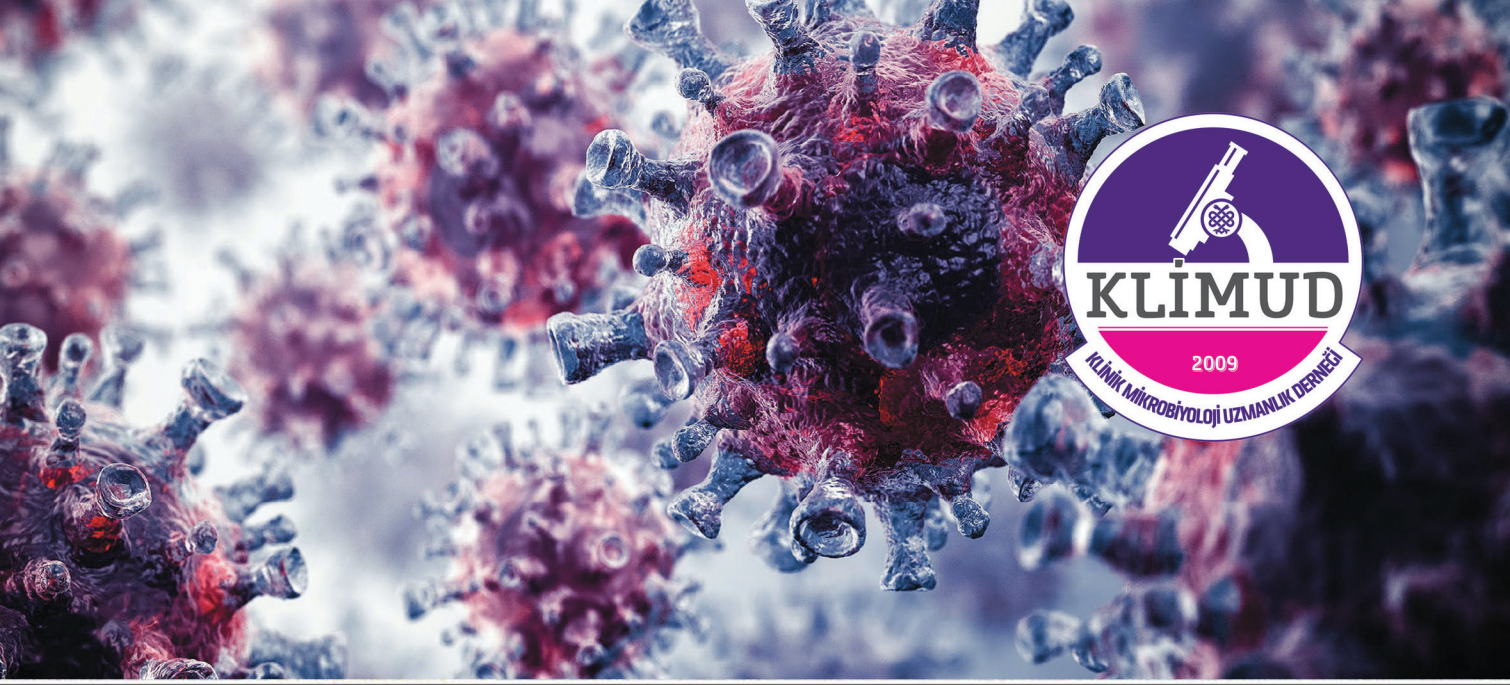




Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji

Çeviri Editörleri

BERRİN ESEN

BURÇİN ŞENER

WARREN LEVINSON
PETER CHIN-HONG
ELIZABETH A. JOYCE
JESSE NUSSBAUM
BRIAN SCHWARTZ

Onaltıncı Baskı



GÜNEŞ TIP
KITABEVLERİ



LANGE®

LANGE tıp kitapları

Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji

Onaltıncı Baskı

Baş Editör

Warren Levinson, MD, PhD

Editörler

Peter Chin-Hong, MD

Elizabeth A. Joyce, PhD

Jesse Nussbaum, MD

Brian Schwartz, MD

Çeviri Editörleri

Prof. Dr. Berrin Esen

Prof. Dr. Burçin Şener



**GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ**

**Mc
Graw
Hill**

Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji - Onaltıncı Baskı

Türkçe 1. Baskı

Türkçe Telif Hakları 2022

ISBN: 978-975-277-913-6

Orijinal Adı: Review of Medical Microbiology & Immunology:
A Guide to Clinical Infectious Diseases, Sixteenth Edition

Yayınevi: McGraw-Hill Wilkins

Editör: Warren Levinson, MD, PhD

Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Berrin Esen, Prof. Dr. Burçin Şener

Orijinal ISBN: 978-1-260-11671-7

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

Yayına Hazırlama: Güneş Dizgi-Grafik Tasarım Birimi

Baskı: Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık Hiz. San. Tic. A.Ş.

Saray Mahallesi 126. Cadde No: 20 Kahramankazan / Ankara

Telefon: 0312 802 00 53-54

Sertifika No: 49599

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
info@guneskitabevi.com



İçindekiler

Editörler	vii
Önsöz	ix
Çeviri Editörleri Önsözü	xi
Teşekkür	xiii
Kitabı Nasıl Kullanacaksınız?	xv
Çeviriye Katkıda Bulunanlar	xvii

KISIM I

TEMEL BAKTERİYOLOJİ 1

Kısım Editörleri: Dr. Betigül Öngen, Dr. Güner Söyletir

1. Diğer Organizmalarla Kıyaslandığında Bakteriler	1
Çeviri: Dr. Banu Bayraktar	
2. Bakteri Hücrelerinin Yapısı	4
Çeviri: Dr. Ufuk Hasdemir	
3. Bakterilerde Üreme	15
Çeviri: Dr. Gürhan Çiftçioglu	
4. Genetik	18
Çeviri: Dr. Barış Otlı	
5. Tıbbi Önemi Olan Bakterilerin Sınıflandırılması	24
Çeviri: Dr. Bahar Akgün Karapınar	
6. İnsan Mikrobiyomu	26
Çeviri: Dr. Zeynep Çiğdem Kayacan, Dr. Barış Can	
7. Patogenez	31
Çeviri: Dr. Mehmet İlktac, Dr. Betigül Öngen	
8. Konak Savunmaları	51
Çeviri: Dr. Arzu Akşit İlki	
9. Laboratuvar Tanısı	59
Çeviri: Dr. Melek Demir	
10. Antibakteriyel İlaçlar: Etki Mekanizmaları	68
Çeviri: Dr. Güner Söyletir, Dr. Gülşen Altınkanat Gelmez	
11. Antibakteriyel İlaçlar: Direnç	85
Çeviri: Dr. Onur Karatuna	
12. Bakteri Aşıları	94
Çeviri: Dr. Gülşen Hasçelik	
13. Sterilizasyon ve Dezenfeksiyon	99
Çeviri: Dr. Gökhan Aygün	

KISIM II

KLİNİK BAKTERİYOLOJİ 105

Kısım Editörleri: Dr. Zeynep Gülay, Dr. Berrin Esen

14. Başlıca Patojenlere Genel Bakış ve Anaerop Bakterilere Giriş	105
Çeviri: Dr. Nurver Ülger Toprak	
15. Gram Pozitif Koklar	108
Çeviri: Dr. Yeşim Beşli, Dr. Banu Sancak	
16. Gram Negatif Koklar	127
Çeviri: Dr. Zeynep Çiğdem Kayacan, Dr. Barış Can	
17. Gram Pozitif Basiller	134
Çeviri: Dr. Füsun Cömert	
18. Bağırsak Sistemi ile İlişkili Gram Negatif Basiller	146
Çeviri: Dr. Deniz Gür	
19. Solunum Yolları ile İlişkili Gram Negatif Basiller	167
Çeviri: Dr. Pınar Çırağil	
20. Hayvan Kaynakları ile İlişkili Gram Negatif Basiller (Zoonotik Mikroorganizmalar)	173
Çeviri: Dr. Mihriban Yücel	
21. Mikobakteriler	179
Çeviri: Dr. Faruk Aydın, Dr. Esra Özkaya	
22. Aktinomiçetler	190
Çeviri: Dr. Gülşah Malkoçoğlu	
23. Mikoplazmalar	193
Çeviri: Dr. Melahat Gürbüz	
24. Spiroketler	195
Çeviri: Dr. Melda Özdamar	
25. Klamidya	204
Çeviri: Dr. Şöhret Aydemir, Dr. Pınar Şamlıoğlu	

26. Riketsiyalar 208

Çeviri: Dr. Yeşim Gürol

27. Düşük Öneme Sahip Patojen Bakteriler 213

Çeviri: Dr. Emek Türkekul Şen

K I S I M III

TEMEL VİROLOJİ 219

Kısım Editörü: Dr. Selda Erensoy, Dr. İmran Sağlık

28. Yapı 220

Çeviri: Dr. Selda Erensoy, Dr. İmran Sağlık

29. Replikasyon 226

Çeviri: Dr. Fügen Yarkın

30. Genetik ve Gen Tedavisi 239

Çeviri: Dr. Fügen Yarkın

31. Tıbbi Önemi Olan Virüslerin Sınıflandırılması 243

Çeviri: Dr. Gülendamar Bozdayı, Dr. Aylin Altay Koçak

32. Patogenez 248

Çeviri: Dr. Y. Hakan Abacıoğlu

33. Konak Savunmaları 256

Çeviri: Dr. Fügen Yarkın

34. Laboratuvar Tanısı 262

Çeviri: Dr. Tercan Us

35. Antiviral İlaçlar 266

Çeviri: Dr. A. Arzu Sayınır

36. Virüs Aşıları 277

Çeviri: Dr. Gülendamar Bozdayı, Dr. Melda Meral Öcal

K I S I M IV

KLİNİK VİROLOJİ 283

Kısım Editörleri: Dr. Ahmet Pınar, Dr. Ayşın Zeytinoğlu

37. Herpesvirüsler, Poksvirüsler ve İnsan Papilloma Virüsü 285

Çeviri: Dr. Dilek Çolak, Dr. C. Aylin Erman Daloğlu

38. Solunum Yolu Virüsleri 305

Çeviri: Dr. Ahmet Pınar

39. Önemli Çocukluk Çağı Virüsleri 318

Çeviri: Dr. Rabia Can Sarınoğlu

40. Enterik Sistemi Etkileyen Virüsler 327

Çeviri: Dr. Selma Gökahmetoğlu

41. Hepatit Virüsleri 335

Çeviri: Dr. Ceylan Polat

42. Arbovirüsler, Kuduz ve Ebola Virüsleri 348

Çeviri: Dr. Koray Ergünay

43. Tümör Virüsleri 359

Çeviri: Dr. Ayşın Zeytinoğlu

44. Yavaş Virüsler ve Prionlar 371

Çeviri: Dr. Güneş Özcolpan

45. İnsan İmmünyetmezlik Virüsü 377

Çeviri: Dr. Rüçhan Sertöz, Dr. Servet Uluer Biçeroğlu

46. Düşük Öneme Sahip Patojenler 390

Çeviri: Dr. Derya Mutlu

K I S I M V

MİKOLOJİ 395

Kısım Editörü: Dr. Beyza Ener

47. Temel Mikoloji 395

Çeviri: Dr. Beyza Ener

48. Kutanöz ve Subkutanöz Mikozyalar 403

Çeviri: Dr. Dilek Yeşim Metin

49. Sistemik Mikozyalar 407

Çeviri: Dr. Burcu Dalyan Cilo, Dr. Nilgün Çerikcioğlu

50. Fırsatçı Mikozyalar 414

Çeviri: Dr. Yasemin Öz

K I S I M VI

PARAZİTOLOJİ 423

Kısım Editörü: Dr. Fadile Yıldız Zeyrek

51. İntestinal ve Ürogenital Protozoonlar 425

Çeviri: Dr. Funda Doğruman Al, Dr. İpek Mumcuoğlu

52. Kan ve Doku Protozoonları 434

Çeviri: Dr. Gülay Aral Akarsu, Dr. Gülnaz Çulha

53. Düşük Öneme Sahip Protozoon Patojenler 451

Çeviri: Dr. Fadile Yıldız Zeyrek

54. Sestodlar 454

Çeviri: Dr. Ayşegül Taylan Özkan

55. Trematodlar 464

Çeviri: Dr. Metin Korkmaz

56. Nematodlar 471

Çeviri: Dr. Hande Dağcı, Dr. Derya Dirim Erdoğan

K I S I M VII

İMMÜNOLOJİ 489

Kısım Editörleri: Dr. Neriman Aydın, Dr. Melek Demir

57. Bağışıklık Sistemine Genel Bakış 489

Çeviri: Dr. Neşe Kaklıkkaya, Dr. Celal Kurtuluş Buruk

58. Doğal Bağışıklık 496

Çeviri: Dr. Mehmet Soylu

**59. Adaptif Bağışıklık:
Lenfosit Antijen Reseptörleri 508**
Çeviri: Dr. Alper Togay

**60. Adaptif Bağışıklık:
T Hücre Aracılı Bağışıklık 519**
Çeviri: Dr. Neriman Aydın, Dr. Yağız Pat

**61. Adaptif Bağışıklık:
B Hücreler ve Antikorlar 533**
Çeviri: Dr. Alev Çetin Duran

**62. Major Doku Uygunluk Kompleksi ve
Transplantasyon 545**
Çeviri: Dr. Neval Yurttutan Uyar

63. Kompleman 553
Çeviri: Dr. Fadile Yıldız Zeyrek

**64. Laboratuvar Antijen Antikor
Reaksiyonları 557**
Çeviri: Dr. Orhan Cem Aktepe, Dr. Yeliz Çetinkol

65. Aşırı Duyarlılık (Alerji) 568
Çeviri: Dr. Mete Eyiğör

66. Tolerans ve Otoimmün Hastalık 578
Çeviri: Dr. Nilgün Kaşifoğlu

67. Tümör Bağışıklığı 588
Çeviri: Dr. Fatma Mutlu Sarıgözel

68. İmmün Yetmezlik 591
Çeviri: Dr. Esvet Mutlu

KISIM VIII EKTOPARAZİTLER (DIŞ PARAZİTLER) 599

Kısım Editörü: Dr. Yakut Akyön Yılmaz

**69. İnsanda Hastalıklara Neden Olan
Ektoparazitler (Dış Parazitler) 599**
Çeviri: Dr. Yakut Akyön Yılmaz

KISIM IX ENFEKSİYON HASTALIKLARI 607

Kısım Editörü: Dr. Zeynep Ceren Karahan

70. Kemik ve Eklem Enfeksiyonları 607
Çeviri: Dr. Duygu Öcal

71. Kardiyak Enfeksiyonlar 612
Çeviri: Dr. Gülşen Hazirolan

72. Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları 618
Çeviri: Dr. Mehmet Kıyan

**73. Gastrointestinal Sistem
Enfeksiyonları 627**
Çeviri: Dr. İpek Mumcuoğlu

74. Pelvik Enfeksiyonlar 635
Çeviri: Dr. Emel Uzunoğlu

75. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları 643
Çeviri: Dr. Julide Sedef Göçmen

76. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları 649
Çeviri: Dr. Ebru Evren

77. Cilt ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları 655
Çeviri: Dr. Ebru Üs

78. İdrar Yolu Enfeksiyonları 662
Çeviri: Dr. Serap Süzük Yıldız

79. Sepsis ve Septik Şok 666
Çeviri: Dr. Aynur Eren Topkaya

80. Göz Enfeksiyonları 670
Çeviri: Dr. Burcu Dalyan Cilo

KISIM X TIBBİ ÖNEMİ OLAN MİKROORGANİZMALARIN ÖZETİ 677

Kısım Editörü: Dr. Füsun Can

Çeviri: Dr. Şule Çolakoglu, Dr. Özlem Doğan

KISIM XI KLİNİK OLGULAR 717

Kısım Editörleri: Dr. Füsun Can

Çeviri: Dr. Bilge Dikenelli

KISIM XII USMLE (ULUSAL YETERLİK SINAVI) İÇİN İNCİLER 727

Kısım Editörü: Dr. Ayşe Esra Karakoç

Çeviri: Dr. Irmak Baran

KISIM XIII USMLE (ULUSAL YETERLİK SINAVI) ALIŞTIRMA SORULARI 735

Kısım Editörü: Dr. Ayşe Esra Karakoç

Çeviri: Dr. Çiğdem Kuzucu, Dr. Begüm Nalça Erdin,
Dr. Yasemin Derya Gülseren, Dr. Aydın Karaaslan,
Dr. Gülay Aral Akarsu, Dr. Işıl Fidan, Dr. Gül Erdem,
Dr. Dolunay Gülmez Kıvanç

KISIM XIV USMLE (ULUSAL YETERLİK SINAVI) ALIŞTIRMA SINAVI 777

Çeviri: Dr. Ayşe Esra Karakoç

İNDEKS 787

Çeviri: Dr. Duygu Fındık

Editörler

Baş Editör

Warren Levinson, MD, PhD

*Professor of Microbiology
Department of Microbiology & Immunology
University of California, San Francisco
San Francisco, California Authors*

Editörler

Peter Chin-Hong, MD

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

Elizabeth A. Joyce, PhD

*Associate Professor of Microbiology
Department of Microbiology & Immunology
University of California, San Francisco
San Francisco, California*

Jesse Nussbaum, MD

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

Brian Schwartz, MD

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

Çeviri Editörleri

Prof. Dr. Berrin Esen

*Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Afyonkarahisar*

Prof. Dr. Burçin Şener

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Ankara*

Önsöz

Bu kitap, mikrobiyoloji ve immünolojinin tıbbi olarak önemli yönlerinin özetlendiği bir derlemedir. Kitap, bakteriyoloji, viroloji, mikoloji, parazitoloji ve immünolojinin temel ve klinik özelliklerini kapsamaktadır. Kitapta ayrıca önemli enfeksiyon hastalıkları da organ/sistem yaklaşımı ile tartışılmaktadır.

Kitabın iki ana amacı vardır: (1) Ulusal yeterlik sınavlarına (USMLE) hazırlanmakta olan kişilere yardımcı olmak (2) halen tıbbi mikrobiyoloji dersleri alan öğrencilere özet ve güncel bilgi kaynağı sağlamak. Hedef; tıp eğitimine başlamakta olan okuyuculara, klinik ile ilgili olarak düzeylerine uygun bir bilgi kaynağı sağlamaktır.

Bu yeni baskı mikrobiyolojinin ve immünolojinin hızlı değişen alanlarında güncel, tıbbi olarak önemli bilgileri sunmaktadır. Kitap, boyanmış mikroorganizmalara ait birçok renkli resim ile birlikte önemli laboratuvar testlerinin resim/şekillerini de içermektedir. Ayrıca kitapta birçok klinik lezyona ait resimler yer almakta, antimikrobiyal ilaçlar ve aşılarla ilgili güncel bilgilere de dikkat çekilmektedir.

Öğrenciler için kitabı yararlı hale getirmek için her türlü öğrenim hedefleri ve öğrenme tarzı ile birlikte çok sayıda farklı format kullanılmıştır:

1. Bilginin tamamının özetlendiği açıklamalar
2. Önemli mikroorganizmalarla ilgili bilinmesi gerekenlerin hızlı bir şekilde gözden geçirilmesini sağlayan özetleri içeren özel bir bölüm
3. Her bir soru grubundan sonra cevapların da yer aldığı, USMLE de sorulan soru cinslerinden örnek sorular
4. Klinik olgu formatında yazılmış ve bilgisayar tabanlı test simülasyonuna olanak sağlayan 80 mikrobiyoloji ve immünoloji sorusu içeren Ulusal Yeterlik Pratik Sınavı. Cevaplar her bir 40 soruluk grubun altında verilmektedir.
5. Bölüm sonlarında önemli bilgilerin öğrenilip öğrenilmediğinin değerlendirilmesini sağlayan kendini değerlendirme soruları
6. Klinik bilgi sağlayan ve Ulusal Yeterlik sınavlarına hazırlık için klinik olgu özetleri
7. Ulusal Yeterlik sınavında yer alan soruların cevaplandırılmasında yardımcı olacak önemli epidemiyolojik bilgilerin yer aldığı “Ulusal Yeterlik Sınavı İncileri (USMLE)” başlıklı bir bölüm,
8. Bu kitapta tanımlanan enfeksiyon hastalıklarında hastalarda görülen, klinik olarak önemli lezyonlara ait birçok görüntüye Mc Garw-Hill Online Öğrenme Merkezi web sayfasından ulaşılabilir. (www.lanetextbooks.com)

Bu kitabı kullanan öğrencilerin başarılı bir öğrenim deneyimi edinmelerini sağlamak için aşağıda yer alan özellikler kitapta yer almıştır:

1. Bilgiler kısaca verilmiş olup; açık, ilgi çekici ve güncel olmasına önem verilmiştir.
2. Kitapta yer alan metinlerde, enfeksiyon hastalıklarında mikrobiyoloji ve immünolojinin klinik uygulamaları üzerinde önemle durulmuştur.
3. Klinik bakteriyoloji ve viroloji bölümlerinde mikroorganizmalar majör (önemli) ve minör (daha az önemli) patojenlere ayrılmıştır. Bu şekilde öğrencinin en önemli ve klinik olarak anlamlı mikroorganizmalar üzerine odaklanması sağlanmıştır.
4. Anahtar bilgiler kullanışlı özet tablolarda özetlenmiştir. Önemli konular renkli şekillerle açıklanmıştır.
5. “İnciler” olarak adlandırılan önemli önemli konular, her bir temel bilim bölümü sonunda listelenmiştir.
6. Kendini değerlendirme soruları her bölümün sonunda cevaplarıyla birlikte yer almıştır.
7. Ulusal Yeterlik sınavına (USMLE) ait 654 pratik soru ulusal yeterlik sınavında yer alan her bir alt disiplinin önemli konularını kapsamaktadır: Bakteriyoloji, Viroloji, Mikoloji, Parazitoloji ve İmmünoloji. “Geniştirilmiş” adlı bir başlık ile ayrı bir bölüm olarak eşleşen sorular dahil edilmiştir. USMLE’de klinik ile uyuma verilen önem göz önünde bulundurularak, klinik olgu bağlamında soru setlerinin bulunduğu ayrı bir bölüme de yer verilmiştir.
8. Tıbbi olarak önemli mikroorganizmalarla ilgili kısa özetler bilgiye hızlı erişimi kolaylaştırmak ve bir mikroorganizmanın diğeriyle karşılaştırılmasını sağlamak üzere ayrı bir bölümde birlikte sunulmuştur.
9. Okuyucuya kısa problem çözümü formatında, analiz etmesi için 50 bilinmeyen klinik olgu verilmiştir. Bu olgular temel bilim bilgisinin klinik tanıdaki önemini göstermektedir.
10. Enfeksiyon hastalıkları lezyonları, bakterilerin Gram boyamaları, virüslerin elektron mikroskop görüntüleri ile mantar, protozoa ve solucanların mikroskopik görüntüleri gibi klinik olarak önemli bulguların resimlerine metin içerisinde yer verilmiştir.
11. Enfeksiyon hastalıklarına ilişkin, organ /sistem yaklaşımı ile onbir bölüm bulunmaktadır. Bölümler dikkatlice yazılmıştır ve konuya giriş tıp öğrencisi için uygun şekilde sunulmaktadır. Bölümler; Kemik ve Eklem Enfeksiyonları, Kardiyak Enfeksiyonlar, Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları, Gastrointestinal

nal sistem enfeksiyonları, Pelvik enfeksiyonlar, Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları, Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları, Cilt ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları, İdrar Yolu Enfeksiyonları, Sepsis ve Septik Şok ve Göz Enfeksiyonları

Uzun yıllar tıbbi mikrobiyoloji ve klinik enfeksiyon hastalıkları konusunda ders verdikten sonra öğrencilerin; temel bilgilerin okunabilir, ilgi çekici ve çeşitli

formatlar halinde sunulduğu bu kitabı beğeneceklerine inanıyorum. Umarım bu kitap sizler için anılan özellikleri karşılamaktadır.

Warren Levinson, MD, PhD
San Francisco, California
January 2020

Çeviri Editörleri Önsözü

Değerli okuyucular,

Bu kitap Mikrobiyoloji ve immünolojinin önemli konularının kısa bir derlemesidir. Kitapta konular, okuyucuların konuları hızlı kavraması amacıyla; tablolar, şekiller ve her bölümün sonunda yer alan “Kendini Değerlendirme Soruları” ile ilgi çekici bir şekilde sunulmaktadır.

Kitapta ayrı bir başlık olarak yer alan Ulusal Yeterlik Deneme Sınavları yine okuyucunun konuyu anlama, hatırlama ve öğrenme düzeyini test etmesine destek olmaktadır.

Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD), kurulduğu 2009 yılından bu yana her zaman eğitimi önceleyerek sürekli mesleki eğitim/sürekli mesleki gelişim çalışmalarını sürdürmektedir. Bu kapsamda uzmanlık eğitimi ve uzmanlık sonrası eğitim çalışmalarını yürütürken mezuniyet öncesi eğitim çalışmalarına da çeşitli meslek örgütleri ve dernekler aracılığıyla katkı sağlamaktadır.

Elinizde bulunan kitabın 14. Baskısı bu amaçları güderek yine KLİMUD aracılığıyla okuyucuyu ile buluşmuş, kitap pek çok tıp fakültesinde temel bilimler sınıflarında yararlanılan bir kaynak olarak kullanılmıştır. Bu yeni baskı olan 16. Baskı bir önceki baskıda çeviri yapanlar başta olmak kaydıyla yeni çeviri yazarlarının da eklenmesiyle 109 değerli bilim insanının katkısı ile hazırlanmıştır.

Kitabın çeviri olanağını bize sağlayan Güneş Tıp Kitabevlerine ve çevirileri yapan tüm yazarlara ve kısım editörlerine özverili ve detaylı çalışmaları için teşekkürü bir borç biliriz. Kitabın yararlı bir kaynak olacağını umarak tüm okuyucularımıza keyifli okumalar ve iyi çalışmalar dileriz.

Prof. Dr. Berrin Esen
Prof. Dr. Burçin Şener

Teşekkür

Baş yazar Warren Levinson kitabın 16. Baskısında kendisi ile birlikte eş yazar olan Elizabeth A. Joyce, Jesse Nussbaum, Brian S. Schwartz ve Peter Chin-Hong'a süregiden değerli ve bilgi içerikli yazıları için teşekkürlerini ifade eder.

Elizabeth A. Joyce, PhD, University of California'da Tıp Fakültesinde, of Mikrobiyoloji ve İmmünoloji doçenti olarak çalışmaktadır. Elizabeth, Tıp, Diş Hekimliği ve Eczacılık fakültelerinde mikrobiyoloji dersleri vermekte ve bu eğitimleri yönetmektedir.

Jesse Nussbaum, MD, University of California'da Tıp Fakültesinde, Enfeksiyon Hastalıkları bölümünde Yardımcı Doçent olarak çalışmaktadır. Jesse enfeksiyon hastalıkları uzmanı olarak çalıştığı bölümde HIV/AIDS kliniğindeki hastalarla ilgilenmektedir. Araştırmalarında doğal bağışık yanıtın T lenfositlerle etkileşimi üzerine çalışmaktadır.

Brian S. Schwartz, MD, University of California'da Tıp Fakültesinde Klinik Tıp Doçentidir. Klinik ve araştırma ilgi alanları bağışıklığı baskılanmış hastalarda tanı, tedavi ve enfeksiyon hastalıklarından korunma yollarını içermektedir. Dr. Peter Chin-Hong ile tıp fakültesi öğrencileri için Mikrobiyoloji derslerinin yürütülmesinde birlikte çalışmaktadırlar.

Peter Chin-Hong, MD University of California'da Tıp Fakültesinde, Enfeksiyon Hastalıkları bölümünde uzmanlaşmıştır. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda-

ki enfeksiyon hastalıkları programını yönetmektedir. Araştırmaları HPV, Chagas hastalığı ve transplantasyon hastalarında ortaya çıkan diğer donör kaynaklı enfeksiyonlar üzerine yoğunlaşmıştır.

Baş yazar, kuzeni Ralph Levinson'a, MD., Bölüm 80'de yer alan Göz Enfeksiyonları bölümüne yaptığı uzman katkısı için teşekkür eder. Ralph Levinson Oftalmoloji alanında bir Profesör olup University of California, Los Angeles'da Jules Stein Göz Enstitüsünde çalışmaktadır.

Baş yazar; önceki ilk beş baskının editörü olan Yvonne Strong'a, altıncı baskının editörü Cara Lyn Coffey'e, yedinci ve dokuzuncu baskı editörü Jennifer Bernstein'e, sekizinci baskı editörü Linda Conheady'e, onuncu ve onbirinci baskı editörü Sunita Dogra'ya, onikinci baskı editörü Rebecca Kerins'e, onüçüncü baskı editörü Caroline Define'a, ondördüncü baskı editörü Nupur Mehra'ya ve onaltıncı baskı editörü Dr. Anchal Kaushik'e kitapların yüksek düzeyde kaliteli gramer, imla ve stil ile yayınlanmasını sağladıkları için teşekkürü bir borç bilir.

Baş yazar, bu kitabın gerçekleştirilmesinde kendisine paha biçilmez desteğinden ötürü eşi Barbara'ya da ayrıca minnettar olduğunu ifade eder.

Baş yazar, kitabı kendisine burs sevgisini, öğretme keyfini ve düzenli olmanın kıymetini aşılayan anne ve babasına ithaf eder.

Kitabı Nasıl Kullanacaksınız?

1. **BÖLÜM İÇERİKLERİ:** Her bir bölüm için ana başlıklar liste halinde sunulmaktadır. Bu şekilde okuyucu bir bakışta bölümde yer alan konuları anlayabilecektir.
2. **METİN:** Öğrenci için tıbbi olarak önem arz eden tam ve kapsamlı bilgileri içerir. temel ve klinik bakteriyoloji (syf 1-218), temel ve klinik viroloji (syf 219-394), mikoloji (fungus) (syf 395-422), parazitoloji (syf 423-488), immünoloji (syf 489-598) ve ektoparazitler (syf 599-606).

