



Solunum Yollarında Enfeksiyona Yol Açan Bakteriyel ve Viral Etkenler

Prof. Dr. Murat ÖZSAN
Prof. Dr. İştah DOLAPÇI
A.Ü.T.F.
Dönem 3 Sunum

Öğrenim amaç ve hedefleri

- Solunum yollarında enfeksiyona yol açan bakteriyel ve viral etkenleri hatırlama
- Solunum yollarının bakteriyel ve viral enfeksiyonlarının patogenezi kavrama
- Üst ve alt solunum yollarının bakteriyel ve viral enfeksiyonlarının klinik görünümü ile etkenleri arasında ilişki kurabilme
- Üst ve alt solunum yolu bakteriyel enfeksiyonlarının mikrobiyolojik laboratuvar tanısı amacıyla;
 - Örnek alma,
 - Laboratuvara gönderme ve
 - Laboratuvarında değerlendirme aşamalarını bilme
- Viral solunum yolu enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı için örnek toplanması, işlenmesi ve yorumlanması basamaklarını bilme

Anatomi

- **Üst solunum yolları**
 - Nazal kavite
 - Farinks
 - Nazofarinks
 - Orofarinks
 - Laringofarinks
 - Epiglot
 - **Larinks**
- **Alt solunum yolları**
 - **Trakea**
 - Bronşlar
 - Bronşioller

Patogenezi (konağa bağlı faktörler)

- Burun kılları
- Solunum yollarının dolambaçlı şekli
- Burundaki mukoz tabaka
- Salgısal IgA
- Solunum sekresyonlarındaki non-spesifik antibakteriyel substanslar (lizozim gibi)
- Trakeadaki siliyalı epitel ve mukoz tabaka
- Öksürme, hapşırma, yutkunma gibi refleksler

Bu spesifik olmayan konak savunmasına ek olarak;

- Nazofarinks ve orofarinksin normal florası da üst solunum yollarının kolonizasyonunu önler
- Florada yer alan bakteriler sağlıklı konakta izole edildiklerinde patojen olarak değerlendirilmemekle birlikte, bazı durumlarda hastalık etkeni olarak karşımıza çıkabilirler

Bazı durumlar ?

- Daha önce geçirilen viral bir enfeksiyona bağlı olan hasar
- Bazı konak immünite mekanizmalarında aksama
- Solunum yolu epitelinin fiziksel hasarı (sigara!)

Bu gibi durumlarda normalde kolonizasyon durumundaki mikroorganizmalar patojen davranabilir Normal flora bakterilerinin normalde “steril” vücut bölgelerinde görülmeleri durumundaysa kesinlikle “patojen” olarak kabul edilmeleri gereklidir!

Solunum sistemi enfeksiyonlarının iki tipi

TİP	ÖRNEK	SONUÇ
Yüzey ile sınırlı	Soğuk algınlığı (viral) İnfluenza <i>Streptococcus</i> spp. <i>Chlamydia</i> (konjonktivit) Difteri Boğmaca	Lokal yayılım Lokal (mukoza) savunma önemli Kazanılmış bağışık yanıt bazen iyileşmede önemli rol oynamak için çok geç Kısa inkübasyon süresi (günler)
Vücuda yayılan	Kızamık, kızamıkçık, kabakulak EBV, CMV <i>Chlamydia psittaci</i> Q ateşi	Giriş bölgesinde lezyon yok ya da çok az Mikroorganizma tüm vücuda yayılır İyileşmede kazanılmış bağışıklık önemlidir İnkübasyon süresi daha uzundur (haftalar)

Solunum sistemi enfeksiyöz ajanlarının iki tipi

TİP	GEREKEN	ÖRNEK
Profesyoneller (sağlıklı solunum sistemini enfekte edenler)	Normal mukozaya adezyon (mukosilyer sisteme rağmen)	Respiratuvar viruslar (influenza, rinoviruslar) <i>S. pyogenes</i> (boğaz) <i>S. pneumoniae</i> <i>Chlamydia</i> spp.
	Siliyalar ile etkileşim yeteneği	<i>B. pertussis</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>S. pneumoniae</i>
	Alveoler makrofajların hasarına direnebilme yeteneği	<i>Legionella</i> , <i>M. tuberculosis</i>
	Lokal dokulara (mukoza / submukoza) hasar verebilme yeteneği	<i>C. diphtheriae</i> (toksin), <i>S. pneumoniae</i> (pneumolizin)

TİP	GEREKEN	ÖRNEK
Sekonderler (konak savunması hasar gördüğünde enfeksiyon oluşturanlar)	Bir respiratuvar virus ile oluşan ilk enfeksiyon ya da hasar (örn. İnfluenza virus)	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>
	Bozulmuş lokal savunma mekanizması (örn. Kistik fibrozis)	<i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> spp.
	Kronik bronşit, lokal yabancı cisim ya da tümör varlığı	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>
	Baskılanmış bağışık yanıt (örn. AIDS, neoplastik hastalıklar)	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , CMV, <i>M. tuberculosis</i>
	Baskılanmış direnç mekanizmaları (örn. Yaşlılık, alkolizm, renal ya da hepatik hastalıklar)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>

Solunum Sistemi Patojenleri

Solunum yollarının “kesin” patojenleri*

<i>Corynebacterium diphtheriae</i> (toksin üreten)	<i>Pneumocystis carinii</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Nocardia</i> spp.
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Coccidioides immitis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Blastomyces dermatitis</i>
<i>Legionella</i> spp.	Viruslar (RSV, adenoviruslar, enteroviruslar, HSV, influenza ve parainfluenza virus, rhinovirus)

* Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology

Patogenez (mikroorganizmaya bağlı faktörler)**Aderans**

- Mikroorganizmaların yeterli sayıya ulaşip semptom oluşturabilmesi için önce solunum yolları epiteline tutunmaları gerekli
- Patogenezin ilk aşaması
- Var olan normal flora ve konağın genel durumu aderans üzerine etkili
- **Kolonizasyon:** Mikroorganizmaların zarar verici etki göstermeksizin konak dokusu üzerinde yaşamlarını sürdürmeleri ve çoğalmaları



