

Fakültatif Anaerop Gram Negatif Çeşitli Bakteriler

Haemophilus influenzae,
Haemophilus ducreyi,
Pasteurella multocida,
Legionella pneumophila

Haemophilus influenzae

- Kokobasil görünümünde, hareketsiz, sporsuzdur.
- Organizmadan yeni soyutlandığında ve zengin besiyeri kültürlerinde kapsüllüdür.
- Gram (-) dir. Bazen boyanmada güçlük gösterir. Sulu füksinle uzun sürede daha iyi boyanır.
- Aerop ve fakültatif anaeroptur. Zengin by.de bile güç ürer. Üremek için kanda bulunan, hemoglobine bağlı ve ısıya dayanıklı **X faktörü** (Protoporfirin IX) ile ısıya dayanıksız **V faktörünün** (Nikotina- mid adenin dinükleotid NAD) bulunması gerekir.

Haemophilus influenzae (2)

- Anaerop üretilen *Haemophilus* için **X faktörüne** gerek yoktur. Üremeyi kamçılayan bu madde demirli solunum enzimlerinin sentezinde kullanılır.
- **V faktörü** çeşitli bitki ve hayvan dokularında da vardır. Başta stafilokoklar olmak üzere birçok bakteri de sentezler. 120°C de 30' da inaktive olur.
- Çoğu hemoliz yapmaz. R ve S koloni değişimi var.
- **Kuruluğa, dezenfektanlara, ısıya dayanıksızdır.**
- Penisilin ve ampisiline dirençli suşlar β laktamaz yaparlar. **55°C de 30 dakikada ölür.**
- Balgamda kurursa uzun süre canlı kalabilir.

Haemophilus influenzae (3)

- Kapsül maddesine göre a, **b**, c, d, e, f diye 6 serovara ayrılır. Kapsülü polisakkarit yapıdadır.
- Somatik antijenleri de vardır.
- Biyokimyasal özelliklerine göre de I, II, III, IV, V, VI diye 6 biyovara ayrılmıştır.
- **Ekzotoksin yapmaz.** Kültür süzüntüleri yüksek miktarda enjeksiyonla hayvanlara verilince toksik etki gösterir.
- **Kapsülsüz şekilleri ÜSY florasında bulunabilir.**

Virulans faktörleri

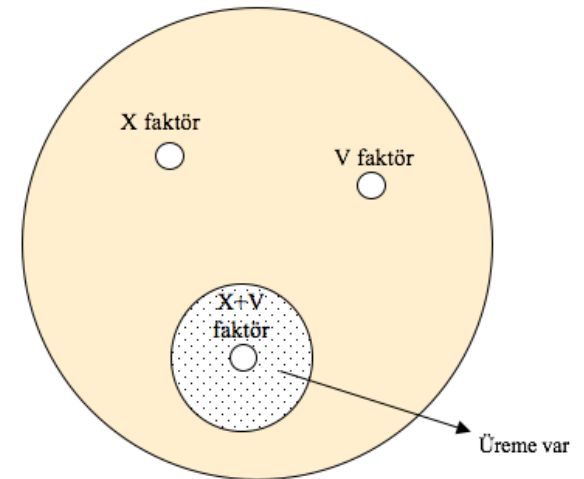
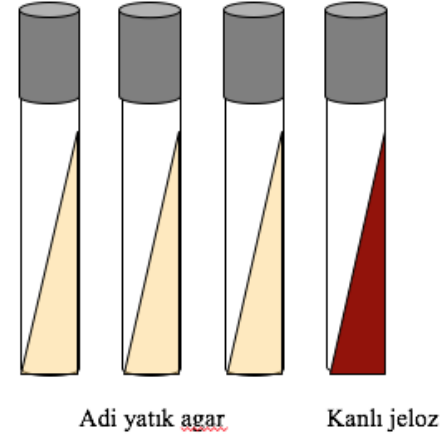
- **Kapsül polisakkariti:** Poliribozil ribitol fosfat (PRP) yapısındadır. Antifagositer özelliktedir. *H.influenzae* tip b 'nin en önemli virulans faktörüdür.
- **Membran lipooligosakkariti:** E.coli'ninkine benzer ancak daha az toksik. Bakterinin tutunması, yayılması ve solunum yolunun silli epitelinin paralizinde rol oynayabileceği düşünülüyor.
- **Ig A proteaz:** Salgısal antikorları inaktive ettiği düşünülüyor.