Metinde ayrıca enfeksiyon hastalıkları ile ilgili onbir bölüm bulunmaktadır. Bunlar, Kemik ve Eklem Enfeksiyonları (syf 607-611), Kardiyak Enfeksiyonlar (syf 612-617), Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları (syf 618-626), Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları (syf 627-634), Pelvik Enfeksiyonlar (syf 635-642), Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları (syf 643-648), Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları (syf 649-654), Cilt ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları (syf 655-661) ve İdrar Yolu Enfeksiyonları (syf 662-665), Sepsis ve Septik Şok (syf 666-669) ve Göz Enfeksiyonları (syf 670-676).
- 3) **MİKROORGANİZMALARIN ÖZETLERİ:** Mikroorganizmaların önemli özelliklerini açıklayan incelemeler için hızlı bir gözden geçirme bölümü (syf 677-716).
4. **ULUSAL YETERLİK SINAVLARI İÇİN KENDİ-Nİ SINAMA SORULARI:** Her bölümün sonunda, cevaplarıyla birlikte USMLE tarzı sorular yer almaktadır.
5. **ULUSAL YETERLİK SINAVLARI İÇİN İNCİLER:** Ulusal yeterlik sınavlarında yer alan soruların cevaplanmasında yararlı olacak önemli klinik ve epidemiyolojik bilgileri içeren onbir adet tablo (syf 727-734).
6. **ULUSAL YETERLİK SINAVLARI TARZINDA SORULAR:** USMLE ve sınıf sınavlarına hazırlık amacıyla kullanılabilir 654 pratik soru (sayfa 735-776).
7. **ULUSAL YETERLİK SINAVLARI PRATİK SINAVI:** USMLE formatında iki adet 40 soruluk pratik sınav (syf 777-786).
8. **İNCİLER:** Her bir temel bilim bölümü sonunda özet noktalar
9. **KLİNİK OLGULAR:** Tanısal bilgilerin üzerine vurgu yapılan, önemli enfeksiyon hastalıklarına ilişkin 50 olgu (syf 717-726).
10. **KLİNİK GÖRÜNTÜLER:** Metin içinde 100 den fazla klinik olarak önemli lezyon görüntüsüne yer verilmiştir.

Çeviriye Katkıda Bulunanlar

Prof. Dr. Y. Hakan Abacıoğlu

İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gülay Aral Akarsu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Tıbbi Parazitoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Orhan Cem Aktepe

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Funda Doğruman Al

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Tıbbi Parazitoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Şöhret Aydemir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Faruk Aydın

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Neriman Aydın

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gökhan Aygün

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Irmak Baran

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Banu Bayraktar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Uzm. Dr. Yeşim Beşli

Vehbi Koç Vakfı Sağlık Kuruluşları
Amerikan Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü

Doç. Dr. Servet Uluer Bıçeroğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Doku Tipleme Laboratuvarı

Prof. Dr. Gülendamar Bozdayı

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

Prof. Dr. Celal Kurtuluş Buruk

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Barış Can

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Prof. Dr. Füsun Can

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Burcu Dalyan Cilo

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Mikrobiyoloji Bölümü

Prof. Dr. Füsun Cömert

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nilgün Çerikcioğlu

İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Yeliz Çetinkol

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Pınar Çıragil

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gürhan Çiftçioğlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi
Besin Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Dilek Çolak

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

Doç. Dr. Şule Çolakoğlu

Adana Özel Medline Hastanesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü

Prof. Dr. Gülnaz Çulha

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Parazitoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hande Dağcı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. C. Aylin Erman Daloğlu

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Prof. Dr. Melek Demir

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Bilge Dikenelli

Koç Üniversitesi Hastanesi Klinik Laboratuvarı

Dr. Öğr. Üyesi Özlem Doğan

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Alev Çetin Duran

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

Prof. Dr. Beyza Ener

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Gül Erdem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü

Uzm. Dr. Begüm Nalça Erdin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü

Doç. Dr. Derya Dirim Erdoğan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Selda Erensoy

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

Prof. Dr. Koray Ergünay

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Tıbbi Viroloji Ünitesi

Prof. Dr. Berrin Esen

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ebru Evren

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mete Eyigör

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Duygu Fındık

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Işıl Fidan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Viroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Gülşen Altınkanat Gelmez

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji 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

Prof. Dr. Zeynep Gülay

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
(Emekli Öğretim Üyesi)

Uzm. Dr. Yasemin Derya Gülseren

Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Prof. Dr. Deniz Gür

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
(Emekli Öğretim Üyesi)

Dr. Öğr. Üyesi Melahat Gürbüz

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yeşim Gürol

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gülşen Hasçelik

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
(Emekli Öğretim Üyesi)

Prof. Dr. Ufuk Hasdemir

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Gülşen Hazırolan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Arzu Akşit İlki

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Mehmet İlkaç

Doğu Akdeniz Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Prof. Dr. Neşe Kaklıkkaya

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Aydın Karaaslan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Zeynep Ceren Karahan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayşe Esra Karakoç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü

Öğr. Gör. Dr. Bahar Akgün Karapınar

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Onur Karatuna

EUCAST Development Laboratory,
Clinical Microbiology, Central Hospital, Vaxjö, İsveç

Prof. Dr. Nilgün Kaşifoğlu

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Zeynep Çiğdem Kayacan

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Dolunay Gülmez Kıvanç

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Kıyan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Aylin Altay Koçak

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Metin Korkmaz

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Çiğdem Kuzucu

Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Gülşah Malkoçoğlu

Kocaeli Halk Sağlığı Laboratuvarı

Prof. Dr. Dilek Yeşim Metin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. İpek Mumcuoğlu

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü

Prof. Dr. Derya Mutlu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Viroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Esvet Mutlu

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

Prof. Dr. Barış Otlı

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Duygu Öcal

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Melda Meral Öcal

Çukurova 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

Dr. Öğr. Üyesi Güneş Özçolpan

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Melda Özdamar

Kocaeli Özel Anadolu Sağlık Merkezi
Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Prof. Dr. Aysegül Taylan Özkan

TOBB-ETÜ Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Esra Özkaya

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Yağış Pat

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ahmet Pınar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Ceylan Polat

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. İmran Sağlık

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Banu Sancak

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Fatma Mutlu Sarıgözel

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Rabia Can Sarınoğlu

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü

Prof. Dr. A. Arzu Sayiner

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

Prof. Dr. Rüçhan Sertöz

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Mehmet Soylu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Güner Söyletir

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Pınar Şamlıoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Dr. Öğr. Üyesi Emek Türkekul Şen

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Alper Togay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Prof. Dr. Aynur Eren Topkaya

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nurver Ülger Toprak

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ebru Us

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tercan Us

Eskisehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Neval Yurttutan Uyar

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Acıbadem Labmed Laboratuvarları

Doç. Dr. Emel Uzunoğlu

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Fügen Yarkın

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

Doç. Dr. Serap Süzük Yıldız

Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı ve Biyolojik
Ürünler Daire Başkanlığı

Prof. Dr. Yakut Akyön Yılmaz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Mihriban Yücel

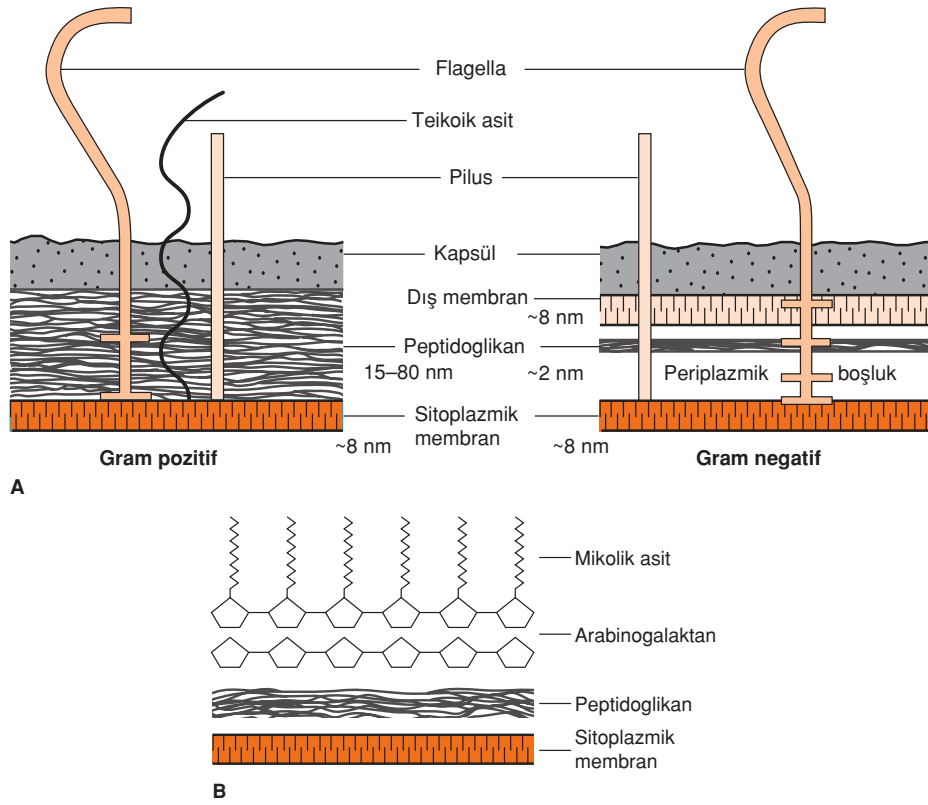
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü

Prof. Dr. Fadile Yıldız Zeyrek

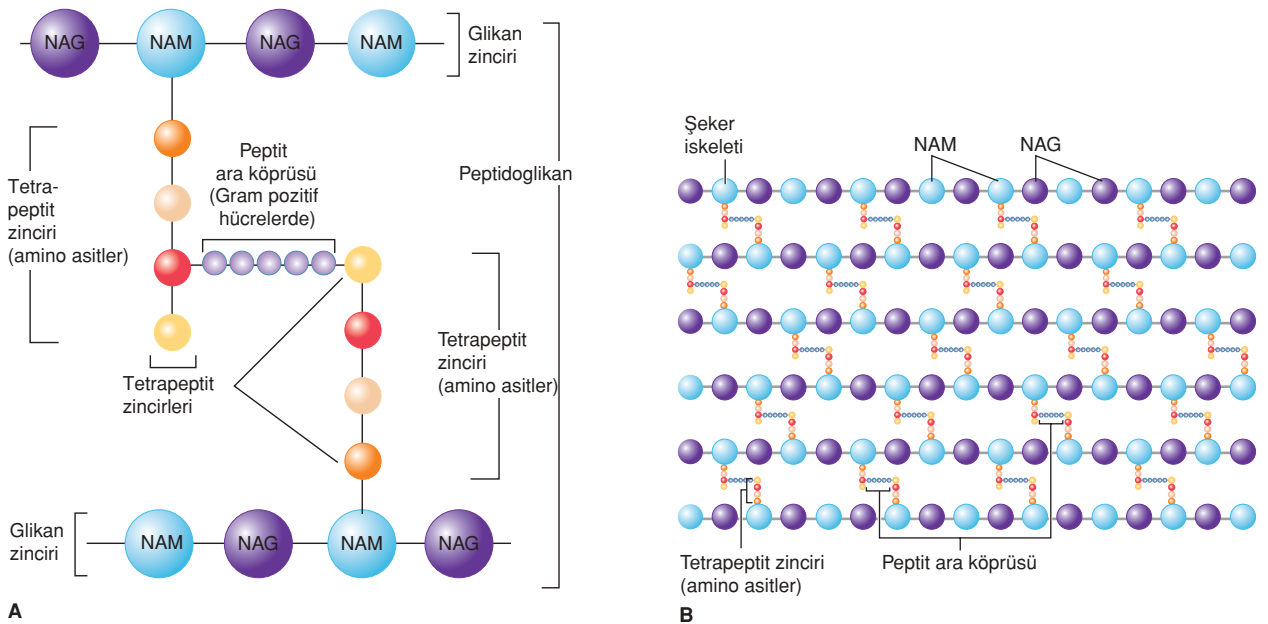
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Aysın Zeytinoğlu

Girne Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



ŞEKİL 2-4 Bakteri hücre duvarı yapısı. **A:** Gram pozitif ve gram negatif bakteri hücre duvarları. Gram pozitif bakterilerde peptidoglikanın gram negatiflerinkine göre çok daha kalın olduğuna dikkat ediniz. Gram negatif bakterilerin endotoksin içeren bir dış membran lipolisakkaritine (LPS) ve β -laktamazların bulunduğu bir periplazmik boşluğa sahip olmasına da dikkat ediniz. Stafilokoklar, streptokoklar gibi bazı önemli gram pozitif bakteriler teikoik asitlere sahiptir. (Reproduced with permission from Ingraham JL, Maaløe O, Neidhardt FC. *Growth of the Bacterial Cell*. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 1983.) **B:** *Mycobacterium tuberculosis*'in hücre duvarı: Mikolik asit katmanlarının ve arabinogalaktanın *Mycobacterium* cinsine ait üyelerde bulunduğu fakat, diğer bakteri cinslerinin çoğunda bulunmadığı akılda tutulmalıdır.



ŞEKİL 2-5 Peptidoglikan yapısı. **A:** Peptidoglikan bir glikan zinciri (NAM ve NAG), bir tetrapeptit zinciri ve bir çapraz bağdan (peptit ara köprüsü) oluşur. **B:** Hücre duvarında peptidoglikan çok katmanlı, üç boyutlu bir yapı oluşturur. (NAG, N-acetylglucosamine; NAM, N-acetylmuramic acid. (Reproduced with permission from Nester EW, Anderson D, Roberts CE, et al. *Microbiology: A Human Perspective*, 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2009.)

TABLO 5-1 Tıbbi Önemi Olan Bakterilerin Sınıflandırılması

Özellikler	Cins	Tipik Hastalıklar
I. Sert, Kalın duvarlılar		
A. Serbest yaşayan (Hücre dışı bakteriler)		
1. Gram pozitif		
a. Koklar	<i>Streptococcus</i> <i>Staphylococcus</i>	Pnömoni, farenjit, selülit Deri ve diğer organ apseleri
b. Sporlu basiller		
(1) Aerop	<i>Bacillus</i>	Şarbon
(2) Anaerop	<i>Clostridium</i>	Tetanos, gazlı gangren, botulismus
c. Sporsuz basiller		
(1) Filamentöz olmayan	<i>Corynebacterium</i> <i>Listeria</i>	Difteri Menenjit
(2) Filamentöz olan	<i>Actinomyces</i> <i>Nocardia</i>	Aktinomikoz Nokardiyoz
2. Gram negatif		
a. Koklar	<i>Neisseria</i>	Gonore, menenjit
b. Basiller		
(1) Fakültatif		
(a) Düz basiller		
(i) Solunum mikroorganizmaları	<i>Haemophilus</i> <i>Bordetella</i> <i>Legionella</i>	Menenjit Boğmaca Pnömoni
(ii) Zoonotik mikroorganizmalar	<i>Brucella</i> <i>Francisella</i> <i>Pasteurella</i> <i>Yersinia</i>	Bruselloz Tularemi Selülit Veba
(iii) Enterikler ve benzerleri	<i>Escherichia</i> <i>Enterobacter</i> <i>Serratia</i> <i>Klebsiella</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> <i>Proteus</i>	İdrar yolu enfeksiyonu, ishal İdrar yolu enfeksiyonu Pnömoni Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu Enterokolit, tifo Enterokolit İdrar yolu enfeksiyonu
(b) Kıvrık basiller	<i>Campylobacter</i> <i>Helicobacter</i> <i>Vibrio</i>	Enterokolit Gastrit, peptik ülser Kolera
(2) Aerop	<i>Pseudomonas</i>	Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu
(3) Anaerop	<i>Bacteroides</i>	Peritonit
3. Aside dirençli	<i>Mycobacterium</i>	Tüberküloz, Lepa
B. Serbest yaşamayan (zorunlu hücre içi parazit)	<i>Rickettsia</i> <i>Chlamydia</i>	Kayalık Dağlar Benekli Ateşi, tifüs, Q ateşi Üretrit, trahom, psittakoz
II. Esnek, ince duvarlı (spiroketler)		
	<i>Treponema</i> <i>Borrelia</i> <i>Leptospira</i>	Sifilis Lyme hastalığı Leptospiroz
III. Hücre duvarsız		
	<i>Mycoplasma</i>	Pnömoni

TABLO 7-10 Önemli Bakteri Ekzotoksinleri

Bakteri	Hastalık	Etki Şekli	Toksoid Aşı
Gram pozitif basiller			
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Difteri	ADP-ribozilasyon yoluyla EF-2'yi inaktive eder	Evet
<i>Clostridium tetani</i>	Tetanos	Salgılayıcı proteinlerin proteolitik parçalanması ile bir inhibitör nörotransmitter olan glisin salınımını bloke eder	Evet
<i>Clostridium botulinum</i>	Botulizm	Salgılayıcı proteinlerin proteolitik parçalanması ile asetilkolin salınımını bloke eder	Evet ¹
<i>Clostridium difficile</i>	Pseudomembranöz kolit	Ekzotoksin A ve B, glikolizasyon yoluyla GTPaz'ları inaktive eder	Hayır
<i>Clostridium perfringens</i>	Gazlı gangren	Alfa toksin bir lesitinaz, enterotoksin ise bir süperantijendir	Hayır
<i>Bacillus anthracis</i>	Şarbon	Ödem faktörü bir adenilat siklaz, letal faktör ise hücre bölünmesi için gerekli olan MAP kinazı parçalayan bir proteazdır	Hayır
Gram pozitif koklar			
<i>Staphylococcus aureus</i>	1. Toksik şok sendromu 2. Besin zehirlenmesi 3. Haşlanmış deri sendromu	Süperantijendir; sınıf II MHC proteini ve T hücre reseptörüne bağlanır; IL-1 ve IL-2 salınımını uyarır Lokal olarak gastrointestinal kanala etki eden bir süperantijendir Dezmozomlardaki dezmogleini parçalayan bir proteazdır	Hayır Hayır Hayır
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Kızıl	Süperantijendir; etkisi <i>S. aureus</i> 'un toksik şok sendromu toksinine benzer	Hayır
Gram negatif basiller			
<i>Escherichia coli</i>	1. Sulu ishal 2. Kanlı ishal	Labil toksin ADP-ribozilasyonu yoluyla adenilat siklazı uyarır; stabil toksin ise guanilat siklazı uyarır Şiga toksin 28S ribozomal RNA'dan adenini uzaklaştırarak enterositlerde protein sentezini inhibe eder	Hayır Hayır
<i>Shigella dysenteriae</i>	Kanlı ishal	Şiga toksin 28S ribozomal RNA'dan adenini uzaklaştırarak enterositlerde protein sentezini inhibe eder	Hayır
<i>Vibrio cholerae</i>	Kolera	ADP-ribozilasyonu yoluyla adenilat siklazı uyarır	Hayır
<i>Bordetella pertussis</i>	Boğmaca	ADP-ribozilasyonu yoluyla adenilat siklazı uyarır; kemokin reseptörünü inhibe eder	Evet ²

¹Sadece yüksek riskli kişiler için.²Aselüler aşı; boğmaca toksoidi ve dört ayrı protein içerir.

iğne benzeri bir uzantı (kimi zaman “moleküler şırınga” olarak da adlandırılır) ve bakteri hücre membranındaki transport pompaları aracılığıyla işlev görür. Tip III sekresyon sisteminin önemi, bu sekresyon sistemine sahip *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının, bu sisteme sahip olmayan suşlardan önemli ölçüde daha virülen olduğu bulgusu ile gösterilmiştir. Enjektomları kullanan tıbbi açıdan önemli diğer gram negatif basiller arasında *Shigella* türleri, *Salmonella* türleri, *E. coli* ve *Y. pestis* yer alır.

Toksijenik bakteriler tarafından üretilen önemli ekzotoksinlerin etki mekanizmaları aşağıda tartışılmış ve Tablo 7-10, 7-11 ve 7-12'de özetlenmiştir. Bakteri ekzotok-

sinlerinin neden olduğu hastalıklara ait belirtilerin ortaya çıktığı başlıca bölgeler Tablo 7-13'de gösterilmiştir.

Gram Pozitif Bakteriler

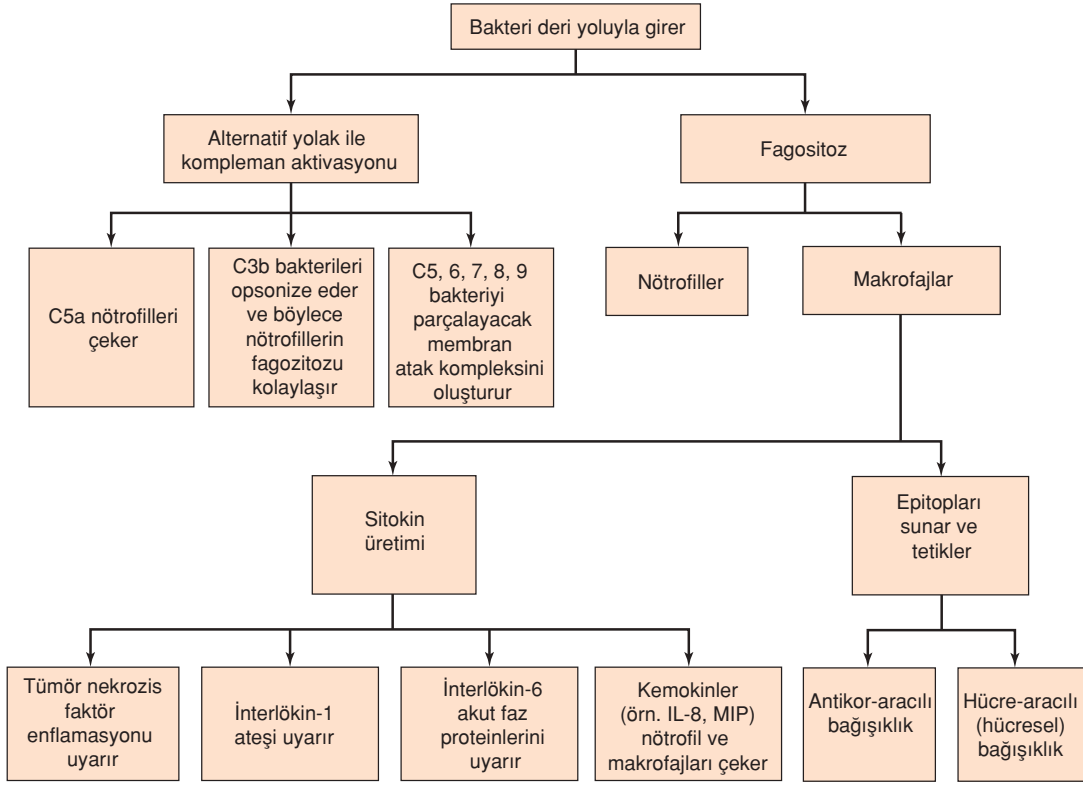
Gram pozitif bakteriler tarafından üretilen ekzotoksinler, farklı etki mekanizmalarına sahiptirler ve farklı klinik etkilere neden olurlar. EF-2'yi inaktive ederek protein sentezini inhibe eden difteri toksini; nörotransmitterlerin salınımını engelleyen nörotoksin özelliğindeki tetanos ve botulinum toksinleri ile süperantijen olarak etki gösterek yardımcı T hücreleri ve makrofajlardan fazla miktarda

TABLO 7-11 Bakteri Ekzotoksinlerinin Önemli Etki Mekanizmaları

Etki Mekanizması	Ekzotoksin
ADP- ribozilasyonu	Difteri toksini, kolera toksini, <i>Escherichia coli</i> 'nin ısıya-duyarlı toksini ve boğmaca toksini
Süperantijen	Toksik şok sendromu toksini, stafilokok enterotoksini ve eritrojenik toksin
Proteaz	Tetanos toksini, botulinum toksini, şarbon toksininin letal faktörü ve haşlanmış deri sendromu toksini
Lesitinaz	<i>Clostridium perfringens</i> 'in alfa toksini

TABLO 7-12 Hücre İçi Siklik AMP Artışına Neden Olan Ekzotoksinler

Bakteri	Ekzotoksin	Etki Şekli
<i>Vibrio cholerae</i>	Kolera toksini	ADP-ribozilasyonu yoluyla Gs faktörünü aktive ederek adenilat siklazı uyarır
<i>Escherichia coli</i>	Labil toksin	Kolera toksini ile aynı
<i>Bordetella pertussis</i>	Pertussis toksini	ADP-ribozilasyonu yoluyla Gi faktörünü inaktive ederek adenilat siklazı uyarır
<i>Bacillus anthracis</i>	Şarbon toksininin ödem faktörü	Bir adenilat siklazdır



ŞEKİL 8-1 Bakterilerin neden olduğu enfeksiyona erken konak yanıtı. IL-8, interlökin-8; MIP, makrofaj enflamatuvar proteini.

pozitif yüklü (katyonik) proteinler, hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilere karşı geniş spektrumlu mikrobisidal aktiviteye sahiptir. Bir dizi farklı mekanizma kullanarak bakterileri öldürürler.

Deri, nazofarenks, kolon ve vajinanın normal florasında bulunan bakteriler bu ekolojik ortamları kaplayarak

patojenlerin bu bölgelerde çoğalmasını engeller. Normal floranın önemi, antimikrobiyal tedavinin bu yararlı mikroorganizmaları baskı altına aldığı, böylelikle *Clostridium difficile* ve *Candida albicans* gibi mikroorganizmaların sırasıyla psödomembranöz kolit ve vajinit gibi hastalıklara neden olduğu durumlarda anlaşılır.

TABLO 8-1 Deri ve Mukoza Membranlarının Hasar Görmesi Bazı Bakterilerin Neden Olduğu Enfeksiyonlara Zemin Hazırlar

Zemin Hazırlayan Faktörler	Enfeksiyon Bölgesi	Zemin Hazırlayan Faktörle ilişkili Olarak Enfeksiyona Yol Açan Bakteriler
İntravenöz kateterler	Deri	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Diyabet	Deri	<i>S. aureus</i>
Yanıklar	Deri	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Kistik fibroz	Solunum yolu	<i>P. aeruginosa</i> ¹
Travma	Diş eti oluşu	<i>Actinomyces israelii</i>
Diş çekme	Orofarenks	Viridans streptokoklar ²
Kanser kemoterapisi sonrası gelişen oral mukozit	Ağız ve aynı zamanda tüm gastrointestinal yol	Viridans streptokoklar, <i>Capnocytophaga gingivalis</i>

¹Daha az rastlanan bakteriler arasında *Burkholderia cepacia* ve *Stenotrophomonas maltophilia* yer alır.

²Viridans streptokoklar diş çekiminden sonra lokal enfeksiyona neden olmak ancak kan dolaşımına girebilir ve endokardit oluşturabilir.

Enflamatuvar Yanıt ve Fagositoz

Vücuttaki bakteriler gibi yabancı cisimlerin varlığı, koruyucu bir enflamatuvar yanıtı harekete geçirir (Şekil 8-2). Bu yanıt, enfeksiyon bölgesinde kızarıklık, şişlik, sıcaklık ve ağrı gibi klinik bulgularla karakterizedir. Bu bulgular; kan akımının artması, kılcak geçirgenliğinin artması ile sıvı ve hücrelerin doku boşluklarına kaçması nedeniyle ortaya çıkar. Geçirgenliğin artması, en önemlileri arasında **histamin**, **prostaglandinler** ve **lökotrienlerin** yer aldığı birkaç kimyasal aracıya bağlıdır. Kompleman bileşenlerinden C3a ve C5a da damar geçirgenliğinin artmasına katkıda bulunur. **Bradikinin**, ağrının önemli bir aracıdır.

Her ikisi de fagosit olan **nötrofiller** ve **makrofajlar**, enflamatuvar yanıtın önemli bir parçasıdır. Akut piyogenik enfeksiyonlarda nötrofiller baskınken kronik veya granüloamatöz enfeksiyonlarda makrofajlar daha hakimdir.

Makrofajlar iki işlevi yerine getirirler: fagositiktirler ve iki önemli **“proenflamatuvar”** sitokin üretirler: **tümör nekrosis faktör (TNF)** ve **interlökin-1 (IL-1)**. IL-1’in inaktif öncülünden sentezi, **inflamazom** adı verilen sitoplazmik bir yapı içindeki proteolitik enzimler (kaspazlar)

ÖZET

- Bakteri enfeksiyonlarına karşı konak savunmaları hem **doğal** hem de **adaptif (kazanılmış)** savunmaları içerir. Doğal savunmalar özgül değildir (yani, birçok farklı mikroorganizmaya karşı etkilidir). Bunlar arasında, sağlam deri ve mukoza membranları gibi **fiziksel bariyerler**; nötrofiller ve makrofajlar gibi **hücreler**; ve kompleman ve lizozim gibi **proteinler** yer alır. Adaptif (edinilmiş) savunmalar, mikroorganizma için oldukça özgüdür ve **antikorlar** ile CD4-pozitif yardımcı T lenfositleri ve CD8-pozitif sitotoksik T lenfosit gibi **hücreleri** kapsar.

Doğal Bağışıklık

- Sağlam deri ve mukoza membranları enfeksiyona karşı **fiziksel** bir **bariyer** oluşturur. Deri bütünlüğünün kaybı (örneğin yanıkta) enfeksiyona zemin hazırlar. Derinin, midenin ve vajenin düşük pH'sı da enfeksiyona karşı koruma sağlar.
- Mikroplar için çok önemli bir giriş kapısı olan solunum yolu; siliyer asansör, **alveolar makrofajlar**, lizozim, burun kılları ve öksürük refleksiyle korunmaktadır.
- Kolonizasyon direnci** adı verilen süreçte deri ve mukoza membranlarının normal florası reseptörleri kaplar ve böylelikle patojenlerin bağlanma şansını azaltır. **Normal floranın antibiyotiklerle baskılanması, belli mikroorganizmalarla enfeksiyona zemin hazırlar.** İki önemli örnek, kolon florasının baskılanması *Clostridium difficile*'nin neden olduğu psödomembranöz kolite, vajen florasının baskılanması *Candida albicans*'ın neden olduğu vajinite zemin hazırlar.
- Enflamasyon** (yani, kızarıklık, şişlik, sıcaklık ve ağrı) önemli bir konak savunmasıdır. Kızarıklık, şişlik ve sıcaklık, **kan dolaşımının hızlanması** ve **vasküler geçirgenliğin artması** sonucudur, bu da konak savunmamızdaki hücreleri ve proteinleri enfeksiyon bölgesine getirme etkisine sahiptir. Kan dolaşımının hızlanması ve vasküler geçirgenliğin artmasına **histamin, prostaglandinler ve lökotrienler** gibi **mediatörler** neden olur.
- Enflamasyonda baskın fagositik hücreler **nötrofiller ve makrofajlardır**. Nötrofiller, *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* gibi bakterilere karşı piyogenik enflamatuvar yanıtta görülürken, makrofajlar, *Mycobacterium tuberculosis* gibi bakterilere karşı granümatöz enflamatuvar yanıtta görülmektedir.
- Akut faz yanıtı**, bakterilere karşı konak yanıtını artıran proteinlerden (örn. C-reaktif protein, mannoz-bağlayıcı protein ve LPS-bağlayıcı protein) oluşur. İnterlökin-6, bu yanıtın ana uyarıcısıdır.
- Nötrofiller ve makrofajlar, enfekte bölgedeki hücreler tarafından üretilen küçük polipeptitler olan **kemokinler** tarafından enfeksiyon bölgesine çekilir. **İnterlökin-8 ve C5a**, nötrofiller için önemli kemokinlerdir.