Toksinler

- Klasik örnek: ***Corynebacterium diphtheriae***'dir
 - ÜSY epiteline kolonize olduktan sonra, **sistemik olarak dağılan** bir toksin üretir; toksin **merkezi sinir sistemi** hücreleri ve **kalp** kası hücrelerini etkiler
 - Myokardit, periferik nörit ile karakterize sistemik hastalık ve solunum yetmezliğine yol açan lokal hastalık tablosu ortaya çıkar
 - Toksin üretmeyen *C. diphtheriae* suşlarının enfeksiyonları lokal olarak kalır ve daha hafif hastalık tablosuyla seyreder

Mikroorganizma üremesi

- Mikroorganizmalar dokuda çoğalarak; konağın normal doku fonksiyonlarını bozarak da hastalık patogeneze katkıda bulunurlar
- Nötrofil ve makrofajlar gibi konak savunma hücrelerini "olay yerine" çekerler
- Bu hücreler "işgalci" mikroorganizmalarla savaşırken, konak dokuda da hasara yol açarlar
 - Non-spesifik immünolojik mekanizmalar!
- Solunum yollarında viral etkenler,
- Pek çok gram negatif basil ve
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Staphylococcus aureus*
- *Haemophilus influenzae*
- *Neisseria meningitidis*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Mycobacterium tuberculosis*

enfeksiyonlarında bu mekanizma yaygın yer tutar.

Konak yanıtından kaçma✓ **Polisakkarit kapsül yapısı**

S.pneumoniae,

N.meningitidis,

H.influenzae,

K. pneumoniae,

Mukoid *P.aeruginosa*,

Cryptococcus neoformans

❖ Fagositlerin yutmasından korur

❖ Konak immünglobülinlerinin bağlanacağı somatik antijenleri korur

KANIT:

H.influenzae

S.pneumoniae

N.meningitidis

sadece kapsüler antijen

içeren aşılı koruyucudur!

✓ **Konak hücresi içinde çoğalma**

Chlamydia trachomatis, *Chlamydia psittaci* ve bütün viruslar konak **epitel hücresi** içinde replike olurlar.

❖ Böylece konak immün cevabından kaçmış olurlar

❖ Bu durum konak hücre parçalanana kadar devam eder; bundan sonra

mikroorganizma konak savunma sistemi tarafından "yabancı" olarak algılanabilir

İkinci bir grup da mikroorganizma **makrofajların** içine girerek burada çoğalır

• *Legionella*,

• *Pneumocystis carinii (jirovecii)* (eskiden protozoon artık mantar),

- *Histoplasma capsulatum*

bu mikroorganizmalardan en iyi bilinenleridir.

- *Mycobacterium tuberculosis* hücre içi patojenlerin klasik örneğidir

Mikroorganizma damlacık enfeksiyonu ile alveole ulaşır

Alveoler makrofajların içinde çoğalır.

Virüslara özel;

- Antijenik şift yoluyla virüsün antijenik yapısındaki değişim sonucu konak bağışık yanıtından kaçma
 - Örnek: İnfluenza virüsü
- Çok çekirdekli dev hücre oluşumu yoluyla hücreden hücreye atlayarak, humoral bağışık yanıtından kaçış
 - Örneğin: RSV
 -

Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları

Üst solunum yolları anatomisi

- Epiglot ve çevre dokular
- Larinks
- Nazal kavite
- Farinks (boğaz)
 - Nazofarinks
 - Orofarinks
 - Tonsiller buradadır
 - Laringofarinks

DİKKAT: Trakeadan itibaren alt solunum yollarına girer!

Patogenez

- Ders başında tartışıldı...
- Unutulmaması gereken üst solunum yolu enfeksiyonlarının hızla yayıldığı ve ciddi seyredebildiği..
 - Çünkü üst solunum yolları mukozası sinüsler, özofagus, orta kulak ve alt solunum yollarına uzanmaktadır (devamlılık göstermekte!)

Üst solunum yolu enfeksiyonları

- Larenjit
- Laringotrakeobronşit
- Epiglottit *
- Farenjit
- Tonsillit
- Peritonsiller apse
- Rinit
 - Etkilenen anatomik bölgeye göre isimlendirilirler
 - Çoğu kendi kendini sınırlayıcı özelliktedir
 - **Çoğunda etken virüslardır**

Larenjit

- Çoğunlukla **benign** bir durumdur
- Hemen **hemen tamamında etken virüslardır**
 - **İnfluenza virüsü**
 - **Rhinovirus**
 - **Adenovirüsler** en yaygın etkenlerdir
- Fizik muayenede; farengal ya da larengeal mukozada eksuda ya da membran saptanacak olursa; streptokokkal enfeksiyonlar, mononükleozis ya da difteri'den şüphelenilmelidir.

Laringotrakeobronşit

- Etkenler larenjit etkenleri ile benzerdir
- **Primer etken viruslardır**
- En sık izlenen patojen **parainfluenza viruslarıdır**
- İnfluenza virusları,
- Respiratory syncytial virus,
- Adenoviruslar da etken olabilir
- **Üç yaş altı çocuklarda yaygın görülür**
- Değişken ateş vardır
- Nefes alırken hırıltı
 - Larinksten hava geçişindeki zorluğa bağlı olarak
- Ses kısıklığı
- Şiddetli, kaba, **havlar tarzda öksürük** izlenir
- Semptomlar 3-4 gün sürer
 - Öksürük uzayabilir...

Epiglottit

- **Larenjitin aksine etken genellikle bakterilerdir!**
- Birincil etken **Haemophilus influenzae tip b'**dir
- Streptokok ve stafilokoklar da epiglottit yapabilir
- Tedavi edilmezse tam hava yolu tıkanıklığına neden olabilir; hayatı tehdit edici bir klinik tablodur!
- **Epiglot ve ses tellerini de içeren çevre dokunun iltihabi hastalığıdır**
- Ciddi ödem (ve buna bağlı şişlik) ve enflamasyonla seyreder
- Sıklıkla 2-6 yaş arası çocuklarda görülür
- Ateş,
- Ağrıya bağlı yutma güçlüğü,
- Yutma güçlüğüne bağlı salya akması ve
- Nefes alırken hırıltıya yol açan solunum yolu darlığı vardır

Tanı;

- Klinik görünümüne dayanır;
 - Epiglotun şiş ve parlak kırmızı renkte izlenir

DİKKAT:

- **Bakteriyolojik kültür kontraendikedir!**
 - **Epiglottan sürüntü örneği alınması şişliğin artarak, tam tıkanıklığa gitmesine yol açabilir!**
- Çocuklarda genellikle etken bakteriye bağlı bakteriyemi olabilir..

