

Mycobacteriaceae

Sınıflandırılması

Alem: Bakteriler

Sınıf: Actinobacteria

Takım: Actinomycetales

Aile: Mycobacteriaceae

Cins: *Mycobacterium*

Mycobacterium cinsi yapısı

- Hareketsiz, **sporsuz**, kapsülsüz, zorunlu aerop, çomak
- Hücre duvarında bol miktarda mikolik asit (lipid) içeren
- Aside ve alkalilere (canlılık bakımından) dirençli
- Bölünme süreleri 15-20 saat, yavaş üreyen (7 günden çok)**
- Zor boyanan (boyaların uzun süre tutulması veya ısı ile uygulanması halinde bir defa boyandıktan sonra boyalarını asit ve alkol karşısında kolay bırakmaz)

Yapısı

- 0.2-0.6 μ m eninde, 1-10 μ m boyunda
- Sitoplazma, plazma membranı ve bunları çevreleyen lipidlerce zengin bir hücre duvarı.

Lipitler;

- Gram negatif bakterilerde hücre duvarınının %3
- Gram pozitif bakterilerde %0.5
- Mikobakterilerde hücre duvar ağırlığınının %60'ını oluşturur.

Mycobacterium hücre duvar yapısı

Plazma membranının üstünde yer alan en iç tabaka **peptidoglikan**. (NAMA yerine N-glikolilmuramik asit)

Peptidoglikana bitişik olan tabaka **arabinogalaktan**;

Hücre duvarının %35'idir.

Major polisakarittir.

Arabinogalaktan, arabinoz ve galaktozdan oluşan dallı bir polisakarit.

Peptidoglikan tabakaya fosfodiester bağlarıyla bağlı.

Arabinogalaktanların yan zincirlerine **mikolik asitler*** kovalent bağlarla bağlı.

En dış tabakada **peptidoglikolipidler** veya **fenolik glikolipidlerden** oluşmuştur ve mikozidler adını alır.

Mikobakteriler hücre duvarında bulunan yüksek orandaki lipidler nedeniyle zor boyanırlar ve bu lipidler mikobakterilerin

- ☺ Kuruluğa,
 - ☺ Asit ve alkalilere,
 - ☺ Germisidlere,
 - ☺ Alkole (**boyanma bakımından dirençli, canlılık bakımından değil!!**),
- karşı direnç göstermelerini sağlar.

Gram boyama yöntemiyle güç boyanmaları da bu yüksek orandaki lipid miktarına bağlıdır. Bu nedenle mikobakterilerin Gram özelliklerinden bahsedilmez.

Mycobacterium cinsi, bir kısmı saprofit bir kısmı zorunlu parazit 70 civarında tür içerir. Bakteriyolojik özellikleri ve DNA benzerlikleri yönünden birbirleriyle yakın ilişkili türler «kompleks» olarak isimlendirilmiştir.

Mycobacterium tuberculosis
kompleksi

Bu kompleks dışındakiler;

- Pseudotüberküloz basilleri
- Atipik mikobakteriler
- Non-tüberküloz mikobakteriler (NTM)
- **Tüberküloz dışındaki mikobakteriler**
(Mycobacteria other than tubercle bacilli= MOTT) gibi isimler alır.

Mycobacterium tuberculosis

Türkiye'de tüberkülozun başlıca etkeni

- Pigmentsiz, hareketsiz, kapsülsüz, sporsuz basil, 37°C'de, R koloni, esas kaynağı insandır
- Bakteriyolojik boyalarla kolay boyanmazlar (Hidrofobik karakter gösteren hücre çeperi!!!)
Ehrlich Ziehl Neelsen Yöntemi ile boyanırlar- **asidorezistan (aside dirençli) bakteriler**
- Ortalama 18 saatte bir sayıları iki katına çıkar. Üremenin bu kadar yavaş olmasından ötürü klinik örneklerden hazırlanan kültürlerin negatif rapor vermeden önce 6-8 hafta bekletilmesi zorunludur.
- Gliserinli buyyonda (eugonik üreme) yumurtalı besiyerlerinde iyi ürerler. (Löwenstein- Jensen besiyeri gibi.)
- Zorunlu aropturlar. Bu durum *M. tuberculosis*'ın neden akciğer üst lobu ve böbrek gibi ileri derecede oksijenlenen dokulara yerleştiğini açıklar.

Tüberküloz nasıl bulaşır?

