



# FARMASÖTİK MİKROBİYOLOJİ

Doç. Dr. Müjde Eryılmaz

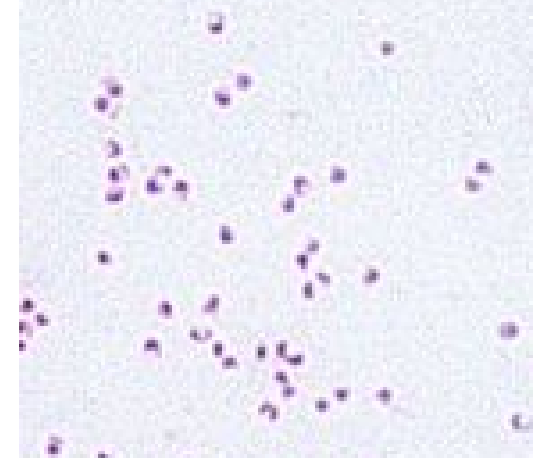
# Gram Negatif Bakteriler

- *Pasteurella multocida*
- *Legionella pneumophila*
- *Campylobacter jejuni*
- *Helicobacter pylori*
- *Bordetella pertussis*



## *Pasteurella multocida*

- Gram-negatif, küçük, hareketsiz, spor oluşturmeyen, bipolar boyanan, kokobasil
- Fakültatif anaerob, 37 °C'de ürerler.
- Pek çok memeli ve kanatlı hayvanın solunum yollarında normal flora elemanı olarak bulunur.
- Genellikle evcil hayvanlar (kedi, köpek, kuş, tavşan vs.) tarafından oluşturulan ısırıklar ya da çizikler sonucu insanlarda zoonotik enfeksiyona neden olurlar. Bakteriler mukozalardan girip, kana yayılıp, çeşitli organlara yerleşir, çoğalırlar.



# *Pasteurella multocida*

- Yumuşak doku enfeksiyonundan bakteriyemi, pnömoni, endokardit ve menenjitte kadar çok çeşitli enfeksiyonlara neden olabilirler.



Kedi ısırması sonucu  
oluşan enfeksiyon



Hindawi  
Case Reports in Infectious Diseases  
Volume 2017, Article ID 2527980, 4 pages  
<https://doi.org/10.1155/2017/2527980>



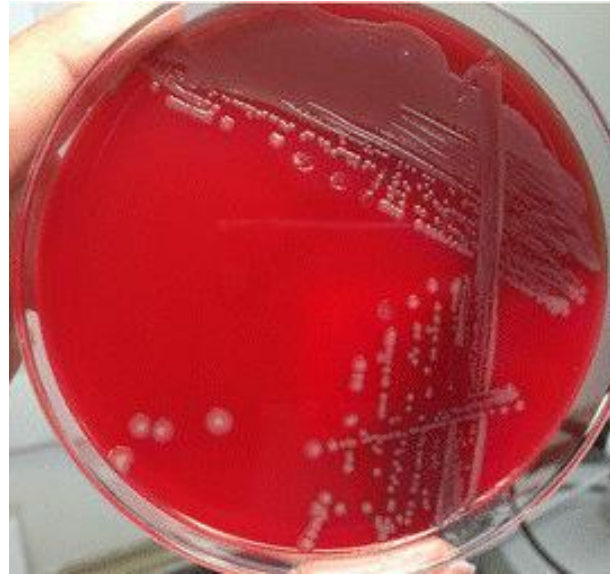
*Case Report*

**Sepsis by *Pasteurella multocida* in an Elderly Immunocompetent Patient after a Cat Bite**

Lara Caserza,<sup>1</sup> Gabriella Piatti,<sup>2,3</sup> Aldo Bonaventura,<sup>1</sup> Luca Liberale,<sup>1,4</sup> Federico Carbone,<sup>1</sup> Franco Dallegri,<sup>1,2</sup> Luciano Ottonello,<sup>1,2</sup> Giulia Gustinetti,<sup>5</sup> Valerio Del Bono,<sup>2,5</sup> and Fabrizio Montecucco<sup>1,2,6</sup>

## *Pasteurella multocida*

- Kültür ve Gram boyamada gram negatif bipolar basillerin görülmesi tanıyı destekler.
- Tedavisinde penisilin kullanılabilir. Amoksisilin-klavulanik asit, sefuroksim veya doksisisiklin tedavide kullanılabilecek seçenekler arasındadır.



## *Legionella*

- Çomak şeklinde, kirpikleri aracılığı ile hareket edebilen, farklı oksijen koşullarında ve hücre içinde yaşamaya uyumlu, spor oluşturmeyen, Gram negatif bakterilerdir.
- Geniş sıcaklık ve pH aralıklarında yaşayabilirler.
- Optimal üreme sıcaklığı 35°C'dir. Ancak 25-42°C gibi geniş bir sıcaklık aralığında üreyebilir.
- Güç ürerler. Üremek için özel gereksinimlere ihtiyaç duyarlar. Buffered-Charcoal-Yeast Extract Agar (demir tuzları, L-sistein,  $\alpha$ -ketoglutarat gibi gelişme faktörleri içerir)



## *Legionella pneumophila*

- İlk olarak 1976 yılında Philadelphia'da bir otelde Amerikan Lejyonerlerinin toplantısına katılanlarda ortaya çıkan bir salgın (221 kişinin rahatsızlanıp-34 kişinin ölümüne yol açan) sonucu keşfedilmiştir.



- Salgından etkilenenlerin anısına Lejyoner hastalığı olarak ve keşfedilen yeni bakteri de *Legionella pneumophila* olarak adlandırılmıştır.

## ***Legionella pneumophila***

- Legionella cinsi bakterilerinin neden olduğu enfeksiyonların tümü **Lejyonelloz** olarak adlandırılır. Etiyolojik etken sıklıkla (%90) ***Legionella pneumophila***'dır.
- Başlıca üç tür hastalığa neden olurlar
  - soğuk algınlığı benzeri hastalık gibi seyreden **Pontiac Ateşı**
  - pnömoni ile seyreden **Lejyoner Hastalığı**
  - solunum sisteminden diğer organ/sistemlere yayılımın gözleendiği **Ekstrapulmoner Sendromlar**



## *Legionella pneumophila*

- **Pontiac AteŖi**'nde inkübasyon süresi 24-48 saat arasında olup vakalarda pnömoni gözlenmez.