Farenjit ve Tonsillit

- Hem erişkinler hem de çocuklarda sık görülen üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır
- Farengeal ağrı vardır
- Farinks eritematöz (kırmızı) ve şiştir

Etken mikroorganizmaya bağlı olarak;

- Eksuda
 - Protein, enflamatuvar hücreler ve hücre döküntüleri içeren sıvı
- Vezikül
- Mukozal ülserasyon
- Nazofarengeal lenfoid hiperplazi gözlenir
 - Klinik ile etkenin ayırımı tam olarak yapılamaz

ETİYOLOJİ***Öncelikle viruslar (~%70):**

- Rhinovirus
- Coronavirus
- Adenovirus

- Parainfluenza
- RSV
- İnfluenza A ve B virus
 - Epidemik dönemlerde...
- Coxackie A
- EBV
- CMV
- *Etkenlerin sıklığı ve sıralaması yaş ve mevsime göre değişkenlik gösterir
- *Streptococcus pyogenes* (grup A beta hemolitik streptokoklar)
 - %15-25'inde etken

Viral enfeksiyonlardan ayrımı tedavinin yönlendirilmesi açısından önemlidir:

- ✓ *S.pyogenes* penisilin ile tedavi edilir!
- ✓ *S.pyogenes* romatizmal ateş ve glomerülonefrite yol açabilir!
- ✓ *S.pyogenes* aynı zamanda tonsiller, sinüsler ve orta kulakta süpüratif enfeksiyonlar ya da sellülit yapabilir!

Corynebacterium diphtheriae

- Streptokokkal farenjitte daha az sıklıkta olmakla birlikte, boğaz ağrısı olan hastalardan izole edilebilmektedir
- Difterinin klasik işareti; tonsiller ve farengial duvar üzerinde izlenen eksuda ve membran varlığıdır
 - Difteri toksini ile enfeksiyon bölgesindeki epitel yüzeyin etkileşiminin sonucudur

DİKKAT:

- *Haemophilus influenzae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pneumoniae*;
sıklıkla nazofarinksten izole edilseler de farenjit etkeni oldukları gösterilememiştir
- Vincent anjini (anaerobik tonsillit; özellikle *Fusobacterium necrophorum*) tonsil yüzeylerinde pseudomembran oluşumuyla karakterizedir
- Septik jugular tromboflebit ve bakteriyemiye yol açabilmesi nedeniyle klinik önemi vardır
 - Erişkinler, çocuklardan daha sık yakalanır
 - Zayıf ağız hijyeni predispozan faktördür
 - Boğaz örneklerinde Gram boyama anlamlı değilse de; bu olgularda preparatta fuziform gram negatif basiller ve spiroketler izlenmesi tipiktir

Rinit

Nazal mukozal membranın enflamasyonudur

- **Rhinoviruslar**
- **Coronavirus**
- **Adenovirus**
- **Parainfluenza ve influenza virus**
- **Respiratory syncytial virusun**
etken olduğu bir tablodur

Konak bağışık yanıtı ve etiyolojik ajana bağlı olarak;

- Değişken ateş,
- Mukozal sekresyon artışı,
- Nazal mukozada enflamatuvar ödem,
- Hapşırma ve
- Gözlerde sulanma ile seyreder

Bordetella pertussis

- Karakteristik olarak krizler halinde gelen (paroksizmal) öksürük nöbetleri vardır.

- Bağışıklama programları ile boğmaca görölme sıklığı azaltılmıştır.
- Yine de salgınlar ve bölgesel epidemiler şeklinde olgulara rastlanmaktadır.

Klebsiella spp.**Rhinoskleroma;**

- *Klebsiella rhinoscleromatis* tarafından oluşturulan, nadir görölün, sinüsler ve bazen farinksi de içeren nazal yolların kronik, granölomatöz bir hastalığıdır
- Uzun dönemde tümör benzeri oluşumlarla nazal pasajın tıkanmasına yol açar

Ozena;

- *Klebsiella ozaenae* tarafından oluşturulan, kronik, kötü kokulu mukopürölün burun akıntısı ile karakterize bir klinik tablodur
- Tabloya anaerobik mikroorganizmaların da katkısı vardır

Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları**Alt Solunum Yolları Hastalıkları**

- Bronşit
 - Akut
 - Kronik
- Bronşiyolit
- Pnömoni
 - Toplumdan kazanılan
 - Hastane ilişkili
 - İmmün yetmezlikli hastalarda
- Kronik alt solunum yolu enfeksiyonları
- İmmün yetmezlikli hastalardaki enfeksiyonlar
- Plevral enfeksiyonlar

Akut Bronşit

- Trakeobronşiyal ağacın akut enflamasyonudur
- İnfluenza virus enfeksiyonları ya da soğuk algınlığı gibi üst solunum yolu hastalıklarının bir parçası olarak görölabilir
- Olguların çoğu akut solunum yolu enfeksiyonlarının yaygın olduğu kış mevsiminde izlenir
- **Çoğunlukla neden viruslardır**
- **Yenidoğanlar ve okul öncesi çağdaki çocuklarda *Bordetella pertussis* akla gelmelidir**

HATIRLATMA:

- *B.pertussis* (boğmaca etkeni) için en uygun örnek derin nazofarengeal sürüntüdür

Akut bronşit etkenleri (Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology)**Viruslar**

- İnfluenza virus
- Adenovirus
- Rhinovirus
- Coronavirus
 - Respiratory syncytial virus (RSV)
 - Human Metapneumovirus
 - Coxackie A21 virus

Bakteriler

- *Bordetella pertussis*
- *B.parapertussis*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae*

- Bronş epitelinin koruyucu fonksiyonu hasar görmüştür
- Bronşlarda aşırı miktarda **sıvı birikimi** vardır
- Etiyolojik ajana bağlı olarak **bronş epitel yıkımı** fazla (örn. İnfluenza virus) ya da az (örn. Rhinovirus) olabilir