H.influenzae'nin Yaptığı Hastalıklar

- 1-*H.influenzae* menenjit: 3 yaşından küçük çocuklarda . Prodrom dönemi daha uzun ve ÜSYE belirtileri daha belirgindir. Siyah ırkta yaygındır.
- 2-ÜSY ile ilgili infeksiyonlar:Nazofarınjit, sinüzit, orta kulak iltihabı, kana geçip bakteremi, menenjit ve nadiren eklemlere yerleşip artrit yapabilir.
- 3- *H.influenzae* pnömonisi ve bronkopnömonisi.
- 4- Akut bakteriyel epiglottit :2-5 yaş arası çocukta ve beyaz ırkta fazla. Tıkanma ve arrest olabilir.
- 5- Selülit: 2 yaş altında, sıklıkla yüz ve ensede.
- Süt çocuklarında seyrek olarak laringo trakeit.

X ve V faktörüne gereksinimin araştırılması

- **1.** 3 adet adi yatık ve 1 kanlı jeloz besiyeri kullanarak.
- **2.** Stafilocoklarla süt anne belirtisinin ortaya konmasıyla.
- **3.** X ve V faktörünü içeren diskler kullanarak



Tedavi ve Korunma

- 1970'e kadar primer tedavi ilacı **ampisilindi**. 1974 de buna karşı direnç saptanmış. Bugün % 5-50. Mekanizma plazmit aracılı β laktamaz üretimi ile dir.
- Bakteri eritromisine de dirençli.
- Son yıllarda **asetil transferaz** enzimi aracılı kloramfenikol direnci de bildiriliyor.
- Tedavide **3. kuşak sefalosporinlerin kullanımı ön plana çıkmıştır** (Sefaperazon, seftriakson vs.). Bunun yanında rifampisin, gentamisin, tobramisin, amikasin, TMP-SMZ, ampisilin/sulbaktam kullanılıyor.

H.influenzae infeksiyonuna karşı korunmada uygulanabilecek yöntemler:

- **1- Aktif immünizasyon:** Aşılarla sağlanır. 1970 de hazırlanan PRP aşı ancak 24 aydan büyük çocuklarda yeterli bağışıklığı sağlamıştır. 18-24 ayda az. Antijeniteyi artırmak için çeşitli proteinlerle konjuge aşılar hazırlanmıştır. **Günümüzde PRP-D , Hb-OC, PRP-OMP, PRP-T** aşıları kullanılıyor.
- **2- Pasif immünizasyon için immunoglobulin:** Günümüzde pek kullanılmayan bir yöntem. 4. aydan itibaren yeni doğana yapılabilir. 6. ve 10. ayda tekrarı gerekir.
- **3- Kemoproflaksi** Rifampisin => 20 mg/kg/gün ve max. 600 mg/gün olarak uygulanabilmektedir.

Haemophilus ducreyi => Yumuşak şankır, **Ulcus molle**

- Küçük kokobasildir, bazen çomakcık şeklindedir.
- Sporsuz, hareketsiz, kapsülsüzdür .0.6 - 2 mikr.
- Gram(-) dir. Çoğu kez kutupsal ve kolay boyanır.
- Aeroptur. Üremede **X faktörüne** gereksinim duyar. İlk izolasyonda serum veya kan da gerekir.
- Kanlı jelozda 24 h de küçük, griye çalan, parlak, yuvarlak ve düz koloni yapar. 2-3 günde ince bir hemoliz zonu oluşur.Kolonileri dokununca kayar.
- Fiziksel etki ve kimyasal maddelere çok dayanıksızdır. Kültürünün saklanması güçtür (7-10 gün).