- Çoğu bakteri enfeksiyonuna yanıt olarak, **kandaki nötrofil sayısında bir artış** olur. Bu artış, makrofajlar tarafından **granülosit uyarıcı faktörlerin** üretilmesinden kaynaklanmaktadır.
- Hem nötrofiller hem makrofajlar bakteriyi **fagosite eder**, ancak makrofajlar (ve dendritik hücreler olarak adlandırılan benzer hücreler) ayrıca CD4-pozitif (yardımcı) T hücrelerine **antijen sunarken** nötrofiller sunmaz. **Dendritik hücreler, vücuttaki en önemli anti-jen sunan hücrelerdir.**
- Nötrofiller kemokinler tarafından enfekte olmuş bölgeye çekildikten sonra, ilk olarak endotel üzerindeki **selektinleri** kullanarak, daha sonra nötrofiller üzerindeki **integrinlerin** (LFA proteinleri) endotel üzerindeki hücre içi adezyon molekülü (ICAM) proteinleriyle etkileşimi ile endotele tutunurlar. ICAM proteinlerinin konsantrasyonu, aktive olmuş makrofajlar tarafından salınan sitokinlerle artırılır ve bu da nötrofillerin enfekte bölgeye çekilmesine neden olur.
- Nötrofiller daha sonra endotelden geçer (**diapedez**) ve bakterileri yutarlar. **IgG ve C3b**, bakterilerin yutulmasını artıran **opsoninlerdir**. Nötrofillerin yüzeyinde IgG'nin ağır zinciri ve C3b için reseptörler bulunur.
- Nötrofil içindeki bakterilerin öldürülmesi, **hipoklorit, hidrojen peroksit ve süperoksitler** ile gerçekleşir. **Lizozomlar**, çeşitli parçalayıcı enzimler içerir ve içinde öldürme işleminin gerçekleşeceği **fagolizozomu** oluşturmak üzere fagozomla birleşirler.
- Nötrofil yetersizliği** olanlarda tekrarlayan şiddetli **piyogenik enfeksiyonlar** görülür. Örneğin, defektif nötrofil olan kişiler, μL 'de 500'den daha az nötrofil olan kişiler ve splenektomili veya diabetes mellitus'u olan kişiler piyogenik enfeksiyonlar açısından yüksek risk altındadır.

Adaptif Bağışıklık

- Pasif bağışıklık**, önceden oluşturulmuş antikorun bir kişiden (veya hayvandan) başka bir kişiye aktarılmasına dayanan korumayı ifade eder. Pasif bağışıklık **anında ama kısa süreli koruma** (birkaç ay süren) sağlar. Pasif bağışıklık örnekleri arasında antitoksin verilmesi, IgG'nin plasenta yoluyla anneden fetüse geçişi ve IgA'nın anne sütü aracılığıyla anneden yenidoğana geçişi sayılabilir.
- Aktif bağışıklık**, mikrobu kendisine (hastalıkla veya hastalık olmadan) ya da aşısındaki mikrop antijenlerine **maruz kaldıktan sonra** hem **antikorların** hem de **hücre aracılı bağışıklığın** oluşumuna dayanan korumayı ifade eder. Aktif bağışıklık **uzun süreli koruma** sağlar, ancak mikroba maruz kaldıktan sonra günlerce **etkili değildir**. **Birincil yanıtta** antikor 7-10 gün arasında ortaya çıkarken **ikincil yanıtta** antikor yaklaşık 3 gün içinde ortaya çıkar.

TABLO 10-2 Önemli Antibakteriyel İlaçların Etki Mekanizması

Etki Mekanizması	İlaçlar
Hücre duvarı sentezinin inhibisyonu Peptidoglikanın çapraz bağlanmasını (transpeptidasyon) inhibe eder Peptidoglikan sentezinin diğer basamaklarını inhibe eder	Penisilinler, sefalosporinler, imipenem, aztreonam, vankomisin Sikloserin, basitrasin
Protein sentezinin inhibisyonu 50S ribozomal alt ünite üzerine etki eder 30S ribozomal alt ünite üzerine etki eder	Kloramfenikol, eritromisin, klindamisin, linezolid Tetrasiklin ve aminoglikozitler
Nükleik asit sentezinin inhibisyonu Nükleotit sentezini inhibe eder DNA sentezini inhibe eder mRNA sentezini inhibe eder	Sülfonamidler, trimetoprim Kinolonlar (örn. siprofloksasin) Rifampin
Hücre membran fonksiyonlarında değişiklik Membranları parçalar	Polimiksin, daptomisin
Diğer etki mekanizmaları Mikolik asit sentezini inhibe eder Elektron havuzu olarak rol oynar ve DNA'ya zarar verir Arabinogalakattan sentezini inhibe eder Yağ asidi sentezini inhibe edebilir	İzoniyazit Metronidazol Etambutol Pirazinamid

ETKİ MEKANİZMALARI

HÜCRE DUVARI SENTEZİNİN İNHİBİSYONU

1. Bakteri Hücre Duvarı Sentezinin İnhibisyonu

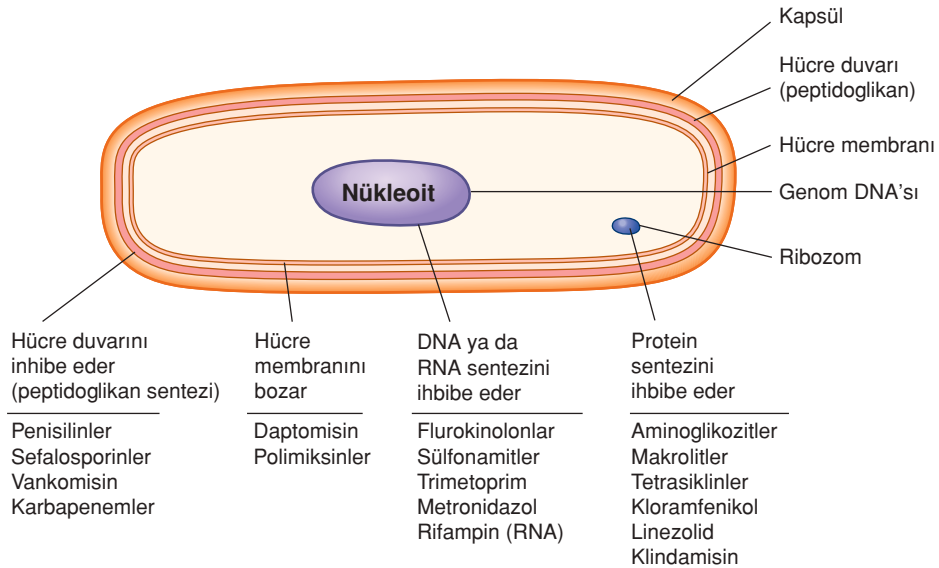
Penisilinler

Penisilinler (ve sefalosporinler), peptidoglikanın sentezinde son çapraz bağlanma basamağını katalize eden enzimler olan **transpeptidazların** inhibisyonunda rol oynarlar (Şekil 2-5'e bakınız). Örneğin, *S. aureus*'da transpeptidasyon, pentaglisin çapraz bağının sonundaki amino grubu

ile tetrapeptit yan zinciri üzerindeki D- alaninin terminal karboksil grubu arasında meydana gelir. Penisilinin stereokimyası, bir dipeptit olan D-alanil-D-alanin'inkine benzer olduğu için, penisilin transpeptidazın aktif bölgesine bağlanabilir ve aktivitesini inhibe edebilir.

Penisilinin etkisinde iki ek faktör rol oynar:

(1) İlki penisilin, bakteri hücre membranı ve duvarında bulunan **penisilin bağlayıcı protein (PBP)**'ler olarak adlandırılan çeşitli proteinlere bağlanır. Bazı PBP'ler transpeptidazlardır; diğerleri peptidoglikan sentezinde işlev görür. PBP'lerdeki değişiklikler bir mikroorganizmanın penisiline dirençli hale gelmesinden kısmen sorumludur.



ŞEKİL 10-1 Önemli antibakteriyel ilaçların etki alanlarını gösteren tipik bakteri hücresi modeli.

TABLO 10–9 Bu Bölümde Anlatılan İlaçların Kemoprofilaktik Kullanımı

İlaç	Kullanılması	Ek Bilgi İçin Bölüm Numara(ları)
Penisilin	1. Ateşli romatizması olan yüksek riskli hastalarda farenjitin yinelenmesini önler 2. <i>Treponema pallidum</i> 'a maruz kalan yüksek riskli hastalarda frengiyi önler 3. Splenektomi uygulanmış küçük çocuklarda pnömokoksik sepsisi önler	15 24 15
Ampisilin	B grubu <i>streptokok</i> taşıyan annelerin doğurduğu bebeklerde neonatal sepsis ve menenjit önler	15
Amoksisilin	Dental cerrahi uygulanan kalp kapakları hasarlı yüksek riskli hastalarda viridans streptokokların neden olduğu endokarditi önler	15
Sefazolin	Stafilokoksik cerrahi yara enfeksiyonlarını önler	15
Seftriakson	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ile karşılaşmış yüksek-riskli hastalarda belsoğukluğunu önler	16
Siprofloksasin	1. <i>Neisseria meningitidis</i> ile karşılaşmış yüksek-riskli hastalarda menenjit önler 2. <i>Bacillus anthracis</i> ile karşılaşmış yüksek-riskli hastalarda şarbonu önler 3. Nötropenik hastalarda enfeksiyonu önler	16 17 68
Rifampin	<i>N. meningitidis</i> ve <i>Haemophilus influenzae</i> ile karşılaşmış yüksek-riskli hastalarda menenjit önler	16, 19
İzoniazit	Belirti vermeyen yeni enfekte olmuş yüksek-riskli hastalarda <i>Mycobacterium tuberculosis</i> 'in ilerlemesini önler ¹	21
Eritromisin	1. <i>Bordetella pertussis</i> ile karşılaşmış yüksek-riskli hastalarda boğmacayı önler 2. Yenidoğanda gonokoksik ve klamidya konjonktivitini önler	19 16, 25
Tetrasiklin	<i>Yersinia pestis</i> ile karşılaşmış yüksek-riskli hastalarda vebayı önler.	20
Trimetoprim-Sulfametoksazol	Yineleyen üriner sistem enfeksiyonlarını önler	18
Mupirosin	Hastane personelinin burnunda <i>S. aureus</i> kolonizasyonunu azaltır	52

¹İzoniazit ile yapılan kemoprofilaksi belirti bulunmayan kişilerde tedavi olarak da kabul edilebilir (Bölüm 21'e bakınız).

ÖZET

- Bir antibiyotığın klinik açıdan yararlı olması için, **seçici toksisite** sergilemesi gerekir (yani, insan hücrelerine kıyasla bakteriyel süreci önemli ölçüde daha fazla inhibe etmesi gerekir).
- Antibakteriyel ilaçların dört ana hedefi vardır: **hücre duvarı, ribozomlar, hücre membranı ve nükleik asitler**. İnsan hücreleri bu ilaçlardan etkilenmez, çünkü hücrelerimizde hücre duvarı yoktur ve hücrelerimiz farklı ribozomlara, nükleik asit enzimlerine ve membranlarda sterollere sahiptir.
- Bakterisidal** ilaçlar bakterileri öldürürken **bakteriyostatik** ilaçlar bakterilerin üremesini inhibe eder ancak öldürmezler. Bakteriyostatik ilaçların mikroorganizmayı öldürmesi hastanın fagositlerine bağlıdır. Eğer bir hastada çok az nötrofil varsa, o zaman bakterisidal ilaçlar kullanılmalıdır.

Hücre Duvarı Sentezinin İnhibisyonu

- Penisilinler** ve **sefalosporinler** peptidoglikanı çapraz bağlayan enzimler olan **transpeptidazları** inhibe ederek etki ederler. Transpeptidazlara **penisilin bağlayıcı proteinler (PBP)** de denir. Tıbbi açıdan önemli birkaç bakteri (örn. *S. pneumoniae*) PBP'leri kodlayan genler-

deki mutasyonlara bağlı olarak penisilinlere direnç gösterir.

- Penisilinlere maruz kalma, bakterileri parçalayan **otolitik enzimleri** aktive eder. Bu otolitik enzimler aktive edilmediyse (örn. bazı *S. aureus* suşlarında), bakteriler öldürülmez ve suşun **toleran** olduğu söylenir.
- Penisilinler bakterileri üreme fazındayken (yani, yeni peptidoglikan sentezlerken) öldürür. Penisilinler bu nedenle bakteri üremesinin lag ya da durağan fazına göre **log fazında daha etkilidir**.
- Penisilinler ve sefalosporinler **β-laktam ilaçlardır** (yani, aktivite için sağlam bir **β-laktam halkası** gereklidir). **β-laktamazlar** (örn. penisilinazlar ve sefalosporinazlar), β-laktam halkasını parçalar ve ilacı etkisiz hale getirir.
- β-laktam halkasına bitişik **yan zincirin modifikasyonu**, bu ilaçlara gram negatif basillere karşı genişletilmiş etkinlik, oral yoldan alabilme ve β-laktamazlar ile parçalanmasına karşı koruma gibi **yeni özellikler** kazandırır. Örneğin, orijinal penisilin (benzil penisilin, penisilin G) oral olarak alınamaz, çünkü mide asidi beta laktam halkası ile yan zincir arasındaki bağı hidrolize eder. Ama ampisilin ve amoksisilin oral olarak alınabilir, çünkü farklı bir yan zincire sahiptirler.

TABLO 13-1 Enfeksiyon Kontrol Önlemleri ve Uygulamaları

Önem Türü	Hasta veya Enfeksiyon Tipine Örnek	Kullanılan Başlıca Önleme Uygulamaları
Standart	Tüm Hastalar	1. El hijyeni 2. Solunum yolu hijyeni ve öksürme kuralları 3. Güvenli enjeksiyon uygulamaları 4. İğne ve cerrahi kesici uçların uygun şekilde atılması
Standart	Kan, sekresyon veya vücut sıvılarına maruz kalma olasılığı varsa	Maske, yüz siperliği, gözlük, eldiven veya laboratuvar önlüğü gibi kişisel koruyucu donanım (KKD)
Temas	1. Dışkı tutamama, örneğin, <i>Clostridium difficile</i> , norovirüs 2. Yaygın döküntü örneğin, varisella (su çiçeği) 3. Yaraların boşaltılması	1. Eldiven ve önlük giyilmesi 2. Odanın dezenfekte edilmesi
Damlacık	1. Solunum yolu virüsleri, örneğin, influenza 2. <i>Bordetella pertussis</i> 3. <i>Neisseria meningitidis</i> ile gelişen enfeksiyonun erken evreleri	1. Hasta ve bakıcı için yüz maskesi veya yüz siperliği 2. Odanın dezenfekte edilmesi
Hava yolu	1. Tüberküloz 2. Kızamık 3. Hastada öksürük varken varisella (su çiçeği)	1. İzolasyon odası; negatif basınçlı oda 2. Hasta ve bakıcı için yüz maskesi veya yüz siperliği; mümkünse N-95 solunum maskesi 3. Odanın dezenfekte edilmesi

TABLO 13-2 Dezenfeksiyon ve Sterilizasyonun Klinik Kullanımı

Klinik Kullanım	Yaygın Olarak Kullanılan Dezenfektan veya Sterilizasyon Yöntemi
Ameliyattan önce cerrahın ellerinin dezenfekte edilmesi	Klorheksidin
Ameliyattan önce cerrahi alanların dezenfekte edilmesi	İyodofor
Aşılamadan veya damardan kan alımından önce derinin dezenfekte edilmesi	%70'lik etanol
Kan kültürü alımından veya vasküler kateter takılmasından önce derinin dezenfekte edilmesi	İyot tentürü ve sonrasında %70'lik etanol uygulaması veya iyodofor veya klorheksidin
Ameliyat odasındaki havanın dezenfekte edilmesi (kullanılmadığı zamanlarda)	Ultraviyole ışık
Ameliyat odası zemininin dezenfekte edilmesi	Benzalkonyum klorür (Lizol)
Steteskopun dezenfekte edilmesi	%70'lik etanol
Yaraların temizlenmesi	Timerosal, klorheksidin, hidrojen peroksit
Yanıkların temizlenmesi	Gümüş sülfadiazin
Hepatit B veya C olan bir hastadan dökülen kanın temizlenmesi (alanın dezenfeksiyonu)	Hipoklorit (çamaşır suyu, Clorox)
Cerrahi aletlerin ve ısıya duyarlı malzemelerin sterilize edilmesi (örn. endoskoplar, solunum yolu ekipmanları)	Etilen oksit veya gluteraldehit
Isıya duyarlı olmayan maddelerin sterilize edilmesi (örneğin cerrahi önlükler, perdeler)	Otoklav
İntravenöz çözeltilerin sterilize edilmesi	Filtrasyon
Aşılarla koruyucu madde	Timerosal (çocukluk çağı aşılarında kullanılmaz) veya fenol

MİKROORGANİZMALARIN ÖLDÜRÜLME ORANI

Mikroorganizmaların ölümü, öldürücü ajanın konsantrasyonu ve ajanın uygulanma süresi olmak üzere başlıca iki değişkene bağlı olarak belirli bir oranda gerçekleşir. Öldürülme oranı, canlı kalan mikroorganizma sayısının (N); ajanın konsantrasyonu (C) ve ajanın uygulama zamanı (T) ile ters orantılı olduğu bir ilişki ile tanımlanır.

$$N \propto 1/CT$$

CT genellikle doz olarak adlandırılır. Başka bir deyişle, öldürülen mikroorganizma sayısı CT ile doğru orantılıdır. Bu ilişki genellikle canlı kalanlar açısından ifade edilir, çünkü canlı kalanlar koloni oluşumu ile kolayca ölçülebilmektedir.

KİMYASAL MADDELER

Kimyasal maddelerin mikroorganizmaları öldürme yetenekleri büyük farklılıklar gösterir. Bu farklılıkların kantitatif ölçüsü, fenol konsantrasyonunun, standart test koşulları altında aynı miktarda öldürmeyi sağlayan madde konsantrasyonuna oranı olan **fenol katsayısı** ile ifade edilir.

Kimyasal maddeler esas olarak; (1) lipit içeren hücre membranının bozulması, (2) proteinlerin modifikasyonu veya (3) DNA'nın modifikasyonu olmak üzere üç mekanizmadan biriyle etki eder. Aşağıdaki kimyasal maddelerin her biri bu üç kategoriden biri içinde sınıflandırılmıştır, ancak kimyasalların bazıları birden fazla mekanizma ile hareket ederler.

TABLO 15-3 Tıbbi Önemi Olan Streptokoklar

Türler	Lancefield Grubu	Hemoliz Özelliği	Tanısal Özellikler ¹
<i>S. pyogenes</i>	A	β	Basitrasin duyarlı
<i>S. agalactiae</i>	B	β	Basitrasin dirençli; hippurati hidrolize eder
<i>E. faecalis</i>	D	α veya β veya yok	%6.5'luk NaCl'de ürer ²
<i>S. bovis</i> ³	D	α veya yok	%6.5'luk NaCl'de üremez
<i>S. pneumoniae</i>	NA ⁴	α	Safrada erir; optokin tarafından inhibe olur
Viridans grubu ⁵	NA	α	Safrada erimez; optokinle inhibe olmaz

¹Tüm streptokoklar katalaz negatiftir.

²*E. faecalis* ve *S. bovis* safra eskülin agarda üreyebilirken, diğer streptokoklar üreyemez. Eskülini hidrolize ederler ve bu agarda karakteristik siyah renk oluşumu ile sonuçlanır.

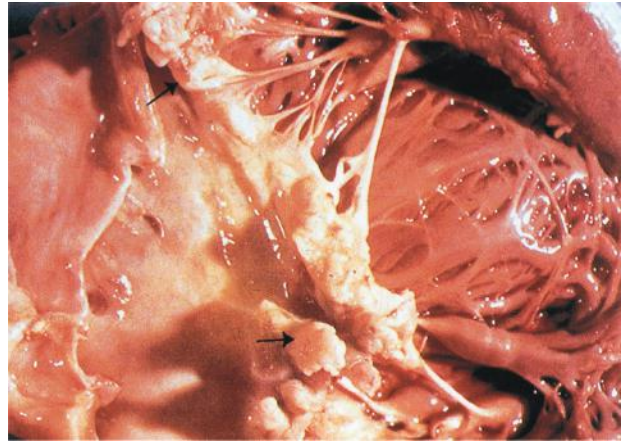
³*Streptococcus bovis* enterokok dışı D grubu mikroorganizmalardır.

⁴NA, uygulanabilir değil.

⁵Viridans grubu streptokoklar, *S. sanguis*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. gordonii*, *S. salivarius*, *S. anginosus*, *S. milleri* ve *S. intermedius* gibi türleri içerir. *E. faecalis* ve *S. bovis* safra eskülin agarda üreyebilirken, diğer streptokoklar üreyemez. Eskülini hidrolize ederler ve bu agarda karakteristik siyah renk oluşumu ile sonuçlanır.



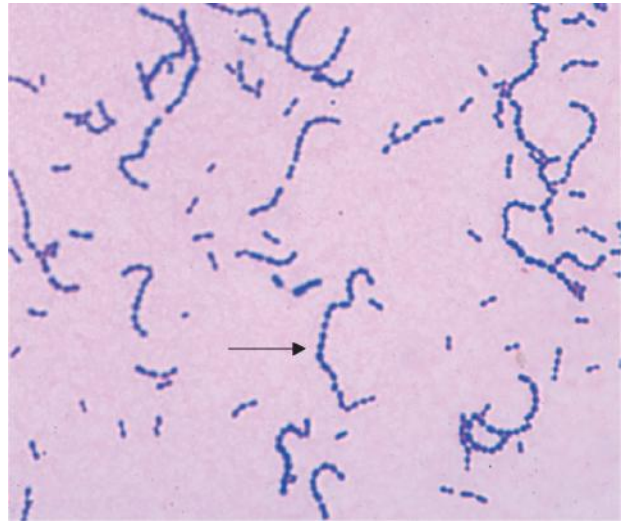
ŞEKİL 15-9 Farenjit. Yumuşak damaktaki, uvuladaki ve arka farinkste eriteme ve uvuladaki şişliğe dikkat ediniz. Farenjitin en sık bakteriyel etkeni *Streptococcus pyogenes*'dir. Uvula ve damak üzerindeki kıvrık beyaz çizgiler, fotoğraf artefaktıdır. (Kaynak: Centers for Disease Control and Prevention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



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.)



ŞEKİL 15-10 Selülit. Ayağın üstündeki eritem ve şişliğe dikkat ediniz. *Streptococcus pyogenes*, selülitin en sık etkenidir. (Reproduced with permission from Usatine, RP et al: The Color Atlas of Family Medicine, New York: McGraw-Hill, 2009. Courtesy of Richard P. Usatine, MD.)



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



ŞEKİL 16-2 Gonore. *Neisseria gonorrhoeae*'nin yol açtığı pürülan akıntı. (Reproduced with permission from Wolff K, Johnson R. *Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology*, 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2009.)

piluslarında, kromozomlarındaki yeniden düzenlemeler nedeniyle **belirgin antijenik farklar** (Bölüm 4 ve Şekil 4-1) bulunmaktadır. Çok sayıda serotipinin olması, tekrarlayan gonokok enfeksiyonlarına neden olur. Gonokoklarda üç adet dış membran proteini bulunur (protein I, II ve III). Protein II mikroorganizmanın hücrelere tutunmasında rol oynar ve antijenik olarak değişkendir.

Neisseria'lar gram negatif bakterilerdir ve dış membranlarında endotoksin içerirler. *Neisseria* endotoksininin, enterik gram negatif basillerdeki lipopolisakkarit (LPS) yerine, lipooligosakkaritten (LOS) oluştuğu dikkatten kaçmamalıdır. LPS ve LOS'in her ikisi de Lipit A içermekle birlikte LPS'in polisakkarit kısmında uzun ve tekrarlayan bir şeker yan zinciri bulunurken LOS'un oligosakkarit kısmında az sayıda şeker vardır.

Her iki mikroorganizmanın üremesi de belirli kültür besiyerlerinde bulunan (örn. kanlı agar plakları) toksik eser metaller ve yağ asitleri tarafından engellenir. Bu nedenle kültürleri 80°C'ye kadar ısıtılmış kan içeren ve inhibitörleri etkisiz hale getiren "çikolata" agarda yapılır. *Neisseria*'lar **oksidaz pozitif** (Şekil 16-5) (yani sitokrom c enzimleri vardır). Bu test önemli bir laboratuvar testi olup, fenilendiamin ile muamele edilen koloniler enzim tarafından ayırıcın oksidasyonu sonucunda, mor veya siyah renk alırlar (Şekil 16-2).

Neisseria cinsi Neisseriaceae ailesi içinde yer alan cinslerden biridir. Normal boğaz florası elemanlarından olmakla birlikte sinüzit, otitis media, bronşit ve pnömoni gibi solunum yolu enfeksiyonu yapabilen *Moraxella catarrhalis* ayrı bir cins içinde yer alır. *Moraxella catarrhalis* ve *Branhamella*, *Kingella*, *Acinetobacter* gibi diğer cinsler 27. Bölümde anlatılmıştır. (*Moraxella catarrhalis*, *Branhamella catarrhalis*'in yeni adıdır).

1. *Neisseria meningitidis*

Patogenez ve Epidemiyoloji

Meningokokların doğal konağı sadece insanlardır. Mikroorganizmalar havadan **damlacık enfeksiyonu** şeklinde bulaşılır; nazofarinks membranlarına kolonize olup, üst solunum yolu geçici florasında yer alırlar. Taşıyıcılar genellikle asemptomatiktir. Mikroorganizma nazofarinksten kan dolaşımına girip meninksler ve eklemler gibi belirli bölgelere veya tüm vücuda (meningokoksemi) yayılabilir.

İnsanların %5'i kronik taşıyıcıdır ve diğerleri için enfeksiyon kaynağı haline gelir. Kalabalık ortamlarda yaşayanlarda (örn. askeri birlikler) bu oran %35'e kadar çıkabilir; aşı öncesi dönemde silahlı kuvvetlerdeki menenjit salgınlarının yüksek oranda saptanması da bu nedenledir. Hastaların yakın temashılarında ve aile bireylerinde de taşıyıcılık oranı yüksektir. Yatılı okul öğrencilerinde meningokok hastalığı salgınlar halinde görülmüştür.

İki aydan büyük bebeklerdeki bakteriyel menenjitlerin %80'i iki mikroorganizmaya bağlıdır: *Streptococcus pneumoniae* ve *N. meningitidis*. Bu mikroorganizmalardan meningokoklar, özellikle de grup A, **menenjit epidemilerinin** en olası etkenleridir. Kapsüler polisakkarit aşısında yer almadığı için Grup B meningokok, gelişmiş ülkelerdeki menenjit olgularının çoğunluğundan sorumludur (bkz. daha sonraki "Korunma" başlığı). Genel olarak *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*'den sonraki ikinci en sık menenjit etkeni olmakla birlikte, 2-18 yaş arası kişilerdeki en sık etkindir.

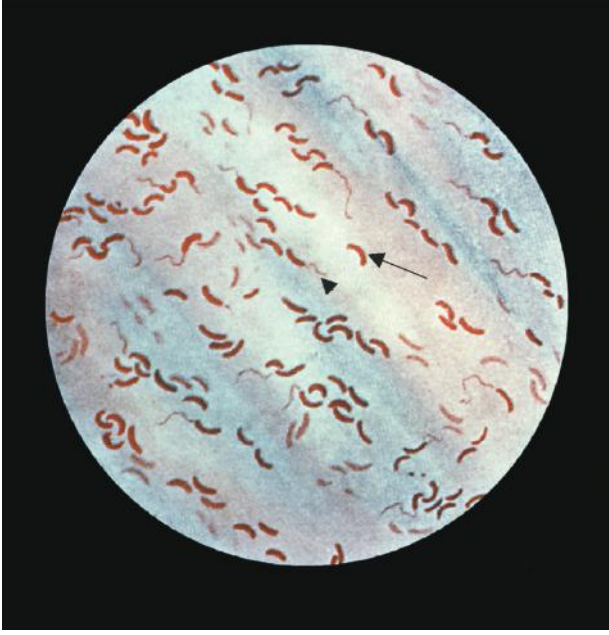
Meningokoklarda dört önemli virulans faktörü bulunur:

(1) **Polisakkarit kapsül** mikroorganizmanın, polimorf nüveli lökositlerin (PNL, PMN) fagositozuna karşı dirençli olmasını sağlar. Meningokoklara karşı kullanılan bazı aşılarla immünojen kısım kapsüldür.

TABLO 16-1 Tıbbi Önemi Olan *Neisseria*'lar¹

Tür	Giriş Yolu	Polisakkarit Kapsül	Maltoz Fermentasyonu	B-Laktamaz Üretimi	Kullanımda Olan Aşı
<i>N. meningitidis</i> (meningokok)	Solunum yolu	+	+	Yok	+
<i>N. gonorrhoeae</i> (gonokok)	Cinsel yol	-	-	Bazen	-

¹Tüm *Neisseria*'lar oksidaz pozitifdir



ŞEKİL 18-2 *Vibrio cholerae*-Gram boyası. Uzun ok; kıvrık bir gram negatif basili göstermektedir. Okun başı; kıvrık gram negatif basilin bir ucundan çıkan flagellayı göstermektedir. (Reproduced with permission from Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention.)