Klinik olarak;

- Öksürük,
- Değişken derecelerde ateş
- Balgam üretimi vardır

Balgam hastalık başlangıcında berrak olsa da ilerleyen aşamalarda pürülan hal alabilir

Kronik Bronşit

Klinik olarak,

Aşırı mukus üretiminin yol açtığı balgam çıkartımıyla sonuçlanan öksürük durumunun;

- Ardı ardına iki yıldan fazla,
- Her yıl en az birbirini takip eden 3 ay boyunca sürmesi olarak tanımlanır

Hastalar enfeksiyon tablosunun akut alevlenmelerinden yakınırılar

Etkeni ortaya koymak güçtür

- Bu hastaların örneklerinden sıklıkla;
 - ***Haemophilus influenzae***'nin kapsülsüz suşları,
 - ***Streptococcus pneumoniae*** ve
 - ***Moraxella catarrhalis***

izole edilir

- Kronik kolonizasyon nedeniyle bu mikroorganizmalardan herhangi birinin kronik bronşitli hastalarda izlenen akut atakların nedeni olduğunu söylemek güçtür!
 - Viruslar da etken olabilir!

Bronşiyolit

Küçük çaplı bronşiyol epitel yüzeyinin enflamasyonudur

Sıklıkla etken viruslardır

- **RSV** ön plana çıkar
- Parainfluenza virüsler (tip 1-3)
- Rhinovirus
- Adenovirus
- İnfluenza virus
- Enterovirus
- Human Metapneumovirus da etken olabilir
- Daha çok çocuklarda (özellikle 2 yaş altında) görülür
 - Erişkinlerde özellikle bağışıklığı baskılanmışlarda gelişebilir
- Diğer viral enfeksiyonlar gibi kış ve erken ilkbaharda yaygın görülür
- Ani başlangıçlı hırıltılı solunum, öksürük, burun akıntısı, takipne, solunum sıkıntısı ile karakterizedir

Pnömoni

- Alt solunum yollarının akciğer hava yolları ve destek dokularını da tutan enfeksiyonudur
- Çoğunlukla **primer etken olan virüsler** konak epitel dokusunda hasara yol açarak "sekonder bakteriyel enfeksiyonların" oluşmasına zemin hazırlarlar!

PATOGENEZ

Enfeksiyona yol açan mikroorganizma akciğerlere 4 muhtemel yolla ulaşır:

1. Üst solunum yolları kolonizasyonu ya da enfeksiyonundan,
2. Aspirasyon yoluyla (orofarengeal içeriğin!)
3. Damlacık inhalasyonuyla,
4. Kan yoluyla

KLİNİK BULGULAR

- Ateş
- Üşüme-titreme
- Göğüs ağrısı
- Öksürük
 - Baş ağrısı
 - Bulantı-kusma
 - Karın ağrısı
 - Diyare
 - Kas ağrıları

} %10-30

ÖNEMLİ:

Pnömonili bazı hastaların solunum yolları ile ilişkili semptom göstermedikleri akıldan çıkarılmamalı
Bu nedenle;

- Hastanın fizik muayenesi
- Akciğer grafisi
- Hasta anamnezi
- Klinik laboratuvar bulguları

BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMELİ!

Etkene göre;

1. Tipik pnömoni (*Streptococcus pneumoniae*)
2. Atipik pnömoniler (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae*)

Dayanak: Öksürüğün balgam içerip, içermemesi...

Epidemiyolojiye göre;

İki ana kategoriye ayrılır:

1. **Toplum-kaynaklı** (hastalar enfeksiyonu hastane ortamı dışında kapmıştır)
 - Etiyoloji hastanın yaşına kuvvetle bağlıdır
2. **Hastane-kaynaklı**
 - Hastanın hastaneye yatırılmasından en erken 48 saat sonra ortaya çıkan ve yatırıldığı sırada kuluçka döneminde olmadığı da bilinen olgular ile;
 - Hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içerisinde ortaya çıkan olgular

Toplum-kaynaklı pnömoniler**ÇOCUKLARDA;**

Daha önceden sağlıklı olan 2 ay-5 yaş arasındaki çocuklarda;

- **Respiratory syncytial virus**
- **Human Metapneumovirus**
- **Parainfluenza**
- **İnfluenza**
- **Adenovirus**

en yaygın etiyolojik ajanlardır.

GENÇ YETİŞKİNLERDE;**30 yaş altı yetişkinlerde** en yaygın alt solunum yolu etiyolojik ajanı;***Mycoplasma pneumoniae***'dirYakın temasla bulaşır; **bulaşta aerosol inhalasyonundan çok, mikroorganizma içeren****sekresyonlarla temas önemlidir!**İkinci sırada İnfluenza virusu,Üçüncü sırada *Chlamydia pneumoniae* gelir.**YETİŞKİNLERDE;**

- **Etken çoğunlukla bakterilerdir**
- Altta yatan hastalık ve yaşa bağlı olarak; en sık izlenen etken (%80'in üzerinde):
Streptococcus pneumoniae'dir.

Daha yaşlılarda gastrik ya da oral sekresyonların aspirasyonuna bağlı olarak;

- Prevotella*,
- Porphomonas*
- Staphylococcus aureus*
- Enterobacteriaceae*_ve
- Pseudomonas* da aspirasyonla akciğerlere inebilir
- Viral pnömoniler,
- Özellikle influenza'ya bağlı viral pnömonilerden sonra sekonder bakteriyel pnömoniler,
- Actinomyces* ve *Nocardia* spp. ile sıra dışı pnömoniler de izlenebilir...

Toplum-kaynaklı viral pnömoniler

Etkenler:

- İnfluenza virus
- Adenovirus
- Enteroviruslar (Coxsackievirus & Rhinovirus)
- Coronavirus
- Human Metapneumovirus
- Parainfluenzavirus
- Kızamık virusu (!)
- RSV (epidemiler sırasında)

Hastane-kaynaklı pnömoniler

- Nozokomiyal pnömoni özellikle entübe edilen hastalar için büyük bir risktir
 - Ventilatör kullanımına dikkat!
 - Etken mikroorganizmalar hastaneye özeldir
- Mikroorganizmaların kaynağı;
 - Hastanın kendi florası,
 - Başka hastalar,
 - Hastane personeli,
 - Hastane ortamı olabilir
- *Klebsiella* spp.
- Diğer *Enterobacteriaceae*,
- *Staphylococcus aureus*,
- Anaeroplara,
- *Streptococcus pneumoniae*,
- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Legionella* spp.

sıklıkla etken olarak izlenir.

