de meydana gelmiştir. Bu tür bulaşmanın en önemli örneği, kuduz virüsü içeren yarasa salgılarına aerosol yolla maruz kalmaktır. Nadir de olsa bir diğer örnek ise, teşhis edilmemiş kuduzdan ölen hastalardan alınan kornea nakilleriyle bulaşmadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 10'dan daha az kuduz vakası görülürken (çoğunlukla ithal), gelişmekte olan ülkelerde genellikle kuduz köpekler nedeniyle yüzlerce vaka görülmektedir. 2007 yılı, köpeklerin yaygın olarak aşılması sonucu olarak Amerika Birleşik Devletleri "köpek kuduzundan arınmış" ilan edildi. Dünya çapında her yıl yaklaşık 50.000 kişi kuduzdan ölmektedir.

Bir kuduz virüsü suşunun rezervuar konağı ve köken aldığı ülke genellikle genom RNA'sının baz dizisinin belirlenmesi ile ortaya çıkarılır. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde bir kişide klinik olarak kuduz gelişmiş, ancak genom RNA'sının dizilemesi ile virüsün Meksika suşu olduğu tespit edilmiştir. Daha sonra bu insanın birkaç ay önce Meksika'dayken bir köpek tarafından ısırıldığı bildirilmiştir.

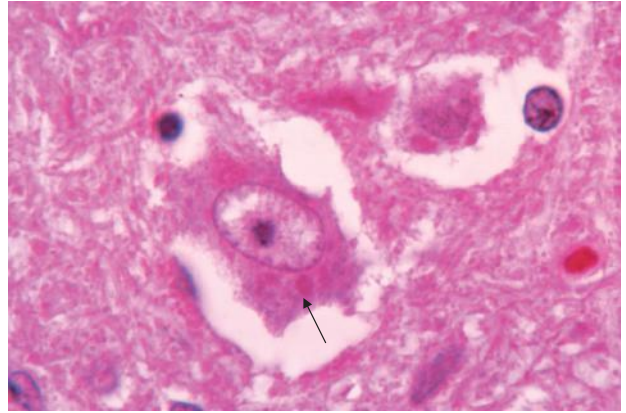
Patogenez ve Bağışıklık

Isırılan bölgede lokal olarak çoğalan virüs, duyu nöronlarını enfekte eder ve **aksonal yolla taşınarak merkezi sinir sistemine doğru hareket eder**. Sinir içindeki taşınması sırasında virüs immün sistemden korunur ve çok az immün cevap oluşur veya hiç oluşmaz. Virüs merkezi sinir sisteminde çoğalır ve daha sonra periferik sinirler boyunca tükürük bezlerine ve diğer organlara doğru ilerler. Tükürük bezlerinden, ısırma yoluyla bulaşmak üzere tükürüğe geçer. Viremik bir safha yoktur.

Merkezi sinir sistemi içinde, nöronların ölümü ve demiyelinizasyonu birlikte **ensefalit** gelişir. Enfekte nöronlar, kuduzun laboratuvar tanısında önemli olan **Negri cisimciği** adı verilen eozinofilik sitoplazmik inklüzyonu içerir (Şekil 42-2). Çok az sayıda birey kuduzdan kurtulduğu için, tekrar ısırıldığında hastalığa karşı bağışıklık hakkında henüz bir bilgi yoktur.

Klinik Bulgular

İnkubasyon süresi, ısırılma yerine göre 2 haftadan daha kısa veya 16 haftadan daha uzun olabilir. Bu süre ısırılmalar baktan ziyade kafada gerçekleştiğinde daha kısa olabilir çünkü virüsün merkezi sinir sistemine ulaşmak için kat etmesi gereken mesafe daha kısadır (Tablo 42-6).



ŞEKİL 42-2 Kuduz Virüsü-Negri cisimciği. Ok enfekte bir nöronun sitoplazmasında bulunan bir inklüzyon cisimciği olan "Negri cisimciğini" göstermektedir. (Reproduced with permission from Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention.)

Klinik olarak hasta önce ateş, iştahsızlık ve ısırık bölgesinde parestezi gibi duyu değişiklikleriyle nonspesifik bir başlangıç sergiler. Bu başlangıç sonrasında kuduz ensefaliti iki formdan biri olarak ortaya çıkar: **saldırgan** (ensefalitik) veya **sessiz** (felçli). Agresif yani saldırgan form vakaların yaklaşık %80'inde görülür. Agresif formda ajitasyon, deliryum, nöbetler ve **hidrofobi** görülür. Hidrofobi, faringeal kasların ağrılı spazmı nedeniyle su yutmaya karşı bir isteksizliktir. Buna karşılık, sessiz formda bu semptomlar görülmez. Bunun yerine, öncelikli olarak omurilik etkilenir ve ilerleyen bir felç meydana gelir. Ölüm neredeyse her iki formdan sonra da gerçekleşir, ancak yaşam destek sistemlerinin ortaya çıkmasıyla birkaç kişi hayatta kalabilmiştir.

Laboratuvar Tanı

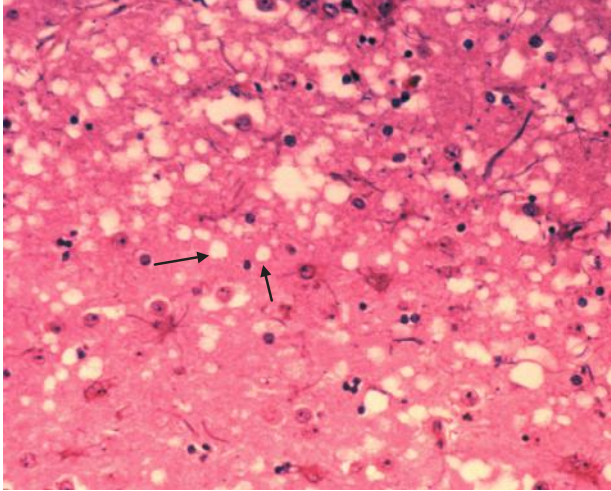
Hayvanda kuduz enfeksiyonunun hızlı tanısı genellikle beyin dokusunun incelenmesi ya PCR testi, ya kuduz virüsüne karşı floresan antikor veya hipokampal nöronların sitoplazmasındaki Negri cisimciklerinin histolojik olarak boyanması ile yapılmaktadır (bkz. Şekil 42-2). Hayvan beyninden izole edilebilen virüs, hücre kültüründe çoğaltılabilir ancak aşıya karar vermek için çok uzun zaman alması nedeniyle bu yöntem çok faydalı değildir.

İnsanlarda kuduz, PCR testiyle; genellikle saç hizasındaki boyun derisinden alınan biyopsi örneğinin floresan antikor boyanmasıyla; tükürük, omurilik sıvısı ve beyin

TABLO 42-6 Kuduz Virüsü ve Ebola Virüsünün Klinik Özellikleri

Virüs	Hastalık	Hayvan Rezervuarı	Ana Klinik Bulgular	Aşı	Tedavi
Kuduz virüsü	Kuduz (ensefalit)	1.Amerika Birleşik Devletleri: Yarasa, kokarca, rakun 2.Gelişmekte olan ülkeler: Köpekler	İki formu vardır: 1.Saldırgan (deliryum, nöbetler) 2.Sessiz (Felç)	Evet (Ölü aşı)	Antiviral ilaç yoktur
Ebola virüsü	Ebola hemorajik ateşi	Meyve Yarasaları şüpheli taşıyıcılardır.	Deri, gastrointestinal sistem ve beyinde (baş ağrısı) kanama; DIC; trombositopeni	Evet (Canlı, rekombinant aşı)	Antiviral ilaç yoktur

DIC: Yaygın damar içi pıhtılaşma



ŞEKİL 44-1 Priona bağlı spongiform ensefalopati (deli dana hastalığı) - iki ok, deli dana hastalıklı ineğin beyindeki süngerimsi yapıyı işaret etmektedir (İsviçre peyniri benzeri delikler). Creutzfeldt-Jacop hastalığı olanların beyini de aynı görünüme sahiptir. (Used with permission from Dr. Al Jenny, Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention.)

tığını hatırlayalım. Bu yolla alınan prion proteinini, intestinal sistemde sindirime direnç göstermekte ve ardından bağırsak mukozasına penetre olmaktadır. Mukozaya penetrasyonun ardından prion proteinleri Peyer plakları gibi lenfatik dokularda bulunan foliküler dendritik hücrelerde çoğalmaktadır. Çoğalan prionlar, göç eden dendritik hücreler aracılığıyla dalağa taşınmaktadır. Prionların dalaktan santral sinir sistemine yayılmaları muhtemelen sempatik sinirler üzerinden olmaktadır.

Prionların, beyne lenfositlerin içinde ulaşma olasılığı da mümkündür çünkü transfüzyonla bulaşmış bir CJD olgusu bildirilmiştir. Ek olarak, CJD **iyatrojenik** olarak da bulaşabilmektedir (Ör. korneal transplantlar, dura mater greftleri, implante edilen beyin elektrodları, insan hipofizinden elde edilen büyüme hormonu ekstratları yolu ile medikal tedavi sırasında).

Kinakrin ve diğer akradin analoglarının, hücre kültüründe patolojik PrP^{SC} formlarının oluşumunu inhibe ettiklerine dair kanıt mevcuttur. Bu maddeler prion hastalığını tedavi etmede ve önlemede hayvan modellerinde halen denenmektedir.

Prionların yol açtıkları hastalıklar, üç sınıfta gruplandırılmaktadır: bazıları kuru gibi **bulaşıcı (enfeksiyöz)**; bazıları fatal ailevi 'insomnia' gibi **kalıtsal (genetik)**; ve

diğerleri CJD nin çoğu olgularında olduğu gibi **sporadik** (enfeksiyöz ve herediter olmayan). Sporadik olgularda etkilenen bireyde spontan somatik mutasyonların varlığı olası gibi görülmektedir.

KONVANSİYONEL VİRÜSLERİN YOL AÇTIĞI YAVAŞ HASTALIKLAR

Progresif Multifokal Lökoensefalopati

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML), beyaz madenin fatal demiyelinizan hastalığı olup (löko beyaz anlamında) beynin pek çok alanını etkiler (multifokal). Bu bir ensefalit değildir çünkü beyinde yangı söz konusu değildir.

Klinik tablo görsel alan defektleri, mental durumda değişiklikler ve kas güçsüzlüğü bulgularını içerir. Hastalık hızla körlük, bunama ve komaya ilerler ve çoğu hasta 6 ay içinde ölür. Bu tablo primer olarak hücresel bağışıklığı baskılanmış bireylerde özellikle edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) olan, kanser kemoterapisi alan ve organ transplantasyonunu takiben immünsupresif tedavi alanlarda görülür. Monoklonal antikorlu Natalizumab ile tedavi altındaki multiple sklerozlu bazı hastalarda PML gelişir ve ek olarak transplant rejeksiyonunu önlemek için mikofenolat kullananlarda da PML görülebilir. Tablo 44-1, konvansiyonel virüslerin yol açtığı yavaş viral hastalıklarının bazı önemli özelliklerini göstermektedir.

PML'ye, polyomavirüs ailesinin bir üyesi olan JC virüs yol açar. Polyomavirüs'ler zarfsız, sirküler çift-iplikli DNA genomu içeren virüslerdir. JC virüs oligodendrogliaları enfekte edip öldürerek demiyelinizasyona yol açar.

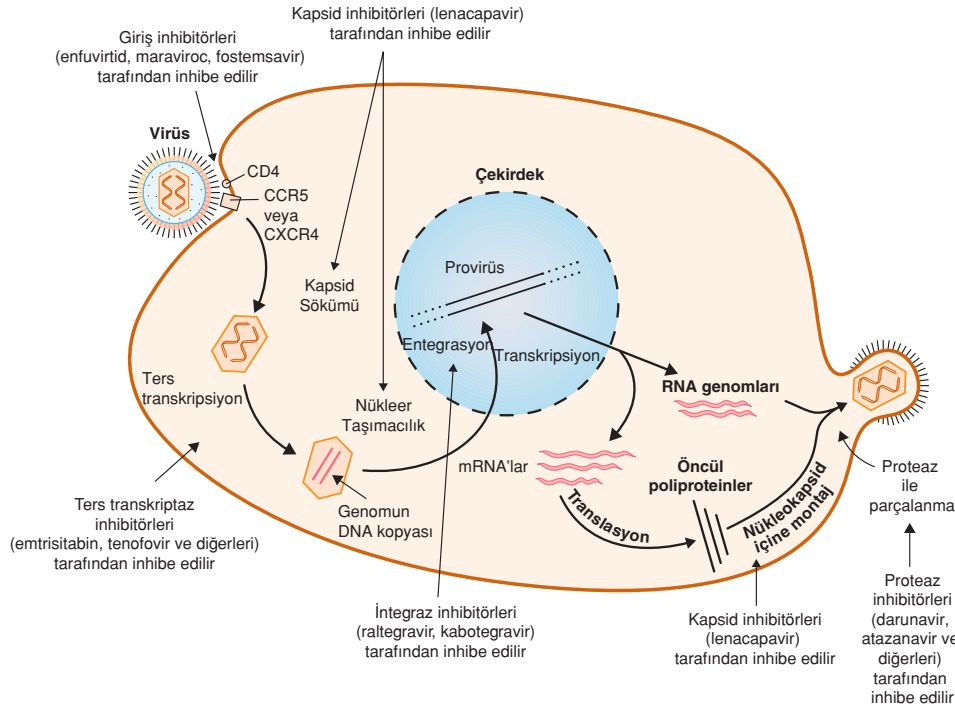
JC virüse karşı antikorlar normal popülasyonun yaklaşık %75'inde bulunur ki bu da enfeksiyonun yaygın olduğunu gösterir. Bağışık sistemi baskılanmış bir hastada latent JC virüs aktivasyonu ile hastalık oluşur. Virüs böbrekte persiste olarak kalır ve idrarla atılır. Tanı beyin biyopsi örneğinden ya da beyin omurilik sıvısından polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile koyulur. Etkili antiviral tedavisi veya aşısı yoktur.

Subakut Sklerozan Panensefalit

Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE) beynin pek çok bölgesinde yangısal lezyonlarla karakterize yavaş progresif bir hastalıktır. SSPE, yıllar önce kızamık virüsü ile enfekte olmuş **çocukların** nadir görülen bir hastalığıdır. PML'nin

TABLO 44-1 Konvansiyonel Virüslerin Yol Açtığı Yavaş Virüs Hastalıklarının Önemli Özellikleri

Hastalık	Virüs	Virüs Ailesi	Önemli Özellikler
Progresif multifokal lökoensefalopati	JC virüs	Papovavirüs	Enfeksiyon yaygın; hastalık sadece bağışıklığı baskılanmış hastalarda
Subakut sklerozan panensefalit	Kızamık virüsü	Paramiksovirüs	Beyinde defektif virüs bulunan küçük çocuklarda



ŞEKİL 45-4 HIV enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılan önemli ilaçların etki yerlerini gösteren insan immün yetmezlik virüsünün (HIV) replikatif döngüsü. Ters transkriptaz inhibitörlerinin, giriş inhibitörlerinin, integrasın inhibitörünün ve Pl'lerin etki şekli Bölüm 35'te açıklanmıştır. Şeklin sağ tarafında, "proteazla kesme", virüs tarafından kodlanan proteazın, viriyon hücre zarından tomurcuklanırken Gag-Pol poliproteinini işlevsel viral proteinlere ayırma sürecini açıklar. Bu yeni oluşan işlevsel proteinler olgun viriyon tarafından bir sonraki hücreye taşınır ve yeni enfekte olmuş hücre içinde işlev görür. Viral ters transkriptaz ve integras bu tür proteinlerden ikisidir. (Reproduced with permission from Ryan K. Sherris Medical Microbiology, 3rd ed. New York, NY: McGraw Hill; 1994.)

heterozigottur. En iyi karakterize edilmiş mutasyonlardan biri CCR5 geninden 32 baz çiftinin silindiği delta-32 mutasyonudur.