- En belirgin özelliği yüksek ateŖtir; halsizlik, kas-eklem ağrıları, baş ağrısı ve bazen boğaz ağrısı gibi genel enfeksiyon bulguları görülür.
- Akciğer grafileri normal olarak değerlendirilir ve genellikle vakalar bir hafta iđerisinde tedavisiz düzelir.

## *Legionella pneumophila*

- **Lejyoner hastalığı**'nın inkübasyon dönemi 2-10 gündür. Ilımlı bir alt solunum yolu enfeksiyonundan komaya kadar değişik ağırlıkta klinik görünümle ortaya çıkabilir.



- Hastalık yüksek ateş ( $>38.5^{\circ}\text{C}$ ), baş ağrısı ve diğer genel enfeksiyon bulguları ile başlar, akciğer tutulumu ile pnömoni gelişir. Kuru öksürük ve solunum güçlüğüne göğüs ağrısı eşlik edebilir.
- Pnömoni hızla her iki akciğere yayılabilir ve diğer organların da tutulduğu sistemik bir enfeksiyona ilerleyebilir.

## ***Legionella pneumophila***

- Olgular genellikle semptomların başlamasından sonraki 2-6 gün içinde hastaneye başvurur ve klinik tablo hastanın yatırılmasını ve solunum desteği verilmesini gerektirecek ölçüde ciddi olabilir.
- Olguların %50'sinde mental değişiklikler veya nörolojik bulgular, 1/3'ünde ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem şikayetleri görülebilir.
- Lejyoner hastalığında temel patolojik olaylar akciğerlerde ortaya çıkar ve hastalığın seyrini kişinin immün durumu belirler.

## *Legionella pneumophila*

- Lejyoner hastalığının **toplum-kaynaklı** ve **hastane-kaynaklı (nozokomiyal)** olmak üzere iki önemli epidemiyolojik formu vardır. Toplum-kaynaklı vakalarda mortalite hızı %10-20 arasında iken, hastane-kaynaklı vakalarda %40'a çıkabilmektedir.
- Lejyoner hastalığı diğer pnömonilerden klinik ve radyolojik olarak ayırt edilemediğinden, vakalara sıklıkla ampirik tedavi verilmektedir. Bu durum tanı konuluncaya kadar vakit kaybedilmesine ve ölüm oranının artmasına yol açmaktadır.
- Kesin tanı mikrobiyolojik inceleme ile konmaktadır. (kültür, Direkt Floresan Antikor (DFA) testi, PCR )

## ***Legionella pneumophila***

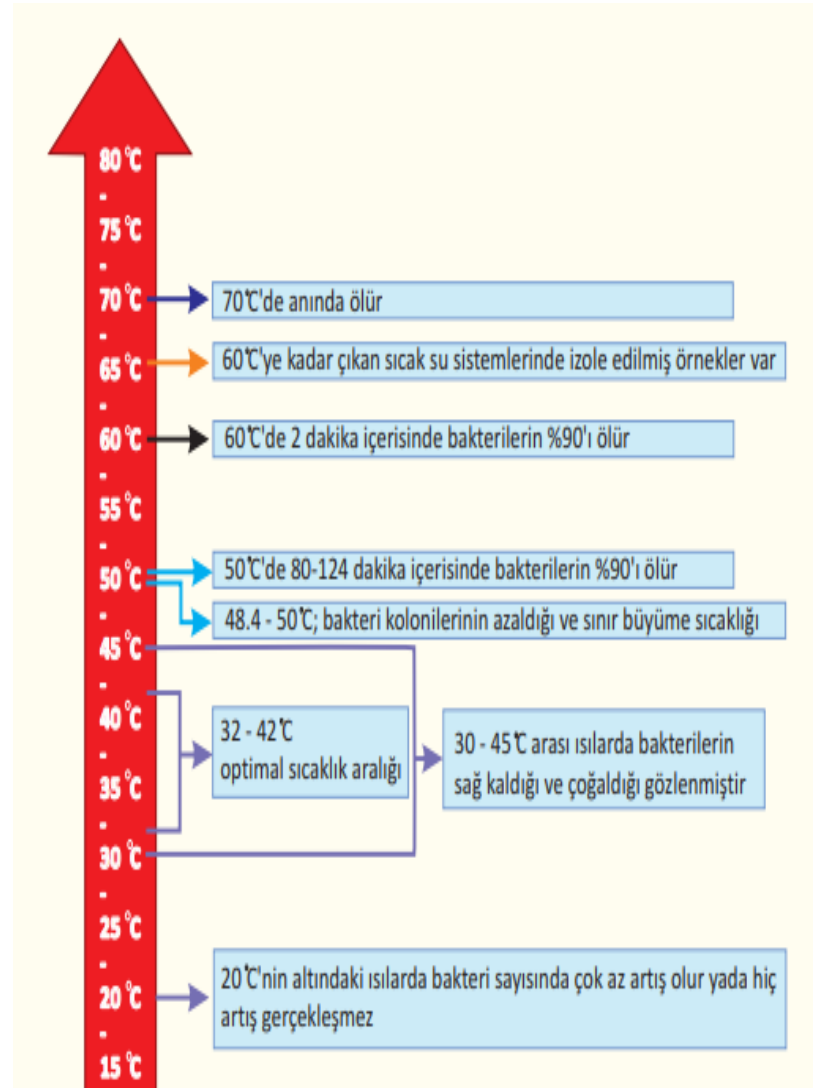
- **Extrapulmoner sendrom**'lu vakalarda klinik tablo genellikle ağırdır. Pnömoni tanısının yanında nörolojik, kardiyak ve gastrointestinal semptomlar ön planda gözlenir
- Yapılan çeşitli çalışmalarda patojen bakterinin özellikle immun baskılanmış kişilerde sistemik olarak yayıldığı gösterilmiştir.
- Kalpte myokardit, perikardit ve endokardite yol açtığı; diğer doku ve organlarda sinüzit, sellülit, pankreatit, peritonit, pyelonefrit, ensefalomyelit ve meningoensefalite neden olduğu gösterilmiştir.

## *Legionella pneumophila*

- Hastalık etkeni *Legionella* spp. göller, akarsular gibi doğal su kaynaklarından, şehir su şebekelerine, bina su tesisatlarına, klima sistemlerine geçip yerleşerek, çoğalabilir.
- Bulaşma kontamine suların bulunduğu çeşitli gereçlerden (duş başlıkları, solunum terapi gereçleri, oda nemlendiricileri vb.) kaynaklanan **aerosollerin solunum yoluyla alınması** ile gerçekleşir.
- Bakterinin su sisteminden duyarlı bireye ulaşması sonucunda hastalık gelişir.