- Respiratory syncytial virus
- Adenovirus
- İnfluenza A

gibi **viruslar** genellikle hastanede yatan **çocuklarda** nozokomiyal pnömoni etkenidirler

Kronik alt solunum yolu enfeksiyonları

Akla ilk gelenler;

- Mycobacterium tuberculosis*,
 - Tüberküloz dışı mikobakteriler de olabilir: *M.avium-intracellulare* ve *M.kansasii*
- Fungal enfeksiyonlar,
- Anaerobik pleuropulmoner enfeksiyonlardır
- Actinomyces* ve
- Nocardia* da bu gibi enfeksiyonlarda rol oynayabilir

KİSTİK FİBROZİS

- Havayollarında duvar hasarı ile seyreden, genetik, kronik obstrüktif akciğer hastalığı tablosudur
- 18 yaş üzerindeki kistik fibrozis hastalarının hemen hemen tamamının balgamlarından oldukça mukoid formda *Pseudomonas* suşu izole edilmektedir

İmmün yetmezlikli hastalar**KANSER HASTALARI**

- Granülositopeni ve/veya fagositik mekanizma bozuklukları,
- Hücrel ve/veya humoral disfonksiyon,
- Deri ve mukozalardaki yüzeysel hasarlar,
- Kan ve kan ürünleri transfüzyonu gibi medikal işlemler nedeniyle yüksek enfeksiyon riski altındadırlar
 - Pnömoni sık izlenen bir klinik tablodur
- Bu gibi hastalarda etioloji altta yatan hastalığa bağlı olarak değişir

TRANSPLANT ALICILARI

- Başarılı bir organ transplantasyonu için alıcı immün sistemi baskılanmalı!
 - Beraberinde enfeksiyonlara yatkınlık gelir..
- Nakledilen organa göre; enfeksiyon tablosu ortalama 4 ay içinde gelişir
 - Ciddi enfeksiyonlar transplantı takip eden 1 ay içinde ortaya çıkar; çoğunluğu transplant öncesi dönemden gelir..

Bu hasta grubunda pulmoner enfeksiyonların özel önemi vardır.

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Pneumocystis carinii*
- Cytomegalovirus
- *Cryptococcus neoformans*
- *Aspergillus* spp
- *Candida* spp
- Zygomycetes

HIV İLE ENFEKTE HASTALAR

- Pnömoni için yüksek risk taşırlar
- Sık görülen fırsatçı enfeksiyonlar:
 - *Pneumocystis carinii* pnömonisidir
 - *Mycobacterium tuberculosis*
 - *Mycobacterium avium* kompleks
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Nocardia* spp
 - *Rhodococcus equi*
 - Gram pozitif, aerobik, pleomorfik bakteri
 - *Legionella* spp

de akla gelmelidir.

Üst Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Laboratuvar Tanısı

Örneklerin Alınması ve Nakli

- Çoğu üst solunum yolu mikroorganizmalarının toplanması için; pamuk, dakron ya da kalsiyum-aljinat uçlu eküvyonlar uygundur
- Örnek alındıktan sonraki 4 saat içerisinde ekim yapılabilirse, ek bir önlem almaya gerek yok; eküvyon nemliliğini korur

- Bu süre aşılacaksa; mikroorganizmaların ölmesini önlemek için taşıyıcı besiyerleri içeren eküvyonlar kullanılmalıdır
 - Grup A streptokokların (*Streptococcus pyogenes*) saptanması amacıyla kullanılan eküvyonlar istisnadır!
 - *S.pyogenes* kuruluğa oldukça dirençlidir; kuru eküvyonlarda 48-72 saat canlı kalabilir
- Boğazdan alınan sürüntü örnekleri aynı zamanda;
- Adenoviruslar,
 - Herpesviruslar,
 - ***Corynebacterium diphtheriae*,**
 - ***Mycoplasma*,**
 - ***Chlamydia*** ve
 - *Candida* spp. izolasyonu için de uygundur
 - *C.diphtheriae* hem boğaz hem de nazofarinksten izole edilebilir
 - RSV,
 - Parainfluenza virus,
 - ***Bordetella pertussis*,**
 - ***Neisseria* spp** ve
 - Rinit etkeni diğer virusların izolasyonu için nazofarinks örnekleri daha uygundur
 - ✓ Nazofarinksten örnek toplanmasında genellikle kalsiyum aljinat uçlu eküvyonlar kullanılsa da; *Bordetella pertussis* tanısı için nazofarengal aspirat da uygun bir örnektir
 - ✓ *B.pertussis* örnekleri tercihan hasta yatağı başında taze besiyerine hemen ekilmelidir
 - ✓ Bu mümkün değilse örnek 2 saatten kısa sürede taşıyıcı besiyeri (charcoal'lü) ile laboratuvara iletilmelidir

Direkt muayene ya da saptama

GRAM BOYAMA

- Üst solunum yolu örneklerinin Gram boyama ile incelenmesi çok kısıtlı yarar sağlar (flora...)
- Maya hücreleri, yalancı hifler ayırt edilebilir ya da Vincent anjini etkeni fuziform ve spiroketler seçilebilir
- Farenjit etkenlerinin saptanmasında Gram boyamasının yeri yoktur!

DİKKAT!!!

Bordetella pertussis için;

- Nazofarengal sekresyonlarda çalışılan **PCR**, kültür ve DFA testlerinden daha üstündür
- PCR için alınan nazofarengal örneklerde dakron uçlu eküvyonlar tercih edilmelidir.

Grup A beta hemolitik streptokoklar için;

- Boğaz örneklerinde doğrudan antijen varlığına bakılabilir.
 - Lateks aglütinasyonu ya da
 - ELISA temelli testler ile
- Eküvyon dakron uçlu olmalı, kuru olarak taşınmalıdır.
- 10-15 dk.da sonuç verir; ancak duyarlılığı düşüktür (%70'den az)
 - Negatif ise mutlaka kültürle desteklenmeli..