H. ducreyi'nin elektron mikroskopu görünümü



Image source: Bob Munson, Ohio State University
http://wishart.biology.ualberta.ca/BacMap/cgi/getSpeciesCard.cgi?accession=NC_002940

Yaptığı hastalık:

- Cinsel ilişki ile bulaşan yumuşak yara (yumuşak şankır, şankroit, ulcus molle) hastalığını yapar. Erkeklerde daha fazla olmak üzere dünyanın her tarafında görülür. Belirti vermeyen kadınlar hastalığın yayılmasında önemlidir.
- 1-3 günlük kuluçka dönemi var. Sonra cinsel organ deri ve mukozası üzerinde önce papül (sert kabaklılık) ortaya çıkar, ardından püstül oluşur. Püstül yırtılıp kenarları düzensiz, yumuşak tabanlı yara haline dönüşür. Taban nekrotik, gri irinli ağrılı. Başlagıçtan 4-5 gün sonra bölgesel lenf bezleri şişer (%50) ve fistülize olur. Bağışıklık meydana gelmez. 10-15. günde aşırı duyarlılık oluşur.

H.ducreyi'de Tanı: Klinik bulgularla beraber boyalı preparat büyük önem taşır.

- 1. Yara tabanından veya ateşli lenf ganglionlarından materyal alınıp boyanır.Önemlidir.
- 2. Kültür yapılabilir, ancak oldukça zordur.
- 3. Yumuşak yara kuşkulanan her hastada Giemsa veya karanlık alan incelemesi ile sifilis etkeni *Treponema pallidum* aranmalıdır.
- 4. Allerjik tanının daha çok geçirilmiş infeksiyon veya kronikleşmiş vaka tanısında önemi vardır. Deri içi testi yapılır. (İto-reenstierna testi).
Ölü bakt.süsp. => 0.1 ml deri içine => 48 saatte 1 cm. çapında papül oluşur.