# Legionella pneumophila

- Diğer önemli bulaş yolu, **Legionella** içeren suyun **aspirasyonu** ya da orofarinkse yerleşmiş bakterinin solunum yollarına geçmesidir.
- Kişiden kişiye bulaş gözlenmemekle birlikte çevresel bir kaynaktan yayılarak salgın oluşturma potansiyeli nedeniyle halk sağlığı açısından önemlidir.



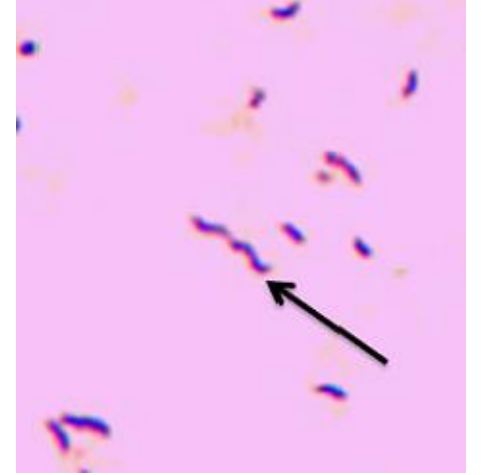
## ***Legionella pneumophila***

- Hastalık tek vaka ya da salgınlar şeklinde ortaya çıkabilir.
- Lejyoner hastalığı ülkemizde bildirim zorunlu hastalıklar arasında yer almakta olup hastalığın kontrolü amacıyla özel bir program yürütülmektedir.
- Aşısı yoktur.
- Lejyoner hastalığının tedavisinde genellikle florokinolon (veya rifampisin) ve makrolid sınıfı antibiyotikler (eritromisin, azitromisin, klaritromisin) 2-3 hafta süre ile kullanılır.



# *Campylobacter*

- Spiral ve s harfi şeklinde, ince ve uzun bir yapıya sahip gram negatif çomaklardır.
- Hareketli, spor oluşturmeyen, %5-10 CO<sub>2</sub>'li mikroaerofilik ortamda iyi ürerler.
- *Campylobacter* türleri, çeşitli evcil ve yabani hayvanların normal bağırsak florasında bulunmakta ve bu hayvanlarda enterik enfeksiyonlar ve genital sistem enfeksiyonlarına neden olmaktadır.



<https://www.biobltd.com.tr/tag/campylobacter/>

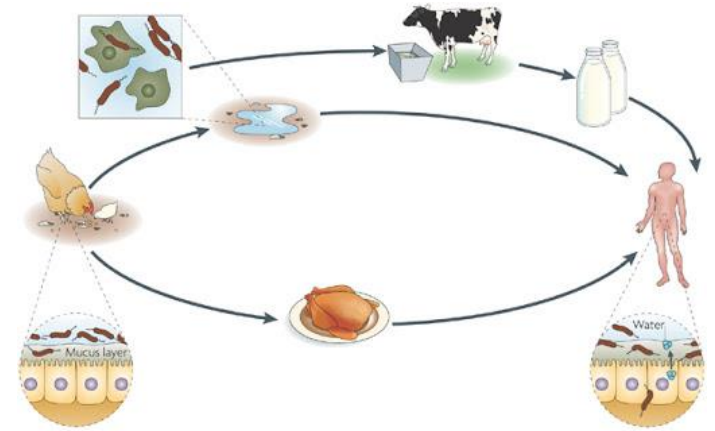
Mushi, Martha & Paterno, Laurent & Tappe, Dennis & Deogratus, Anna & Seni, Jeremiah & Moremi, Nyambura & Mirambo, Mariam & Mshana, Stephen & Mushi, Martha. (2014). Evaluation of detection methods for *Campylobacter* infections among under-fives in Mwanza City, Tanzania. Pan African Medical Journal. 19. 10.11604/pamj.2014.19.392.4242.

## ***Campylobacter***

- Termofilik *Campylobacter* türleri olarak bilinen ***C. jejuni***, ***C. coli***, ***C. lari*** ve ***C. upsaliensis*** optimal  $42\pm 1$  °C'de ürerler.
- *C. jejuni*, *C. coli* ve *C. lari* türleri insan ve hayvanlarda bakteriyel enterik enfeksiyonların en sık rastlanan etkenleri arasındadır.
- Kanatlı hayvanlardan en sık izole edilen tür *Campylobacter jejuni*'dir.

# Campylobacter

- **Kampilobakteriyozis**, hayvanlar ve hayvansal gıdalardan insanlara geçen zoonotik bir hastalık olup, insanlarda en sık görülen gastrointestinal infeksiyonlar arasında yer alır.
- Çiğ veya az pişmiş kümes hayvanlarının yenmesi ve bunlara temas etmiş yiyeceklerin tüketilmesi ile bulaşır. Aynı zamanda deniz ürünleri, et, çiğ süt, kontamine su gibi yiyecek ve içeceklerin tüketilmesi ile de bulaşı söz konusudur.



Nature Reviews | Microbiology

## ***Campylobacter jejuni***

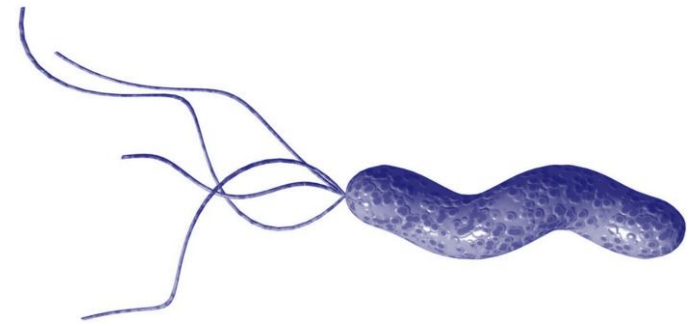
- İnkübasyon periyodu 2-5 gün kadardır.
- Kanlı diyare (ishal), yüksek ateş, karın ağrısı ile seyreden enterokolit (bağırsak iltihabı) oluşturur. Bulantı ve kusma ishale eşlik edebilir. Semptomlar yaklaşık bir hafta sürer.
- Bazı vakalarda irritabl bağırsak sendromu, geçici felç ve artrit gibi komplikasyonlar görülebilir.
- Bağışıklık sistemi zayıf olan kişilerde etken bazen kan dolaşımına yayılır ve yaşamı tehdit eden infeksiyonlara neden olur.