Sitoplazmada, **ters transkriptaz** genom RNA'sını çift sarmallı DNA'ya dönüştürür ve bu DNA çekirdeğe göç eder ve burada konak hücre DNA'sına entegre olur. Viral DNA, konak hücre DNA'sındaki farklı noktalara entegre olabilir ve birden fazla kopyası entegre olabilir. Entegrasyon, virüs tarafından kodlanan bir endonükleaz (**integraz**) tarafından aracılık edilir. Viral mRNA, entegre edilmiş (proviral) DNA'dan konak hücre RNA polimerazı (virüs tarafından kodlanan Tat proteini ile desteklenir) tarafından transkribe edilir ve birkaç büyük poliproteine çevrilir. Gag ve Pol poliproteinleri **viral proteaz** tarafından kesilirken, Env poliproteini hücresel bir proteaz tarafından kesilir.

Gag poliproteini, ana çekirdek proteini (p24), matris proteini (p17) ve birkaç küçük proteini oluşturmak üzere kesilir. Pol poliproteini, ters transkriptaz, integras ve proteaz oluşturmak üzere kesilir. Öncü poliproteinleri içeren olgunlaşmamış viriyon, sitoplazmada oluşur ve viral proteaz tarafından kesme, olgunlaşmamış, enfeksiyöz olmayan viriyonun hücre zarından tomurcuklanması sırasında

veya hemen sonrasında gerçekleşir. Olgun, enfeksiyöz viriyonun ortaya çıkmasını sağlayan bu bölünme sürecidir.

Viral mRNA'ya ek olarak, hücresel RNA polimeraz genom RNA'larını sentezler. Bu genom RNA'larının 5' ucunda bir guanozin bulunur ve bu da onları başlıkta iki veya üç guanozin bulunan mRNA'lardan ayırt etmeyi sağlar.

Görüldüğü gibi HIV replikasyonu viral proteinlerin yanı sıra hücre proteinlerine de bağlıdır. Erken dönemde gerekli olan konak hücreye ait proteinler CD4 ve CCR5 ile CXCR4 gibi kemokin reseptörleridir. Viral DNA'nın hücre çekirdeğine girişi ile aktin ve tubulin hücre proteinleri replikasyona eşlik eder. Konak hücreye ait siklin T1 ve viral Tat proteini viral mRNA'yı transkripte eden kompleksin parçalarıdır. Hücreye ait proteinler virüsün hücreyi terk ettiği tomurcuklanma aşamasında da görev yapmaktadır.

Bulaşma ve Epidemiyoloji

HIV'in bulaşması öncelikle cinsel temas ve enfekte kanın transferi yoluyla gerçekleşir. Enfekte anneden yenidoğana perinatal bulaşma da plasenta yoluyla, doğumda veya anne sütü yoluyla gerçekleşir. Yenidoğan enfeksiyonlarının %50'sinden fazlasının doğum sırasında gerçekleştiği ve geri kalanı ise transplasental bulaşma ve emzirme yoluyla bulaşma arasında kabaca eşit olarak bölünmüştür.

TABLO 47-1 Mantarların ve Bakterilerin Karşılaştırılması

Özellik	Mantarlar	Bakteriler
Çap	Yaklaşık 4 µm (<i>Candida</i>)	Yaklaşık 1 µm (<i>Staphylococcus</i>)
Çekirdek	Ökaryotik	Prokaryotik
Sitoplazma	Mitokondri ve endoplazmik retikulum var	Mitokondri ve endoplazmik retikulum yok
Hücre zarı	Steroller var	Steroller yok (<i>Mycoplasma</i> hariç)
Hücre duvarı içeriği	Kitin	Peptidoglikan
Sporlar	Üreme için eşeyli ve eşeysiz sporlar	Üreme değil, yaşama için endosporlar
Termal dimorfizm	Evet (bazılarında)	Hayır
Metabolizma	Organik karbona ihtiyaç duyarlar; zorunlu anaerop yoktur	Pek çoğu organik karbona ihtiyaç duymaz; pek çoğu zorunlu anaeroptur.

Tıbbi önemi olan mantarların birçoğu özelleşmiş yalıncıların ucunda veya yanında **konidyalar** (eşesiz sporlar) oluşturarak eşesiz çoğalırlar (Şekil 47-1). Konidyaların şekli, rengi ve düzeni mantarların tanımlanmasında yardımcıdır. Bazı önemli konidyalar şunlardır: (1) **artrosporlar**¹, hiflerin uçlarının parçalanması ile oluşur ve *Coccidioides immitis*'in bulaşma şeklidir; (2) **klamidosporlar** yuvarlak, kalın duvarlı ve oldukça dirençlidir (*C. albicans*'ın terminal klamidosporu tanımlanmasında yardımcıdır); (3) **blastosporlar** mayaların eşesiz üremesini sağlayan tomurcuklanma işlemiyle oluşur (bazı mayalar, örn., *C. albicans* birbirinden ayrılmayan çok sayıda tomurcuk oluşturabilir, böylece tanımlamada kullanılabilen ve **yalancı hif** denen sosis benzeri zincirler meydana gelir); ve (4) **sporangiosporlar**, *Rhizopus* ve *Mucor* gibi küfler tarafından sapın üzerindeki kese (sporangium) içinde oluşturulur.

Her ne kadar bu kitap insan patojeni olan mantarlara odaklanmışsa da, mantarların önemli gıdaların (örn., ekmek, peynir, şarap ve bira) üretiminde kullanıldığı da unutulmamalıdır. Mantarlar ayrıca çeşitli besin maddelerinin bozulmasına da sebep olabilirler. Küfler daha kuru, daha asidik ve daha yüksek ozmotik basınçlı ortamlarda bakterilere göre daha iyi üreyebildiklerinden dolayı meyve, hububat, sebze ve reçellerin bozulmasında etkili olurlar.

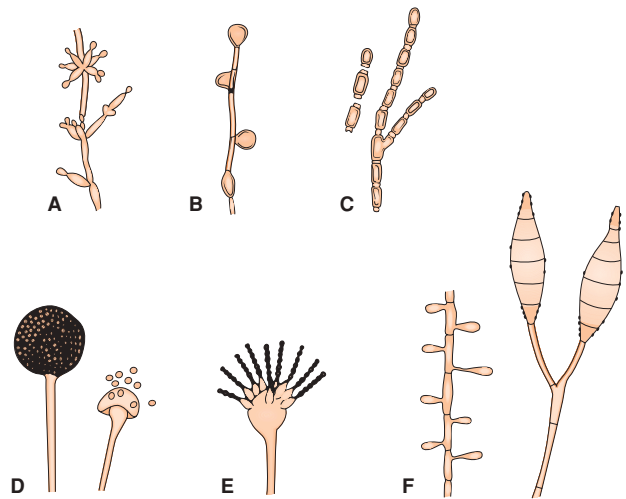
PATOGENEZ

Birçok mantar enfeksiyonuna yanıt **granülom** oluşumudur. Granümler majör sistemik mantar enfeksiyonlarında (örn., koksidioidomikoz, histoplazmoz, blastomikoz ve diğer bazıları) oluşur. Granülom oluşumunda hücresel immün yanıt etkilidir. Eksudada nötrofiller ile karakterize akut cerahatlenme, aspergilloz ve sporotrikoz gibi bazı mantar hastalıklarında görülebilir. Mantarlar hücre duvarlarında endotoksin bulundurmaz ve bakteriyel tipte ekzotoksinler de oluşturmazlar.

Deri içine çeşitli mantar antijenlerinin enjeksiyonuyla hücresel immün sistem aktive olur ve **gecikmiş tip aşırı duyarlılık deri testi** cevabı bu aktivasyonun sonucudur. Pozitif deri testi mantar antijenine maruz kalındığını gösterir. Mevcut enfeksiyonu *göstermez*, çünkü maruziyet geçmişte de meydana gelmiş olabilir. Hasta immün baskılanmış olmadığı sürece negatif bir deri testi tanımı dışlar. Çoğu kişi *Candida*'yı normal floranın bir parçası olarak taşıdığından, *Candida* antijenleriyle yapılan deri testleri hücresel immünitenin normal olup olmadığını belirlemek için kullanılabilir.

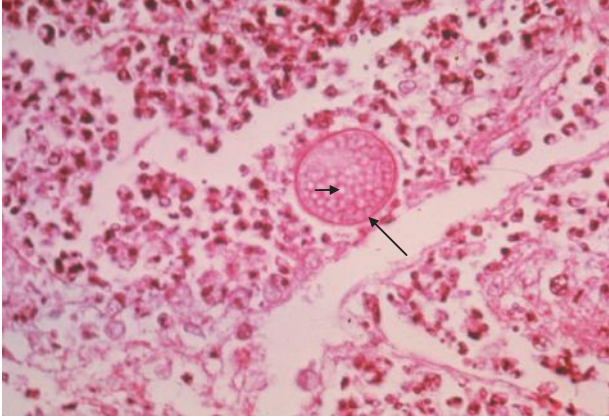
Bazı önemli mantarların bulaşması ve coğrafi dağılımı Tablo 47-2'de tanımlanmıştır.

Sağlam deri, çeşitli mantarlara karşı (örn., *Candida*, dermatofitler) etkili bir konak savunmasıdır, fakat deride zedelenme olursa mikroorganizmalar yerleşik hale gelebilir. Deri yağ asitleri dermatofitlerin üremesini inhibe eder



ŞEKİL 47-1 Eşesiz sporlar. **A:** Blastokonidya ve yalancı hif (*Candida*). **B:** Klamidosporlar (*Candida*). **C:** Artrosporlar (*Coccidioides*). **D:** Sporangium ve sporangiosporlar (*Mucor*). **E:** Mikrokonidya (*Aspergillus*). **F:** Mikrokonidya ve makrokonidya (*Microsporum*). (Reproduced with permission from Conant NF. Manual of Clinical Mycology, 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 1971.)

¹Spor terimi konidyanın yerine kullanılabilir (örn. artrokonidya).



ŞEKİL 49-3 *Coccidioides immitis*. Sferül. Uzun ok akciğer dokusundaki bir sferülü işaret ediyor. Sferüller, çok sayıda endospor içeren büyük, kalın duvarlı yapılardır. Kısa ok bir endosporu işaret ediyor. (Used with permission from Dr. Georg L, Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention.)

ki San Joaquin Vadisi'nde) veya "çöl romatizması" (Arizona'da) denir; kendiliğinden iyileşme eğilimindedir.

Yaygın hastalık hemen hemen her organda görülebilir; meninksler (menenjit), kemik (osteomyelit) ve deri (nodüller) önemli bölgelerdir. *Coccidioides immitis* ile enfekte kişilerde yaygın enfeksiyonun genel insidansı %1'dir, ancak Filipinli veya Afrika kökenli kişilerde insidans daha yüksektir. Bu grupların yaygın hastalık açısından daha yüksek risk altında olmasının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır ancak ilk araştırmalar bunun genetikle ilişkili olduğunu göstermektedir ve araştırmalar devam etmektedir. Gebeliğin üçüncü trimesterindeki kadınlarda da yaygın enfeksiyon insidansında belirgin bir artış vardır. Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS), kanser kemoterapisi veya nakil reddini önlemek için ilaç kullananlar gibi hücre aracılı bağışıklığı zayıf olan hastalarda da hastalığın yayılma riski artmaktadır. Bu yüksek risk kategorilerindeki enfekte hastalar, yaygın hastalık belirtileri göstermeseler bile sıklıkla tedavi edilirler.

Eritema nodozum (EN), tibia ve ulna üzerindeki deri gibi ekstansör yüzeylerde kırmızı, hassas nodüller ("çöl yumruları") olarak ortaya çıkar. Fungal antijenlere karşı gecikmiş (hücre aracılı) bir aşırı duyarlılık tepkisi ve bu nedenle iyi prognoz göstergesidir. Bu lezyonlarda mikroorganizma bulunmaz; bunlar yaygın hastalık belirtisi değildir. EN koksidioidomikoz için spesifik bir bulgu değildir; diğer granümatöz hastalıklarda da (örn. histoplazmoz, tüberküloz ve lepra) görülür.

Enfekte kişilerde fungal ekstraktlar (koksidioidin veya sferulin) ile yapılan **deri testleri**, enjeksiyondan 48 saat sonra en az 5 mm'lik bir endürasyona neden olur (gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu). Deri testleri enfeksiyondan sonraki 2 ila 4 hafta içinde pozitif hale gelir ve yıllarca pozitif kalır, ancak yaygın hastalığı olan hastalarda genellikle negatiftir (anerji).

Laboratuvar Tanı

Doku örneklerinde mikroskopik olarak sferüller görülür. Sferüllerin varlığı *Coccidioides* enfeksiyonu için patognomoniktir.

Sabouraud dekstroz agarda 25°C'de inkübe edilen kültürlerde, artrosporlu septalı hifler görülür (bkz. Şekil 49-2). Hastadan elde edilen mantarın *Coccidioides* olduğunu doğrulamak için mikroorganizmanın DNA'sına yönelik bir prob kullanılabilir. (Dikkat: Kultureler oldukça bulaşıcıdır; artrosporların solunmasına karşı önlemler alınmalıdır.)

Serolojik testler *Coccidioides* enfeksiyonunun tanısında yaygın olarak kullanılır. IgM antikorları tüp presipitin testi ile tespit edilir ve bunların varlığı akut bir enfeksiyonu gösterir. IgG antikorları kompleman fiksasyon (KF) testi ile tespit edilir ve bunların varlığı uzun süreli devam eden bir enfeksiyonu veya yaygın enfeksiyonu gösterir. Koksidioidal menenjitte 1/16 veya daha yüksek titre yaygındır. Ayrıca enzim işaretli immünoabsorbent testi (ELISA) *Coccidioides*'e karşı IgM ve IgG antikorlarını tespit etmek için kullanılır.

Bağışık sistemi baskılanmış hastalarda serolojik testler yararlı olmayabilir. Bu hastalarda serum ve idrarda *Coccidioides* antijen testi yapılabilir. *Coccidioides*'in nükleik asitlerini tespit eden bir polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi de mevcuttur.

Tedavi ve Önleme

Asemptomatik veya hafif primer enfeksiyonda tedaviye gerek yoktur. Flukonazol veya itraconazol, devam eden akciğer lezyonları veya hafif yaygın hastalık için kullanılır. Kemik lezyonları da dahil olmak üzere şiddetli yaygın enfeksiyon amfoterisin B ile tedavi edilmelidir. Menenjit gelişirse, flukonazol tercih edilen ilaçtır. İntratekal amfoterisin B gerekebilir ve remisyon sağlayabilir, ancak uzun vadeli sonuçlar genellikle kötüdür.

Aşısı yoktur. Önlem, endemik bölgelere seyahat etmekten kaçınmaktır. *Coccidioides* enfeksiyonu olan ve bağışıklık sistemi önemli ölçüde baskılanmış hastalara (örneğin organ nakli hastaları) flukonazol verilmelidir. Koksidioidal menenjitten iyileşen hastalara flukonazol ile uzun süreli baskılayıcı tedavi uygulanmalıdır.