TABLO 18-1 Gram Negatif Basil Grupları

Bölüm	Enfeksiyon Kaynağı veya Yeri	Cins
18	Bağırsak yolu 1. İçinde ve dışında 2. Öncelikle içinde 3. Sadece dışında	<i>Escherichia</i> , <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> , <i>Vibrio</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Helicobacter</i> <i>Klebsiella</i> – <i>Enterobacter</i> – <i>Serratia</i> grubu, <i>Proteus</i> – <i>Providencia</i> – <i>Morganella</i> grubu, <i>Pseudomonas</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Fusobacterium</i>
19	Solumun yolu	<i>Haemophilus</i> , <i>Legionella</i> , <i>Bordetella</i>
20	Hayvan kaynaklı	<i>Brucella</i> , <i>Francisella</i> , <i>Pasteurella</i> , <i>Yersinia</i>

TABLO 18-2 ABD’de Bağırsak Yolunda Gram Negatif Basiller ile Gelişen Enfeksiyonların Sıklığı

Enfeksiyon Yeri	Sık Patojenler	Daha Nadir Patojenler
Bağırsak yolu	<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i>	<i>Escherichia</i> , <i>Vibrio</i> , <i>Yersinia</i>
İdrar yolu	<i>Escherichia</i>	<i>Enterobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i>

Shigella, *Salmonella*, *Campylobacter* ve *Yersinia* gibi bağırsak patojenleri ile enfekte olan hastalarda, reaktif artrit ve Reiter’s sendromu gibi bazı otoimmün hastalıkların insidansı yüksektir (bkz Bölüm 66). Ayrıca, *Campylobacter jejuni* ile enfeksiyon Guillain-Barré sendromu için yatkınlık oluşturur.

Özel bakterileri tanımlamadan önce, bu gram negatif basillerin çoğunun ait olduğu Enterobacteriaceae (Yeni adlandırma Enterobacterales takımı) ailesini tanımlamakta yarar vardır.

ENTEROBACTERIACEAE VE BENZER BAKTERİLER

Enterobacteriaceae, birçoğu normal flora olarak insan ve diğer hayvanların kalın bağırsağında bulunan büyük bir gram negatif basil ailesidir. Bu bakteriler kalın bağırsakta bulunan en önemli fakültatif anaeroplardır, ancak *Bacteroides* gibi anaeroplara kıyasla sayıları oldukça azdır. Enterobacteriaceae üyelerinin taksonomik olarak bir arada sınıflandırılmasına karşın değişik patojenite mekanizmaları ile gelişen çok çeşitli hastalıklara neden olmaktadır. Bakteriler ve neden oldukları bazı hastalıklar Tablo 18-5’de verilmiştir.

Bu heterojen ailenin tüm üyeleri için ortak olan özellikler anatomik yerleşimleri ve şu dört metabolik işlemdir: (1) tümü fakültatif anaeroptur, (2) tümü glikozu fermente eder (diğer şekerleri fermente etmeleri değişiklik gösterir); (3) hiç birinde sitokrom oksidaz yoktur (oksidaz negatiftirler); (4) enerji üretim işlemlerinin bir bölümü olarak nitratları nitritlere indirgerler.

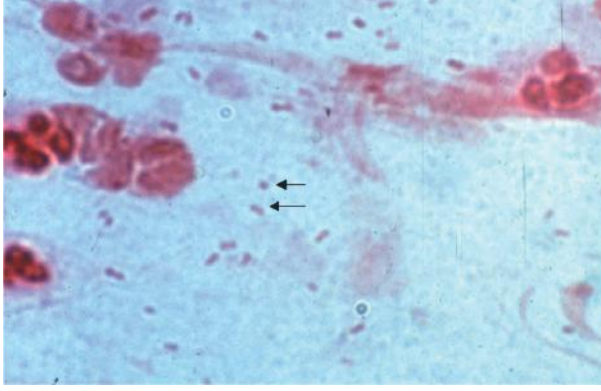
Bu dört reaksiyon Enterobacteriaceae’yi, tıbbi olarak önemli diğer bir bakteri grubu olan nonfermentatif gram negatif basillerden ayırt etmede kullanılabilir. Nonfermentatif basillerin en önemli üyesi *Pseudomonas aeruginosa*¹’dır.

Hastanede yatan hastalarda idrar yolu enfeksiyonu ve sepsisin önemli bir etkeni olan *Pseudomonas aeruginosa* glikozu fermente etmez, nitratları indirgemez ve oksidaz pozitifdir. Enterobacteriaceae’den farklı olarak zorunlu aeroptur ve enerjiyi fermentasyondan değil, oksidasyondan sağlamaktadır.

Patogenez

Enterobacteriaceae’nin tüm üyeleri gram negatif oldukları için hücre duvarlarında endotoksin içermektedir. Ayrıca, çeşitli ekzotoksinler üretmektedirler (örneğin, *E. coli* ve *Vibrio cholerae*, enterotoksin adı verilen ekzotoksinler salgılar; bunlar, ince bağırsaktaki hücrelerde bulunan adenilat sıklazı aktive ederek ishale yol açar) (bkz Bölüm 7). Ayrıca, *E. coli* O157 hemolitik üremik sendroma (HÜS) yol açan Shiga toksin üretir.

¹Bu grupta yer alan daha az sıklıkla izole edilen diğer bakteriler şu bakteri cinslerinin üyesidir: *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Eikenella*, *Flavobacterium*, *Kingella*, ve *Moraxella* (bkz Bölüm 27) ve *Acinetobacter* (bkz Bölüm 19). (sayfa sonuna eklenecek)



ŞEKİL 19-1 *Haemophilus influenzae*–Gram boyası. Oklar iki küçük kokobasiller yapıda gram negatif çomağı göstermektedir. (Used with permission from Professor Shirley Lowe, University of California, San Francisco School of Medicine.)

dansında önemli derecede azalmaya neden olmuştur. Tip b kapsülü, poliribitol fosfattan oluşur.

Kapsülsüz kökenler de, genellikle otitis media ve sinüzit gibi, özellikle üst solunum yolu mukoza hastalıklarına neden olabilirse de, genellikle invazif değildirler. Laboratuvar ortamında üretilmeleri için, besiyerlerine yeterli enerji üretimini sağlayan **hemin (faktör X)** ve **NAD (Faktör V)** gibi iki bileşenin eklenmesi gereklidir.

Patogenez ve Epidemiyoloji

Haemophilus influenzae sadece insanları enfekte eder; hayvan rezervuarı yoktur. Havadaki damlacıkların solunması ile **solunum yolundan** vücuda girer ve asemptomatik kolonizasyon veya otitis media, sinüzit, veya pnömoni gibi enfeksiyonlarla sonuçlanır. Bakteri, salgısal IgA'yı yıkan ve böylece solunum mukozasına bağlanmayı kolaylaştıran bir Ig A proteaz üretir. Üst solunum yoluna yerleştikten sonra, bakteri kana geçebilir (bakteriyemi) ve meninkslere yayılabilir. Kapsüllü kökenler öncelikle menenjite neden olurken, kapsülsüz kökenler sıklıkla otitis media, sinüzit ve pnömoniye neden olur. Kapsüller tip b'nin neden olduğu menenjitin, immünojen olarak tip b polisakkarit içeren aşı ile önemli ölçüde azaldığı akılda tutulmalıdır. *Haemophilus influenza* patogenezinde antifagositik kapsül ve endotoksin yer alır; ekzotoksin üretilmez.

Enfeksiyonların çoğu 6 ay ve 6 yaş arası çocuklarda görülmekte olup, 6 ay-1 yaş arasında en yüksek düzeye ulaşır. Bu yaş dağılımı; anneden geçen IgG düzeyinde azalmayla birlikte, yaklaşık 2 yaşına kadar çocuğun kapsüller polisakkarit antijenine karşı yeterli antikor üretememesi-ne bağlanmaktadır.

Klinik Bulgular

H. influenza'nın neden olduğu menenjit klinik olarak diğer bakteriyel patojenlerden (örn. pnömokok veya menengokok) ayırd edilemez. Baş dönmesi ile birlikte ani başlayan ateş, baş ağrısı ve ense sertliği tipiktir. Sinüzit ve otitis media, etkilenen alanda ağrı, enfekte sinüsün opak-

laşması ve timpanik zarda kızarıklıkla birlikte şişkinliğe neden olur. Bu iki enfeksiyonun nedeni olarak *Haemophilus influenza*, pnömokokdan sonra ikinci sıradadır.

Bu mikroorganizmanın neden olduğu diğer ciddi enfeksiyonlar arasında, septik artritis, selülit ve sepsis bulunmakta, sonuncusu özellikle splenektomili hastalarda görülmektedir. Nadiren havayolunu tıkayabilen **epiglottitis** meydana gelir. Fizik incelemede, şiş ve "kiraz kırmızısı" bir epiglottitis görülür. Küçük çocuklarda yaşamı tehdit eden bu hastalığın nedeni, neredeyse sadece *Haemophilus influenza*'dır. Tiplendirilemeyen *H. influenzae* kökenleri, özellikle kronik solunum hastalığı olan yaşlılarda pnömoniye neden olabilir.

Laboratuvar Tanısı

Laboratuvar tanısı, bakterinin solunum fonksiyonu için gerekli faktör X (hemin bileşiği) ve faktör V (NAD) olarak adlandırılan iki üreme faktörü ile zenginleştirilmiş besiyeri olan, ısıtılmış-kanlı ("çikolata") agarda üretilmesine dayanır. Çikolata agarda kullanılan kan, *H. influenzae*'nın üremesini baskılayabilecek özgül olmayan inhibitörleri etkisizleştirmek için ısıtılır.

Sadece bu iki üreme faktörünün varlığında üreyebilen mikroorganizma *H. influenzae* olarak tanımlanır; *Haemophilus parainfluenzae* gibi diğer *Haemophilus* türleri bu faktörlerin her ikisine birden gereksinim duymaz. Kesin tanımlama biyokimyasal testler veya kapsül şişme (quellung) reaksiyonu ile yapılabilir. Kapsülsüz kökenlerin tanımlanmasında, bakterinin floresan antikor ile boyanması veya kapsül polisakkaritini saptayan, ters akım immünelektroforez ve lateks aglütinasyon gibi ek yöntemler kullanılır.

Tedavi

H. influenzae'nin neden olduğu menenjit ve diğer sistemik enfeksiyonlarda tedavi seçeneği seftriaksondur. *H. influenzae* tip b izolatlarının %20-30'u, seftriaksonu etkilemeyen, ancak ampisilin gibi penisilinaza-duyarlı β laktamları yıkan bir β -laktamaz üretirler. Nörolojik sekel insidansının (örn. subdural ampiyem) yüksek olması nedeniyle antibiyotik tedavisine hemen başlanması önemlidir. Tedavi edilmeyen *H. influenzae* menenjitinde ölüm hızı yaklaşık %90'dır. Otitis media ve sinüzit gibi *H. influenzae*'nin neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonlarında, tedavide amoksisilin-klavulanat veya trimetoprim-sülfametoksazol kullanılır.

Korunma

Aşı, **difteri toksoidi** veya diğer taşıyıcı proteinlerle **konjuge edilmiş** *H. influenzae* tip b kapsül polisakkaritini içerir. Taşıyıcı proteine bağlı olarak, 2-15 ay arası yaşta uygulanabilir. Bu aşı, küçük çocuklarda konjuge edilmemiş aşıya göre **çok daha fazla etkilidir** ve aşılanmamış çocuklarda bu mikroorganizmaya bağlı olarak gelişen menenjit insidansını, yaklaşık %90 oranında azaltmıştır. Hastayla yakın temasta olan kişilerde menenjitin önlenmesi amacıyla rifampin kullanılır. Ampisiline oranla tükürükte daha fazla oranda bulunması nedeniyle, rifampin yeğlenmektedir.



ŞEKİL 20-1 Kedi-tırmığı hastalığı. Kedi-tırmığı hastalığı olan hastadaki iki adet 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: McGraw-Hill, 2009. Copyright © 2009 by The McGraw-Hill Companies, Inc.)

henselae basiller anjiyomatozis (BA) hastalığına neden olur. BA visseral organlar ve deride kabarık, vişne kırmızısı vasküler lezyonlarla karakterizedir (Şekil 20-2). Lezyonlar papül veya nodül şeklinde görünürler. Basiller peliosis (peliosis hepatis) basiller anjiyomatozise benzer, farkı lezyonların esas olarak karaciğer ve dalakta oluşmasıdır.

Laboratuvar Tanısı

Kedi-tırmığı hastalığı tanısı genellikle seroloji ile konur. *B.henselae* antijenlerine karşı oluşan antikorlar hasta serumunda farklı serolojik testler ile saptanabilir. Mikroorganizma suni bir besiyerinde üretilebilir fakat üremesi için beş gün veya daha uzun süre gerekli olduğundan genellikle kültürü yapılmaz. BA tanısı sıklıkla biyopsi dokusunda Warthin-Starry gümüş boyası ile pleomorfik basillerin görülmesi ile konur. Lezyondan alınan dokunun patolojik incelemesi BA'nın Kaposi sarkomundan ayrımını sağlar.

Tedavi

Kedi-tırmığı hastalığı için antibiyotik tedavisi önerilmez. Hastanın ağır lenfadeniti varsa bu durumda azitromisin kullanılır. BA tedavisinde doksisisiklin veya eritromisin etkilidir. Belirgin bir antibiyotik direnci yoktur.

Korunma

Devamlı olarak kedinin tırmaladığı kişilere antibiyotik önerilmez. Aşısı yoktur.



ŞEKİL 20-2 Basiller anjiyomatozis. Vişne kırmızısı hemanjiyom benzeri cilt lezyonuna dikkat ediniz (Reproduced with permission from Wolff K, Johnson R. Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2009. Copyright © 2009 by The McGraw-Hill Companies, Inc.)

KENDİNİ DEĞERLENDİRME SORULARI

- Hastanız 10 yaşında, yüksek ateş ve sol aksiller bölgesinde şişmiş, ağrılı lenf nodları olan erkek çocuktur. Annesi birkaç gün önce eve ölü bir fare getirdiğini söylemektedir. Bubonik veba olabileceğinden şüpheleniyorsunuz. Neden olan mikroorganizma hakkında aşağıdakilerden hangisi en doğrudur?
 - ID 50 si çok düşüktür
 - Kemirgenlerden insanlara kenelerle geçer
 - Esas olarak ABD'nin doğu kıyısındaki eyaletlerinde endemiktir
 - Başlıca virülans faktörü CD4 pozitif yardımcı T hücrelerinden interlekin 2 (IL2) üretimini tetikleyen ekzotoksindir.
 - Enfeksiyon intravenöz yüksek doz penisilin G ile tedavi edilmelidir
- Hastanız dün iki kedi arasındaki kavgayı ayırmaya çalışırken elinden ısırılmış 20 yaşında erkektir. Şu anda ısırık yerinde kırmızı, sıcak, hassas ve şişmiş bir lezyon var, bu durum hızla eline yayılmış. Aşağıdaki bakterilerden hangisi büyük olasılıkla bu selülit tablosunun etkenidir?
 - Brucella melitensis*
 - Francisella tularensis*
 - Pasteurella multocida*
 - Yersinia pestis*



ŞEKİL 24-7 Bir yaprağın kenarında insan ya da geyik gibi bir konağa tutunmak için bekleyen *Ixodes* kenesi. (Used with permission from Dr. Amanda Loftis, Dr. Will Reeves, and Dr. Chris Paddock, Centers for Disease Control and Prevention.)

Hastalık tüm dünyada görülür. ABD’de etkilenen başlıca üç bölge bulunur: Kuzey Atlantik deniz kıyısındaki eyaletler, kuzey orta-batı eyaletler (örn. Wisconsin) ve özellikle Kaliforniya olmak üzere Batı Sahili. Bildirilen vakaların yaklaşık %80’i dört eyalettedir: New York, Connecticut, Pennsylvania ve New Jersey.

Lyme hastalığı ABD’deki en yaygın vektör kökenli hastalıktır. ABD’de kenelerin bulaştırdığı başlıca bakteriyel hastalıklar Lyme hastalığı, Kayalık Dağlar benekli humması, erlihyoz, anaplazmoz, tekrarlayan ateş ve tularemidir. *I. scapularis* keneleri üç hastalığı bulaştırırlar: iki bakteriyel hastalık (Lyme hastalığı ve insandaki granülositik erlihyoz) ve protozoal hastalık olan babezyoz. Özellikle Massachusetts ve diğer kuzeydoğu eyaletleri gibi endemik bölgelerde *B. burgdorferi* ve *Babesia* enfeksiyonu birlikte görülebilir.

Patogenez

Hastalık gelişimi, mikroorganizmanın ısırık bölgesinden çevredeki deriye ve ardından da kan yoluyla (bakteriyemi) başta kalp, eklemler ve merkezi sinir sistemi olmak üzere değişik organlara yayılmasının sonucudur. Ekzotoksin, enzim ya da başka önemli virülans faktörü belirlenememiştir.

Mikroorganizmanın belirgin farklılıklara sahip iki konak türü olan kenelere ve memelilere (fareler ya da insanlar) uyum göstermek zorunda olması dikkate değerdir. Bu uyumu dış yüzey proteinini (OSP: outer surface protein) değiştirerek gerçekleştirir. Bu OSP’ler insanlar arasında antijenik farklılık gösterir.

Lyme hastalığının çoklu atakları mikroorganizmanın reaktivasyonuna bağlı relaplardan ziyade, yeniden enfeksiyondan kaynaklanır. *B. burgdorferi*’nin latent evresi olduğuna dair bir bulgu yoktur.

Klinik Bulgular

Klinik bulgular üç evreye ayrılmış olsa da, bu progresif hastalıkta birbirinden tamamen ayrı evreler yoktur. Evre 1’de (erken lokalize evre) en yaygın bulgu **eritema kronikum migrans**’dır (eritema migrans olarak da adlandırılır). Sıklıkla “hedef” ya da “öküz gözü” görünümüne sahip olan genişleyici, eritematöz, maküler bir döküntüdür (Şekil 24-8).

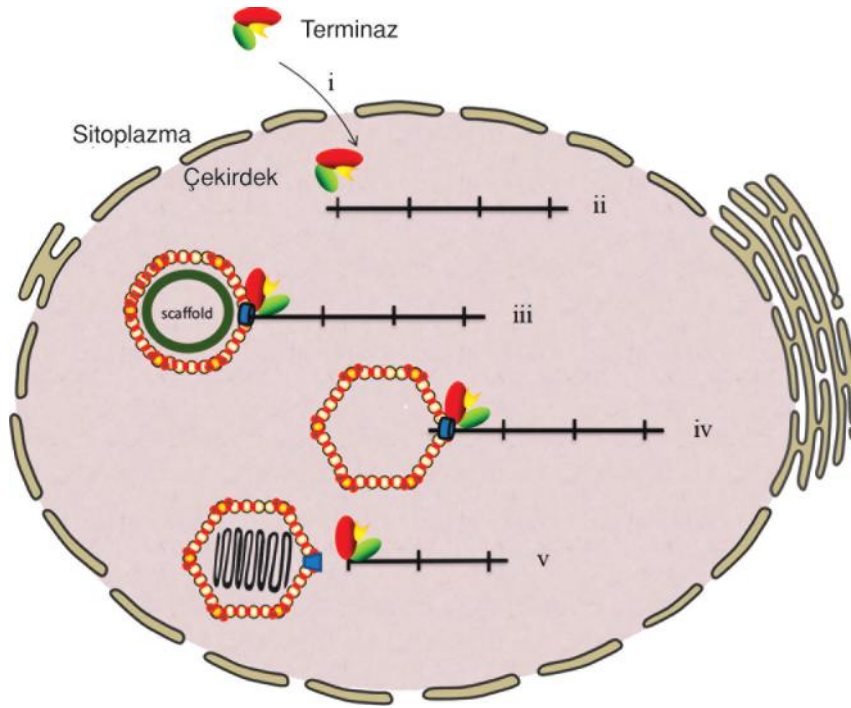
Döküntü kene ısırığından 3-30 gün sonra ortaya çıkar. Hem kene ısırığı hem de döküntü ağrısız ve kaşıntısızdır. Döküntü, günler ile haftalar arasında değişen bir sürede genişler ve birkaç hafta içerisinde kendiliğinden iyileşir.

Döküntü ile birlikte ateş, titreme, yorgunluk, miyalji ve baş ağrısı gibi nonspesifik grip benzeri semptomlar görülebilir. Sekonder cilt lezyonları sıktır. Erken evredeki bir diğer yaygın bulgu da artrit değil artraljidir. Lyme hastalığının yaklaşık %25’inde döküntü görülmez; bunun sebebi ya döküntü olmaması ya da vücudun kolay görülemeyen bir bölgesinde döküntü olmasıdır.

Erken dissemine evre olan evre 2, haftalar ile aylar arasında değişen bir süre sonucunda ortaya çıkar ve kardiyak ve nörolojik tutulum ön plandadır. Değişik formlarda kalp bloğunun eşlik ettiği miyokardit görülür. Bu evrede akut (aseptik) menenjit ve yüz siniri felci (Bell paralizisi) gibi kraniyal nöropatiler ile karşılaşılır. Bilateral yüz siniri felci Lyme hastalığı lehine kuvvetli bir bulgudur. Periferik nöropatiler de görülür.



ŞEKİL 24-8 Lyme hastalığına bağlı eritema kronikum migrans döküntüsü. Primer Lyme hastalığının yol açtığı genişleyen, oval, eritematöz maküler “öküz gözü” döküntüsü. (Used with permission from Vijay K. Sikand, MD.)



ŞEKİL 29-6 Herpesvirüslerin terminaz etkisi. Adım (I)'de sitoplazmada ribozomlar tarafından sentezlenen terminaz çekirdeğe girer. Adım (II)'de, terminaz, yeni viral DNA birleşik yapıya (siyah çizgiler olarak üç tam uzunlukta genom olarak gösterilmiştir) bağlanmak üzeredir. Adım (III)'te, terminaz-DNA kompleksi yeni yapılmış boş kapsitin portal proteinine bağlanır. Adım (IV)'de terminaz, yeni viral DNA'sını boş kapsite taşır. Adım (V)'de, terminaz birleşik yapıyı böler ve tam uzunlukta bir yeni DNA genomu (dalgalı siyah çizgi), şimdi bir nükleokapsit olarak adlandırılan kapsit içinde kalır. (Reproduced with permission from Linlin Y, Yang Q, Wang M, et al. Terminase Large Subunit Provides a New Drug Target for Herpesvirus Treatment. *Viruses* 2019;11(3):219.)

Yeni Virionların Bir Araya Gelmesi

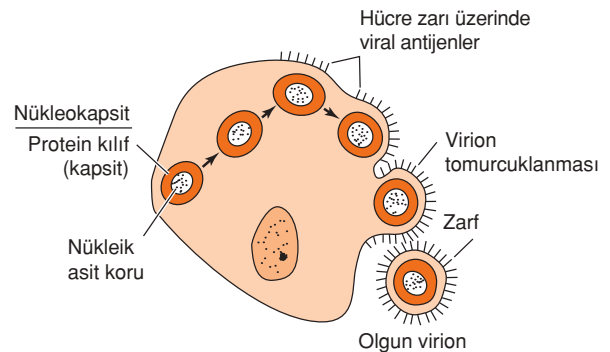
Viral nükleik asit kapsit proteinleri içerisinde paketlenmesiyle yeni virüs partikülleri bir araya gelir. Bir araya gelme işlemindeki kesin adımlar hakkında çok az şey bilinmektedir. İlginç olarak, deney tüpünde, sadece saflaştırılmış RNA ve saflaştırılmış protein kullanılarak bazı virüsler oluşabilir. Bu durum, etkileşimin özgüllüğünün RNA ve proteine ait olduğunu ve enzimlerin etkisine ve enerji harcamasına gerek olmadığını gösterir.

Sitomegalovirüs (CMV) hücrenin çekirdeğinde bir araya gelirken virüs DNA'sı kapsit oluştuktan sonra sağlam kapsitin iç kısmına girer. Bu işlemde, kapsomerler önce içi boş bir kapsit kabuğu oluşturmak üzere bir araya toplanır. Daha sonra genom DNA'sı kapsitin en üst kısmında bulunan bir "portal protein" ile kapsit içerisine geçirilir. Virion-kodlu **terminaz**, yeni DNA'yı kapsite yönlendirmek için portal protein ile etkileşime girer (bkz. önceki bölüm ve Şekil 29-6). Leternovir ilacı (bkz. Bölüm 35 ve 37) terminazı inhibe eder ve böylece CMV replikasyonu inhibe eder.

Yeni Virionların Salınması

Virüs partikülleri iki işlemten biri yoluyla hücreden salınır. Birincisi hücre membranının parçalanması ve olgun partiküllerin salınması; bu genellikle zarfsız virüslerde görülür. Zarflı virüslerle oluşan diğeri, virüslerin dış hücre membranından **tomurcuklanma** ile salınmasıdır (Şekil

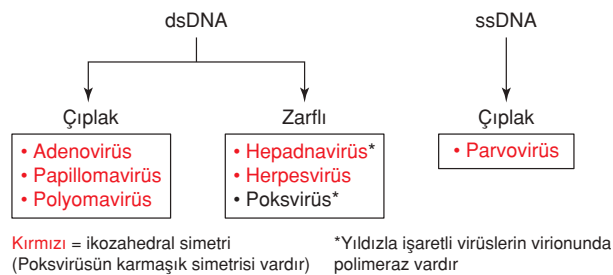
29-7). (Bir istisna zarflarını dış hücre membranı yerine **nükleer membrandan** elde eden **herpesvirüs** ailesinin üyeleridir.) Virüsün özgül proteinleri hücre membranının belirli bölgelerine girince tomurcuklanma başlar. Daha sonra viral nükleokapsit **matriks proteini** aracılığıyla özgül membran bölgesi ile etkileşime girer. Hücre membranı bu bölgede dışa doğru çıkıntı yapar ve zarflı partikül membrandan tomurcuklanır. Tomurcuklanma sıklıkla



ŞEKİL 29-7 Tomurcuklanma. Zarflı virüslerin çoğu lipoprotein zarfını hücre membranından alır. Matriks proteini, viral nükleokapsit ile viral zarf arasındaki etkileşime aracılık eder. (Reproduced with permission from Mims CA. *The Pathogenesis of Infectious Disease*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Academic Press/Elsevier; 1987.)

TABLO 31-2 RNA Virüslerinin Sınıflandırılması

Virüs Ailesi	Zarf Varlığı	Kapsit Simetrisi	Virion Boyutu (nm)	RNA MW (x10 ⁶)	RNA Yapısı ¹	Klinik Önemi Olan Virüsler
Pikornavirüs	Hayır	İkozahedral	28	2.5	ss lineer, segmentsiz, pozitif polariteli	Poliovirüs, rinovirüs, hepatit A virüsü
Hepevirüs	Hayır	İkozahedral	30	2.5	ss lineer, segmentsiz, pozitif polariteli	Hepatit E virüsü
Kalisivirüs	Hayır	İkozahedral	38	2.7	ss lineer, segmentsiz, pozitif polariteli	Norovirüs
Reovirüs	Hayır	İkozahedral	75	15	ds lineer, 10 veya 11 segmentli	Rotavirüs
Flavivirüs	Evet	İkozahedral	45	4	ss lineer, segmentsiz, pozitif polariteli	Sarıhumma virüsü, dengue virüsü, Batı Nil virüsü, hepatit C virüsü, Zika virüs
Togavirüs	Evet	İkozahedral	60	4	ss lineer, segmentsiz, pozitif polariteli	Rubella virüs
Retrovirüs	Evet	İkozahedral	100	7 ²	ss lineer, 2 eş zincir (diploid), pozitif polariteli	İnsan immün yetmezlik virüsü, insan T-hücreli lösemi virüsü
Ortomiksovirüs	Evet	Helikal	80-120	4	ss lineer, 8 segmentli, negatif polariteli	İnfluenza virüs
Paramiksovirüs	Evet	Helikal	150	6	ss lineer, segmentsiz, negatif polariteli	Kızamık virüsü, kabakulak virüsü, respiratuvar sinsityal virüs
Rhabdovirüs	Evet	Helikal	75x180	4	ss lineer, segmentsiz, negatif polariteli	Kuduz virüsü
Filovirüs	Evet	Helikal	80	4	ss lineer, segmentsiz, negatif polariteli	Ebola virüs, Marburg virüs
Koronavirüs	Evet	Helikal	100	10	ss lineer, segmentsiz, pozitif polariteli	Koronavirüs
Arenavirüs	Evet	Helikal	80-130	5	ss çembersel, koheziv uçlu 2 segment, negatif polariteli	Lassa ateşi virüsü, lenfositik koryomenenjit virüsü
Bunyavirüs	Evet	Helikal	100	5	ss çembersel, koheziv uçlu 3 segment, negatif polariteli	Kaliforniya ensefalit virüsü, hantavirüs
Deltavirüs	Evet	Belirsiz ⁴	37	0.5	ss çembersel, kapalı dairesel, negatif polariteli	Hepatit delta virüsü

¹ss= tek-iplikli; ds= çift-iplikli²Retrovirüs RNA genomu, her biri 3.5x10⁶ moleküler ağırlığı olan iki eş molekül içermektedir.³Partiküller 80 nm genişliğindedir, ancak uzunluğu binlerce nanometre olabilmektedir.⁴Nükleokapsit küresel görünmekte, ancak simetrisi bilinmemektedir.**DNA VIRÜSLERİ****ŞEKİL 31-1** DNA virüsleri için sınıflandırma şeması.

DNA virüsleri ve RNA virüsleri için genom tipi, nükleokapsitin yapısı ve zarfın olup olmasına dayanan bir sınıflandırma şemasını göstermektedir.