## ***Campylobacter jejuni***

- Dışkıda, dokularda veya vücut sıvılarında bakterilerin tespiti tanıda önemlidir. Tanı kültür veya PCR ile konabilir.
- Hastanın su ve elektrolit kaybının karşılanması dışında genellikle ilaç tedavisi gerekmemektedir.
- İnvaziv vakalarda (bakterilerin bağırsak mukozası hücrelerine yayıldığı ve dokulara zarar verdiği) ve taşıyıcılık durumunda antimikrobiyal tedavi önerilmektedir.
- 5-7 gün süreli antibiyotik tedavisi uygulanır. Eritromisin birinci tedavi seçeneğidir.

## *Helicobacter pylori*

1982 yılında Avustralyalı tıp doktoru Barry Marshall mide ülserinin nedeninin *Helicobacter pylori* olduğunu göstermek için kendisini denek yaparak bu bakterinin kültürünü yutmuş ve akut gastrite *Helicobacter pylori*'nin neden olduğunu kendi üzerinde göstermiştir.



## *Helicobacter pylori*

Kendisiyle birlikte Patolog arkadaşı Robin Warren takip ettikleri neredeyse bütün gastrit, ülser ve mide kanseri hastalarının midesinde bu bakteriye rastlamışlardı.



Bu kadar asidik bir ortamda bir bakterinin yaşayamayacağı düşüncesiyle bilim dünyası bu açıklamaya şüphe ile yaklaşmıştır.

Warren ve Marshall dan önce insan midesinin steril olduğuna inanılırdı

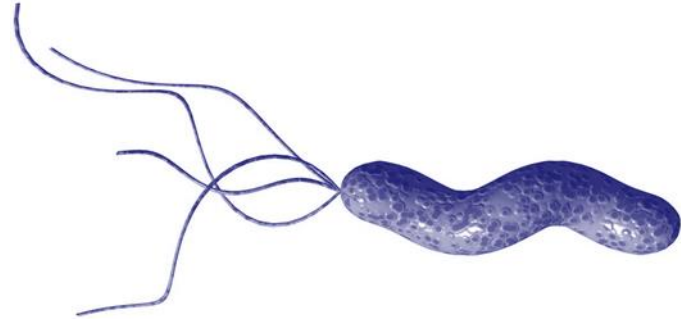


2005 yılında bu buluşlarından dolayı Nobel Tıp ve Fizyoloji Ödülünü almışlardır



## *Helicobacter pylori*

- Gram negatif
- Spiral şekilli
- Hareketli (5-7 terminal flagella)
- Mikroaerofilik
- Oksidaz ve katalaz pozitif
- Çok kuvvetli bir üreaz aktivitesi var





## *Helicobacter pylori*

- Oral yoldan alınan bakteri gastrik lümene girer.
- *Helicobacter pylori*'nin konak mide mukozasına girdiği andan, mide epitel hücrelerinde enfeksiyon oluşturuncaya kadar geçen bir yaşam stratejisi bulunmakta olup gastrit, duodonal ülser, mide kanseri ve mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomasında major patojen olduğu bildirilmektedir.

## ***Helicobacter pylori***

- Mide lümeni asit bir pH'ya sahiptir. *H. pylori* burada ancak birkaç dakika canlılığını koruyabilir. En kısa sürede yaşayabileceği pH'da olan mukus tabakasına ulaşması gereklidir.
- Sülfatlanmış polisakkaritlerden oluşan mukus tabakası mide asidinden protonların difüzyonuna olanak tanımakta ve tampon görevi ile mukoza hücrelerini asitten korumaktadır. Bakteriler hızlı hareketi ve üreaz enzimi sayesinde bu tabakaya ulaşır.

## *Helicobacter pylori*

Mide epitel hücrelerinden bikarbonat ve üre salınmaktadır. Üreaz enzimi ile bu üreyi parçalayarak amonyak oluşturur ve böylece bakterinin yaşayabileceği pH'yı sağlar.

Bakteri üreaz aktivitesi sonucu oluşturduğu amonyak ile gastrik asiti nötralize eder.

## ***Helicobacter pylori***

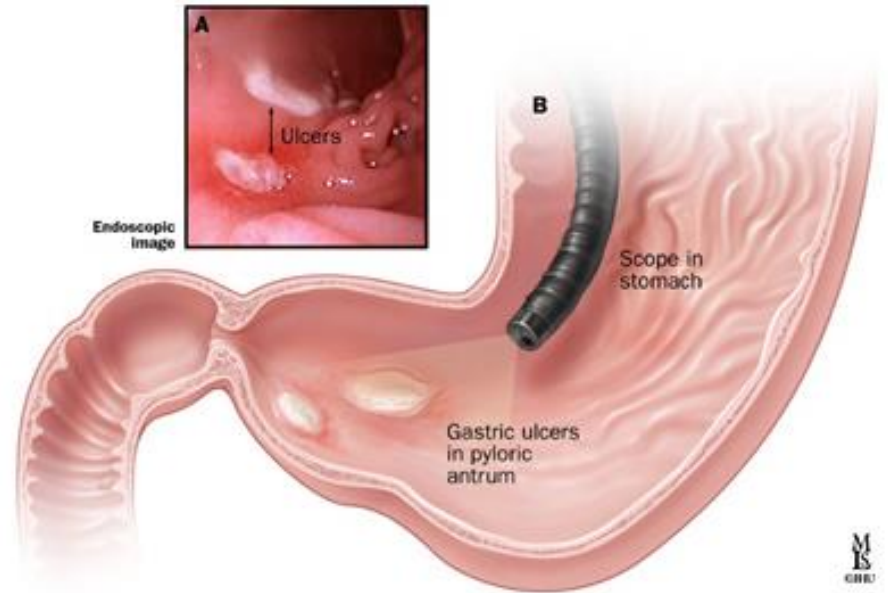
- *H. pylori*; polar flagellası, musinaz ve fosfolipaz enzimleri sayesinde mukus tabakasının geçerek çeşitli adezinleri ile epitele tutunur.
- Aynı zamanda asit inhibitör proteinleri ile, parietal hücrelerin asit salgılamasını engeller.
- Hücreye tutunma sonucu gönderdiği sinyaller ile hücrenin proenflamatuar sitokinler salgılamasına neden olur.
- Sitokinlerin etkisiyle bölgeye gelen enflamatuar hücrelerin içeriğini boşaltması sonucu mide epiteli hasar görür. Olaya bakteri tarafından salgılanan diğer toksinler de karışır.