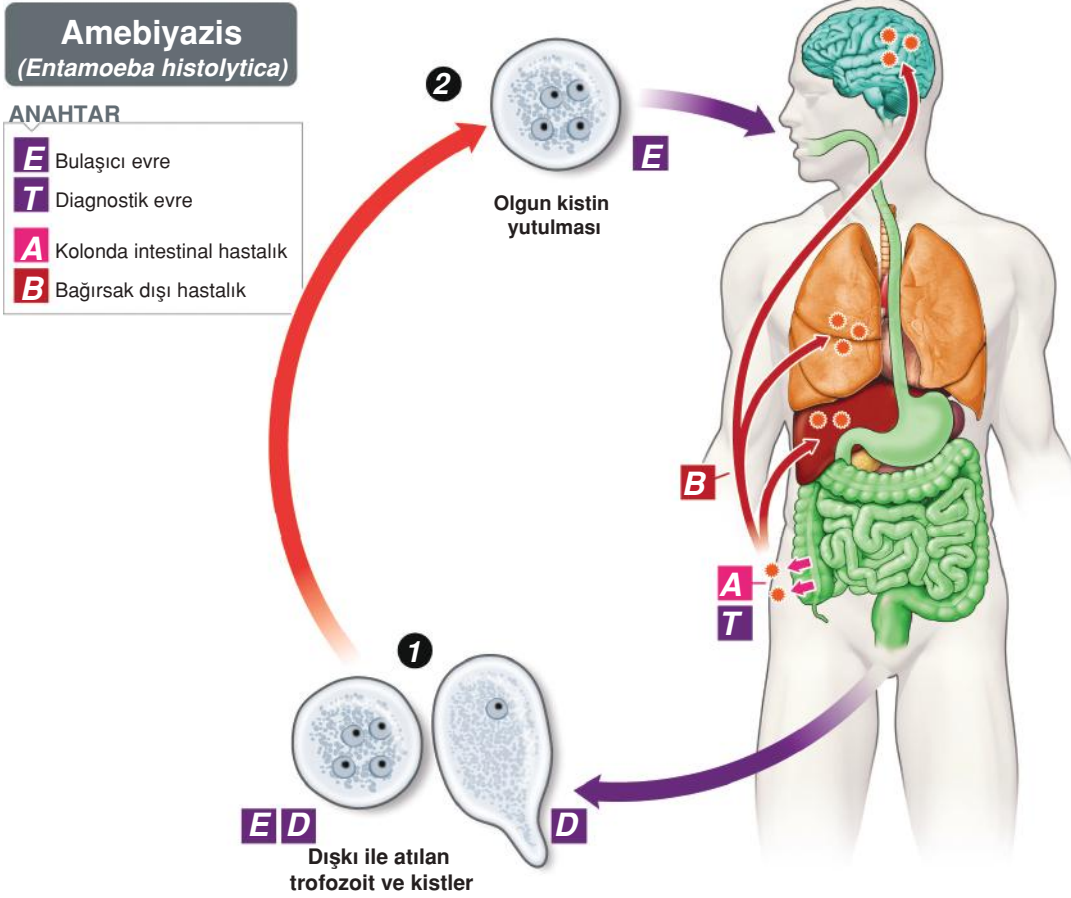
HISTOPLASMA

Hastalık

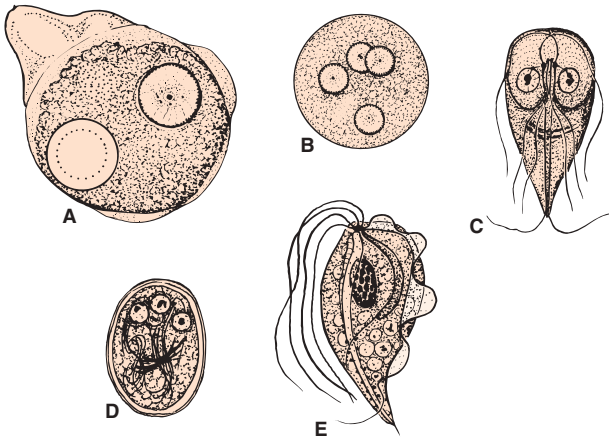
Histoplasma capsulatum histoplazmoza neden olur.

Özellikler

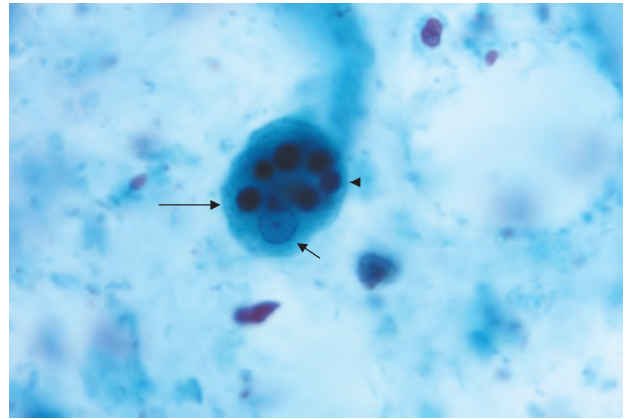
Histoplasma capsulatum toprakta **küf**, dokuda ise **maya** formunda bulunan **dimorfik** bir mantardır. Küf iki tür aseksüel spor oluşturur (Şekil 49-4): (1) laboratuvar tanımlamasında önemli olan tipik kalın duvarlara ve parmak benzeri çıkıntılara sahip **tüberküllü makrokonidyumlar** ve (2) solunduğunda enfeksiyonu bulaştıran daha küçük, ince, düz duvarlı sporlar olan **mikrokonidyumlar**.



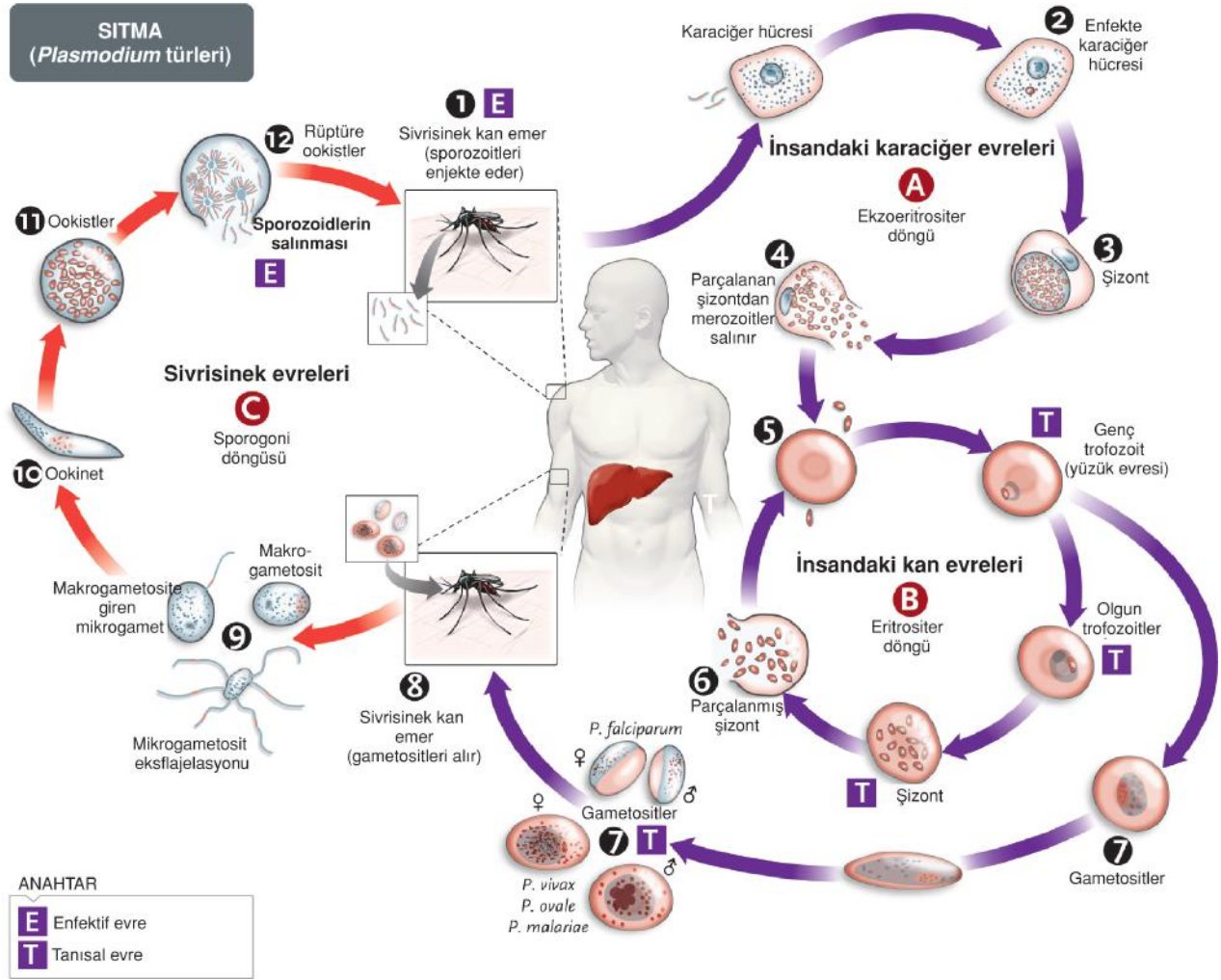
ŞEKİL 51-1 *Entamoeba histolytica*. Yaşam döngüsü. Üstteki mavi ok, kistlerin yutulduğunu gösteriyor. Kist, bağırsak içinde, kolonda amipli dizanteriye neden olan ve karaciğere (çoğunlukla), akciğere ve beyne yayılabilen trofozoitler üretir (Kutular A ve B). Altındaki mavi ok, dışkıda bulunan ve ortama giren kistleri ve trofozoitleri gösteriyor. Kırmızı ok, ortamdaki kistlerin hayatta kaldığını gösteriyor. (Reproduced from Centers for Disease Control and Prevention.)



ŞEKİL 51-2 **A:** İçinde bir adet kırmızı kan hücresi ve bir çekirdek içeren *Entamoeba histolytica* trofozoiti (iç noktalı çizgiye sahip daire kırmızı kan hücresini temsil eder). **B:** Dört çekirdekli *E. histolytica* kisti. **C:** *Giardia lamblia* trofozoiti. **D:** *G. lamblia* kisti. **E:** *Trichomonas vaginalis* trofozoiti (1200×).



ŞEKİL 51-3 *Entamoeba histolytica*. Trofozoit. Uzun ok *E. histolytica* trofozoitini işaret ediyor. Kısa ok trofozoitin çekirdeğini işaret ediyor. Ok ucu yutulmuş altı kırmızı kan hücresinden birini işaret ediyor. (Reproduced with permission from Centers for Disease Control and Prevention.)



ŞEKİL 52-1 *Plasmodium* türleri. Yaşam döngüsü. Şeklin sağ tarafı insandaki evreleri tanımlar (mavi oklar). A döngüsü (sağ üst) karaciğerde oluşan ekzoeritrositer evredir. Sadece *P. vivax* ve *P. ovale*'nin karaciğerde hipnozoit (latent bir form) oluşturduğuna dikkat ediniz. B döngüsü (sağ alt) kırmızı kan hücrelerinde gerçekleşen eritrositer evredir. Döngüdeki 6. adımda, rüptüre olan şizontlardan salınan merozoitlerin sonrasında diğer kırmızı kan hücrelerini enfekte ettiğine dikkat ediniz. Merozoitlerin senkronize salınımları, sıtmanın özelliği olan periyodik ateş ve üşümelere yol açar. Şeklin sol tarafı sivrisinekteki evreleri tanımlamaktadır (kırmızı oklar). İnsanlar 1. adımda, sivrisinek sporozoitleri enjekte ettiğinde enfekte olur. Sivrisinek ise 8. adımda, insan kanındaki gametositleri aldığı enfekte olur. (Used from Dr. Alexander J. da Silva and Melanie Moser, Centers for Disease Control and Prevention.)

ciddi hastalığa yol açandır. Beşinci bir tür olan *Plasmodium knowlesi* Güneydoğu Asya'da bulunmaktadır.

Sıtma, dünya çapında en sık görülen ve en fazla ölüme yol açan enfeksiyon hastalıklarından biridir.

Önemli Özellikler

Plasmodium türlerinin yaşam döngüsü Şekil 52-1'de gösterilmiştir. *Plasmodium* türleri için vektör ve kesin konak dişi *Anopheles* sivrisinekleridir (sadece dişiler kanla beslenir). Yaşam döngüsünde iki evre bulunmaktadır: Esas

olarak sivrisinekler de meydana gelen seksüel döngü ve ara konak olan insanlarda gelişen aseksüel döngü.¹

Seksüel döngüye, sporozoitler oluştuğu için **sporogoni** (sporogoni döngüsü Şekil 52-1'de C harfi ile gösterilmiştir); aseksüel döngüye de şizontlar oluştuğu için **şizogoni** adı verilmektedir.

İnsanlardaki yaşam döngüsü, insanları ısırarak sivrisineğin tükürüğü ile kana sporozoitleri vermesi ile başlamaktadır.

¹Seksüel döngü insanların kırmızı kan hücrelerinde gametositlerin oluşmasıyla (gametogoni) başlar ve sivrisineklerde erkek ve dişi gametlerin birleşmesi ookist oluşumu ve birçok sporozoitin üretilmesi (sporogoni) ile tamamlanır.

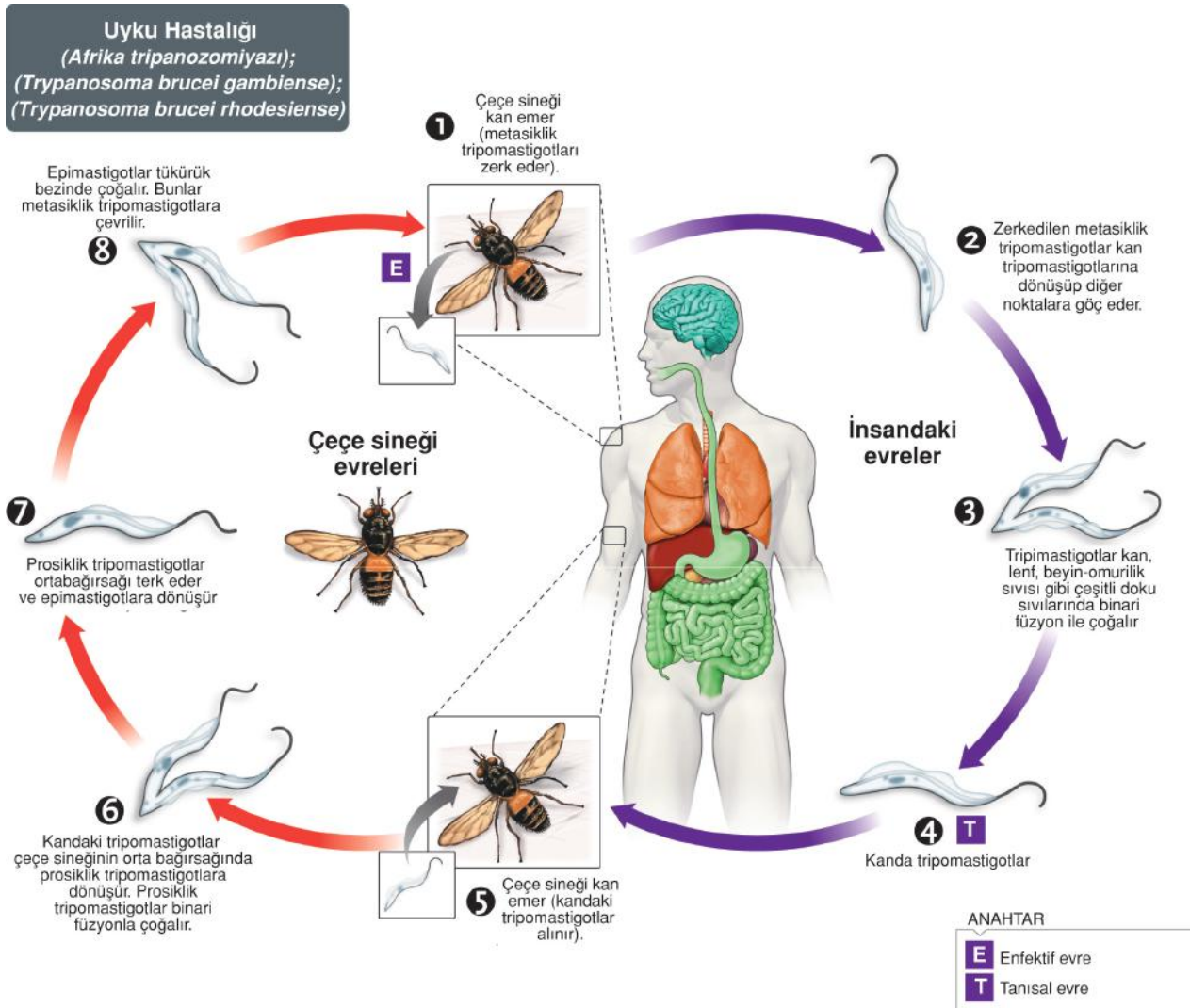
Önemli Özellikler

Trypanosoma brucei'nin yaşam döngüsü Şekil 52-11'de gösterilmiştir. Bu iki türün morfolojileri ve yaşam döngüleri benzerlik gösterir. İkisinin de vektörü çeçe sineği, *Glossina*, olup her biri için sineğin farklı türleri rol oynamaktadır. *Trypanosoma gambiense* için insanlar rezervuar özelliği gösterirken, *T. rhodesiense* için hem evcil hayvanlar (özellikle sığırlar) hem de yabani hayvanlar (örneğin, antiloplar) rezervuardır.