DNA VIRÜSLERİ

DNA virüsü aileleri Tablo 31-1'de gösterilmiştir. Dört **çıplak** (zarfsız) ikozahedral virüs ailesi- parvovirüsler, polyomavirüsler, papillomavirüsler ve adenovirüsler-, üç **zarflı** ailede olduğu gibi, partikül boyutu küçükten büyüğe doğru sıralanmış bir şekilde gösterilmektedir. Hepatit B virüsünü içeren hepadnavirüs ailesi ve herpesvirüsler

ENFEKTE HASTA

Enfekte hastalarda patogenezi: (1) virüsün bulaşı ve konağa girmesi; (2) virüsün replikasyonu ve hücrelerde hasar oluşturmaları; (3) virüsün diğer hücreler ve organlara yayılması; (4) bir yandan konak savunmasına bir yandan da bazı hastalıklarda hastalığın oluşumuna katkı sunan bağışık yanıtlar ve (5) bazı durumlarda virüsün persistansı ile sonuçlanan aşamalardan oluşur.

Tipik bir virüs enfeksiyonunun evreleri, Bölüm 7'de bakteri enfeksiyonları için tanımlanana benzer olarak; hastanın semptomsuz olduğu bir **kuluçka (inkübasyon) dönemi**, özgün olmayan semptomların olduğu **prodromal dönem**, tipik semptomlar ve bulguların ortaya çıktığı

özgün-hastalık dönemi ve hastalığın gerileyip iyileşmenin gerçekleştiği **nekahat döneminden** oluşur. Bazı hastalarda enfeksiyon sürer ve kronik taşıyıcılık ya da latent enfeksiyon ile sonuçlanır.

Bulaşma Yolu ve Giriş Kapısı

Virüsler bireylere farklı yollarla bulaşır ve farklı giriş kapıları aracılığı ile girer (Tablo 32-1). Örneğin, insandan insana bulaşma solunum sekresyonları, tükürük, kan ya da semen aktarımıyla ve su ya da gıdaların fekal kontaminasyonu ile gerçekleşir. Kanın transfüzyon ya da damar içi uyuşturucu kullanımı sırasında enjektörlerin paylaşımı ile aktarılması birçok virüsün (ve bakterinin) bulaşına neden olabilir. Ba-

TABLO 32-1 Önemli Viral Patojenlerin Ana Giriş Kapıları

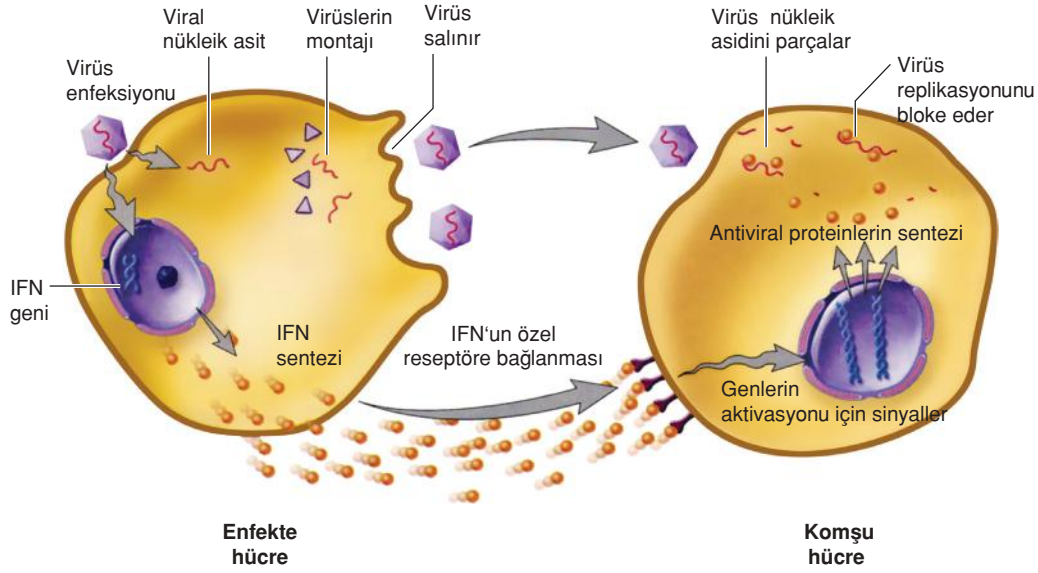
Giriş Kapısı	Virüs	Hastalık
Solunum yolları ¹	Influenza virüs	Grip
	Rinovirüs	Soğuk algınlığı
	Respiratuvar sınıtial virüs	Bronşiyolit
	Epstein-Barr virüsü	Enfeksiyöz mononükleozis
	Varisella-zoster virüs	Su çiçeği
	Herpes simpleks tip 1	Herpes labialis (uçuk)
	Sitomegalovirüs	Mononükleoz sendromu
	Kızamık virüsü	Kızamık
	Kabakulak virüsü	Kabakulak
	Kızamıkçık virüsü	Kızamıkçık
	Hantavirüs	Pnömoni
	Adenovirüs	Pnömoni
	Parvovirüs B19	Beşinci hastalık (tokatlanmış yanak sendromu)
Gastrointestinal sistem ²	Hepatit A virüsü	Hepatit A
	Poliovirüs	Polyomiyelit
	Rotavirüs	İshal
	Norovirüs	İshal
Deri	Kuduz virüsü ³	Kuduz
	Sarı humma virüsü ⁴	Sarı humma
	Dengue virüsü ³	Dengue (Dang) ateşi
	Zika virüsü ⁴	Zika humması (ateşi)
	İnsan papillomavirüsü	Papillom (siğiller)
Genital sistem	Herpes simpleks virüs tip 2	Genital herpes ve neonatal herpes
	İnsan papilomavirüsü (HPV)	Papilomlar (siğiller)
	Hepatit B virüsü	Hepatit B
	Zika virüsü	Zika humması (ateşi)
	İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV)	Edinsel bağışıklık yetmezliği sendromu (AIDS)
Kan	Hepatit B virüs	Hepatit B
	Hepatit C virüs	Hepatit C
	Hepatit D virüs	Hepatit D
	İnsan T-hücre lenfotropik virüsü (HTLV)	Lösemi
	İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV)	AIDS
	Sitomegalovirüs	Mononükleoz sendromu ya da pnömoni
Transplasental	Sitomegalovirüs	Konjenital anomaliler
	Kızamıkçık	Konjenital anomaliler
	Zika	Konjenital anomaliler
	Parvovirüs B19	Hidrops fetalis

¹Bu virüsler tipik olarak aerosoller ya da tükürükle bulaşır.

²Bu virüsler tipik olarak kontamine su ya da gıdaların fekal-oral yolla alınması ile bulaşır.

³Bu virüsler tipik olarak enfekte bir memelinin ısırığı ile bulaşır.

⁴Bu virüsler tipik olarak enfekte bir sivrisineğin sokması ile bulaşır.



ŞEKİL 33-1 Interferonun tetiklenmesi ve etkisi. **Sol taraf:** Virüs enfeksiyonu, sonradan enfekte hücreden ayrılan interferon sentezini uyarır. **Sağ taraf:** Interferon enfekte olmamış bir hücrenin yüzey reseptörüne bağlanır ve hücre tarafından kodlanan üç yeni enzim (antiviral proteinler) sentezini başlatır. Yeni bir virion hücreye girer, ancak viral replikasyon interferon tarafından tetiklenen antiviral proteinler tarafından engellenir. Bu antiviral proteinlerden biri mRNA'yı parçalayan bir ribonükleaz ve bir diğeri protein sentezini inhibe eden bir başlatma faktörünü (initiation faktör) fosforile eden bir protein kinazdır. (Willey J, Sherwood L, Woolverton CJ. *Microbiology*. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2007, izniyle kullanılmıştır.)

az etkilidir). Bu nedenle, insan tedavisinde hayvanların interferon kaynağı olarak kullanılamayacakları açıktır. Buna karşılık, insan interferonları için genler klonlanmıştır ve günümüzde interferon, tıbbi kullanım için genetik mühendislik teknikleriyle üretilmektedir.

Alfa ve Beta İnterferonların Etkisi

İnterferonlar çok çeşitli DNA ve RNA virüslerinin hücre içi replikasyonunu inhibe eder, ancak normal hücrelerin metabolizması üzerinde çok az etkiye sahiptirler. Seçicilik, virüs ile enfekte olmamış hücrelerde bulunmayan, virüs ile enfekte hücrelerdeki çift-iplikli RNA'nın varlığından kaynaklanmaktadır.

İnterferonların hücre dışı virüs partikülleri üzerinde **etkisi yoktur**. İnterferonlar, hücre yüzeyindeki bir reseptöre bağlanarak hücreyi üç proteini sentezlemesi için uyarır ve böylece “**antiviral durum**” meydana getirerek etki eder (Şekil 33-2). Bu üç protein viral replikasyon sırasında sentezlenen çift-iplikli RNA tarafından aktive edilene kadar inaktif öncü proteinlerdir. Sonuç olarak, bu proteinler virüs ile enfekte hücrelerde aktiftir, ancak enfekte olmayan hücrelerde aktif değildir.

Üç hücre protein (1) adenin trinükleotid (2,5-oligo A) sentezleyen bir **2,5-oligo A sentetaz**, (2) 2,5-oligo A tarafından aktive edilen ve viral ve hücre mRNA'ları parçalayan bir **ribonükleaz**, ve (3) protein sentezi için bir başlatma faktörünü (eIF-2) fosforile eden ve böylece onu inaktif eden bir **protein kinaz**dır. Sonuçta olan, hem viral hem de hücre protein sentezinin inhibe olması ve enfekte hücrenin ölmesidir. Bu hücre tarafından hiçbir virüs üretilmez ve virüsün yayılması azalır.

İnterferonlar viral replikasyonun başlangıcından birkaç saat sonra üretildiğinden virüsün yayılmasını ön-

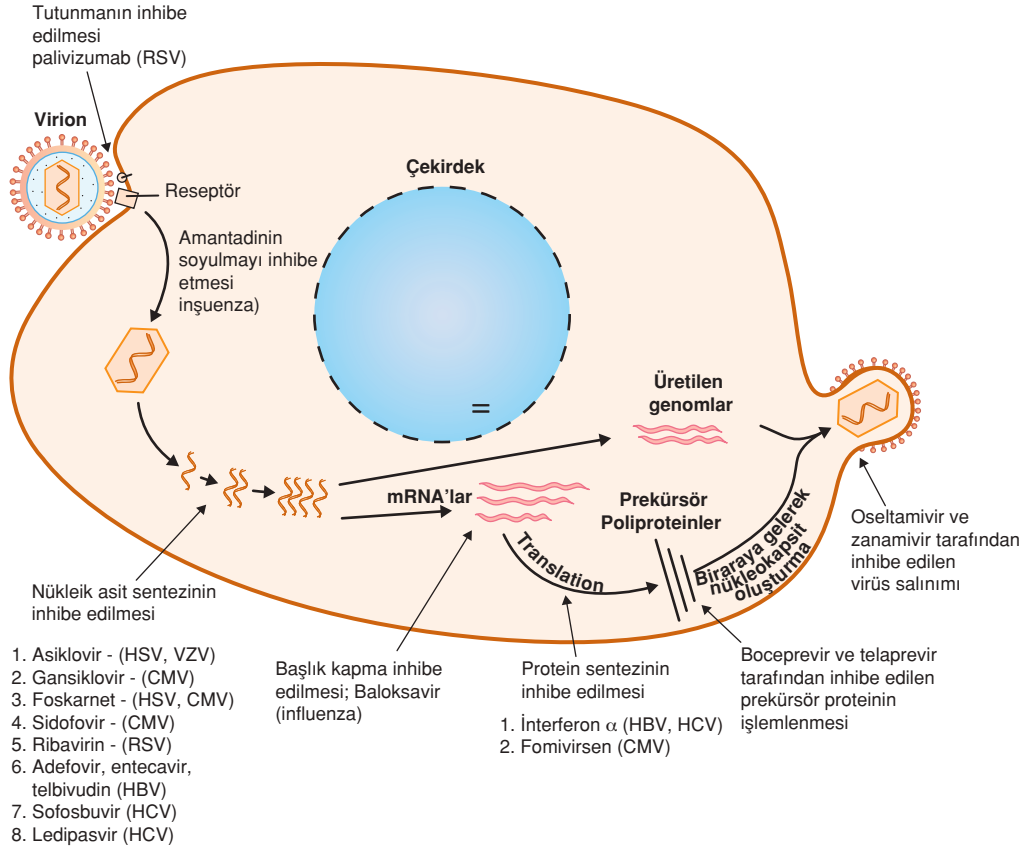
lemek için viral hastalıkların erken evresinde rol alırlar. Aksine, antikor enfeksiyondan günler sonra kanda görünmeye başlar.

İnterferon, virüslere karşı doğuştan gelen bağışıklık tepkimizin etkili bir parçasıdır. Bununla birlikte, virüslerin antiviral etkilerinin üstesinden gelmek için çeşitli mekanizmaları vardır. Örneğin, influenza virüsünün NS-1 proteini, interferonun antiviral etkisine aracılık eden protein kinazı ve ribonükleazı inhibe eder. Konak savunmalarımızdan kaçmayla ilgili ek bilgiler Bölüm 32'de açıklanmıştır.

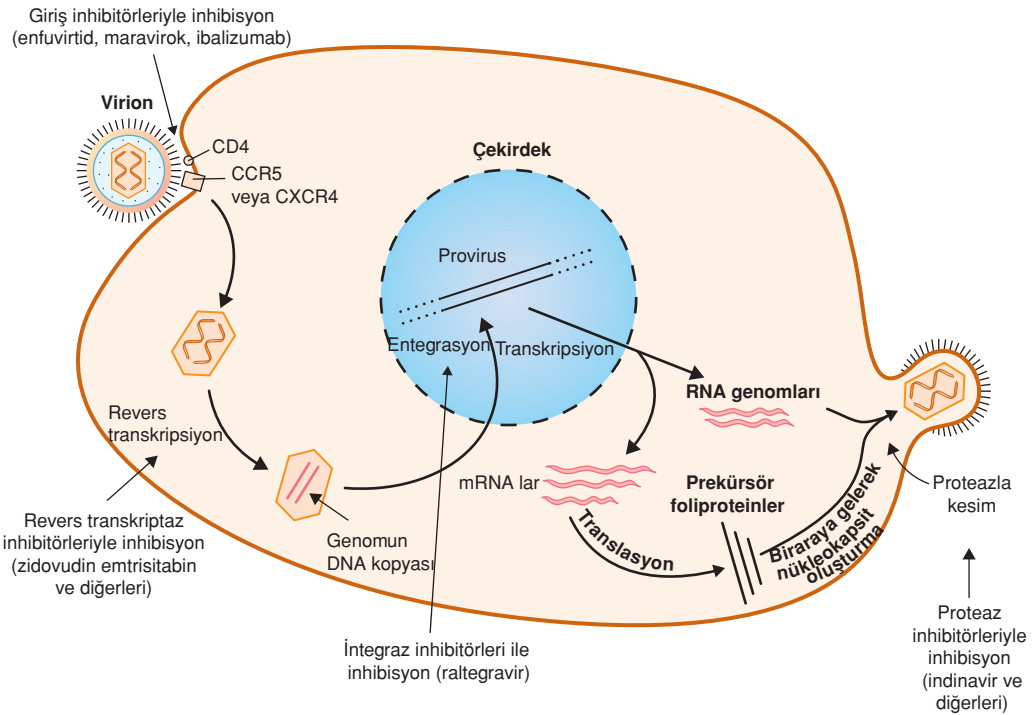
Alfa interferon, kondiloma akuminatum ve hepatit B ve C virüslerinin sebep olduğu kronik aktif hepatitli hastalarda kullanım için onaylanmıştır. Beta interferon, multipl sklerozis tedavisinde kullanılır. Gama interferon, kronik granülomatöz hastalığı olan hastalarda tekrarlayan enfeksiyonları azaltır (bkz. Bölüm 68). İnterferonlar klinik olarak Kaposi sarkomu ve tüylü hücreli lösemi gibi kanserli hastalarda da kullanılır.

2. Doğal Öldürücü Hücreler

Doğal Öldürücü (Natural killer; NK) hücreler virüs ile enfekte hücrelere karşı doğal savunmanın önemli bir parçasıdır. Daha önce virüse maruz kalma gereği duymadan ve herhangi bir virüse özgü olmadıklarından aktif oldukları için, “doğal” öldürücü hücreler olarak adlandırılırlar. NK hücreleri bir T lenfosit tipidir, ancak bir antijen reseptörüne sahip değildir. Virüsle enfekte hücreleri hücre yüzeyinde sınıf I MHC (majör doku uygunluk kompleksi) proteinlerinin olmaması ile tanırlar. Enfekte hücrelerin apoptozuna neden olan perforinler ve granzimler salarak virüs ile enfekte hücreleri öldürürler. (Daha fazla bilgi için bkz. Bölüm 58.)



ŞEKİL 35-1 Viral enfeksiyonların tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçların hücrede etkiledikleri basamakları gösteren viral replikasyon döngüsü modelidir. CMV = sitomegalovirüs, HBV = hepatit B virüs, HCV = hepatit C virüs, HSV = herpes simpleks virüs, RSV = respiratuvar sinsityal virüs, VZV = varisella-zoster virüs.



ŞEKİL 35-2 İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçların HIV replikasyon döngüsünde etkiledikleri basamaklar.

Önemli Özellikler

VZV yapısal ve morfolojik olarak diğer herpesvirüslere benzer ancak antijenik olarak farklıdır. Tek bir serotipi vardır. Aynı virüs hem su çiçeği hem de zonaya neden olur. İnsanlar doğal konaktırlar.

Replikasyon Döngüsünün Özeti

Döngü, HSV ile benzerdir (bkz. Sayfa 288).

Bulaşma Yolu ve Epidemiyoloji

Virüs, **respiratuvar damlacıklar** ve lezyonlarla doğrudan temas yoluyla bulaşır. Su çiçeği, çocukluk çağında son derece bulaşıcı bir hastalıktır; Amerika Birleşik Devletleri'ndeki insanların %90'ından fazlası 10 yaşına kadar antikor geliştirir. Su çiçeği tüm dünyada yaygındır. 2001'den önce bildirimi zorunlu olan herhangi bir hastalığa kıyasla daha fazla sayıda su çiçeği vakası vardı, ancak aşının yaygın olarak kullanılması ile vakaların sayısı önemli ölçüde azalmıştır. Zona veziküllerinde bulaşıcı VZV bulunmaktadır. Bu virüs, sıklıkla doğrudan temas yoluyla çocuklara bulaşabilir ve su çiçeğine neden olabilir. Virüsün immün yetmezliği olan hastalara bulaşabilmesi ve hayatı tehdit eden yaygın enfeksiyonlara neden olabilmesi nedeniyle bir hastanede su çiçeği veya zona görülmesi büyük bir enfeksiyon kontrol problemi yaratır.

Patogenez ve Bağışıklık

VZV üst solunum yolu mukozasını enfekte eder ve daha sonra kan yoluyla tipik **veziküler** döküntülerin meydana geldiği deriye yayılır. Lezyonların tabanında intranükleer inklüzyonlara sahip çok çekirdekli dev hücreler görülür. Virüs, duyu nöronlarını enfekte eder ve retrograd aksonal yayılım ile **latent** hale geldiği **dorsal kök ganglion** hücrelerine taşınır.

Latent olarak enfekte hücrelerde, VZV DNA'sı çekirdekte bulunur ve hücresel DNA'ya entegre değildir. Yaşamın ilerleyen dönemlerinde, sıklıkla hücresel bağışıklığın azalması veya lokal travma olduğunda virüs aktifleşir ve zonada görülen veziküler deri lezyonlarına ve **sinir ağrısına** neden olur.

Su çiçeğinden sonra gelişen bağışıklık ömür boyu sürer: Bir kişi yalnızca bir kez su çiçeği olur, ancak su çiçeğine karşı bağışık olmasına rağmen zona ortaya çıkabilir. Zona genellikle sadece bir kez oluşur. Muhtemelen ilerleyen yaşla birlikte bağışıklığın zayıflaması sonucunda zona görülme sıklığı artar.

Klinik Bulgular

Su Çiçeği

14-21 günlük kuluçka döneminden sonra ateş ve halsizlik gibi kısa süreli prodromal belirtiler görülür. Daha sonra gövdede papüloveziküler bir döküntü belirip baş ve ekstremitelere yayılır (Şekil 37-5). Döküntü papülden, vezikül, püstül ve en sonunda kabuklanmaya kadar ilerler. Kaşıntı (pruritus), özellikle veziküllerin bulunduğu dönemde belirgin bir semptomdur. Su çiçeği çocuklarda hafif iken, erişkinlerde daha ağır seyreder. Su çiçeği pnömonisi ve ensefaliti ender görülen ana komplikasyonlardır ve daha



ŞEKİL 37-5 Varisella (su çiçeği)— Eritemli bir tabanda varisella-zoster virüsünün neden olduğu veziküllere dikkat edin (Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, ve arkadaşlarının izni ile çoğaltılmıştır: *The Color Atlas of Family Medicine*, New York, NY: McGraw-Hill Education; 2009. Fotoğraf: Richard P. Usatine, MD.)

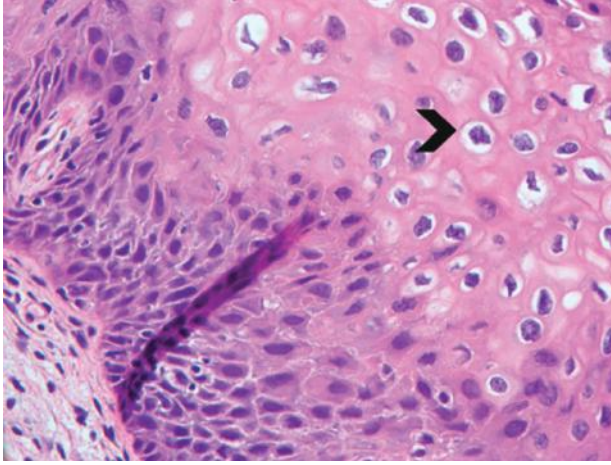
sık olarak erişkinlerde görülürler. Ensefalopati ve karaciğer dejenerasyonu ile karakterize **Reye sendromu**, özellikle aspirin verilen çocuklarda VZV ve influenza B virüs enfeksiyonları ile ilişkilidir. Patogenezini bilinememektedir.

Zona

Baş veya gövdede bir duyu siniri boyunca yerleşmiş ağrılı veziküllerin görülmesi genel tablodur (Şekil 37-6). Ağrı



ŞEKİL 37-6 Zoster (zona)— Torasik sinirin dermatomu boyunca varisella-zoster virüsünün neden olduğu veziküllere dikkat edin (Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, ve arkadaşlarının izni ile çoğaltılmıştır: *The Color Atlas of Family Medicine*, New York, NY: McGraw-Hill Education; 2009. Fotoğraf: Richard P. Usatine, MD.)



ŞEKİL 37-13 Koilositler. Siyah ok ucu, insan papilloma virüsünün neden olduğu servikal intraepitelial neoplazinin biyopsi örneğinde görülen bir koilositi işaret ediyor. Koilositler, küçük bir yoğun çekirdeğe ve büyük bir perinükleer sitoplazmik vakuole sahiptir. 400X büyütme. (Kemp WL, Burns DK, Brown TG. izniyle çoğaltılmıştır. *Pathology: The Big Picture*. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2008.)

ğinden gerilemesinde rol oynar. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda (örneğin, AIDS'li hastalar) daha yaygın siğiller gelişmekte ve HIV ile enfekte kadınlarda serviks karsinomu oranı çok yüksek olmaktadır.

Klinik Bulgular

Çeşitli organlarda gelişen papillomlar önde gelen bulgudur. Bu papillomlara belirli HPV tipleri neden olur. Örneğin, deri ve plantar siğillere (Şekil 37-14) primer olarak HPV-1'den HPV-4'e kadar olan HPV tipleri neden olurken, genital siğiller (**condylomata acuminata**) (Şekil 37-15) primer olarak HPV-6 ve HPV-11'den kaynaklanır. HPV-6 ve HPV-11 ayrıca küçük çocuklarda solunum yolu papillomlarına (özellikle laringeal papillomlara) neden olur.

Rahim ağzı, penis ve anüs karsinomlarının yanı sıra **intraepitelial neoplazi** adı verilen premalign lezyonlar, HPV-16 ve HPV-18 enfeksiyonu ile ilişkilidir. Premalign lezyonlar, etkilenen organa göre adlandırılır (örneğin, servikal intraepitelial neoplazi [CIN], penil intraepitelial neoplazi [PIN]). Rahim ağzı ve penisin gizli premalign lezyonları dokuya asetik asit uygulanarak ortaya çıkarılabilir.



ŞEKİL 37-14 Parmakta papillomlar (siğiller)—insan papilloma virüsünün neden olduğu kuru, kabarık verrüköz lezyonlara dikkat ediniz. (Wolff K, Johnson R'nin izniyle çoğaltılmıştır. *Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology*, 6. Baskı. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2009.)



ŞEKİL 37-15 Penis üzerindeki papillomlar (siğiller) (**condylomata acuminata**)—insan papilloma virüsünün neden olduğu kuru, kabarık verrüköz lezyonlara dikkat ediniz. (Wolff K, Johnson R'nin izniyle çoğaltılmıştır. *Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology*, 6. Baskı. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2009.)

HPV-16 ayrıca oral kavite kanserlerinin nedeni olarak da görülmektedir.

Laboratuvar Tanısı

Enfeksiyonlar genellikle klinik olarak teşhis edilir. Lezyonlarda koilositlerin varlığı HPV enfeksiyonunu gösterir. HPV-16 ve HPV-18 dahil olmak üzere 14 yüksek riskli genotipin DNA'sının varlığı PZR yöntemi ile saptanabilir.

Hastanın serumunda antikorların saptanmasına veya hastanın dokusundan virüsün izolasyonuna dayalı tanı testleri kullanılmaz.

Tedavi

Genital siğillerin tedavisinde topikal imikimod veya podofilin kullanılır. Sıvı nitrojen genellikle cilt siğilleri için kullanılır. Plantar siğiller cerrahi olarak çıkarılabilir veya topikal olarak salisilik asit ile tedavi edilebilir. Sidofovir, özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda, şiddetli HPV enfeksiyonlarının tedavisinde yararlıdır.

Korunma

HPV aşısı, serviks karsinomu, anal karsinom ve genital siğilleri önlemede çok etkilidir. HPV aşılarının mevcut papillomlar üzerinde hiçbir etkisi olmadığı unutulmamalıdır.

Gardasil 9, 2017 itibarıyla Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut olan tek HPV aşısıdır. Dokuz tip HPV'ye karşı koruyucu rekombinant subunit aşısıdır. Genital siğillere neden olan tip 6 ve 11'in ve servikal, penil ve anal karsinomun en yaygın iki nedeni olan tip 16 ve 18'in majör (L1) kapsit proteinini içerir. Ayrıca, bu kanserlerin daha az yaygın nedenleri olan beş tipe ait (31, 33, 45, 52 ve 58) L1 kapsit proteinini içerir. 9-26 yaş arası hem erkekler hem de kadınlar için önerilmektedir.

HPV'nin neden olduğu genital siğilleri bulunan bir anneden yenidoğana bulaşmasını önlemede sezaryen doğumun rolü belirsizdir. Sünnnet, HPV enfeksiyonu riskini azaltır.

KABAKULAK VİRÜSÜ

Hastalık

Bu virüs, tükürük bezlerinin şişmesi ile karakterize olan kabakulak hastalığının etkenidir. Başlıca çocukluk çağında görülür.

Önemli Özellikleri

Kabakulak virüsünün genomu, negatif polariteli, tek iplikli RNA'dan oluşur (bkz. Tablo 39-1). Helikal simetrik nükleokapsiti olan zarflı bir virüstür. Virüsün tek bir serotipi vardır. İnsanlar doğal konaktır.

Replikasyon Döngüsünün Özeti

Replikasyonu kızamık virüsüne benzerdir (bkz. Sayfa 318).

Bulaşma ve Epidemiyoloji

Kabakulak virüsü solunum damlacıkları yoluyla bulaşır. Kabakulak tüm dünyada yaygındır ve en yüksek insidansa kış aylarında ulaşır. Çocukların yaklaşık %30'unda bağışıklık kazandıran subklinik (belirsiz) bir enfeksiyon izlenir. Aşının yaygın kullanımına bağlı olarak 1997'de Amerika Birleşik Devletleri'nde sadece 683 kabakulak vakası bildirilmiştir. Bununla birlikte, 2006 yılında, aşılanma oranı yüksek (%87) olmasına rağmen 6584 vaka kayıt altına alınmıştır.

Patogenez ve Bağışıklık

Virüs, önce üst solunum yolunu enfekte eder ve daha sonra tükürük bezlerini, özellikle parotis bezini, testisleri, yumurtalıkları, pankreası ve bazı durumlarda meninksleri viremi yoluyla yayılarak enfekte edebilir. Alternatif olarak, virüs bukkal mukozadan ve Stensen kanalından geçerek de parotis bezini enfekte edebilir.

Birincil enfeksiyon sonrası kazanılan **bağışıklık yaşam boyu** sürer. Tek taraflı kabakulak enfeksiyonunu, diğer taraftaki kabakulak enfeksiyonunun takip edebileceğine dair yaygın ve yanlış bir kanı vardır. Kabakulak sadece bir kez geçirilir; sonraki parotit vakalarına parainfluenza virüsleri gibi diğer virüsler, bakteriler ve kanal taşları neden olabilir. Maternal antikorlar plasentayı geçer ve yaşamın ilk 6 ayında koruma sağlar.

Klinik Bulgular

Onsekiz ila 21 günlük bir inkübasyon döneminden sonra, ateş, halsizlik ve iştahsızlık gibi semptomlardan oluşan prodromal dönemi, parotislerin tek taraflı veya bilateral olarak hassasiyeti ve şişmesi izler (Şekil 39-3). Portakal suyu içerken ve limon yerken parotis bezinde ağrı olması karakteristiktir. Hastalık tipik olarak iyi huyludur ve bir hafta içinde kendiliğinden iyileşir. Kabakulakta döküntü oluşmaz (bkz. Tablo 39-2).