# *Helicobacter pylori*

H.pylori enfeksiyonu çeşitli invaziv ve noninvaziv yöntemlerle teşhis edilebilir.

## **İnvaziv testler;**

- **kültür, histoloji** ya da **hızlı üreaz testi** ile gösterilebilen gastrik örneklerle (genellikle mukoza biyopsilerine) dayanır.



# *Helicobacter pylori*

## Noninvaziv testler;

- kan, idrar, feçes, tükürük veya nefes gibi klinik örnekler gerektirir. Bu örneklerde enfeksiyon; seroloji, üre nefes testi yada dışkı antijen testi ile gösterilebilir.



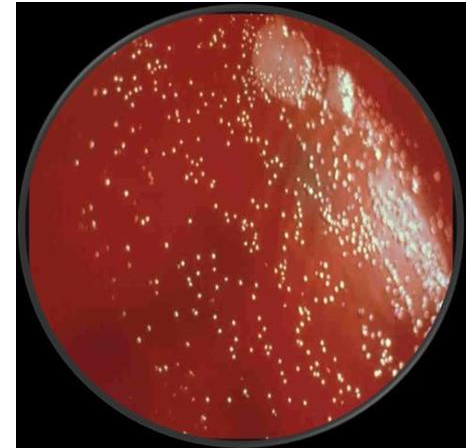
# *Helicobacter pylori*

## **Mikroskopi:**

- Gram boyama, giemsa, akridin oranj, histokimyasal boyalar

## **Kültür :**

- selektif besiyerlerinde (Skirrow, antibiyotik katkılı BHI agar )
- mikroaerofilik ortamda
- 37 °C de 3-6 günde, 1-2 mm çapında saydam koloniler



[https://www.researchgate.net/figure/The-typical-appearance-of-H-pylori-colonies-on-a-Colombia-blood-agar-plate-Colonies-are\\_fig6\\_303607604](https://www.researchgate.net/figure/The-typical-appearance-of-H-pylori-colonies-on-a-Colombia-blood-agar-plate-Colonies-are_fig6_303607604)

## *Helicobacter pylori*

### **Hızlı üreaz aktivitesi :**

Erken ve ön tanı için kullanılır.

Gastrik biyopsi örneği; içinde pH indikatörü bulunan üreli besiyeri içine koyulur , bir saatten daha kısa sürede üreaz aktivitesine bağlı olarak oluşan renk değişimi gözlenmektedir.

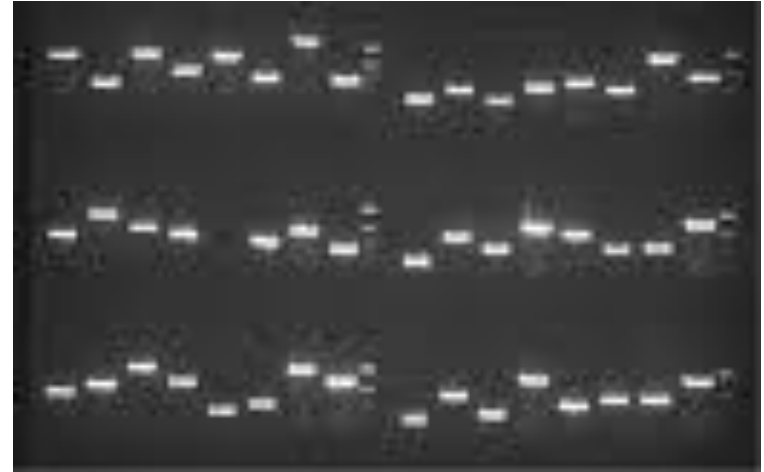
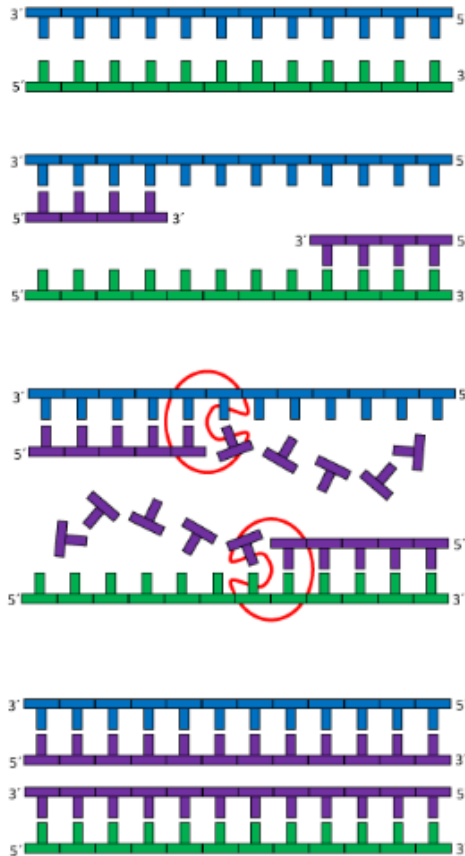




# *Helicobacter pylori*

## PCR:

Gastrik biyopsi örneklerinde, *H.pylori* DNA'sı PCR ile çoğaltılabilir.



# *Helicobacter pylori*

Yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık, etnik köken, eğitim seviyesi ve sanitasyon gibi, *H. pylori*'nin insidans ve prevalansına etki eden başka faktörler de bildirilmektedir.

## **Risk faktörleri**

- Sigara içmek
- İlaçlar (steroid türevi ilaçlar ile yüksek doz, uzun süreli tedavi)
- Stres
- Sosyo ekonomik durum
- Aşırı baharatlı besinler
- Alkol, kafein
- Ailevi ülser öyküsü

## **Prevalans**

tüm olgularının sayısını

## **İnsidans**

yeni olgularının sayısını



## *Helicobacter pylori*

### **Bulaş yolları:**

- Gastro-oral yolla
  - Oral-fekal yolla
  - Oral-oral yolla
- 
- **vertikal bulaş:** aynı aile içinde meydana gelen bulaş
  - **horizontal bulaş:** aile dışındaki-çevredeki diğer kişiler arasında meydana gelen bulaş

## ***Helicobacter pylori***

### ***H. pylori*'nin Standart Üçlü Tedavisi:**

- **bizmut bileşigi veya proton pompa inhibitörü** (lansoprazol 30 mg günde iki defa veya omeprazol 20 mg günde iki defa)
- **klaritromisin 1000 mg** (2 eşit dozda)
- **amoksisilin 2000 mg** (2 eşit dozda)
- Tedavi süresi 14 gündür.
- Tedaviden 4–6 hafta sonra dışkı antijen testi veya üre nefes testi ile tedavinin başarılı olup olmadığı değerlendirilir

## ***Bordetella pertussis***

Bordet ve Gengou tarafından (1906) boğmacalı çocukların balgamlarından izole edilerek *Bordetella pertussis* olarak isimlendirilmiştir.