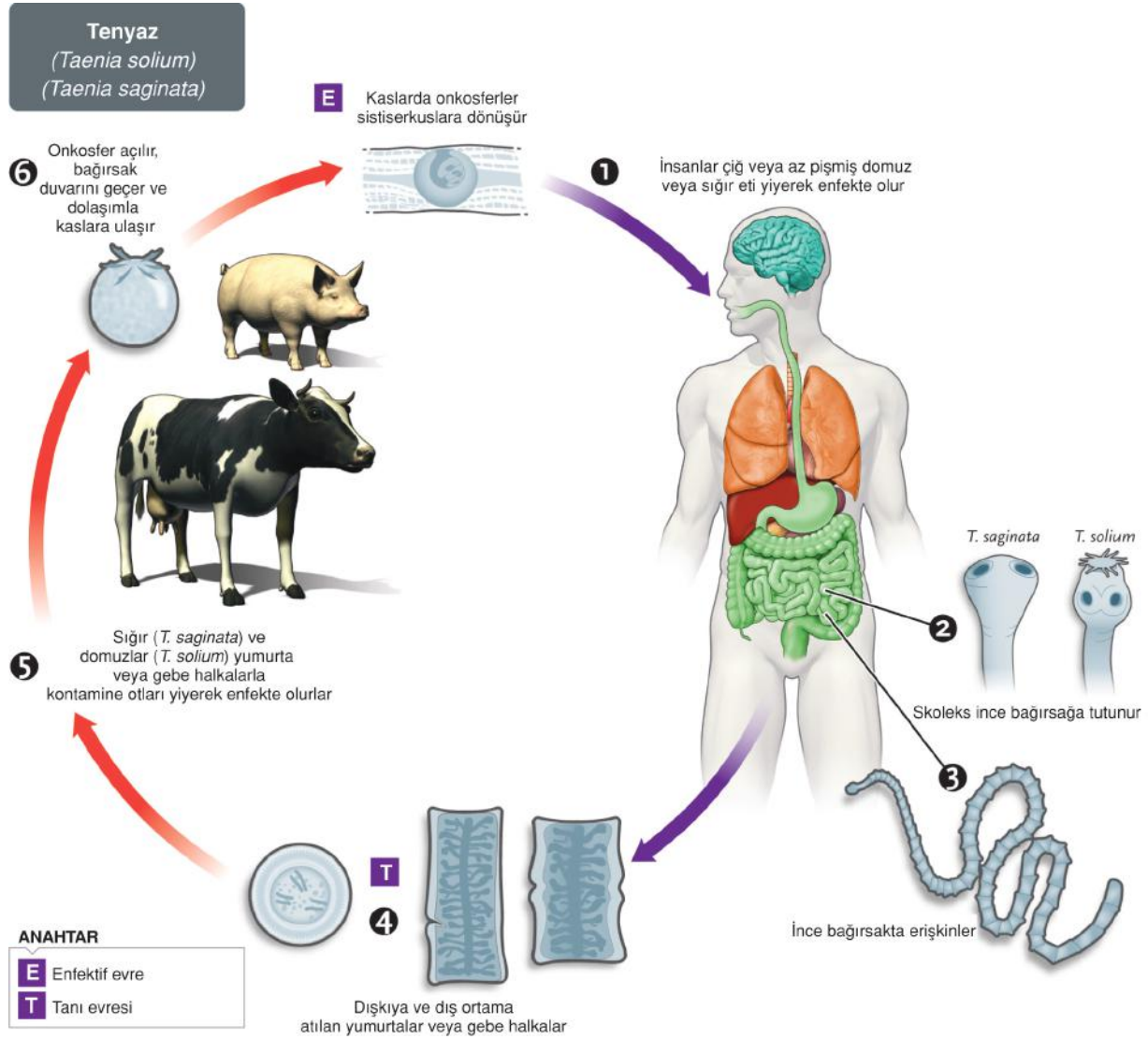
Parazitin çeçe sineğindeki 3 haftalık yaşam döngüsü, sineğin rezervuar konağın kanından beslenirken tripomastigotları almasıyla başlar. Bunlar böceğin bağırsağında çoğaldıktan sonra tükürük bezlerine taşınmakta, epimastigotlara dönüşüp daha fazla çoğalmakta ve ardından çeçe sineği ısırığı ile bulaşan metasiklik tripomastigotlara dönüşmektedir. Tükürükteki mikroorganizmalar

deriye enjekte edilerek kan dolaşımına girer, kan formu tripomastigotlara dönüşür ve çoğalır. Döngü böylece tamamlanmış olur (Şekil 52-9D ve Şekil 52-12). Bu türlerin, amastigotları sıklıkla gözlenen *T. cruzi* ve *Leishmania* türlerine kıyasla, dokularda amastigot formunda nadiren bulundukları dikkate alınmalıdır.

Bu tripanozomlar, yüzey glikoproteinlerinde bulunan yüzlerce antijen tipiyle belirgin bir **antijenik çeşitlilik** göstermektedir. Bir antijenik tip, parazitlerin yüzeyini yaklaşık 10 gün boyunca kaplayacaktır ve bunu yeni nesildeki diğer tipler de sırayla takip edecektir. Bu antijenik değişim, glikoprotein genlerinin kromozom üzerinde tercihli bir konuma ardışık olarak taşınması nedeniyle ortaya çıkar; bu konumda yalnızca ilgili gen mRNA'ya transkribe edilir. Bu antijenik çeşitlilik, mikroorganizmanın konağın immün sisteminden sürekli olarak kaçmasını sağlamaktadır.



ŞEKİL 52-11 *Trypanosoma brucei*. Yaşam döngüsü. Şekilin sağ tarafı insandaki evreleri açıklamaktadır (mavi oklar). İnsanlar 1. basamakta, çeçe sineği kişiyi ısırıldığında ve kan dolaşımına tripomastigotları enjekte ettiğinde, enfekte olur. Çeçe sineği 5. basamakta, insan kanındaki tripomastigotların alınımıyla, enfekte olur. Şeklin sol tarafı çeçe sineğinin evrelerini açıklamaktadır (kırmızı oklar). (Used from Dr. Alexander J. da Silva and Melanie Moser, Centers for Disease Control and Prevention.)



ŞEKİL 54-1 *Taenia solium* ve *Taenia saginata*. Yaşam döngüsü. Şeklin sağ tarafı insandaki evreleri tanımlamaktadır (mavi oklar). İnsanlar, sistiserkus içeren az pişmiş domuz eti (*T. solium*) veya sığır eti (*T. saginata*) yediklerinde 1. adımda enfekte olurlar (larval evre). Yetişkin tenyalar bağırsakta oluşur ve yumurta bırakırlar. Domuzlar ve sığırlar, insan dışkılarındaki yumurtaları veya halkaları yediklerinde enfekte olurlar. Şeklin sol tarafı domuzlar ve sığırlardaki evreleri tanımlamaktadır (kırmızı oklar). (Reproduced from Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention.)

Tedavi

Bağırsaktaki tenyalar için tercih edilen tedavi prazikuanteldir. Sistiserkoz tedavisi tek başına ya da prazikuantel ile birlikte albendazoldür.

Korunma

Tenyazisin önlenmesi, domuz etinin yeterince pişirilmesi ve domuzların insan dışkısını yutamaması için atıkların uygun şekilde bertaraf edilmesini içerir. Sistiserkozun önlenmesi, oto enfeksiyonu önlemek için hastaların tedavi edilmesinin yanı sıra yiyeceklerin yumurtalarla kontaminasyonunu önlemek için el yıkama dahil uygun hijyenin sağlanmasından oluşur.

2. *Taenia saginata*

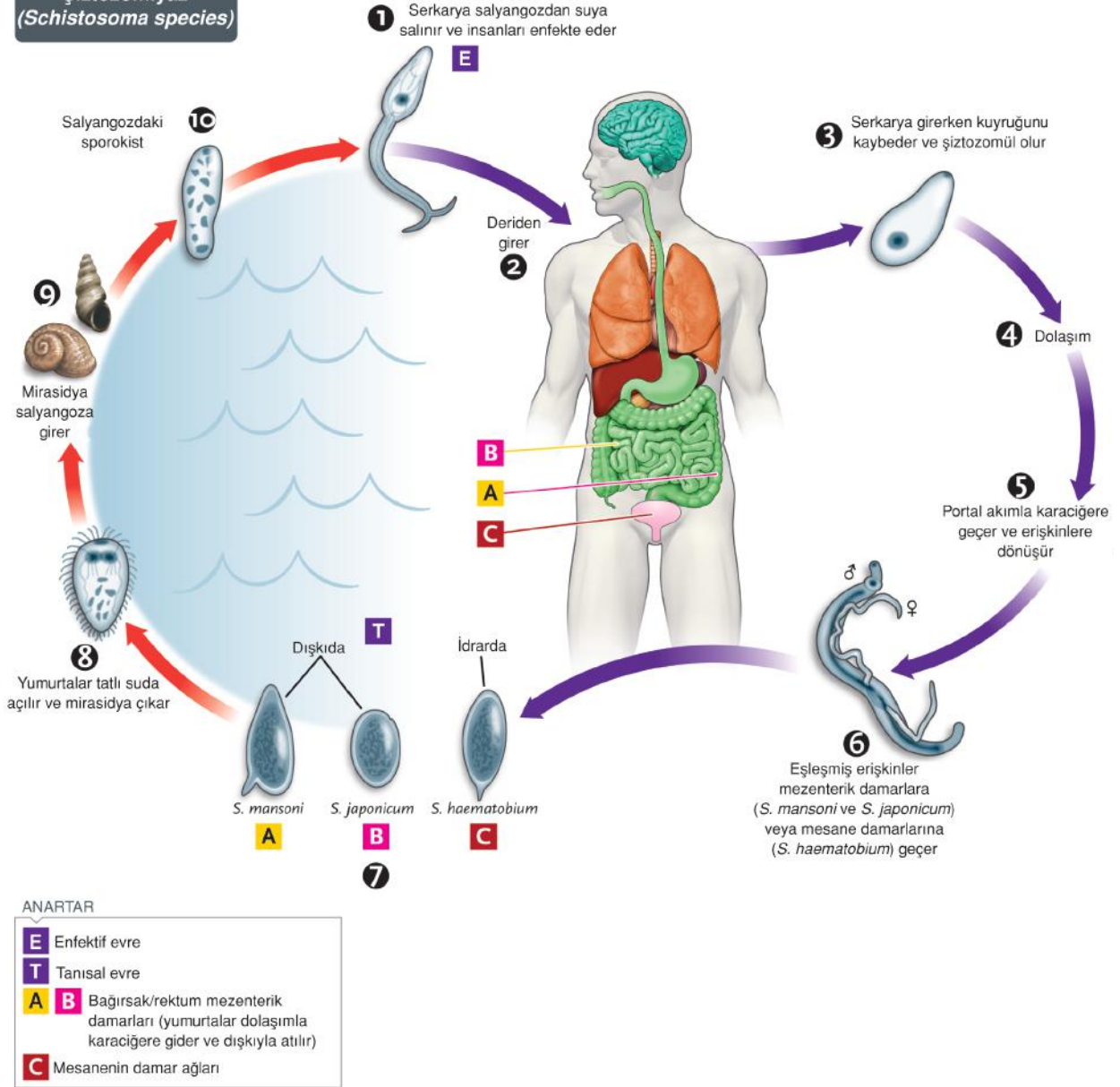
Hastalık

Taenia saginata, tenyazise neden olur. *Taenia saginata* larvaları, sistiserkoza neden olmaz.

Önemli Özellikler

Taenia saginata'nın dört çekmenli bir skoleksi vardır ancak *T. solium*'un aksine **çengelleri yoktur**. Gebe halkalar, 5 ila 10 tane olan *T. solium* proglottidlerinin aksine 15 ila 25 birincil uterus dalına sahiptir (bkz. Şekil 54-2C ve D). Yumurtalar morfolojik olarak *T. solium* yumurtalarından ayırt edilemez.

Şiztozomiyaz
(*Schistosoma species*)

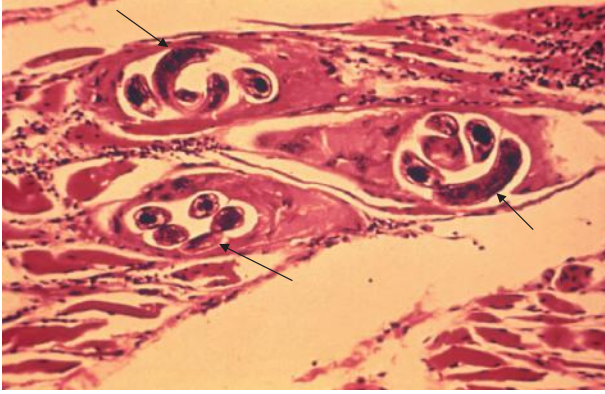


ŞEKİL 55-1 *Schistosoma* türleri. Yaşam döngüsü. Şeklin sağ tarafı insanın içindeki aşamaları tanımlar (mavi oklar). İnsanlar 2. aşamada, serbestçe yüzen serkaryaların insan derisinden girmesiyle enfekte olur. Serkaryalar mesenterik damarlara (*Schistosoma mansoni* ve *Schistosoma japonicum*) veya idrar kesesi venöz ağına (*Schistosoma haematobium*) göç eden erişkin parazitlere (iki cinsiyetli) farklılaşır. Erişkin parazitler dışkıda (*S. mansoni* ve *S. japonicum*) veya idrarda (*S. haematobium*) görülen yumurtaları yumurtlar. Yumurtalar, tatlı suya geçer, mirasidyum salyangozları enfekte eder ve serkaryaları üretir. Şeklin sol tarafı, tatlı su ve salyangozdaki aşamaları tanımlamaktadır (kırmızı oklar). (Used from : Dr. Alexander J. da Silva ve Melanie Moser, Centers for Disease Control and Prevention.)

Kaşıntılı papüllerden oluşan “Yüzücü kaşıntısı”, Amerika Birleşik Devletleri’nde birçok gölde sık görülen bir sorundur. Papüller, insan dışı şiztozom serkaryalarının derideki varlıklarına karşı gösterilen immünolojik bir reaksiyondur. Kaşıntılı papüllerin, karşılaşma sonrası dakikalar-saatler içinde ortaya çıkması, bunun ani (immünglobulin [Ig] E aracılı) aşırı duyarlılığa bağlı olduğunu işaret etmektedir. İnsan dışı bu şiztozomlar insanlarda çoğalmaz ve tüm vücuda yayılan hastalığa neden olmazlar.