- Öksürük, hapşırma, ve konuşma gibi derin solunum hareketleri ile basil yüklü damlacıklar; çevre havasına dağılır ve buharlaşarak daha küçük partiküller haline geçer ve damlacık çekirdeklerin sağlam kişiler tarafından solunum yoluyla alınması ile hastalık bulaşır.

PATOGENEZ

Tüberküloz basili üst solunum yolundan akciğere ulaştıktan sonra alveolar makrofajlar tarafından fagosite edilir. Bu evrede vücuda giren tüberküloz basili az, immun sistem güçlü ise basil fagosite edildikten sonra öldürülür.

Eğer basil çok immun sistem zayıfsa, basil makrofajlar içinde çoğalır. Enfekte makrofajlar parçalandıktan sonra açığa çıkan basiller yeni makrofajlar tarafından fagosite edilir.

Makrofajların içinde basillerin çoğalmasıyla, makrofajların tekrar parçalanması ve tekrar makrofajları infekte etmesiyle devam eder.

***Primer tüberküloz:** *Mycobacterium tuberculosis* infeksiyonunun başlangıcında, çoğunlukla akciğerin orta ve alt bölümleri tutulur. Odak genellikle tektir.

Solunum yoluyla alınan basiller konağın immun sist. kaçır, lenf nodüllerinde inflamasyon oluşturur, **primer odak** oluşur.

Aktif tüberküloz: Primer infeksiyonun ilerlemesi ya da sessiz bir infeksiyonun reaktivasyonu sonucu oluşur.

a) Primer İnfeksiyonun İlerlemesi: Eğer *M. tuberculosis*, primer infeksiyon bölgesinde kontrol altına alınmazsa, ilerlemesi söz konusudur. Akciğer parankiminde lezyon söz konusudur.

b) Endojen veya Ekzojen İnfeksiyonun Reaktivasyonu: Primer infeksiyondan 20 yıl ve daha uzun süre sonra *M. tuberculosis*'e karşı oluşmuş bağışık direncin bozulması sonucunda olur.

c)Yaygın (Miliyer) Tüberküloz: Bir nekrotik tüberkül bir kan damarında erozyona yol açıp, bakterinin hematogen yolla yayılımına neden olur. Sonuçta tüm organ sistemlerinde infeksiyon gelişir. Bu tüberküloz tipinde mortalite oranı yüksektir.

Klinik Bulgular

Öksürük, hemoptezi (kan tükürme), öğleden sonra yükselen ateş, gece terlemesi (baş ve boyun), bitkinlik, iştahsızlık, kilo kaybı

Tanı-Tedavi

- Kesin tanı= bakteriyolojik tanı
- Dünya Sağlık Örgütü Tüberküloz Ekspertler Komitesi raporunda «aktif tüberküloz (akciğer)» vakası **balgamın yayma preparatında basil bulunan hasta** olarak tanımlar.
- Balgamın ya da patolojik materyalin yayma preparatlarda ve kültürde incelenmesi ile kesinlik kazanır.

Mikroskopik Tanı:

Balgam ya da patolojik materyal hiçbir işleme tabi tutulmadan lama yayılır ve doğrudan boyanarak basil araştırılır- Direkt preparat

Balgam ya da patolojik materyal işlenerek homojenize edilir ve boyanarak basil araştırılır- teksif yöntemi (esas kültür için önemlidir)

Her iki teknikte **boyamada Ehrlich Ziehl Neelsen** yöntemi uygulanır.

Kinyaun yöntemi

Auramin-Rodamin yöntemi

Tüberküloz kültürü:

Tüberküloz basili yavaş ürer. Balgam ya da patolojik materyalin izolasyonunda farklı organik besiyerleri kullanılır. (PPD için sentetik-yarı sentetik besiyerleri)

-Löwenstein Jensen besiyeri

-Middlebrook besiyeri

TEDAVİDE

**Primer
Enf.da**

İzoniazid
Rifampisin
Ethambutol
Pirazinamid
Streptomisin

Para-aminosalisilik asit
Etionamid
Florokinolonlar
Sikloserin
Kanamisin
Rifabutin

Sekonder Enf.da

Tedavi başlangıç ve idame dönemi olarak ayrılır.

Başlangıç döneminde standart 4 antibiyotik, idame döneminde ise en az iki antibiyotik kullanılmalıdır.