- Hareketsiz, sporsuz, aerob, fimbriyalı gram negatif küçük basillerdir.
- Genellikle tekli nadiren ikili kokobasiller halinde görülürler.
- Kutupsal boyanma özelliği gösterirler.



## ***Bordetella pertussis***

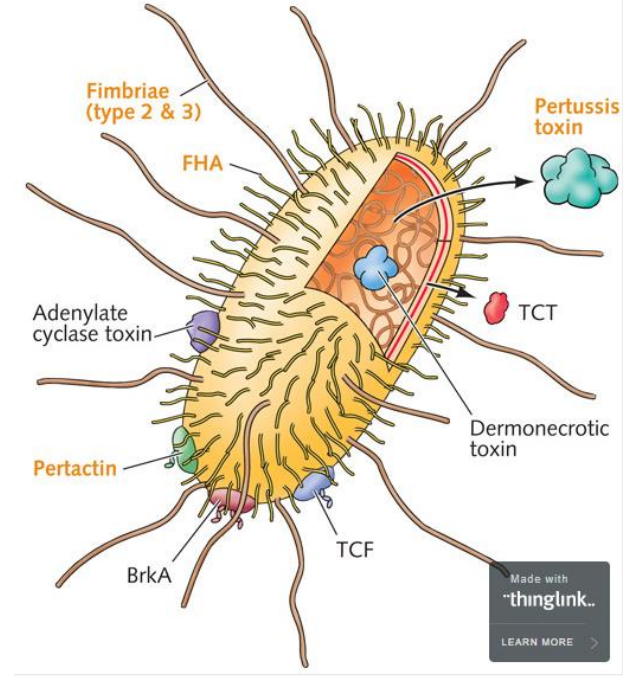
- İlk izolasyonda üretilmesi güçtür. Bordet-Gengou besiyerinde ürer.
- İlk ekimde 3-4 günde ürer.
- S tipinde inci tanesi gibi koloniler yapar



[https://www.researchgate.net/figure/Bpertussis-on-BG-medium\\_fig2\\_236269814/](https://www.researchgate.net/figure/Bpertussis-on-BG-medium_fig2_236269814/)  
<https://cientificasenna.com/producto/bordet-gengou-con-peptona/>

# *Bordetella pertussis*

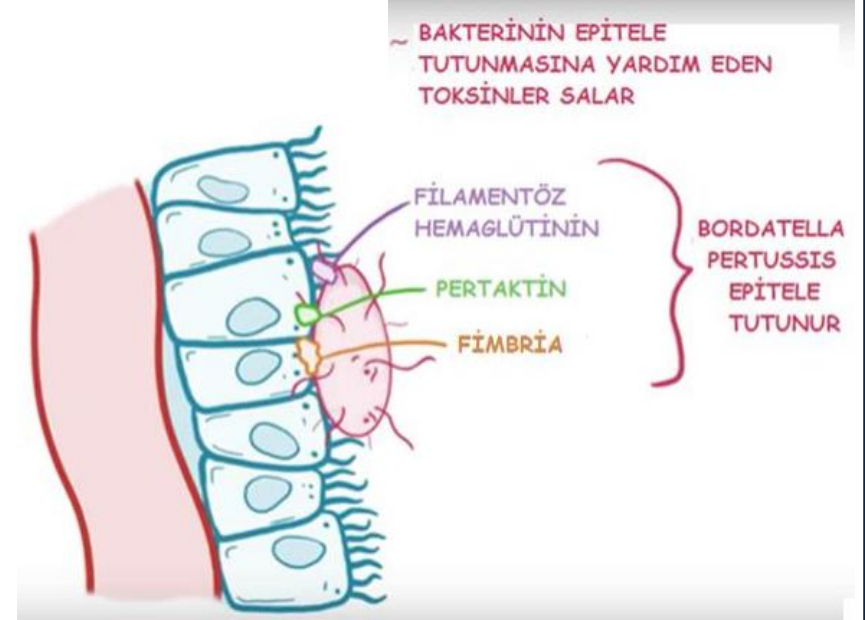
- *Bordetella pertussis*, boğmaca hastalığının etkenidir. Boğmaca, kontrol edilemeyen, nefes almayı zorlaştıran şiddetli öksürük ile karakterize bir hastalıktır.



- Boğmaca, her yaş grubundaki bireyi etkileyen, çocukluk çağında ve 5 yaşından küçük çocuklarda ağır seyreden akut, bulaşıcı bir solunum yolu hastalığıdır.
- Tek konak insandır.

## *Bordetella pertussis*

- Hastalık üst solunum yolu ile vücuda alınır (öksürük damlacıklarında bulunan bakteri inhalasyon yoluyla bulaşır ve bronş siliyer epitel hücrelerinde kolonize olur).