İki komplikasyonu önemlidir. Bunlardan biri, postpubertal erkeklerde bilateral olduğunda steriliteye yol



ŞEKİL 39-3 Kabakulak—tükürük bezlerindeki enflamasyon sonucu boynun iki taraflı şişkinliğine dikkat ediniz. Ayrıca kabakulağın kızamık ve kızamıkçık gibi döküntüye neden olmadığına da dikkat ediniz. (Used with permission from Dr. Patricia Smith and Dr. Barbara Rice, Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention.)

açabilen orşittir. Postpubertal erkeklerde, ekspansiyona direnen ve bu nedenle spermatositlerin basınç nekrozuna neden olan bir fibröz tunika albuginea vardır. Tek taraflı orşit oldukça ağrılı olmasına rağmen steriliteye yol açmaz. Diğer komplikasyon ise genellikle iyi huylu, kendi kendini sınırlayan ve sekelsiz olan menenjitir. Kabakulak virüsü, Coxsackie virüs ve ekovirüs viral (aseptik) menenjitin en sık görülen üç etkenidir. Aşının Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın olarak kullanılması, kabakulak menenjiti insidansında belirgin bir azalmaya yol açmıştır.

Laboratuvar Tanısı

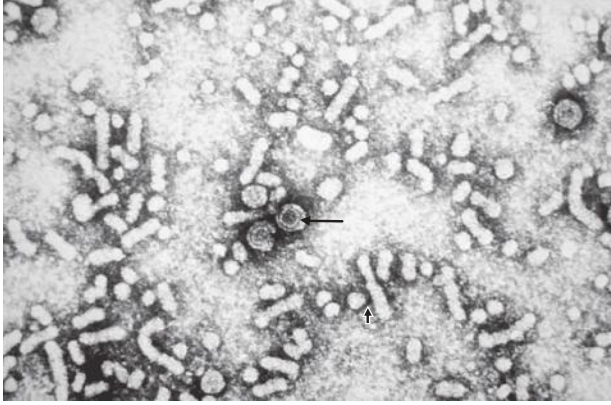
Kabakulak vakalarının çoğunda tanı klinik bulgular ile konur ancak kabakulak virüs RNA'sını saptayan bir PZR testi de vardır. Kabakulak virüsüne karşı gelişen antikor titresinde dört kattan fazla artışın gösterildiği serolojik testler de tanıda kullanılabilir.

Tedavi

Kabakulak için özgül antiviral tedavi yoktur.

Korunma

Korunmada aşı olarak virüsün **canlı, atenüe aşısı** kullanılır. Aşı etkili ve uzun ömürlüdür (en az 10 yıl) ve az sa-



ŞEKİL 41-2 Hepatit B virüsü-elektron mikroskopik görünümü. Uzun ok, tipik bir hepatit B virüs virionunu işaret etmektedir. Kısa ok, her ikisi de sadece hepatit B yüzey antijeninden oluşan küçük bir sferik yapıyı (ok ucunun hemen solunda) ve uzun bir filamentöz yapıyı (ok ucunun hemen sağında) göstermektedir. (Reproduced with permission from Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention.)

Aşı üretimi amacıyla bakıldığında HBV'nin HBsAg'ye dayalı tek bir serotipi olduğu görülür. Bununla birlikte, epidemiyolojik amaçlar göz önünde bulundurulduğunda, HBsAg'nin gruba özgü bir antijen olan "a"ya ve "d veya y" ile "w veya r" den oluşan iki grup farklı epitopa dayanan dört serolojik alt tipi vardır. Böylece belirli coğrafik bölgelerde yoğunlaştıkları için epidemiyolojik çalışmalarda faydalı olan dört serotip-adw, adr, ayw ve ayr- ortaya çıkar.

HBV'nin karaciğer hücreleri için özgül olması iki özelliğine bağlıdır: hepatosit hücre membranında yer alan virüse özgü reseptörler (girişi kolaylaştırır) ve viral mRNA sentezini artıran, sadece hepatositte bulunan transkripsiyon faktörleri (giriş sonrası rol oynar).

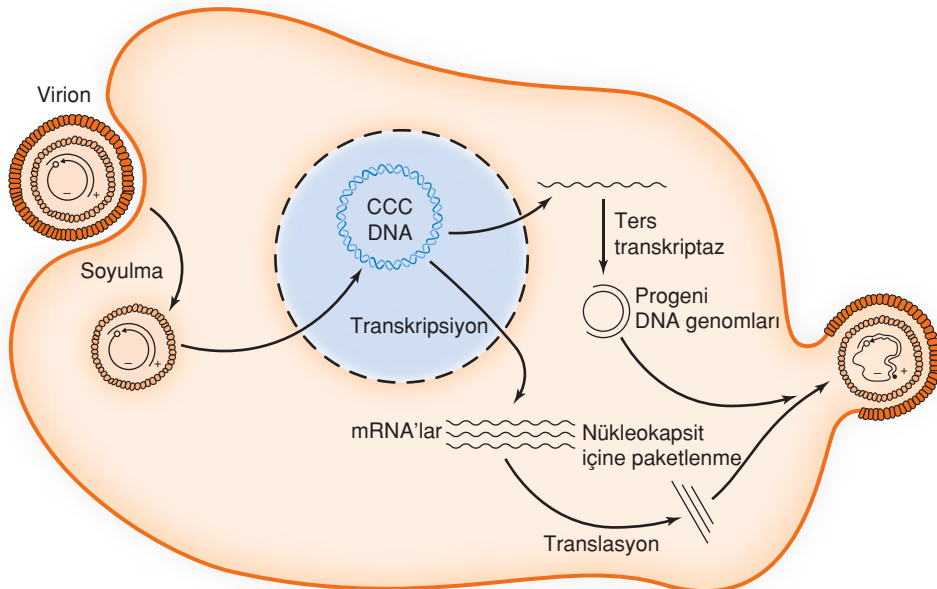
HBV'nin tek doğal konağı, insanlardır. Hayvan rezervuarı yoktur.

Replikasyon Döngüsünün Özeti

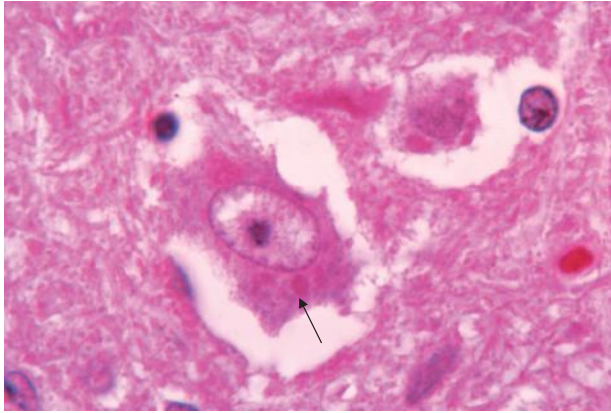
HBV'nin replikasyon döngüsü, Şekil 41-3'te gösterilmektedir. Virionun hücreye girişi ve kapsitin soyulmasının ardından nükleokapsit çekirdeğe ulaşır. Çekirdekte virion DNA polimeraz, DNA'nın eksik olan kısmını sentezler ve çift iplikli dairesel DNA oluşur. Bu DNA, hücresel RNA polimeraz yardımı ile gerçekleşen mRNA sentezi için kalıp görevi görür. Tek tek mRNA'lar oluşuktan sonra, pozitif iplikli bütün RNA iplikli yapılar ve bu zincir kalıp olarak kullanılarak progeni DNA'sının negatif zinciri sentezlenir. Bu negatif zincir, pozitif zincirli genom DNA'sı için kalıp görevi görür. HBV tarafından kodlanan **ters (reverse) transkriptazın** katalize ettiği bu **RNA'ya bağımlı DNA sentezi**, sitoplazma içerisinde yeni oluşan virionun nükleokapsitinin kor bölgesinde gerçekleşir. Genomu oluşturan RNA'ya bağımlı DNA sentezi ve bir sonraki hücrenin enfeksiyonundan hemen sonra DNA'nın eksik kısmının oluşturulmasını sağlayan DNA'ya bağımlı DNA sentezi aynı enzim tarafından gerçekleştirilir (yani, HBV genomu sadece bir polimeraz kodlar). HBsAg içeren zarfı ile progeni HBV, hücre membranından tomurcuklanarak hücreden salınır.

Hepadnavirüsler, viral RNA'nın kalıp olarak kullanılarak ters transkripsiyon ile **genom DNA'sının** üretildiği *tek* virüstür (Bu tip RNA'ya bağlı DNA sentezinin, genom RNA'sının bir DNA ara ürününe kopyalandığı retrovirüslerdeki süreçle benzer ancak bundan farklı olduğuna dikkat ediniz).

Kronik HBV enfeksiyonunda, taşıyıcılık durumu oluşur ve HBV progeni yapımı devam eder. Bu taşıyıcı durumda, dairesel HBV DNA'nın çoğu çekirdekte epizom olarak serbest halde bulunur. Az miktarda HBV DNA, konakçı hücre DNA'sına entegre olur. Epizomal HBV



ŞEKİL 41-3 Hepatit B virüsünün replikasyon döngüsü. Virüs tarafından kodlanan ters transkriptaz, viral RNA'yı kalıp olarak kullanarak progeni DNA genomlarını sentezler. CCC DNA, çekirdekte bulunan kovalent olarak kapalı dairesel DNA'dır (mavi daire).



ŞEKİL 42-2 Kuduz virüsü—Negri cisimciği. Enfekte nöron sitoplazmasında izlenen inklüzyon cisimciği okla gösterilmektedir (Reproduced with permission from Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention.)

köpeklerde yaygın aşılama sonucu A.B.D., köpek kuduzu saptanmayan ülke olarak duyurulmuştur. koagülasyon tüm dünyada her yıl yaklaşık 50.000 kişi kuduzdan ölmektedir.

Belirli bir kuduz virüsü kökeninin kaynağı ve rezervuarı, genomik RNA dizilemesi ile tanımlanabilir. Örneğin; A.B.D.'de kuduz klinik belirtileri ortaya çıkan bir kişide virüsün Meksika kaynaklı olduğu, genomik RNA dizilemesi ile saptanmıştır. Daha sonradan kişinin aylar önce Meksika'da bir köpek tarafından ısırıldığı öğrenilmiştir.

Patogenez ve Bağışıklık

Virüs ısırık bölgesinde lokal olarak çoğalır, duyuşal nöronları enfekte eder ve **aksonal transport yolu ile merkezi sinir sistemine taşınır**. Merkezi sinir sisteminde çoğalan virüs, periferik sinirler aracılığı ile tükürük bezleri ve diğer organlara ulaşır. Tükürük bezlerinden salyaya geçiş yapar ve ısırık sırasında bulaştırılır. Konakta viremi aşaması bulunmaz.

Merkezi sinir sisteminde virüsün çoğalması ile **ensefalit** gelişir, nöron ölümü ve demyelinizasyon ortaya çıkar. Enfekte nöronlarda laboratuvar tanısı açısından da önem taşıyan Negri **cisimciği** adlı eosinofilik sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri izlenir (Şekil 42-2). Çok az kişinin kuduz enfeksiyonundan kurtulmuş olması nedeniyle, tekrarlayan maruziyetlerde bağışık yanıt konusundaki bilgiler çok sınırlıdır.

Klinik Bulgular

Hastalığın inkübasyon süresi, ısırılma yerine göre değişiklik göstermek üzere 2 hafta gibi kısa olabileceği gibi, 16 hafta ya da daha uzun olabilmektedir. Virüsün merkezi sinir sistemine taşınması için daha kısa mesafenin söz konusu olması nedeniyle, başta meydana gelen ısırıklarda, alt ekstremitelere göre daha kısa bir kuluçka süresi izlenir (Tablo 42-6).

Klinikte olgularda önce ateş, anoreksi, ısırık bölgesinde duyu değişiklikleri, paresteziler gibi özgül olmayan prodromal belirtiler ortaya çıkar. Ardından kuduz ensefaliti kendisini ensefalitik (**şiddetli**) ya da paralitik (**sessiz**) formlardan birisi şeklinde gösterir. Şiddetli form, etkilenen olguların %80'inde izlenir. Bu formda ajitasyon, delirium, nöbetler ve **hidrofobi** ortaya çıkar. Hidrofobinin nedeni, faringeal kaslardaki ağrılı kasılmalardır. Sessiz formda ise bu bulgular izlenmez, omurilik tutulumuna bağlı olarak asendan paralizi ortaya çıkar. Her iki form sıklıkla mortalite ile sonlanır, ancak yaşam destek sistemlerinin yaygınlaşmasına bağlı olarak kurtulan birkaç kişi kayıtlara geçmiştir.

Laboratuvar Tanısı

Hayvanlarda kuduz enfeksiyonunun hızlı tanısında beyin dokusunun PZR ya da fluorezan antikor testiyle incelenmesi şeklindedir. Ayrıca Negri cisimciklerinin hipokampal yerleşimli nöronların sitoplazmasında histolojik boyalarla gösterilmesi de tanıda kullanılabilir (Şekil 42-2). Virüs beyin dokusundan hücre kültürlerinde üretilmek üzere izole edilebilmektedir, ancak bu yaklaşım aşılama kararına katkı sunamayacak kadar zaman alıcıdır.

İnsanlarda kuduz tanısında, boyun saçlı deri sınırından elde edilen biyopsi örneklerinde PZR ya da fluorezan antikor testleri, tükürük, beyin omurilik sıvısı ya da beyin dokusundan virüs izolasyonu ya da virus antikorlarının da titre artışının saptanması yaklaşımları uygulanabilir. Negri cisimcikleri kornea sürüntüsü ya da otopsi sırasında elde edilen beyin dokularında gösterilebilir.

Tedavi

Kuduzda özgül bir antiviral tedavi yoktur, destekleyici yaklaşımlar uygulanır.

TABLO 42-6 Kuduz Virüsü ve Ebola Virüsü için Klinik Özellikler

Virüs	Hastalık	Hayvan Rezervuarı	Klinik Bulgular	Aşı	Tedavi
Kuduz	Kuduz (ensefalit)	1. A.B.D.'de: yarasalar, karkaslar, rakunlar 2. Gelişmekte olan ülkelerde: köpekler	İki form izlenir: 1. Şiddetli (delirium, havaleler) 2. Sessiz (paralizi)	Var	Antiviral ilaç yoktur
Ebola	Ebola kanamalı ateşi	Meyve yarasaları şüpheli altındadır	Deri, gastrointestinal sistem ve beyinde kanama, (başağrısı); DİK; trombositopeni	Kongo'da denenilen rekombinant aşı	Antiviral ilaç yoktur

DİK = diseminan intravasküler koagülasyon

TABLO 45-4 HIV ile Yeni Enfekte Olmuş Erişkinlerin Tedavisinde Önerilen İlaç Kombinasyonları

İntegraz İnhibitörü	Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörü
Dolutegravir	Tenofovir alafenamid ve emtricitabin
Bictegravir	Tenofovir alafenamid ve emtricitabin
Raltegravir	Tenofovir alafenamid ve emtricitabin
Elvitegravir /Cobisistat	Tenofovir alafenamid ve emtricitabin
Dolutegravir	Lamivudin
Dolutegravir	Rilpivirin
Dolutegravir	Abacavir ve lamivudin ¹

¹Sadece HLA-B*5701 negatif hastalar için

NTRI'lerin kullanımını, iki ana problem sınırlamaktadır: direnç ve yan etkilerin ortaya çıkışı. Başlıca yan etkiler Tablo 45-3'te açıklanmaktadır. Örneğin, zidovudinin (ZDV) uzun süreli kullanımı, anemi ve nötropeniye yol açan kemik iliği baskılanması nedeni ile kısıtlanmaktadır. Hematotoksisite, mitokondriyal DNA polimerazın inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Yine de ZDV, maruziyet sonrası profilaksiste ve anneden fetüse dikey geçişi önlemek için kullanılır. Lamivudin ve analogu olan emtricitabin, ZDV ile aynı etki mekanizmasına sahiptir, ancak daha iyi tolere edilirler ve birinden biri HAART'ın ortak bir bileşenidir. Abacavir de yaygın olarak kullanılır. HLA-B5701 aleli olan hastalarda, abacavire karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişimi riski daha yüksektir. Hastalar abacavir kullanımı öncesi bu gen için test edilmelidir.

Nonnükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri

Tablo 45-3, HIV'e karşı etkili beş nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörünü (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin ve rilpivirin) tanımlamaktadır. NRTI'lerin aksine, bu ilaçlar baz analogları değildir. Efavirenz (Sustiva) ve nevirapin (Viramune) bu sınıfta en sık kullanılan ilaçlardır. Efavirenz, HAART rejimlerinin ortak bir bileşenidir, özellikle efavirenz, tenofovir ve emtricitabinin her üçünü de içeren tek bir hap olarak (Atripla) kullanılmaktadır. Nevirapin genellikle HIV'in anneden fetüse dikey geçişini önlemek için kullanılır. Hem nevirapin hem de efavirenz cilt kızarıklıkları ve Stevens-Johnson sendromuna neden olabilirler. Emtricitabin ve tenofovirin sabit bir kombinasyonu olan Rilpivirine ise Odefsey adıyla piyasadadır.

Proteaz İnhibitörleri

Tablo 45-3 mevcut proteaz inhibitörlerini (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, tipranavir ve lopinavir-ritonavir kombinasyonu) açıklamaktadır. Proteaz inhibitörleri, nükleozid analoglarıyla kombine edildiğinde viral replikasyonu inhibe etme ve CD4 hücre sayılarını arttırmada çok etkilidir ve HAART rejimlerinde yaygın olarak kullanılırlar. Ritonavir sitokrom P450 enzimleriyle lopinavirin yıkılımını engelleyerek lopinavir konsantrasyonunu arttırdığı için

lopinavir ile birlikte verilir. Diğer bir deyişle **ritonavir, lopinaviri "güçlendirir"** ("boost").

Cobisistat, sitokrom P450 enzimlerini inhibe eden başka bir ilaçtır. Özellikle bir integras inhibitörü olan elvitegravirin antiviral etkinliğini güçlendirmede etkilidir. Sabit dozlu dört ilaç içeren formları piyasada Stribild ve Genvoya adıyla bulunabilir. Her iki ilaç da elvitegravir, cobisistat, emtricitabin ve bir tenofovir türevidir. Cobisistat proteaz inhibitörlerinin etkinliklerini arttırmada da faydalıdır. Prezcoibix isimli ilaç darunavir ve cobisistat; Evotaz ise atazanavir ve cobisistat içerir.

Proteaz inhibitörlerine dirençli HIV mutantları önemli bir klinik problem olabilir. Bir proteaz inhibitörüne direnç gösteren genellikle tüm proteaz inhibitörlerine dirençlidir. Bununla birlikte iki proteaz inhibitörü, ritonavir ve lopinavir kombinasyonu (Kaletra), HIV'in mutant ve mutant olmayan tüm kökenlerine karşı etkilidir. Ayrıca darunavir diğer proteaz inhibitörlerine dirençli birçok HIV kökenine karşı da etkilidir. Hastalarda hem proteaz inhibitörlerine hem de revers transkriptaz inhibitörlerine dirençli HIV mutantları saptanmıştır.

Proteaz inhibitörlerinin önemli bir yan etkisi, boyun arka kısmı gibi vücudun belirli bölgelerinde anormal yağ depolanmasıdır (Şekil 45-6). Boynun arka kısmındaki yağ birikintilerinin, kişiye bir **"bufalo hörgücü"** görünümünü verdiği söylenir. Bu anormal yağ depoları bir tür lipodistrofidir. Bunun görülmesine neden olan metabolik süreç bilinmemektedir. Toksikite nedeniyle saquinavir ve indinavir nadiren kullanılır, nelfinavir artık önerilmemektedir.

Akut HIV enfeksiyonu tedavisinde iki revers transkriptaz ve bir proteaz inhibitörü sıklıkla kullanılır. Bu rejim ile viral yük, saptanma alt sınırına düşer, CD4 hücre sayıları ve CD8 aktivitesi artar. Bu yaklaşımın, AIDS'e iler-



ŞEKİL 45-7 Lipodistrofi—Ensedeki genişlemiş yağ yastığına dikkat ediniz. Buna "Buffalo hörgücü" denir ve antiretroviral ilaçların proteaz inhibitörleri sınıfının bir yan etkisidir. (Reproduced with permission from Wolff K, Johnson R. Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2009.)

yönelik kütle spektrometri (matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight [MALDI-TOF]) testleri. *C. auris*'i diğer kandida türlerinden ayırt etmek genellikle zordur, bu nedenle PZR ve gen dizileme teknikleri kullanılmaktadır.

Tedavi ve Korunma

Orofaringeal ya da özofageal pamukçuğu da içeren pek çok kandida enfeksiyonu için seçilecek ilaç flukonazoldür. Itrakonazol ve vorikonazol de etkilidir. Kaspofungin ya da mikafungin gibi bir ekinokandin de özofageal kandidoz için kullanılabilir.

Cilt enfeksiyonlarının tedavisi topikal antifungal ilaçlara (örneğin klotrimazol veya nistatin) dayanmaktadır. Kandida vajiniti ya klotrimazol veya mikonazol gibi topikal (intravajinal) azol türevleri ya da oral flukonazol ile tedavi edilir. CMC, flukonazol ya da itrakonazol ile kontrol altına alınabilir. Yaygın kandidozun tedavisi ya flukonazol ya da kaspofungin gibi bir ekinokandinden oluşmaktadır.

Kandida enfeksiyonlarının antifungal ilaçlarla tedavisi hazırlayıcı faktörlerin azaltılmasıyla desteklenmelidir.

Flukonazol ile uzun süreli profilaksi uygulanan AIDS hastalarında *C. albicans*'ın azol dirençli suşları ortaya çıkmıştır. *C. glabrata*'nın çoğu kökeni flukonazol ve vorikonazole dirençlidir. Kaspofungin gibi bir ekinokandin ya da amfoterisin B kullanılmalıdır. *C. auris*, flukonazol, diğer azoller ve amfoterisin B'ye karşı direnç de dahil olmak üzere, sıklıkla çoklu ilaç dirençlidir. *C. auris*'in çoğu kökeni ekinokandinlere duyarlıdır, ancak bazıları bu ilaç sınıfına da dirençlidir. Nadir kökenler pan-dirençli olup tüm antifungal ilaçlara karşı direnç görülür.

Bazı kandida enfeksiyonları (örneğin pamukçuk) oral klotrimazol drajeleri, bukkal mikonazol tabletleri veya nistatin oral süspansiyon ile önlenir. Kemik iliği nakli olan hastalar ve prematüre infantlar gibi yüksek riskli hastalarda kandida enfeksiyonlarını önlemede flukonazol yararlıdır. Mikafungin de kullanılabilir.

Herhangi bir *Candida* türüne karşı aşı bulunmamaktadır.

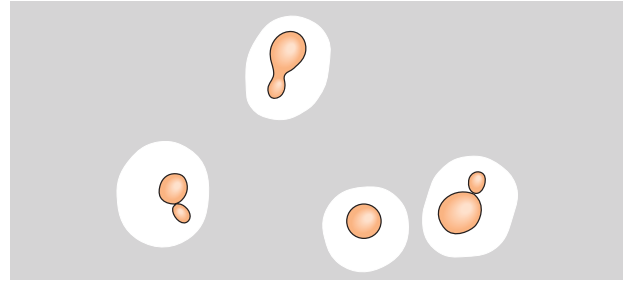
CRYPTOCOCCUS

Hastalık

Cryptococcus neoformans kriptokokkoza, özellikle kriptokokal menenjitte neden olmaktadır. Kriptokokkoz, dünya çapında hayatı tehdit eden en yaygın invaziv fungal hastalıktır. Özellikle AIDS hastalarında önemlidir. Diğer bir türü olan *Cryptococcus gattii*, insanda *C. neoformans*'tan daha az sıklıkla hastalığa neden olur.

Özellikler

C. neoformans, oval, geniş bir polisakkarit kapsülle çevrelenmiş tomurcuklanan maya mantarıdır (Şekil 50-6 ve 50-7). Dimorfik değildir. *Blastomyces dermatitidis*'in maya formu geniş tabanlı tomurcuk oluştururken, bu mikroorganizmanın dar tabanlı tomurcuk oluşturduğuna dikkat ediniz.



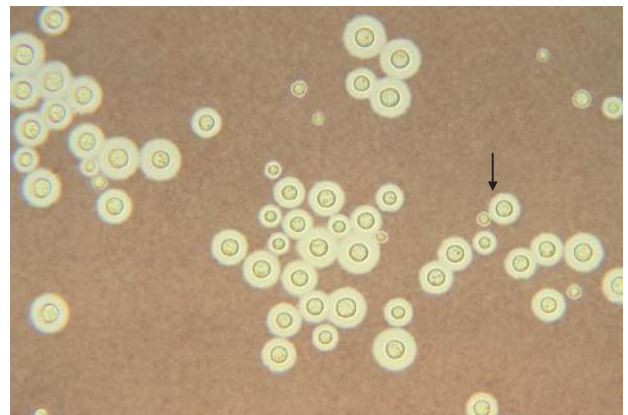
ŞEKİL 50-6 *Cryptococcus neoformans*. Çini mürekkebi preparatı geniş kapsüllü tomurcuklanan mayaları göstermektedir. Çini mürekkebi karanlık bir arka plan oluşturur; mayanın kendisini boyamaz. (Reproduced with permission from Brooks GF, Butel JS, Ornston LN. Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology, 20th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 1995.)

Bulaşma Yolu

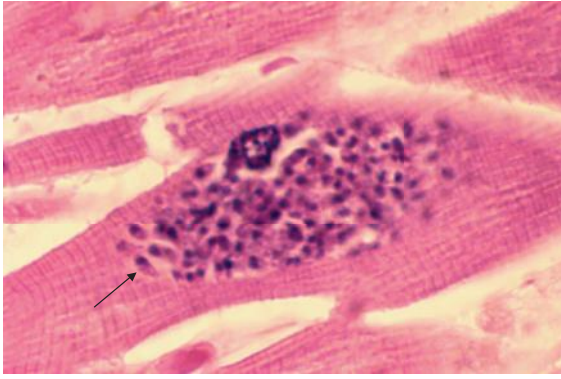
C. neoformans doğada yaygın şekilde bulunur ve **kuş (özellikle güvercin) gübresi içeren toprakta** bol miktarda ürer. Kuşlarda enfeksiyon oluşmaz. İnsanda enfeksiyon mikroorganizmanın **solunması** yoluyla gelişir. İnsandan insana bulaşma yoktur. *Cryptococcus gattii*, daha çok Amerika'nın kuzeybatı eyaletlerinde bulunan okaliptüs ağaçlarıyla ilişkilidir. Birçok ülkenin tropikal ve subtropikal **bölgelerinde de bulunmaktadır**.

Patogenez ve Klinik Bulgular

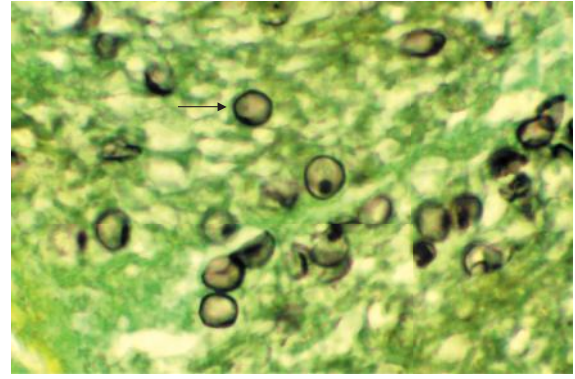
Akciğer enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir veya pnömoni oluşturabilir. *C. neoformans*'ın neden olduğu hastalık, esas olarak hücresel bağışıklığı zayıf olan hastalarda, özellikle mikroorganizmanın merkezi sinir sistemine (menenjit) ve diğer organlara yayıldığı AIDS hastalarında ortaya çıkmaktadır. Subkutanöz nodüller sıklıkla yaygın hastalıkta görülür. Bununla birlikte, kriptokok menenjitli hastaların yaklaşık yarısının immün baskılanma bulgusu göstermediğine dikkat ediniz.



ŞEKİL 50-7 *Cryptococcus neoformans*. Çini mürekkebi preparatı. Ok, *Cryptococcus neoformans*'ın tomurcuklanan bir mayasına işaret eder. Koyu renkli çini mürekkebi moleküllerince çevrelenmiş kalın, saydam polisakkarit kapsüle dikkat ediniz. (Used with permission from Dr. L. Haley, Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention.)



ŞEKİL 52-6 *Toxoplasma gondii*—takizoit. Ok, kalp kasındaki *T. gondii* takizoitini işaret etmektedir. (Used with permission from Dr. E. Ewing, Jr., Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention.)



ŞEKİL 52-8 *Pneumocystis jirovecii*—Ok, akciğer dokusundaki bir *P. jirovecii* kistini işaret etmektedir. (Used with permission from Dr. E. Ewing, Jr., Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention.)

PNEUMOCYSTIS

Hastalık

Pneumocystis jirovecii, bağışıklığı baskılanmış kişilerde pnömoninin önemli bir nedenidir. Taksonomistler 2002 yılında, insan *Pneumocystis* türünü *P. jirovecii* olarak adlandırmışlar ve *Pneumocystis carinii*'nin sadece *Pneumocystis*'in sıçan türünü tanımlamak için kullanılmasını önermişlerdir.

Önemli Özellikler

Pneumocystis'in sınıflandırması ve yaşam döngüsü açık değildir. Biyokimyasının birçok yönü, onun maya hücresi olduğuna işaret etmektedir. Ancak aynı zamanda bir pro-

tozoonun pek çok özelliğine de sahiptir. *Pneumocystis*'in rRNA sekanslarının analizini içeren ve 1988'de yayımlanan bir makale, onun *Saccharomyces cerevisiae* gibi mayalarla ilişkili bir **mantar** olarak sınıflandırılması gerektiğini göstermektedir. Bunu takip eden, mitokondriyal DNA ve çeşitli enzimlerin analizleri de mantar olduğu fikrini desteklemektedir. Bununla birlikte, mantarlar gibi ergosterole değil kolesterole sahiptir.

Tıbbi açıdan hala protozoon olarak düşünülmektedir. Dokularda protozoonların kistlerine benzer kistler şeklinde görülmektedir (Şekil 52-2H ve 52-8). Mantar besiyerlerinde ürememesi ve anti-fungal ilaçlardan etkilenmemesi mantar olarak sınıflandırılmasının kabulünü ertelemiştir.