Kültür

A grubu beta hemolitik streptokoklar

(*Streptococcus pyogenes*)

- Boğaz kültüründe aranacak birinci **bakteri!**
- %5 koyun kanlı agara ekim
- Beta hemoliz araştırılması
 - %1'den azı nonhemolitik olabilir
- Yeterli sayıda saf koloni görülemezse pasaj sonrası değerlendirim
- Basitrasin duyarlılığı ile kesin tanı
 - A grubu duyarlı (C ve G de duyarlı!)

Tek yöntem olarak önerilmez, beraberinde;

- PYR bakılır
 - A grubu pozitif
- Kesin tanı için antijen bakılarak doğrulanır
 - Bakteri kolonisinde grup A antiserumu ile...

Corynebacterium diphtheriae

- Difteri şüphesi durumunda, klinisyen mutlaka laboratuvar ile temasa geçmelidir;
- Streptokokal farenjit tanısı difteri tanısından farklı olduğundan ve ikili enfeksiyonlar görülebildiğinden, örnek;
 - Koyun kanlı agara ve *C.diphtheriae* için özel besiyerine ekilmelidir
 - Loeffler besiyeri
 - yapımı zor; rutinde tercih edilmez
 - Tinsdale besiyeri
 - Potasyum-tellüritli agar
- Besiyerinde 2 günden sonra ürer, 5 güne kadar beklenir
- *Corynebacterium*'ları birbirinden ayırt etmek için **ürea testi** bakılır
 - *Corynebacterium diphtheriae* üre negatiftir
- Sonuç raporunda *C.diphtheriae* olarak yazılsa da kolonizasyon olabilir; patojen olduğunun ispatı için **toksin** araştırılmalıdır!

Toksin varlığı;

- Elek testi (presipitasyon temelli)
 - Antitoksin emdirilmiş kağıt disk yerleştirilen spesifik agar plağına, kağıda dik çizgi ekimleri yapılırsa; presipitasyon çizgisi oluşursa pozitifdir
 - PCR ile toksin geni araştırılarak

Bordetella pertussis

- İzolasyon için ilk seçilecek besiyeri taze olarak hazırlanmış **Bordet-Gengou agar**'dır
- Regan-Lowe agar (kömür tozlu at kanlı agar) da kullanılabilir
- Mikroorganizma dış ortama dayanıksızdır
 - **hızlı çalışılmalı**
 - **hemen ekilmeli**
 - **taşınacaksa Amie's besiyeri gibi kömür tozlu bir taşıyıcı besiyeri kullanılmalıdır**

Bordetella pertussis

- Besiyerinde 2 günden sonra ürer, ekilmiş besiyerleri 7 güne kadar bekletilir
- Örnek alındığı zamanki hastalığın dönemi, hastanın daha önceden aldığı tedavi durumu, yaşı ve kullanılan laboratuvar tekniğine göre mikroorganizmayı izole etme şansı **%20-98** arasında değişir
- Günümüzde: Moleküler yöntemler tercih edilir (PCR)

Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Laboratuvar Tanısı

- Örnek toplanması ve transportu
 - Balgam
 - Öksürük ile
 - İndüklenerek
 - Endotrakeal aspirat
 - Trakeal aspirat
 - Trakeostomi aspirat örnekleri
 - Transtrakeal aspirat
 - Bronkoskopi
 - Bronşiyal aspirat
 - Bronşiyal yıkama / lavaj
 - Bronşiyal fırçalama
 - BAL (bronkoalveoler lavaj)

İnvaziv Yöntemler

- Örneklerin laboratuvarında işlenmesi ve değerlendirim

Balgam

ÖKSÜREREK

- **Balgam incelemesinin ana amacı bakteriyel pnömoni etkeninin saptanmasıdır**
- Ancak alt solunum yolları sekresyonları invaziv bir yöntemle alınmadıkları takdirde üst solunum yolu florası da (tükürükten gelen vs) içerirler
- Bu nedenle ayırım yapılabilmesi için balgam bir dizi uzun ve zaman alıcı ön testten geçirilir!
- **Hasta nasıl örnek vereceğini iyice anlamalı,**
- Sağlık çalışanı doğru balgam örneğini ayırabilmeli..
- Derinden gelen öksürükle çıkarılan balgam, **steril bir kaba tükürtülmeli**
- Örnek laboratuvara **derhal ulaştırılmalı**
 - Oda ısısında kısa süre bile bekletilse, patojen bakterilerin sayısında azalma olur..

UYARILMIŞ

Balgam çıkaramayan hastalar;

- Postural drenaj ve
- Torasik perküsyon ile stimüle edilebilir
- Aerosolle indüklenbilir
- Bu amaçla hastaya %15 NaCl ve %10 gliserin içeren solüsyon aerosolleri yaklaşık 10 dakika boyunca solutulur
 - Bu şekilde alınan örnek genellikle kültür için yeterlidir
- Balgam üretimi olmayan özellikle genç erişkinlerde **mide aspiratı aside dirençli basil** izolasyonu amacıyla kullanılabilir
- Gece boyunca aside dirençli basillerin yutulmasına bağlı olarak sabah nazogastrik tüp yoluyla alınan mide sıvısında basiller bulunur

İnvazif yöntemler

Avantajları

- Distal hava yollarına ulaşır
- Duyarlılık ve özgüllük yüksek
- Kantitatif kültürler ile tanisal standardizasyon sağlar

Dezavantajları

- Uygulama zorluğu
- Pahalı
- Lokal anesteziğin antibakteriyel etkisi var
- Endikasyonları kesin değil
- Tekrarlanabilirliği ? (sınır değerlere dikkat)
- İyatrojenik enfeksiyonlar

Endotrakeal aspirat

(ETA)

- Ağız ya da burundan trakeaya yerleştirilen bir tüp aracılığıyla trakeadan toplanan örnektir
- **Klinik olarak balgamla aynı özellikleri taşır**

Trakeostomi örnekleri

- Trakeostomi aspirat örnekleri laboratuvarında balgam gibi işlenir
- Trakeostomili hastalarda hızla gram negatif basil ya da diğer nozokomiyal patojenlerle kolonizasyon izlenir (+ cilt florasından)
- Bu tip kolonizasyon aslında klinik olarak anlamlı değildir ancak bu mikroorganizmalar aspire edilerek akciğerlere ulaşır, pnömoni etkeni olabilirler*