Laboratuvar Tanı

Tanı, dışkı veya idrarda tipik yumurtaların bulunmasına dayanır. *S. haematobium*’un uçtaki büyük dikeninde olduğu gibi, *S. mansoni*’nin büyük yanal dikenini ve *S. japonicum*’un küçük dikenini tipiktir (bkz. Şekil 55-4A ve B, 55-5 ve 55-6).



ŞEKİL 56-15 *Trichinella spiralis*. İskelet kasındaki larvalar. Üç ok iskelet kasında “nurse hücreleri” içindeki *Trichinella* larvalarını işaret etmektedir. (Reproduced with permission from Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention.)

deki enkiste larvaları içeren **etlerin çiğ ya da az pişmiş olarak yenmesiyle** enfekte olmaktadır (bkz. Şekil 56-2K). Larvalar eksiste olur ve ince bağırsakların mukozasında erişkin hale gelir. Erişkin dişilerde yumurtalar açılır ve larvalar kan dolaşımıyla birçok organa dağılır. Bununla birlikte bu larvalar sadece çizgili kaslarda gelişir. Bu “**nurse hücreleri**”, fibröz bir kapsül içindeki enkistlerdir ve bu larvalar bu kapsüllerde birkaç yıl canlı kalabilir, fakat sonunda kalsifiye olur (Şekil 56-15).

Parazit doğada, rezervuar konaklarda (domuz ve sığır) yaşam döngüsünü devam ettirir. İnsan son konaktır, çünkü enfekte insan etleri diğer hayvanlar tarafından tüketilmez.

DOKU NEMATODLARI

WUCHERERIA

Hastalık

Wuchereria bancrofti filaryaza neden olur. Elefantiyaz bu hastalığın çarpıcı bir özelliğidir. Tropikal pulmoner eozinofili (TPE), *W. bancrofti*'ye karşı akciğerde ani olarak gelişen bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. *Brugia malayi* Malezya'da filaryaz ve TPE'ye neden olmaktadır.

Önemli Özellikler

Wuchereria bancrofti'nin yaşam döngüsü Şekil 56-16'da gösterilmiştir. İnsanlar **dişi sivrisinekler** (özellikle *Anopheles* ve *Culex* türleri) tarafından ısırılırken deride enfektif larvaların toplanmasıyla enfekte olur. Larvalar deriyi delecek lenf nodüllerine girer, 1 yıl sonra erişkin formu gelişerek **mikrofilarya** oluşturur (Şekil 56-17A ve 56-18). Bunlar asıl gece kanda dolaşır, ısırın sivrisinekler tarafından yutulur. Sivrisinekte, mikrofilaryalar bir sonraki ısırma ile aktarılabilecek olan enfektif larvaları üretir. İnsanlar tek kesin konaktır.

Patogenez ve Klinik Bulgular

İyi pişmemiş etler (sıklıkla domuz eti) yendikten birkaç gün sonra hastalarda gelişen diyareyi takiben 1-2 hafta sonra **ateş, kas ağrısı, periorbital ödem ve eozinofili** görülür. Subkonjonktival kanamalar önemli bir tanı kriteridir. Kardiyak ve santral sinir sistemi hastalığı sıktır, çünkü larvalar bu dokulara da göç eder. Ölüm ender olup, genellikle konjestif kalp yetmezliği ve solunum paralizine bağlı gelişir.

Epidemiyoloji

Trişinoz tüm dünyada, özellikle Doğu Avrupa ve Batı Afrika'da görülmektedir. Amerika'da domuzların pişmemiş atıklarla beslendiği çiftliklerde ev yapımı sosislerin yenilmesiyle oluşmaktadır. Ayı ve ayı balığı etleri de kaynaktır. Çoğu ülkede hastalık primer olarak pişmemiş yabani av eti yiyen avcılarda görülür.

Laboratuvar Tanı

Kas biyopsisi çizgili kaslardaki larvaları ortaya çıkarır (bkz. Şekil 56-2K ve 56-15). Serolojik testler (özellikle bentonit flokülasyon testi), enfeksiyondan 3 hafta sonra pozitifleşmeye başlar.

Tedavi ve Korunma

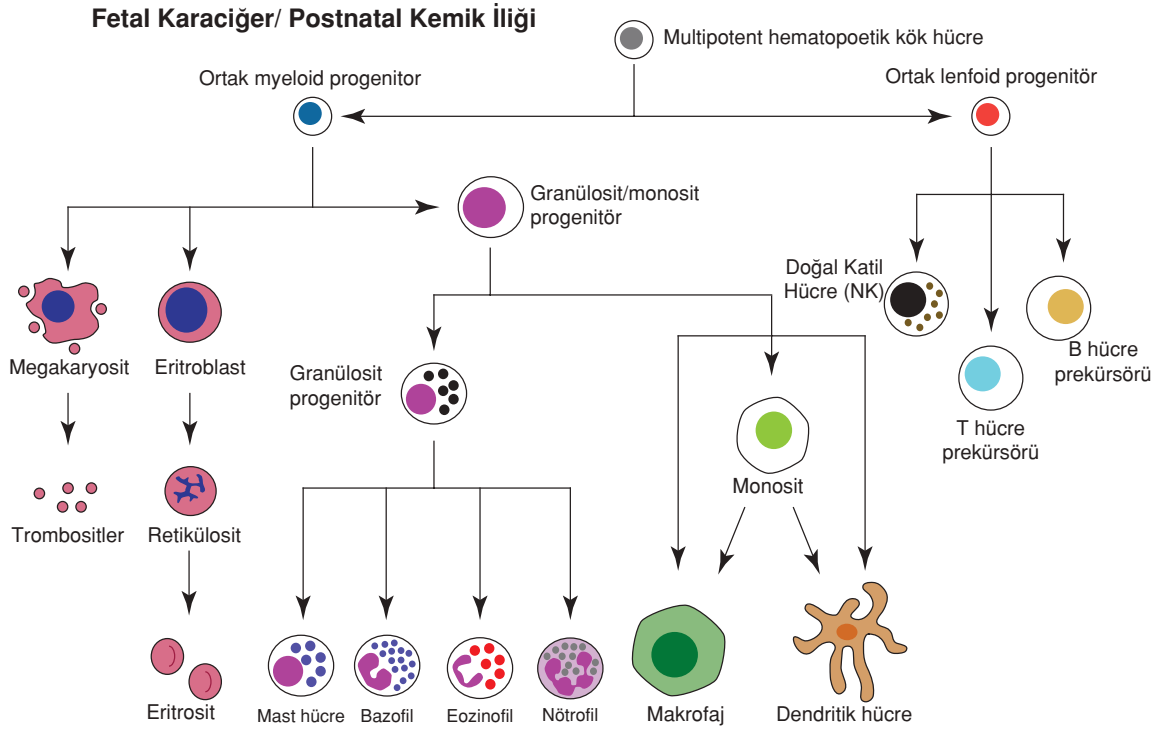
Larvalar kasları enfekte ettiğinde trişinoz için etkili bir tedavi yoktur, ancak şiddetli semptomları olan hastalar için steroidler ile birlikte albendazol yararlı olabilir. Mebendazol, enfeksiyonun erken dönemlerinde erişkin kurtlara karşı etkilidir. Bu hastalık domuz etinin iyi bir şekilde pişirilmesiyle ve domuzların sadece pişmiş atıklarla beslenmesiyle önlenabilir.

Patogenez ve Klinik Bulgular

Lenf nodüllerindeki erişkin kurtlar enflamasyona ve ödeme neden olarak lenfatik damarlarda tıkanmalara yol açar. Bacaklarda görülen massif ödem **elefantiyaz** olarak adlandırılır (Şekil 56-19). Belirtilere mikrofilaryaların neden **olmadığını** unutmayın.

Erken dönemdeki enfeksiyon asemptomatiktir. Sonradan ateş, lenfanjit ve selülit gelişir. Obstrüksiyon yavaş yavaş bacaklar ve genital bölgede (özellikle skrotum) ödem ve fibroze neden olur. Elefantiyaz çoğunlukla uzun süre boyunca tekrar tekrar enfekte olmuş hastalarda görülür. Genellikle bir kez enfekte olan turistlerde elefantiyaz gelişmemektedir.

Rickettsia benzeri bakteriler olan *Wolbachia* türleri *Wuchereria* ve *Onchocerca* gibi filariyal nematodlarda intarasellüler olarak bulunur. *Wolbachia*, *Wuchereria* ve *Onchocerca* enfeksiyonlarının patogenezinde rol aldığı düşünülen endotoksin benzeri moleküller salgılamaktadır. *Wolbachia*'yı öldüren doksisisiklinin kullanımıyla mikrofilarya sayısının ve nematod enfeksiyonuna karşı enflamatuvar yanıtın azalması, bu veriyi kanıtlamaktadır.



ŞEKİL 58-1 Hematopoietik hücrelerin kökeni. Kemik iliğindeki (veya fetal karaciğerdeki) kök hücreler, tüm kan hücrelerinin öncüleridir. Kök hücreler miyeloid veya lenfoid progenitör hücrelere farklılaşır. Miyeloid hücreler trombositlerin, eritrositlerin, granülositlerin, makrofajların ve dendritik hücrelerin kaynağıdır. Monositler, gerektiğinde makrofajlara veya dendritik hücrelere farklılaşabilen özel bir miyeloid hücre türüdür. Lenfoid hücreler, T lenfositlerin, B lenfositlerin ve doğal öldürücü hücrelerin kaynağıdır. Lenfositlerin gelişimi Bölüm 59'da ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

hücresi miyeloid öncül hücrelerden köken alır. (Bu duruma **doğal öldürücü [NK] hücreleri** gibi istisnalar dahildir; bu hücreler ilerleyen bölümlerde ele alınacaktır.)

DOĞAL İMMÜNİTENİN ÖRGÜ TANIMA RESEPTÖRLERİ

Bağışıklık yanıtının ilk adımı, doğuştan (innate) bağışıklık hücrelerinin yabancı materyali tanımasıdır. Bu tanımayı gerçekleştirmek için doğuştan bağışıklık hücrelerinde, **patern tanıyan reseptörler (pattern recognition receptors - PRRs)** olarak adlandırılan reseptörler bulunur. PRR'ler, birçok mikroorganizma türünde yaygın olan, ancak—özellikle vurgulanmalıdır ki—insan hücrelerinde bulunmayan ve mutasyon yoluyla değiştirilmesi mikroplar açısından güç olan, **patojenle ilişkili moleküler patern (pathogen-associated molecular pattern - PAMP)** adı verilen bir moleküler deseni tanır. PAMP örnekleri arasında karbonhidratlar, lipidler veya nükleik asitler (örneğin, çift sarmallı RNA) sayılabilir. PAMP'leri tanıyabilme yeteneği sayesinde doğuştan bağışıklık hücrelerinin, her bir mikrop suşuna özgü reseptöre sahip olması gerekmez; bunun yerine yabancı olanı “kendinden” ayırt edebilecek genel bir tanıma imkânı elde ederler. Tablo 58-2'de beş temel PRR sınıfına ait örnekler listelenmiştir.

Hücrelerin dışındaki veya hücre içi veziküllerdeki mikroplar tanıyan iki PRR sınıfı, Toll-like reseptörler (TLRs) ve C-tipi lektin reseptörler (CLRs) olarak adlandırılır. Hücre sitoplazmasında yer alan diğer üç reseptör sınıfı ise hücrenin sitoplazmasına girmeyi başaran mikropları tanır:

NOD-benzeri reseptörler (NLRs), RIG-I helikaz-benzeri reseptörler (RLRs) ve cyclic GMP-AMP sentaz (cGAS). Bu PRR'leri kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar, patojenlerin yeterince tanınamamasına ve dolayısıyla şiddetli bakteri, virüs ve mantar enfeksiyonlarına yatkınlığa neden olur.

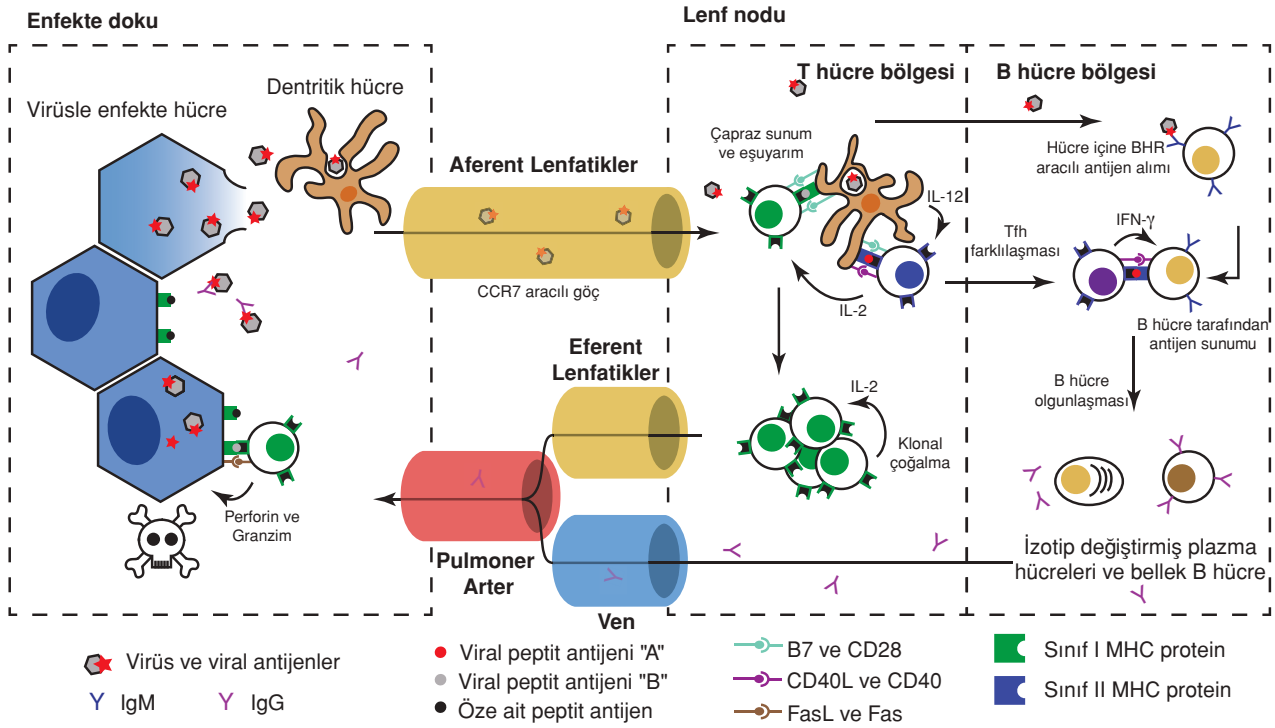
PAMP tanıma, belirli bir konumdaki belirli bir mikrop tarafından tetiklenen, hızlı bir doğuştan bağışıklık yanıtıyla sonuçlanır. Doğuştan bağışıklık aktivasyonu sonrasında gelişebilecek edinsel (adaptif) bağışıklık yanıtının türü, mikrobun türüne ve bulunduğu yere göre farklılık gösterir. Doğuştan bağışıklığın işlevlerinden biri de bu konumda bulunan söz konusu mikrobun tipine uygun bir savunma stratejisini harekete geçirmektir. Dolayısıyla, **bağışıklık yanıtı, doğuştan bağışıklıkla ilk karşılaşma sırasında aktive olan PRR'ler tarafından şekillendirilir.**

Örneğin, antikor aracılı (özellikle kapsüllü) bakteri enfeksiyonlarına karşı en etkili savunma iken, virüsler veya *Mycobacterium tuberculosis* gibi hücre içi mikroplara karşı T hücresi aracılı yanıtı ihtiyaç duyulur. Doğuştan bağışıklığın “ilk müdahale eden” hücreleri, hangi PRR'lerin yabancı organizma tarafından uyarıldığına bağlı olarak bağışıklık yanıtını belirleyen sinyaller üretir.