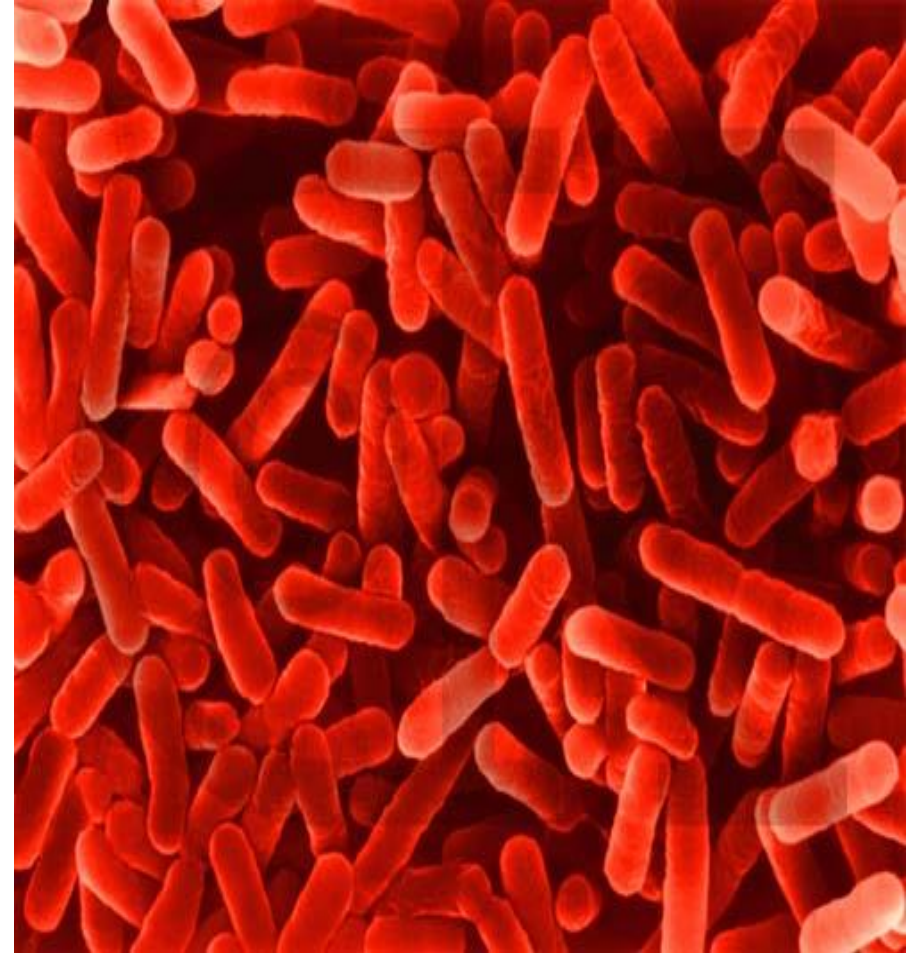
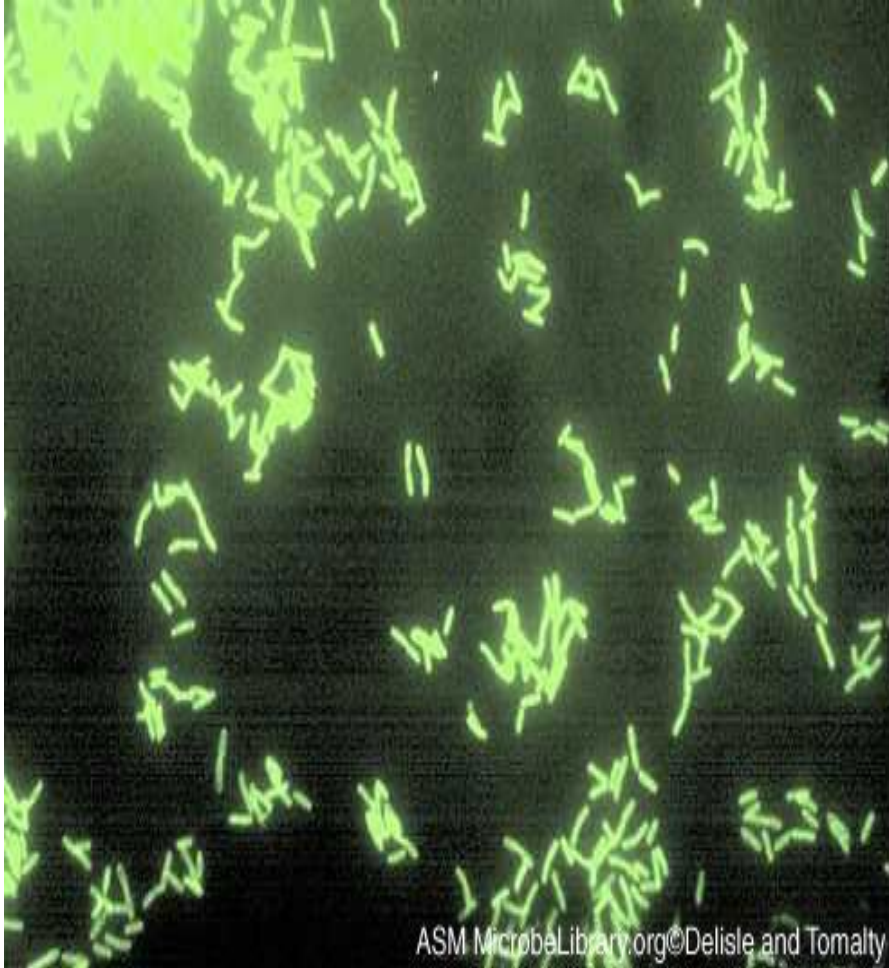
Pasteurella multocida (septica)

- Küçük kokobasildir, sporsuz, hareketsizdir.
- Bipolar olarak iyi boyanırlar, **Gram (-)** dirler.
- Jeloz kolonileri ışıktta röfle verir, hemoliz yapmazlar, özel kokuludurlar.
- Tavşan, fare, at, koyun, kedi, köpek, kuş cinsi hayvanlar duyarlıdır.
- Bakteriler mukozalardan girip, kana yayılıp, çeşitli organlara yerleşir, çoğalırlar. Otolize olunca açığa çıkan **endotoksin** ile hastalık oluştururlar. İnsanda seyrek olarak hastalık yaparlar. Özellikle kuş cinsi hayvanlarda **tavuk kolerası** denen kanlı sürgünün ön planda olduğu hastalığı oluştururlar.