Türkiye’de

Rifampisin+İsoniazid+Pirazinamid*+Streptomisin

International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD)

Rifampisin+İsoniazid+Pirazinamid*

*Pirazinamid ilk iki aylık tedavi süresince uygulanır

Başlangıç dönemi	<p>Hızlı çoğalan basillerin temizlendiği dönemdir. Bu dönemde dört ilaç (nüks ve tedaviyi terkten dönenlerde 5 ilaç) kullanılır. Bakterisidal aktivite ve direnç gelişimini önleyici aktivite söz konusudur. Genellikle yeni olgularda 2 ay, nüks ve terkten dönen olgularda 3 ay sürer.</p> <p>Bu dönemde tedavi bırakılırsa, tedavi başarısızlığı olabilir ve ilaç direnci gelişme olasılığı yüksektir.</p>
İdame dönemi	<p>Bu dönemde sterilizasyon gerçekleştirilir. Yani, zaman zaman aktivasyon gösteren, aralıklı çoğalan basiller temizlenir. Yeni olgularda genellikle 4 ay sürer. Nüks ve terkten dönen olgularda 5 ay sürer.</p> <p>Bu dönemde tedavi terkedilirse, nüks görülebilir ve genellikle basil ilaçlara duyarlıdır.</p>

BCG Aşısı

Bacille Calmette-Guérin

1908 yılında Fransa Pasteur Enstitüsü'nde Calmette ve Guérin adında iki bilim adamı aşiyı geliştirmişlerdir.

İnfekte bir sığırdan izole edilen *Mycobacterium bovis*, gliserinli sığır eti, safra sıvısı ve patatesten oluşturulan bir besiyerinde kültüre edilerek, 13 yıl süreyle, üçer haftalık periyotlarla toplam 231 kez pasajlanarak hastalık yapma yetisini kaybetmiş, canlı-attenüe suş tüberküloz aşısı (BCG) olarak insanda kullanılmaya başlamış.

Bu suş hala uluslararası referans suşu olarak kabul edilir.

Günümüzde çoğaltılma teknikleri farklı olan Glakxo, Japon, Kopenhag ve Fransız Pasteur suşları kullanılmaktadır.

Aşı Uygulanması

- Doğumdan hemen sonra, en geç bir ay içinde tek doz intradermal (ID) yolla yapılır.
- 2. aydan sonraki aylarda tüberkülin deri testi yapılmakta, test sonuçları negatif bulunan çocuklar aşılanmaktadır.
- Erişkin yaşta aşının koruyuculuğu düşüktür.
- Diğer aşılarla aynı dönemde uygulanmasında hiçbir sakınca yoktur.

Aşı Uygulanması-2

- BCG aşısının konjenital immun yetmezliği,
- Semptomatik HIV enfeksiyonu,
- Lösemi – lenfoması olan hastalar,
- Gebelerde **kullanılmaması** gerektiği belirtilmektedir.

Mantoux testi

- Ön kolun ön kısmının temizlenmiş derisine intradermal olarak 0,1 cc uygun konsantrasyonunda PPD enjeksiyonu yapılır. Standart miktar 5 ünedir.
- Allerjik kişilerde 48-72 saat sonra enjeksiyon yerinde kızartı, şişlik ve ödem görülür.
- Oluşan eritemin o kadar değeri olmayıp, asıl ölçülecek bölge orta kısımdaki ödem ve sertliktir.
 - 10 mm veya daha fazla bir sertlik alanı kesin olarak olumlu,
 - 6-9 mm'lik bir reaksiyon hafif olumlu olarak değer taşır.
 - 6 mm'den azsa test başka yerden tekrarlanmalıdır.
- Az bir kızartı veya hiçbir şey görülmemesi durumunda reaksiyon olumsuzdur.

Ehrlich Ziehl Neelsen Boyama Yöntemi

Preparat tespit edilir.

Preparat üzerine karbol fuksin dökülür, kaynamayacak şekilde 8-10 dakika ısıtılır.

Preparat su ile yıkanır.

Preparat %3'lük asit - alkol ile dekolore edilir.

Preparat su ile yıkanır.

Preparat metilen mavisi ile 1 dakika boyanır.

Preparat su ile yıkanır, kurutulur.

Preparat immersiyon obj. ile incelenir. Bu boyanma ile aside dirençli bakteriler koyu parlak kırmızı renkte boyanır. Zemini oluşturan hücreler ve diğer bakteriler mavi renkte boyanır.

Kaynaklar

- Murray Rosenthal Pfaller, Tıbbi Mikrobiyoloji. Yedinci baskı. Çeviri editörleri: Prof.Dr. Dürdal Us, Prof.Dr. Ahmet Başustaoglu, 2016.
- <http://www.who.int/immunization/policy/schedule.pdf>