Önümüzdeki bölümlerde, PRR'lere dair önemli örnekler daha ayrıntılı şekilde ele alınacaktır.

Toll-Benzeri Reseptörler

TLR'ler, epitel hücreleri ve bağışıklık hücreleri de dâhil olmak üzere birçok hücrenin yüzeyinde bulunan bir reseptör ailesidir. İnsanda bulunan on farklı TLR'nin her biri,



ŞEKİL 60-8 Sitotoksik T lenfosit (CTL) aktivasyonu ve virüsle enfekte hücrelerin öldürülmesi. Bu örnekte, virüsle enfekte olmuş hücreler, iltihaplı dokudan lenf yoluyla drenaj yapan lenf düğümünün T-hücre bölgesine doğru dolaşan virüsü serbest bırakır. Virüsü yutan dendritik hücreler (DH'ler) de kemokin reseptörü CCR7'nin yüzey ekspresyonunu artırarak T-hücre bölgesine göç eder. Bazı serbest virüs partikülleri de B-hücre folikülüne ulaşır ve burada B-hücre reseptörü (BHR) aracılığıyla B hücreleri tarafından alınır. DH'ler ve B hücreleri kompleks viral protein antijenlerini (kırmızı yıldızlar) işler ve sınıf II majör histocompatibility kompleksi (MHC) proteinleriyle kompleks oluşturmuş kısa peptit "A"yı (kırmızı daire) CD4-pozitif T hücrelerine (mavi) sunar. DH'ler ayrıca "B" peptidini (gri) sınıf I MHC proteinleriyle birlikte CD8-pozitif T hücrelerine (yeşil) çapraz olarak sunar.

Bölüm 58) süreci yoluyla, viral "peptid B" (gri daire) sınıf I MHC ile sunulur ve CD8-pozitif bir T hücrenin (yeşil çekirdekli hücre) THR'si tarafından tanınır.

CD4-pozitif hücreler DC-CD8-pozitif hücre etkileşimine iki şekilde yardımcı olur: (1) Aktive edildiğinde, "A"-spesifik T hücreleri yüksek yüzey seviyelerinde CD40L eksprese eder ve bu da DC'nin CD₄₀ ile etkileşime girer. Bu, DC'ye ko-stimülatör moleküllerin ekspresyonunu daha da artırması için sinyal "B"ye özgü CD8-pozitif hücrenin aktivasyonunu sağlar. (DC'lerin bu CD₄₀L "lisanslama" mekanizmasının, daha önce bahsedilen ve Bölüm 61'de açıklanan Tfh hücrelerinin B hücrelerine sağladığı CD40L'ye benzer olduğunu unutmayın). (2) "A"ya özgü CD4-pozitif T hücreleri de IL-2 salgılar ve bu da doğrudan "B"ye özgü CD8-pozitif T hücre klonunun çoğalması için sinyal verir. Bu yeni CTL'ler virüse özgü öldürücülerdir ve yüzeyinde viral peptid "B" bulunan herhangi bir hücreyi daha fazla ko-stimülasyona gerek kalmadan tanıyıp öldürebilir.

CTL'lerin ana işlevi enfekte hücrelere **perforinler** ve **proteazlar** salgılamaktır. Perforinler membran boyunca bir kanal oluşturarak hücre içeriğinin dışarı sızmasını sağlar. Ayrıca proteazların hücre sitozolüne girmesine ve hücreyi parçalamasına izin verir.

Bu proteazlardan biri olan **granzim B**, prokaspazları aktif formlarına ayırarak apoptozu başlatır. CTL'lerin hedef hücreleri öldürdüğü bir diğer mekanizma da **Fas-Fas ligand (FasL)** etkileşimidir. Fas birçok hücrenin yüzeyin-

de bir proteindir. FasL, TCR'si bir hedef hücrenin yüzeyindeki ilgili antijeni tanıdığı anda sitotoksik hücrenin yüzeyinde indüklenir. Fas ve FasL etkileşime girdiğinde, hedef hücrede apoptozu başlatan kaspazlar aktive olur. Virüsle enfekte olmuş hücreyi öldürdükten sonra, CTL'nin kendisi zarar görmez ve aynı virüsle enfekte olmuş diğer hücreleri öldürmeye devam edebilir.

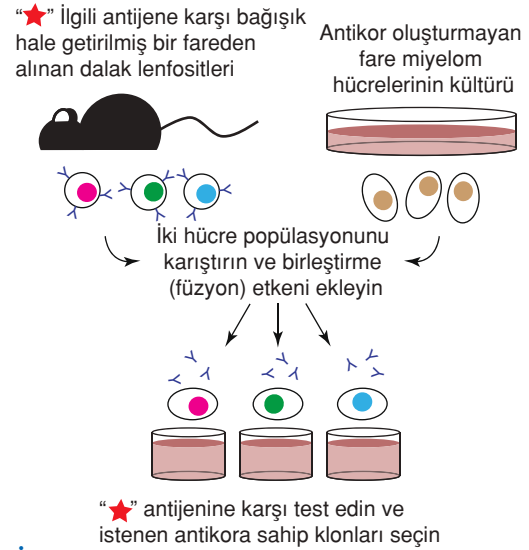
Th-1 hücreleri gibi CTL'ler de transkripsiyon faktörü TBX21'i ifade eder ve IFN-γ sitokini üretir. CTL'ler özellikle virüslere ve *Listeria monocytogenes* gibi bazı **hücre içi bakterilere** karşı bir bağışıklık savunması olarak önemlidir. Bunun nedeni, bu hücre içi patojenlerin konak hücrelerin içinde bulunması ve bölünmek ve yayılmak için hücre mekanizmasını kullanmasıdır. Bu patojenler konak hücrelerin dışında çok az zaman geçirirler, yani antikor ve komplemana karşı duyarlı değildirler, bu nedenle onları yenmenin en iyi yolu CTL'lerin konak hücreleri öldürerek fagositlerin kalıntıları yutmasına izin vermesidir (Sitotoksik T hücrelerinin serbest virüs üzerinde etkisi yoktur, sadece virüsle enfekte olmuş hücreler üzerinde etkisi vardır). Bazı durumlarda, CTL'lerin öldürücü etkisi aslında patojeniktir: hepatit virüslerinin neden olduğu ciddi karaciğer hasarı viral sitotoksitenin sonucu değil, virüsle enfekte hepatositleri öldüren güçlü bir CTL yanıtının sonucudur.

CTL'ler ayrıca A için vücudun gözetiminde de önemlidir. DC kanser: malign hücreler somatik mutasyonlar

dalak hücrelerinin izole edilmesi ve (2) bu hücrelerin bir kültür kabında **fare miyelom hücreleri** (kültürde süresiz olarak büyüeyen ancak antikor oluşturmayan) ile karıştırılmasıyla oluşturulabilir, böylece iki hücre tipi birleşir. Yeni oluşan hibridoma hücreleri, ilgilenilen antijene karşı antikorlar üretir. Moleküler ve hücre biyolojisindeki yakın tarihli gelişmeler, bu yaklaşımı, transplantasyon veya oto-immün hastalıklarda immün yanıtın baskılanması, kanser tedavisi, enfeksiyon hastalıklarının önlenmesi gibi çeşitli klinik durumlarda kullanılan terapötik antikorları oluşturmak için daha da geliştirmiştir (Terapötik Antikorlar Oluşturma kutusuna bkz.).

B HÜCRELERİ VE ANTİKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN TESTLER

Humoral bağışıklığın (antikor aracılı) değerlendirilmesi öncelikle hastanın serumundaki üç önemli immünglobulinin (IgG, IgM ve IgA) her birinin miktarının ölçülmesinden oluşur. İmmün yetmezliği olduğundan şüphelenilen hastaları değerlendirmek için akım sitometri ile (Bölüm 60'ta T hücreleri için açıklandığı gibi) B hücre sayılarının değerlendirilmesi gerekebilir. B-hücresi fonksiyonunu in-vivo olarak test etmek de mümkündür. Bu, bir veya birkaç belirli antijene (örn. *S. pneumoniae* serotipleri) karşı bir bazal antikor titresi belirlenerek, ardından da bağışıklama yapılarak (örn. bir *S. pneumoniae* aşısı ile) ve birkaç hafta sonra testi tekrarlayarak yapılır. İmmünizasyondan sonra IgM ve IgG'de normal bir artışın olmaması, ya B hücrelerinin kendilerinde intrinsek bir defekt ya da örneğin T hücrelerinin B hücrelerini aktive etmek için yardım sağlama kapasitesini engelleyen bir ekstrinsek defekt gösterir.



ŞEKİL 61-7 Monoklonal hibridomalar üretme yaklaşımına genel bakış. Bir fare, ilgilenilen bir antijen (kırmızı yıldız) ile bağışıklaştırılır. Dalak hücreleri izole edilir ve kültürde süresiz olarak büyüeyen ancak antikor yapmayan fare miyelom hücreleri ile karıştırılır. İki hücre tipini birleştirmeye teşvik etmek için bir “birleştirici (füzyon) madde” eklenir. Elde edilen antikor üreten hibridoma klonları, her bir kuyucuğa bir hücre olacak şekilde kültür kuyucuklarına ayrılır. Antikorları, ilgilenilen antijene karşı taranır ve yüksek afiniteli antikorlar yapan klonlar, süresiz olarak antikor yapmak için kültürlenmek üzere seçilir.

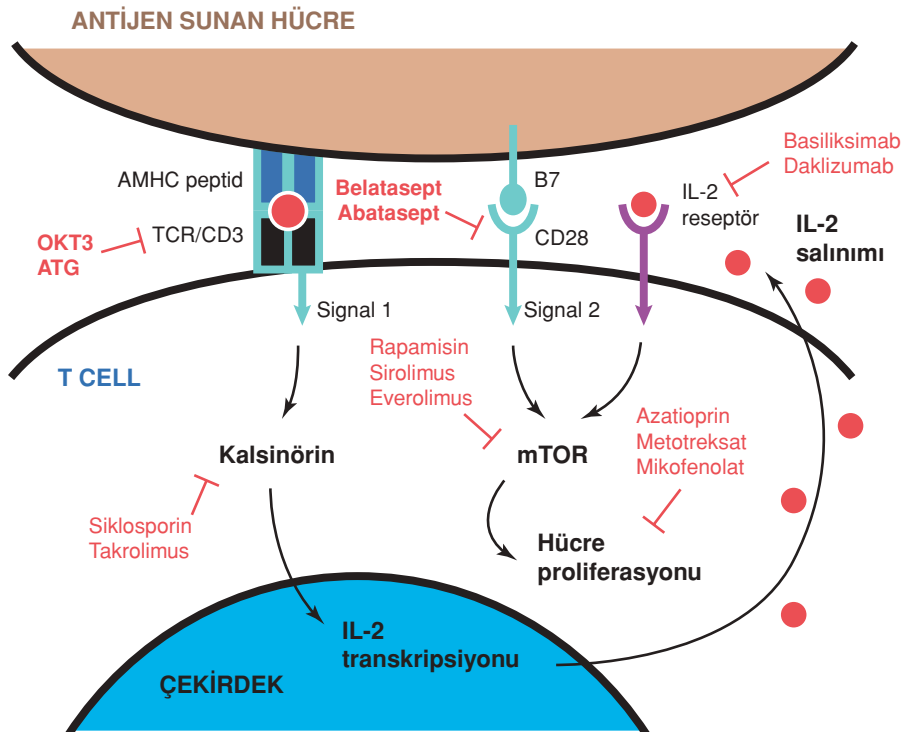
	Kimerik Antikor	İnsana Özgü Antikor	Tamamen İnsan Antikoru
İsim Son Eki	-ximab	-zumab	-umab
İnsan Kökeni Yüzdesi	~%65	~%95	%100
Avantajlar	Antijen için yüksek afinite	Daha az immünojenik	Non-immünojenik
Dezavantajlar	Yüksek derecede immünojenik	Düşük antijen afinitesine sahip olabilir	Teknik olarak zor; pahalı

ŞEKİL 61-8 Terapötik monoklonal antikorların özeti. Kimerik antikorlar, fare antikorunun değişken bölgelerini (turuncu) kodlayan DNA'nın, insan antikorunun sabit bölgelerini (yeşil hafif zincir ve mavi ağır zincir) kodlayan DNA'yla füzyonu ile üretilir. Fare antikorları ile karşılaştırıldığında, bu antikorlar (-ximab) çok daha fazla efektör fonksiyon potansiyeline sahiptir çünkü onların insan Fc fragmanları insan Fc reseptörlerine optimal olarak bağlanır. Bununla birlikte, bu antikorlar, rezidüel fare bileşenleri nedeniyle yüksek oranda immünojeniktir. İnsanlaştırılmış antikorlar, hiperdeğişken (antijen bağlayıcı) bölgeyi (turuncu) kodlayan DNA dışındakilerin tümünün insan immünglobulin gen DNA'sı (yeşil ve mavi) ile değiştirilmesiyle üretilir. Bu antikorlar (-zumab) daha az immünojeniktir ancak antijen afinitesini iyileştirmek için ek mutasyon gerektirebilir. Tamamen insan antikorları (-umab), rastgele oluşturulmuş insan antijen bağlama bölgelerinden oluşan bir “faj kitaplığı” taranarak veya fare genleri yerine insan immünglobulin gen lokuslarını taşıyan transgenik farelere bağışıklık kazandırılarak üretilir. Bu antikorlar immünojenitesi en az olanlardır ancak önemli teknik engeller vardır ve pahalıdır. Terapötikler antikorların özelliklerinden faydalanılarak, Fab ve ağır zinciri içerecek, fakat alternatif yapıya da sahip olacak şekilde tasarlanmıştır (bir veya daha fazla antijen bağlama alanına, füzyon proteinlerine ve her zincirin farklı bir antijeni bağladığı “bispesifik” antikorlara sahip olabilen)

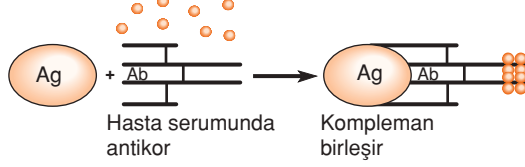
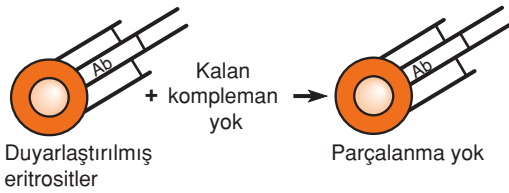
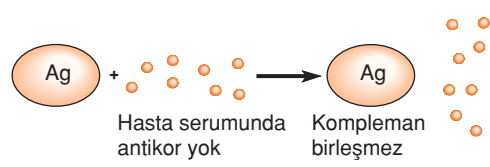
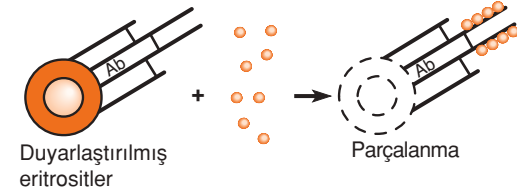
TABLO 62-2 Transplantasyonda Kullanılan İmmüsupresif Tedaviler

Kategori	Örnekler	Etki Mekanizması
Kortikosteroidler	Prednizon Metilprednizolon	Glukokortikoid reseptörüne bağlanarak gen transkripsiyonunda birçok değişikliğe neden olur. Enflamatuvar mediatörlerin (lökotrienler ve prostaglandinler dahil) ve sitokinler (IL-1 ve TNF dahil) üretimini baskılar. T hücrelerinde ve B hücrelerinde apoptozu indükler.
DNA sentezi inhibitörleri	Azatiyoprin Metotreksat Mikofenolat	Hızla bölünen lenfositlerde apoptozu yol açan DNA sentezini önleyerek pürin sentezini veya pürin metabolizmasını inhibe eder. Azatiyoprin 6-merkaptopurine dönüştürülür. Metotreksat ayrıca çeşitli sinyal enzimleri üzerindeki etkileri ile T hücresi ve B hücresi fonksiyonunu doğrudan bozabilir.
Kalsinörin inhibitörleri	Siklosporin Takrolimus	Siklosporin siklofiline bağlanır; takrolimus FKBP1A'ya bağlanır. Kalsinörin inhibisyonu, T hücresi aktivasyonunun ilk aşaması için gerekli olan bir transkripsiyon faktörü olan NFAT'ın kalsiyuma bağımlı defosforilasyonunu (aktivasyonunu) bloke eder. IL-2 ve IL-2 reseptörlerinin sentezini azaltır.
mTOR inhibitörleri	Sirolimus /rapamisin Everolimus	FKBP1A'ya bağlanır. T hücresi aktivasyonunun ikinci aşamasında yer alan mTOR'u inhibe eder. IL-2 sinyal iletimini ve klonal proliferasyonu engeller.
Sinyal bloklayıcılar	Belatacept Abatacept Basiliximab Daklizumab Muromonab (OKT3)	Bunlar, bir immünglobulinin bir Fc bölgesi ile kaynaşmış CTLA-4 proteinleridir. APC'lerdeki B7 moleküllerini yüksek afiniteli bağlayan, CD28 ile rekabet eden ve T hücrelerine birlikte uyarıcı sinyaller sağlamalarını önleyen "taklit" görevi görürler. IL-2 reseptörünü T hücrelerine bağlayan ve bloke eden, proliferasyonu inhibe eden monoklonal fare / insan karışımı antikorlarıdır. CD3'ü bağlayan ve bloke eden, T hücresi reseptör sinyalini inhibe eden monoklonal fare antikorudur.
Hücre boşaltan antikorlar	Antitimosit globulin	Hayvanların insan T hücreleri ile aşılansıyla hazırlanan poliklonal at veya tavşan antikorlarıdır. Antikorlar birden fazla hedefe (CD3, CD4, CD8, vb.) bağlanır ve kompleman aracılı hücre lizisine neden olur; bağlanma ayrıca T hücrelerine sinyal vermeyi engeller, hayatta kalmalarını ve aktivasyonlarını bastırır.