Legionella

- Çomakcık, flamanlı görünümde (2-20 mikron boy) sporsuz, hareketsiz, Gram (-)'dirler.
- 0-63° C arası ısıda yaşayabilirler.
- Bu genus içinde 30 tür, 3 alt tür vardır. Hepsi insanları infekte edebilir.
- Üretmek için zengin besiyerlerine bile ilave maddelerin konması gerek (İsovital X, L-sistein, hemoglobin, Fe tuzları vs.).
- İlk izolasyonda embriyolu yumurta sarı kesesi ve kobay inokülasyonunda daha kolay ürerler.
- Türlerin çoğu çevre, su ve ıslak topraktan izol.ed.

Legionella DİF ve elektron mikroskobu görüntüleri



Legionella pneumophila

- İlk defa 1977 de izole edildi. Yaptıkları hastalığın genel ismi Legionellosis'dir.
- Fakültatif hücre içi mikroorganizmadır. Sularda + 4° C de 1 yıl, 25° C de 4 ay canlı kalır. Klora toleranslıdır. 14 serogrubu var. (1, 4, 6 en sık).
- Eritromisin, klaritromisin, rifampisin ve kinolonlar etkilidir.
- **Lejyoner hastalığı**=> Kuluçka süresi 2-10 gün ve pnömonili .
Pontiac hastalığı=> Kuluçka süresi 24-48 saat ve pnömonisiz, ateşli, kas ağrılı, genel infeksiyon.

Lejyoner hastalığı

- Hastalık kırıklık, baş, kas ve eklem ağrıları ile başlar. Ateş titreme ile yükselir. Kuru öksürük , yan ve karın ağrısı ile mide-barsak bozukluğu görülür.
- Öksürük giderek yumuşar. İyileşme genellikle 10 günde ateş düşerek olur. Tedavisiz olgularda ölüm yüksek. Tedavide % 10-20. Özellikle nozokomiyal infeksiyonda, geç başlanan tedavide **ölüm % 50.** Tedaviye yanıt 3-5 günde ortaya çıkar. (14 gün kul.)
- Bulaşma aerojen yolla kontamine damlacık solunması ile olur. **İnsandan insana bulaş kanıtı yok.**
- Su soğutma kuleleri, havalandırmalar, duş başlıkları, çeşmeler infeksiyon kaynağıdır.

Lejyonelloziste tanı ve sağaltım

- Gümüřleme boyası veya biyopsi örneğinin **DİF** ile incelenmesi **hızlı tanı** sağlar.
- **Kültürden izolasyon güçtür**, doku örneđi gerekir.
- DNA probları kullanılarak **PCR** uygulanmakta.
- Serolojinin tanı değeri sınırlıdır. Akut hastalık tablosunda **1/256 üzeri titre** infeksiyonu destekler.
Sağaltım: Antibiyotik kullanımını mutlak gereklidir. Kökenlerin çoğu **β laktamaz** oluşturduğundan **penisilin etkisizdir**. Seçilecek ilaçlar makrolidlerdir (Eritromisin, azitromisin, klaritromisin). Hasta eritromisini tolere edemezse doksisiklin kullanılmalı.