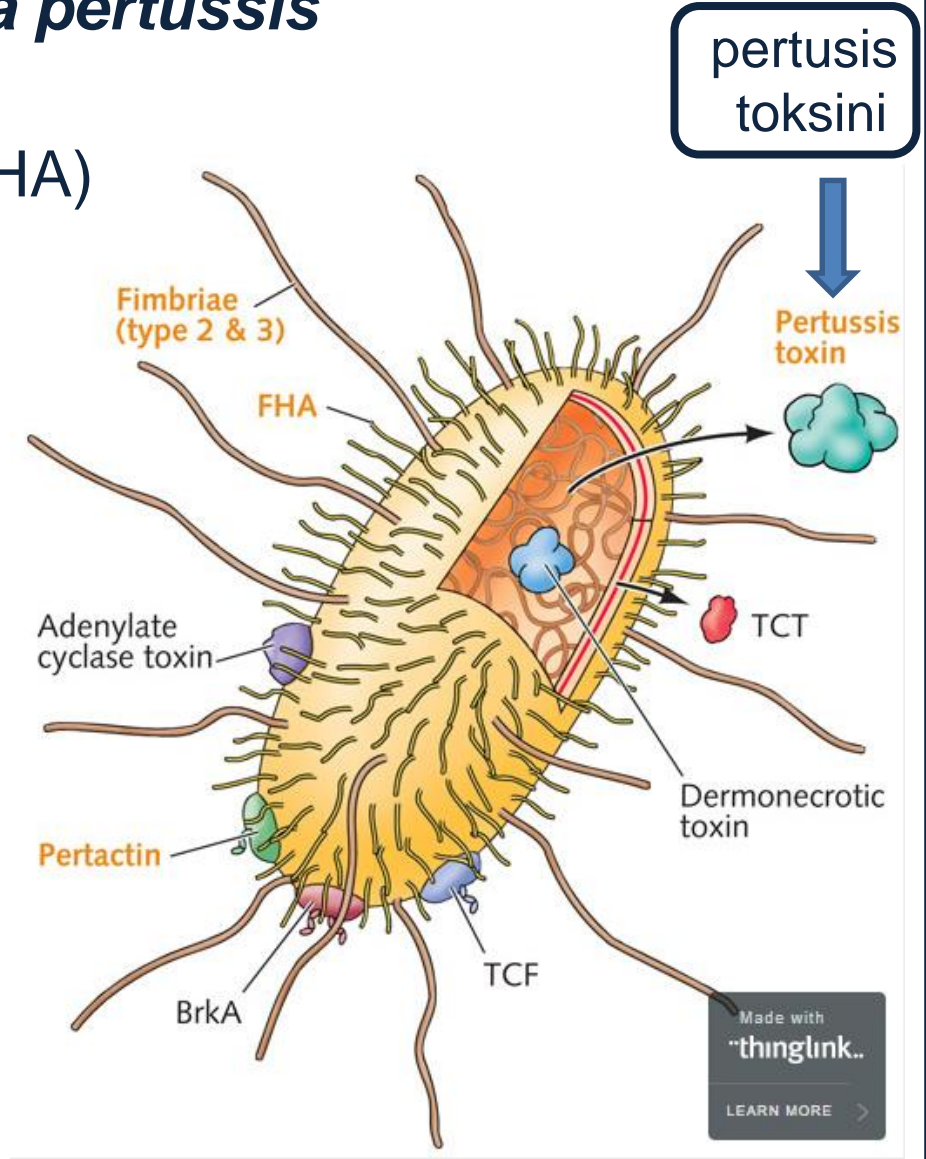


- Antijenik yapısında bulunan faktörlerin etkisiyle, lökositoz, trakeye yapışma, hemolitik etki gibi özelliklerle hastalığın oluşmasını sağlar.



# *Bordetella pertussis*

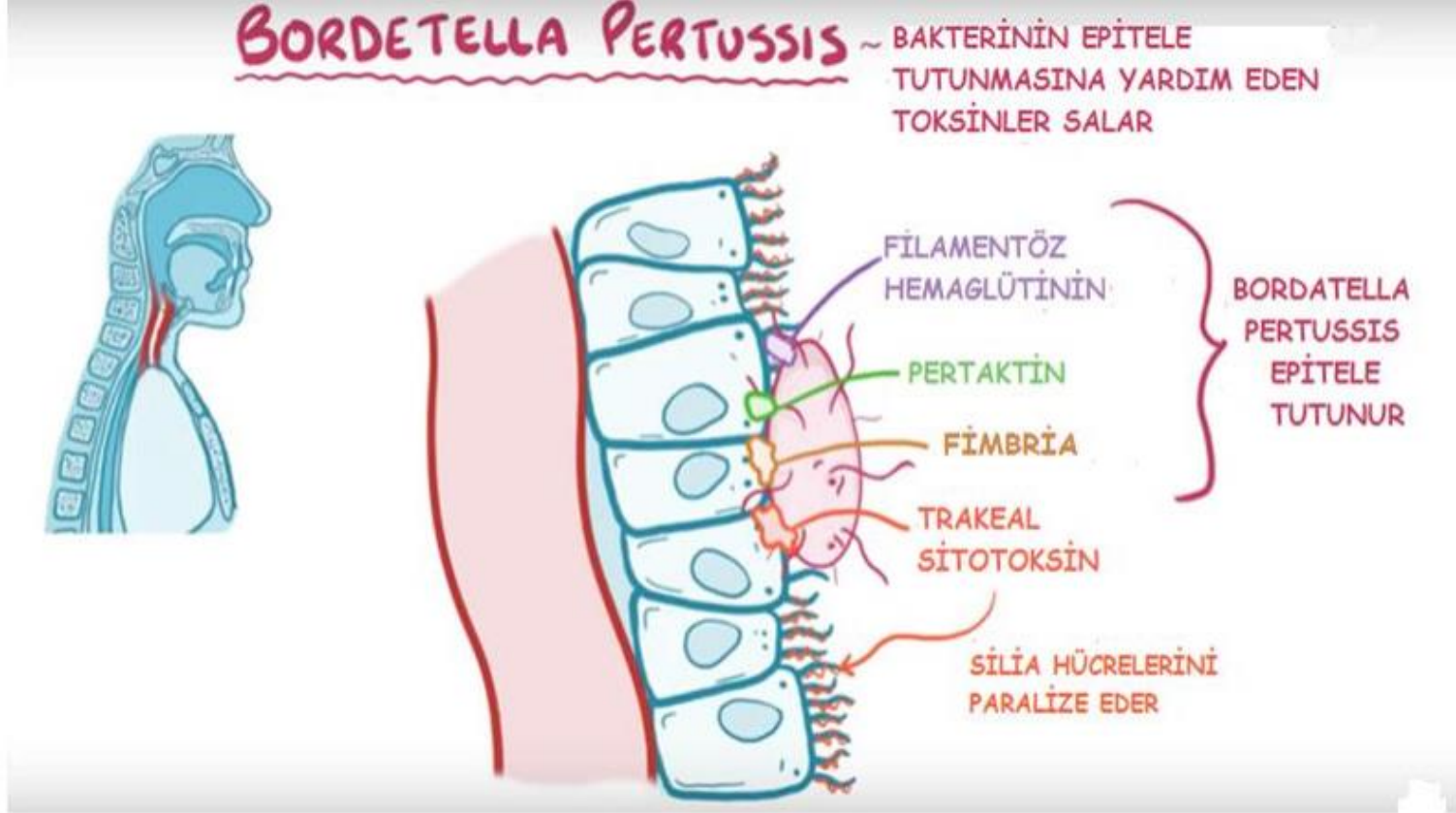
- Filemantöz hemaglutinin (FHA)
- Fimbria
- Pertaktin
- Aglutinojenler
- Pertussis toksin (PT)
- Adenilat siklaz toksin
- Trekeal sitotoksin
- Dermonekrotik toksin