Transtrakeal Aspirat

- Perkütanöz transtrakeal aspirat, deriden kortikotiroid membranı delerek trakeaya sokulan küçük plastik bir kateter yardımıyla alınan örnektir
- Günümüzde sık başvurulan bir yöntem değildir
 - Komplikasyonlarının çokluğu nedeniyle..
- Anaeroplara yol açtığı pnömoni olgularında uygun bir örnektir

BRONKOSKOPI

- Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda pnömoni tanısı genellikle daha invaziv yöntemlere ihtiyaç duyar (Neden?)
- Bronkoskop, burundan giren, ışık kaynağı olan ve kamera sistemi içeren yumuşak kıvrılabilen, çeşitli boylarda bulunabilen bir tüp sistemidir
- Fiber-optik sistemin videoya bağlanmasıyla ekranda görüntü alınabilir ve fotoğraf çekilebilir

Bu yöntem ile bronşiyal mukozaya doğrudan izlenebilir;

- Biyopsi örneği alınabilir (bronşlar ve akciğerden)
 - Biyopsinin kanama gibi ciddi komplikasyonları olabilir!
- **BAL** (bronkoalveoler lavaj) örneği alınabilir

BAL

- Bronkoskop aracılığıyla bronşlara ve alveollere gönderilen fizyolojik tuzlu su daha sonra aspire edilerek bronşlardan yıkama sıvısı örneği alınmış olur
- BAL; konak hücreleri ve sekresyonlarını içerir
- **BAL örneği tanısız balgamdan daha değerli olmakla birlikte invaziv bir yöntem gerektirmesi nedeniyle kolay elde edilemez!**

ÖRNEK İŞLENMESİ**MİKROSKOPİK MUAYENE**

- Bakteriler ve mantarlar Gram boyası ile izlenebilirler
- **Bununla birlikte Gram boyasının en önemli kullanım amacı, rutin bakteriyolojik kültür amacıyla gönderilen örneğin kalitesinin değerlendirilmesidir**

LABORATUVAR

- Mikroskopi; makroskopik olarak balgam özelliği gösteren bölgeden hazırlanır
 - Boyama için örneğin pürülan bir bölgesi seçilir
- Kabul edilebilir bir örneğin **100'lük** mikroskop büyütmesinde her alanında **10'dan az squamoz** epitel hücresi olmalıdır
- Aynı zamanda **25'den fazla PMNL** varsa örnek mükemmel bir alt solunum yolu örneği olarak kabul edilebilir
 - Ancak nötropenik hastalarda PMNL sayısı daha az ya da hiç olmayabilir: UNUTMA!

SONUÇ:

100x büyütmede 10'dan fazla epitel ve 25'den az PMNL varsa örnek RED edilir!

- Red etmek için her iki koşul da sağlanmalı!
- Kabul etmek için koşullardan birisinin sağlanması yeterli..
 - 10'dan az epitel ya da 25'den fazla PMNL

İSTİSNALAR:

1. Çok epitelli bir örnek var ama PMNL da çoksa; "tükrük kontaminasyonlu balgam" olarak yorumlanır ve kabul edilir
2. Her alanda 10'dan az epitel varsa PMNL olmasa bile hasta bilgileri kontrol edilir; hasta nötropenik olabilir, örnek kabul edilir

Tükrük kontaminasyonu açısından sadece;

- Balgam ve
- Endotrakeal aspirat (ETA / erişkinde) örnekleri değerlendirilir

– **DİKKAT: Çocuk hastada bütün ETA örnekleri çalışılır!****DİKKAT!**

- **Legionella pnömonisinde;** balgam az ve sulu olabilir; çok az ya da hiç hücre içermeyebilir
- Bu nedenle *Legionella* şüphesiyle gönderilen örnek öncesinde değerlendirim işlemine tabii tutulmaz
- Bu gibi örnekler floresan antikor boyamasıyla ya da kültürle pozitif bulunabilirler
- Benzer şekilde **kistik fibrozisli hastaların** balgam örnekleri de hücre açısından değerlendirmeye alınmaz

Gram boyasına ek olarak solunum yolu örneklerinde aside dirençli boyama da yapılması gerekebilir

- Klasik Ziehl-Neelsen ya da
- Kinyoun karbolfuksin yöntemi ile..
- **Auramine** ya da
- **Auramine-rhodamine** boyları da aside dirençli mikroorganizma aranmasında kullanılabilir

Son ikisi floresan boylar olduğundan daha duyarlıdır ve hızlı taramalarda tercih edilirler.

ARB**YÖNTEM:**

Ziehl-Neelsen'de; ilk boya olan karbolfuksin hücre duvarının yağlı içeriğini ısı ile geçer

Kinyoun'da; primer boya solüsyonunda fenolün yüksek konsantrasyonda bulunması nedeniyle, karbolfuksinin hücre duvarından geçmesi için ısıya gerek yoktur

SONUÇ:

- ARB'ler 1000x büyütmede "kırmızı" izlenir
- Kullanılan zıt boyaya göre (metilen mavisi/malaşit yeşili) diğer mikroorganizmalar, konak hücreleri ve arka plan mavi/yeşil izlenir
- En iyi bilinen ARB, mikobakterilerdir
- *Cryptosporidium* spp
- *Nocardia*
- *Legionella micdadei* de aside dirençli boyanır

Direkt floresan antikor testi:

- **Legionella pneumophila,**
- **Chlamydia trachomatis,**
- Herpes simpleks,
- Cytomegalovirus,
- Adenovirus,
- İnfluenza virusları
- RSV vb. için ticari olarak mevcuttur

RUTİN KÜLTÜR

Özellikle ARB istenmediyse;

- Kanlı agara
- MacConkey agara
 - Gram negatif basiller için
- Çukulata agara
 - *Haemophilus* ve *Neisseria* spp. için

ekim yapılır.