APC = antijen sunan hücre; IL = interleukin; CTLA = sitotoksik T hücresi ile ilişkili protein; mTOR = rapamisinin memeli hedefi; NFAT = aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü; TNF = tümör nekroz faktörü.



ŞEKİL 62-3 Önemli immüsupresif ilaçların etki mekanizması, bir etkileşimin şemasında bir T hücreni aktive eden antijen sunan hücre tasvir edilmiştir. Kortikosteroidlerin çeşitli etkileri vardır ve şekilde tarif edilmemiştir. ATG = antitimosit globulin

Pozitif reaksiyon**Birinci aşama****İkinci aşama****Negatif reaksiyon****Birinci aşama****İkinci aşama**

ŞEKİL 64-5 Kompleman birleşmesi. **Sol:** Pozitif reaksiyon (yani, hasta serumu antikor içerir). Bilinen bir antijen, o antijene karşı antikor içeren hasta serumu ile karıştırılırsa, bu durumda kompleman (dolu daireler) birleşecektir. Kompleman kalmadığı için duyarlaştırılmış eritrositler parçalanmaz. **Sağ:** Negatif reaksiyon. Bilinen bir antijen, o antijene karşı antikor içermeyen hasta serumuyla karıştırılırsa, kompleman (dolu daireler) birleşmez. Kompleman kalır ve duyarlaştırılmış eritrositler parçalanır. Ab=antikor; Ag=antijen

Nötralizasyon Testleri

Bunlar antikorların, toksinlerin etkisini veya virüslerin bulaşıcılığını engelleme yeteneğini kullanır. Hücre kültüründe veya konak hayvanlarda kullanılabilirler. Örneğin, bir hastanın serum örneği, hücreleri öldürdüğü bilinen miktarda virüsle birlikte hücre kültürüne eklenir. Hücrelerin viral öldürmeden korunduğu serum konsantrasyonunu varsa bu, hastanın koruyucu (nötralizasyon edici) antikor titresini belirler. Alternatif olarak, bu test çeşitli virüslere özgü antikorların ölçülmüş miktarlarının eklenmesiyle bilinmeyen miktarda virüsü saptamak için kullanılabilir. Eğer alikotlara eklenen bir antikor kültürdeki herhangi bir virüsü bloke ederse, bu kültürdeki virüsü tanımlar.

İmmün Kompleksler

Doku kesitlerindeki immün kompleksler, IgM ve IgG'nin Fc kısmına bağlanacak olan floresanli kompleman ile boyanabilir (bkz. Bölüm 61 ve 63). Bunlar floresan mikroskop kullanılarak saptanabilir. Serumdaki immün kompleksler C1q'ya bağlanmalarıyla veya kültürdeki belirli hücrelere tutunmalarıyla saptanabilir.

Antiglobulin (Coombs) Testi

Belirli hastalıkları olan bazı hastalar (örneğin, yenidoğanın hemolitik hastalığı [Rh uyumsuzluğu] ve ilaç ilişkili hemolitik anemiler) eritrosit antijenlerine karşı duyarlı hale gelirler fakat hastalığın belirgin semptomlarını göstermezler. Bu hastalarda, eritrositlere karşı antikorlar oluşur ve eritrosit yüzeyine bağlanır fakat hemolize neden olmaz. Bu hücreye bağlı antikorlar, hastanın eritrositlerini aglütine etmek için insan immünglobulinine karşı antise-

rumun kullanıldığı *direkt* antiglobulin (Coombs) testi ile saptanabilir. Bazı durumlarda, eritrositlere karşı antikorlar eritrositlere bağlı olmayıp serumda bulunur ve hasta serumundaki antikorlar için *indirekt* antiglobulin testi yapılmalıdır. İndirekt Coombs testinde, hasta serumu normal eritrositler ile karıştırılır ve insan immünglobulinlere karşı antiserum eklenir. Hasta serumunda antikorlar varsa, aglütinasyon oluşur.

Western Blot (İmmünopresipitasyon)

Bu testte, protein antijenler elektrik alanındaki bir jelde boyutlarına göre ayrılır. Antijenler daha sonra jelden filtre kağıdına aktarılır (yani, blotlanır) ve ardından antikorlar eklenir. Antijen antikor bağlanması, radyoaktivite veya enzim substrat reaksiyonu (ELISA'ya benzer) kullanılarak direkt veya indirekt yöntemlerle saptanabilir. Diğer test yöntemlerinde olduğu gibi, bilinmeyen antikor ve antijeni tanımlamak için, sırasıyla bilinen antijen veya antikorlar kullanılabilir. Şekil 64-6, hasta serumunda HIV antikorlarının varlığına yönelik Western blot testini göstermektedir. Western blot testinin HIV antikorlarını saptamak için artık klinik olarak kullanılmadığını fakat testin nasıl yapıldığına dair mükemmel bir örnek olduğunu unutmayınız. Western blot testleri Lyme hastalığının tanısında kullanılır.

Akım Sitometri ve Floresan Aktivasyonlu Hücre Sınıflaması

Bu test genellikle kan, kemik iliği veya lenfoid doku örneğindeki çeşitli tipteki bağışıklık hücrelerinin sayısını hesaplamak için kullanılır (Şekil 64-7). Örneğin, HIV ile

TABLO 69-1 İnsanda Hastalığa Neden Olan Ektoparazitler

	Organizmanın Adı	Hastalığın Ortak Özellikleri
Böcekler		
1. Bitler	<i>Pediculus humanus</i> (baş veya vücut biti) <i>Phthirus pubis</i> (kasık biti)	Kafa derisi ya da gövdede kaşıntı; saç tellerinde-kıllarda yumurta- yavşaklar
2. Sinekler	<i>Dermatobia hominis</i> (bot sineği)	Kasık bölgesinde kaşıntı, kıllarda yumurta-yavşaklar
3. Tahtakurusu	<i>Cimex lectularius</i> (ortak tahtakurusu)	Kaşıntılı, ağrılı ve eritematöz nodül; nodülden çıkan larvalar
Araknidler		
1. Akarlar	<i>Sarcoptes scabiei</i> (uyuz böceği)	Kaşıntılı, eritematöz papüller ve çizgisel izler
2. Keneler	<i>Dermacentor</i> türleri	Yukarıya doğru yayılan felç
3. Örümcekler	<i>Latrodectus mactans</i> (karadul örümceği) <i>Loxosceles reclusa</i> (kahverengi keşiş örümceği)	Şiddetli ağrı ve kas spazmları Nekrotik ülser

Önemli Özellikler

Bitler kolayca görülebilir ve uzunlukları yaklaşık 2-4 mm'dir. Altı bacakları vardır ve bu bacaklarda saç ve cilde tutunmalarını sağlayan pençeler bulunmaktadır (Şekil 69-1). *Pediculus*'un uzun bir gövdesi varken, oysa *Phthirus*'un kısa bir gövdesi vardır ve bir yengece benzer ve bu nedenle takma adı yengeç bitidir (Şekil 69-2).

Sirkeler bit yumurtalarıdır ve genellikle saç teline tutunmuş olarak bulunur (Şekil 69-3). Beyaz renkte olup çıplak gözle görülebilirler. Vücut bitinin sirkeleri genellikle giysilerin liflerine tutunur.



ŞEKİL 69-1 *Pediculus corporis*. Vücut biti. *Pediculus corporis*'in uzun karın kısmına dikkat edin. Buna karşılık, kasık bitinin 'yengeç benzeri' kısa bir karın kısmı vardır. (Used with permission from Dr. Collins F., Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention.)

Bulaşma

Baş bitleri öncelikle şapka, tarak ve havlu gibi eşyalarla bulaşır. Baş bitleri özellikle okul çocuklarında yaygındır. Vücut bitleri öncelikle giysilerde yaşar ve giysilerle veya kişisel temasla bulaşır. Vücut bitleri kan ile beslenmeleri gerektiğinde giysileri terk eder. Kasık bitleri öncelikle cinsel temasla bulaşır.

Vücut bitlerinin yaygın enfestasyonları kişisel hijyenin yetersiz olduğu zamanlarda (örneğin savaş zamanlarında veya kalabalık mülteci kamplarında) meydana gelir.

Patogenez

Yetişkin bitler kanla beslenirler ve bu esnada cilde tükürük enjekte ederler, bu da aşırı duyarlılık reaksiyonuna ve bunun sonucunda kaşıntıya neden olur.



ŞEKİL 69-2 *Phthirus pubis*. Kasık biti. *Phthirus pubis*'in kısa, yuvarlak "yengeç benzeri" karnına dikkat edin. Buna karşılık, vücut bitinin uzun bir karnı vardır. (Reproduced with permission from Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention. Original content provider is the World Health Organization.)

na bağlı olarak kapaklarda farklı oranlarda hasar meydana gelir. Kapaklarda hasar oluştuğunda, kapak yetersizliğine bağlı semptomlar gelişebilir. Mikroorganizmalar, çevrelerindeki miyokarda yayılabilir, bu da apse oluşumuna ve elektrik iletim sisteminin tahrip edilmesine neden olur.

Kapak üzerindeki vejetasyon büyüdükçe, fragmanlar kan dolaşımı (emboli) yoluyla yayılabilir, serebrovasküler olaylar (CVA) ve metastatik enfeksiyonlar gibi kötü etkilere neden olabilirler. Subakut endokarditte görüldüğü gibi uzun süreli enfeksiyon, antijen-antikor kompleks oluşumuna neden olabilir. Bu komplekslerin biriktirilmesi, bir sonraki bölümde tarif edildiği gibi başka klinik bulgulara neden olabilir. Protez kalp kapakları, kalp pilleri ve defibrilatörler gibi, kalp içindeki yapay malzemeler, enfeksiyona potansiyel bölgeler olarak işlev görürler.

Özetle endokardit patogenezindeki basamaklar şu şekildedir:

- (1) NBTE oluşumu
- (2) Geçici bakteriyemi
- (3) Bakterinin tutunması
- (4) Vejetasyon içinde bakterinin çoğalması

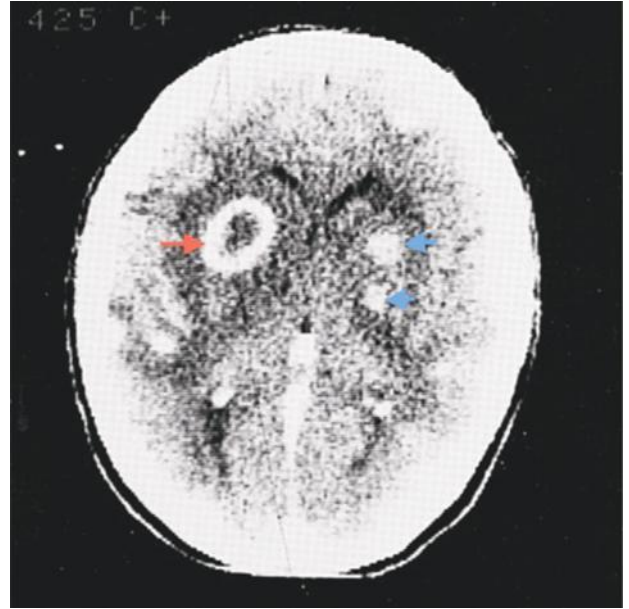
Klinik bulgular

Enfektif endokarditin klinik bulguları aşağıdakilerden herhangi birini içerebilir. Enfekte patojenin virülansına bağlı olarak, hastalığın seyri günler (örn. *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu akut endokardit) veya haftalar ila aylar (subakut endokardit; örneğin viridans grubu streptokokların neden olduğu) olabilir.

- Genel semptomlar: ateş (> % 80 vakalar), titreme, gece terlemesi, anoreksi
- Kalp kapakları ve ilişkili yapıların tahribatı sonucu: yeni üfürüm, kalp yetmezliği, atriyoventriküler (AV) blok (EKG'de görülen PR uzaması; Şekil 71-2)
 - Embolik olay
 - Sol taraflı endokardit: CVA'lar veya beyin apsesi (Şekil 71-3) (yeni fokal nörolojik defisitler), splenik veya böbrek infarktları (karın veya yan ağrı) ve splinter hemorajilerle kendini gösteren diğer bölgelere emboliler (Şekil 71-4), Janeway lezyonları (Şekil 71-5), retinal hemorajiler (Şekil 71-6) ve konjonktival hemorajiler (Şekil 71-7).
 - Sağ taraflı endokardit: septik pulmoner emboli (öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi).
 - Kontrol altına alınmamış enfeksiyondan antijen antikor birikimi: Osler nodülleri (Şekil 71-8), Roth lekeleri (Şekil 71-9), glomerulonefrit (hematüri) ve / veya artrit.



ŞEKİL 71-2 Sinüs bradikardisi bulunan atriyoventriküler blok. (Reproduced with permission from McKean SC, Ross JJ, Dressler DD, et al: Principles and Practice of Hospital Medicine. New York, NY: McGraw Hill; 2012.)



ŞEKİL 71-3 Beyin apsesi. Kırmızı ok, karakteristik halka şeklinde lezyona işaret ediyor. Mavi oklar, ilave iki abseye işaret ediyor. (Reproduced with permission from Ropper AH, Samuels MA: Adams and Victor's Principles of Neurology, 9th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2009.)

Patojenler

Bakteriler endokarditin en yaygın nedenidir. Endokardit oluşturan patojenlerin modern sınıflandırmasında, doğal kapak ve protez kapak olarak ayırımı yapılmış ve her iki grupta alt sınıflara ayrılmıştır (Tablo 71-1). *S. aureus*, doğal kapak enfektif endokarditin en sık nedeni olup



ŞEKİL 71-4 Splinter kanama. Kırmızı ok, parmak tırnağının altında splinter kanamaya işaret ediyor. (Reproduced with permission from Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, et al: The Color Atlas of Family Medicine. New York, NY: McGraw Hill; 2009.)