<https://www.thinglink.com/scene/855205309965139971>

<https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2018/05/Bo%C4%9Fmaca-Ali-Acar.pdf>

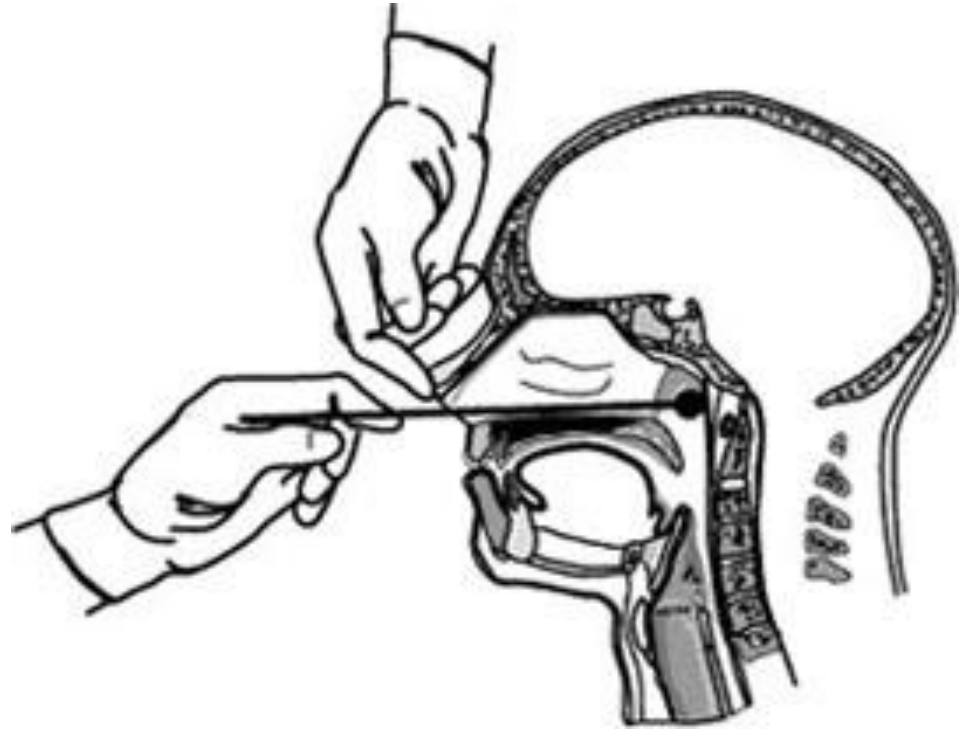
# Bordetella pertussis



1-3 haftalık kuluçka döneminden sonra **nezle, spazmodik öksürük** ve **iyileşme dönemlerini** takip ederek sonlanır.

## ***Bordetella pertussis***

Boğmaca hastalığında özellikle nezle döneminde tanı zor konulur. Bu dönemde nazofarinks sürüntüsü alınmalıdır. Spazmodik öksürük döneminde ise öksürük damlacıkları tanıda kullanılabilir.



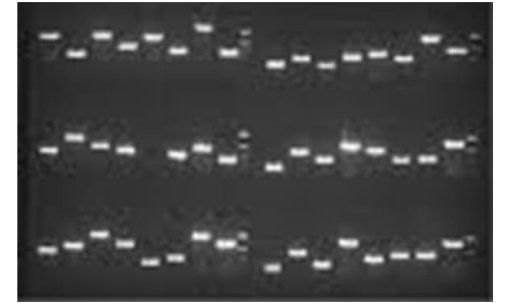
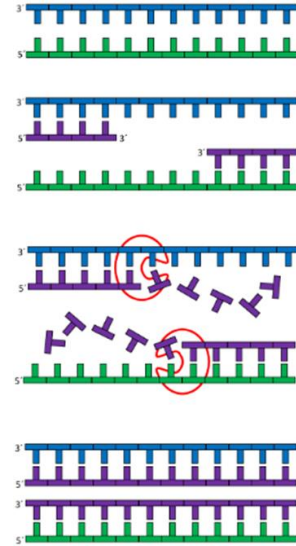
## ***Bordetella pertussis***

- Bunun için Bordet-Gengou besiyerine hasta öksürtülür böylece besiyerine damlacıklar yapışır.
- Aynı besiyerine nazofarinks sürüntüsü ekilerek incelenir. Besiyerinde 37 °C 'da 2-3 gün sonra küçük koloniler halinde üreme gözlenir.



# *Bordetella pertussis*

- Oluşan koloniler; özgül antiserumlarla aglütinasyon, Gram boyama ve immunfloresans yöntemle incelenerek identifikasyon yapılır.
- Bakterinin klinik örneklerden PCR ile tespiti ya da pertusis toksinine karşı serumda IgG antikorlarının aranması ile serolojik olarak tanı konulabilir.



# *Bordetella pertussis*

**Tablo 5. Boğmaca enfeksiyonunda antibiyotik tedavisi.**

	<b>Eritromisin</b>	<b>Azitromisin</b>
Doz	50 mg/kg/gün Max 2 gr/gün	10-12 mg/kg/gün 1. gün 10 mg/kg/gün 2-5. gün 5 mg/kg/gün Max 500 mg/gün
Doz sayısı	4 doz	Tek doz
Süre	14 gün	5 gün
	<b>Klaritromisin</b>	<b>TMP_SMX</b>
Doz	15-20 mg/kg/gün Max 1 gr/gün	8 mg/kg/gün (TMP) 40 mg/kg/gün (SMX) Max 1 gr/gün
Doz sayısı	2 doz	2 doz
Süre	7 gün	14 gün

## ***Bordetella pertussis***

- Hastalıktan korunmanın tek yolu aşılamaadır
- Boğmaca aşısı 2.-4.-6. ve 18. aylarda bebelere uygulanır.

### **Beşli karma aşı**

**(Difteri+Boğmaca+Tetanoz+Çocuk Felci+Hemofilus İnfluenza B)**

- İlkokul 1.sınıf öğrencilerine uygulanan bir doz daha mevcuttur. Bu 4'lü karma aşı (Difteri+Boğmaca+Tetanoz+Çocuk Felci) şeklinde yapılır.