Oral (cilt vs) flora ile kontamine oldukları için;

- Balgam,
- Bronşiyal yıkama ve lavaj ile alınan örnekler,
- Trakeal aspirat örnekleri,

- Trakeostomi ya da endotrakeal tüp aspirat örnekleri **zenginleştirme amacıyla sıvı besiyerlerine ekilmez ve anaerobik olarak inkübe edilmez!**

Sadece;

- Perkütanöz aspirasyon (transtrakeal aspirasyon gibi) ve
- Korunmuş bronşiyal fırçalama yoluyla elde edilen örnekler **anaerobik kültür için uygundur**
- Lejyoner hastalığından şüphelenildiğinde; BCYE (buffered charcoal-yeast extract) agara ekim yapılır
Kistik fibrozisli hastaların balgam örnekleri
- Mannitol salt agar gibi seçici bir besiyerine
 - *S.aureus* için
- At kanlı basitrasinli agara;
 - *H.influenzae* için (mukoid *Pseudomonas* tarafından baskılanabildikleri için)

ekilmelidir.

Viral Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Laboratuvar Tanısı

Viral laboratuvar çalışmalarının uygulanma nedenleri

1. Enfeksiyonun viral etkeninin tanımlanmasıyla tanıyı doğrulamak
2. Uygun antiviral tedaviyi belirlemek
3. Hastalığın gidişini tanımlamak
4. Epidemiyolojik olarak hastalığın takibi
5. Hekim ve hasta eğitimi

Laboratuvar yöntemleri

1. Virusların hücrelerde oluşturduğu CPE'lerin tanımlanması
2. Viral partiküllerin elektron mikroskopuyla saptanması
3. İzolasyon ve virusun çoğaltılması
4. Viral bileşenlerin (proteinler, enzimler, genomlar gibi) saptanması
5. Serolojik değerlendirim

Örneklerin toplanması

- Hastanın semptomları, anamnez, mevsim, ön tanı viral etkenin tanımlanmasında kullanılacak uygun yöntemin belirlenmesine yardım eder
- Hastalığın akut fazında alınmalı
- Örnek laboratuvara en kısa sürede gönderilmeli
 - Buz üzerinde ve albümin veya jelatin gibi proteinli ve antibiyotikli özel besiyerlerinde taşınmalı
- Zarflı viruslar (influenza gibi) oda ısısında veya -20°C'de saklandığında enfeksiyöz titreleri belirgin oranda azalır

Boğaz, nazofarengeal sürüntü ve aspirat örnekleri

Aspirat örnekleri daha üstünse de; sürüntü örnekleri daha pratik ve uygundur.

Boğaz sürüntüsü

- Enteroviruslar
- Adenoviruslar
- HSV

Nazal örnek

- Rhinovirus

Nazofarengeal sürüntü / aspirat

- RSV
- İnfluenza virus
- Parainfluenza viruslar

Boğaz örnekleri

- Kuru, steril eküvyon ile

- Posterior farenkste enflamasyonlu, veziküllü ya da pürülan alanlardan
- Dil, yanak mukozası, dişler ve diş eti ile temas etmeden

Nazofarengeal sekresyon örnekleri

- Burundan girilerek, nazofarengeal bölgeye kadar uzanan, kıvrılabilir (yumuşak) bir eküvyon ile veya
- 3-7 ml tuzlu suyun burundan verilip, sekresyonun yıkanması ve toplanması ile

Bronşial ve bronkoalveoler yıkama örnekleri

- Bronkoskopi ile alınan yıkama ve lavaj sıvıları alt solunum yolu viral enfeksiyon etkenlerinin saptanması için mükemmel örneklerdir!

Özellikle;

- İnfluenza virus
- Adenovirus

Örnek işlenmesi

Solunum yolu örneklerinde;

- ✓ Hastanın yaşı &
- ✓ Klinik durumuna göre hangi yöntemin / yöntemlerin seçileceğine karar verilmeli !!!
- İmmün yetersizliği olan hastalarda daha geniş kapsamlı virus araştırılması yapılmalıdır
 - Hücre kültürü
 - Moleküler test panelleri
 - İmmün sistemi sağlam erişkinlerde; mevsime dikkat!
 - Kasım-Nisan döneminde influenza virus aranmalı
 - Kültür ya da PCR ile
- 10 yaş altı çocuklarda; influenza virus, parainfluenza virus, RSV, ADV ciddi enfeksiyona yol açabilir
 - Etkenin tam bir solunum yolu viral paneli ile aranması gerekir
- 2 yaş altı çocuklar; özellikle RSV bronşiyolitine duyarlıdırlar
 - Hastaneye yatırılma ve yoğun destek tedavi gerekebilir
 - Hızlı, kültür dışı yöntemler uygundur
 - PCR ya da floresan antikor ya da ELISA gibi

Viral tanı yöntemleri

Sitoloji

- Enfekte doku hücrelerindeki inklüzyon cisimcikleri ya da
- Hücrelerde oluşan histolojik değişiklikler

Elektron Mikroskopi

- Yeterli sayıda viral partikül olmalı
- Rutin tanıda yeri yok

Viral izolasyon ve çoğaltma

- Hücre kültürü
- Embryonlu tavuk yumurtası
- Deney hayvanları

Hücre kültürü

- Viral çoğalma = Sitopatik etki (CPE)
- CPE zamanı değişkendir
 - Shell vial tekniği
- CPE gözükmezse
 - Heterolog interferans
 - Hemadsorbsiyon
- Her virus hücre kültüründe üremeyebilir

Viral protein ve enzimlerin saptanması

- Direk ve indirekt floresans
- ELISA

- Western Blot
- Lateks aglütinasyon
- İmmünperoksidaz gibi...

Seroloji

- Tek serum örneğinde IgM ya da
- Akut ve iyileşme dönemi serum örneklerinde antikor titresinde en az 4 kat artış gösterilmesi
 - Nötralizasyon
 - Hemaglütinasyon inhibisyon
 - İndirekt floresan antikor testi
 - Lateks aglütinasyon testi
 - ELISA

Moleküler yöntemler

- Viral genetik materyalin aranmasında kullanılır
 - Örnekte canlı virus bulunmasına ihtiyaç yoktur: Avantaj!
 - Hızlıdır
 - Duyarlılık & özgüllük yüksektir
 - Hibridizasyon, PCR, Real time PCR, DNA prob analizi, mikrochip assay'ler...
-

AÜTF DÖNEM 3