**Sert vücutlu, sarmal, hareketli ,Gram (-)
bakteriler**

Campylobacter'ler
Helicobacter pylori

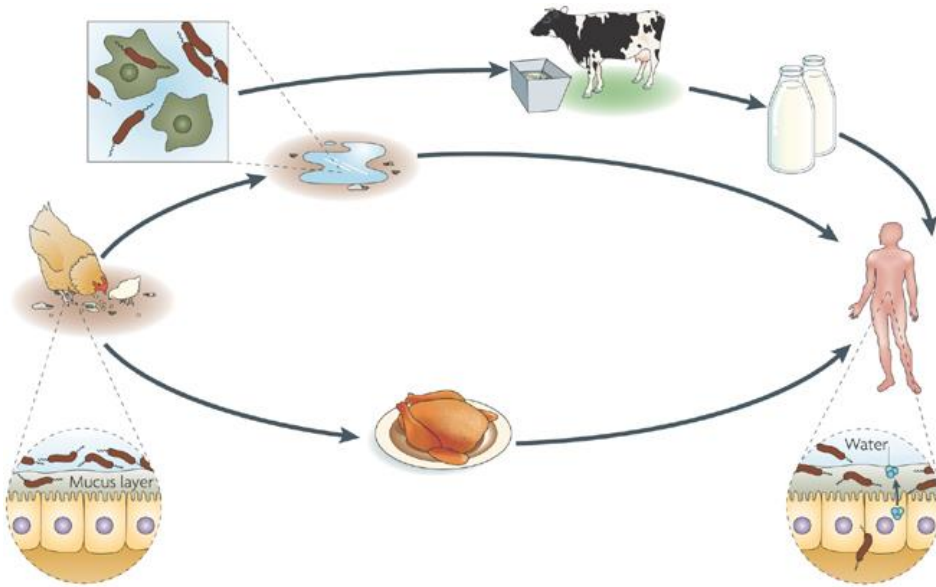
Campylobacter

- Silindir biçiminde, virgöl, S veya kuş kanatları görünümünde çomaklardır. **0.3-0.6 mik.** boyunda, oksidaz ve katalaz pozitifdir. Mikroaerofiliktirler.
- Campylobacter türleri, çeşitli evcil ve yabani hayvanların normal bağırsak florasında bulunmakta ve bu hayvanlarda enterik enfeksiyonlar ve genital sistem enfeksiyonlarına neden olmaktadır.
- Termofilik Campylobacter'ler grubunda incelenen *Campylobacter jejuni*, *C. coli* ve *C. lari* türleri, dünyanın pek çok bölgesinde insan ve hayvanlarda bakteriyel enterik enfeksiyonlarının en sık rastlanan nedenleri arasında yer almaktadır.

- *Campylobacter fetus subsp.fetus*: Koyunlarda ve bazen sığırlarda düşüklere yol açan infeksi. yapar. Bulaşma oraldir.İnsanda tromboflebit, endokardit, artrit, meningoensefalit, kolesistit, perikardit daha az olarak da ishal ve septik düşük yapar.
- *Campylobacter fetus subsp.veneralis*: Sığırlarda düşük ve kısırlığa yol açar. Bulaşma cinsel yolla.
- *Campylobacter jejuni*: Besinlerle bulaşır. İnsanda akut karın ağrılı ishal yapar. İnkübas.16-48 saat .

Campylobacter jejuni:

- Kanatlı hayvanlardan en sık izole edilen tür *Campylobacter jejuni*'dir.
- Daha çok çocuklarda, apandisite benzer karın ağrısı, yüksek ateş, kanlı-pürülan diyare ile seyreden bir enterokolit oluşturur.
- İnkübasyon periyodu 2-5 gün kadardır. Bir iki günlük iştahsızlık, kırgınlık, halsizliğin arkasından intestinal semptomlar başlar, ateş yükselir. Diyare, günde beş altı kez, patö kıvamda olabileceği gibi, tamamen sulu veya kanlı pürülan olabilir.
- Her üç şekli de aynı hastada görmek mümkündür.



Nature Reviews | Microbiology

- *C. jejuni* izolasyonunda antibiyotik içeren sıvı besiyerinde zenginleştirme işlemi uygulanmakta ve mikroaerofil koşullarda (%5 O₂, %10 CO₂, %85 N atmosferinde) inkübasyon yapılmaktadır.
- 0.45 µm. lik filtrelerden süzüp ekim yapmak izolasyonu kolaylaştırır.

- Ender olarak bakteriyemi yapabilir. Campylobacter'lerin ayrıca *endokardit, *septik artrit, *menenjit, *abse, *salpinjit, *Reiter sendromu, *hemolitik üremik sendrom, *prematüre doğum, *abortus, neonatal sepsis nedeni olabileceği bildirilmiştir.
- Tedavide öncelikle hastanın su ve elektrolit kaybının giderilmesi gerekir.
- 5-7 gün süreli antibiyotik tedavisi uygulanır. Eritromisin birinci seçenektir. Antibiyotikler hastalığın devam süresini kısaltır.
- Hiç antibiyotik verilmezse diyare ve ateş 1-2 hafta sürebilir.
- Ölüm çok enderdir. Ancak immün yetersizliği olanlarda intestinal kanal dışı yerleşime bağlı olarak ölüm görülebilir.