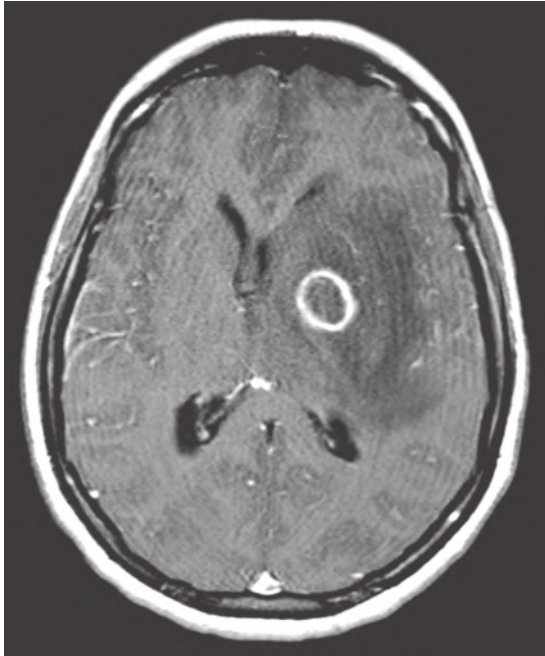
Pneumocystis türleri, at ve koyun gibi hayvanlarda ve çeşitli kemirgenlerde bulunmaktadır ancak bu hayvanların insan enfeksiyonu için rezervuar olduğu düşünülmektedir. Her memeli türünün kendine ait *Pneumocystis* türü olduğu düşünülmektedir.

Pneumocystis türlerinde, *Trypanosoma brucei*'dekine benzer şekilde önemli antijenik değişimler gösteren major bir yüzey glikoprotein yapısı bulunmaktadır. *Pneumocystis* türlerinde bu yüzey proteinlerini kodlayan pek çok gen bulunmakta ancak tek seferde sadece biri ifade edilmektedir. Bu programlı yeniden düzenleme süreci ilk olarak *T. brucei*'de gözlenmiştir.

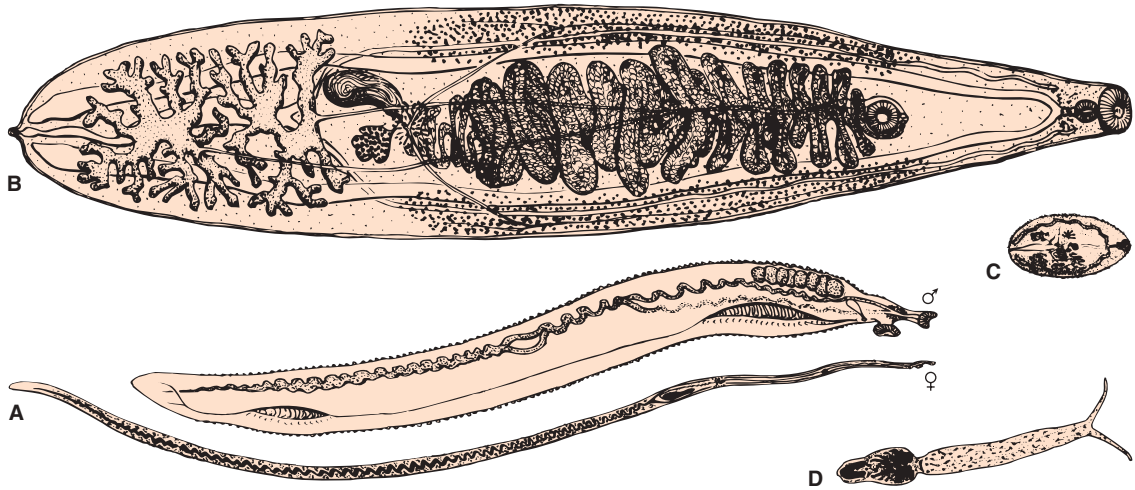
Patogenez ve Epidemiyoloji

Bulaşma **solunum yolu ile** olur ve enfeksiyon esas olarak akciğerleri tutar. Alveoller içinde kistlerin varlığı esas olarak plazma hücrelerinden oluşan enflamatuvar yanıtı uyarır, bu da oksijen değişimini engelleyen köpüklü bir eksuda oluşumuyla sonuçlanır. (Plazma hücrelerinin varlığı "plazma hücreli pnömoni" tanımına yol açmıştır.) Organizma akciğer dokusunu işgal etmez.

Pnömoni, konak savunması (örn. CD4-pozitif (yardımcı) T hücre sayısının azalması) zayıflayınca meydana gelmektedir. Bu durum, *Pneumocystis* pnömonisinin AIDS hastalarında ve prematür veya genel durumu kötü olan yenidoğanlarda daha fazla görülmesini açıklamaktadır. Hastane salgınları meydana gelmemekte ve *Pneumocystis* pnömonisi olan hastalar izole edilmemektedir.



ŞEKİL 52-7 *Toxoplasma gondii*—Bir AIDS hastasının beyininde *Toxoplasma*'nın yol açtığı, periferde tutulum artışı gösteren bir lezyon. (Reproduced with permission from Ropper AH, Samuels M, Klein J. Adams and Victor's Principles of Neurology, 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019.)



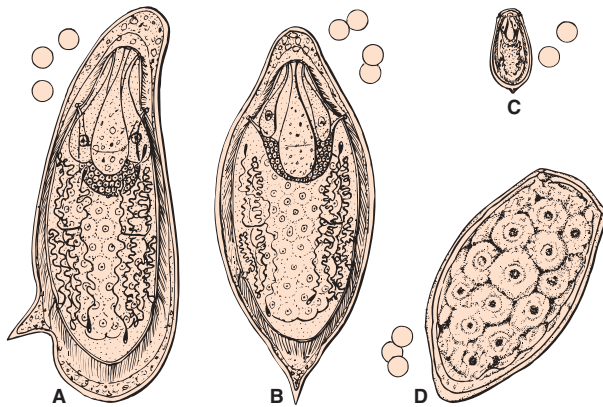
ŞEKİL 55-2 A: Erkek ve dişi *Schistosoma mansoni* erişkinleri. Dişi, erkeğin oluğunda yaşar (ventral açıklık olarak gösterilmiştir) (6x). B: *Clonorchis sinensis* erişkini (6x). C: *Paragonimus westermani* erişkini (0.6x). D: *S. mansoni* serkarya (300x).



ŞEKİL 55-3 *Schistosoma*—serkarya. Ok, *Schistosoma* serkaryasını işaret etmektedir. Resmin sol tarafındaki tipik çatallı kuyruğa dikkat edin. (Source: the Minnesota Department of Health, R.N. Barr Library; Librarians M. Rethlefsen and M. Jones; Prof. W.Wiley, Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention.)



ŞEKİL 55-5 *Schistosoma mansoni*—yumurta. Uzun ok *S. mansoni* yumurtasını işaret eder. Kısa ok yumurtanın büyük yanal dikenini işaret etmektedir. (Source: Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention.)



ŞEKİL 55-4 A: Yanal dikenli *Schistosoma mansoni* yumurtası. B: Ucu dikenli *Schistosoma haematobium* yumurtası. C: Kapaklı *Clonorchis sinensis* yumurtası. D: Kapaklı *Paragonimus westermani* yumurtası 300x). (Çemberler, kırmızı kan hücrelerini temsil etmektedir.)



ŞEKİL 55-6 *Schistosoma haematobium*—yumurta. Uzun ok *S. haematobium* yumurtasını işaret eder. Kısa ok yumurtanın uçta dikenini işaret etmektedir. (Source: Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention.)

sinde sınırlamak ve (3) hasarlı bariyerleri onarıma yardımcı olmaktır. Bu işlevleri yapan hücreler, antijen sunan hücreler (ASH; *Antigen presenting cell*-APC), granülositler ve NK olarak adlandırılan doğal lenfositler olarak kategorize edilebilir.

Antijen Sunan Hücreler: Makrofaj ve Monositler

Tüm çekirdekli hücreler, **sınıf I majör doku uygunluk kompleksi (Major histocompatibility complex-MHC)** adı verilen bir proteini eksprese eder ve hücreler bu proteini hücre sitozolünden elde edilen peptitler ile kompleks halinde yüzeylerinde **sitotoksik T hücreleri** tarafından tanınması için sunarlar (bkz. Bölüm 60). Bazı hücreler, örneğin makrofajlar ve dendritik hücreler, **sınıf II MHC** adı verilen farklı bir proteini de eksprese ederler. Bu protein hücre içinde endozomlarda veya veziküllerde bulunan peptitlerle kompleks halinde hücre yüzeyinde sunulur ve sadece **yardımcı T hücreleri** tarafından tanınabilirler. Bu nedenle, sınıf II MHC proteinleri tarafından peptit sunabilen hücrelere “profesyonel” ASH’ler denir.

En yaygın bulunan profesyonel ASH’ler, **makrofaj** adı verilen miyeloid hücrelerdir. Fetal gelişim sırasında yolk kesesi ve karaciğerdeki veya yetişkinlerde kemik iliğindeki öncüllerden meydana gelirler. Vücuttaki her dokuda doğumdan önce gelen uzun ömürlü yerleşik makrofajlar vardır. Bunlar genellikle yabancılarla veya hasarlı dokuyla ilk karşılaşan hücrelerdir ve örnek olarak beyindeki mik-

TABLO 58-3 Makrofajların Önemli Özellikleri

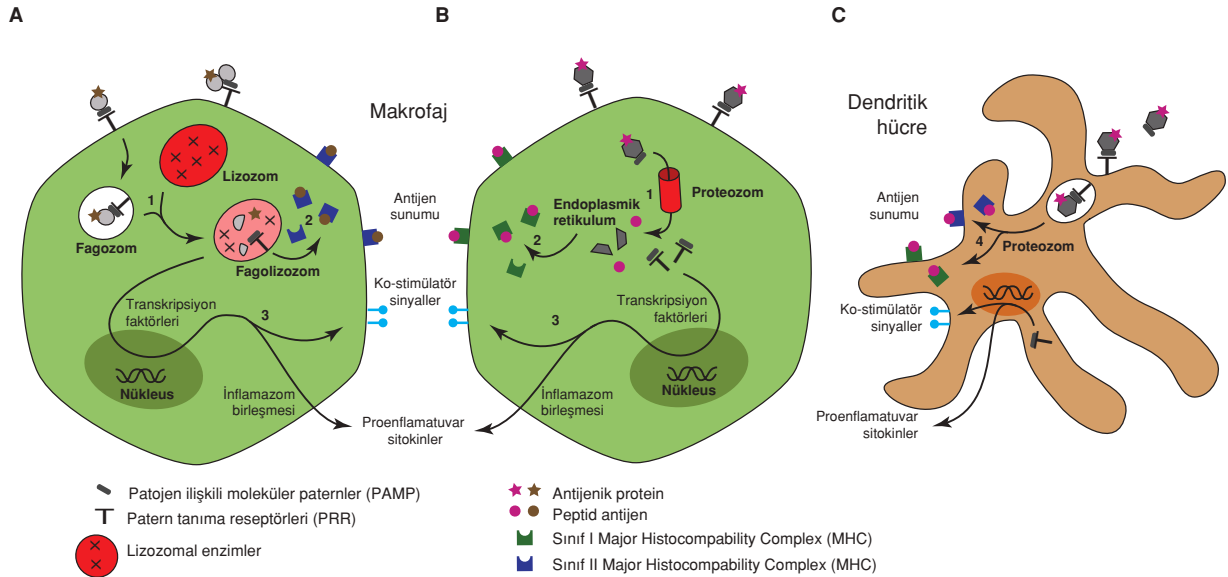
İşlev	Mekanizmalar
Fagositoz	Mikropların yutulması ve fagolizozomlarda öldürülmesi. Süperoksitler gibi reaktif oksijen ara ürünleri, nitrik oksit gibi reaktif nitrojen ara ürünleri ve proteazlar, nükleazlar ve lizozim gibi lizozomal enzimlerin neden olduğu öldürme.
Antijen sunumu	Yardımcı T hücrelerine sınıf II MHC proteinleri ile birlikte kısa peptit antijenlerinin sunumu. Eş-uyarıcı sinyaller de gereklidir (bkz. Bölüm 60).
Sitokin üretimi	IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF gibi sitokinlerin sentezi ve salınımı.

IL = interlökin; MHC = major doku uygunluk kompleksi; TNF = tümör nekroz faktörü

rogial hücreler, akciğerdeki alveolar makrofajlar ve karaciğerdeki Kupffer hücreleri gösterilebilir. Dokuda yerleşik makrofajlara ek olarak, yaşam boyunca vücutta devriye gezen kısa ömürlü miyeloid hücreler olan **monositler**; enflamasyonun olduğu dokuya hızla girerek enflamasyona tepki verir ve gerekliliğine göre makrofajlara veya dendritik hücrelere **farklılaşır**.

Dokuda yerleşik makrofajlar ve monosit orijinli makrofajların üç ana işlevi vardır: fagositoz, antijen sunumu ve sitokin üretimi (Tablo 58-3 ve Şekil 58-2).

(1) Fagositoz: Makrofajlar, nötrofiller ve dendritik hücreler; bakteri, virüs ve diğer yabancı parçacıkları içlerine



ŞEKİL 58-2 Fagositik antijen sunan hücrelerin işlevleri. **A:** (1) Bakteriler, virüsler veya mantarlar gibi mikroplar patern tanıma reseptörleri (PRR’ler) ve/veya antikor reseptörleri (opsoninler) tarafından algılanır ve bu durum makrofajlar tarafından fagositozu kolaylaştırır. Reseptörler, mikropla birlikte hücre içindeki fagozom içine alınır. Fagozom ve lizozom birleşerek mikropları parçalayıcı enzimlere ve serbest radikallere maruz bırakılır. (2) Mikrop öldürülür ve proteinleri kısa peptitlere bölünür, bunlar daha sonra hücre yüzeyinde sunulmak üzere sınıf II majör doku uygunluk kompleksi (MHC) proteinleri ile kompleks haline getirilir. (3) Aynı zamanda, mikrobun öldürülmesi, PRR’ler için daha fazla ligand ortaya çıkarır, bu da enflamatuvar sitokin genlerinin kopyalanmasına, inflamazom aktivasyonuna ve daha fazla inflamasyonu tetikleyen yardımcı uyarıcı sinyallerin ve sitokinlerin ekspresyonuna yol açar. **B:** (1) Hücre içi (sitozolik) mikroplar proteazom tarafından parçalanır, (2) sınıf I MHC proteinlerine yüklenmek için antijenler ve (3) ortak uyarıcı sinyalleri ve enflamatuvar sitokinleri ifade etmek üzere makrofajı aktive eden PRR’ler için ligandları serbest bırakır. **C:** Dendritik hücreler bu işlevleri hemen hemen aynı şekilde yerine getirir ve ayrıca bazı dendritik hücreler (4) endozomal antijenleri hem sınıf I hem de sınıf II MHC proteinleriyle kompleks yapabilir. (Basitleştirme için, yolun bazı yönleri atlanmıştır.)

NK hücreleri, apoptozu indükleyen sitotoksinleri (**perforinler** ve **granzimler**) salgılayarak virüsle enfekte hücreleri ve tümör hücrelerini öldürür. Bunu antikor olmadan yapabilirler, ancak antikor (IgG), antikora bağlı hücrel sitotoksiste (ADCC) adı verilen bir süreç aracılığıyla etkinliklerini artırır (bkz. Bölüm 61).

Makrofajlar tarafından üretilen IL-12 ve virüsle enfekte hücreler tarafından üretilen interferon alfa ve beta, NK hücrelerinin güçlü uyarıcılarıdır. Periferik lenfositlerin yaklaşık %5 ila %10'u NK hücreleridir. Fonksiyonel NK hücrelerinden yoksun bireylerde çeşitli kanserlerin yanı sıra herpes virüsleri ve insan papillomavirus ilişkili enfeksiyonlara yatkınlık görülmektedir.

ENFLAMATUVAR ARACILAR

Enfeksiyon bölgesinde lokal enflamasyon; **ağrı**, **kızarıklık**, **sıcaklık** ve **şişlik** gibi dört klasik semptomu neden olur. Bu semptomlar, bağışıklık sisteminin bölgeye lökositleri toplama ve enfeksiyonun yayılmasını sınırlama çabalarının sonuçlarıdır. **Lipid aracılar** (prostaglandinler ve lökotrienler vb.), **histamin**, aktive **kompleman** ve **pıhtılaşma kaskadı** bileşenleri dahil olmak üzere doku hasarının doğal bağışıklık sinyalleri; kızarıklık, sıcaklık ve vazodilatasyon ve vasküler sızıntı yoluyla ödeme neden olur. Makrofajlar ve nötrofiller tarafından üretilen **nitrik oksit** (NO) septik şokta görülen hipotansiyona katkıda bulunan vazodilatasyona neden olur. Fagositler ettikleri mikropları öldürmek için fagositler hücreler tarafından üretilen NO ve ROS, bazı bakteriler ve mantarlar için doğrudan toksiktir. **Bradikinin** de vazodilatasyon, damar sızıntısı ve ağrıya neden olur.

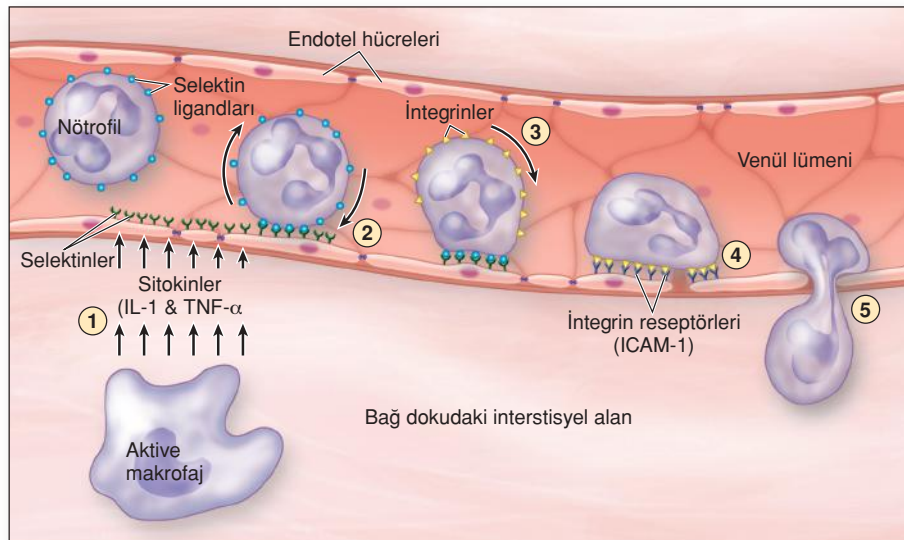
Bu araçların sanjeler ile dakikalar içinde salındığını ve sebep olan etkenden bağımsız olarak, doku hasarının spesifik olmayan uyarıcıları olduğu akılda tutulmalıdır. Enflamasyon süreci bir kez başladığında, PRR'leri uyaran mikrobiyal ürünlerin varlığı ile bu süreç büyük ölçüde artabilir.

Bu araçlara ek olarak, doğal bağışıklık sisteminin **sitokinleri** ve **kemokinleri**, lökositleri toplamak ve aktive etmek için devreye girerler. Lökositler genellikle kan dolaşımında ve lenfatiklerde devriye gezer, ancak **selektinler**, **integrinler** ve **kemokinlerin** kombine aktivasyonu sonucu; **yuvarlanma**, **yapışma** ve **göç** ile karakterize bir işlem olan **ekstravazasyon** adı verilen süreç ile kan damarlarından dokuya göç edebilirler (Şekil 58-4).

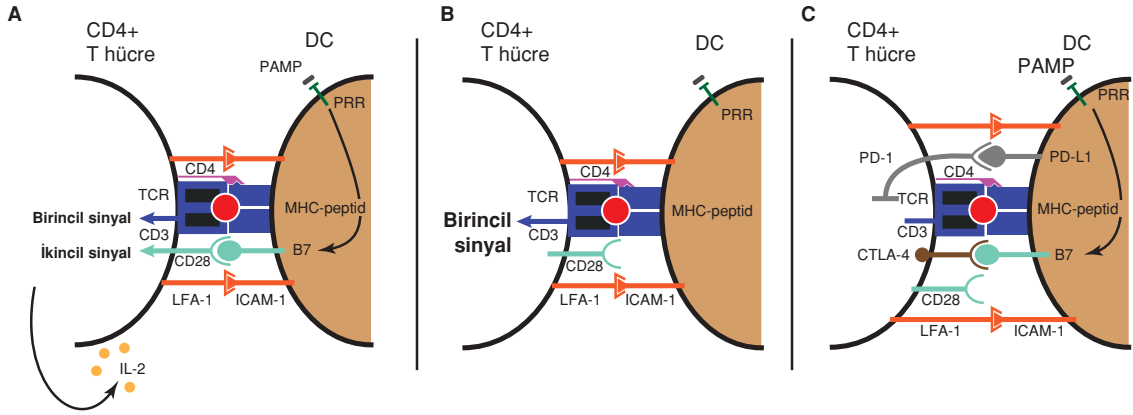
(1) İlk olarak, kan kılcal damarlarının iç yüzeyini oluşturan endotel hücreleri, enflamatuvar araçları algılar ve yüzeylerindeki “yapışkan” **selektin** miktarını artırır. Nötrofiller ve monositler gibi lökositler, yüzeylerinde yüksek seviyelerde selektin ligandlarına sahiptir ve bu hücreler yeni eksprese edilen selektinlerle etkileşime girdiğinde yavaşlar ve kılcal duvar boyunca **yuvarlanırlar (rolling)**.

(2) Daha sonra, lökositler daha yüksek seviyelerde lokal kemokinleri algıladıkça, yüzeylerinde daha yüksek seviyelerde aktive edilmiş **integrinler** eksprese etmeye başlarlar bu da endotel hücreleri üzerindeki **hücre adezyon moleküllerine** daha sıkı **yapışmayı (adezyon)** sağlar ve etraflarında devam eden kan akışına rağmen lökositleri durdurur.

(3) Son olarak, lökositler hücre gövdelerini sıkıştırıp yayarlar, komşu endotel hücreleri arasından geçerler ve kendilerini hücre adezyon molekülleri boyunca kılcal damardan dışarı ve çevre dokuya çekerek **göç (transmigrasyon)** ederler.



ŞEKİL 58-4 Lökosit ekstravazasyonunun beş aşaması. (1) Kılcal endotel hücreleri, tümör nekrozis faktörü (TNF) ve interlökin-1 (IL-1) gibi enflamatuvar araçlara yanıt olarak yüzey selektinlerini artırır. (2) Kan dolaşımında devriye gezen lökositler (örn. nötrofiller) selektin ligandları selektinlere bağlandığında endotel hücrelerinin lümen yüzeyi boyunca yavaşlar ve yuvarlanır. (3) Lokal enflamatuvar kemokinler, lökositin kemokin reseptörlerine bağlanır ve yüzey integrinlerinde düşük afiniteden yüksek afiniteye doğru bir konformasyonel değişikliği tetikler. (4) Yüksek afiniteli integrinler, endotel hücre yapışma molekülleri ile etkileşime girerek lökositin yuvarlanmayı durdurmasına ve damar duvarının yüzeyi boyunca yapışmasına neden olur. (5) Hücre adezyon moleküllerini kullanarak, lökositler şekil değiştirir ve kemokinleri takip ederek endotel hücreleri arasındaki boşluklar arasından süzülüp iltihaplı dokuya göç eder. (Mescher AL. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 15th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018'den izin alınarak çoğaltılmıştır.)



ŞEKİL 60-3 T hücre reseptörünün (TCR) uyarımı için gerekli sinyaller ve adezyon molekülleri. **A: Etkinleşme (Aktivasyon) ve Çoğalma.** Birincil sinyal, CD4+ T hücre TCR'sinin (siyah ve mavi kutu), dendritik hücre (DC) üzerindeki sınıf II majör doku uygunluk kompleksi (MHC; mavi kutu) tarafından sunulan "özdeş antijen"i (kırmızı daire) tanıdığına başlatılır. CD4 molekülü (mor), TCR-MHC etkileşimini sağlamlaştıran bir eş-reseptör görevi görür. Birincil sinyal, LFA-1/ICAM-1 (turuncu) etkileşimini arttırarak güçlü bir yapışmaya olanak sağlayan CD3 molekülü (mavi ok) boyunca ilerler. İkincil sinyal, CD28'in B7'ye bağlanmasıyla sağlanır (her ikisi de turkuaz). Patojen ilişkili moleküler yapılar (PAMP'ler) tarafından patern tanıma reseptörleri (PRR'ler; yeşil) yoluyla uyarılan bir antijen sunan hücre (ASH), ikinci sinyali sağlayabilir. Örneğin ASH yüzeyindeki B7 miktarının artışı T-hücresinde interlökin 2 (IL-2) üretimine ve T hücrelerinin klonal proliferasyonuna yol açar. **B: Anergji.** PAMP-PRR aktivasyonu olmadan B7 seviyeleri düşük kalır ve dolayısıyla ikinci sinyal oluşmaz, böylece ASH-T hücre etkileşimi anergiye sonuçlanır. **C: Baskılama.** T hücre yüzeyinde bulunan CTLA-4, CD28'e göre B7 molekülleri için daha yüksek afinitye sahip olduğundan CD28'in B7'ye bağlanmasını engelleyici bir "kontrol noktası" olarak işlev görür. CTLA-4/B7 etkileşimi CD28/B7'nin aksine ikinci sinyalin oluşumuna yol açmaz. PD-1, PD-L1'i tanıyan ve TCR/CD3 sinyalini baskılayan başka bir baskılayıcı "kontrol noktası"dır. CD8+ T-hücre aktivasyonu sırasında aynı süreçlerin meydana geldiğine dikkat edilmelidir, tek fark CD8+ T-hücresine peptit antijeninin sınıf II MHC yerine sınıf I MHC tarafından sunulmasıdır. CTLA-4 = "cytotoxic T lymphocyte antigen-4"; ICAM-1 = "intracellular adhesion molecule 1"; LFA-1 = "lymphocyte function-associated antigen 1".

Eş Uyarım (Sinyal 2)

Naif T hücrelerinin etkinleştirilmesi basit bir "açma-kapama" anahtarı gibi gerçekleşmemektedir. Daha önce de

bahsedildiği gibi, naif T hücrelerinin aktivasyonunda iki sinyal gerekli olup bu **ikinci sinyalleri** sağlayan etkileşimlere **eşuyaran** denir. Eş uyarıma en iyi örnek, T hücre

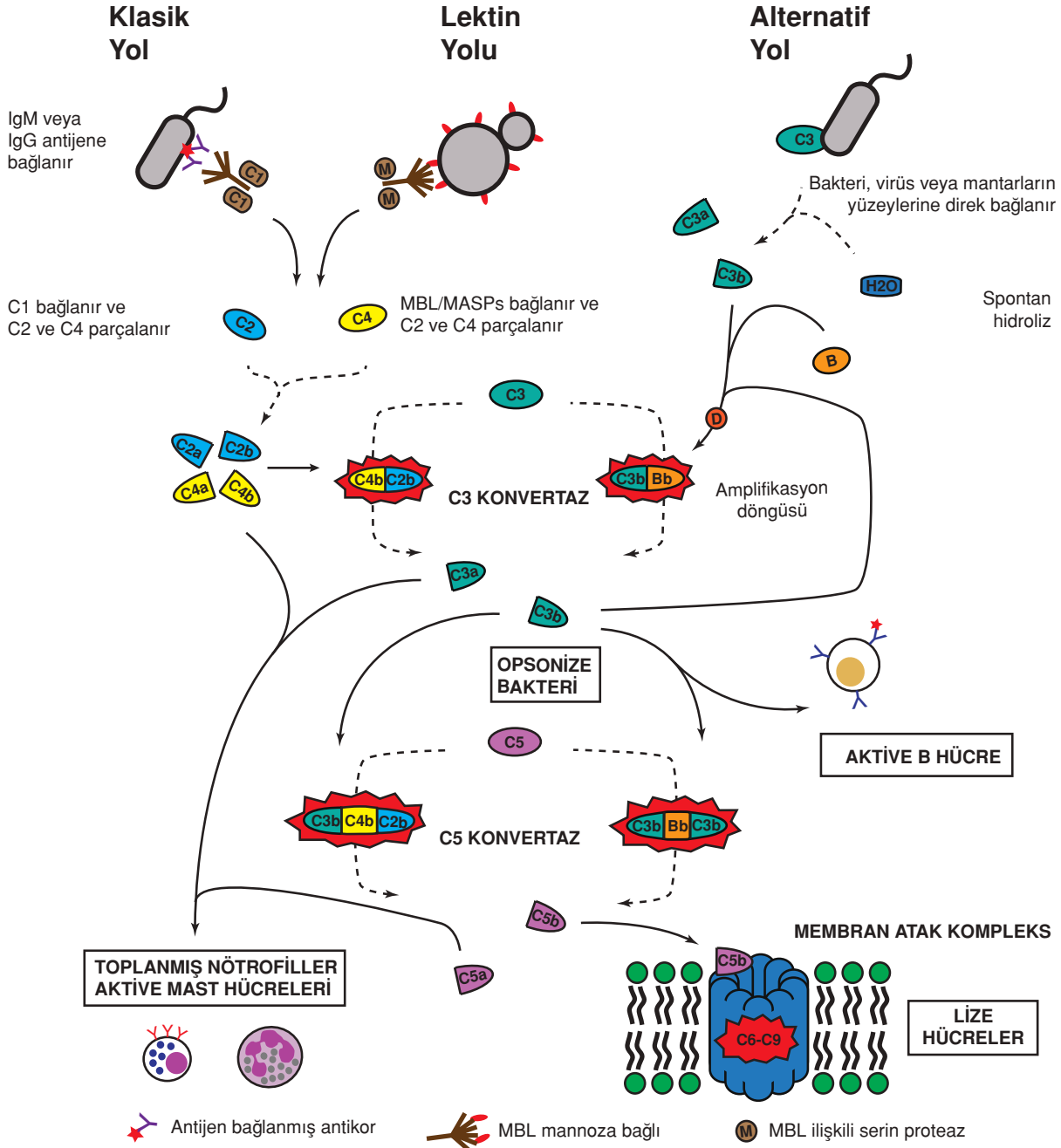
SİNYAL KONTROL NOKTALARI İLE İLGİLİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

T hücre, TCR-peptid-MHC ve B7/CD28 eşuyarımı yoluyla uyarıcı bir sinyal aldığı anda, **kontrol noktaları** adı verilen baskılayıcı mekanizmalar, kontrolsüz T hücre aktivasyonunu önler. T hücre yüzeyinde "sitotoksik T lenfosit antijen-4" (CTLA-4) adı verilen bir protein belirir ve B7 proteinlerine daha yüksek afinitye sahip olduğu için CD28 ile rekabet ederek onun yerini alır. Böylece CTLA-4, T-hücre aktivasyonunda bir "fren" görevi görür. CTLA-4'ü baskılayarak T-hücre yanıtını arttırmak, kanser immünoterapisinde başarılı bir strateji olmuştur. Farklı bir yaklaşım olarak, CTLA-4'e yapısal olarak benzer bir molekülün kullanılmasıyla T-hücre yanıtı baskılanmakta ve bu organ nakil reddi ve otoimmünite tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılan bir strateji olmuştur.