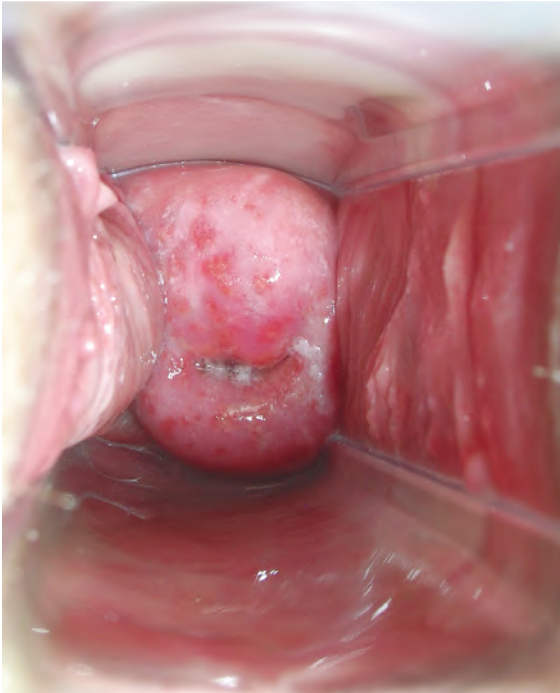


ŞEKİL 74-3 Vajinal kandidiyaz, *Candida albicans* tarafından oluşan yaygın bir mantar enfeksiyonudur. Servikal mukozada beyaz, "peynir keşiği gibi" akıntı alanlarına dikkat ediniz. (Reproduced with permission from Centers for Disease Control and Prevention.)

zın nedenidir. *Gardnerella vaginalis* gibi bakterilerin aşırı çoğalması BV'de rol oynar, ancak *Mobiluncus* ve *Prevotella* gibi anaerobik bakteriler ve *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis* ve *Ureaplasma* gibi anaerobik olmayan bakteriler de dahil olabilir.

Tanı

Bir hastanın vajinal akıntı şikayeti, dikkatli bir anamnez alma işlemini gerektirir; bu anamnez, son adet dönemi, kullanılan ilaçlar ve cinsel aktiviteyi içermelidir. Fizik



ŞEKİL 74-4 Trikomoniyaz, *Trichomonas vaginalis* tarafından meydana gelir. Servikte köpüklü akıntı ve noktasal "çilek" lezyonlarına dikkat ediniz. (Reproduced with permission from Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, et al: The Color Atlas of Family Medicine. New York, NY: McGraw Hill; 2009. Photo contributor: Richard P. Usatine, MD.)

muayene, vajinal akıntının mikroskopik incelenmesini içermelidir; bu, bir lam üzerinde %0.9 tuzlu su damlası ile (hareketli trikomonadlar veya ipucu hücrelerini (clue cell) aramak için) yapılır, ardından %10 potasyum hidrokset damlası eklenir (kandida aramak için). Mikroskopi negatifse, kandida kültürü ve *Trichomonas* nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) yapılır; böylece duyarlılık artırılır.

Trikomonadlar Şekil 74-5'te gösterilmektedir. Şekil 74-6, bakteriyle kaplı büyük vajinal epitel hücreleri olarak görülen ipucu hücrelerini göstermektedir. İpucu hücrelerinin Gram boyası, epitel hücrelerinin yüzeyinde birçok gram-değişken çubuğu ortaya koyar. Şekil 74-7, kandidanın maya ve psödo-hif görünümünü göstermektedir. *Gardnerella* kültürleri yapılmaz; çünkü asemptomatik kadınların en az %50'si bu mikroorganizmayı taşır. Ek bilgi için Tablo 74-2'ye bkz.

Tedavi

Metronidazol, hem BV hem de trikomoniyazın tedavisinde tercih edilen ilaçtır. Tinidazol da kullanılabilir, çünkü metronidazolden daha az yan etkiye sahiptir. Seknidazol, BV tedavisinde kullanılabilir. Kandidiyaz için tercih edilen ilaç, oral flukonazol veya vajinal olarak uygulanan mikonazol veya butokonazoldur (Bkz. Tablo 74-2). *T. vaginalis* cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon olduğundan, hasta ve partner için tek dozluk tedavi rejimi tercih edilir. Trikomoniyaz tedavisinin ardından, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), partner tedavi edilse de edilmesede, reenfeksiyon olup olmadığını değerlendirmek için NAAT ile yeniden test yapılmasını önerir.

Korunma

Vajinitlere neden olan mikroorganizmalara karşı herhangi bir aşı bulunmamaktadır.

SERVİSİT

Tanım

Servisit, uterus serviksini iltihaplanmasıdır. Akut servisit genellikle *C. trachomatis* veya *N. gonorrhoeae* veya her ikisi tarafından oluşturulan cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyondan kaynaklanır. Vajinal akıntının hem vajinitte hem de servisitte görülebileceği unutulmamalıdır.

Klinik Belirtiler

Servisitli kişilerin büyük bir kısmı asemptomatik olup, vajinal akıntı ve adetler arası kanama görülebilir. Birçok vakada servisit, spekulum muayenesi sırasında (Şekil 74-8) ve/veya *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoeae* için yapılan rutin tarama sonrasında tespit edilir. Eşlik eden üretral enfeksiyonu olan bireylerde dizüri (idrar yaparken ağrı) görülebilir. Fizik muayenede, servikal dokuya bir pamuklu çubukla dokunduktan sonra artmış frajilite, tanıda ipucu olabilir.

Patojenler

Normalde karşılaşılan patojenler *C. trachomatis* serotip D-K ve/veya *N. gonorrhoeae*'dir. Daha az yaygın etiyolojiler arasında HSV ve *T. vaginalis* bulunur.

Korunma

Birçok vitamin ve bitkisel tedavi (örneğin ekinezya) önerilmiş olsa da, herhangi bir tedavinin yararlı olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur. Profilaktik olarak alınan C vitamini, soğuk havada spor yapan sporcu popülasyonunda yararlı olabilir. Ancak, C vitamini genel popülasyonda (sporcular yerine) test edildiğinde, soğuk algınlığını önleme yeteneği sınırlıdır. El yıkama, solunum yolu virüslerinin bulaşmasını önleyebilir. Soğuk algınlığına neden olan herhangi bir virüse karşı aşı yoktur.

KRUP

Tanım

Krup larinks, trakea ve büyük bronşların (laringotrakeobronşit) enflamasyonudur.

Klinik Bulgular

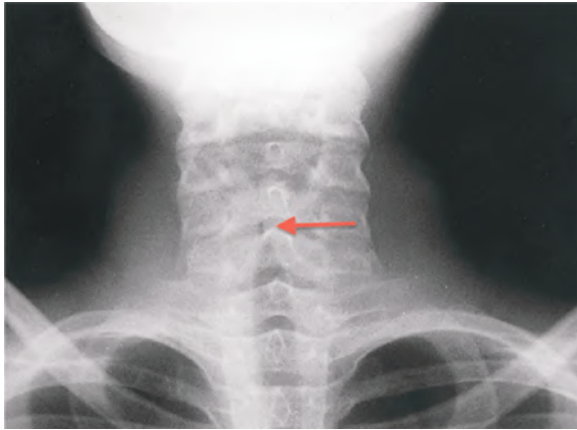
Havlama tarzında öksürük ve sesin kabalaşması ile birlikte görülen inspiratuvar stridor en önemli bulgudur. Nazal irritasyon ve tıkanıklıkla belirgin olmayan bir şekilde başlayan semptomlar, yaklaşık bir gün içinde hızla stridora ilerler.

Patojenler

Parainfluenza virüsleri, özellikle tip 1 en sık etkindir. Vakaların %1-10'unu respiratuvar sinsitiyal virüs ve influenza virüsü oluşturur.

Tanı

Tanı genellikle klinik olarak konur. Boyun grafisinde "çan kulesi işareti" (ters donmuş "V" şekline neden olan subglottik trakeal daralma) görülebilir (Şekil 75-5).



ŞEKİL 75-5 Krup. 12 yaşında çocuğun boyun grafisinde, krupun "çan kulesi işareti" görülmektedir. Kırmızı ok, çan kulesinin üst ucunu göstermektedir. Çan kulesi, enflamasyona uğramış larinks ve trakeanın neden olduğu daralmayı belirtmektedir. (Reproduced with permission from Stone CK, Humphries RL: *Current Diagnosis and Treatment of Emergency Medicine*, 7th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2011.)

Tedavi

Orta ve şiddetli semptomları olan hastalara tek başına veya epinefrinle birlikte deksametazon gibi kortikosteroidler verilebilir. Antiviral ilaç tedavisi yoktur.

Korunma

Parainfluenza virüse karşı geliştirilmiş bir aşı yoktur.

LARENJİT

Tanım

Larenjit, larinkste ses tellerinin enflamasyonudur.

Klinik Bulgular

Klinik bulguları, sesin kabalaşması ve konuşamamadır (afoni). Larenjit, üst solunum yolu enfeksiyonuna eşlik edebilir veya üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkabilir.

Patojenler

Parainfluenza virüsleri ve rinovirüsler larenjitin en sık nedenidir. İnfluenza virüsü, adenovirüs ve coronavirüs gibi diğer solunum yolu virüsleri yanı sıra hastalardan *S. pyogenes*, *M. catarrhalis* ve *H. influenzae* gibi bakteriler de izole edilmiştir.

Tanı

Larenjit tanısı klinik olarak konur.

Tedavi

Tedavide hidrasyon ve sesin dinlendirilmesi önemlidir. Antibiyotikler gerekli değildir.

Korunma

Parainfluenza virüsü ve rinovirüslere karşı geliştirilmiş bir aşı yoktur. İnfluenza virüsü ve *H. influenzae* tip B aşılarının larenjit olgularını azalttığına dair yeterli bir kanıt bulunmamaktadır.

EPIGLOTTİT

Tanım

Epiglottit, epiglotun enflamasyonudur.

Klinik Bulgular

Hastalar hızla kötüleşen boğaz ağrısı ve odinofaji (yutma ağrısı) veya disfaji (yutma güçlüğü) ile başvururlar. Ağrı, fizik muayene bulgularıyla orantısız olabilir. Ciddi vakalarda havayolu tıkanıklığı oluşabilir. Küçük çocuklarda epiglottit tıbbi bir acil olarak değerlendirilmelidir.

TABLO 77-1 Deri ve Deri Eklerinin Enfeksiyonları: Lezyonların Görünümü, Tutulan Deri Tabakaları, Sık Rastlanan Patojenler ve Tedavi Yöntemleri

Enfeksiyon Tipi	Lezyonun Görünümü	Lezyonun Tanımı	Tutulan Deri Tabakası	Sık Rastlanan Patojenler	Tedavi
İmpetigo		Sıklıkla çocuğun yüzünde görülen bal-rengi veziküller	Epidermis	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>	Az sayıda lezyon varlığında: topikal antibiyotikler (örn., mupirosin); Çok sayıda lezyon varlığında: sistemik tedavi (örn., sefalekssin, klindamisin)
Erizipel		Keskin kenarlı, deriden kabarıp, düzgün sınırlı çok ağrılı eritematöz lezyon	Yüzeyel dermiş tabakası	<i>S. pyogenes</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> > <i>S. aureus</i>	Sistemik antibiyotikler (örn., sefalekssin veya sefazolin)
Selülit		Düzensiz sınırlı, yaygın, düz, eritemli lezyon	Derin dermiş tabakası	<i>S. pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i> > <i>S. aureus</i>	Sistemik antibiyotikler (örn., sefalekssin veya sefazolin)
Follikülit		Az miktarda püy içeren lokalize, enflamatuvar papüller	Kıl follikülü	<i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (sıcak su küveti kullanımı ile ilişkili)	Genellikle antibiyotik tedavisi gerekmez, sıcak, nemli kompresler faydalıdır
Deri apsesi (çıban, fronkül, karbonkül olarak da bilinir)		Ortası pürülan, kabarıp, hassas, iltihaplı nodül; püy bölgesi başlangıçta sertken sonrasında fluktuasyon verir (hareketli hale gelir)	Derin dermis tabakası	<i>S. aureus</i>	Tedavinin esası insizyon ve drenajdır; seçilmiş olgularda <i>S. aureus</i> 'a etkili antibiyotikler kullanılır
Nekrotizan fasiit		Enflamasyon bölgesi çok ağrılıdır ve hızla nekroz, bül, purpura, anestezi ve sistemik toksisiteye ilerler	Fasya ve kas tabakası; lokal kan damarları ve sinirler de tutulur	Monomikrobiyal form: <i>S. pyogenes</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Vibrio vulnificus</i> ; Polimikrobiyal form: enterik gram negatif basillere ek olarak anaeroplara	Geniş spektrumlu antibiyotiklere ilaveten cerrahi debridman yapılmalıdır

Korunma

Bakterilerin yayılmasını önlemek için el yıkama ve akıntılı lezyonları kapatma yöntemleri kullanılmalıdır.

SELÜLİT/ERİZİPEL

Tanım

Selülit ve erizipel dermiş tabakasının enfeksiyonlardır.

Patofizyoloji

Bu enfeksiyonlar normal deri bütünlüğünün bozulmasını takiben meydana gelir. Selülit ve erizipelin her ikisi de dermisi tutarken erizipel üst dermis ve yüzeyel lenfatikleri tutar. Selülit ise alt dermis ve subkütan yağ dokusunun enfeksiyonudur.

Klinik Bulgular

Selülit ve erizipelin her ikisi de ateş eşlik etsin veya etmesin; etkilenen bölgede eritem, şişlik ve ağrı ile kendini gösterir.

TIP DERSLERİNİZDE VE SINAVLARINIZDA EN GÜNCEL TIBBİ MİKROBİYOLOJİ VE İMMÜNOLOJİ DERLEMESİ İLE BAŞARILI OLUN

Bu güvenilir ve popüler rehber, mikrobiyoloji ve immünolojinin en önemli yönlerinin verimli bir özetini özlü ancak kapsamlı bir tarzda sunar. Levinson Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji Kitabı bakteriyoloji, viroloji, mikoloji, parazitoloji ve immünolojinin hem temel hem de klinik yönlerini içerir. Önemli enfeksiyon hastalıkları organ sistemi yaklaşımı kullanılarak tartışılmıştır.

İlgi çekici anlatım metni, renkli görseller, tablolar, şekiller, sorular ve yanıtlar ve klinik olguların bir arada sunulması, kitabı mikrobiyoloji ve immünolojinin enfeksiyon hastalıklarına uygulanmasında uzmanlaşmak için paha biçilmez, kanıtlanmış bir ana kaynak haline getirmektedir. Bu güncellenmiş baskı, enfeksiyon hastalıklarının patogenezi, tanısı, tedavisi ve önlenmesi hakkında en son bilgileri vermektedir.

USMLE Çalışmaları için Seçkin Araçlar

- İçerik, herhangi bir çalışma hedefi veya öğrenme tarzı için değerlidir
- USMLE çalışmaları ve tıbbi mikrobiyoloji dersleri için temeldir
- 650 USMLE tarzı uygulama sorusu
- İki adet USMLE tarzı uygulama sınavı
- Klinik olgular, temel tıp bilgisinin klinik tanıdaki önemini göstermekte
- Tıbbi açıdan önemli mikroorganizmaların kısa özetleri
- Bölüm sonu kendini değerlendirme soruları ve yanıtları
- Klinik açıdan önemli bulguları gösteren lezyonların renkli görüntüleri

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE



www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ



ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...
0505 734 13 13



ISBN 978-625-6065-99-4



9 786256 065994