Helicobacter pylori



<http://www.saglikvakti.com/wp-content/uploads/Helicobacter-pylori.jpg>

Helicobacter pylori' nin tarihçesi:

- Avustralyalı tıp doktoru **Barry Marshall** (1982 yılında kendisini denek yaparak mide ülserinin nedeni konusundaki teorileri yıkmaya çalışan kişi) *Helicobacter pylori* bakterisinin kültürünü yutarak bu bakterinin akut gastrite neden olduğunu kendi üzerinde gösterdi.
- Kendisiyle birlikte Patolog arkadaşı **Robin Warren**'ı bu fikre getiren olay **takip ettikleri hemen hemen tüm gastrit, ülser ve mide kanseri hastalarının midesinde bu mikroorganizmaya rastlamış olmalarıydı.**
- Bu kadar aşırı asidik bir ortamda bir bakterinin yaşayamayacağı düşüncesiyle bilim dünyası bu açıklamaya şüphe ile yaklaşmıştı.
- Ancak geçen zaman bu iki arkadaşı haklı çıkardı ve sonunda **2005** yılında bu buluşlarından dolayı **Nobel Tıp ve Fizyoloji Ödülü** ile onurlandırıldılar.

Helicobacter pylori

- Ülser; mide veya duodenumun mide asidi ve sindirim sıvıları (örneğin: pepsin) tarafından harabiyeti sonucunda meydana gelen doku kaybıdır.
- Sözü edilen mide ve duodenum'daki (oniki parmak barsağı) iyi huylu yaralardır.
- Doku kaybı asit pepsinin etkisiyle daha derinlere inebilir ve yarayı meydana getirir.
- Birçok ülser *Helicobacter pylori*'nin varlığı ile meydana gelmektedir.

- Bu mikroorganizmanın varlığı duodenal ülserlerde %92 ye yakın oranla yüksek bulunmuştur.
- *Helicobacter pylori* saptanan, ancak ülser görülmeyen kişilerin bulunmasından dolayı, mikroorganizmanın varlığı yanında irsiyet gibi başka faktörlerin de olması gerektiği düşünülmektedir.
- *Helicobacter pylori* varlığının ülser yapması dışında *kronik gastrit* yaptığı kesinleşmiştir.
- *Helicobacter pylori*'in DSÖ tarafından 1994 den beri **Mide kanserlerine** yol açtığı kabul edilmektedir.

- Mide ülserlerine, duodenum ülserlerine nazaran daha az rastlanır.
- Duodenum ülserleri onbeş yaşından önce nadiren görülür. Mide ülserlerine nazaran rastlanma oranı 4 defa daha fazladır ve **erkeklerde kadınlardan daha çok** görülür.
- Mide ülserlerinin rastlanma oranı ise kadın ve erkeklerde eşittir. 40 yaşından önce seyrek rastlanır.

Ülserin nedenleri olarak;