CTLA-4'e ek olarak, T hücrelerinin yüzeyinde "programlanmış hücre ölümü (Programmed cell Death)-1" (PD-1) adı verilen başka bir baskılayıcı "kont-

rol noktası" proteini vardır. PD-1, ASH'lerin yüzeyinde bulunan PDL-1 veya PDL-2 (B7 ailesi üyelerinden) ligandları ile etkileşime girerek, T hücrede, TCR/CD3 ve CD28 tarafından başlatılan fosforilasyon kaskadını bloke eden bir sinyal oluşturur. Birçok tümör hücresi yüksek seviyelerde PDL-1 ifade eder. PD-1/PDL-1 etkileşimini baskılayan monoklonal antikorlar, geleneksel kemoterapinin genellikle başarısız olduğu bu tip tümörlerde T-hücre aktivasyonunu arttırarak etki eden oldukça etkili antikanser ilaçları olmuşlardır.

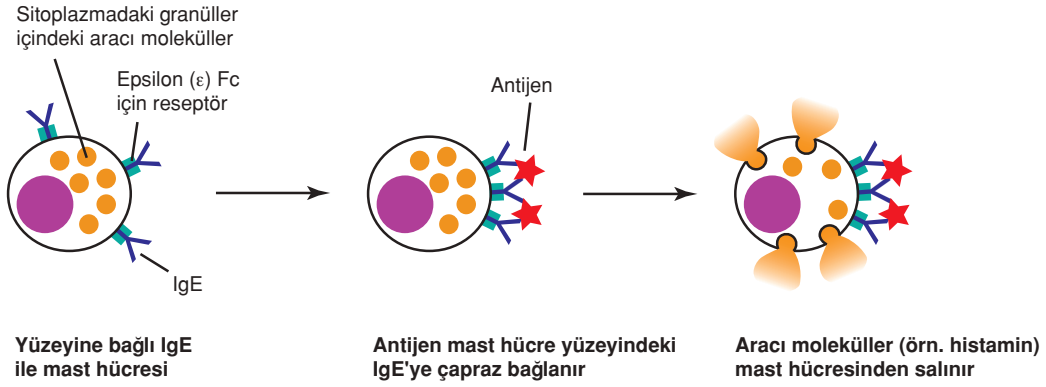
Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, CTLA-4- ve PD-1 uyarımını baskılayan ilaçların bağışıklık güçlendirici yararı, bazen otoimmünite nedeniyle olumsuz sonuçlara neden olabilir. Bu olayları anlamak için araştırmalar devam etmektedir. T-hücre aktivasyonunun gücünü bu şekilde değiştirmek, aşı geliştirme ve kanser tedavisinde daha ileri atılımları mümkün kılacaktır.



ŞEKİL 63-1 Kompleman sisteminin klasik ve alternatif yolları, okun ucundaki molekülün proteolitik bölünmesinin gerçekleştiğini gösterir; bir kompleksin üzerindeki çizgi o kompleksin enzimatik aktivitesi olduğunu gösterir. Tüm küçük parçaların "a" olarak, tüm büyük parçaların "b" olarak adlandırıldığına dikkat ediniz. Bu nedenle, C3 konvertaz, C4b,2b olarak gösterilir. Mannan bağlayan lektin ile ilişkili proteazların, C2'nin yanı sıra C4'ü de parçaladığına dikkat ediniz.

(2) **Lektin** yolunda, mannan-bağlayan lektin (MBL) (aynı zamanda mannoz-bağlayan lektin olarak da bilinir) **mannan** (bir şeker polimeri, mannoz) taşıyan mikrop-ların yüzeyine bağlanır. Bu, C2 ve C4 bileşenlerini parçalayan MBL ile ilişkili proteazları aktive eder ve klasik yolla birleşir (bkz. Şekil 63-1). Bu işlemin, antikora gerek duyulan adımı atlayarak, enfeksiyonun erken evresinde antikor oluşumundan önce koruyucu rol oynadığını unutmayınız.

(3) **Alternatif** yolda, birçok ilgisiz hücre yüzey maddeleri (örn. bakteriyel lipopolisakkaritler (endotoksin), mantar hücre duvarı ve viral zarf) faktör B ve C3 (H₂O)'ü bağlayarak süreci başlatabilir. Bu kompleks bir proteaz olan faktör D tarafından parçalanarak C3b ve Bb oluşur. Bu kompleks C3 konvertaz enzimi gibi davranır ve daha fazla C3b üretimine sebep olur. Lektin yolu gibi, alternatif yol da antikordan bağımsızdır ve bu nedenle antikor oluşmadan önce koruyucudur.



ŞEKİL 65-1 Ani (anafilaktik) aşırı duyarlılık. Antijen mast hücre yüzeyindeki IgE'ye çapraz bağlanır. Aracı moleküller, örneğin histamin, mast hücresinin sitoplazmasındaki granüllerden salınır.

ilaçlardır. Fıstık, kabuklu deniz ürünleri ve arı zehirindeki proteinler yan yana duran IgE'lere çapraz bağlanır ve mast hücreleri ve bazofillerden histamin ve diğer aracı moleküllerin salınımını tetiklerler. Penisilin gibi ilaçlar haptenlerdir ve yan yana IgE'lere çapraz bağlanmak için insan proteinlerine bağlanmaları gereklidir (bkz. bölüm 57).

Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonunun özellikle tıbbi personeli ilgilendiren bir örneği lateks eldiven giyilmesine bağlı olarak ortaya çıkan ve ürtiker, astım ve sistemik anafilaksi kliniği gelişebilen tablodur. Tablo 65-3'te ani aşırı duyarlılık reaksiyonlarının önemli klinik bulguları özetlenmektedir.

Bir kene tarafından ısırılan bazı insanlarda ilginç bir gıda alerjisi meydana gelir. Bu kişiler kırmızı et (sığır eti, domuz eti ve kuzu eti) yediklerinde ürtiker, nefes darlığı veya kusma gibi belirtiler yaşarlar. Bu sendroma "alfa-gal" adı verilir, çünkü kene tükürüğündeki bir digalaktozidin ısırık sırasındaki enjeksiyonundan kaynaklanır. Etkilenen kişide digalaktozit formuna karşı IgE antikorları bulunur. Bu antikorlar, kişi digalaktozit içeren kırmızı et yediğinde tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonunu tetikler. Belirtilerin oluşumu olağandışıdır, çünkü gıda alerjilerinin çoğu, alerjenin yutulmasından sonra dakikalar içinde oluşurken bu sendromda kırmızı etin yenmesinden 4-6 saat sonra ortaya çıkar.

Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tüm bulguları tek bir aracı molekül ile açıklanamaz. Bazı önemli aracı moleküller ve etkileri aşağıdaki gibidir.

(1) **Histamin**, doku mast hücreleri ve bazofillerdeki granüllerde önceden oluşturulmuş durumda depolanır. Salınımı, vazodilatasyon, kapiller geçirgenlikte artış ve düz kas kasılmasına neden olur. Klinik olarak alerjik rinit (saman nezlesi), ürtiker ve anjiyoödem oluşabilir. Akut anafilakside oldukça önemli olan bronkospazm, kısmen, histamin salınımının sonucudur. Antihistaminik ilaçlar histamin reseptör bölgelerini bloke eder ve alerjik rinitte kısmen etkili olabilir, ancak astımda etkili değildir (ileriki sayfalara bakınız).

(2) **Anafilaksin yavaş reaksiyon veren maddesi (Slow-reacting substance of anaphylaxis [SRS-A])**, önceden oluşturulmuş bir durumda olmayan ancak anafilaktik reaksiyonlar sırasında üretilen çeşitli **lökotrien**lerden oluşur. SRS-A etkisinin yavaş başlaması bu nedenledir. Lökotrienler, lipooksijenaz yolağı ile araşidonik asitten yapılırlar, artmış vasküler geçirgenliğe ve düz kas kasılmasına neden olurlar. Astımdaki bronkokonstrüksiyonun esas aracı moleküldür ve antihistaminiklerden etkilenmezler.

(3) **Anafilaksin eozinofil kemotaktik faktörü (Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis [ECF-A])**, mast hücresi granüllerinde hazır halde bulunan bir tetrapeptittir.

TABLO 65-3 Ani Aşırı Duyarlılıkların Önemli Klinik Özellikleri

Esas Etkilenen Organ	Hastalık	Esas bulgu	Tipik alerjenler	Alım yolu
Akciğer	Astım	Hırıltılı solunum, dispne, takipne	Polenler, ev tozu (toz akarlarının dışkıları), hayvan tüyü ve deri döküntüleri, birçok mesleki hava kaynaklı alerjenler	Solunum
Burun ve gözler	Rinit, konjonktivit, saman nezlesi	Burun akıntısı, gözlerde kaşıntı ve kızarıklık	Polenler	Mukoz membranlar ile temas
Deri	1. Egzema (atopik dermatit) 2. Ürtiker (kurdeşen)	Kaşıntılı veziküler lezyonlar Kaşıntılı büllöz lezyonlar	Belirsiz 1. Çeşitli yiyecekler 2. İlaçlar	Belirsiz Sindirim Çeşitli
İntestinal sistem	Eozinofilik özefajit	Kusma, disfaji, özefajiyal "halkalar"	Çeşitli gıdalar	Sindirim
Sistemik	Anafilaksi	Şok, hipotansiyon, hırıltılı solunum, ürtiker, asfiksi, kardiyak arrest	1. Böcek zehiri (örn. arı zehiri) 2. İlaçlar (örn. penisilin) 3. Besinler (örn. fıstık)	Sokma Çeşitli Sindirim

lerinde tropikal bölgelere seyahat bilgisi mevcuttur. Kutanöz miyaz en sık görülen formdur, ancak oküler, bağırsak, genitoüriner ve serebral formlar da oluşur.

Laboratuvar Tanısı

Larva tanımlanması istenmedikçe tanıda laboratuvarın yeri yoktur.

Tedavi

Tedavide en çok uygulanan yöntem larvanın cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Larva görülüyorsa, manuel olarak çıkarılabilir. Larva görülemiyorsa, merkezdeki delik vazelinle kaplanarak larvanın anoksik kalması ve böylelikle yüzeye hareket etmesi sağlanır.

Önleme

Özellikle tropikal bölgelerde sineklere maruziyet sınırlanmalıdır. Genel olarak alınacak önlemler kol ve bacakları kaplayan giysiler giymek, sivrisinek cibinlikleri ve sinek kovucuların kullanımınıdır.

3. Tahtakuruları

Cimex lectularius Amerika Birleşik Devletlerinde en çok bulunan tahtakurusudur. Oval, kahverengimsi bir gövdesi vardır ve yaklaşık 5 mm uzunluğundadır (Şekil 69-5). Tahtakuruları şiltelerde ve tahta yatakların çatlaklarında bulunurlar. Geceleri, uyuyan insanlardan beslenmek için kan emmek amacıyla dışarı çıkarlar. Tahtakurusu ısırığının başlıca belirtisi, böceğin tükürüğünde bulunan proteinelere karşı oluşan histamin-bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonunun oluşturduğu şiddetli kaşıntılı kızarıklıktır (Şekil 69-6). Bazı bireyler çok az reaksiyon gösterirler. Tahtakurusu ısırığının insan hastalığını bulaştırmadığı bilinmektedir. Kalamın (içinde demir oksit bulunan çinko oksit) losyonu kaşıntıyı azaltmak için kullanılabilir. Şilteler ve yataklar "malathion" veya "lindane" ile muamele edilerek arındırılabilir.



ŞEKİL 69-5 *Cimex lenticularis*—tahtakurusu. Deriden kan emmekte olan tahtakurusu. Kanatsız, kırmızımsı-kahverengi, ve yaklaşık 5 mm uzunluğundadır. [Kaynak: Public Health Image Library, (Halk Sağlığı Görüntü Kütüphanesi) Center for Disease Control and Prevention. (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)]



ŞEKİL 69-6 Tahtakurusu ısırığı—hastanın sırtında eritem ile çevrelenmiş ürtiker benzeri kızarıklıklar. [Goldsmith LA, Katz SL ve ark.'larının (editörler) izni ile: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8. baskı. New York: McGraw-Hill, 2012. Telif hakkı 2012 The McGraw-Hill Companies, Inc.]

ÖRÜMCEĞİMSİLER

1. Akarlar

Hastalık

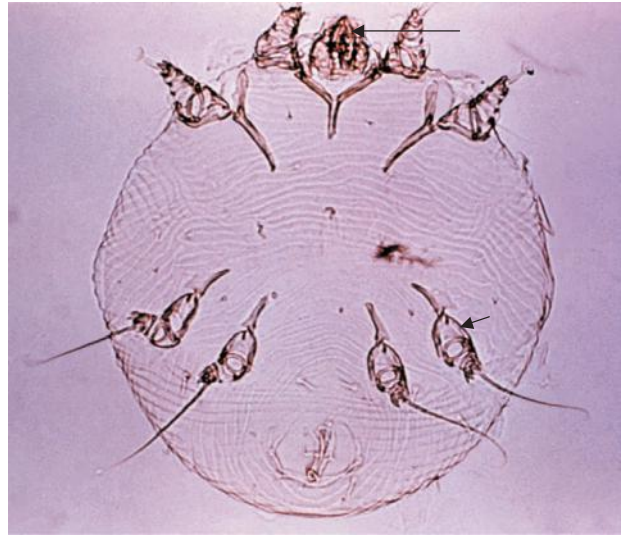
Uyuz "kaşıntı" akarı, *Sarcoptes scabiei*'ye bağlı olarak oluşur.

Önemli Özellikleri

Erişkin dişi *Sarcoptes* akarı, yaklaşık 0.4 mm uzunluğunda, yuvarlak gövdeli ve sekiz kısa bacaklıdır (Şekil 69-7). Tüm dünyada bulunur ve yerkürede yüz milyonlarca kişinin etkilendiği tahmin edilmektedir.

Bulaş

Yakın temas veya giysi gibi kontamine eşyalarla, özellikle hijyenik olmayan koşullarda (ör: evsizler arasında ve savaş zamanlarında) bulaşma gerçekleşir. İnsan patojenleri için vektör değildir.



ŞEKİL 69-7 *Sarcoptes scabiei*—"kaşıntı" akarı. Uzun ok ağız göstermektedir. Kısa ok sekiz bacadan birini göstermektedir. Fotoğraf karından görünüşü vermektedir.dür. [Kaynak: Public Health Image Library, Center for Disease Control and Prevention; Dünya Sağlık Örgütü tarafından bağışlanmıştır, Cenevre, İsviçre.]



ŞEKİL 74-1 Herpes simpleks virüs-2'nin neden olduğu genital herpes. Penis gövdesindeki vezikül grubuna dikkat ediniz. (Reproduced with permission from Wolff K, Johnson R, Saavedra A (eds). Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2013)

olsa da hastalıkların belirtileri birbirine benzeyebilir ve birden fazla hastalık tablosu aynı anda gözleniyor olabilir. Bu nedenle tanı testlerinin kullanılması mutlaka önerilir. İlk değerlendirmede şu testler mutlaka istenmelidir: HSV antijenleri için direkt floresan antikor (DFA) testi, HSV için viral kültür ya da ülser tabanından alınan örnekte HSV-DNA tespitine yönelik nükleik asit amplifikasyon



ŞEKİL 74-2 *Treponema pallidum* tarafından oluşturulan primer sifilis şankırı. (Reproduced with permission from Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019.)

yöntemleri ve serum örneğinde yapılan sifilis serolojisi testleri (örn. rapid plasma reagin, RPR). Çoğunlukla birçok patojenin birlikte bulaşı söz konusu olduğundan, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) de dâhil olmak üzere diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından da test yapılması önemlidir (Bakınız Tablo 74-1)

Tedavi

Genital herpes için seçilecek tedavi asiklovir ya da onun türevleri olan famsiklovir veya valasiklovirdir. Primer ve sekonder sifilis uzun etkili bir penisilin olan benzatin penisilin G ile tedavi edilir. Şankroid için tedavi seçeneği azitromisin iken lenfogramüloma venerum için doksisiklindir (Bakınız Tablo 74-1).

Ampirik tedaviye sıklıkla tanı testleri sonuçlanmadan önce başlanır. Çoğu cinsel yolla bulaşan enfeksiyonda, mümkün olduğunca tek doz ve gözetimli tedavi tercih edilir.

Korunma

Her ilişkide kondom kullanımı genital ülserlerin engellenmesinde önemlidir. Bazı olgularda, özellikle HSV enfeksiyonuna karşı primer korunma sağlanması için serolojik olarak uyumsuz olan çiftlerde, HSV negatif cinsel eşin asiklovir ya da türevlerinden biriyle tedavisi düşünülebilir. Bu ilaçlarla profilaksi özellikle immünsüpre, sık atak geçiren hastalarda HSV alevlenmelerinin önlenmesinde yararlı olabilir. Cinsel eşin bilgilendirilmesi ve tedavisi de önemli korunma stratejileri arasında yer alır. Genital ülser hastalığına neden olan mikroorganizmaların hiçbirisine karşı aşı yoktur.

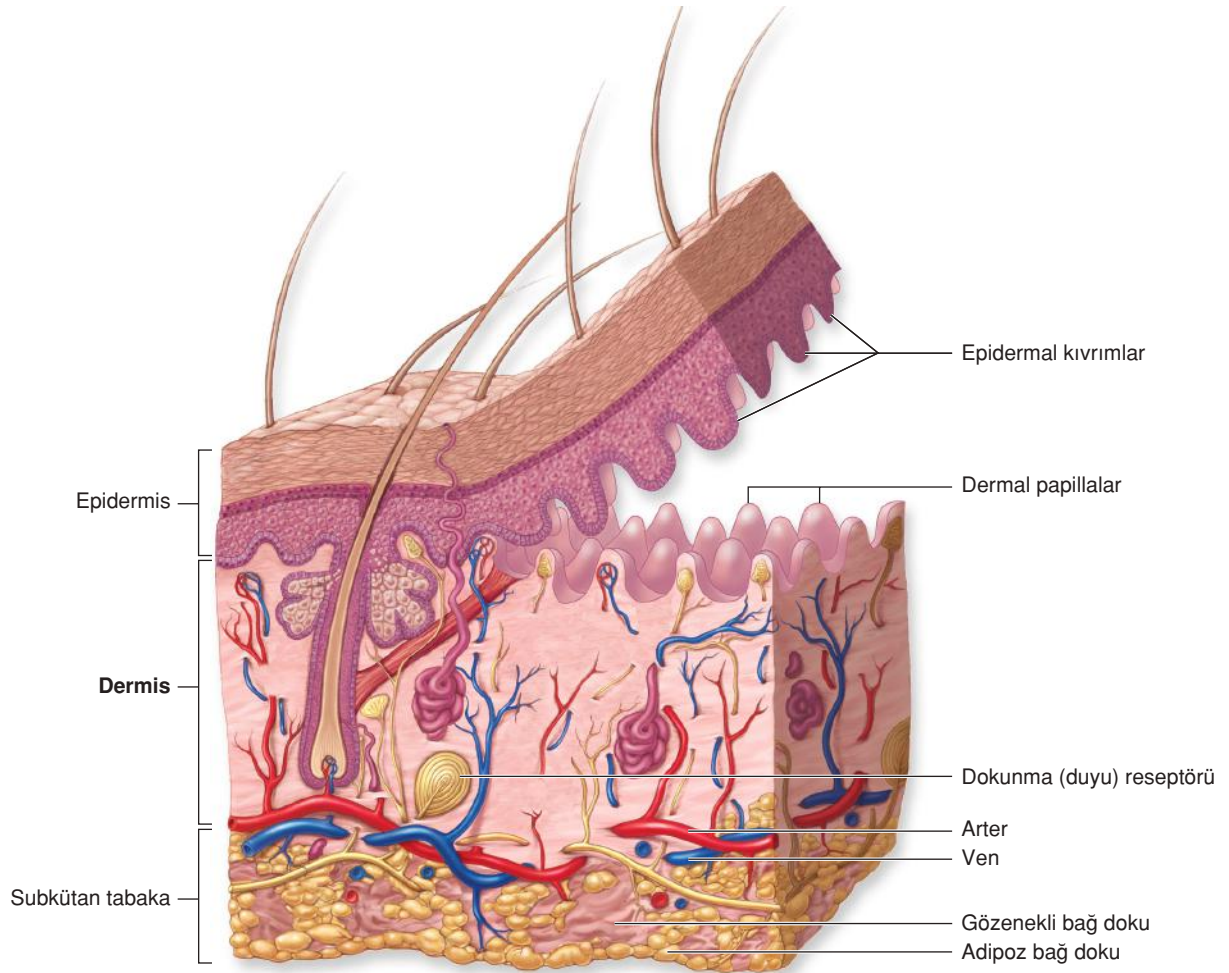
VAJİNİT VE BAKTERİYEL VAJİNOZİS

Tanım

Vajinit, vajenin akıntı, kaşıntı ve ağrı ile sonuçlanan enfeksiyonudur. Bu semptomlara en sık neden olan üç hastalık; kandidiyaz, trikomoniyaz ve bakteriyel vajinozdu. Nonenfeksiyöz nedenler arasında liken planus ve bazı ilaçlar (örn. oral kontraseptifler) yer alır. Vajinal akıntının hem vajinit hem de servistte oluşabileceğini unutmamak gerekir. Vajinal semptomlar çok yaygındır ve her yıl bu nedenle sağlık kurumlarına milyonlarca başvuru yapılır.

Patofizyoloji

Vajenin normal florasını, özellikle de laktobasilleri inhibe eden antibiyotiklerin kullanımı *Candida* vajinitine yakınlığı artırır. *Candida*, birçok kadında normal floranın bir üyesidir. Bakteriyel vajinozun patofizyolojisi tam olarak bilinmese de cinsel yolla bulaşan bir hastalık olduğu düşünülmemektedir. BV vajinal mikrobiyomun disbiyozisi olarak düşünülebilir. Laktobasiller sağlıklı vajende baskın mikroorganizmalardır, ancak diğer bakteriler (daha sonra "Patojenler" bölümüne bakınız) disbiyotik vajende baskındır. Öte yandan trikomoniyaz, cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır.



ŞEKİL 77-1 Cilt ve subkutan dokunun tabakaları. Sebase bezlere (mor renkli iplikler) ve kılların çıktığı kıl folliküllerine dikkat ediniz. (Reproduced with permission from Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology: Text & Atlas*. 13th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2013.)



ŞEKİL 77-2 Klasik nonbüllöz impetigo. Burun ve ağız çevresindeki "bal-rengi" kabuklu lezyonlara 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 Education; 2009.)



ŞEKİL 77-3 Büllöz impetigo. Büllöz lezyona (ok) dikkat ediniz. (Reproduced with permission from Ma OJ, Cline DM, Tintinalli JE, et al. *Emergency Medicine Manual*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2004.)

oküler bulgu iritistir. *Mycobacterium tuberculosis* ve *Toxocara canis* de üveite neden olur.

Tanı

Tanı genellikle klinik olarak konur. Ön kamaradan numune alınabilir ve aköz sıvı PZR testiyle analiz edilebilir. Vitreus-tan numune almak daha zordur ve sadece belirli durumlarda yapılır. Sifilitik üveit şüphesinde, yaşlı hastalarda VDRL testinde yalancı negatiflik olabileceğinden, VDRL ile birlikte spesifik treponemal bir test de yapılmalıdır.

Tedavi

HSV'nin neden olduğu anterior üveitin tedavisinde, oral asiklovire ek olarak topikal kortikosteroidler kullanılır. VZV veya HSV'nin neden olduğu ARN'nin tedavisinde yüksek doz intravenöz asiklovir kullanılır. İntravitreal enjeksiyon gerekebilir. CMV'nin neden olduğu posterior üveitin tedavisinde intravenöz gansiklovir kullanılır. *Toxoplasma*'nın neden olduğu posterior üveitin tedavisi oral pirimetamin (ek olarak folinik asit) ve sülfadiazine sistemik kortikosteroidlerin eklenmesi ile yapılır.

Korunma

Oral asiklovir, HSV üveitinin tekrarlarını önlemede etkilidir. Üveitin sık görülen nedenlerine karşı etkin bir aşı yoktur.

ENDOFTALMİT

Tanım

Endoftalmit, aköz hümör veya vitröz hümörü veya her ikisini de içeren, gözün iç kısmının enfeksiyondur. Genellikle bakteri veya mantarlar etkindir.

Patofizyoloji

Endoftalmit, travma veya göz cerrahisini takiben ekzojen olarak ya da endokardit gibi sistemik bir enfeksiyondan hematojen yayılım ile endojen olarak ortaya çıkar. Katarakt ameliyatı veya göze yapılan enjeksiyonlar önemli ekzojen nedenlerdir.

Klinik Bulgular

Ana belirtiler, akut başlangıçlı göz ağrısı ve görmede azalmadır. Aköz hümörde cerahat (beyaz kan hücreleri) birikimi olan hipopiyon sıklıkla görülür.

Patojenler

Katarakt cerrahisi sonrası endoftalmit ve enjeksiyon endoftalmitinin en sık nedeni *Staphylococcus epidermidis*'tir. Eksternal post travmatik endoftalmitin en yaygın bakteriyel nedenleri *S. epidermidis* ve *Bacillus cereus*'tur. İki küf, *Aspergillus* ve *Fusarium* da eksternal post travmatik endoftalmitin önemli nedenleridir. *Candida* endoftalmiti genellikle sistemik bir enfeksiyondan hematojen yayılım sonucu oluşur.

Tanı

Aköz hümör veya vitröz hümör aspiratlarındaki bakteriyel etkeni belirlemek için Gram boyama ve kültür yapılır. Benzer şekilde, mantarları tanımlamak için mantar boyaları ve kültür yapılır. MALDI-TOF yöntemi de kullanılabilir. Sistemik enfeksiyondan hematojen yayılımın olduğu vakalarda etken mikroorganizmayı saptamak için kan kültürü de alınmalıdır.

Tedavi

Endoftalmit tedavisinde intravitreal antibiyotikler kullanılır. Sistemik antibiyotikler, hematojen yolla göze yayılan enfeksiyonları (metastatik enfeksiyonlar) tedavi etmek için kullanılır. Vitrektomi gerekebilir.

Korunma

Endoftalmitin sık nedenlerine karşı etkin bir aşı yoktur.

GÖZ KAPAKLARI VE LAKRİMAL KESE ENFEKSİYONLARI

Hordeolum (Arpacık)

Hordeolum, göz kapağının yağ bezlerinin lokalize bir enfeksiyondur. Genellikle arpacık olarak bilinir. Hastalar tipik olarak göz kapağının kirpiklere yakın kısmında fokal ağrı, şişlik ve eritem ile başvururlar (Şekil 80–9'a bakınız.). Ağrılı bir püstül görülebilir. En sık neden *S. aureus*'tur. Tedavi, ılık kompres ve topikal basitrasin veya eritromisin merhemi ile yapılır.

Şalazyon

Şalazyon görünüşte arpacığı andırır, ancak bir enfeksiyon değildir. Meibomian bezi sekresyonlarının blokajına karşı gelişen bir yanıttır. Göz kapağının tarsus kısmında ağrısız, küçük, bezelye büyüklüğünde bir nodüldür. Tedavide sık sık kompresler genellikle yeterlidir, ancak insizyonla biri-



ŞEKİL 80–9 Hordeolum (Arpacık). Ok, alt göz kapağındaki fokal enflamasyonu işaret etmektedir. (Reproduced with permission from Knoop KJ, Stack LB, Storrow AB, et al. *The Atlas of Emergency Medicine*. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016. Photo contributor: Frank Birinyi, MD.)

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ VE İMMÜNOLOJİNİN EN GÜNCEL DERLEMESİ İLE TIBBİ MİKROBİYOLOJİ DERS VE YETERLİK SINAVLARINDA BAŞARILI OLUN

“Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji” kitabı, akademik ve meslek hayatınızda başarılı olmanız için bilmeniz gerekli tüm bilgileri kapsamlı bir şekilde özetlemektedir. Kitap; bakteriyoloji, viroloji, mikoloji, parazitoloji ve immünolojinin temel ve klinik özelliklerini kapsamakta ayrıca önemli enfeksiyon hastalıklarını da organ/sistem yaklaşımı ile ele almaktadır. Metinlerle birlikte; renkli resimler, tablolar ve şekiller, soru ve cevaplar ile klinik olgu özetlerinin bir arada bulunduğu zengin içeriği ile mikrobiyoloji ve immünolojinin, enfeksiyon hastalıkları alanında uygulanmasına yönelik uzmanlık kazandıracak bir rehber niteliğindedir.

USMLE Çalışmaları için Önemli Araçlar

- Her türlü öğrenim hedefi ve eğitim yöntemini destekleyen içerik
- USMLE hazırlığı ve tıbbi mikrobiyoloji derslerine yönelik içerik
- USMLE benzeri 650 pratik soru
- USMLE'ye hazırlanmanız için bir tam USMLE sınavı
- Soruları yanıtlamada yararlanacağınız önemli temel bilimler incileri
- Klinik tanıda temel bilimlerin önemini vurgulayan 50 klinik olgu
- Tıbbi önemli organizmaların kısa özetleri
- Her bölümün sonunda yanıtlarıyla beraber kendini sına soruları
- Enfeksiyon hastalıklarında görülen lezyonlar gibi önemli klinik bulgulara ait renkli resimler
- Bakterilerin Gram boyamaları, virüslerin elektron mikroskopik görüntüleri ve mantar, protozoan ve solucanları tanımlayan mikroskopik görüntüleri
- Organ /sistem yaklaşımı ile yazılmış enfeksiyon hastalıklarına ilişkin bölümler

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESE



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&Faks: (0216) 546 03 47



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