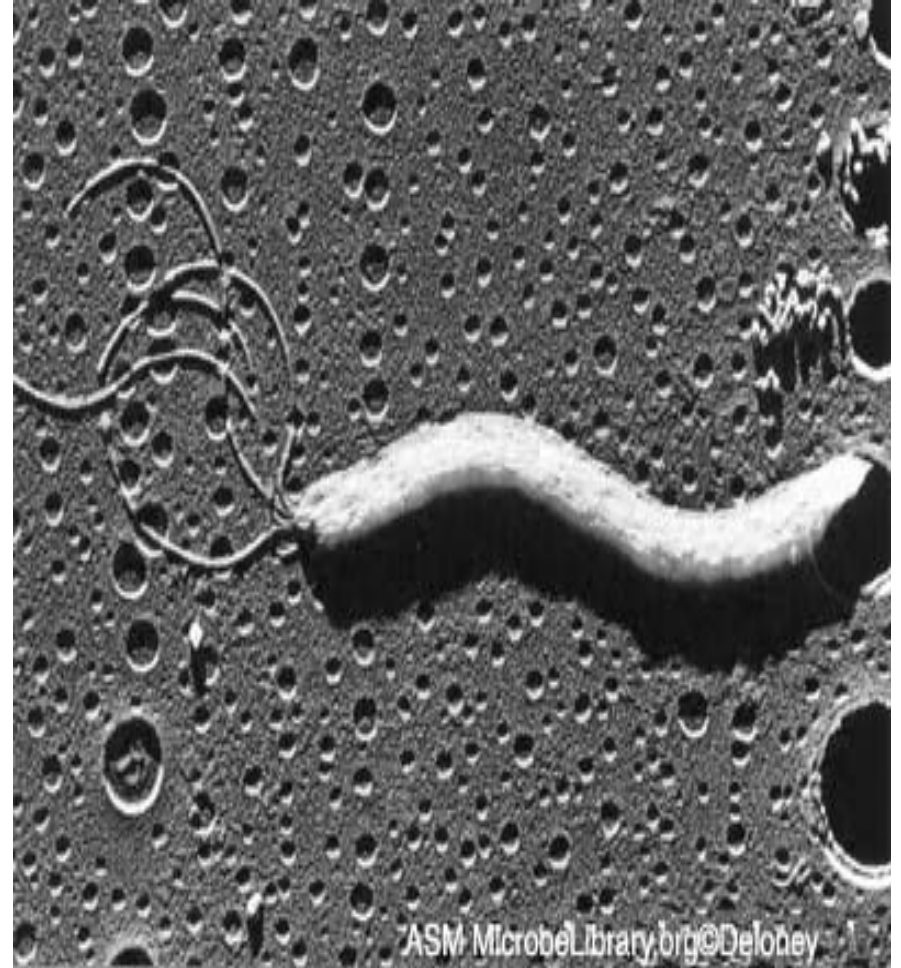
- *Helicobacter pylori* varlığı dışında
- *Düzenli NSAİ ilaçların (antiromatizmal ilaçlar, aspirin vb.) alımı.
- *Midenin en iç tabakası olan mukozanın bütünlüğünü sağlayan koruyucu faktörler (mukus, bikarbonat, kan akımı) ile agresif faktörler (asit, pepsin, safra tuzları, pankreas enzimleri) arasındaki dengenin bozulması da gösterilmektedir.

Bu dengeyi bozan risk faktörleri:

- Günde yarım paketten fazla sigara içimi
- İlaçlar (steroid türevi ilaçlar ile yüksek doz, uzun süreli tedavi)
- Stres
- Sosyo ekonomik durum
- Aşırı baharatlı besinler
- Alkol, kafein
- Ailevi ülser öyküsü

Helicobacter pylori

- Kılıflı, polar, demet halinde 4 flagelası var.
- **Üreaz ve katalazı var.**
- Aksial flamanı yoktur.
- Optimal hareketini viskoz ortamda gösterir.
- Mikroaerofildir. 37° C de, % 10 CO2 de, % 5-70 O2 de optimal üreme gösterir.



Electron Micrograph of *H. pylori*. From the [ASM Microbe Library](https://asm.org/microbelibrary)

Hastalık oluşumu:

- Duodenal ülserde % 90 gastrik ülserde % 70-80 pozitifdir.
- Hareketi ile mukus bariyerini aşar, **üreaz** enzimi ile üreyi amonyağa parçalayıp **nötr pH** oluşturur. **Fosfolipaz** enzimi ile hücre yüzeyinin hidrofobik bariyerini kaldırır. Flagellası ile mukus içinde hareketini sağlar ve yerleşir.

Tanı :

- **İnvaziv yöntemler:**

1. Histolojik yöntem.
2. Kültür. Sensitivite düşük, ancak en güvenilir y.
3. Biyopsiye üreaz testi 20 dak.- 1 saat arası sonuç.
4. Biyopsiden PCR.

- **Noninvaziv yöntemler:**

5. Serolojik testler.
6. Üre nefes testi

Direnç ve Tedavi:

- Glikopeptidlere, nalidiksik aside, sulfonamidlere, nistatine, trimetoprime, sikloheksimide doğal olarak dirençlidir.
- Önceleri klasik tedavi yaklaşımı : Bizmutlu bileşik + Nitroimidazol + Tetrasiklin veya amoksisilin => % 80 eradikasyon şeklinde idi.
- Lansoprazol (bir proton pompa inhibitörü) + Klaritromisin+Amoksisilin /Metronidazol => Tedavi süresi 10 -14 gün.
- Tedavi başarısında makrolid grubu (klaritromisin, roksitromisin vb.)* direnci önemli.